



INSTITUTO NACIONAL  
DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL

(12) FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO

(11) Número de Publicação: **PT 1259243 E**

(51) Classificação Internacional:

**A61K 31/5375** (2006.01) **A61K 31/137**  
(2006.01)  
**A61K 45/00** (2006.01) **A61K 45/06** (2006.01)  
**C07C 213/00** (2006.01) **C07C 215/00** (2006.01)  
**C07C 215/30** (2006.01) **C07C 225/00** (2006.01)  
**C07C 225/16** (2006.01) **C07D 265/00** (2006.01)  
**C07D 265/32** (2006.01)

(22) Data de pedido: **2000.08.23**

(30) Prioridade(s): **2000.02.22 US 0510241**  
**2000.08.18 US 0640725**

(43) Data de publicação do pedido: **2002.11.27**

(45) Data e BPI da concessão: **2006.06.28**  
**011/2006**

(73) Titular(es):

**SEPRACOR, INC.**  
**84 WATERFORD DRIVE MARLBOROUGH, MA**  
**01752** **US**

(72) Inventor(es):

**CHRISANTHA H. SENANAYAKE** **US**  
**QUN K. FANG** **US**  
**PAUL GROVER** **US**

(74) Mandatário:

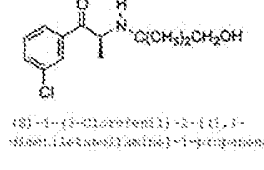
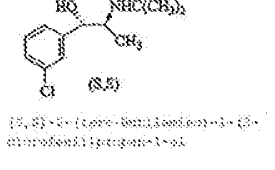
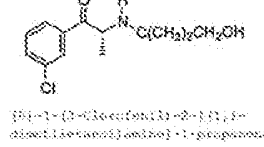
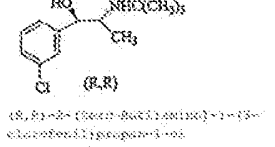
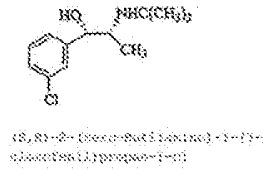
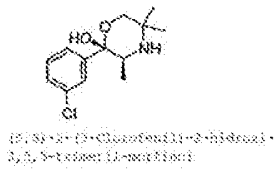
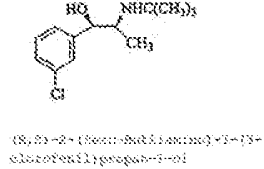
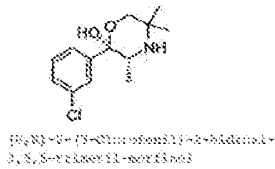
**ANTÓNIO JOÃO COIMBRA DA CUNHA FERREIRA**  
**R DAS FLORES 74 4 AND 1249-235 LISBOA** **PT**

(54) Epígrafe: **METABOLITOS DE BUPROPIONA E SEUS MÉTODOS DE SÍNTESE E DE UTILIZAÇÃO**

(57) Resumo:

RESUMO

**"Metabólitos de bupropiona e seus métodos de síntese e de utilização"**



Métodos e composições que utilizam metabólitos de bupropiona para tratar disfunções melhoradas pela inibição da recaptação de monoaminas neuronais são descritos. Estas disfunções incluem, embora não se lhes encontrem limitadas, a disfunção sexual, perturbações afectivas, perturbações da função cerebral, o tabagismo e a incontinência. São também descritos métodos de preparação de metabólitos de bupropiona opticamente puros.

DESCRIÇÃO

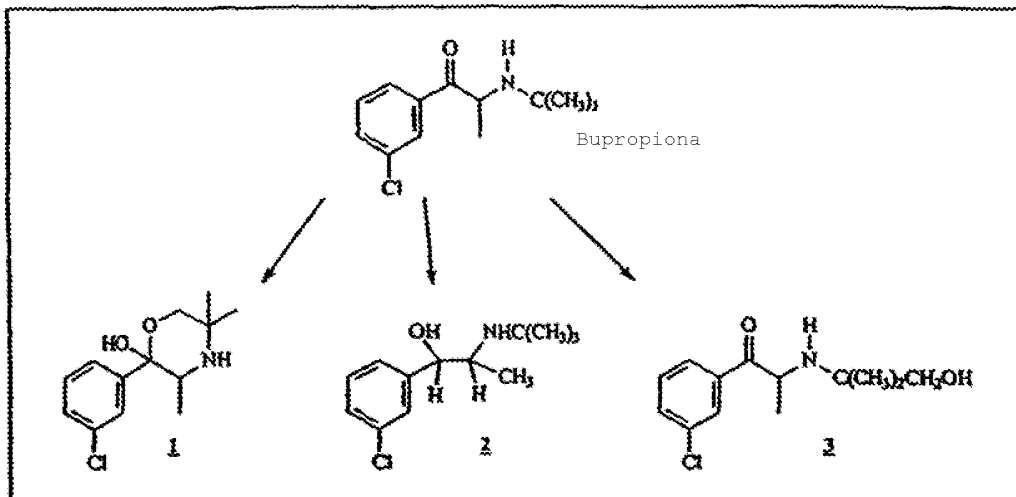
**"Metabolitos de bupropiona e seus métodos de síntese e de utilização"**

O presente invento refere-se à síntese, métodos de utilização e composições compreendendo metabolitos de bupropiona, seus isómeros e seus sais.

A bupropiona, uma mistura racémica de (+)- e (-)-1-(3-clorofenil)-2-[(1,1-dimetiletil)amino]-1-propanona, é um antidepressivo da classe das aminocetonas, que está descrito na Patente U.S. n.ºs 3,819,706 e 3,885,046. O sal cloridrato da bupropiona é vendido sob as designações comerciais WELLBUTRIN® e WELLBUTRIN SR® (Glaxo Wellcome Inc.) para o tratamento da depressão. A bupropiona também é comercializada sob a designação comercial ZYBAN® (Glaxo Wellcome Inc.) como um fármaco útil para efectuar a desabituacão tabágica. O Pedido de Patente Europeia n.º 118036 refere benefícios adicionais do maleato de bupropiona.

Embora o seu mecanismo de acção seja pouco compreendido, a bupropiona é alegadamente um inibidor fraco, mas selectivo da dopamina. A sua potência como inibidor da recaptação da norepinefrina é supostamente apenas metade daquela que apresenta para a dopamina, e mostra pouca afinidade para o sistema de transporte serotoninérgico. Ascher, J.A. et al., *J. Clin. Psychiatry*, 56:395-401(1995).

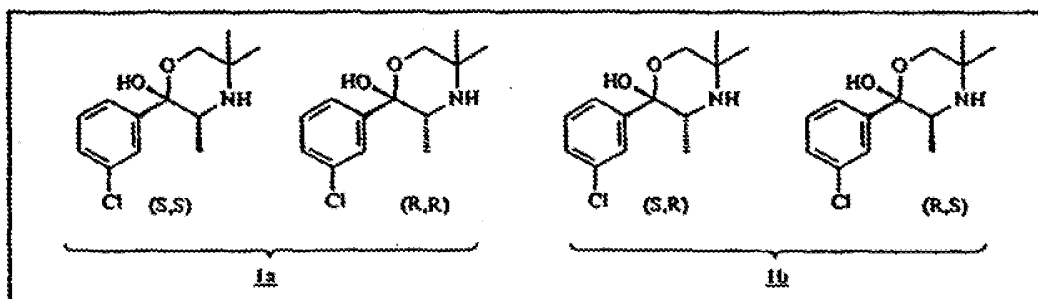
A bupropiona é extensamente metabolizada nos seres humanos e nos animais. Três metabolitos que foram encontrados no plasma de seres humanos saudáveis aos quais ela foi administrada estão ilustrados no Esquema 1:



Esquema 1

Posner, J. et al., *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, 29:97-103 (1985); Suckow, R.F. et al., *Biomedical Chromatography*, 11:174-179 (1997). Relativamente ao Esquema 1, o metabólito 1 tem o nome químico 2-(3-clorofenil)-2-hidroxi-3,5,5-trimetilmorfolinol; o metabólito 2 tem o nome químico 2-(*terc*-butilamino)-1-(3-clorofenil)propan-1-ol e o metabólito 3 tem o nome químico 1-(3-clorofenil)-2-[(1,1-dimetiletanol)amino]-1-propanona. Como a bupropiona é administrada na forma de um racemato e os seus metabólitos são quirais, é provável que existam no plasma humano misturas estereoméricas de cada um dos metabólitos 1, 2 e 3 após a sua administração.

O metabólito 1 da bupropiona, frequentemente designado por "hidroxibupropiona", possui dois átomos de carbono quirais e pode, assim, existir teoricamente como dois pares de enantiómeros. Estes estão apresentados no Esquema 2:

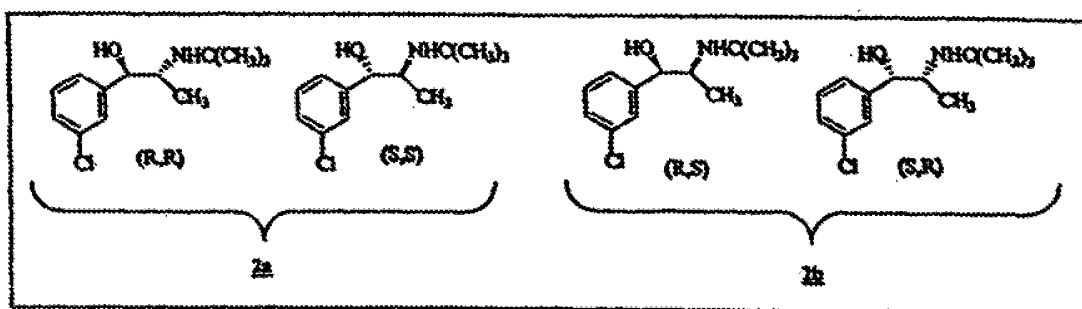


Esquema 2

Com base em estudos que utilizaram bupropiona racémica em ratinhos, foi sugerido que a hidroxibupropiona racémica

poderia contribuir para o perfil antidepressivo da bupropiona racémica em doentes deprimidos. Kelley, J.L. et al., *J Med. Chem.*, 39:347-349 (1996). A mistura 1a foi isolada a partir de plasma humano e alegadamente separada nos seus componentes (S,S) e (R,R). Suckow, R.F. et al., *Biomedical Chromatography*, 11:174-179 (1997). Contudo, a actividade dos enantiómeros individuais não foi referida em Suckow.

O metabolito aminoálcool 2, também designado por "di-hidrobupropiona", pode igualmente existir como dois pares de enantiómeros. Estes estão ilustrados no Esquema 3:



Esquema 3

O par em que os grupos funcionais álcool e amina são *cis* um em relação ao outro é habitualmente designado por metabolito eritro-aminoálcool; o par em que os dois grupos funcionais são *trans* um em relação ao outro é designado por metabolito treo-aminoálcool.

O metabolito álcool *terc*-butílico 3 pode existir como um de dois enantiómeros. Alguns investigadores acreditam que este metabolito racémico, cuja acumulação no plasma humano coincide com a eliminação de uma dose única de bupropiona, é um precursor da hidroxibupropiona. Posner, J. et al., *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, 29:97-103 (1985); Suckow, R.F. et al., *Biomedical Chromatography*, 11:174-179 (1997).

Notoriamente, o metabolismo da bupropiona, que é complicado e pouco compreendido, resulta num arranjo complexo de compostos quirais. As estruturas destas moléculas e a sua quiralidade deixam os peritos com questões difíceis de resolver em termos de síntese assimétrica, resolução quiral e actividade farmacológica.

WO 99/37305 descreve o enantiómero (+) do metabolito de bupropiona (2S,3S)-2-(3-clorofenil)-3,5,5-trimetil-2-morfolinol, seus sais e solvatos farmacêuticamente aceitáveis, composições farmacêuticas compreendendo estes compostos e a sua utilização no tratamento de depressão, desordem por déficit de atenção com hiperactividade, obesidade, enxaqueca, dor, disfunção sexual, doença de Parkinson, doença de Alzheimer e dependência de cocaína ou de produtos contendo nicotina (especialmente tabaco). WO 99/37305 também descreve o enantiómero (-) do metabolito de bupropiona (2R,3R)-2-(3-clorofenil)-3,5,5-trimetil-2-morfolinol e os seus sais e solvatos farmacêuticamente aceitáveis.

Kelley et al. (*J. Med. Chem.* 1998, 39, 347-349) desenvolveram um programa para estudar as relações estrutura-actividade de 2-fenilmorfolinóis em modelos animais que são vaticinantes de actividade antidepressiva em seres humanos. O composto (3,5-difluorofenil)morfolinol é descrito como sendo um inibidor potente e selectivo da recaptação da norepinefrina, que é activo no modelo de comportamento animal anti-tetrabenazina que responde a fármacos antidepressivos clinicamente eficazes.

Adeoye et al. (*International Journal of Geriatric Psychopharmacology*, 2000, 2, 132-136) realizaram um estudo prospectivo, randomizado e duplamente cego com uma dose fixa de bupropiona, em 15 sujeitos idosos diagnosticados com depressão importante, e determinaram as concentrações plasmáticas de bupropiona, hidroxibupropiona (HB), eritrobupropiona (EB) e treobupropiona (TB). Verificou-se que as concentrações plasmáticas de bupropiona inferiores a 30 ng/ml previram uma resposta antidepressiva e que uma resposta antidepressiva fraca foi associada a níveis elevados de EB e TB, mas não de HB.

Pollock et al. (*Therapeutic Drug Monitoring*, 1996, 18, 581-585) investigaram os níveis plasmáticos de bupropiona e o fenótipo do citocromo P450 2D6 (CYP2D6). Os autores identificaram a hidroxibupropiona, a eritro- e a treo-hidrobupropiona como metabolitos da bupropiona e inferiram que a bupropiona não é metabolizada por CYP2D6, nem inibe CYP2D6.

A bupropiona racémica é amplamente utilizada para tratar perturbações afectivas em doentes que não respondem, ou não conseguem tolerar, outros antidepressivos como agentes tricíclicos ou inibidores da monoamina-oxidase. Os exemplos de perturbações afectivas incluem a depressão e a doença maniaco-depressiva bipolar. A bupropiona racémica também é útil no tratamento de outras doenças ou condições associadas à recaptação de monoaminas neuronais como a serotonina e a norepinefrina. Estas alegadamente incluem a esquizofrenia (Patente U.S. n.º 5,447,948); a desordem por défice de atenção; a disfunção psicosexual (Patente U.S. n.º 4,507,323); a bulimia e outras disfunções alimentares; a doença de Parkinson; a enxaqueca (Patente U.S. n.º 5,753,712); e a dor crónica. Alegadamente, a bupropiona racémica também aumenta as taxas de sucesso em alguns tratamentos de desabituação tabágica. Rose, J.E., *Annu. Rev. Med.*, 47:493-507 (1996); Ferry, L.H. et al., *J. Addict. Dis.*, 13:A9 (1994); e Lief, H.I., *Am. J. Psychiatry*, 153(3):442 (1996).

As utilizações adicionais de bupropiona racémica incluem o tratamento dos efeitos do etanol (Patente U.S. n.º 4,393,078); a discinesia tardia (Patente U.S. n.º 4,425,363); a sonolência (Patente U.S. n.º<sup>os</sup> 4,571,395 e 4,798,826); a disfunção cerebral ligeira (Patente U.S. n.º 4,435,449); a disfunção psicosexual (Patente U.S. n.º 4,507,323); a hipertrofia da próstata e a disfunção sexual (Patente U.S. n.º 4,835,147); a dependência de psicoestimulantes (Patente U.S. n.º 4,935,429); a toxicomania (Patente U.S. n.º 5,217,987); o colesterol elevado (Patente U.S. n.º 4,438,138) e o ganho de peso (Patente U.S. n.º 4,895,845).

Existem algumas vantagens na utilização de bupropiona para o tratamento de doenças e condições. Por exemplo, a bupropiona não inibe a monoamina-oxidase nem bloqueia a recaptação de serotonina, ao contrário de outros inibidores da recaptação de monoaminas neuronais. A administração de bupropiona pode, assim, evitar ou atenuar muitos efeitos adversos habitualmente associados a outros antidepressivos, como sejam os agentes tricíclicos e os inibidores da monoamina-oxidase.

Infelizmente, a bupropiona racémica não está isenta de efeitos adversos. A administração do fármaco pode provocar ataques apopléticos, especialmente em doentes que se encontrem presentemente a tomar o inibidor da monoamina-oxidase fenelzina. Outros efeitos adversos frequentemente referidos associados à utilização de bupropiona racémica incluem náusea, vômitos, excitação, agitação, visão turva ou desfocada, desassossego, tremores posturais, alucinações/ estados de confusão com potencial para comportamentos abusivos, ansiedade, insónia, dores de cabeça e/ou enxaquecas, boca seca, prisão de ventre, tremores, ataques apopléticos, perturbações do sono, problemas dermatológicos (por exemplo, erupções cutâneas), sinais e sintomas neuropsiquiátricos (por exemplo, alucinações e paranóia) e ganho ou perda de peso. Consultar, por exemplo, *Physicians' Desk Reference*<sup>®</sup> 1252-1258 (53rd ed. 1999). Estes efeitos são dose-limitantes em vários doentes e podem ser particularmente perigosos para os doentes com Parkinson.

Desta forma, continua a existir a necessidade de dispor de um fármaco que proporcione as vantagens da bupropiona racémica, mas que possua menos desvantagens. É desejável dispor de compostos e composições farmacêuticas que possam ser utilizados para o tratamento e a prevenção de disfunções e de condições, ao mesmo tempo que reduzem ou evitam os efeitos adversos associados à administração de bupropiona racémica.

Este invento compreende métodos de preparação e de utilização de metabolitos de bupropiona e seus sais, solvatos, hidratos e clatratos farmacêuticamente aceitáveis, e composições farmacêuticas e formas de dosagem compreendendo metabolitos de bupropiona e seus sais, solvatos, hidratos e clatratos farmacêuticamente aceitáveis.

O invento proporciona adicionalmente a utilização de uma quantidade terapêutica ou profilacticamente eficaz de um metabolito de bupropiona, no fabrico de um medicamento para utilizar no tratamento da disfunção sexual.

O tratamento da disfunção sexual compreende administrar, a um doente humano necessitado desse tratamento, uma quantidade terapêutica ou profilacticamente eficaz de um

metabolito de bupropiona ou de um seu sal, solvato, hidrato ou clatrato farmacologicamente aceitável. Adicionalmente, o tratamento da disfunção sexual poderá compreender ainda a utilização de pelo menos um agente fisiologicamente activo adicional, como seja um inibidor selectivo da recaptação de serotonina ("SSRI"), um antagonista de 5-HT<sub>3</sub> ou nicotina, juntamente com um metabolito de bupropiona do invento.

As composições farmacêuticas e as formas de dosagem do invento compreendem uma quantidade terapêutica ou profilacticamente eficaz de um metabolito de bupropiona, ou de um seu sal, solvato, hidrato ou clatrato farmacologicamente aceitável, e opcionalmente pelo menos um agente fisiologicamente activo adicional, como seja um SSRI, um antagonista de 5-HT<sub>3</sub> ou nicotina.

Tal como aqui utilizado, o termo "doente" inclui seres humanos.

Tal como aqui utilizado, o termo "metabolito de bupropiona" refere-se a qualquer metabolito seleccionado entre o grupo que consiste em (R,R)-2-(*terc*-butilamino)-1-(3-clorofenil)propan-1-ol (também denominado (R,R)-di-hidrobupropiona); (S,R)-2-(*terc*-butilamino)-1-(3-clorofenil)propan-1-ol (também denominado (S,R)-di-hidrobupropiona); (S,S)-2-(*terc*-butilamino)-1-(3-clorofenil)propan-1-ol (também denominado (S,S)-di-hidrobupropiona); (R,S)-2-(*terc*-butilamino)-1-(3-clorofenil)propan-1-ol (também denominado (R,S)-di-hidrobupropiona); (R)-1-(3-clorofenil)-2-[(1,1-dimetiletanol)amino]-1-propanona e (S)-1-(3-clorofenil)-2-[(1,1-dimetiletanol)amino]-1-propanona.

Tal como aqui utilizados para descrever um composto, os termos "opticamente puro", "enantiómero opticamente puro" e "estereomericamente puro" significam que o composto contém mais de cerca de 90% do estereoisómero desejado em peso, de preferência mais de cerca de 95% do estereoisómero desejado em peso, e ainda mais preferencialmente mais de cerca de 99% do estereoisómero desejado em peso, baseando-se a referida percentagem em peso no peso total do(s) estereoisómero(s) do composto.

Tal como aqui utilizado, o termo "conjuntamente administrado" refere-se à administração de um ou mais compostos além do metabolito de bupropiona, quer simultaneamente com o metabolito de bupropiona ou a intervalos antes, durante ou após a administração do metabolito de bupropiona, para obter o efeito terapêutico ou profilático desejado.

Tal como aqui utilizados, os termos "diastereómeros" e "diastereomérico" referem-se a estereoisómeros possuindo orientações tridimensionais distintas que não são enantiómeros. Em particular, estes termos referem-se a compostos que possuem dois ou mais centros quirais.

Tal como aqui utilizado, o termo "estereoisómeros" refere-se a compostos que possuem pelo menos um centro quiral, isto é, compostos contendo pelo menos um átomo de carbono possuindo quatro grupos diferentes ligados a ele.

Tal como aqui utilizado, o termo "sal farmacologicamente aceitável" refere-se a um sal preparado a partir de uma base ou de um ácido orgânico ou inorgânico, não tóxico e farmacologicamente aceitável. Os compostos do invento de natureza básica são capazes de formar uma grande variedade de sais com vários ácidos orgânicos e inorgânicos. Os ácidos que podem ser utilizados para preparar os sais de adição de ácido farmacologicamente aceitáveis destes compostos básicos do invento são aqueles que formam sais de adição de ácido não tóxicos, isto é, sais que contêm aniões farmacologicamente aceitáveis, tais como cloridrato, bromidrato, iodidrato, nitrato, sulfato, bissulfato, fosfato, fosfato ácido, formato, acetato, propionato, succinato, canforsulfonato, citrato, citrato ácido, fumarato, gluconato, isotionato, lactato, malato, mucato, gentisato, isonicotinato, sacarato, tartarato, bitartarato, para-toluenossulfonato, glicolato, glucuronato, maleato, furoato, glutamato, ascorbato, benzoato, antranilato, salicilato, fenilacetato, mandelato, embonato (pamoato), metanossulfonato, etanossulfonato, pantotenato, benzenossulfonato, estearato, sulfanilato, alginato, p-toluenossulfonato e galacturonato. Os aniões particularmente preferidos são o bromidrato, o cloridrato, o fosfato, o

fosfato ácido, o maleato, o sulfato e o fosfato ácido. Os aniões mais preferidos são o cloridrato e o maleato.

Os compostos do invento de natureza ácida são capazes de formar sais com várias bases farmacologicamente aceitáveis. As bases que podem ser utilizadas para preparar os sais de adição de base farmacologicamente aceitáveis destes compostos ácidos do invento são aquelas que formam sais de adição de base não tóxicos, isto é, sais que contêm catiões farmacologicamente aceitáveis, tais como sais de metais alcalinos ou de metais alcalino-terrosos e, em particular, os sais de cálcio, magnésio, sódio ou potássio. As bases orgânicas adequadas incluem N,N-dibenziletlenodiamina, cloroprocaína, colina, dietanolamina, etilenodiamina, meglumina (N-metilglucamina), lisina e procaína.

Tal como aqui utilizado, o termo "evitar efeitos adversos" significa eliminar ou reduzir pelo menos um efeito adverso associado à administração de um composto particular ou de uma mistura de compostos particulares.

Tal como aqui utilizado, o termo "efeitos adversos associados a bupropiona racémica" inclui ataques apopléticos, náusea, vômitos, excitação, agitação, visão turva ou desfocada, desassossego, tremores posturais, alucinações/estados de confusão com potencial para comportamentos abusivos, ansiedade, insónia, dores de cabeça e/ou enxaquecas, boca seca, prisão de ventre, tremores, perturbações do sono, problemas dermatológicos (por exemplo, erupções cutâneas), sinais e sintomas neuropsiquiátricos (por exemplo, alucinações e paranóia) e ganho de peso.

Tal como aqui utilizado, o termo "efeitos adversos associados a inibição da recaptção de dopamina" inclui ataques apopléticos, náusea, vômitos, excitação, agitação, visão turva ou desfocada, desassossego, tremores posturais, alucinações/estados de confusão com potencial para comportamentos abusivos, ansiedade, insónia, dores de cabeça e/ou enxaquecas, boca seca, prisão de ventre, tremores, perturbações do sono, problemas dermatológicos (por exemplo, erupções cutâneas), sinais e sintomas neuropsiquiátricos (por exemplo, alucinações e paranóia) e ganho de peso.

Tal como aqui utilizados, os termos "disfunção melhorada pela inibição da recaptação de monoaminas neuronais" e "disfunção relacionada com a recaptação de monoaminas neuronais" designam uma doença, disfunção ou condição aguda ou crónica possuindo sintomas que são reduzidos ou aliviados pela inibição da recaptação de monoaminas neuronais e, especialmente, pela inibição da recaptação de norepinefrina (ou noradrenalina) e de serotonina. As disfunções melhoradas pela inibição da recaptação de monoaminas neuronais incluem a disfunção eréctil, perturbações afectivas, disfunções da função cerebral, o consumo de tabaco e a incontinência.

Tal como aqui utilizado, o termo "disfunção sexual" engloba a disfunção sexual em homens e mulheres causada por factores psicológicos e/ou fisiológicos. Os exemplos de disfunção sexual incluem a disfunção eréctil, a ejaculação prematura, a secura vaginal, o vaginismo, a libido reduzida, a ausência de excitação sexual, a anorgasmia ou a incapacidade de obter o orgasmo. O termo "disfunção sexual" compreende ainda a disfunção psicosssexual. Os exemplos de disfunção psicosssexual incluem o desejo sexual inibido, a excitação sexual inibida, o orgasmo inibido na mulher, o orgasmo inibido no homem, a ejaculação prematura, a dispareunia funcional, o vaginismo funcional e a disfunção psicosssexual atípica.

Os novos aspectos do invento podem ser melhor compreendidos através de referência à figura descrita abaixo.

A FIG. 1 ilustra as estruturas químicas de compostos do invento.

O presente invento refere-se à preparação de metabolitos de bupropiona, particularmente metabolitos opticamente puros, e seus sais, solvatos, hidratos e clatratos farmacologicamente aceitáveis, e à sua utilização para tratar ou prevenir uma variedade de doenças ou de condições nos seres humanos. Por exemplo, o invento engloba composições que inibem a recaptação de monoaminas neuronais (por exemplo, norepinefrina). O invento disponibiliza, assim, utilizações dos metabolitos de bupropiona, composições farmacêuticas e formas de dosagem para o tratamento ou a prevenção da disfunção sexual.

As utilizações, composições farmacêuticas e formas de dosagem do invento compreendem um metabolito de bupropiona, ou um seu sal, solvato, hidrato ou clatrato farmacêuticamente aceitável. Os metabolitos de bupropiona preferidos são opticamente puros. Os metabolitos de bupropiona são seleccionados entre o grupo que consiste em (R,R)-di-hidrobupropiona (isto é, (R,R)-2-(*terc*-butilamino)-1-(3-clorofenil)propan-1-ol); (S,R)-di-hidrobupropiona (isto é, (S,R)-2-(*terc*-butilamino)-1-(3-clorofenil)propan-1-ol); (S,S)-di-hidrobupropiona (isto é, (S,S)-2-(*terc*-butilamino)-1-(3-clorofenil)propan-1-ol); (R,S)-di-hidrobupropiona (isto é, (R,S)-2-(*terc*-butilamino)-1-(3-clorofenil)propan-1-ol); (R)-1-(3-clorofenil)-2-[(1,1-dimetiletanol)amino]-1-propanona e (S)-1-(3-clorofenil)-2-[(1,1-dimetiletanol)amino]-1-propanona opticamente puros.

Num primeiro aspecto do invento, é proporcionada uma utilização de uma quantidade terapêutica ou profilacticamente eficaz de um metabolito de bupropiona seleccionado entre o grupo que consiste em (R,R)-2-(*terc*-butilamino)-1-(3-clorofenil)propan-1-ol); (S,R)-2-(*terc*-butilamino)-1-(3-clorofenil)propan-1-ol); (S,S)-2-(*terc*-butilamino)-1-(3-clorofenil)propan-1-ol); (R,S)-2-(*terc*-butilamino)-1-(3-clorofenil)propan-1-ol); (R)-1-(3-clorofenil)-2-[(1,1-dimetiletanol)amino]-1-propanona ou (S)-1-(3-clorofenil)-2-[(1,1-dimetiletanol)amino]-1-propanona, para o fabrico de um medicamento para utilizar no tratamento da disfunção sexual, que compreende administrar a referida quantidade do metabolito de bupropiona, ou de um seu sal, solvato, hidrato ou clatrato farmacêuticamente aceitável, a um doente humano.

As concretizações preferidas do invento, no seu primeiro aspecto, são tal como descritas abaixo ou da forma definida nas reivindicações dependentes.

Numa concretização, o metabolito de bupropiona, ou o seu sal, solvato, hidrato ou clatrato farmacêuticamente aceitável, é administrado conjuntamente com um composto farmacologicamente activo adicional, isto é, o metabolito de bupropiona e o composto farmacologicamente activo adicional são administrados como uma combinação, concomitante mas separadamente, ou sequencialmente, por qualquer via adequada

(por exemplo, oralmente, transdermicamente ou através das mucosas).

Os compostos farmacologicamente activos adicionais são SSRI, inibidores dos 5-HT<sub>3</sub> e nicotina. Os SSRI são compostos que inibem a recaptção da serotonina pelo sistema nervoso central, ao mesmo tempo que possuem uma afinidade reduzida ou limitada para outros receptores neurologicamente activos. Os SSRI são seleccionados entre o grupo que consiste em citalopram (CELEXA<sup>®</sup>, Parke-Davis), fluoxetina (PROZAC<sup>®</sup>, Eli Lilly & Co.), fluvoxamina (LUVOX<sup>®</sup>, Solvay Pharmaceuticals, Inc.), paroxetina (PAXIL<sup>®</sup>, SmithKline Beecham Pharmaceuticals), sertralina (ZOLOFT<sup>®</sup>, Pfizer), venlafaxina (EFFEXOR<sup>®</sup>, Wyeth-Ayerst Laboratories) e estereoisómeros opticamente puros, metabolitos activos e seus sais, solvatos, hidratos e clatratos farmacologicamente aceitáveis. Os antagonistas dos 5-HT<sub>3</sub> preferidos são agentes antieméticos. Os antagonistas dos 5-HT<sub>3</sub> são seleccionados entre o grupo que consiste em granisetron (KYTRIL<sup>®</sup>, SmithKline Beecham Pharmaceuticals), metoclopramida (REGLAN<sup>®</sup>, A.H. Robins), ondansetron (ZOFRAN<sup>®</sup>, Glaxo Wellcome Inc.), norcisaprida, renzaprida, zacoprida, tropisetron e estereoisómeros opticamente puros, metabolitos activos e seus sais, solvatos, hidratos e clatratos farmacologicamente aceitáveis.

Numa concretização, o metabolito de bupropiona, ou o seu sal, solvato, hidrato ou clatrato farmacologicamente aceitável, é administrado transdermicamente ou através das mucosas (por exemplo, nasalmente, sublingualmente ou bucalmente).

Um segundo aspecto do invento engloba uma composição farmacêutica compreendendo um metabolito de bupropiona seleccionado entre o grupo que consiste em (R,R)-2-(*terc*-butilamino)-1-(3-clorofenil)propan-1-ol; (S,R)-2-(*terc*-butilamino)-1-(3-clorofenil)propan-1-ol; (S,S)-2-(*terc*-butilamino)-1-(3-clorofenil)propan-1-ol; (R,S)-2-(*terc*-butilamino)-1-(3-clorofenil)propan-1-ol; (R)-1-(3-clorofenil)-2-[(1,1-dimetiletanol)amino]-1-propanona ou (S)-1-(3-clorofenil)-2-[(1,1-dimetiletanol)amino]-1-propanona, ou um seu sal, solvato, hidrato ou clatrato farmacologicamente aceitável, e um diluente, veículo ou excipiente farmacologicamente aceitável.

Um terceiro aspecto do invento compreende uma forma farmacêutica de dosagem unitária compreendendo um metabolito de bupropiona seleccionado entre o grupo que consiste em (R,R)-2-(*terc*-butilamino)-1-(3-clorofenil)propan-1-ol); (S,R)-2-(*terc*-butilamino)-1-(3-clorofenil)propan-1-ol); (S,S)-2-(*terc*-butilamino)-1-(3-clorofenil)propan-1-ol); (R,S)-2-(*terc*-butilamino)-1-(3-clorofenil)propan-1-ol); (R)-1-(3-clorofenil)-2-[(1,1-dimetiletanol)amino]-1-propanona ou (S)-1-(3-clorofenil)-2-[(1,1-dimetiletanol)amino]-1-propanona, ou um seu sal, solvato, hidrato ou clatrato farmacêuticamente aceitável, e um veículo, diluente ou excipiente farmacêuticamente aceitável.

As concretizações preferidas do invento, no seu segundo ou terceiro aspecto, são tal como descritas abaixo ou da forma definida nas reivindicações dependentes.

As composições farmacêuticas e as formas de dosagem englobadas por estes aspectos podem compreender ainda, pelo menos, um composto farmacologicamente activo adicional seleccionado entre SSRI, inibidores dos 5-HT<sub>3</sub> e nicotina, tal como descrito acima.

Num quarto aspecto do invento, é proporcionado um cloridrato de (R)-1-(3-clorofenil)-2-[(1,1-dimetiletanol)-amino]-1-propanona opticamente puro.

Num quinto aspecto do invento, é proporcionado um cloridrato de (S)-1-(3-clorofenil)-2-[(1,1-dimetiletanol)-amino]-1-propanona opticamente puro.

As concretizações preferidas do invento, no seu quarto e quinto aspectos, são tal como descritas abaixo ou da forma definida nas reivindicações dependentes.

O metabolismo da bupropiona, que varia entre espécies, é complexo e pouco compreendido. Demonstrou-se que a bupropiona induz o seu próprio metabolismo em ratinhos, ratos e cães e que poderá fazê-lo também em doentes humanos aos quais a droga foi administrada ao longo de extensos períodos de tempo. No plasma de seres humanos saudáveis aos quais a droga foi administrada, no entanto, encontram-se pelo menos três

metabolitos principais. Consultar, por exemplo, *Physicians' Desk Reference*<sup>®</sup> 1252-1258 (53rd ed. 1999). Cada um destes metabolitos principais é quiral, o que significa que existe um total de pelo menos dez metabolitos de bupropiona opticamente puros, em concentrações variáveis, no plasma de um doente após a administração da droga.

É possível preparar enantiómeros de bupropiona e treo-di-hidrobupropiona racémica utilizando técnicas conhecidas pelos peritos na arte. Consultar, por exemplo, Musso et al., *Chirality* 5:495-500 (1993). É igualmente possível preparar uma mistura dos estereoisómeros do metabolito aminoálcool da bupropiona (isto é, 1-(3-clorofenil)-2-[(1,1-dimetil-etanol)amino]-1-propanol) utilizando técnicas conhecidas pelos peritos na arte. Consultar, por exemplo, Patente Japonesa n.º 63091352. As formas opticamente puras deste metabolito podem ser isoladas a partir da mistura resultante por meio de qualquer método conhecido pelos peritos na arte, incluindo a cromatografia líquida de alta eficiência (HPLC) e a formação e cristalização de sais quirais. Consultar, por exemplo, Jacques, J. et al., *Enantiomers, Racemates and Resolutions* (Wiley-Interscience, New York, 1981); Wilen, S.H. et al., *Tetrahedron*, 33:2725 (1977); Eliel, E.L., *Stereochemistry of Carbon Compounds* (McGraw-Hill, NY, 1962); e Wilen, S.H., *Tables of Resolving Agents and Optical Resolutions*, p. 268 (E.L. Eliel, Ed., Univ. of Notre Dame Press, Notre Dame, IN, 1972). Contudo, antes do presente invento, estes métodos resultavam em rendimentos baixos e num excesso enantiomérico baixo. Além disso, a resolução era muito cara e não adequada para a produção em grande escala.

Quando uma mistura de bases enantioméricas interage com um ácido opticamente activo, formam-se sais diastereoméricos. Estes sais diastereoméricos possuem diferentes propriedades físicas e podem ser vantajosamente separados por métodos baseados nestas diferenças, métodos estes que incluem a destilação, a separação cromatográfica e a cristalização fraccionada. Ilustrativamente, um ácido quiral poderá ser utilizado para resolver hidroxibupropiona racémica (que não faz parte do invento), fornecendo os seus sais diastereoméricos. Os ácidos quirais adequados incluem derivados opticamente puros de cânfora, ácido

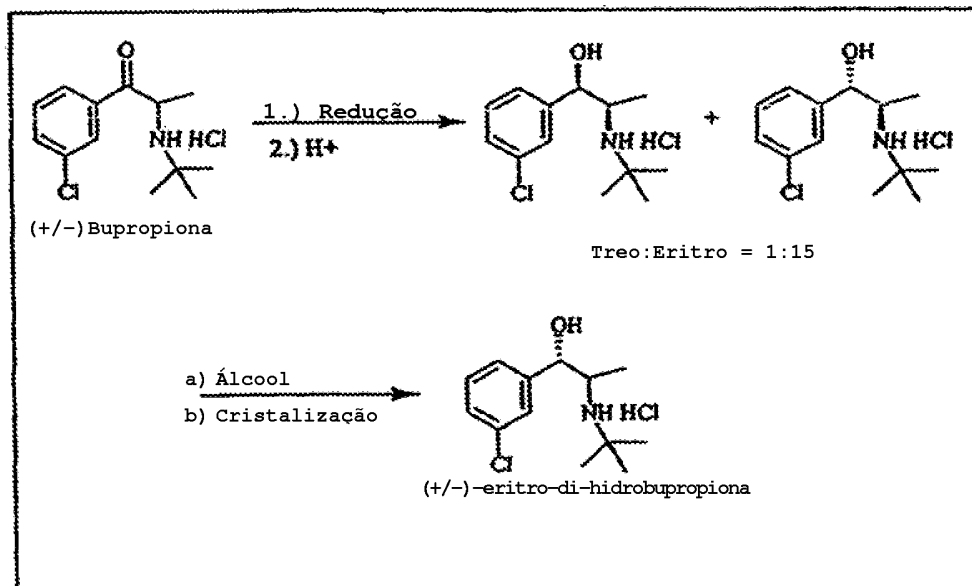
$\alpha$ -hidroxiacético, ácido tartárico, ácido málico e ácido mandélico. Além disso, os peritos na arte reconhecerão que a resolução pode ser efectuada através da reacção de qualquer ácido quiral com uma base racémica para formar um sal diastereomérico. Consultar, por exemplo, Juaristi, E., *Introduction to Stereochemistry & Conformational Analysis* pp. 144-151 (John Wiley and Sons, Inc., New York, 1991); Eliel, E.L., *Stereochemistry of Carbon Compounds* pp. 49-53 (McGraw-Hill, NY, 1962); Fitzzi, R. & Seebach, D., *Angew. Chem. Int. Ed.*, 25:345 (1986); Gharpure, M.M. & Rao, A.S., *Synthesis* 410 (1988).

Por exemplo, a base livre da (R,R)-hidroxibupropiona (que não faz parte do invento) pode ser isolada por reacção do sal diastereomericamente puro com uma base como hidróxido de sódio, carbonato de potássio, hidróxido de potássio e hidróxido de amónio, para obter o enantiómero opticamente puro. A razão do ácido de resolução para a hidroxibupropiona racémica está compreendida entre cerca de 0,01:1 e 5:1. Adicionalmente, a hidroxibupropiona racémica que se encontra presente nas águas-mães de um passo de separação por cristalização pode ser tratada com um segundo ácido quiral para fornecer um sal diastereomérico, que pode ser resolvido e submetido a reacção com uma base para fornecer (S,S)-hidroxibupropiona opticamente pura (que também não faz parte do invento).

É possível utilizar vários sistemas de solventes para os passos de resolução com ácidos quirais, incluindo acetonitrilo, cetonas, álcoois, ésteres, éteres, água e suas combinações.

É possível preparar uma mistura dos estereoisómeros do metabolito álcool *terc*-butílico da bupropiona (isto é, 1-(3-clorofenil)-2-[(1,1-dimetiletanol)amino]-1-propanona). A partir da mistura resultante de compostos, os estereoisómeros individuais podem ser resolvidos utilizando meios convencionais, tais como a cromatografia líquida de alta eficiência (HPLC) e a formação e cristalização de sais quirais.

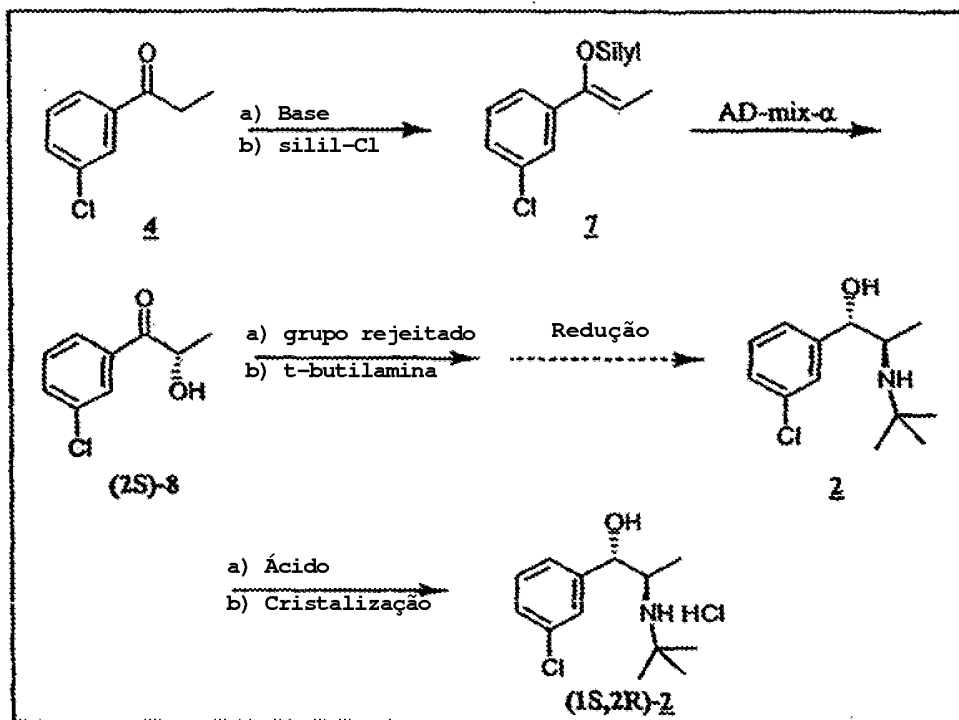
Um processo sintético eficiente para a síntese de eritro-di-hidrobupropiona racêmica está ilustrado no Esquema 6:



Esquema 6

A eritro-di-hidrobupropiona racêmica é sintetizada através de redução de bupropiona racêmica num solvente não polar, tal como benzeno, tolueno, xileno e suas misturas. Um agente redutor preferido é um hidreto metálico, mais preferencialmente Red-Al. A eritro-di-hidrobupropiona poderá ser tratada com um ácido, preferencialmente ácido clorídrico, e depois cristalizada por refluxo em álcool, sendo o álcool metanol, etanol, propanol, butanol, isopropanol ou uma sua mistura. Um álcool preferido é o isopropanol.

Um método para preparar eritro-di-hidrobupropiona opticamente pura está ilustrado no Esquema 7:



Esquema 7

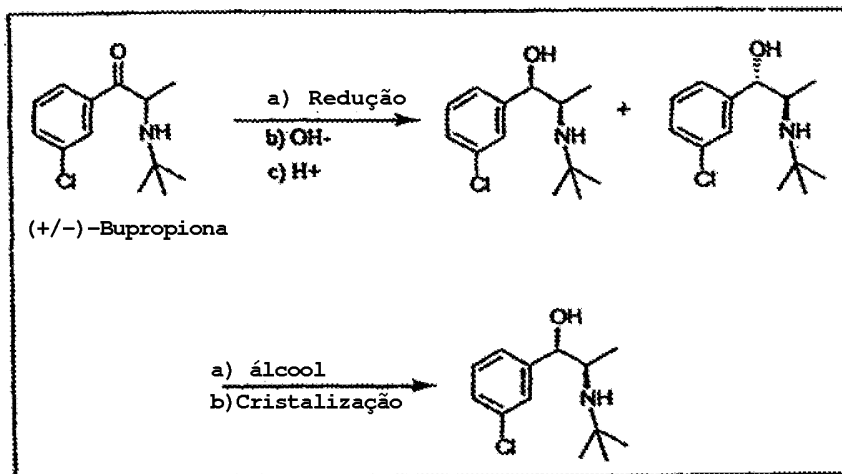
De acordo com este método, 3-cloropropiufenona num solvente etéreo é colocada em contacto com uma base, de preferência LDA ou LiHMDS, opcionalmente na presença de um agente quelante como hexametilfosforamida (HMPA). Os exemplos de solventes etéreos incluem o tetra-hidrofurano. A mistura é agitada a baixa temperatura, preferencialmente cerca de  $-78^{\circ}\text{C}$ . Um halogeneto de sililo, como cloreto de *terc*-butildimetilsililo, é depois adicionado para aprisionar o enolato. O grupo vinilo do composto é, em seguida, di-hidroxilado assimetricamente para fornecer a cetona. Verificou-se que a escolha de reagente utilizado para hidroxilar assimetricamente o composto afecta a estereoquímica do produto resultante, assim como a sua pureza óptica (excesso enantiomérico). Os reagentes de hidroxilação assimétrica adequados incluem, por exemplo, óxidos de metais de transição como manganésio e ósmio, embora os reagentes preferidos sejam AD-mix  $\alpha$  e AD-mix  $\beta$ .

Por exemplo, um enolato de sililo pode ser hidroxilado assimetricamente utilizando AD-mix  $\beta$  e metanossulfonamida para fornecer 3'-cloro-2-(R)-hidroxipropiufenona. O grupo hidroxilo é depois convertido num grupo rejeitado, e adiciona-se *terc*-butilamina, seguida de redução, preferencialmente com um

agente redutor de tipo hidreto metálico, mais preferencialmente com Red-Al, para fornecer a eritro-(R,S)-di-hidrobupropiona. Num método particular, esta é depois dissolvida num éter, de preferência éter metil-*terc*-butílico, agitada em ácido, preferencialmente ácido clorídrico, e subsequentemente submetida a refluxo num álcool, preferencialmente isopropanol.

Numa alternativa ao método ilustrado no Esquema 7, é possível utilizar o reagente AD-mix  $\alpha$  para obter eritro-(S,R)-di-hidrobupropiona.

Um método para sintetizar treo-di-hidrobupropiona racémica está ilustrado no Esquema 8:



Esquema 8

De acordo com este método, o cloridrato de bupropiona racémica é reduzido com um agente redutor, como THF-borano, para fornecer uma mistura eritro/treo de cloridrato de di-hidrobupropiona. Esta mistura é depois purificada por, por exemplo, tratamento com um ácido, preferencialmente ácido clorídrico. O refluxo num álcool, como isopropanol, seguido de cristalização fornece a treo-di-hidrobupropiona racémica pura.

Os metabolitos de bupropiona podem ser rastreados quanto à sua capacidade para inibir a recaptação das monoaminas neuronais norepinefrina (NE), dopamina (DA) e serotonina (5-HT). A inibição da recaptação de norepinefrina pode ser determinada utilizando o procedimento geral descrito por Moisset, B. et al., *Brain Res.*, 92:157-164 (1975); a inibição

da recaptação de dopamina pode ser determinada utilizando os procedimentos gerais descritos por Janowsky, A. et al., *J. Neurochem.* 46:1272-1276 (1986); e a inibição da recaptação de serotonina pode ser determinada utilizando os procedimentos gerais descritos por Perovic, S. & Muller, W.E.G., *Brain Res.* 92:157-164 (1995). Outros ensaios conhecidos pelos peritos na arte poderão também ser utilizados.

A magnitude de uma dose profiláctica ou terapêutica de um ingrediente activo, no controlo agudo ou crónico de uma disfunção ou condição, variará com a gravidade da disfunção ou condição a tratar e com a via de administração. A dose, e eventualmente a frequência de dosagem, também variarão de acordo com a idade, o peso corporal, a resposta e o historial clínico prévio do doente. Os regimes de dosagem adequados podem ser facilmente seleccionados pelos peritos na arte, tendo em consideração estes factores.

As doses diárias apropriadas para o tratamento ou a prevenção da disfunção sexual podem ser facilmente determinadas pelos peritos na arte. Uma dose recomendada de metabolito de bupropiona racémico ou opticamente puro está compreendida entre 1 mg e 750 mg por dia, administrada como uma toma única diária de manhã ou como doses únicas ou divididas ao longo do dia. Preferencialmente, uma dose diária está compreendida entre 5 mg e 700 mg por dia, mais preferencialmente entre 10 mg e 650 mg por dia.

Os intervalos apropriados da dosagem diária dos segundos compostos farmacologicamente activos, que podem ser administrados conjuntamente com um metabolito de bupropiona racémico ou opticamente puro, podem ser facilmente determinados pelos peritos na arte, seguindo as dosagens referidas na literatura e recomendadas pelo *Physician's Desk Reference*<sup>®</sup> (53rd ed., 1999).

Por exemplo, os intervalos adequados da dosagem diária dos antagonistas de 5-HT<sub>3</sub> podem ser facilmente determinados pelos peritos na arte e variarão dependendo de factores como aqueles descritos acima, bem como dos antagonistas de 5-HT<sub>3</sub> particulares utilizados. Em geral, a dose diária total de um antagonista de 5-HT<sub>3</sub>, para o tratamento ou a prevenção de uma

disfunção aqui descrita, está compreendida entre 0,5 mg e 500 mg, preferencialmente entre 1 mg e 350 mg, mais preferencialmente entre 2 mg e 250 mg por dia.

Os intervalos adequados da dosagem diária de nicotina também podem ser facilmente determinados pelos peritos na arte e variarão dependendo de factores como aqueles descritos acima. Em geral, a dose diária total de nicotina, para o tratamento ou a prevenção de uma disfunção aqui descrita, está compreendida entre 1 mg e 60 mg, preferencialmente entre 8 mg e 40 mg, mais preferencialmente entre 10 mg e 25 mg por dia.

A administração terapêutica ou profiláctica de um ingrediente activo do invento é preferencialmente iniciada a uma dose mais baixa, por exemplo, entre 1 mg e 75 mg de metabolito de bupropiona e, opcionalmente, entre 15 mg e 60 mg de antagonista de 5-HT<sub>3</sub>, e aumentada, se necessário, até à dose diária recomendada, quer como uma dose única quer como doses divididas, dependendo da resposta global do doente. Recomenda-se adicionalmente que os doentes de idade superior a 65 anos recebam doses de metabolito de bupropiona no intervalo compreendido entre 1 mg e 375 mg por dia, dependendo da resposta global. Poderá ser necessário utilizar dosagens fora destes intervalos, o que será facilmente determinável por um perito na arte farmacêutica.

As quantidades e frequências de dosagem fornecidas acima estão englobadas nos termos "terapeuticamente eficaz", "profilacticamente eficaz" e "terapêutica ou profilacticamente eficaz", tal como aqui utilizados. Quando utilizados em conexão com uma quantidade de um metabolito de bupropiona opticamente puro, estes termos compreendem adicionalmente uma quantidade de metabolito de bupropiona opticamente puro que induz febre ou efeitos adversos menos severos que aqueles associados à administração de bupropiona racémica.

Qualquer via de administração adequada pode ser utilizada para fornecer ao doente uma dose terapêutica ou profilacticamente eficaz de um ingrediente activo. Por exemplo, as vias oral, através das mucosas (por exemplo, nasal, sublingual, bocal, rectal, vaginal), parentérica (por exemplo, intravenosa, intramuscular), transdérmica e

subcutânea podem ser utilizadas. As vias de administração preferidas incluem as vias oral, transdérmica e através das mucosas. Como referido acima, a administração de um ingrediente activo para o tratamento ou a prevenção da disfunção erétil é preferencialmente transdérmica ou através das mucosas. As formas de dosagem apropriadas para estas vias incluem adesivos transdérmicos, soluções oftálmicas, *sprays* e aerossóis. As composições transdérmicas também podem adoptar a forma de cremes, loções e/ou emulsões, que podem ser incluídas num adesivo apropriado para aplicação na pele ou podem ser incluídas num adesivo transdérmico do tipo matriz ou reservatório, como é habitual na arte para este fim.

Uma forma de dosagem transdérmica preferida é um adesivo de "tipo reservatório" ou de "tipo matriz", que é aplicado na pele e usado durante um período específico de tempo para permitir a penetração de uma quantidade desejada de ingrediente activo. Os exemplos de formas de dosagem transdérmicas e de métodos de administração que podem ser utilizados para administrar o(s) ingrediente(s) activo(s) do invento incluem aqueles descritos nas Patente U.S. n.<sup>os</sup> 4,624,665; 4,655,767; 4,687,481; 4,797,284; 4,810,499; 4,834,978; 4,877,618; 4,880,633; 4,917,895; 4,927,687; 4,956,171; 5,035,894; 5,091,186; 5,163,899; 5,232,702; 5,234,690; 5,273,755; 5,273,756; 5,308,625; 5,356,632; 5,358,715; 5,372,579; 5,421,816; 5,466,465; 5,494,680; 5,505,958; 5,554,381; 5,560,922; 5,585,111; 5,656,285; 5,667,798; 5,698,217; 5,741,511; 5,747,783; 5,770,219; 5,814,599; 5,817,332; 5,833,647; 5,879,322 e 5,906,830.

Um exemplo de uma forma de dosagem transdérmica do invento compreende um metabolito de bupropiona e/ou um segundo composto farmacologicamente activo sob a forma de um adesivo. O adesivo é usado durante 24 horas e fornece uma dose diária total compreendida entre cerca de 1 mg e 750 mg por dia. Preferencialmente, uma dose diária está compreendida entre cerca de 5 mg e 700 mg por dia, mais preferencialmente entre cerca de 10 mg e 650 mg por dia. O adesivo pode ser substituído por um adesivo novo quando necessário, para fornecer uma administração constante do ingrediente activo ao doente.

Outras formas de dosagem do invento incluem, embora não se encontrem limitadas a estas, comprimidos, comprimidos revestidos, "caplets", trociscos, pastilhas, dispersões, suspensões, supositórios, unguentos, cataplasmas, pastas, pós, curativos, cremes, emplastros, soluções, cápsulas, cápsulas de gelatina elásticas e macias, formulações de libertação controlada e adesivos.

Numa concretização, as composições farmacêuticas e as formas de dosagem do invento compreendem um metabolito de bupropiona opticamente puro, ou um seu sal, solvato, hidrato ou clatrato farmacêuticamente aceitável, e opcionalmente um segundo composto farmacologicamente activo, como seja um SSRI, um antagonista de 5-HT<sub>3</sub> ou a nicotina, tal como definidos acima.

As composições farmacêuticas e as formas de dosagem podem conter um veículo farmacêuticamente aceitável e, opcionalmente, outros ingredientes terapêuticos conhecidos pelos peritos.

Na prática, um ingrediente activo pode ser combinado numa mistura íntima com um veículo farmacêutico, de acordo com as técnicas convencionais de preparação de compostos farmacêuticos. O veículo pode adoptar uma grande variedade de formas, dependendo da forma de preparação desejada para administração. Ao preparar as composições para uma forma de dosagem oral, é possível utilizar como veículo qualquer um dos meios farmacêuticos habituais; por exemplo, água, glicóis, óleos, álcoois, agentes aromatizantes, conservantes, agentes de coloração e similares no caso de preparações orais líquidas (tais como suspensões, soluções e elixires) ou de aerossóis; ou veículos como amidos, açúcares, celulose microcristalina, diluentes, agentes de granulação, lubrificantes, agentes de ligação e desintegrantes no caso de preparações orais sólidas, preferencialmente sem a utilização de lactose. Por exemplo, os veículos adequados incluem pós, cápsulas e comprimidos, sendo as preparações orais sólidas preferidas em relação às preparações líquidas.

Devido à sua facilidade de administração, os comprimidos e as cápsulas representam as formas de dosagem unitária oral

mais vantajosas, caso em que são utilizados veículos sólidos farmacêuticos. Se desejado, os comprimidos podem ser revestidos por técnicas standard aquosas ou não aquosas.

Além das formas de dosagem comuns apresentadas acima, um ingrediente activo também pode ser administrado através de um meio de libertação controlada ou de dispositivos de entrega que são bem conhecidos pelos peritos na arte, como sejam aqueles descritos nas Patente U.S. n.<sup>os</sup> 3,845,770; 3,916,899; 3,536,809; 3,598,123; 4,008,719; 5,674,533; 5,059,595; 5,591,767; 5,120,548; 5,073,543; 5,639,476; 5,354,556 e 5,733,566.

Estas formas de dosagem podem ser utilizadas para proporcionar a libertação lenta ou controlada de um ou mais ingredientes activos, utilizando, por exemplo, hidroxipropilmetilcelulose, outras matrizes poliméricas, géis, membranas permeáveis, sistemas osmóticos, revestimentos multicamadas, micropartículas, lipossomas, microesferas ou uma sua combinação, de forma a fornecer o perfil de libertação desejado em proporções variáveis. As formulações de libertação controlada adequadas conhecidas pelos peritos na arte, incluindo aquelas aqui descritas, podem ser facilmente seleccionadas para utilização com as composições farmacêuticas do invento. O invento engloba, assim, formas de dosagem unitária individuais adequadas para administração oral, tais como comprimidos, cápsulas, "gelcaps" e "caplets" que estão adaptados para uma libertação controlada.

Todos os produtos farmacêuticos de libertação controlada têm o objectivo comum de melhorar a terapia farmacológica relativamente aquela proporcionada pelos seus homólogos não controlados. Idealmente, a utilização de uma preparação de libertação controlada concebida de forma optimizada, no tratamento médico, é caracterizada pela utilização de uma quantidade mínima de fármaco para curar ou controlar a condição, numa quantidade mínima de tempo. As vantagens das formulações de libertação controlada incluem 1) actividade prolongada do fármaco, 2) frequência de dosagem reduzida e 3) maior aceitação por parte do doente. Adicionalmente, as formulações de libertação controlada podem ser utilizadas para influenciar o momento do início da acção ou outras

características, tais como os níveis sanguíneos do fármaco, e podem, assim, influenciar a ocorrência de efeitos secundários.

A maioria das formulações de libertação controlada são concebidas para libertar inicialmente uma quantidade de fármaco que produz rapidamente o efeito terapêutico desejado e, gradual e continuamente, libertar outras quantidades de fármaco para manter este nível de efeito terapêutico ao longo de um período de tempo prolongado. De forma a manter este nível constante de fármaco no corpo, o fármaco tem que ser libertado da forma de dosagem a uma taxa que substitua a quantidade de fármaco que está a ser metabolizado e excretado do corpo. A libertação controlada de um ingrediente activo pode ser estimulada por vários indutores, incluindo o pH, a temperatura, enzimas, a água ou outras condições ou compostos fisiológicos.

As composições farmacêuticas do invento que são adequadas para administração oral podem apresentar-se como formas de dosagem discretas, tais como cápsulas, pílulas ou comprimidos, ou *sprays* de aerossol, contendo cada uma delas uma quantidade predeterminada de um ingrediente activo sob a forma de um pó ou grânulos, uma solução ou uma suspensão num líquido aquoso ou não aquoso, uma emulsão óleo em água ou uma emulsão líquida água em óleo. Estas formas de dosagem podem ser preparadas por qualquer um dos métodos de farmácia, mas todos os métodos incluem o passo de associar o ingrediente activo ao veículo, o qual constitui um ou mais dos ingredientes necessários. Em geral, as composições são preparadas misturando uniforme e intimamente o ingrediente activo com veículos líquidos, veículos sólidos finamente divididos ou ambos e depois, se necessário, moldando o produto para a forma de apresentação desejada.

Por exemplo, é possível preparar um comprimido por compressão ou moldagem, opcionalmente com um ou mais ingredientes acessórios. Os comprimidos que sofreram compressão podem ser preparados comprimindo, num equipamento adequado, o ingrediente activo numa forma fluida, tal como pó ou grânulos, opcionalmente misturado com um excipiente como, embora não limitado a estas opções, um agente de ligação, um lubrificante, um diluente inerte e/ou um agente de dispersão

ou com actividade de superfície. Os comprimidos moldados podem ser preparados por moldagem, num equipamento adequado, de uma mistura do composto em pó humedecido com um diluente líquido inerte.

Este invento engloba adicionalmente composições farmacêuticas e formas de dosagem isentas de lactose. Como os principais metabolitos da bupropiona nos seres humanos são aminas secundárias, podem potencialmente decompor-se ao longo do tempo quando expostas a lactose. As composições do invento que compreendem metabolitos de bupropiona contêm preferencialmente pouca, ou nenhuma, lactose ou outros mono- ou dissacáridos. Tal como aqui utilizado, o termo "isento de lactose" significa que a quantidade de lactose presente, no caso de existir, é insuficiente para aumentar substancialmente a taxa de degradação de um ingrediente activo.

As composições isentas de lactose do invento podem compreender excipientes que são bem conhecidos na arte e que estão enumerados na USP(XXI)/NF(XVI) (Farmacopeia Americana).

Em geral, as composições isentas de lactose compreendem um ingrediente activo, um agente de ligação/carga e um lubrificante, em quantidades farmacologicamente compatíveis e farmacologicamente aceitáveis. As formas de dosagem isentas de lactose preferidas compreendem um ingrediente activo, celulose microcristalina, amido pré-gelatinizado e estearato de magnésio.

Este invento compreende adicionalmente composições farmacêuticas e formas de dosagem anidras que compreendem um ingrediente activo, uma vez que a água pode facilitar a degradação de alguns compostos. Por exemplo, a adição de água (por exemplo, 5%) é amplamente aceite nas artes farmacêuticas como um meio para simular o armazenamento a longo prazo, de forma a determinar características como o período de validade ou a estabilidade das formulações ao longo do tempo. Consultar, por exemplo, Jens T. Carstensen, *Drug Stability: Principles & Practice*, 2nd. Ed., Marcel Dekker, NY, NY, 1995, pp. 379-80. Com efeito, a água e o calor aceleram a decomposição. Assim, o efeito da água sobre uma formulação pode ser muito significativo, uma vez que normalmente se

encontra humidade durante o fabrico, o manuseamento, o acondicionamento, o armazenamento, o transporte e a utilização das formulações.

As composições farmacêuticas e as formas de dosagem anidras do invento podem ser preparadas utilizando ingredientes anidros ou contendo um nível baixo de humidade e condições de baixa humidade. As composições farmacêuticas e as formas de dosagem de metabolito de bupropiona opticamente puro que contêm lactose são preferencialmente anidras, caso seja esperado um contacto substancial com humidade durante o fabrico, o acondicionamento e/ou o armazenamento.

Uma composição farmacêutica anidra deverá ser preparada e armazenada de forma que a sua natureza anidra seja conservada. Por consequência, as composições anidras são preferencialmente acondicionadas utilizando materiais que se sabe evitarem a exposição a água, de forma que possam ser incluídas em conjuntos de formulação adequados. Os exemplos de acondicionamentos apropriados incluem folhas de metal, plástico ou material similar hermeticamente seladas, recipientes de dose unitária, pacotes almofadados e pacotes laminados.

A este respeito, o invento engloba um método de preparação de uma formulação farmacêutica sólida compreendendo um ingrediente activo, método este que compreende misturar, em condições anidras ou de baixa humidade, o ingrediente activo e um excipiente (por exemplo, lactose), no qual os ingredientes estão substancialmente isentos de água. O método pode ainda compreender o acondicionamento da formulação sólida anidra ou não higroscópica em condições de baixa humidade. Ao utilizar estas condições, o risco de contacto com água é reduzido, e a degradação do ingrediente activo pode ser evitada ou substancialmente reduzida.

Os agentes de ligação adequados para utilizar em composições farmacêuticas e formas de dosagem incluem o amido de milho, o amido de batata ou outros amidos, a gelatina, gomas naturais e sintéticas como a goma arábica, o alginato de sódio, o ácido alginico, outros alginatos, a goma adragante em pó, a goma de guar, a celulose e seus derivados (por exemplo,

etilcelulose, acetato de celulose, carboximetilcelulose cálcio, carboximetilcelulose de sódio), a polivinilpirrolidona, a metilcelulose, o amido pré-gelatinizado, a hidroxipropilmetilcelulose (por exemplo, n.<sup>os</sup> 2208, 2906, 2910), a celulose microcristalina e suas misturas.

As formas apropriadas de celulose microcristalina incluem, por exemplo, os materiais comercializados como AVICEL-PH-101, AVICEL-PH-103, AVICEL RC-581 e AVICEL-PH-105 (disponíveis de FMC Corporation, American Viscose Division, Avicel Sales, Marcus Hook, PA, EUA). Um exemplo de um agente de ligação adequado consiste numa mistura de celulose microcristalina e de carboximetilcelulose de sódio comercializada como AVICEL RC-581. Os excipientes ou aditivos anidros ou de baixa humidade apropriados incluem AVICEL-PH-103<sup>TM</sup> e Starch 1500 LM.

Os exemplos de cargas adequadas para utilizar nas composições farmacêuticas e formas de dosagem aqui descritas incluem talco, carbonato de cálcio (por exemplo, grânulos ou pó), celulose microcristalina, celulose em pó, dextratos, caulino, manitol, ácido silícico, sorbitol, amido, amido pré-gelatinizado e suas misturas. O agente de ligação/carga está habitualmente presente nas composições farmacêuticas do presente invento numa quantidade compreendida entre cerca de 50 e 99 por cento em peso da composição farmacêutica.

Os desintegrantes são utilizados nas composições do invento para fornecer comprimidos que se desintegram quando são expostos a um ambiente aquoso. Uma quantidade demasiado grande de um desintegrante produzirá comprimidos que se poderão desintegrar no frasco. Uma quantidade demasiado pequena poderá ser insuficiente para que ocorra desintegração, podendo, assim, alterar a velocidade e a extensão da libertação do(s) ingrediente(s) activo(s) a partir da forma de dosagem. Desta forma, uma quantidade suficiente de desintegrante, que não seja nem demasiado pequena nem demasiado grande para alterar prejudicialmente a libertação do(s) ingrediente(s) activo(s), deve ser usada para produzir as formas de dosagem dos compostos aqui descritas. A quantidade de desintegrante utilizado varia com base no tipo de formulação e modo de administração e é facilmente

identificável pelos peritos na arte. Tipicamente, é possível utilizar cerca de 0,5% a 15% em peso de desintegrante, preferencialmente cerca de 1% a 5% em peso de desintegrante, na composição farmacêutica.

Os desintegrantes que podem ser utilizados para produzir composições farmacêuticas e formas de dosagem do invento incluem ágar-ágar, ácido algínico, carbonato de cálcio, celulose microcristalina, croscarmelose de sódio, crospovidona, polacrilina potássica, glicolato de amido sódico, amido de batata ou de tapioca, outros amidos, amido pré-gelatinizado, outros amidos, argilas, outras alginas, outras celulosas, gomas ou suas misturas.

Os lubrificantes que podem ser utilizados para produzir composições farmacêuticas e formas de dosagem do invento incluem estearato de cálcio, estearato de magnésio, óleo mineral, óleo mineral leve, glicerina, sorbitol, manitol, polietilenoglicol, outros glicóis, ácido esteárico, laurilsulfato de sódio, talco, óleo vegetal hidrogenado (por exemplo, óleo de amendoim, óleo de semente de algodão, óleo de girassol, óleo de sésamo, azeite, óleo de milho e óleo de soja), estearato de zinco, oleato de etilo, laureato de etilo, ágar-ágar ou suas misturas. Os lubrificantes adicionais incluem, por exemplo, uma sílica-gel Syloid (AEROSIL 200, fabricado por W.R. Grace Co. de Baltimore, MD), um aerossol coagulado de sílica sintética (comercializado por Degussa Co. de Plano, Texas), CAB-O-SIL (um produto de dióxido de silício pirogênico vendido por Cabot Co. de Boston, Mass.) ou suas misturas. É possível adicionar opcionalmente um lubrificante, normalmente numa quantidade inferior a cerca de 1% em peso da composição farmacêutica.

Estabilizadores farmacêuticos poderão ser utilizados nas composições farmacêuticas do presente invento. Os estabilizadores aceitáveis incluem cloridrato de L-cisteína, cloridrato de glicina, ácido málico, metassulfito de sódio, ácido cítrico, ácido tartárico e dicloridrato de L-cistina. Consultar, por exemplo, as Patente U.S. n.<sup>os</sup> 5,731,000; 5,763,493; 5,541,231 e 5,358,970.

As formas de dosagem do invento que compreendem um metabolito de bupropiona contêm preferencialmente entre cerca de 1 mg e 750 mg do metabolito ou de um seu sal, solvato, hidrato ou clatrato farmaceuticamente aceitável. Por exemplo, cada comprimido, pílula ou cápsula contêm entre cerca de 1 mg e 750 mg do ingrediente activo. Mais preferencialmente, o comprimido, pílula ou cápsula contêm qualquer uma de três dosagens, por exemplo, cerca de 25 mg, cerca de 50 mg ou cerca de 75 mg de metabolito de bupropiona opticamente puro (como comprimidos ranhurados isentos de lactose - a forma de dosagem preferida).

O invento é adicionalmente definido por meio de referência aos exemplos que se seguem.

#### **EXEMPLO COMPARATIVO 1: SÍNTESE DE (S,S)-HIDROXIBUPROPIONA**

Esta síntese, que segue aquela representada no Esquema 5 da Descrição Detalhada, compreende três passos.

Z-1-(3-Clorofenil)-1-terc-butildimetilsililoxi-1-propeno:  
Uma solução de LDA (33,0 mmol) em THF (100 ml) foi arrefecida a  $-78^{\circ}\text{C}$ , tendo-se adicionado HMPA (5 ml). A cetona [1-(3-clorofenil)propanona] (8,6 g) em THF (20 ml) foi adicionada lentamente ao longo de 45 minutos a esta mistura rapidamente agitada. Após mais 3 minutos a  $-78^{\circ}\text{C}$ , adicionou-se TBSCl (33,0 ml; 1,0 M em hexano). Esta mistura foi agitada a  $-78^{\circ}\text{C}$  durante 5 minutos, tendo-se permitido que aquecesse até à temperatura ambiente durante 40 minutos. Adicionou-se  $\text{NaHCO}_3$  (60 ml, solução aquosa saturada), e a mistura foi extraída com  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2 x 80 ml). Os extractos orgânicos foram combinados, lavados com salmoura, secos com  $\text{Mg}_2\text{SO}_4$  e concentrados para fornecer uma mistura bruta. O produto foi purificado por cromatografia *flash* e eluído com hexano/TEA (99,5/0,5), fornecendo 13,4 g de produto (razão z/E > 99).  $^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  0,12 (s, 6H); 0,95 (s, 9H); 2,75 (d, 3H); 5,25 (q, 1H); 7,2-7,42 (m, 4H).

(R)-3'-Cloro-2-hidroxiopropiofenona: Adicionou-se Z-1-(3'-clorofenil)-terc-butildimetilsililoxi-1-propeno (12,0 g; 44 mmol) a uma mistura bem agitada de AD-mix  $\beta$  (80 g) e  $\text{CH}_3\text{SO}_2\text{NH}_2$  (4,2 g; 44 mmol) numa mistura de álcool terc-

butílico/água (220 ml/220 ml) mantida a 0°C. A mistura reaccional foi agitada a 0°C durante 28 horas. Adicionou-se sulfito de sódio sólido (40 g). A mistura foi agitada durante mais 45 minutos e extraída com CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 x 100 ml). Os extractos orgânicos combinados foram lavados com NaHCO<sub>3</sub> e salmoura e evaporados. O resíduo foi passado através de uma coluna de sílica-gel para fornecer o produto desejado (7,0 g). <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>): δ 1,45 (d, 3H); 5,15 (q, 1H); 7,2-7,9 (m, 4H).

(S,S)-Hidroxibupropiona: A uma solução de (R)-3'-cloro-2-hidroxipropiofenona (300 mg) em CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (6 ml) a -78°C, adicionou-se anidrido trifluorometanossulfónico (0,5 g), seguido de adição de 2,6-lutidina (0,26 g). Permitiu-se que a mistura reaccional aquecesse até -40°C e agitou-se a esta temperatura durante 40 minutos. Adicionou-se 2-amina-2-metil-1-propanol (0,4 g; 2,5 eq) e agitou-se durante 2 horas a -40°C. A mistura reaccional foi aquecida até à temperatura ambiente, agitada durante a noite e extraída com CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 ml). O extracto foi lavado com NaHCO<sub>3</sub>, água e salmoura e concentrado para fornecer um resíduo. O produto final foi purificado por cromatografia e eluído com CH<sub>3</sub>CN (180 mg; e.e.>99%). <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>): δ 0,78 (d, 3H); 1,1 (s, 3H); 1,4 (s, 3H); 3,2 (q, 1H); 3,4 (d, 1H); 3,8 (d, 2H); 7,2-7,65 (m, 4H). [α] = +66° (c = 1, EtOH).

A base livre de (S,S)-hidroxibupropiona foi tratada com HCl em éter dietílico para fornecer o seu sal cloridrato. [α] = +30,6° (c = 1, EtOH). <sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 1,0 (d, 3H); 1,32 (s, 3H); 1,56 (s, 3H); 3,4 (s, 1H); 3,4 (d, 1H); 4,0 (d, 1H); 7,5 (m, 5H); 8,8 (s, 1H); 10,1 (s, 1H). ee 99,4% tal como determinado por HPLC com coluna quirál, ChiralCE1 GD. 4,6 x 250 mm; 10 nm; hexano/etanol/dietilamina (98:2:0,1).

A (R,R)-hidroxibupropiona foi preparada a partir de (S)-3'-cloro-2-hidroxipropiofenona com 97% e.e., tal como determinado por HPLC com coluna quirál, ChiralCE1 GD. 4,6 x 250 mm; 10 nm; hexano/etanol/dietilamina (98:2:0,1).

**EXEMPLO COMPARATIVO 2: SÍNTESE DE HIDROXIBUPROPIONA OPTICAMENTE PURA**

3'-Cloro-2-bromo-propiofenona: A uma solução de 3'-cloropropiofenona (50,0 g; 297 mmol) em acetonitrilo (595 ml), adicionou-se bromo (16,67 ml; 327 mmol) à temperatura ambiente. Permitiu-se que a solução amarelo-avermelhado fosse sujeita a agitação durante 18 horas à temperatura ambiente. A solução foi concentrada sob vácuo para fornecer um sólido avermelhado. O material bruto foi dissolvido em 400 ml de acetato de etilo e lavado com 400 ml de água. A camada orgânica foi seca (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), filtrada e concentrada sob vácuo para fornecer 72,6 g (98%) de produto bruto. <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>): δ 1,90 (d, J= 6 Hz, 3H); 5,21 (q, J=6 Hz, 1H); 7,37-7,88 (m, 3H); 7,98 (s, 1H).

2-Hidroxi-2-(3'-clorofenil)-3,5,5-trimetilmorfolina: A uma solução de 3'-cloro-2-bromopropiofenona (61,2 g; 247 mmol) em acetonitrilo (752 ml), adicionou-se 2-amino-2-metil-1-propanol (56,5 g; 630 mmol). Permitiu-se que a mistura reaccional fosse sujeita a refluxo durante 8 horas, e depois arrefeceu-se lentamente até à temperatura ambiente. A solução foi concentrada sob vácuo para proporcionar um sólido amarelo. O material bruto foi dissolvido em 600 ml de acetato de etilo e lavado com água (300 ml x 2). A camada de acetato de etilo foi seca (MgSO<sub>4</sub>), filtrada e concentrada sob vácuo para fornecer o produto com um rendimento de 90%. <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>): δ 0,82 (d, J=6,6 Hz, 3H); 1,07 (s, 3H); 1,39 (s, 3H); 3,19 (q, J=6,5 Hz, 1H); 3,42 (d, J=11,2 Hz, 1H); 3,83 (d, J=11,2 Hz, 2H); 7,2-7,65 (m, 4H).

Sal do ácido di-p-toluoil-L-tartárico e de (S,S)-2-hidroxi-2-(3'-clorofenil)-3,5,5-trimetilmorfolina: A uma solução de 2-hidroxi-2-(3'-clorofenil)-3,5,5-trimetilmorfolina (20 g; 78 mmol) em acetato de etilo (200 ml), adicionou-se 30,1 g (78 mmol) de ácido di-p-toluoil-L-tartárico. A reacção foi aquecida ao refluxo durante 10-30 minutos. A mistura pastosa tornou-se rapidamente límpida e formou um precipitado lentamente. A solução foi arrefecida lentamente até à temperatura ambiente durante 1 hora e depois foi filtrada e lavada com acetato de etilo (25 ml). O precipitado foi seco sob vácuo para fornecer 24,0 g de sal do ácido di-p-toluoil-L-

tartárico e de 2-hidroxi-2-(3'-clorofenil)-3,5,5-trimetilmorfolina (rendimento de 47%, 91% e.e.). O filtrado (águas-mães) foi utilizado para a preparação do isómero (R,R).

Sal do ácido di-p-toluoil-D-tartárico e de (R,R)-2-hidroxi-2-(3'-clorofenil)-3,5,5-trimetilmorfolina: Às águas-mães mencionadas acima (260 ml), adicionou-se uma solução de carbonato de potássio (16 g; 3 equivalente) em água (60 ml) à temperatura ambiente. A mistura reaccional foi agitada durante 5 minutos, e a fase orgânica foi separada. A camada de acetato de etilo foi lavada com água (30 ml) e salmoura (40 ml), seca com  $MgSO_4$  e filtrada. Adicionou-se ácido di-p-toluoil-D-tartárico (15 g) ao filtrado, aqueceu-se a 75°C durante 5 minutos e arrefeceu-se até à temperatura ambiente durante 2 horas. Os precipitados foram recolhidos por filtração para fornecer 33 g de bolo húmido (seco para fornecer 24 g). O excesso enantiomérico do produto foi determinado por HPLC quiral como sendo de 90%, utilizando uma coluna Chiralpak AD com hexano/EtOH/DEA 85:15:01 como eluente; caudal de 1,0 ml/min. O isómero (R,R) da hidroxibupropiona é o primeiro pico (~6,4 minutos), e o isómero (S,S) é o segundo (~7,4 minutos).

Enriquecimento do sal diastereomérico (mesmo procedimento para ambos os diastereómeros): Num balão de fundo redondo de 500 ml, introduziu-se o sal do ácido di-p-toluoil-L-tartárico e de (S,S)-2-hidroxi-2-(3'-clorofenil)-3,5,5-trimetilmorfolina (24,0 g; 37,4 mmol; 91% ee) e adicionou-se 70 ml de MeOH. A reacção foi aquecida ao refluxo e adicionou-se 90 ml de EtOAc. A reacção foi aquecida ao refluxo durante 20 minutos e depois lentamente arrefecida até à temperatura ambiente. Após agitação durante 1 hora à temperatura ambiente, a mistura reaccional foi filtrada sob vácuo para fornecer 10,8 g de sal do ácido di-p-toluoil-L-tartárico e de (S,S)-2-hidroxi-2-(3'-clorofenil)-3,5,5-trimetilmorfolina (>99,9% ee). No caso do sal do ácido di-p-toluoil-D-tartárico e de (R,R)-2-hidroxi-2-(3'-clorofenil)-3,5,5-trimetilmorfolina, obteve-se um total de 10,5 g com >99,9% ee.  $^1H$ -RMN ( $CDCl_3$ ):  $\delta$  0,86 (d,  $J=6,3$  Hz, 3H); 1,20 (s, 3H); 1,40 (s, 3H); 2,38 (s, 3H); 3,33 (m, 1H); 3,39 (d,  $J=11,9$  Hz, 1H); 3,97 (d,  $J=11,9$  Hz, 1H); 5,67 (s, 2H); 7,33 (m, 4H); 7,49 (m, 4H); 7,88 (m, 4H). Rotação óptica do sal do ácido di-p-toluoil-D-tartárico e de (R,R)-2-hidroxi-2-

(3'-clorofenil)-3,5,5-trimetilmorfolina:  $[\alpha]_d = +41,88^\circ$  (c = 0,42; MeOH).

Base livre de (2S,3S)-2-hidroxi-2-(3'-clorofenil)-3,5,5-trimetilmorfolina: Num balão de fundo redondo de 500 ml, introduziu-se 10,6 g (16,5 mmol) de sal do ácido di-p-toluoil-L-tartárico e de 2-hidroxi-2-(3'-clorofenil)-3,5,5-trimetilmorfolina (100% ee). Adicionou-se 150 ml de água, 150 ml de EtOAc e 4,36 ml (5,0 eq) de NaOH aquoso a 50%. Após agitação durante 1 hora à temperatura ambiente, as camadas foram separadas. A camada orgânica foi lavada com NaHCO<sub>3</sub> (150 ml). A camada orgânica foi seca (MgSO<sub>4</sub>) e concentrada sob vácuo para fornecer 4,3 g de produto bruto, com um rendimento de 100%. <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  0,82 (d, J=6,6 Hz, 3H); 1,07 (s, 3H); 1,39 (s, 3H); 3,19 (q, J=6,5 Hz, 1H); 3,42 (d, J=11,2 Hz, 1H); 3,83 (d, J=11,2 Hz, 2H); 7,2-7,65 (m, 4H). A base livre do isómero (R,R) foi obtida no mesmo procedimento. Rotação óptica da base livre do isómero (R,R):  $[\alpha]_d = -37,7^\circ$  (c = 0,13; MeOH).

(2S,3S)-2-Hidroxi-2-(3'-clorofenil)-3,5,5-trimetilmorfolina HCl: Num balão de fundo redondo de 250 ml com três tubuladuras, introduziu-se 4,0 g (15,68 mmol) de (2S,3S)-2-hidroxi-2-(3'-clorofenil)-3,5,5-trimetilmorfolina e 100 ml de MTBE. Adicionou-se lentamente, à reacção, 31,3 ml (31,3 mmol) de HCl 1N em éter. Após agitação à temperatura ambiente durante 1 hora, os cristais brancos foram recolhidos por filtração para fornecer 4,4 g (96%) de sal cloridrato bruto. <sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  1,04 (d, J=6,5 Hz, 3H); 1,37 (s, 3H); 1,60 (s, 3H); 3,41 (sl, 1H); 3,52 (d, J=9,0 Hz, 1H); 4,03 (d, J=9,0 Hz, 1H); 7,61 (m, 4H); 8,90 (m, 1H); 10,41 (m, 1H). <sup>13</sup>C-RMN (DMSO)  $\delta$  13,5; 20,4; 23,2; 53,0; 54,5; 65,9; 95,9; 126,1; 127,1; 129,5; 130,7; 133,5; 143,6. Rotação óptica do sal cloridrato do isómero (S,S):  $[\alpha]_d = +31,2^\circ$  (c = 0,64; 85% EtOH).

### **EXEMPLO 3: SÍNTESE DE DI-HIDROBUPROPIONA OPTICAMENTE PURA**

(±)-Eritro-di-hidrobupropiona: Num balão de fundo redondo de 1 l com três tubuladuras, introduziu-se 3,0 g (10,8 mmol) de bupropiona racémica. Adicionou-se depois 30 ml de tolueno

seco. A suspensão foi arrefecida a  $-78^{\circ}\text{C}$  e adicionou-se lentamente 7,2 ml (23,7 mmol) de uma solução de Red-Al 3,3 M. Após agitação a  $-78^{\circ}\text{C}$  durante 2h, a reação aqueceu lentamente até  $23^{\circ}\text{C}$  durante a noite. Adicionou-se NaOH 5N à reação, e esta foi agitada durante 30 minutos. As camadas foram separadas, e a camada orgânica foi lavada com água (100 ml). A camada orgânica foi seca ( $\text{MgSO}_4$ ) e concentrada sob vácuo para fornecer 2,6 g (86%) de produto bruto (Razão eritro:treo 15:1).

Cloridrato de ( $\pm$ )-eritro-di-hidrobupropiona: Dissolveu-se a eritro-di-hidrobupropiona bruta (2,5 g; 10,3 mmol) em 25 ml de éter metil-terc-butílico. A solução foi agitada a  $0^{\circ}\text{C}$  enquanto se adicionava lentamente HCl 2N anidro em éter (7,76 ml; 15,5 mmol). Após agitação durante 1h a  $0^{\circ}\text{C}$ , o sólido foi recolhido por filtração, enxaguado com éter metil-terc-butílico (2 x 5,0 ml) e seco sob vácuo para fornecer 2,80 g de um sólido branco (97%). Dissolveu-se 1,0 g do sal HCl bruto em IPA sob refluxo (25 ml) e permitiu-se que a solução arrefecesse lentamente até à temperatura ambiente. Após agitação durante 1 hora à temperatura ambiente, os sólidos foram recolhidos por filtração para fornecer 0,70 g (recuperação de 70%, >95% r.d.) de cloridrato de ( $\pm$ )-eritro-di-hidrobupropiona como um sólido branco.  $^1\text{H}$ -RMN ( $\text{DMSO-D}_6$ ):  $\delta$  0,97 (d,  $J=6,7$  Hz, 3H); 1,44 (s, 9H); 3,63 (m, 1H); 5,20 (m, 1H); 6,25 (d,  $J=6,2$  Hz, 1H); 7,34 (m, 4H);  $^{13}\text{C}$ :  $\delta$  12,8; 26,1; 55,4; 58,8; 71,4; 125,5; 126,5; 127,9; 130,7; 133,7; 143,8. EM  $m/z$  241,67. Análise calculada para  $\text{C}_{13}\text{H}_{20}\text{NOCl}$ : C, 56,12; H, 7,61; N, 5,03. Obtida: C, 55,84; H, 7,67; N, 4,91.

Z-1-(3-Clorofenil-1-terc-butildimetilsililoxi)-1-propeno: Uma solução de LDA (33,0 mmol) em THF (100 ml) foi arrefecida a  $-78^{\circ}\text{C}$ , tendo-se depois adicionado hexametilfosforamida (HMPA) (45 ml, cerca de 20-25% v/v). A esta solução rapidamente agitada, adicionou-se cetona (8,6 g; 51 mmol) em 20 ml de THF, gota a gota, ao longo de 45 minutos. Após mais 3 minutos a  $-78^{\circ}\text{C}$ , adicionou-se TBSCl (33,0 ml) 1,0 M em hexano. Esta mistura foi agitada a  $-78^{\circ}\text{C}$  durante 5 minutos e depois permitiu-se que aquecesse até à temperatura ambiente ao longo de um período de 40 minutos. Adicionou-se  $\text{NaHCO}_3$  (60 ml de solução aquosa saturada), e a mistura foi extraída com  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (80 ml x 2). A fase orgânica foi depois lavada com

salmoura e seca com  $\text{MgSO}_4$ . O produto foi purificado via cromatografia *flash*, sendo eluído com hexano/TEA (99,5/0,5), para fornecer 13,4 g de produto puro (Z:E > 99:1).  $^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  0,12 (s, 6H); 0,95 (s, 9H); 2,75 (d, 3H); 5,25 (q, 1H); 7,2-7,42 (m, 4H).

3'-Cloro-2-(R)-hidroxipropiofenona: A uma mistura bem agitada de AD-mix  $\beta$  (80 g) e  $\text{CH}_3\text{SO}_2\text{NH}_2$  (4,2 g; 44 mmol) em álcool *terc*-butílico/água (220 ml/220 ml) a  $0^\circ\text{C}$ , adicionou-se E-1-(3-clorofenil-1-*terc*-butildimetilsililoxi)-1-propeno (12,0 g; 44 mmol). A mistura reaccional foi agitada a  $0^\circ\text{C}$  durante cerca de 20h. Adicionou-se sulfito de sódio sólido (40 g), e a mistura foi agitada durante mais 45 minutos. Adicionou-se  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  e água à mistura reaccional e, após separação das cadeias, a fase aquosa foi extraída uma vez mais com  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Os extractos orgânicos combinados foram lavados com  $\text{NaHCO}_3$  e salmoura, seguido de evaporação. O material bruto foi passado através de uma coluna curta de sílica-gel, sendo eluído com hexano/acetato de etilo a 85%-80%, para fornecer o produto (7,0 g; 98% ee). O excesso enantiomérico foi analisado numa coluna Chiral OD eluída com hexano/IPA (99/1).  $^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1,45 (d, 3H); 5,15 (q, 1H); 7,2-7,9 (m, 4H).  $^{13}\text{C}$ :  $\delta$  22,3; 69,7; 126,9; 128,9; 130,4; 134,1; 135,2; 135,5; 201,5. O outro enantiómero deste produto foi preparado substituindo o reagente AD-mix  $\beta$  por AD-mix  $\alpha$  (O produto foi isolado com ee >97%).

Eritro-(R,S)-di-hidrobupropiona: A uma solução de 3'-cloro-(R)-hidroxipropiofenona (4,0 g; 21,6 mmol) em  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (80 ml) a  $-78^\circ\text{C}$ , adicionou-se anidrido trifluorometanosulfónico (3,96 ml; 23,5 mmol), seguido da adição de 2,6-lutidina (3,73 ml; 51,84 mmol). Permitiu-se que a mistura reaccional aquecesse até  $-40^\circ\text{C}$  e agitou-se a esta temperatura durante 40 minutos. Em seguida, adicionou-se *terc*-butilamina (5,66 ml; 53,8 mmol), e a mistura foi agitada durante 2h a  $-40^\circ\text{C}$ . A mistura reaccional foi aquecida a  $0^\circ\text{C}$  e agitada durante 2h. A reacção foi parada com  $\text{NaHCO}_3$  (100 ml). A camada orgânica foi lavada com  $\text{H}_2\text{O}$  e salmoura. Num balão de fundo redondo de 250 ml, introduziu-se a solução de diclorometano bruta referida acima. A mistura reaccional foi arrefecida até  $-78^\circ\text{C}$ . Adicionou-se, gota a gota, 14,4 ml (47,52 mmol) de uma solução de Red-Al 3,3 M em tolueno, a  $-78^\circ\text{C}$ . Permitiu-se que a

solução a  $-78^{\circ}\text{C}$  aquecesse lentamente até à temperatura ambiente durante a noite. A reacção foi parada com 50 ml de uma solução NaOH 5N à temperatura ambiente. As camadas foram separadas, e a camada orgânica foi lavada com água (100 ml). A camada orgânica foi seca ( $\text{MgSO}_4$ ) e concentrada sob vácuo para fornecer o aminoálcool bruto. O produto final foi purificado por cromatografia flash, tendo sido eluído com MeOH/EtOAc a 5-15% (1,93 g; r.d. 96%).  $^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  0,81 (d,  $J=6,7$  Hz, 3H); 1,22 (s, 9H); 3,15 (m, 1H); 4,63 (d,  $J=4,0$  Hz, 1H); 7,25 (m, 4H).

Cloridrato de (R,S)-di-hidrobupropiona: Dissolveu-se (R,S)-di-hidrobupropiona bruta (1,85 g; 7,66 mmol) em 18,5 ml de éter metil-terc-butílico. A solução foi agitada a  $0^{\circ}\text{C}$  à medida que se adicionava lentamente HCl 2N anidro em éter (5,74 ml; 11,5 mmol). Após agitação durante 1h a  $0^{\circ}\text{C}$ , o sólido foi recolhido por filtração, enxaguado com éter metil-terc-butílico (2 x 5,0 ml) e seco sob vácuo para proporcionar 1,93 g de um sólido branco (90%). O sal cloridrato bruto foi dissolvido em IPA sob refluxo (47 ml), tendo-se permitido que arrefecesse lentamente até à temperatura ambiente. Após agitação durante 1h à temperatura ambiente, os sólidos foram recolhidos por filtração para fornecer 0,90 g (42%, 100% ee, >95% r.d.) de (R,S)-di-hidrobupropiona HCl sob a forma de um sólido branco.  $^1\text{H-RMN}$  ( $\text{DMSO-D}_6$ ):  $\delta$  0,97 (d,  $J=6,7$  Hz, 3H); 1,44 (s, 9H); 3,63 (m, 1H); 5,20 (m, 1H); 6,25 (d,  $J=6,2$  Hz, 1H); 7,34 (m, 4H).  $^{13}\text{C}$ :  $\delta$  12,8; 26,1; 55,4; 58,8; 71,4; 125,5; 126,5; 127,9; 130,7; 133,7; 143,8. EM m/z 241,67. Análise calculada para  $\text{C}_{13}\text{H}_{20}\text{NOCl}$ : C, 56,12; H, 7,61; N, 5,03. Obtida: C, 55,84; H, 7,67; N, 4,91.

(S,R)-Di-hidrobupropiona: A uma solução de 3'-cloro-(S)-hidroxi-propiofenona (2,8 g; 15,2 mmol) em  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (56 ml) a  $-78^{\circ}\text{C}$ , adicionou-se anidrido trifluorometanossulfónico (2,77 ml; 16,4 mmol), seguido da adição de 2,6-lutidina (2,61 ml; 22,4 mmol). Permitiu-se que a mistura reaccional aquecesse até  $-40^{\circ}\text{C}$  e agitou-se a esta temperatura durante 40 minutos. Em seguida, adicionou-se terc-butilamina (3,96 ml; 37,6 mmol), e a mistura foi agitada durante 2h a  $-40^{\circ}\text{C}$ . A mistura reaccional foi aquecida até  $0^{\circ}\text{C}$  e agitada durante 2h. A reacção foi parada com  $\text{NaHCO}_3$  (100 ml). A camada orgânica foi lavada com  $\text{H}_2\text{O}$  e salmoura. Num balão de fundo redondo de

250 ml, introduziu-se a solução de diclorometano bruta referida acima. A mistura reaccional foi arrefecida até  $-78^{\circ}\text{C}$ . Adicionou-se, gota a gota, 10,08 ml (33,26 mmol) de uma solução de Red-Al 3,3 M em tolueno, a  $-78^{\circ}\text{C}$ . Permitiu-se que a solução a  $-78^{\circ}\text{C}$  aquecesse lentamente até à temperatura ambiente durante a noite. A reacção foi parada com 35 ml de uma solução NaOH 5N à temperatura ambiente. As camadas foram separadas, e a camada orgânica foi lavada com água (100 ml). A camada orgânica foi seca ( $\text{MgSO}_4$ ) e concentrada sob vácuo para fornecer o aminoálcool bruto. O produto final foi purificado por cromatografia, tendo sido eluído com MeOH/EtOAc a 5-15% (2,07 g; (S,R)-di-hidrobupropiona; r.d. 92,3%).  $^1\text{H}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  0,81 (d,  $J=6,7$  Hz, 3H); 1,22 (s, 9H); 3,15 (m, 1H); 4,63 (d,  $J=4,0$  Hz, 1H); 7,25 (m, 4H).

(S,R)-Di-hidrobupropiona HCl: Dissolveu-se (S,R)-di-hidrobupropiona bruta (1,94 g; 8,03 mmol) em 20 ml de éter metil-terc-butílico. A solução foi agitada a  $0^{\circ}\text{C}$  à medida que se adicionava lentamente HCl 2N anidro em éter (6,02 ml; 12,05 mmol). Após agitação durante 1h a  $0^{\circ}\text{C}$ , o sólido foi recolhido por filtração, enxaguado com éter metil-terc-butílico (2 x 5,0 ml) e seco sob vácuo. O sólido pesava 1,85 g (88%). O sal cloridrato bruto foi dissolvido em IPA sob refluxo (35 ml), tendo-se permitido que arrefecesse lentamente até à temperatura ambiente. Após agitação durante 1h à temperatura ambiente, os sólidos foram recolhidos por filtração para fornecer 1,25 g (59%; 98,3% ee; >95% r.d.) de (S,R)-di-hidrobupropiona HCl sob a forma de um sólido branco.  $^1\text{H}$ -RMN ( $\text{DMSO}-\text{D}_6$ ):  $\delta$  0,97 (d,  $J=6,7$  Hz, 3H); 1,44 (s, 9H); 3,63 (m, 1H); 5,20 (m, 1H); 6,25 (d,  $J=6,2$  Hz, 1H); 7,34 (m, 4H).  $^{13}\text{C}$ :  $\delta$  12,8; 26,1; 55,4; 58,8; 71,4; 125,5; 126,5; 127,9; 130,7; 133,7; 143,8. EM m/z 241,67. Análise calculada para  $\text{C}_{13}\text{H}_{20}\text{NOCl}$ : C, 56,12; H, 7,61; N, 5,03. Obtida: C, 55,69; H, 7,58; N, 4,73.

(±)-Treo-di-hidrobupropiona: Num balão de fundo redondo de 1 l com três tubuladuras, introduziu-se 25,0 g (90,5 mmol) de cloridrato de bupropiona racémica. Adicionou-se 333 ml de THF seco. A suspensão foi arrefecida a  $0^{\circ}\text{C}$  e adicionou-se, lentamente, 225 ml (225 mmol) de uma solução de borano-THF 1M. Após agitação à temperatura ambiente durante 18h, adicionou-se 187 ml de MeOH à mistura reaccional. Os voláteis foram

removidos sob vácuo. Adicionou-se 187 ml de NaOH 2N aos sólidos, e a reacção foi aquecida a 100°C durante 30 minutos. A solução foi arrefecida até à temperatura ambiente e adicionou-se 291 ml de HCl 2N. A reacção foi agitada à temperatura ambiente durante 30 minutos e, em seguida, adicionou-se solução de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> a 40% até o pH da solução >11. A mistura reaccional foi extraída com 150 ml de EtOAc, seca (MgSO<sub>4</sub>) e concentrada sob vácuo para fornecer 25,2 g do produto bruto (r.d. 85:15).

(±)-Treo-di-hidrobupropiona HCl: Num balão de fundo redondo de 500 ml com três tubuladuras, introduziu-se 25,0 g (103,5 mmol) de treo-di-hidrobupropiona racémica bruta e 200 ml de MTBE. Adicionou-se lentamente à reacção 62,1 ml (124,2 mmol) de HCl 2N em éter. Após agitação à temperatura ambiente durante 1h, os cristais brancos foram recolhidos por filtração para fornecer 25,2 g (87%) de sal HCl bruto. O sal cloridrato bruto (25,2 g) foi dissolvido em IPA sob refluxo (250 ml) e lentamente arrefecido até à temperatura ambiente. Após agitação durante 1h à temperatura ambiente, os sólidos foram recolhidos por filtração para fornecer 17,4 g (recuperação de 69%, r.d. 90%) de treo-di-hidrobupropiona HCl racémica sob a forma de um sólido branco. O sal cloridrato bruto (17,4 g) foi dissolvido em IPA sob refluxo (174 ml) e lentamente arrefecido até à temperatura ambiente. Após agitação durante 1h à temperatura ambiente, os sólidos foram recolhidos por filtração para fornecer 13,8 g (recuperação de 79%, >95% r.d.) de treo-di-hidrobupropiona HCl racémica sob a forma de um sólido branco.

(±)-Treo-di-hidrobupropiona: Num balão de fundo redondo de 500 ml, introduziu-se 12,3 g (44,24 mmol) de (±)-treo-di-hidrobupropiona HCl. Adicionou-se 70 ml de água, 100 ml de EtOAc e 30,5 g de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> a 40%. Após agitação durante 1h à temperatura ambiente, as camadas foram separadas. A camada orgânica foi lavada com NaHCO<sub>3</sub> (100 ml). A camada orgânica foi seca (MgSO<sub>4</sub>) e concentrada sob vácuo para fornecer 11,1 g (100%) de produto bruto. <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>): δ 1,05 (d, J=6,3 Hz, 3H); 1,17 (s, 9H); 2,65 (m, 1H); 3,88 (d, J=8,7 Hz, 1H); 7,26 (m, 3H); 7,41 (m, 1H); (>95% d.r.)

(R,R)-Di-hidrobupropiona ácido L-tartárico: Uma mistura de 10,6 g (43,9 mmol) de treo-di-hidrobupropiona racémica (>95% r.d.) e 9,55 g (64 mmol) de ácido L-tartárico em 44,63 ml de água foi aquecida até à ebulição. O precipitado espesso formado transformou-se numa solução límpida. A solução arrefeceu lentamente até à temperatura ambiente e foi agitada durante a noite. O sólido foi filtrado e seco para fornecer 7,8 g (45%) de (R,R)-di-hidrobupropiona ácido L-tartárico como um sólido branco. A recristalização a partir de 23 ml de água originou 4,8 g (28%; 99,1% ee) sob a forma de um sólido branco.  $^1\text{H-RMN}$  ( $\text{DMSO-D}_6$ ):  $\delta$  0,96 (d,  $J = 6,6$  Hz, 3H); 1,30 (s, 9H); 3,36 (m, 1H); 3,99 (s, 2H); 4,27 (d,  $J=8,7$  Hz, 1H); 7,39 (m, 3H); 7,53 (s, 1H).

(R,R)-Di-hidrobupropiona: Num balão de fundo redondo de 100 ml, introduziu-se 3,7 g (9,44 mmol) de (R,R)-di-hidrobupropiona ácido L-tartárico. Adicionou-se 25 ml de água, 25 ml de MTBE e 3,78 g de solução de NaOH a 50%. Após agitação durante 1h à temperatura ambiente, as camadas foram separadas. A camada orgânica foi lavada com  $\text{NaHCO}_3$  (25 ml). A camada orgânica foi seca ( $\text{MgSO}_4$ ) e concentrada sob vácuo para fornecer 2,1 g de produto bruto, com um rendimento de 91%.  $^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1,05 (d,  $J=6,3$  Hz, 3H); 1,17 (s, 9H); 2,65 (m, 1H); 3,88 (d,  $J=8,7$  Hz, 1H); 7,26 (m, 3H); 7,41 (m, 1H).

(R,R)-Di-hidrobupropiona HCl: Num balão de fundo redondo de 100 ml com três tubuladuras, introduziu-se 2,1 g (8,69 mmol) de (R,R)-di-hidrobupropiona e 16,8 ml de MTBE. Adicionou-se lentamente à reacção 5,2 ml (10,43 mmol) de HCl 2N em éter. Após agitação à temperatura ambiente durante 1h, os cristais brancos foram recolhidos por filtração para fornecer 2,3 g (95%) de sal HCl bruto.  $^1\text{H-RMN}$  ( $\text{DMSO-D}_6$ ):  $\delta$  0,99 (d,  $J=6,7$  Hz, 3H); 1,38 (s, 9H); 3,49 (m, 1H); 4,53 (d,  $J=9,0$  Hz, 1H); 7,40 (m, 3H); 7,41 (m, 1H).  $^{13}\text{C}$ :  $\delta$  17,5; 26,5; 56,3; 58,9; 74,4; 127,1; 127,9; 128,7; 130,8; 133,7; 143,9. EM m/z 241,67. Análise calculada para  $\text{C}_{13}\text{H}_{20}\text{NOCl}$ : C, 56,12; H, 7,61; N, 5,03. Obtida: C, 56,06; H, 7,72; N, 4,73.

(S,S)-Di-hidrobupropiona ácido D-tartárico: Uma mistura de 10,6 g (23,6 mmol) de treo-di-hidrobupropiona (>95% r.d., recuperada a partir da resolução de (R,R)-di-hidrobupropiona com ácido L-tartárico) e 5,19 g (34,7 mmol) de ácido

D-tartárico em 23,9 ml de água foi aquecida até à ebulição. O precipitado espesso formado inicialmente na reacção transformou-se numa solução límpida. A solução arrefeceu lentamente até à temperatura ambiente e foi agitada durante a noite. O sólido foi filtrado e seco para fornecer 4,7 g (50%) de (S,S)-di-hidrobupropiona ácido D-tartárico como um sólido branco. A recristalização a partir de 13,8 ml de água originou 3,4 g (36%; 100% ee) sob a forma de um sólido branco.  $^1\text{H-RMN}$  (DMSO- $\text{D}_6$ ):  $\delta$  0,96 (d,  $J = 6,6$  Hz, 3H); 1,30 (s, 9H); 3,36 (m, 1H); 3,99 (s, 2H); 4,27 (d,  $J=8,7$  Hz, 1H); 7,39 (m, 3H); 7,53 (s, 1H).

(S,S)-Di-hidrobupropiona: Num balão de fundo redondo de 100 ml, introduziu-se 2,4 g (6,12 mmol) de (S,S)-di-hidrobupropiona ácido D-tartárico. Adicionou-se 16 ml de água, 16 ml de MTBE e 2,45 g de solução de NaOH a 50%. Após agitação durante 1h à temperatura ambiente, as camadas foram separadas. A camada orgânica foi lavada com  $\text{NaHCO}_3$  (25 ml). A camada orgânica foi seca ( $\text{MgSO}_4$ ) e concentrada sob vácuo para fornecer 1,3 g de produto bruto, com um rendimento de 88%.  $^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1,05 (d,  $J=6,3$  Hz, 3H); 1,17 (s, 9H); 2,65 (m, 1H); 3,88 (d,  $J=8,7$  Hz, 1H); 7,26 (m, 3H); 7,41 (m, 1H).

(S,S)-Di-hidrobupropiona HCl: Num balão de fundo redondo de 100 ml com três tubuladuras, introduziu-se 1,3 g (5,38 mmol) de (S,S)-di-hidrobupropiona e 10,4 ml de MTBE. Adicionou-se lentamente à reacção 3,2 ml (6,45 mmol) de HCl 2N em éter. Após agitação à temperatura ambiente durante 1h, os cristais brancos foram recolhidos por filtração para fornecer 1,32 g (89%) de sal HCl bruto.  $^1\text{H-RMN}$  (DMSO- $\text{D}_6$ ):  $\delta$  0,99 (d,  $J=6,7$  Hz, 3H); 1,38 (s, 9H); 3,49 (m, 1H); 4,53 (d,  $J=9,0$  Hz, 1H); 7,40 (m, 3H); 7,41 (m, 1H).  $^{13}\text{C}$ :  $\delta$  17,5; 26,5; 56,3; 58,9; 74,4; 127,1; 127,9; 128,7; 130,8; 133,7; 143,9. EM m/z 241,67. Análise calculada para  $\text{C}_{13}\text{H}_{20}\text{NOCl}$ : C, 56,32; H, 7,61; N, 5,03. Obtida: C, 55,82; H, 7,72; N, 4,82.

#### **EXEMPLO COMPARATIVO 4: INIBIÇÃO DA RECAPTAÇÃO DE MONOAMINAS NEURONAIS**

A capacidade da bupropiona racémica [BP( $\pm$ )] e dos metabolitos de bupropiona (S,S)-hidroxibupropiona [HBP(S,S)], (R,S)-hidroxibupropiona [HBP(R,S)] e (S,R)-hidroxibupropiona

[HBP(S,R)] para inibir a recaptação de monoaminas neuronais foi determinada utilizando os métodos gerais de Moisset, B. et al., *Brain Res.* 92:157-164 (1975); Janowsky, A. et al., *J. Neurochem.* 46:1272-1276 (1986) e Perovic, S. & Muller, W.E.G., *Brain Res.* 92:157-164 (1995).

A inibição da recaptação de norepinefrina (NE) foi determinada utilizando hipotálamo de rato como fonte de tecido e protriptilina como composto de referência. A inibição da recaptação de dopamina (DA) foi determinada utilizando corpos estriados de rato como fonte de tecido e GBR 12909 como composto de referência. A inibição da recaptação de serotonina (5-HT) foi determinada utilizando cérebro de rato como fonte de tecido e imipramina como composto de referência. As condições específicas para cada ensaio estão apresentadas na Tabela 1:

Tabela 1

Ensaio	Substrato	Incubação	Método de detecção
NE	[ <sup>3</sup> H]NE (0,2 µCi/ml)	20 min/37°C	cintilação líquida
DA	[ <sup>3</sup> H]DA (0,2 µCi/ml)	15 min/37°C	cintilação líquida
5-HT	[ <sup>3</sup> H]5-HT (0,2 µCi/ml)	15 min/37°C	cintilação líquida

em que os produtos finais observados foram formados através da incorporação de [<sup>3</sup>H]NE, [<sup>3</sup>H]DA e [<sup>3</sup>H]5-HT em sinaptossomas. A radioactividade foi determinada com um contador de cintilações (Topcount, Packard), utilizando um *cocktail* de cintilação líquido (Microscint 0, Packard).

A bupropiona racémica e os metabolitos de bupropiona foram inicialmente testados em cada ensaio a uma concentração de 10 µM, em duplicado ou triplicado. Para os ensaios em que eles inibiram a recaptação em mais de 50% a esta concentração, os compostos foram adicionalmente testados em oito concentrações, em duplicado, para obter curvas de inibição completas. Em cada experiência, o composto de referência respectivo foi testado a oito concentrações, em duplicado, para obter uma curva de inibição de forma a validar esta experiência.

Os valores  $IC_{50}$  e os coeficientes de Hill (nH) foram determinados para os compostos de referência e para os compostos de teste (isto é, a bupropiona e os metabolitos de bupropiona) por meio de análise de regressão não linear das suas curvas de inibição. Estes parâmetros foram obtidos por ajuste das curvas à equação de Hill.

Nenhum dos compostos testados inibiu significativamente a recaptação de 5-HT. Os valores  $IC_{50}$  determinados para estes compostos no que diz respeito à recaptação de norepinefrina e de dopamina estão apresentados na Tabela 2:

Tabela 2

Compostos	Recaptação de NE		Recaptação de DA	
	$IC_{50}$ (nM)	(nH)	$IC_{50}$ (nM)	(nH)
HBP (S, S)	229	(0,8)	1.400	(1,0)
HBP (RS, SR)	756	(1,1)		
BP ( $\pm$ )	746	(>3)	294	(0,9)
HBP (R, R)	-		-	
	$IC_{50}$ (nM)	(nH)	$IC_{50}$ (nM)	(nH)
protriptilina	3,6/3,8	(2,6)/(1,4)		
GBR 12909			5,6	(1,7)

A actividade biológica medida dos metabolitos de bupropiona opticamente puros é inesperadamente diferente da actividade da própria bupropiona. Por exemplo, a bupropiona racémica (isto é, ( $\pm$ )-1-(3-clorofenil)-2-[(1,1-dimetiletil)-amino]-1-propanona) inibe a captação de norepinefrina com um valor  $IC_{50}$  de aproximadamente 746 nM, enquanto o metabolito opticamente puro (S,S)-hidroxibupropiona (isto é, (S,S)-2-(3-clorofenil)-2-hidroxi-3,5,5-trimetilmorfolinol) inibe a norepinefrina com um  $IC_{50}$  dramaticamente inferior de 229 nM. E enquanto a bupropiona racémica inibe a captação de dopamina com um  $IC_{50}$  de aproximadamente 294 nM, o metabolito opticamente puro (S,S)-2-(3-clorofenil)-2-hidroxi-3,5,5-trimetilmorfolinol não inibe significativamente a captação de dopamina, apresentando um  $IC_{50}$  de aproximadamente 1 400 nM. Contudo, tal como a bupropiona racémica, este metabolito opticamente puro não inibe de forma mensurável a captação de serotonina.

Estes resultados indicam que a actividade biológica de cada um dos metabolitos de bupropiona é dramática e inesperadamente diferente da actividade da bupropiona. Estes resultados indicam adicionalmente que os metabolitos da bupropiona são superiores em termos das suas capacidades para tratar determinadas disfunções. Por exemplo, a (S,S)-hidroxibupropiona opticamente pura é surpreendentemente selectiva no que diz respeito à inibição da recaptação de monoaminas neuronais e poderá, assim, ser utilizada para inibir a recaptação de norepinefrina.

#### **EXEMPLO 5: ACTIVIDADE IN VIVO: MODELO DE APOPLEXIA**

Os efeitos farmacológicos de um metabolito de bupropiona em animais completos podem ser determinados de várias formas. Por exemplo, a sua capacidade para inibir apoplexias induzidas artificialmente em ratinhos poderá ser informativa.

Utilizando os métodos de Green & Murray, *J. Pharm. Pharmacol.* 41:879-880 (1989), um grupo de 4-6 ratos é ligeiramente restringido, e uma solução 10 mg/ml do fármaco convulsivo pentetrazol é infundida através de uma agulha de calibre 25 introduzida numa veia da cauda de cada rato, a uma taxa de 2,6 ml/min. O tempo de infusão do fármaco convulsivo que é necessário para produzir a primeira convulsão mioclónica (que se verifica com a primeira anomalia no EEG) é registado, e as doses necessárias para produzir a apoplexia são calculadas. O limiar de apoplexia é expresso em mg/kg e pode ser calculado utilizando a fórmula:

$$(I \times C \times T) / (60 \times P)$$

em que I é a taxa de infusão medida em ml por minuto; C é a concentração do fármaco em 10 mg/ml; T é o tempo para ocorrer a convulsão em segundos; e P é o peso do rato em quilograma.

Os metabolitos de bupropiona são administrados, por injeção intraperitoneal ou intravenosa, 15 minutos antes da determinação do limiar de apoplexia.

**EXEMPLO 6: ACTIVIDADE IN VIVO: TESTE DE CONTORÇÕES INDUZIDAS POR FENILQUINONA**

Os efeitos farmacológicos de um metabolito de bupropiona também podem ser determinados a partir do teste de contorções induzidas por fenilquinona, que é um procedimento standard para detectar e comparar a actividade analgésica em animais de laboratório. A vantagem deste teste é o facto de geralmente apresentar uma boa correlação com a eficácia em seres humanos. Em resposta a uma solução injectada, que é localmente irritante, os animais têm contorções que são inibidas por agentes analgésicos.

Os ratinhos medicados com pelo menos dois níveis de dose de um metabolito de bupropiona são provocados com fenil-p-benzoquinona (PPQ) administrada intraperitonealmente e depois são observados relativamente à existência da síndrome de distensão-contorção característica. A ausência de contorções constitui uma resposta positiva. O grau de protecção analgésica pode ser calculado com base na supressão das contorções em relação a animais de controlo processados no mesmo dia. Dados de resposta no tempo são também obtidos. As observações são realizadas suficientemente cedo após a medicação, de forma a detectar diferenças no começo.

Por exemplo, é possível utilizar os seguintes protocolos, em que se usam dez ratinhos por grupo de dose.

Preparação de fenilquinona: a PPQ é preparada como uma solução aquosa a 0,02% em álcool etílico. A PPQ (20 mg) é triturada e dissolvida, num homogeneizador de tecidos, em 5 ml de álcool etílico, e o volume é perfeito para 100 ml com água destilada pré-aquecida a 45°C. A solução resultante deve ter uma cor âmbar límpida. As soluções de PPQ são preparadas de novo duas vezes por dia e, se necessário, a cada quatro horas, aproximadamente, devido à tendência da PPQ para precipitar a partir da solução.

Níveis de dose: 0,1; 0,3; 1,0; 3,0; 10,0; 30,0 e 100,0 mg/kg.

Controlo positivo: Aspirina - 200 mg/kg.

Contorções: A solução de PPQ é administrada intraperitonealmente utilizando uma agulha de 1,60 cm (5/8 polegadas) e calibre 25, numa seringa de 1 ml. Cada animal do grupo recebe 0,25 ml. O grupo de dez ratinhos por nível de dose é observado de perto, durante dez minutos, quanto à apresentação de contorções. A estabilidade da(s) solução(ões) de PPQ para produzir a resposta de contorções é verificada, para cada preparação, em dez ratinhos aos quais foi administrado o veículo antes da administração de PPQ.

Os padrões característicos de contorção consistem em torção do abdómen e do tórax, puxar as patas traseiras para junto do corpo e levantar os calcanhares das patas traseiras do chão.

Tempos de observação: A actividade do artigo de referência e do artigo de controlo positivo é estudada aos 60 minutos após a administração. Depois de decorrido o intervalo de tempo de absorção designado de um grupo, os ratinhos são provocados com PPQ. Cada ratinho recebe uma dose de 0,25 ml de PPQ. Após a administração de PPQ, o ratinho é colocado em quadrados Plexiglas® individuais, de 10 cm x 10 cm x 13 cm de profundidade (4" x 4" x 5"), e é observado de perto, durante um período de dez minutos, relativamente à apresentação da síndrome de contorções.

Determinações da pontuação: O número total de contorções para cada ratinho é registado. O número médio de contorções para o controlo e para cada grupo de controlo positivo e grupo de referência é comparado, e a inibição percentual é calculada.

#### **EXEMPLO 7: ACTIVIDADE IN VIVO: TESTE DE FORMALINA**

Os efeitos farmacológicos de um metabolito de bupropiona também poderão ser determinados a partir de outros modelos, alguns dos quais são discutidos por Bannon, A.W. et al., *Science* 279:77-81 (1998). Um destes modelos é o teste de formalina.

O teste de formalina é um modelo animal para a dor inflamatória persistente. No teste de formalina, acredita-se que a segunda fase da resposta nociceptiva bifásica é mediada, em parte, por uma sensibilização da função neuronal ao nível da medula espinal e reflecte a observação clínica de hiperalgesia associada a lesões nos tecidos.

Utilizando o método de Dubusson, D. & Dennis, S.G., *Science* 4:161 (1977), permite-se que os ratos se habituem às suas jaulas individuais durante 20 minutos, após o que se injecta 50 ml de uma solução de formalina a 5% na orientação dorsal de uma das patas traseiras. Os ratos são depois devolvidos às jaulas de observação livre, que estão suspensas sobre painéis espelhados. Apenas a fase 2 do teste de formalina poderá ser pontuada, e a fase 2 poderá ser definida como o período de tempo de 20 minutos, entre 30 a 50 minutos após a injeção de formalina. O investigador regista comportamentos nocifensivos na pata injectada de quatro animais durante a sessão, ao observar cada animal durante um período de observação de 15 segundos, durante cada intervalo de 1 minuto. Os comportamentos nocifensivos incluem estremecer, lambe ou morder a pata injectada. Em estudos de dose-resposta, o composto de teste (ou solução salina) é administrado 5 minutos antes da injeção de formalina. Em estudos de antagonistas, os antagonistas ou a solução salina são administrados 10 minutos antes do tratamento.

#### **EXEMPLO 8: ACTIVIDADE IN VIVO: MODELO DE DOR NEUROPÁTICA**

Outro modelo farmacológico discutido por Bannon, A.W. et al., *Science* 279:77-81 (1998) é o teste de dor neuropática. No modelo de dor neuropática, uma lesão nos nervos resulta em alterações neuroplásticas que conduzem a alodinia, uma condição caracterizada por respostas comportamentais nocifensivas ao que são normalmente estímulos não nocivos conduzidos pelas fibras A $\beta$ . No modelo de Chung da dor neuropática, a alodinia é produzida no membro posterior ipsilateral por ligação dos nervos espinais LS e L6. S.H. Kim & J.M. Chung, *Science* 50, 355 (1992). De acordo com este modelo, é utilizada uma concepção "dentro dos sujeitos" em que todos os animais recebem todos os tratamentos para os estudos de dose-resposta.

Utilizando o modelo de Chung, determinam-se as pontuações de alodinia de linha de base para todos os animais antes do início dos estudos com fármacos. Apenas os ratos com pontuações de limiar são considerados alodínicos e utilizados em testes subsequentes. Os estudos com fármacos (estudos separados para cada composto) iniciam-se aproximadamente 2 semanas após a cirurgia de ligação dos nervos. Para as experiências de dose-resposta, os animais são testados ao longo de um período de 2 semanas. Os dias de teste estão separados por intervalos de 2 a 3 dias, durante os quais não é efectuado qualquer teste nem é administrado qualquer tratamento. Nos dias de teste, os animais são colocados em câmaras individuais, permitindo-se-lhes que se aclimatem durante 15 a 20 minutos. Após a aclimação, determinam-se as pontuações de linha de base. Em seguida, os animais são tratados, e as pontuações são determinadas 15, 30, 50 e 120 minutos após o tratamento. Este procedimento é repetido nos dias de teste, até cada animal ter recebido todos os tratamentos para qualquer fármaco particular. A ordem de tratamento é contrabalançada através dos animais. Para uma análise estatística, compara-se o tempo do efeito de pico.

#### **EXEMPLO 9: FORMULAÇÃO ORAL**

A Tabela 3 fornece os ingredientes para uma forma de dosagem de comprimido isento de lactose, de um metabolito de bupropiona:

Tabela 3

Componente	Quantidade por comprimido (mg)
Metabolito de bupropiona (p.e., (S,S)-hidroxibupropiona)	75
Celulose microcristalina	125
Talco	5,0
Água (por mil comprimidos)	30,0 ml*
Estearato de magnésio	0,5

\* A água evapora-se durante o fabrico.

O ingrediente activo (metabolito de bupropiona) é misturado com a celulose até à formação de uma mistura uniforme. A quantidade mais pequena de amido de milho é misturada com uma quantidade adequada de água para formar uma pasta de amido de milho. Esta é, em seguida, misturada com a mistura uniforme até à formação de uma massa molhada uniforme. O restante amido de milho é adicionado à massa molhada resultante e misturado até obter grânulos uniformes. Os grânulos são depois peneirados através de uma máquina trituradora adequada, utilizando um crivo de aço inoxidável de 0,6 cm (1/4 polegadas). Os grânulos triturados são secos numa estufa de secagem apropriada até o teor de humidade desejado ser obtido. Os grânulos secos são depois triturados através de uma máquina trituradora adequada, utilizando um crivo de aço inoxidável com malha de 0,6 cm (1/4 polegadas). O estearato de magnésio é seguidamente misturado, e a mistura resultante é comprimida em comprimidos com a forma, espessura, dureza e desintegração desejadas. Os comprimidos são revestidos por meio de técnicas standard aquosas ou não aquosas.

Outra formulação de dosagem de comprimido adequada para utilizar com os ingredientes activos do invento é proporcionada na Tabela 4:

Tabela 4

Componente	Quantidade por comprimido (mg)		
	Fórmula A	Fórmula B	Fórmula C
Metabolito de bupropiona (p.e., (S,S)-hidroxi-bupropiona)	20	40	100
Celulose microcristalina	134,5	114,5	309,0
Amido BP	30	30	60
Amido de milho pré-gelatinizado BP	15	15	30
Estearato de magnésio	0,5	0,5	1,0
Peso de compressão	200	200	500

O ingrediente activo é peneirado e misturado com a celulose, o amido e o amido de milho pré-gelatinizado. Adicionam-se volumes apropriados de água purificada, e os pós são granulados. Após secagem, os grânulos são peneirados e misturados com o estearato de magnésio. Os grânulos são depois comprimidos em comprimidos utilizando punções.

É possível preparar comprimidos com outras forças alterando a razão do ingrediente activo para o veículo farmacologicamente aceitável, o peso de compressão ou utilizando diferentes punções.

#### **EXEMPLO 10: FORMULAÇÃO ORAL**

A Tabela 5 fornece os ingredientes para uma forma de dosagem de cápsula de um metabolito de bupropiona:

Tabela 5

Componente	Quantidade por comprimido (mg)		
	Fórmula A	Fórmula B	Fórmula C
Metabolito de bupropiona (p.e., (S,S)-hidroxi-bupropiona)	25	50	75
Celulose microcristalina	149,5	124,5	374
Amido de milho	25	25	50
Água (por mil comprim.)	0,5	0,5	1,0
Estearato de magnésio	200	200	200

O ingrediente activo, a celulose e o amido de milho são misturados até à uniformidade; em seguida, o estearato de magnésio é misturado no pó resultante. A mistura resultante é encapsulada em cápsulas de gelatina rígida, de duas peças e tamanho apropriado, utilizando maquinaria adequada. É possível preparar outras doses alterando a razão do ingrediente activo para o veículo farmacologicamente aceitável, o peso de enchimento e, se necessário, alterando o tamanho da cápsula para se adequar.

O ingrediente activo, a celulose e o amido de milho são misturados até à uniformidade; em seguida, o estearato de magnésio é misturado no pó resultante. A mistura resultante é encapsulada em cápsulas de gelatina rígida, de duas peças e tamanho apropriado, utilizando maquinaria adequada. É possível preparar outras doses alterando a razão do ingrediente activo para o veículo farmacologicamente aceitável, o peso de enchimento e, se necessário, alterando o tamanho da cápsula para se adequar.

Lisboa,

REIVINDICAÇÕES

1. Utilização de uma quantidade terapêutica ou profilacticamente eficaz de um metabolito de bupropiona seleccionado entre o grupo que consiste em (R,R)-2-(*terc*-butilamino)-1-(3-clorofenil)propan-1-ol); (S,R)-2-(*terc*-butilamino)-1-(3-clorofenil)propan-1-ol); (S,S)-2-(*terc*-butilamino)-1-(3-clorofenil)propan-1-ol); (R,S)-2-(*terc*-butilamino)-1-(3-clorofenil)propan-1-ol); (R)-1-(3-clorofenil)-2-[(1,1-dimetiletanol)amino]-1-propanona ou (S)-1-(3-clorofenil)-2-[(1,1-dimetiletanol)amino]-1-propanona, para o fabrico de um medicamento para utilizar no tratamento da disfunção sexual, que compreende administrar a referida quantidade do metabolito de bupropiona, ou de um seu sal, solvato, hidrato ou clatrato farmaceuticamente aceitável, a um doente humano.

2. Utilização de acordo com a reivindicação 1, em que o doente é um homem.

3. Utilização de acordo com a reivindicação 1, em que o doente é uma mulher.

4. Utilização de acordo com a reivindicação 2, em que a disfunção sexual é a disfunção eréctil.

5. Utilização de acordo com a reivindicação 1, na qual o metabolito de bupropiona, ou um seu sal, solvato, hidrato ou clatrato farmaceuticamente aceitáveis, é administrado conjuntamente com um antagonista de 5-HT<sub>3</sub>, em que o antagonista de 5-HT<sub>3</sub> é um agente antiemético seleccionado entre o grupo consistindo em granisetron, metoclopramida, ondansetron, renzaprida, zacoprida, norcisaprida, tropisetron e estereoisómeros opticamente puros, metabolitos activos e seus sais, hidratos, solvatos e clatratos farmaceuticamente aceitáveis.

6. Utilização de acordo com a reivindicação 1, em que os efeitos adversos associados à administração de bupropiona racémica são reduzidos ou evitados.

7. Utilização de acordo com a reivindicação 1, em que o metabolito de bupropiona, ou um seu sal, solvato, hidrato ou clatrato farmacêuticamente aceitáveis, é administrado conjuntamente com um segundo composto farmacologicamente activo seleccionado entre o grupo consistindo em citalopram, fluoxetina, fluvoxamina, paroxetina, sertralina, venlafaxina, granisetron, metoclopramida, ondansetron, renzaprida, zacoprida, norcisaprida, tropisetron e estereoisómeros opticamente puros, metabolitos activos e seus sais, hidratos, solvatos e clatratos farmacêuticamente aceitáveis, e nicotina.

8. Utilização de acordo com a reivindicação 1, em que o metabolito de bupropiona, ou um seu sal, solvato, hidrato ou clatrato farmacêuticamente aceitáveis, é administrado oralmente, transdermicamente ou através de mucosas.

9. Composição farmacêutica compreendendo um metabolito de bupropiona seleccionado entre o grupo que consiste em (R,R)-2-(*terc*-butilamino)-1-(3-clorofenil)propan-1-ol); (S,R)-2-(*terc*-butilamino)-1-(3-clorofenil)propan-1-ol); (S,S)-2-(*terc*-butilamino)-1-(3-clorofenil)propan-1-ol); (R,S)-2-(*terc*-butilamino)-1-(3-clorofenil)propan-1-ol); (R)-1-(3-clorofenil)-2-[(1,1-dimetiletanol)amino]-1-propanona ou (S)-1-(3-clorofenil)-2-[(1,1-dimetiletanol)amino]-1-propanona, ou um seu sal, solvato, hidrato ou clatrato farmacêuticamente aceitáveis, e um diluente, veículo ou excipiente farmacêuticamente aceitáveis.

10. Forma farmacêutica de dosagem unitária compreendendo um metabolito de bupropiona seleccionado entre o grupo que consiste em (R,R)-2-(*terc*-butilamino)-1-(3-clorofenil)propan-1-ol); (S,R)-2-(*terc*-butilamino)-1-(3-clorofenil)propan-1-ol); (S,S)-2-(*terc*-butilamino)-1-(3-clorofenil)propan-1-ol); (R,S)-2-(*terc*-butilamino)-1-(3-clorofenil)propan-1-ol); (R)-1-(3-clorofenil)-2-[(1,1-dimetiletanol)amino]-1-propanona ou (S)-1-(3-clorofenil)-2-[(1,1-dimetiletanol)amino]-1-propanona, ou um seu sal, solvato, hidrato ou clatrato farmacêuticamente aceitáveis, e um veículo, diluente ou excipiente farmacêuticamente aceitáveis.

11. Forma farmacêutica de dosagem unitária de acordo com a reivindicação 10, em que a referida forma de dosagem é acondicionada num recipiente estéril.

12. Forma farmacêutica de dosagem unitária de acordo com a reivindicação 10, em que a referida forma de dosagem é sólida.

13. Forma farmacêutica de dosagem unitária de acordo com a reivindicação 10, em que a referida forma de dosagem é uma solução ou uma dispersão estéreis.

14. Forma farmacêutica de dosagem unitária de acordo com a reivindicação 10, em que a referida forma de dosagem é um adesivo transdérmico.

15. Forma farmacêutica de dosagem unitária de acordo com a reivindicação 10, em que a referida forma de dosagem é apropriada para administração oral, transdérmica ou através de mucosas a um doente.

16. Composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 9, ou forma farmacêutica de dosagem unitária de acordo com a reivindicação 10, em que a referida forma de dosagem compreende ainda um segundo composto farmacologicamente activo seleccionado entre o grupo que consiste em citalopram, fluoxetina, fluvoxamina, paroxetina, sertralina, venlafaxina, granisetron, metoclopramida, ondansetron, renzaprida, zacoprida, norcisaprida, tropisetron e estereoisómeros opticamente puros, metabolitos activos e seus sais, hidratos, solvatos e clatratos farmacêuticamente aceitáveis, e nicotina.

17. Forma farmacêutica de dosagem unitária apropriada para administração transdérmica a um doente, que compreende nicotina e um metabolito de bupropiona seleccionado entre o grupo que consiste em (R,R)-2-(*terc*-butilamino)-1-(3-clorofenil)propan-1-ol); (S,R)-2-(*terc*-butilamino)-1-(3-clorofenil)propan-1-ol); (S,S)-2-(*terc*-butilamino)-1-(3-clorofenil)propan-1-ol); (R,S)-2-(*terc*-butilamino)-1-(3-clorofenil)propan-1-ol); (R)-1-(3-clorofenil)-2-[(1,1-dimetiletanol)amino]-1-propanona ou (S)-1-(3-

clorofenil)-2-[(1,1-dimetiletanol)amino]-1-propanona, ou um seu sal, solvato, hidrato ou clatrato farmacêuticamente aceitáveis.

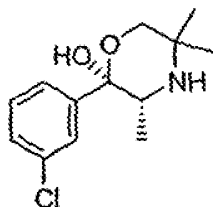
18. Forma farmacêutica de dosagem unitária sólida e isenta de lactose, que compreende um metabolito de bupropiona seleccionado entre o grupo que consiste em (R,R)-2-(*terc*-butilamino)-1-(3-clorofenil)propan-1-ol); (S,R)-2-(*terc*-butilamino)-1-(3-clorofenil)propan-1-ol); (S,S)-2-(*terc*-butilamino)-1-(3-clorofenil)propan-1-ol); (R,S)-2-(*terc*-butilamino)-1-(3-clorofenil)propan-1-ol); (R)-1-(3-clorofenil)-2-[(1,1-dimetiletanol)amino]-1-propanona ou (S)-1-(3-clorofenil)-2-[(1,1-dimetiletanol)amino]-1-propanona, ou um seu sal, solvato, hidrato ou clatrato farmacêuticamente aceitáveis, e um veículo, diluente ou excipiente diferente de lactose.

19. Forma farmacêutica de dosagem unitária de acordo com a reivindicação 18, em que a referida forma de dosagem é uma forma de dosagem oral.

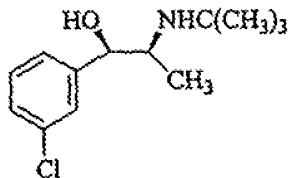
20. Cloridrato de (R)-1-(3-clorofenil)-2-[(1,1-dimetiletanol)amino]-1-propanona opticamente puro.

21. Cloridrato de (S)-1-(3-clorofenil)-2-[(1,1-dimetiletanol)amino]-1-propanona opticamente puro.

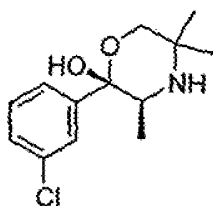
Lisboa,



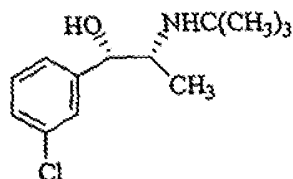
(R,R)-2-(3-Clorofenil)-2-hidroxi-3,5,5-trimetilmorfinol



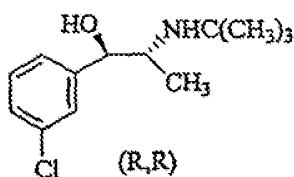
(R,S)-2-(*terc*-Butilamino)-1-(3-clorofenil)propan-1-ol



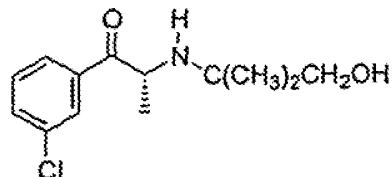
(S,S)-2-(3-Clorofenil)-2-hidroxi-3,5,5-trimetilmorfinol



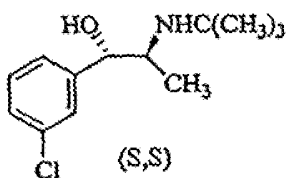
(S,R)-2-(*terc*-Butilamino)-1-(3-clorofenil)propan-1-ol



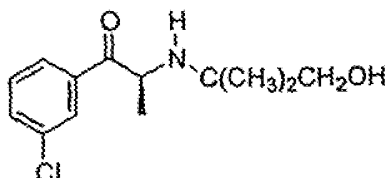
(R,R)-2-(*terc*-Butilamino)-1-(3-clorofenil)propan-1-ol



(R)-1-(3-Clorofenil)-2-[(1,1-dimetiletanol)amino]-1-propanona



(S,S)-2-(*terc*-Butilamino)-1-(3-clorofenil)propan-1-ol



(S)-1-(3-Clorofenil)-2-[(1,1-dimetiletanol)amino]-1-propanona

FIGURA 1