

(11) *Número de Publicação:* PT 92242 B

(51) *Classificação Internacional:* (Ed. 6)
C07C217/48 A A61K031/135 B

(12) *FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO*

(22) <i>Data de depósito:</i> 1989.11.09	(73) <i>Titular(es):</i> ELI LILLY AND COMPANY LILLY CORPORATE CENTER, 307 EAST MCCARTY STREET INDIANAPOLIS, INDIANA 46285 US
(30) <i>Prioridade:</i> 1988.11.14 US 270177	
(43) <i>Data de publicação do pedido:</i> 1990.05.31	(72) <i>Inventor(es):</i> RAY WARD FULLER US DAVID WAYNE ROBERTSON US DAVID TAIWAI WONG US
(45) <i>Data e BPI da concessão:</i> 02/95 1995.02.08	(74) <i>Mandatário(s):</i> JORGE BARBOSA PEREIRA DA CRUZ RUA DE VÍTOR CORDON 10-A 3/AND. 1200 LISBOA PT
(54) <i>Epígrafe:</i> PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE UM ANÁLOGO DE FLUOXETINA	
(57) <i>Resumo:</i>	

[Fig.]

92.242



ELI LILLY AND COMPANY

"PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE UM ANALOGO DE FLUOXETINA"

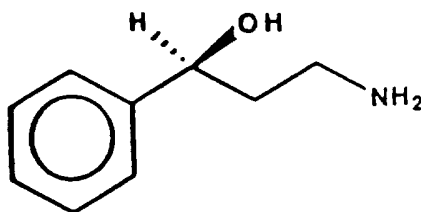
=====

MEMÓRIA DESCRITIVA

Resumo

O presente invento diz respeito a um processo para a preparação de (S)-fluoxetina, e de seus sais e solvatos farmacêuticamente aceitáveis, capazes de inibir a absorção de serotonina.

O processo consiste, por exemplo, em se gerar o análogo de (S)-3-amino-1-fenil-1-propanol:



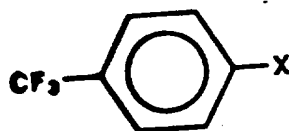
ou de uma sua forma protegida no amino, a fim de deslocar o grupo separável X de um composto de fórmula:

BAD ORIGINAL



~~Handwritten signature~~

- 2 -



se removerem quaisquer grupos protectores de amino que possam estar presentes no produto, e se salificar ou solvatar conforme apropriado.



Este invento diz respeito a um novo análogo de fluoxetina tendo propriedades inesperadamente vantajosas.

Durante a última década, a relação entre a absorção de monoamina e uma variedade de doenças e condições tem sido apreciada e investigada. Por exemplo, o sal hidrocloreto de fluoxetina (dl-N-metil-3-[4-(trifluorometil)fenoxi]-3-fenilpropilamina) é um inibidor selectivo da absorção de serotonina (5-hidroxitriptamina). O hidrocloreto de fluoxetina é comercializado para o tratamento da depressão. Este composto é, entre muitos, revelado nas Patentes dos E.U.A. Números 4.016.695, 4.194.009, e 4.314.081 como sendo um bloqueador potente, selectivo da absorção de serotonina.

A fluoxetina é um racemato de duas formas enantioméricas. A actividade biológica e farmacológica de cada enantiómero tem sido demonstrada ser essencialmente a mesma; ver Robertson et al., J. Med. Chem., 31, 1412 (1958).

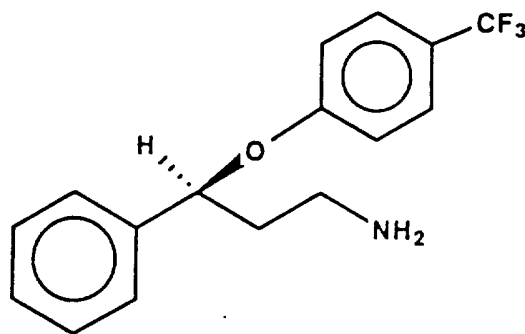
Norfluoxetina [3-(4-trifluorometilfenoxi)-3-fenilpropilamina] é um metabolito de fluoxetina e é conhecida por bloquear a absorção de monoamina, especialmente serotonina. Ver Patente dos E.U.A. Numero 4.313.696. A norfluoxetina tem sido apenas avaliada como racemato, e visto que é um metabolito de fluoxetina, acredita-se que este composto contribua em parte para a actividade biológica observada após a administração crónica de fluoxetina. Visto que a proporção eudísmica relativamente à fluoxetina, isto é, a proporção de afinidades ou actividades dos seus dois enantiómeros, é aproximadamente uma unidade, o critério convencional poderia sugerir que os enantiómeros individuais de norfluoxetina poderiam ter de maneira semelhante actividades equivalentes. Nós descobrimos inesperadamente que o enantiómero



~~Handwritten signature~~

(S) de norfluoxetina é substancialmente mais activo do que o seu cognato (R).

Deste modo, este invento fornece o composto (S)-norfluoxetina



e seus sais e solvatos farmacêuticamente aceitáveis.

Também fornece um método para inibir a absorção de serotonina em mamíferos que compreende a administração a um animal que necessita de neuro-transmissão aumentada de serotonina de uma quantidade eficaz de (S)-norfluoxetina ou de um seu sal ou solvato farmacêuticamente aceitável.

São ainda fornecidas por este invento as formulações farmacêuticas que compreendem como ingrediente activo (S)-norfluoxetina, ou um seu sal ou solvato farmacêuticamente aceitável, associado com um ou mais veículos, diluentes, ou excipientes farmacêuticamente aceitáveis para esse fim.

Este invento inclui os sais farmacêuticamente aceitáveis de (S)-norfluoxetina. Visto que a (S)-norfluoxetina é uma amina, é de natureza básica e deste modo reage com qualquer



número de ácidos inorgânicos e orgânicos de modo a formar sais de adição de ácidos farmacologicamente aceitáveis. Ácidos normalmente empregados para formar tais sais incluem ácidos inorgânicos tais como ácido clorídrico, bromídrico, iodídrico, sulfúrico e fosfórico, bem como ácidos orgânicos tais como ácido para-tolueno-sulfônico, metano-sulfônico, oxálico, para-bromofenil-sulfônico, carbônico, succínico, cítrico, benzoico e acético, e ácidos inorgânicos e orgânicos afins. Tais sais farmacologicamente aceitáveis incluem sais sulfato, pirossulfato, bissulfato, sulfito, bissulfito, fosfato, mono-hidrogenofosfato, di-hidrogenofosfato, metafosfato, pirofosfato, cloreto, brometo, iodeto, acetato, propionato, decanoato, caprilato, acrilato, formato, isobutirato, caprato, heptanoato, propiolato, oxalato, malonato, succinato, suberato, sebacato, fumarato, maleato, butino-1,4-dicato, hexino-1,6-dicato, benzoato, clorobenzoato, metilbenzoato, dinitrobenzoato, hidroxibenzoato, metoxibenzoato, itálico, tereftalato, sulfonato, xileno-sulfonato, fenilacetato, fenilpropionato, fenilbutirato, citrato, lactato, β -hidroxibutirato, glicolato, maleato, tartarato, metano-sulfonato, propano-sulfonato, naftaleno-1-sulfonato, naftaleno-2-sulfonato, mandelato, hipurato, gluconato, lactobionato e sais análogos. Os sais farmacologicamente aceitáveis preferidos incluem aqueles que são formados com ácidos minerais tais como ácido clorídrico e ácido bromídrico, e especialmente aqueles formados com ácidos orgânicos tais como ácido fumárico e ácido maleico.

Os sais farmacologicamente aceitáveis de (S)-norfluoxetina podem também existir como solvatos variados, tais como com água, metanol, etanol, dimetilformamida e afins. Misturas de tais solvatos podem também ser preparadas. Os hidratos são particularmente úteis, especialmente aqueles do sal maleato de (S)-norfluoxetina. O hemidrato de maleato de (S)-norfluoxetina é particularmente útil devido às suas propriedades cristalinas.

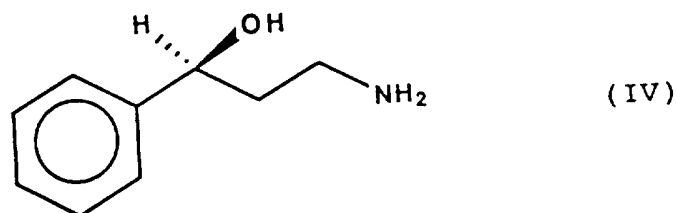
A (S)-norfluoxetina pode ser preparada por qualquer de um número de métodos geralmente conhecidos nesta técnica. Por exemplo, existem vários métodos revelados na literatura para a produção do racemato de norfluoxetina, ver Patente dos E.U.A. 4.313.896. O racemato de norfluoxetina pode por sua vez ser resolvido nos seus componentes (S) e (R) por métodos padrão. Em particular, a norfluoxetina pode ser feita reagir com um agente de derivação quiral enantiomericamente puro, pode ser resolvida com base nas diferentes propriedades físico-químicas dos derivados diastereoméricos, e depois convertida nos dois enantiômeros separados de norfluoxetina. Um método particularmente preferido de levar a cabo esta derivação é análogo ao descrito em Robertson et al., J. Med. Chem., 31, 1412 (1988) em que a fluoxetina foi feita reagir com uma forma opticamente activa de 1-(1-naftil)-etil-isocianato de modo a formar um derivado de ureia de fluoxetina. Uma mistura semelhante de derivado de norfluoxetina pode ser separada através de cromatografia líquida de alta pressão nos diastereómeros individuais. Cada diastereómero individual, por sua vez, pode ser então hidrolisado até se obter os enantiômeros individuais de norfluoxetina.

Um método preferido para a preparação de (S)-norfluoxetina é semelhante ao Esquema 1 assinalado na referência Robertson et al. O (S)-(-)-3-cloro-1-fenil-propanol (II) encontra-se ou comercialmente disponível ou pode ser preparado por redução quiral da 3-cloropropiofenona. II pode ser transformado em (S)-3-amino-1-fenilpropanol (III). Embora esteja disponível um número de vias para converter o intermediário clorato no composto amino, o método preferido é a transformação do clorato num intermediário ftalimida N-substituída que pode ser transformado no desejado intermediário amino primário III. Esta sequência reaccional é uma síntese de Gabriel em que o sal de potássio de ftalimida é feito reagir com (S)-(-)-3-cloro-1-fenilpropanol, de

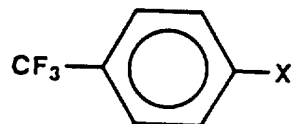
4

preferência na presença de um solvente não reactivo tal como dimetilformamida ou dimetilsulfóxido, de modo a preparar-se o intermediário (S)-3-ftalimido-1-fenilpropanol. O intermediário ftalimido pode ser hidrolizado de modo a obter-se o desejado intermediário amino III. Contudo, para evitar a possível racemização do intermediário, o intermediário ftalimida é de preferência tratado com hidrazina num solvente não reactivo tal como etanol de modo a obter-se o desejado intermediário (S)-3-amino-1-fenilpropanol III. Este último composto pode então ser feito reagir com hidreto de sódio em dimetilsulfóxido ou em algum outro solvente não reactivo tal como dimetilacetamida de modo a gerar o alcóxido o qual, após tratamento com 4-cloro- ou 4-fluoro-benzotrifluoreto, origina uma substituição aromática nucleofílica fácil de modo a obter-se (S)-norfluoxetina.

Deste modo, num modelo de realização do presente invento, é fornecido um processo para a preparação de (S)-norfluoxetina, ou de um seu sal ou solvato farmacêuticamente aceitável, que compreende a geração do anião de (S)-3-amino-1-fenil-1-propanol (IV):



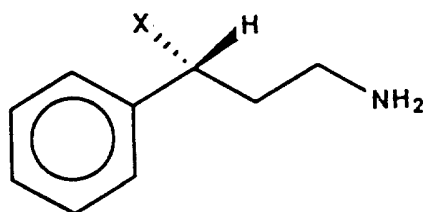
ou de uma sua forma apropriada protegida no amino, a fim de deslocar o grupo separável X de um composto de fórmula (V):



(V)

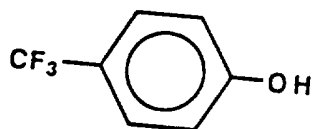
a remoção de quaisquer grupos protectores de amino que possam estar presentes, e a salificação ou solvatação conforme apropriado.

O novo enantiômero do invento pode também ser preparado por deslocamento do grupo separável X de um isômero (R) de fórmula (VI):



(VI)

onde X é um grupo separável, ou uma sua forma protegida no amino, com o aneló gerado a partir do composto de fórmula (VII):



(VII)

a remoção de quaisquer grupos protectores de amino que possam estar presentes no produto, e a salificação ou solvatação conforme apropriado.



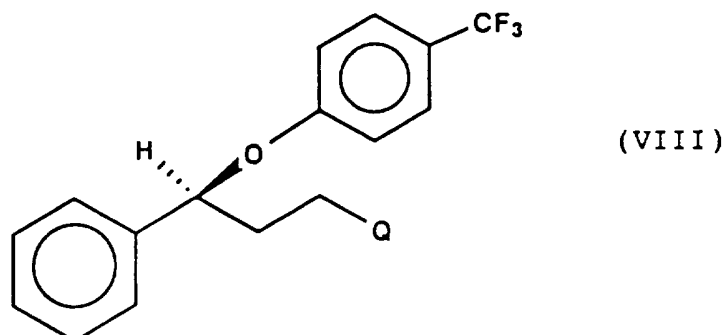
Grupos protectores de amino típicos que podem ser mencionados são derivados acilo ou benzilo, que podem ser formados e removidos de uma maneira convencional. Os grupos amino podem também ser protegidos por formação de um sal de adição de ácidos.

X é de preferência halo, tal como fluoro, cloro ou bromo. O anão é de preferência gerado utilizando hidreto de sódio. O deslocamento do grupo separável é de preferência efectuado a temperaturas desde 50 até 100°C. São preferidos solventes polares apróticos, especialmente dimetilsulféxido.

O isómero (R) de fórmula (VI) pode ser preparado por reacção do enantiómero apropriado de 3-amino-1-fenil-1-propanol com agentes de halogenação tais como SOCl_2 , a fim de preparar compostos em que X é halo, com brometo de tosilo ou cloreto de mesilo de modo a preparar um composto em que Q é tosilo ou mesilo. Qualquer solvente orgânico inerte adequado tal como tetra-hidrofurano cloreto de metileno pode ser usado para efectuar o deslocamento. A temperatura de reacção adequada pode variar desde 20 até 100°C.

O composto do invento pode também ser preparado por aminação de um composto da fórmula (VIII):

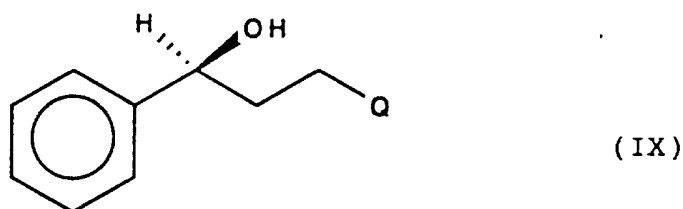
BAD ORIGINAL



em que Q é um grupo separável adequado, tal como halo ou tosiloxi.

A aminação pode ser efectuada por reacção com amoníaco dissolvido num solvente adequado tal como etanol ou água, ou por reacção com azeto de sódio seguido por redução utilizando, por exemplo, trifenilfosfina ou hidrogénio nascente. Solventes orgânicos inertes adequados tais como etanol podem ser utilizados para efectuar a conversão. As temperaturas de reacção adequadas para a reacção variam desde 20 até 100°C.

Os compostos de fórmula (VIII) podem ser preparados através da reacção do anião dum composto de fórmula (IX):



por exemplo com hidreto de sódio, e levando a cabo um deslocamento nucleofílico com o composto de fórmula (V).

Os sais de adição de ácidos farmacologicamente aceitáveis do invento são tipicamente formados por reação de (S)-norfluoxetina com uma quantidade equimolar ou excesso de ácido. Os reagentes são geralmente combinados num solvente mútuo tal como éter dietílico ou benzeno, e o sal separa-se normalmente por precipitação da solução dentro de cerca de um minuto até 10 dias, e pode ser isolado por filtração.

A (S)-norfluoxetina de acordo com o invento é substancialmente isenta de, i.e., está associada com menos do que 10%, de preferência menos do que 7%, com maior preferência menos do que 5%, em peso, do isómero (R) correspondente.

O exemplo seguinte ilustra também o composto do presente invento e os métodos para a sua preparação. O exemplo não tem de maneira nenhuma intenção de limitar o âmbito deste invento e portanto não deve ser interpretado desse modo.

EXEMPLO 1

(S)-Norfluoxetina

A. Preparação de (S)-3-ftalimido-1-fenilpropanol

A uma solução de 470 mg de (S)-(-)-3-cloro-1-fenilpropanol em 4 ml de dimetilformamida adicionaram-se 612 mg de ftalimida potássica em 4 ml de dimetilformamida. A mistura foi aquecida a 100°C durante 6 horas, deixada arrefecer até à temperatura ambiente, e agitada de um dia para o outro. A mistura foi filtrada, o filtrado diluído com água, e a solução extraída com acetato de etilo. A camada orgânica foi lavada uma vez com água, uma vez com hidróxido de sódio 0,2 N, novamente uma vez com água,

e uma vez com uma solução saturada de cloreto de sódio, seca sobre sulfato de sódio e concentrada in vacuo de modo a obter-se um óleo opaco que solidificou. A cristalização a partir de acetato de etilo/hexanos forneceu 350 mg do intermediário em epígrafe sob a forma de um pó branco, p.f. 80 - 82,5°C.

Análise para $C_{17}H_{15}NO_3$:

Calculado: C, 72,56; H, 5,38; N, 4,98;

Encontrado: C, 72,57; H, 5,40; N, 4,96.

B. Preparação de (S)-3-amino-1-fenil-1-propanol

A uma solução de 4,046 g de (S)-3-ftalimido-1-fenil-1-propanol em 100 ml de etanol adicionaram-se 2,5 ml de hidrazina anidra. A mistura foi aquecida até ao refluxo sob uma atmosfera de azoto durante 3,5 horas, arrefecida até à temperatura ambiente, e deixada a agitar de um dia para o outro. O precipitado resultante foi removido por filtração e o filtrado concentrado in vacuo. O óleo resultante foi tratado com éter dietílico e 25 ml de hidróxido de sódio 5 N. As camadas foram separadas, e a camada orgânica foi seca sobre sulfato de sódio concentrado in vacuo para fornecer 1,92 g de um óleo opaco. Duzentos miligramas deste óleo foram tratados com ácido oxálico em acetato de etilo e cristalizados a partir de acetato de etilo/metanol para fornecer 210 mg do intermediário em epígrafe sob a forma do sal oxalato, p.f. 161 - 162°C.

Análise para o sal oxalato: $C_{11}H_{15}NO_5$:

Calculado: C, 54,77; H, 6,27; N, 5,81;

Encontrado: C, 54,96; H, 6,15; N, 5,79.

C. Preparação de (S)-norfluoxetina.

A uma pasta de 424 mg de hidrato de sódio a 60% em óleo em 10 ml de dimetilacetamida foram adicionados 1,74 g de (S)-3-
-necino-1-fenil-1-propanol em 40 ml de dimetilacetamida. A mistura
foi aquecida a 70°C durante 10 minutos. O 4-fluorobenzotrifluore-
to (1,54 ml) foi adicionado a uma mistura reaccional e a solução
aquecida a 100°C durante 3 horas. A mistura foi vertida em água
com gelo e extraída em éter dietílico. O extracto orgânico foi
lavado três vezes com água, uma vez com uma solução saturada de
clorato de sódio, seca sobre sulfato de sódio e concentrada in
vacuo para fornecer 2,96 g de um óleo amarelado. O óleo foi purifi-
cado por cromatografia líquida de alta pressão sobre gel de
sílica eluindo com um gradiente de clorato de metileno até
metanol a 10% em clorato de metileno ao qual tinha sido adiciona-
do 0,5% de hidróxido de amónio. As fracções desejadas foram
combinadas e concentradas in vacuo para produzir 1,5 g do produto
em epígrafe sob a forma de um óleo âmbar. O resíduo foi dissolvi-
do em acetato de etilo e adicionou-se uma solução de 451 mg de
ácido oxálico. O precipitado resultante foi cristalizado a partir
de acetato de etilo/metanol de modo a fornecer 1,67 g do desejado
produto em epígrafe sob a forma do sal oxalato, p.f. 148 - 150°C.
Do mesmo modo foram preparados o hidrocloreto de (S)-norfluoxeti-
na (p.f. 128 - 130°C), o fumarato de (S)-norfluoxetina (p.f. 156
- 157°C), e o hemi-hidrato de maleato de (S)-norfluoxetina (p.f.
94 - 96°C) (neste caso a reacção entre o ácido e a base livre foi
efectuada em éter dietílico em vez de acetato de etilo e o
produto separado por cristalização a partir da mistura reaccional
após arrefecimento).

Análise para $C_{16}H_{16}F_3NO.HCl$ (hidrocloreto de (S)-norfluoxe-
tina):

Calculado: C, 57,93; H, 5,17; N, 4,22;

Encontrado: C, 57,86; H, 4,94; N, 4,15.

Análise para $C_{20}H_{20}F_3NO_5$ (fumarato de (S)-norfluoxetina):

Calculado: C, 58,39; H, 4,90; N, 3,41;

Encontrado: C, 58,63; H, 4,90; N, 3,57.

Análise para $C_{20}H_{20}F_3NO_5$ (hemi-hidrato do maleato de (S)-norfluoxetina, mas seco em blocos):

Calculado: C, 58,39; H, 4,90; N, 3,41;

Encontrado: C, 58,18; H, 4,76; N, 3,50.

O hemi-hidrato anteriormente referido foi cristalizado a partir de éter dietílico e mostrou conter 2,2% de água por análise termogravimétrica antes da secagem.

A cristalização do hemi-hidrato do maleato de (S)-norfluoxetina a partir de água forneceu o hidrato (1:1) do maleato de (S)-norfluoxetina cristalino, p.f. 97 - 101°C, calculado como tendo 3,6% de água por análise termogravimétrica.

A secagem do hemi-hidrato a 45°C durante uma hora num forno de vácuo forneceu o maleato de (S)-norfluoxetina anidro, p.f. 96 - 97°C, indicando a análise gravimétrica água numa quantidade de 0,02%.

De acordo com o mesmo procedimento partindo de (R)-(+)-3-cloro-1-fenil-1-propanol, foi preparada a (R)-norfluoxetina. O sal maleato de (R)-norfluoxetina tinha um ponto de fusão de 95 - 97°C.

A (S)-norfluoxetina e os seus sais e solvatos farmacêuticamente aceitáveis são úteis para a inibição da absorção de serotonina. Deste modo, outro modelo de realização do presente

invento é o método para inibir a absorção de serotonina em mamíferos que compreende a administração a um mamífero necessitando de neuro-transmissão aumentada de serotonina de uma quantidade farmacologicamente eficaz de (S)-norfluoxetina ou de um seu sal farmacologicamente aceitável.

O termo "quantidade farmacologicamente eficaz", tal como usado nesta memória descritiva, representa uma quantidade de (S)-norfluoxetina que é capaz de inibir a absorção de serotonina. A dose particular do composto administrado de acordo com este invento poderá, certamente, ser determinada pelas circunstâncias particulares que rodeiam o caso, incluindo a via de administração, a condição particular a ser tratada, e considerações semelhantes. A (S)-norfluoxetina pode ser administrada por uma variedade de vias incluindo as vias oral, rectal, transdérmica, subcutânea, intravenosa, intramuscular ou intranasal. A dose diária típica poderá conter desde cerca de 0,01 mg/Kg até cerca de 20 mg/Kg de (S)-norfluoxetina. As doses diárias preferidas serão cerca de 0,05 a cerca de 10 mg/Kg, idealmente cerca de 0,1 a cerca de 5 mg/Kg.

A (S)-norfluoxetina tem a capacidade para tratar uma variedade de perturbações em animais associadas com disfunções nos sistemas serotoninérgicos tais como a obesidade, bulimia, perturbações obsessivas-compulsivas, depressão, alcoolismo, dores, síndrome pré-menstrual, perda de memória, ansiedade, tabagismo, apneia do sono e enxaqueca. O composto pode ser utilizado como auxiliar no aumento da taxa de recanalização que se segue a uma terapia trombolítica ou angioplástica e pode ser usado para evitar restenose ou vaso-espasmo que se segue à terapia trombolítica ou angioplástica. A (S)-norfluoxetina tem também um pequeno efeito sobre o metabolismo de drogas administradas concorrentemente tais como barbituratos ou

BAD ORIGINAL

anti-depressivos tricíclicos, diferentes da fluoxetina. A (S)-norfluoxetina é relativamente não tóxica e tem um índice terapêutico excelente. Deste modo, o presente invento fornece também métodos para o tratamento das perturbações anteriormente referidas nas taxas estabelecidas anteriormente para inibir a absorção de serotonina em mamíferos.

A seguinte experiência foi conduzida para demonstrar a capacidade da (S)-norfluoxetina para inibir a absorção de serotonina quando comparada com os seus enantiômeros, racemato e análogos de fluoxetina comparáveis, afins. Este procedimento geral é estabelecido por Wong et al., em Drug Development Research 6:397 - 403 (1985).

Ratazanas macho Sprague-Dawley (110 - 150 g) da Harlan Industries (Cumberland, IN) foram alimentadas com Ração de Purina ad libitum durante pelo menos três dias antes de serem utilizadas nos estudos. As ratazanas foram mortas por decapitação. Os cérebros completos foram removidos e dissecados. O córtex cerebral foi homogeneizado em 9 volumes do meio contendo 0,32 M de sacarose e 10 mM de glucose. As preparações sinaptossomais brutas foram isoladas após centrifugação diferencial a 1000 g durante 10 minutos e 17.000 g durante 20 minutos. As pelotes finais foram suspensas no mesmo meio e guardadas em gelo até utilização durante o mesmo dia.

A absorção sinaptossomal de ^3H -serotonina (^3H -5-hidroxitriptamina, ^3H -5HT) foi determinada como se segue. Sinaptossomas corticais (equivalentes a 1 mg de proteína) foram incubados a 37°C durante 5 minutos no meio de Krebs-bicarbonato contendo também 10 mM de glucose, 0,1 mM de iproniazida, 1 mM de ácido ascórbico, 0,17 mM de EDTA, e 50 nM de ^3H -5HT. A mistura reaccional foi imediatamente diluída com 2 ml de tampão

Krebs-bicabornato arrefecido com gelo e filtrada sob vácuo com um colector de células (Brandel, Gaithersburg, MD). Os filtros foram enxaguados duas vezes com aproximadamente 5 ml de solução salina a 0,9% arrefecida com gelo e foram transferidos para um frasco de contagem contendo 10 ml de um fluido cintilação (PCS, Amersham, Arlington Heights, IL). A radioactividade foi medida por um espectrofotómetro de cintilação líquida. A acumulação de ^3H -5HT a 4°C representou o fundo e foi subtraída a partir de todas as amostras.

Os resultados da avaliação da (S)-norfluoxetina e dos compostos afins a partir de duas experiências lado a lado estão estabelecidos na Tabela I a seguir indicada. Na Tabela, a coluna 1 identifica o composto avaliado, e a coluna 2 fornece a concentração do composto teste a 10^{-9} M (nM) que são necessários para inibir 50% da absorção de serotonina (5HT) e é indicado na Tabela como a CI_{50} . A primeira experiência empregou um lote antigo de 5HT triciada enquanto a segunda experiência empregou um lote novo de ^3H -5HT.

Tabela I

INIBIÇÃO DA ABSORÇÃO DE 5HT IN VITRO

<u>Composto</u>	<u>CI₅₀ de 5HT (nM)</u>	
	<u>Exp. 1</u>	<u>Exp. 2</u>
(R,S)-norfluoxetina	292	55,8
(R)-norfluoxetina	1051	454,1
(S)-norfluoxetina	69	29,3
(R,S)-norfluoxetina	79	34,4
(R)-norfluoxetina	127	39,7
(S)-norfluoxetina	93	25,0

Os compostos e sais e solvatos do presente invento são de preferência formulados antes da administração. Por conseguinte, um modo de realização preferido do presente invento é uma formulação farmacêutica que compreende (S)-norfluoxetina, ou um seu sal ou solvato farmacêuticamente aceitável, associado com um ou mais suportes, diluentes ou excipientes para esse fim farmacêuticamente aceitáveis.

As presentes formulações farmacêuticas são preparadas por procedimentos conhecidos utilizando ingredientes bem conhecidos e facilmente disponíveis. Na produção das composições do presente invento, o ingrediente activo será habitualmente misturado com um suporte, ou diluído por um suporte, ou incluído num suporte que pode estar na forma de cápsula, saquinho, pacotinho ou outro contentor. Quando o suporte serve como um diluente, ele pode ser um material sólido, semi-sólido ou líquido que actua como um veículo, excipiente ou meio para o ingrediente activo.



Deste modo, as composições podem estar na forma de comprimidos, pílulas, pós, pastilhas, saquinhos, cápsulas, elixires, suspensões, emulsões, soluções, xaropes, aerossol (como um sólido ou num meio líquido), pomadas contendo, por exemplo, até 10% em peso do composto activo, cápsulas de gelatina moles e duras, supositórios, soluções injectáveis estéreis e pós empacotados estéreis.

Alguns exemplos de suportes, excipientes, e diluentes adequados incluem lactose, dextrose, sacarose, sorbitol, manitol, amidos, goma acácia, fosfato de cálcio, alginatos, tragacanto, gelatina, silicato de cálcio, celulose microcristalina, polivinilpirrolidona, celulose, xarope aquoso, metil celulose, hidroxibenzoatos de metilo e propilo, talco, estearato de magnésio e óleo mineral. As formulações podem adicionalmente incluir agentes de lubrificação, agentes molhantes, agentes emulsionantes e de suspensão, agentes conservantes, agentes edulcorantes ou agentes aromatizantes. As composições do invento podem ser formuladas de modo a fornecer uma libertação rápida, uniforme ou retardada do ingrediente activo após administração ao paciente por emprego de procedimentos bem conhecidos nesta técnica. As formulações oralmente aceitáveis tais como cápsulas ou comprimidos são as preferidas.

As composições são de preferência formuladas numa forma de dosagem unitária, contendo cada dosagem desde cerca de 5 até cerca de 500 mg, mais habitualmente cerca de 25 até cerca de 300 mg, do ingrediente activo. O termo "forma de dosagem unitária" refere-se a unidades fisicamente discretas adequadas como dosagens unitárias para seres humanos e outros mamíferos, contendo cada unidade uma quantidade pré-determinada de ingrediente activo calculada para produzir o desejado efeito terapêutico, em associação com um suporte farmacologicamente adequado.



Os seguintes exemplos não-limitativos ilustram as formulações adequadas:

Formulação 1

Cápsulas de gelatina duras foram preparadas utilizando os ingredientes seguintes:

	Quantidade (mg/cápsula)
Hemi-hidrato de maleato de (S)-norfluoxetina	1,44
Pó de amido	226,6
Fluido de silicone 350 CS	<u>2,0</u>
Total	230,04 mg

Os ingredientes anteriores foram misturados e introduzidos em cápsulas de gelatina duras em quantidades de 230,04 mg. Cada cápsula continha o equivalente de 1 mg de (S)-norfluoxetina (base).

Formulação 2

Cápsulas contendo vinte miligramas (equivalente de base (S)-norfluoxetina) foram preparadas utilizando os ingredientes seguintes:

BAD ORIGINAL



	Quantidade (mg/cápsula)
Hemi-hidrato de maleato de (S)-norfluoxetina	28,78
Pó de amido	199,2
Fluido de silicone 350 CS	<u>2,00</u>
Total	229,98 mg

Os ingredientes anteriores foram misturados e introduzidos em cápsulas de gelatina duras em quantidades de 229,98 mg.

Formulação 3

Os comprimidos contendo cada um 60 mg de ingrediente activo são feitos como se segue:

Fosfato de (S)-norfluoxetina	60 mg
Amido	45 mg
Celulose microcristalina	35 mg
Polivinilpirrolidona (como uma solução a 10% em água)	4 mg
Carboximetil-amido sódico	4,5 mg
Estearato de magnésio	0,5 mg
Talco	<u>1 mg</u>
Total	150 mg

O ingrediente activo, o amido e a celulose foram passados através de um crivo U.S. de malha N2 45 e completamente misturados. A solução de polivinilpirrolidona é misturada com os pós resultantes que são então passados através de um crivo U.S. de malha N2 14. Os grânulos assim produzidos são secos a 50°C e passados através de um crivo U.S. de malha N2 18. O carboximetil-amido sódico, o estearato de magnésio e o talco, previamente

passados através de um crivo U.S. de malha Nº 60, são então adicionados aos grânulos que, após mistura, são comprimidos numa máquina para comprimidos para produzir comprimidos pesando cada um 150 mg.

Formulação 4

Supositórios contendo cada um 225 mg de ingrediente activo podem ser feitos como se segue:

(S)-norflouxetina	225 mg
Glicerídeos de ácido gordo saturados	<u>2.000 mg</u>
Total	2.225 mg

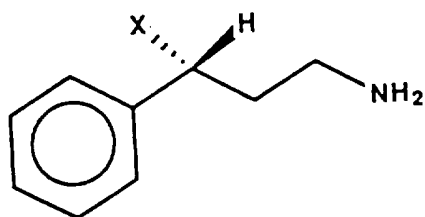
O ingrediente activo é passado através de um crivo U.S. de malha Nº 60 e suspenso nos glicerídeos de ácido gordo saturados previamente fundidos utilizando o mínimo calor necessário. A mistura é então vertida num molde para supositórios de capacidade nominal de 2 g e deixada arrefecer.



Reivindicações

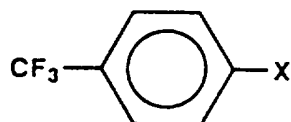
13. - Processo para a preparação de (S)-norfluoxetina, ou de um seu sal ou solvato farmacologicamente aceitável, caracterizado por compreender:

(A) a geração do anão de (S)-3-amino-1-fenil-1-propanol:



(VI)

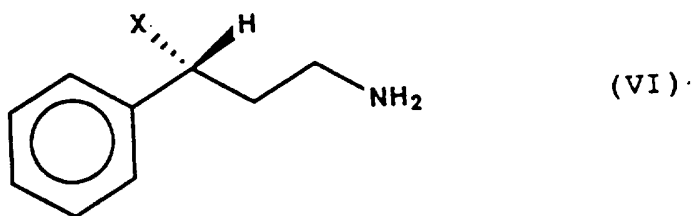
ou de uma sua forma protegida no amino, a fim de deslocar o grupo separável X de um composto de fórmula:



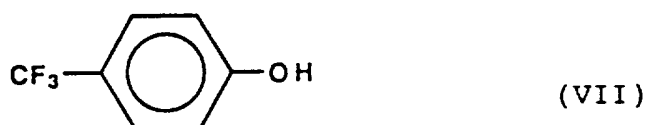
(V)

a remoção de quaisquer grupos protectores de amino que possam estar presentes no produto, e a salificação ou solvatação conforme apropriado;

(B) o deslocamento do grupo separável X de um isómero (R) de fórmula (VI):

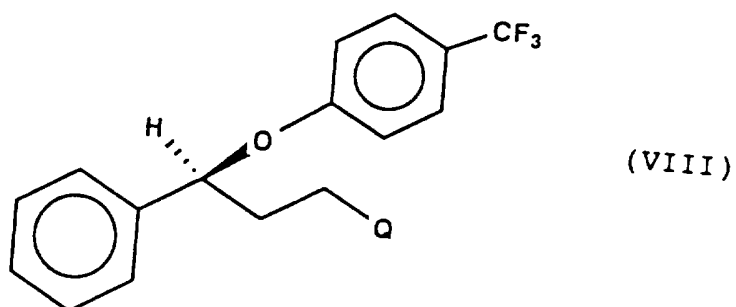


onde X é um grupo separável, ou uma sua forma protegida no amino, com o anião gerado a partir do composto de fórmula (VII):



a remoção de quaisquer grupos protectores de amino que possam estar presentes no produto, e a salificação ou solvatação conforme apropriado;

(C) a aminação de um composto da fórmula (VIII):



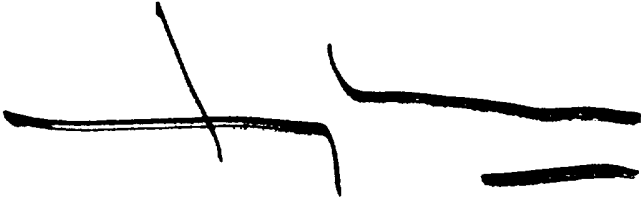
em que Q é um grupo separável adequado; ou

(D) a resolução de norfluoxetina racêmica.

23. - Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por se preparar a (S)-norfluoxetina, ou um seu sal farmacêuticamente aceitável.

33. - Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por se preparar o maleato do hemi-hidrato de (S)-norfluoxetina.

Lisboa, 9 de Novembro de 1989



J. PEREIRA DA CRUZ
Agente Oficial da Propriedade Industrial
RUA VICTOR CORDON, 10-A, 1.º
1200 LISBOA

BAD ORIGINAL

