

(11) **Número de Publicação:** PT 631578 E

(51) **Classificação Internacional:** (Ed. 6)
C07D405/14 A A61K031/41 B

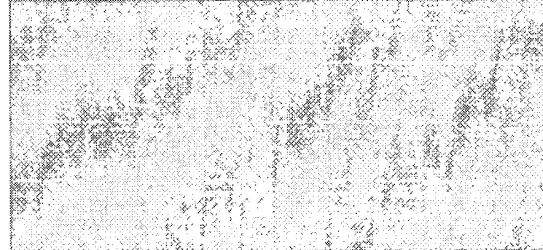
(12) **FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO**

(22) Data de depósito: 1993.03.10	(73) Titular(es): JANSSEN PHARMACEUTICA N.V. 30,TURNHOUTSEWEG, B-2340 BEERSE	BE
(30) Prioridade: 1992.03.18 US 853648		
(43) Data de publicação do pedido: 1995.01.04	(72) Inventor(es): JAN HEERES JEAN LOUIS MESENS JOZEF PEETERS	BE BE BE
(45) Data e BPI da concessão: 2001.05.23	(74) Mandatário(s): MARIA SILVINA VIEIRA PEREIRA FERREIRA RUA CASTILHO 50, 5º AND. 1269-163 LISBOA	PT

(54) **Epígrafe:** ESTEREOISÓMEROS DE ITRACONAZOL E SAPERCONAZOL

(57) **Resumo:**

ESTEREOISÓMEROS DE ITRACONAZOL E SAPERCONAZOL



DESCRIÇÃO

“Estereoisómeros de itraconazol e saperconazol”

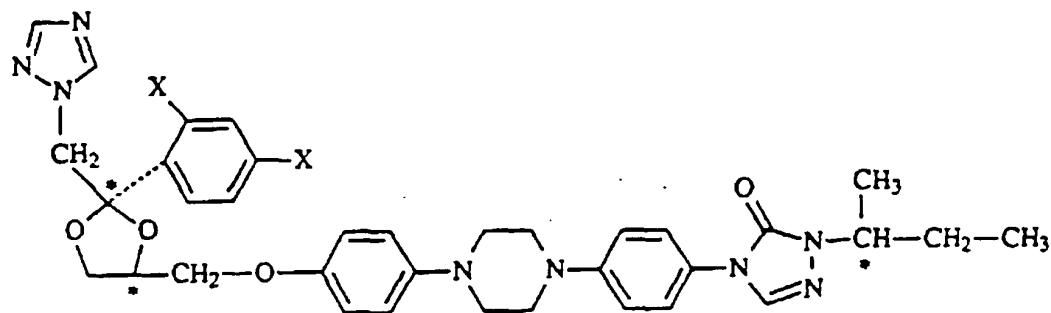
A presente invenção refere-se a formas estereoisoméricas de itraconazol e saperconazol, a processos para a preparação das referidas formas estereoisoméricas, seus complexos com derivados de ciclodextrina, a composições farmacêuticas que compreendem os referidos complexos e a processos para a preparação dos referidos complexos e composições farmacêuticas.

O itraconazol ou (\pm)-cis-4-[4-[4-[2-(2,4-diclorofenil)-2-(1H-1,2,4-triazol-1-ilmetil)-1,3-dioxolan-4-il]metoxi]fenil]-1-piperazinil]fenil]-2,4-di-hidro-2-(1-metil-propil)-3H-1,2,4-triazol-3-ona, é um composto antifúngico de largo espectro desenvolvido para uso oral, parentérico e tópico, sendo descrito na US-4 267 179. O seu análogo de difluor, o saperconazol ou (\pm)-cis-4-[4-[4-[2-(2,4-difluorfenil)-2-(1H-1,2,4-triazol-1-il-metil)-1,3-dioxolan-4-il]metoxi]fenil]-1-piperazinil]fenil]-2,4-di-hidro-2-(1-metil-propil)-3H-1,2,4-triazol-3-ona, tem uma actividade desenvolvida contra o *Aspergillus* spp., sendo descrito na US-4,916,134. Ambos os compostos existem como uma mistura de quatro estereoisómeros.

O desenvolvimento de composições farmacêuticas eficazes de itraconazol e saperconazol é prejudicado consideravelmente pelo facto de os referidos compostos serem pouco solúveis em água. A solubilidade de ambos os compostos pode ser aumentada por complexação com ciclodextrinas ou seus derivados, tal como se descreve na WO 85/02767 e na US-4 764 604.

Inesperadamente, descobriu-se agora que cada um dos estereoisómeros individuais do itraconazol e do saperconazol têm uma maior solubilidade água do que as misturas diastereoméricas dos referidos compostos, em particular quando complexadas com ciclodextrina ou seus derivados. Como resultado, podem ser preparadas composições farmacêuticas com uma boa biodisponibilidade, no entanto compreendendo menos ciclodextrina como agente complexante.

A presente invenção refere-se às formas estereoisoméricas de itraconazol ($X = Cl$) e de saperconazol ($X = F$), que podem ser representadas pelas fórmulas

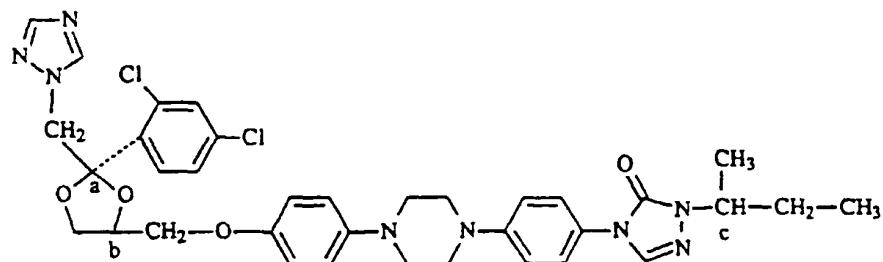


cis-(I).

e suas formas de sais de adição de ácido farmaceuticamente aceitáveis. Os três asteriscos indicam os três centros quirais e “cis” significa que o agrupamento (1H-1,2,4-triazol-1-ilmetilo) e o agrupamento fenoxi substituído estão localizados do mesmo lado do plano definido pelo anel de 1,3-dioxolano.

As quatro formas cis estereoisoméricas possíveis podem ser descritas usando várias regras de nomenclatura. As tabelas seguintes mostram a correlação entre o descriptor estereoquímico C.A., a configuração absoluta em cada um dos centros quiral e a rotação óptica específica $[\alpha]_D^{20}$ em de metanol a 1% (itraconazol; tabela I) (saperconazol; tabela II).

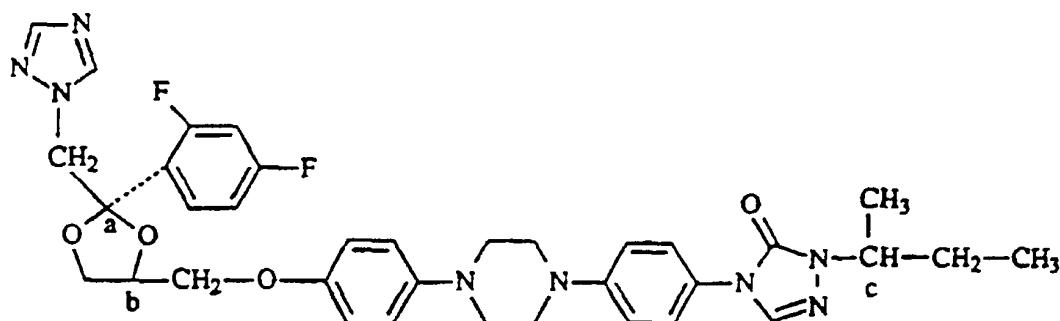
Tabela I



itraconazol

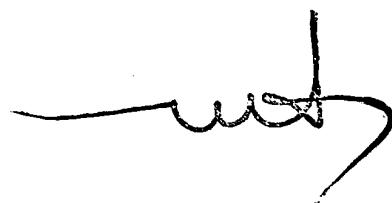
descriptor C.A.	configuração absoluta em			$[\alpha]_D^{20}$ (CH ₃ OH a 1%)
	(a)	(b)	(c)	
(+)-[2R-[2 α ,4 α ,4(R)]]	R	S	R	+14,15°
(+)-[2R-[2 α ,4 α ,4(S)]]	R	S	S	+19,08°
(-)-[2S-[2 α ,4 α ,4(R)]]	S	R	R	-18,78°
(-)-[2S-[2 α ,4 α ,4(S)]]	S	R	S	-13,46°

Tabela II



saperoconazole

descriptor C.A.	Configuração absoluta em			$[\alpha]_D^{20}$ (CH ₃ OH a 1%)
	(a)	(b)	(c)	
(+)-[2R-[2 α ,4 α ,4(R)]]	R	S	R	+9,00°
(+)-[2R-[2 α ,4 α ,4(S)]]	R	S	S	+14,13°
(-)-[2S-[2 α ,4 α ,4(R)]]	S	R	R	-13,55°
(-)-[2S-[2 α ,4 α ,4(S)]]	S	R	S	-8,41°



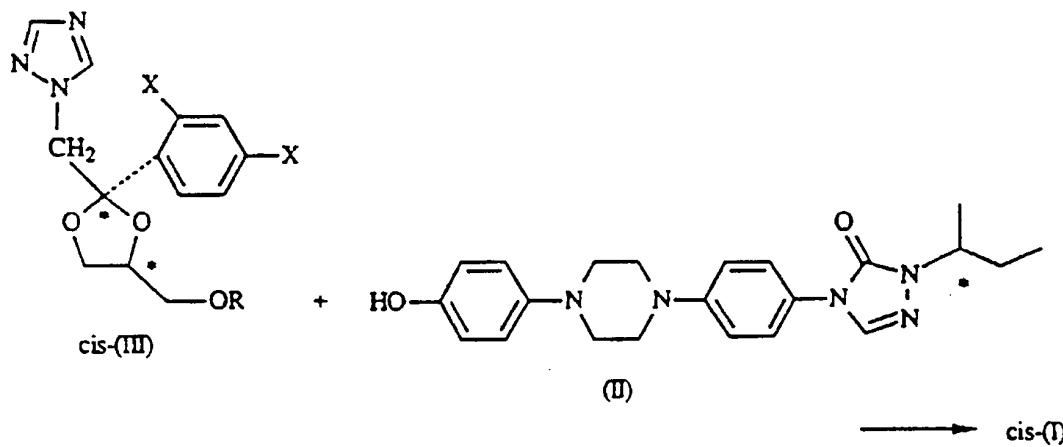
O termo "forma estereoisomérica", tal como aqui é usado, refere-se a compostos que têm uma pureza estereoisomérica de, pelo menos, 96% até uma pureza estereoisomérica de 100%, em particular os compostos que têm uma pureza estereoisomérica de 98% até 100%. Em particular, as referidas formas estereoisoméricas definem compostos que têm um excesso enantiomérico e um excesso diastereomérico de, pelo menos, 96% até 100%, mais particularmente, compostos que têm um excesso enantiomérico e um excesso diastereomérico de 98% até 100%.

Relativamente aos intermediários abaixo descritos, o termo "enantiomericamente puro" define os intermediários que têm um excesso enantiomérico de, pelo menos, 96% até 100%, mais particularmente, que têm um excesso enantiomérico de 98% a 100%.

As formas estereoisoméricas dos compostos de fórmula (I) têm propriedades básicas. Os sais de adição de ácido farmaceuticamente aceitáveis, tal como se mencionaram acima, compreendem as formas de sais de adição de ácido não-tóxicas terapeuticamente activas que os compostos de fórmula (I) são capazes de formar. As referidas formas de sais podem convenientemente ser obtidas tratando a forma de base dos compostos de fórmula (I) com ácidos apropriados, tais como ácidos inorgânicos, por exemplo, hidrácidos halogenados, por exemplo, ácido clorídrico, ácido bromídrico e ácidos do género, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico e do género; ou ácidos orgânicos, tais como, por exemplo, ácido acético, ácido propanoico, ácido hidroxi-acético, ácido 2-hidroxi-propanoico, ácido 2-oxopropanoico, ácido etanodioico, ácido propanodioico, ácido butanodioico, ácido (Z)-2-butenodioico, ácido (E)-2-butenodioico, ácido 2-hidroxi-butanodioico, ácido 2,3-di-hidroxi-butanodioico, ácido 2-hidroxi-1,2,3-propano-tricarboxílico, ácido metano-sulfônico, ácido etano-sulfônico, ácido benzeno-sulfônico, ácido 4-metilbenzeno-sulfônico, ácido ciclo-hexano-sulfâmico, ácido 2-hidroxi-benzoico, ácido 4-amino-2-hidroxi-benzoico e ácidos do género. De modo inverso, a forma de sal pode ser convertida por tratamento com alcali na forma de base livre.

O termo sal de adição de ácido compreende também as formas de adição de hidratos e de solventes que os compostos de fórmula (I) são capazes de formar. Exemplos dessas formas são, por exemplo, os hidratos, os alcoolatos e do género.

As quatro formas estereoisoméricas individuais dos compostos de fórmula (I) podem ser preparadas por O -alquilação de um fenol enantiomericamente puro de fórmula $(-)(\text{R})$ -(II) ou $(+)(\text{S})$ -(II) com um derivado de 1,3-dioxolano enantiomericamente puro de fórmula $(-)(2\text{S},\text{cis})$ -(III) ou $(+)(2\text{R},\text{cis})$ -(III) em que $-\text{OR}$ representa um grupo lábil sulfoniloxi, tal como 4-metilbenzeno-sulfoniloxi (tosilato) ou metano-sulfoniloxi (mesilato).

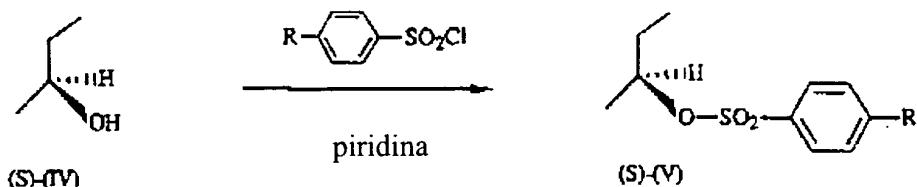


A referida reacção de O -alquilação pode ser convenientemente levada a cabo seguindo procedimentos conhecidos na técnica, por exemplo, agitando e aquecendo os reagentes num dissolvente apropriado, tal como, por exemplo, um dissolvente dipolar aprótico, por exemplo, N,N -dimetilformamida, N,N -dimetilacetamida e do género, na presença de uma base, tal como, um hidróxido de metal alcalino, por exemplo, hidróxido de sódio ou de potássio. As formas estereoisoméricas assim obtidas do composto de fórmula *cis*-(I) podem ser depois purificadas seguindo metodologias conhecidas na técnica, tais como a cromatografia líquida e a cristalização.

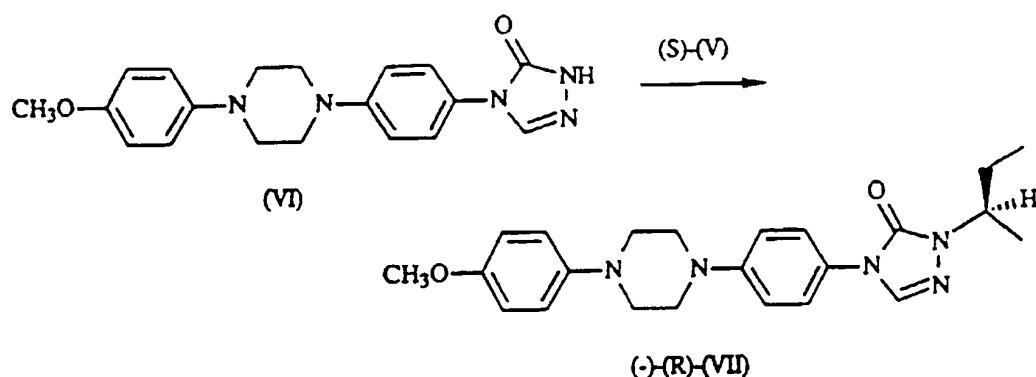
A relação entre a estereoquímica das formas estereoisoméricas do composto de fórmula (I) obtido na referida reacção de Q-alquilação e a estereoquímica dos materiais de partida (II) e (III) é mostrada na tabela abaixo.

cis-(I)	cis-(III)	(II)
(+)-[2R-[2 α ,4 α ,4(R)]]	(+)-(2R,cis)-(III)	(-)-(R)-(II)
(+)-[2R-[2 α ,4 α ,4(S)]]	(+)-(2R,cis)-(III)	(+)-(S)-(II)
(-)-[2S-[2 α ,4 α ,4(R)]]	(-)-(2S,cis)-(III)	(-)-(R)-(II)
(-)-[2S-[2 α ,4 α ,4(S)]]	(-)-(2S,cis)-(III)	(+)-(S)-(II)

O fenol enantiomericamente puro de fórmula (-)-(R)-(II) pode ser convenientemente preparado partindo de (S)-2-butanol (IV). O (S)-butanol (IV) enantiomérico pode ser convertido num (S)-sulfonato (V) correspondente por reacção com cloreto de 4-metilbenzeno-sulfonilo (R = Me) ou cloreto de 1-bromo-4-benzeno-sulfonilo (R = Br) em piridina.



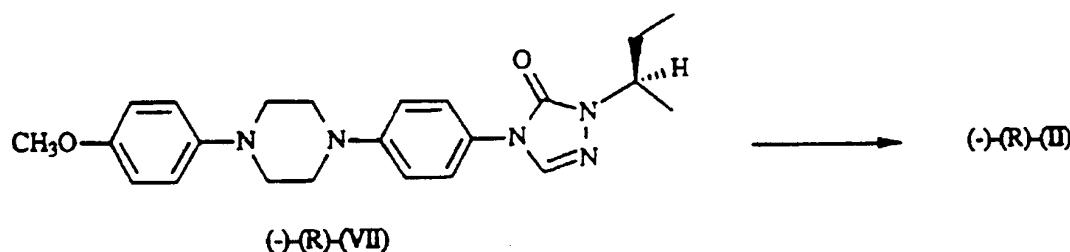
O acoplamento enantioselectivo do sulfonato (S)-(V) com o triazol (VI) (preparado tal como se descreveu no Exemplo XVII da US-4 267 179) processa-se com inversão da configuração no centro quiral e origina (-)-(R)-(VII).



A referida reacção de acoplamento pode ser levada a cabo num dissolvente reacional inerte, tal como um dissolvente dipolar aprótico, de preferência N,N-dimetilformamida, na presença de uma base, tal como hidreto de sódio. O excesso enantiomérico do produto assim obtido (-)-(R)-(VII) varia entre cerca de 65% e cerca de 75% e pode ser

aumentado até um excesso enantiomérico e.e. > 98% convertendo (–)-(R)-(VII) no sal de sulfonato de (R)-cânfora em acetona, seguido da recristalização repetida do sal das misturas de etanol/acetona (2:7, v/v).

A desalquilação do anisol assim purificado $(-)(R)-(VII)$ aquecendo a refluxo em ácido bromídrico concentrado origina o fenol enantiometricamente puro $(-)(R)-(II)$. A fim de evitar a brominação na última fase mencionada, torna-se vantajoso adicionar sulfito de sódio à mistura reaccional.



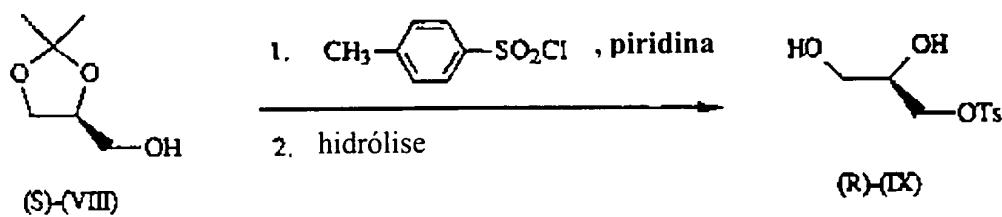
A outra forma enantiomérica, (+)-(S)-(II), pode ser preparada de forma semelhante partindo de (R)-2-butanol. Obviamente, que a purificação óptica do produto intermediário assim obtido (+)-(S)-(VII) é levada a cabo num sal de sulfonato de (S)-cânfora.

Um procedimento alternativo para a preparação de $(-)$ -(R)-(VII) e $(+)$ -(S)-(VII) comprehende resolver-se o racemato correspondente (\pm) -(VII) por cristalização fraccional com ácido cânfor sulfônico enantioméricamente puro a partir de uma mistura de etanol/acetona (1:4; v/v). Pode atingir-se mais purificação óptica para e.e. >98% recristalizando repetidamente o sal de sulfonato de cânfora, tal como se descreveu anteriormente. O $(-)$ -(R)-(VII) é obtido da recristalização do racemato (\pm) -(VII) com ácido (R)-cânfor sulfônico; o $(+)$ -(S)-(VII) pode ser obtido de forma semelhante com ácido (S)-cânfor sulfônico a partir de (\pm) -(VII) racémico ou, de preferência, das lixívias da fase de resolução anterior com ácido (R)-cânfor sulfônico, que são enriquecidas no enantiômero $(+)$ -(S)-(VII).

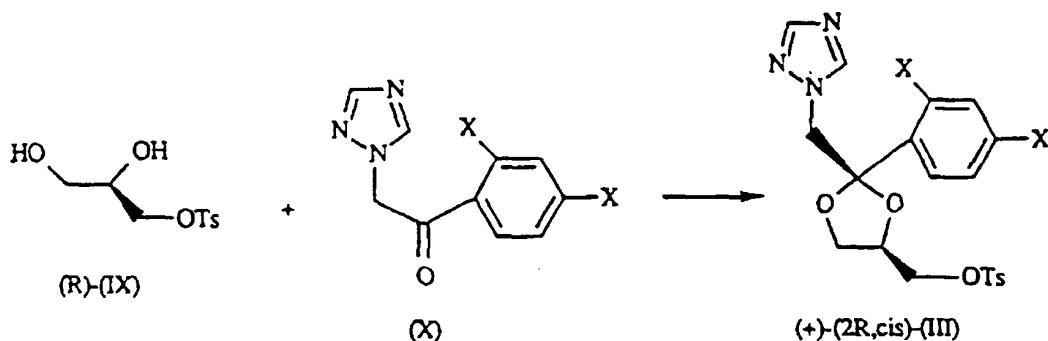
De preferência, contudo, o racemato (\pm) -(VII) pode ser resolvido por cromatografia líquida, usando uma fase estacionária quiral, tal como um derivado de amilose, em particular tris-(3,5-dimetilfenil)carbamato de amilose revestido numa matriz macroporosa de γ -aminopropil sílica (Chiraldak AD[®], Daicel) ou uma fase estacionária do tipo Pirkle. A separação é, de preferência, levada a cabo com um álcool, tal como metanol ou etanol (opcionalmente desnaturado com metano a 1%) como fase móvel. A fim de acelerar a separação, pode realizar-se o processo de cromatografia de eluição a uma temperatura superior à temperatura ambiente (cerca de 30° C). Pode ainda ser ganho mais tempo usando a tecnologia de resolução de picos com reciclagem. Para aplicações em larga escala, pode ser vantajosamente usada a tecnologia de adsorção total de leito móvel simulado contínuo.

De forma idêntica, tal como se descreveu no parágrafo anterior, o racemato (\pm) -(II) pode ser separado nos seus dois enantiómeros em tris-(3,5-dimetilfenil)carbamato de amilose revestido numa matriz de γ -aminopropil sílica macroporosa (Chiraldak AD[®], Daicel).

O intermediário enantiometricamente puro $(+)$ -(2R-cis) (III), em que o $-OR$ é tosilato, pode ser preparado a partir do (S)-2,2-dimetil-1,3-dioxolano-4-il metanol (S)-(VIII) à disposição no comércio. A reacção de (S)-(VIII) com cloreto de 4-metilbenzeno-sulfônico em piridina e a hidrólise do produto assim obtido numa solução ácida aquosa, por exemplo, ácido clorídrico 6N, opcionalmente em mistura com um dissolvente, tal como um álcool ou uma acetona, por exemplo, acetona, origina o tosilato de (R)-1,2-di-hidroxipropilo correspondente (IX).



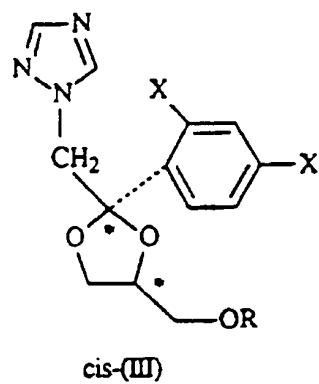
A acetalação de (R)-(IX) com 1-(2,4-di-halogenofenil)-2-(1H-1,2,4-triazolil)etanona (X) em condições suaves origina uma mistura cis/trans de dioxolanos a partir da qual é obtém o isómero cis (+)-(2R,cis)-(III) depois de cromatografia.



A referida reacção de acetalação pode convenientemente ser conduzida agitando e aquecendo os reagentes num dissolvente inerte para a reacção, tal como um hidrocarboneto halogenado, por exemplo, diclorometano ou triclorometano, na presença de um ácido, de preferência um ácido sulfónico, tal como ácido metano-sulfónico.

De forma semelhante, partindo de (R)-2,2-dimetil-1,3-dioxolano-4-il metanol (R)-(VIII), pode preparar-se o (-)-(2S,cis)-(III).

Os compostos racémicos de fórmula (\pm) -cis (III)



em que X representa cloro ou flúor e R representa 4-metilbenzeno-sulfonilo, metano-sulfonilo, mas também alquilo em C₁-C₅ carbonilo podem convenientemente ser separados nos seus enantiómeros individuais por cromatografia líquida, usando uma fase estacionária quiral, tal como uma fase estacionária derivada de celulose ou de amilose. Um exemplo preferido dessa fase é o tris-(4-metilbenzoato) de celulose, quer na sua forma polimérica pura, quer revestida numa matriz da γ -aminopropil sílica macroporosa (Chiralcel OD[®], Daicel). A fase móvel é, de preferência, um álcool, tal como metanol ou etanol (opcionalmente desnaturado com metanol a 1%). É preferido o metanol com o derivado de celulose na forma polimérica pura. A fim de acelerar a separação, pode realizar-se o processo de cromatografia de eluição a uma temperatura superior à temperatura ambiente (cerca de 30° C). Pode ainda ser ganho mais tempo aplicando uma tecnologia de resolução de picos com reciclagem. Para operações em larga escala, o processo de cromatografia de eluição é preferivelmente substituído pela tecnologia de adsorsão total de leito móvel simulado contínuo.

No caso de R representar alquilo em C₁-C₅ carbonilo, os enantiómeros separados são convertidos nos derivados de mesilato ou de tosilato seguindo procedimentos conhecidos na técnica, tais como a saponificação e, subsequentemente, a sulfonilação.

As formas estereoisoméricas individuais de itraconazol e saperconazol possuem propriedades antifúngicas. Cada um dos quatro isómeros contribui para actividade em geral do composto parente e nenhum parece ser mais activo do que o referido composto parente. Os isómeros (-)-[2S-[2 α ,4 α ,4(R)]] e (-)-[2S-[2 α ,4 α ,4(S)]] parecem contudo ser mais potentes do que os seus enantiomorfos respectivos.

Os estereoisómeros individuais de itraconazol e saperconazol podem também ser obtidos separando a mistura diastereomérica por cromatografia líquida numa fase estacionária quiral, tal como um derivado de amilose, em particular tris-(3,5-dimetilfenil) carbamato de amilose revestido numa matriz de da γ -aminopropil sílica macroporosa (Chiraldak AD[®], Daicel). As fases móveis apropriadas são os álcoois, em particular metanol e etanol (opcionalmente desnaturado com metanol a 1%). A fim de acelerar o processo e manter o produto em solução, a separação é preferivelmente



realizada a uma temperatura acima da temperatura ambiente (até 50° C). As limitações ao processo de separação devem-se ao facto de os compostos serem fracamente solúveis e apenas pequenas quantidades poderem ser processadas de uma vez. Além disso, a ocorrência de quatro picos impede o uso da tecnologia de reciclagem e da tecnologia de resolução de picos com reciclagem. Consequentemente, a separação dos intermediários para a preparação de itraconazol e saperconazol estereoquimicamente puros deve ser preferida à separação dos produtos finais.

As formas estereoisoméricas individuais de itraconazol e saperconazol têm uma maior solubilidade em água do que as misturas diastereoméricas dos referidos compostos, em particular quando os estereoisómeros individuais são complexados com um derivado de ciclodextrina.

Os derivados de ciclodextrina apropriados são as α -, β -, γ -ciclodextrinas ou éteres e seus éteres mistos, em que um ou mais dos grupos hidroxi das unidades de anidroglucose da ciclodextrina são substituídos por alquilo em C₁-C₆, em particular metilo, etilo ou isopropilo; hidroxi alquilo em C₁-C₆, em particular hidroxietilo, hidroxipropilo ou hidroxibutilo; carboxi alquilo em C₁-C₆, em particular carboximetilo ou carboxietilo; alquilo em C₁-C₆ carbonilo, em particular acetilo; alquiloxi em C₁-C₆ carbonil-alquilo em C₁-C₆ ou carboxi alquilo em C₁-C₆ oxi alquilo em C₁-C₆, em particular carboximetoxipropilo ou carboxietoxipropilo; alquilo em C₁-C₆ carboniloxi alquilo em C₁-C₆, em particular 2-acetiloxipropilo. São dignos de nota, especialmente como complexantes e/ou solubilizantes, os β -CD, 2,6-dimetil- β -CD, 2-hidroxietil- β -CD, 2-hidroxietil- γ -CD, 2-hidroxipropil- γ -CD e (2-carboximetoxi)propil- β -CD e, em particular, o 2-hidroxipropil- β -CD.

O termo éter misto representa derivados de ciclodextrina em que, pelo menos, dois grupos hidroxi de ciclodextrina são eterificados com grupos diferentes, tais como, por exemplo, hidroxipropilo e hidroxietilo.

A substituição molar média (M.S.) é usada como a medida do número médio de moles de unidades alcóxi por mole de anidroglucose. Nos derivados de ciclodextrina para uso

nas composições de acordo com a presente invenção, a M.S. situa-se na gama entre 0,125 e 10, em particular entre 0,3 e 3, ou de 0,3 e 1,5. De preferência, a M.S. varia entre cerca de 0,3 e cerca de 0,8, em particular entre cerca de 0,35 e cerca de 0,5 e, mais particularmente, de cerca de 0,4.

O grau de substituição médio (D.S.) refere-se ao número médio de hidroxilos substituídos por unidade de anidroglucose. Nos derivados de ciclodextrina para uso nas composições de acordo com a presente invenção, o D.S. está na gama entre 0,125 e 3, em particular entre 0,2 e 2 ou entre 0,2 e 1,5. De preferência, o D.S. varia entre cerca de 0,2 e cerca de 0,7, em particular entre cerca de 0,35 e cerca de 0,5 sendo, mais particularmente, de cerca de 0,4.

Os derivados de hidroxialquilo de β - e γ -ciclodextrina mais particulares para uso nas composições de acordo com a presente invenção são derivados de ciclodextrina parcialmente substituídos em que o grau médio de alquilação nos grupos hidroxilo de posições diferentes das unidades de anidroglucose é de cerca de 0% a 20% para a posição 3, 2% a 70% para a posição 2 e cerca de 5% a 90% para a posição 6. De preferência, a quantidade de β - e γ -ciclodextrina não-substituída é inferior a 5% do teor total de ciclodextrina sendo, em particular, inferior a 1,5%. Um outro derivado de ciclodextrina particularmente interessante é a β -ciclodextrina aleatoriamente metilada.

Os derivados de ciclodextrina mais preferidos para uso na presente invenção são os éteres de β -ciclodextrina parcialmente substituídos ou éteres mistos tendo substituintes de hidroxipropilo, hidroxietilo e, em particular, 2-hidroxipropilo e/ou 2-(1-hidroxipropilo).

O derivado de ciclodextrina mais preferido para uso nas composições da presente invenção é o hidroxipropil- β -ciclodextrina tendo uma M.S. na gama entre 0,35 e 0,50 e contendo menos de 1,5% de β -ciclodextrina não-substituída.

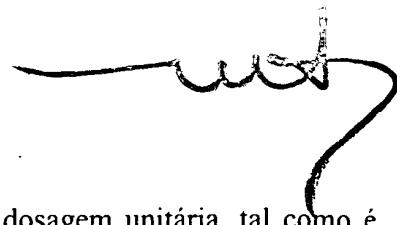
As ciclodextrinas substituídas podem ser preparadas de acordo com procedimentos descritos nas Patentes U.S. 3 459 731, EP-A-0 149 197, EP-A-0 197 571, US-4 535 152, WO-90/12035 e GB-2 189 245.

Outras referências que descrevem as ciclodextrinas para uso nas composições de acordo com a presente invenção, e que proporcionam um guia para a preparação, purificação e análise das ciclodextrinas incluem os seguintes: "Cyclodextrin Technology" de József Szejtli, Kluwer Academic Publishers (1988) no capítulo "Cyclodextrins in Pharmaceuticals" (As Ciclodextrinas em Fármacos); "Cyclodextrin Chemistry" de M. L. Bender et al., Springer-Verlag, Berlim (1978); "Advances in Carbohydrate Chemistry", Vol. 12 Ed. por M. L. Wolfrom, Academic Press, New York (157) no capítulo "The Schardinger Dextrins" de Dexter French a pág. 189-260; "Cyclodextrins and their Inclusions Complexes" por J.Szejtli, Akademiai Kiado, Budapest, Hungria (1982); I. Tabushi in Acc. Chem. Research, 1982, 15, p. 66-72; W. Sanger, Angewandte Chemie, 92, p. 343-361 (1981); A. P. Croft e R. A. Bartsch em Tetrahedron, 39, p. 1417-1474 (1983); Irie et al. Pharmaceutical Research, 5, p. 713-716, (1988); Pitha et al. Int. J. Pharm. 29, 73, (1986); DE 3118218; DE 3 317 064; EP-A-94 157; US-4 659 696; e US-4 383 992. Deverá prestar-se uma particular atenção às referências que descrevem os métodos de preparação e de purificação que proporcionam misturas de ciclodextrina em que a quantidade de ciclodextrina que não reagiu é inferior a 5% do teor de ciclodextrina total.

Os complexos dos compostos estereoisoméricos individuais de fórmula (I) com derivados de ciclodextrina, tal como se mencionou acima, podem ser convenientemente preparados dissolvendo a ciclodextrina ou o seu derivado de éter em água e adicionando-lhe o composto estereoisomérico individual de fórmula (I), ao mesmo tempo que se agita ou se abana a mistura resultante até se obter a dissolução completa. Para fins de armazenamento, pode ser vantajoso desidratar as soluções assim obtidas, por exemplo, por secagem por congelação ou secagem por pulverização. Os complexos desidratados podem ser facilmente reconstituídos através da adição de água ou de uma solução aquosa de ciclodextrina.

Os complexos dos compostos estereoisoméricos individuais de fórmula (I) com derivados de ciclodextrina são particularmente úteis para a preparação de composições farmacêuticas para a administração por via oral, parentérica ou tópica. As referidas

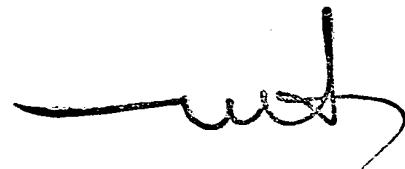
composições farmacêuticas compreendem como ingrediente activo um complexo tal como se definiu acima e um agente veicular farmaceuticamente aceitável. O referido agente veicular pode tomar uma larga variedade de formas, dependendo da forma de preparação desejada para a administração. Estas composições farmacêuticas estão desejavelmente na forma de dosagem unitária apropriada, de preferência para a administração por via oral, rectal, percutânea ou por injeção parentérica. Por exemplo, ao preparar as composições na forma de dosagem oral, pode ser empregue qualquer dos meios farmacêuticos usuais, tais como, por exemplo, água, glicois, óleos, álcoois e do género, no caso de preparações orais líquidas, tais como suspensões, xaropes, elixires e soluções; ou agentes veiculares sólidos, tais como amidos, açúcares, caulino, lubrificantes, ligantes, agentes desintegrantes e do género, no caso de pós, pílulas, cápsulas e comprimidos. Devido à sua facilidade de administração, os comprimidos e as cápsulas representam a forma de dosagem unitária oral mais vantajosa, caso em que são obviamente empregues agentes veiculares farmacêuticos sólidos. Para composições parentéricas, o agente veicular compreenderá usualmente água esterilizada, pelo menos em grande parte, embora possam ser incluídos outros ingredientes, por exemplo, para auxiliar na solubilidade. Podem ser preparadas soluções injectáveis, por exemplo, em que o agente veicular compreende uma solução salina, uma solução de glucose ou uma mistura de solução salina e solução de glucose. Podem também ser preparadas suspensões injectáveis, caso em que podem ser empregues agentes veiculares líquidos apropriados, agentes de suspensão e do género. Nas composições apropriadas para a administração percutânea, o agente veicular compreende opcionalmente um agente de aumento da penetração e/ou um agente molhante apropriado, opcionalmente combinado com aditivos apropriados de qualquer natureza em pequenas proporções, aditivos esses que não causam um efeito nocivo significativo na pele. Os referidos aditivos podem facilitar a administração na pele e/ou podem ajudar na preparação das composições desejadas. Estas composições podem ser administradas de várias maneiras, por exemplo, como um parche transdérmico, como uma mancha ou como um unguento. Os sais de adição de ácido de (I), devido à sua maior solubilidade em água sobre a forma de base correspondente, são obviamente mais apropriados na preparação de composições aquosas. Torna-se especialmente vantajoso formular as composições farmacêuticas anteriormente mencionadas na forma de dosagem unitária para facilidade de



administração e uniformidade da dosagem. A forma de dosagem unitária, tal como é usada na presente memória descritiva e reivindicações refere-se a unidades fisicamente discretas apropriadas como dosagens unitárias, contendo cada unidade uma quantidade predeterminada de ingrediente activo calculada para produzir o efeito terapêutico desejado em associação com o agente veicular farmacêutico requerido. Exemplos dessas formas de dosagem unitária são os comprimidos (incluindo os comprimidos marcados ou revestidos), cápsulas, pílulas, saquetas de pós, bolachas, soluções injectáveis ou suspensões, colheres de chá, colheres de sopa e do género, e seus múltiplos segregados.

Nas composições finais, a ciclodextrina compreenderá cerca de 2,5 a 20% em peso, em particular cerca de 5 a 20%, mais particularmente 5 a 15%, por exemplo, cerca de 10%, sendo o restante água, o ingrediente activo e quaisquer excipientes.

Em particular, as composições farmacêuticas estáveis podem consistir em água, ciclodextrina e o ingrediente activo sozinho sem necessidade de estabilizantes adicionais, tais como albumina de soro humano, albumina de soro de bovino, lecitina, metil celulose, polietileno glicol, agentes redutores contendo enxofre, ureia, amino ácidos e agentes tensioactivos. Pode ser adicionado um agente de ajustamento do pH, por exemplo, ácido clorídrico, ácido acético, ácido cítrico, hidróxido de sódio, hidróxido de potássio ou um sal de qualquer destes, em particular citrato de sódio. O pH apropriado para a formulação dos estereoisómeros de itraconazol ou saperconazol varia entre 6,5 e 7,4, em particular entre 6,8 e 7,0. Os preservantes apropriados para as preparações farmacêuticas acima são: os álcoois, por exemplo, etanol, 1,3-propanodiol, álcool benzílico ou seus derivados, álcool etil fenílico, fenol ou derivados de fenol, tais como butilparabeno, metilparabeno, m-cresol ou clorocresol; ácidos, por exemplo, ácido benzoico, ácido sórbico, ácido cítrico, propionato de sódio, di-sódio EDTA; cloro-hexidina; diisetonato de hexamidina; hexetidina; opcionalmente em combinação com bi-sulfito de sódio ou com propilenoglicol ou, menos preferencialmente, sais de amónio quaternário, compostos metálicos, tais como óxido de zinco, sais de tiomersal e sais de fenil mercúrio, por exemplo, acetato fenilmercúrico.



Para a preparação de uma solução injectável, torna-se apropriado adicionar um agente de isotonização, por exemplo, cloreto de sódio, cloreto de potássio, sorbitol.

Pode ainda ser apropriado adicionar um agente complexante apropriado, tal como cloreto de cálcio, citrato, EDTA e agentes complexantes de iões metálicos farmaceuticamente aceitáveis. Por exemplo, pode adicionar-se cloreto de cálcio numa concentração de cerca de 0,02-2 g/l.

As referidas composições podem convenientemente ser preparadas dissolvendo a ciclodextrina ou o seu derivado de éter em água e adicionando-lhe o composto de fórmula (I) bem como outros adjuvantes e componentes, tais como, por exemplo, cloreto de sódio, nitrato de potássio, glucose, manitol, sorbitol, xilitol e tampões tais como, por exemplo, tampão de fosfato, acetato ou citrato; e concentrando ou secando opcionalmente a solução por evaporação sob pressão reduzida ou por liofilização; e reconstituindo ainda opcionalmente o resíduo liofilizado com água.

As preparações preferidas de acordo com a presente invenção têm uma baixa toxicidade e não são irritantes, permitindo assim o fabrico de um medicamento injectável que pode ser usado com segurança em regimes de doses repetidas, sem o risco de reacções imunogénicas.

As preparações aquosas de acordo com a invenção e, se for necessário, um excipiente, podem também ser secas por congelação ou secas por pulverização seguindo procedimentos conhecidos na técnica, para dar uma composição desidratada que pode ser armazenada por um longo período de tempo e dissolvida antes da administração. Nas referidas formulações secas por congelação ou secas por pulverização, a proporção molar e a proporção de peso-para-peso de ciclodextrina para ingrediente activo pode ser igual, tal como nas soluções aquosas acima mencionadas. Uma vez que é conveniente em vários exemplos reconstituir a referida formulação seca por congelação ou seca por pulverização numa solução de ciclodextrina aquosa, a proporção molar e a proporção de peso para peso de ciclodextrina para o ingrediente activo pode também ser inferior à das soluções aquosas acima mencionadas.

Parte experimental

A. Preparação dos intermediários

Exemplo 1

A uma solução de 40,5 g de 1-(2,4-diclorofenil)-2-(1H-1,2,4-triazol-1-il)etanona em 300 ml de ácido metano-sulfônico e 300 ml de diclorometano, adicionaram-se gota a gota, 41,4 g de 4-metilbenzeno-sulfonato (éster) de (S)-1,2,3-propanotriol. Agitou-se a mistura reaccional durante 4 dias, à temperatura de refluxo, usando um separador de água. Depois de se arrefecer, adicionou-se tudo, gotejando (durante 1 hora), a uma mistura de K_2CO_3 (3,6 M), 500 g de gelo e 500 ml de triclorometano, enquanto se agitava. Continuou-se a agitação durante 1 hora e depois separou-se a camada orgânica. Extraiu-se a camada aquosa com triclorometano (3x) e lavaram-se os extractos combinados com água (2x) e evaporaram-se. Purificou-se o resíduo por cromatografia em coluna (gel de sílica; $CHCl_3$). Evaporou-se o eluente da fracção desejada e converteu-se o resíduo no sal de 4-metilbenzeno-sulfonato (1:1) em 4-metil-2-pantanona. Filtrou-se o sal e secou-se, originando 27,0 g (26,9%) de (-)-(2S,cis)-2-(2,4-diclorofenil)-2-(1H-1,2,4-triazol-1-ilmetil)-1,3-dioxolano-4-metanol 4-metilbenzeno-sulfonato (éster) 4-metilbenzeno-sulfonato (sal 1:1); p.f. 194,5° C; $[\alpha]_D^{20} = -16,37^\circ$ ($c = 1\%$ em metanol) (interm. 1).

Exemplo 2

A uma solução agitada de 12,8 g de 1-(2,4-diclorofenil)-2-(1H-1,2,4-triazol-1-il)etanona em 72,2 ml de diclorometano adicionaram-se gota a gota 15 ml de ácido metano-sulfônico durante 15 minutos, à temperatura ambiente. Depois de se completar a adição, adicionaram-se 14,8 g de 4-metilbenzeno-sulfonato (éster) de (2R)-1,2,3-propanotriol, agitou-se tudo e levou-se a refluxo durante 48 horas com a remoção azeotrópica de água. Adicionou-se, gota a gota, a mistura anterior a uma mistura de 195,5 ml de diclorometano e uma solução de 50 g de carbonato de potássio em 200 ml de água. Depois de se agitar durante algum tempo, secou-se a camada orgânica separada, filtrou-se e evaporou-se. Purificou-se o resíduo por cromatografia em coluna sobre gel de sílica usando triclorometano como eluente. Recolheram-se as fracções puras e evaporou-se o eluente. Converteu-se o resíduo

em sal de 4-metilbenzeno-sulfonato em 4-metil-2-pantanona. Filtrou-se o produto e secou-se, originando 6,1 g (18,5%) de (+)-(2R,cis)-2-(2,4-diclorofenil)-2-(1H-1,2,4-triazol-1-ilmetil)-1,3-dioxolano-4-metanol 4-metilbenzeno-sulfonato(éster) 4-metilbenzeno-sulfonato (sal 1:1); p.f. 194,0° C; $[\alpha]_D^{20} = + 16,44^\circ$ (conc. = 1% em etanol) (interm. 2).

Exemplo 3

- a) Agitou-se durante 3 dias, à temperatura ambiente, uma mistura de 8,2 g de (R)-(-)-2-butanol, 31,5 g de cloreto de 1-bromo-4-benzeno-sulfonilo, 1,0 g de N,Ndimetil-4-pirimidinamina, 55,5 ml de piridina e 293 ml de diclorometano. Depois da adição de água, continuou-se a agitar durante 1 hora. Lavou-se a mistura reacional duas vezes com uma solução de ácido clorídrico diluído e uma vez com água, secou-se, filtrou-se e evaporou-se em vácuo. Purificou-se o resíduo por cromatografia em coluna sobre gel de sílica usando triclorometano como eluente. Recolheram-se as fracções puras e evaporou-se o eluente, originando 11,5 g (35,6%) de 4-bromobenzeno-sulfonato (éster) de (R)-2-butanol. (interm. 3).

De forma semelhante, converteram-se (S)-(+)-2-butanol e 4-metilbenzeno-sulfonilo e cloreto de 4-metilbenzeno-sulfonato (éster) de (S)-2-butanol (interm. 4).

- b) Agitou-se durante 3 horas, a 80° C, uma mistura de 3,5 g de 2,4-di-hidro-4-[4-[4-(4-metoxifenil)-1-piperazinil]fenil]-3H-1,2,4-triazol-3-ona, 0,6 g de uma dispersão de hidreto de sódio a 50% e 100 ml de N,N-dimetilformamida. Depois da adição de 3,5 g de 4-bromobenzeno-sulfonato (éster) de (R)-2-butanol (interm. 3)), continuou-se a agitar durante 6 horas a esta temperatura. Depois de se arrefecer, adicionou-se água. Filtrou-se o produto cristalizado e retirou-se em triclorometano. Filtrou-se a parte não dissolvida. Secou-se a solução restante e purificou-se por cromatografia em coluna sobre gel de sílica usando triclorometano como eluente. Recolheram-se as fracções puras e evaporou-se o eluente. Cristalizou-se o resíduo a partir de 4-metil-2-pantanona. Filtrou-se o produto e converteu-se no sal de (S)-7,7-dimetil-2-oxobi-

ciclo[2,2,1]heptano-1-metano-sulfonato em 2-propanona. Filtrou-se o sal e recristalizou-se a partir de 1-butanol. Filtrou-se o produto e secou-se, originando 1,2 g (13,7%) de (S)-7,7-dimetil-2-oxobiclo[2,2,1]heptano-1-metano-sulfonato de (+)-(S)-2,4-di-hidro-4-[4-[4-(4-metoxifenil)-1-piperazinil]fenil]-2-(1-metilpropil)-3H-1,2,4-triazol-3-ona (1:2); p.f. 192,0° C; $[\alpha]_D^{20} = + 28,41^\circ$ (conc. = 1% em etanol) (interm. 5).

De forma semelhante, converteu-se o intermediário 4 no (R)-7,7-dimetil-2-oxobiclo[2,2,1]heptano-1-metano-sulfonato de (-)-(R)-2,4-di-hidro-4-[4-[4-(4-metoxifenil)-1-piperazinil]fenil]-2-(1-metilpropil)-3H-1,2,4-triazol-3-ona(1:2); p.f. 193,0° C; $[\alpha]_D^{20} = - 28,02^\circ$ (conc. = 1% em etanol) (interm. 6).

- c) Agitou-se durante 5 horas, à temperatura de refluxo, uma mistura de 29,4 g de (S)-7,7-dimetil-2-oxobiclo[2,2,1]heptano-1-metano-sulfonato de (+)-(S)-2,4-di-hidro-4-[4-[4-(4-metoxifenil)-1-piperazinil]fenil]-2-(1-metilpropil)-3H-1,2,4-triazol-3-ona (1:2) (intermediário (5)), 2,0 g de sulfito de sódio e 151 ml de uma solução de ácido bromídrico a 48% em água. Arrefeceu-se a mistura reaccional para a temperatura ambiente e adicionou-se água. Neutralizou-se tudo com carbonato de potássio para pH 7 enquanto de agitava numa mistura de diclorometano e 1-butanol (90:10 em volume). Secou-se a camada orgânica separada, filtrou-se e evaporou-se em vácuo. Triturou-se o resíduo em metanol. Filtrou-se o produto precipitado e purificou-se por cromatografia em coluna sobre gel de sílica usando uma mistura de triclorometano e metanol (98:2 em volume) como eluente. Recolheram-se as fracções puras e evaporou-se o eluente. Cristalizou-se o resíduo a partir de 4-metil-2-pentanona. Filtrou-se o produto e secou-se, originando 10,4 g (77,7%) de (+)-(S)-2,4-di-hidro-4-[4-(4-hidroxifenil)-1-piperazinil]fenil]-2-(1-metilpropil)-3H-1,2,4-triazol-3-ona; p.f. 180,6° C; $[\alpha]_D^{20} = + 4,38^\circ$ (conc. = 1% em metanol) (interm. 7).

De forma semelhante, converteu-se o intermediário 6 em $(-)$ -(R)-2,4-di-hidro-4-[4-[4-(4-hidroxifenil)-1-piperazinil]fenil]-2-(1-metilpropil)-3H-1,2,4-triazol-3-ona; p.f. 180,4° C; $[\alpha]_D^{20} = -4,16^\circ$ (conc. = 1% em metanol) (interm. 8).

Exemplo 4

Agitou-se à temperatura de refluxo, usando um separador de água, uma mistura de 44,6 g de 1-(2,4-diclorofenil)-2-(1H-1,2,4-triazol-1-il)etanona, 56,0 g de 4-metilbenzeno-sulfonato (éster) de (2S)-1,2,3-propanotriol, 200 ml de ácido metano-sulfônico e 150 ml de diclorometano. Depois de se arrefecer, adicionou-se a mistura reaccional, gota a gota, a uma mistura de água gelada, K_2CO_3 (aq.) e diclorometano. Separou-se a camada orgânica e voltou-se a extrair a fase aquosa com diclorometano. Secaram-se as camadas de diclorometano combinadas, filtraram-se e evaporaram-se. Purificou-se o resíduo por cromatografia em coluna (gel de sílica; $CHCl_3$). Evaporou-se o eluente da fracção desejada e converteu-se o resíduo no sal de 4-metilbenzeno-sulfonato em 4-metil-2-pantanona. Recristalizou-se o sal a partir de 4-metil-2-pantanona, originando 20,5 g (16,4%) de $(-)$ -(2S,cis)-2-(2,4-difluorfenil)-2-(1H-1,2,4-triazol-1-ilmetil)-1,3-dioxolano-4-metanol 4-metilbenzeno-sulfonato (éster) 4-metilbenzeno-sulfonato (sal 1:1); p.f. 182,5° C; $[\alpha]_D^{20} = -13,79^\circ$ C (c = 1% em CH_3OH) (interm. 9).

Exemplo 5

Agitou-se durante 24 horas, à temperatura de refluxo, usando um separador de água, uma mistura de 40,0 g de 1-(2,4-difluorfenil)-2-(1H-1,2,4-triazol-1-il)etanona, 56,0 g de 1-(4-metilbenzeno-sulfonato) (éster) de (2R)-1,2,3-propanotriol, 250 ml de ácido metano-sulfônico e 100 ml de diclorometano. Depois de se arrefecer, adicionou-se a mistura reaccional, gota a gota, a uma mistura de K_2CO_3 , água, gelo e diclorometano. Separou-se a camada de diclorometano, lavou-se com água, secou-se, filtrou-se e evaporou-se. Purificou-se o resíduo por cromatografia em coluna (gel de sílica; $CHCl_3$). Evaporou-se o eluente da fracção desejada e converteu-se o resíduo no sal de 4-metilbenzeno-sulfonato em 4-metil-2-pantanona. Recristalizou-se o sal a partir de acetonitrilo, originando 23,1 g (20,6%) de $(+)$ -(2R,cis)-2-(2,4-difluorfenil)-2-(1H-1,2,4-triazol-1-ilmetil)-1,3-dioxolano-4-metanol 4-metil-

benzeno-sulfonato (éster) 4-metilbenzeno-sulfonato (sal 1:1); p.f. 183,5° C; $[\alpha]_D^{20} = +14,43$ (conc. = 1% em metanol) (interm. 10).

Exemplo 6

Resolveu-se por cromatografia líquida uma solução de 4 g de 2,4-di-hidro-4-[4-(4-hidroxifenil)-1-piperazinil]fenil]-2-(1-metilpropil)-3H-1,2,4-triazol-3-ona em 600 ml de metanol. Os pormenores do processo de cromatografia foram:

coluna: 400 mm x 100 mm I.D. cheia com cerca de 1 kg de 20 μm de tris-(3,5-dimetilfenil)carbamato de amilose (Chiralpak AD[®]: Daicel)

fase móvel: 150 ml/min. de etanol

temperatura: 30° C

Separou-se uma amostra de 4 g em três ciclos e originou duas frações compreendendo 95-97% do rendimento teórico (p.f. 158-162° C). A pureza óptica, tal como se determinou por Cromatografia Líquida de Elevado Rendimento, foi de 97% (interm 11 e 12).

Exemplo 7

Resolveu-se por cromatografia líquida uma solução de 5 g de 4-metilbenzeno-sulfonato (éster) de (\pm)-cis-2-(2,4-difluorfenil)-2-(1H-1,2,4-triazol-1-ilmetil)-1,3-dioxolano-4-metanol em 500 ml de metanol. Os pormenores do processo de cromatografia foram:

coluna: 500 mm x 100 I.D. mm cheia com cerca de 2 kg de 20 μm de tris-(4-metil benzoato) de celulose (Chiralcel OJ[®]: Daicel)

fase móvel: 150 ml/min. de etanol

temperatura: 30° C

Separou-se uma amostra de 5 g em três ciclos e originou composto (-) (93-95% de rendimento, pureza por HPLC: 100%; α (365 nm) = -34,69° (MeOH a 1%); p.f. 92-94° C) (interm 13) e composto (+) (95-96% de rendimento, pureza por HPLC: 98,8%; α (365 nm) = +34,02° (MeOH a 1%); p.f. 92-94° C) (interm 14).

B. Preparação dos compostos finais

Exemplo 8

Agitou-se durante 7 horas, a 50° C, sob uma atmosfera de azoto, uma mistura de 5,2 g de (+)-(2R,cis)-2-(2,4-diclorofenil)-2-(1H-1,2,4-triazol-1-ilmetil)-1,3-dioxolano-4-metanol 4-metilbenzeno-sulfonato (éster) 4-metilbenzeno-sulfonato(sal 1:1) (intermediário (2)), 2,9 g de (+)-(S)-2,4-di-hidro-4-[4-[(4-hidroxifenil)-1-piperazinil]fenil]-2-(1-metilpropil)-3H-1,2,4-triazol-3-ona (intermediário (7)), 1,0 g de flocos de hidróxido de sódio e 100 ml de N,N-dimetilformamida. Depois de se arrefecer, adicionou-se água à mistura reaccional. Filtrou-se o precipitado e retirou-se em triclorometano. Lavou-se a camada orgânica com água, secou-se, filtrou-se e evaporou-se. Purificou-se o resíduo por cromatografia em coluna (gel de sílica; CHCl₃/CH₃OH 98,5:1,5). Evaporou-se o eluente da fracção desejada e triturou-se o resíduo em metanol, originando 3,9 g (79,0%) de (+)-[2R-[2α,4α,4(S)]]-4-[4-[4-[[2-(2,4-diclorofenil)-2-(1H-1,2,4-triazol-1-ilmetil)-1,3-dioxolan-4-il]metoxi]-fenil]-1-piperazinil]fenil]-2,4-di-hidro-2-(1-metilpropil)-3H-1,2,4-triazol-3-ona; p.f. 175,3° C; [α]_D²⁰ = +19,08° (c = 1% em metanol) (comp. 1).

Exemplo 9

Agitou-se durante a noite, a 50° C, sob uma atmosfera de azoto, uma mistura de 6,5 g de (-)-(2S,cis)-2-(2,4-diclorofenil)-2-(1H-1,2,4-triazol-1-ilmetil)-1,3-dioxolano-4-metanol 4-metilbenzeno-sulfonato (éster) 4-metilbenzeno-sulfonato (sal 1:1) (intermediário (1)), 3,6 g de (+)-(S)-2,4-di-hidro-4-[4-[(4-hidroxifenil)-1-piperazinil]fenil]-2-(1-metilpropil)-3H-1,2,4-triazol-3-ona (intermediário (7)), 1,0 g de flocos de hidróxido de sódio e 100 ml de N,N-dimetilformamida. Depois de se arrefecer, adicionou-se água à mistura reaccional. Filtrou-se o precipitado, lavou-se com água e retirou-se em diclorometano. Lavou-se a camada orgânica com água, secou-se, filtrou-se e evaporou-se. Triturou-se o resíduo em metanol, originando 4,6g (72,5%) de (-)-[2S-[2α,4α,4(S)]]-4-[4-[4-[4-[[2-(2,4-diclorofenil)-2-(1H-1,2,4-triazol-1-ilmetil)-1,3-dioxolan-4-il]metoxi]fenil]-1-piperazinil]fenil]-2,4-di-hidro-2-(1-metilpropil)-3H-1,2,4-triazol-3-ona; p.f. 146,5° C; [α]_D²⁰ = -13,46° (c = 1% em metanol) (comp. 2).

Exemplo 10

Agitou-se durante a noite, a 50° C, sob uma atmosfera de azoto, uma mistura de 6,5 g de $(-)(2S, cis)$ -2-(2,4-diclorofenil)-2-(1H-1,2,4-triazol-1-ilmetil)-1,3-dioxolano-4-metanol 4-metilbenzeno-sulfonato (éster) 4-metilbenzeno-sulfonato (sal 1:1) (intermediário (1)), 3,6 g de $(-)(R)$ -2,4-di-hidro-4-[4-[4-[(4-hidroxifenil)-1-piperazinil]fenil]-2-(1-metilpropil)-3H-1,2,4-triazol-3-ona (intermediário (8)), 1,0 g de flocos de hidróxido de sódio e 100 ml de N,N -dimetilformamida. Depois de se arrefecer, adicionou-se água à mistura reaccional. Filtrou-se o precipitado, lavou-se com água e retirou-se em diclorometano. Lavou-se a camada orgânica com água, secou-se, filtrou-se e evaporou-se. Triturou-se o resíduo em metanol, originando 4,4g (69,3%) de $(-)[2S-[2\alpha,4\alpha,4(R)]]-4-[4-[4-[4-[[2-(2,4-diclorofenil)-2-(1H-1,2,4-triazol-1-ilmetil)-1,3-dioxolan-4-il]metoxi]fenil]-1-piperazinil]fenil]-2,4-di$ -hidro-2-(1-metilpropil)-3H-1,2,4-triazol-3-ona; p.f. 156,6° C; $[\alpha]_D^{20} = -18,78^\circ$ (c = 1% em metanol) (comp. 3).

Exemplo 11

Agitou-se durante a noite, a 50° C, sob uma atmosfera de azoto, uma mistura de 6,5 g de $(+)(2R, cis)$ -2-(2,4-diclorofenil)-2-(1H-1,2,4-triazol-1-ilmetil)-1,3-dioxolano-4-metanol 4-metilbenzeno-sulfonato (éster) 4-metilbenzeno-sulfonato (sal 1:1) (intermediário (2)), 3,6 g de $(-)(R)$ -2,4-di-hidro-4-[4-[4-[(4-hidroxifenil)-1-piperazinil]fenil]-2-(1-metilpropil)-3H-1,2,4-triazol-3-ona (intermediário (8)), 1,0 g de flocos de hidróxido de sódio e 100 ml de N,N -dimetilformamida. Depois de se arrefecer, adicionou-se água à mistura reaccional. Filtrou-se o precipitado, lavou-se com água e retirou-se em triclorometano. Secou-se a camada orgânica, filtrou-se e evaporou-se. Triturou-se o resíduo em metanol. Secou-se o produto em vácuo, a 100° C, originando 4,7g (74%) de $(+)[2R-[2\alpha,4\alpha,4(R)]]-4-[4-[4-[4-[[2-(2,4-diclorofenil)-2-(1H-1,2,4-triazol-1-ilmetil)-1,3-dioxolan-4-il]metoxi]fenil]-1-piperazinil]fenil]-2,4-di$ -hidro-2-(1-metilpropil)-3H-1,2,4-triazol-3-ona; p.f. 148,0° C; $[\alpha]_D^{20} = +14,15^\circ$ (c = 1% em metanol) (comp. 4).

Exemplo 12

Agitou-se durante a noite, a 50° C, sob uma atmosfera de azoto, uma mistura de 11,7 g de $(-)(2S, cis)$ -2-(2,4-difluorfenil)-2-(1H-1,2,4-triazol-1-il-metil)-1,3-dioxolano-4-metanol 4-metilbenzeno-sulfonato (éster) 4-metilbenzeno-sulfonato (sal 1:1) (intermediário (9)), 6,6 g de $(+)(S)$ -2,4-di-hidro-4-[4-[4-(4-hidroxifenil)-1-piperazinil]fenil]-2-(1-metilpropil)-3H-1,2,4-triazol-3-ona (intermediário (7)), 1,5 g de flocos de hidróxido de sódio e 150 ml de N,N -dimetilformamida. Depois de se arrefecer, adicionou-se água à mistura reacional. Filtrou-se o precipitado, lavou-se com água e retirou-se em diclorometano. Secou-se a camada orgânica, filtrou-se e evaporou-se. Triturou-se o resíduo em metanol, originando 10,1g (88,3%) de $(-)[2S-[2\alpha,4\alpha,4(S)]-4-[4-[4-[2-(2,4-difluorfenil)-2-(1H-1,2,4-triazol-1-ilmetil)-1,3-dioxolan-4-il]metoxi]fenil]-1-piperazinil]fenil]-2,4-di-hidro-2-(1-metilpropil)-3H-1,2,4-triazol-3-ona$; p.f. 179,7° C; $[\alpha]_D^{20} = -8,41^\circ$ (c = 1% em metanol) (comp. 5).

Exemplo 13

Agitou-se durante a noite, a 50° C, sob uma atmosfera de azoto, uma mistura de 9,3 g de $(-)(2S, cis)$ -2-(2,4-difluorfenil)-2-(1H-1,2,4-triazol-1-ilmetil)-1,3-dioxolano-4-metanol 4-metilbenzeno-sulfonato (éster) 4-metilbenzeno-sulfonato (sal 1:1) (intermediário (9)), 5,5 g de $(-)(R)$ -2,4-di-hidro-4-[4-[4-(4-hidroxifenil)-1-piperazinil]fenil]-2-(1-metilpropil)-3H-1,2,4-triazol-3-ona (intermediário (8)), 1,0 g de flocos de hidróxido de sódio e 150 ml de N,N -dimetilformamida. Depois de se arrefecer, adicionaram-se 800 ml de água. Filtrou-se o precipitado e retirou-se em diclorometano. Lavou-se a camada orgânica com água, secou-se, filtrou-se e evaporou-se. Purificou-se o resíduo por cromatografia em coluna (gel de sílica; $CHCl_3/CH_3OH$ 98,5:1,5). Evaporou-se o eluente da fracção desejada e triturou-se o resíduo em metanol, originando 7,7g (81,8%) de $(-)[2S-[2\alpha,4\alpha,4(R)]-4-[4-[4-[2-(2,4-difluorfenil)-2-(1H-1,2,4-triazol-1-ilmetil)-1,3-dioxolan-4-il]metoxi]fenil]-1-piperazinil]fenil]-2,4-di-hidro-2-(1-metilpropil)-3H-1,2,4-triazol-3-ona$; p.f. 183,3° C; $[\alpha]_D^{20} = -13,55^\circ$ (c = 1% em metanol) (comp. 6).

Exemplo 14

Agitou-se durante a noite, a 50° C, sob uma atmosfera de azoto, uma mistura de 9,9 g de (+)-(2R,*cis*)-2-(2,4-difluorfenil)-2-(1H-1,2,4-triazol-1-ilmetil)-1,3-dioxolano-4-metanol 4-metilbenzeno-sulfonato (éster) 4-metilbenzeno-sulfonato (sal 1:1) (intermediário (10)), 5,5 g de (-)-(R)-2,4-di-hidro-4-[4-[4-(4-hidroxifenil)-1-piperazinil]fenil]-2-(1-metilpropil)-3H-1,2,4-triazol-3-ona (intermediário (8)), 2,0 g de flocos de hidróxido de sódio e 150 ml de *N,N*-dimetilformamida. Depois de se arrefecer, adicionou-se água à mistura reacional. Filtrou-se o precipitado e retirou-se em diclorometano. Secou-se a camada orgânica, filtrou-se e evaporou-se. Cristalizou-se o resíduo a partir de metanol, originando 8,3g (88,1%) de (+)-[2R-[2 α ,4 α ,4(R)]]-4-[4-[4-[2-(2,4-difluorfenil)-2-(1H-1,2,4-triazol-1-ilmetil)-1,3-dioxolan-4-il]metoxi]fenil]-1-piperazinil]fenil]-2,4-di-hidro-2-(1-metilpropil)-3H-1,2,4-triazol-3-ona; p.f. 180,6° C; $[\alpha]_D^{20} = +9,00^\circ$ (c = 1% em metanol) (comp. 7).

Exemplo 15

Agitou-se durante a noite, a 50° C, sob uma atmosfera de azoto, uma mistura de 6,7 g de (+)-(2R,*cis*)-2-(2,4-difluorfenil)-2-(1H-1,2,4-triazol-1-ilmetil)-1,3-dioxolano-4-metanol 4-metilbenzeno-sulfonato (éster) 4-metilbenzeno-sulfonato (sal 1:1) (intermediário (10)), 3,9 g de (+)-(S)-2,4-di-hidro-4-[4-[4-(4-hidroxifenil)-1-piperazinil]fenil]-2-(1-metilpropil)-3H-1,2,4-triazol-3-ona (intermediário (7)), 1,5 g de flocos de hidróxido de sódio e 100 ml de *N,N*-dimetilformamida. Depois de se arrefecer, adicionou-se água à mistura reacional. Filtrou-se o precipitado e retirou-se em diclorometano. Secou-se a camada orgânica, filtrou-se e evaporou-se. Triturou-se o resíduo com metanol, originando 5,6g (83,2%) de (+)-[2R-[2 α ,4 α ,4(S)]]-4-[4-[4-[2-(2,4-difluorfenil)-2-(1H-1,2,4-triazol-1-ilmetil)-1,3-dioxolan-4-il]metoxi]fenil]-1-piperazinil]fenil]-2,4-di-hidro-2-(1-metilpropil)-3H-1,2,4-triazol-3-ona; p.f. 182,4° C; $[\alpha]_D^{20} = +14,13^\circ$ (c = 1% em metanol) (comp. 8).

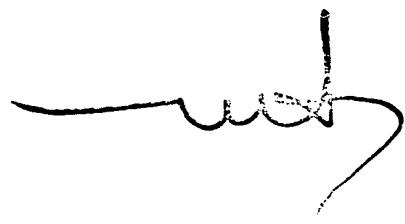
C. Exemplos Físico-químicos

Exemplo 16

Determinou-se a solubilidade das formas estereoisoméricas individuais do itraconazol e do saperconazol em água, quer na ausência quer na presença de concentrações diferentes de 2-hidroxipropil- β -ciclodextrina e à temperatura

ambiente, preparando soluções saturadas e medindo a quantidade de ingrediente activo dissolvido. Colocou-se num frasco de cor de 20 ml uma solução stock de 10 ml compreendendo 0, 2.5, 5, 7.5, 10, 20, 30 ou 40% (peso por volume) de 2-hidroxipropil- β -ciclodextrina (M.S. = 0,4). Adicionou-se a cada frasco uma quantidade de itraconazol ou saperconazol suficiente para originar uma solução saturada. Trataram-se com ultra-sons os frascos, durante 10 minutos, e controlaram-se todos os frascos para determinar se permanecia um resíduo não-dissolvido. Quando todo o material se dissolveu, adicionou-se outra quantidade do material. Fecharam-se os frascos e protegeram-se da luz embrulhando-os em folha de alumínio. Agitaram-se então os frascos num aparelho apropriado. 24 Horas mais tarde controlaram-se novamente os frascos para determinar se permanecia um resíduo não-dissolvido do material e, quando necessário, adicionou-se mais uma quantidade do material. Agitaram-se os frascos durante, pelo menos, 72 horas e depois deixaram-se repousar até todo o material não-dissolvido ter precipitado. Abriram-se os frascos e mediu-se o pH das soluções saturadas. Filtrou-se uma alíquota da solução sobrenadante e mediu-se a quantidade de ingrediente activo dissolvido por espectrometria de UV (255 nm), se necessário, depois de se diluir a referida alíquota para uma concentração apropriada para a espectrometria de UV.

As tabelas abaixo resumem as concentrações (mg/100ml) de itraconazol e das suas formas estereoisoméricas individuais, e de saperconazol e das suas formas estereoisoméricas individuais, em água, quer na ausência quer na presença de diferentes concentrações de 2-hidroxipropil- β -ciclodextrina.


Tabela 1 (itraconazol)

Ingrediente activo	Estereoquímica	concentração de 2-hidroxipropil-β-ciclodextrina							
		0%	2,5%	5%	7,5%	10%	20%	30%	40%
	cis (mistura de 4 isómeros) itraconazol	n.d.	0,36	1,79	4,74	10,28	50	95	174
1	(+)-[2R-[2α,4α,4(S)]]	n.d.	2,77	16,21	39,64	78,98	354	889	1783
2	(-)-[2S-[2α,4α,4(S)]]	n.d.	3,58	16,36	41,39	78,16	332	846	1720
3	(-)-[2S-[2α,4α,4(R)]]	n.d.	2,01	14,21	37,64	96,40	371	1045	1860
4	(+)-[2R-[2α,4α,4(R)]]	n.d.	2,43	15,84	41,70	83,72	481	1166	2017

n.d.: não detectável por espectrometria de UV

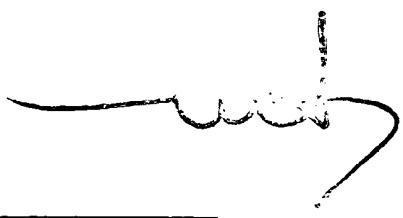
Tabela 2 (saperconazol)

Ingrediente activo	Estereoquímica	concentração de 2-hidroxipropil-β-ciclodextrina				
		0%	2,5%	5%	7,5%	10%
	cis (mistura de 4 isómeros) saperconazol	n.d.	0,97	4,62	8,92	16,92
5	(-)-[2S-[2α,4α,4(S)]]	n.d.	1,60	6,23	15,34	28,52
6	(-)-[2S-[2α,4α,4(R)]]	n.d.	1,13	5,05	13,42	26,51
7	(+)-[2R-[2α,4α,4(R)]]	n.d.	1,78	7,91	19,94	39,31
8	(+)-[2R-[2α,4α,4(S)]]	n.d.	2,02	8,15	18,14	36,31

n.d.: não detectável por espectrometria de UV

Exemplo 17

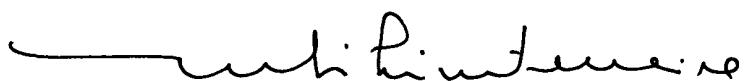
Comparou-se a solubilidade do composto 3 em suco gástrico artificial à do itraconazol. Adicionou-se cerca de 10 mg de qualquer dos produtos a 100 ml de suco gástrico artificial (0,2 g de NaCl + 0,7 ml de HCl concentrado diluído para 100 ml) à temperatura ambiente. Agitou-se a mistura e retirou-se uma amostra de cada solução a intervalos regulares. Determinou-se a quantidade de ingrediente activo dissolvido seguindo o procedimento descrito no exemplo anterior. A quantidade dissolvida de cada ingrediente (em mg/100 ml) está resumida na tabela abaixo.



Tempo	Concentração de itraconazol dissolvido	Concentração de composto 3 dissolvido
5 min.	n.d.	0,005
15 min.	n.d.	0,037
30 min.	n.d.	0,15
1 h.	0,023	0,32
2 h.	0,079	0,69
3 h.	0,15	1,09
4 h.	0,19	1,41
6 h.	0,27	1,94
26 h.	0,40	3,93
46 h.	0,40	5,08
51 h.	0,41	5,39
69 h.	0,45	6,36

n.d.: não detectável por espectrometria de UV

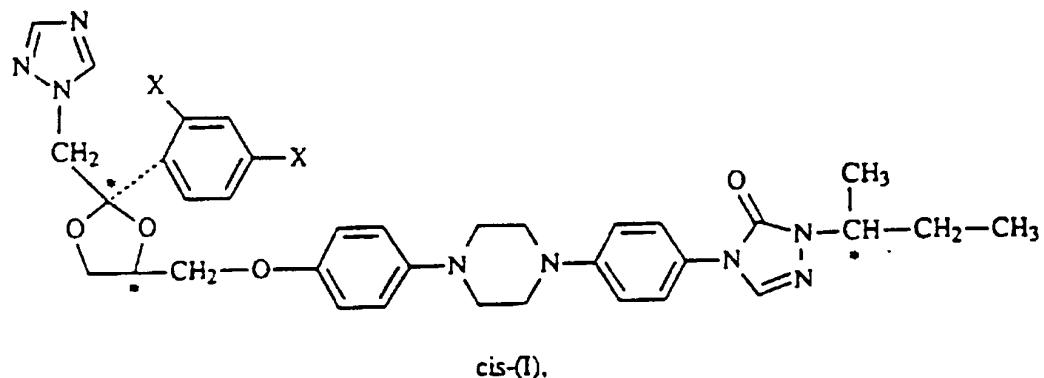
Lisboa, 14 AGO. 2001



Dra. Maria Silvina Ferreira
 Agente Oficial de Fármacos de Industrial
 R. Castilho, 50 - 5º - LxJ - 163 LISBOA
 Telefs. 213 851339 - 2138150 50

REIVINDICAÇÕES:

1. Forma estereoisomérica de itraconazol ($X = Cl$) ou saperconazol ($X = F$) com a fórmula



ou uma sua forma de sal de adição de ácido farmaceuticamente aceitável, em que o agrupamento ($1H$ -1,2,4-triazol-1-ilmetilo) e o agrupamento fenoxy substituído estão localizados do mesmo lado do plano definido pelo anel de 1,3-dioxolano.

2. Forma estereoisomérica, de acordo com a reivindicação 1, em que a referida forma estereoisomérica é
- (+)-[2R-[2 α ,4 α ,4(S)]-4-[4-[4-[2-(2,4-diclorofenil)-2-(1H-1,2,4-triazol-1-ilmetil)-1,3-dioxolan-4-il]metoxi]fenil]-1-piperazinil]fenil]-2,4-di-hidro-2-(1-metilpropil)-3H-1,2,4-triazol-3-oná;
- (-)-[2S-[2 α ,4 α ,4(S)]-4-[4-[4-[4-[2-(2,4-diclorofenil)-2-(1H-1,2,4-triazol-1-ilmetil)-1,3-dioxolan-4-il]metoxi]fenil]-1-piperazinil]fenil]-2,4-di-hidro-2-(1-metilpropil)-3H-1,2,4-triazol-3-oná;
- (-)-[2S-[2 α ,4 α ,4(R)]-4-[4-[4-[4-[2-(2,4-diclorofenil)-2-(1H-1,2,4-triazol-1-ilmetil)-1,3-dioxolan-4-il]metoxi]fenil]-1-piperazinil]fenil]-2,4-di-hidro-2-(1-metilpropil)-3H-1,2,4-triazol-3-oná;
- (+)-[2R-[2 α ,4 α ,4(R)]-4-[4-[4-[4-[2-(2,4-diclorofenil)-2-(1H-1,2,4-triazol-1-ilmetil)-1,3-dioxolan-4-il]metoxi]fenil]-1-piperazinil]fenil]-2,4-di-hidro-2-(1-metilpropil)-3H-1,2,4-triazol-3-oná;

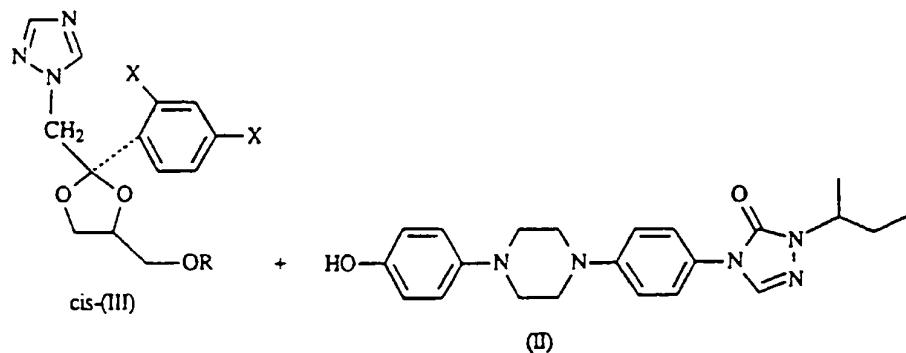
(-)-[2S-[2 α ,4 α ,4(S)]]-4-[4-[4-[4-[2-(2,4-difluorfenil)-2-(1H-1,2,4-triazol-1-ilmetil)-1,3-dioxolan-4-il]metoxi]fenil]-1-piperazinil]fenil]-2,4-di-hidro-2-(1-metilpropil)-3H-1,2,4-triazol-3-ona;

(-)-[2S-[2 α ,4 α ,4(R)]]-4-[4-[4-[4-[2-(2,4-difluorfenil)-2-(1H-1,2,4-triazol-1-ilmetil)-1,3-dioxolan-4-il]metoxi]fenil]-1-piperazinil]fenil]-2,4-di-hidro-2-(1-metilpropil)-3H-1,2,4-triazol-3-ona;

(+)-[2R-[2 α ,4 α ,4(R)]]-4-[4-[4-[4-[2-(2,4-difluorfenil)-2-(1H-1,2,4-triazol-1-ilmetil)-1,3-dioxolan-4-il]metoxi]fenil]-1-piperazinil]fenil]-2,4-di-hidro-2-(1-metilpropil)-3H-1,2,4-triazol-3-ona; ou

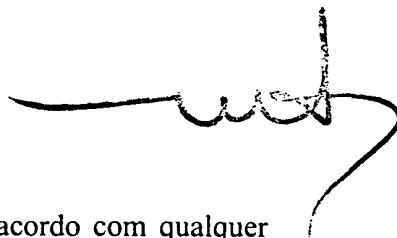
(+)-[2R-[2 α ,4 α ,4(S)]]-4-[4-[4-[4-[2-(2,4-difluorfenil)-2-(1H-1,2,4-triazol-1-ilmetil)-1,3-dioxolan-4-il]metoxi]fenil]-1-piperazinil]fenil]-2,4-di-hidro-2-(1-metilpropil)-3H-1,2,4-triazol-3-ona.

3. Forma estereoisomérica, de acordo com a reivindicação 2, tendo uma pureza estereoisomérica de, pelo menos, 96% até uma pureza estereoisomérica de 100%.
4. Processo para a preparação de uma forma estereoisomérica de itraconazol ou saperconazol, tal como definida em qualquer das reivindicações 1, 2 ou 3, caracterizado pelo facto de se O-alquilar um fenol enantiomericamente puro de fórmula (-)-(R)-(II) ou (+)-(S)-(II) com um derivado de 1,3-dioxolano enantiomericamente puro de fórmula (-)-(2S,cis)-(III) ou (+)-(2R,cis)-(III), em que -OR representa um grupo lábil sulfoniloxi



originando deste modo uma forma estereoisomérica do composto de fórmula cis-(I) e purificando ainda opcionalmente o referido composto e, se se desejar, convertendo o referido composto numa forma de sal de adição de ácido farmaceuticamente aceitável por meio de tratamento com um ácido apropriado ou, inversamente, convertendo a forma de sal na forma de base livre com alcali.

5. Complexo que comprehende uma forma estereoisomérica de itraconazol ou saperconazol, tal como definido na reivindicação 1, e uma α , β , ou γ -ciclodextrina ou um éter ou um seu derivado de éter misto.
6. Complexo de acordo com a reivindicação 5, em que a ciclodextrina é um éter de β -ciclodextrina ou um éter misto parcialmente substituído, tendo substituintes de hidroxipropilo ou hidroxietilo.
7. Complexo de acordo com a reivindicação 6, em que a ciclodextrina é hidroxipropil- β -ciclodextrina tendo uma M.S. na gama entre 0,35 e 0,50 e contendo menos de 1,5% de β -ciclodextrina não-substituída.
8. Processo para a preparação de um complexo, tal como definido em qualquer das reivindicações 5 a 7, caracterizado pelo facto de se dissolver a ciclodextrina ou o seu derivado de éter em água e se lhe adicionar um composto estereoisomérico de fórmula (I), enquanto se agita ou abana a mistura resultante até que se obtenha a dissolução completa e, opcionalmente, desidratando a solução assim obtida num complexo desidratado.
9. Composição farmacêutica que comprehende como ingrediente activo uma quantidade terapeuticamente efectiva de um complexo, de acordo com qualquer das reivindicações 5 a 7, e um agente veicular farmaceuticamente aceitável.
10. Processo para a preparação de uma composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 9, caracterizado pelo facto de se misturar intimamente uma



quantidade terapeuticamente efectiva de um complexo, de acordo com qualquer das reivindicações 5 a 7, com um agente veicular farmaceuticamente aceitável.

11. Uso de formas estereoisoméricas individuais de itraconazol ou saperconazol, tal como definido na reivindicação 1, ou dos seus complexos com ciclodextrina ou seus derivados, para a preparação de soluções aquosas em que as concentrações dos referidos ingredientes são substancialmente maiores do que as que podem ser obtidas com as misturas diastereoméricas de itraconazol ou saperconazol.
12. Método para a preparação de soluções aquosas de itraconazol ou saperconazol, em que as concentrações dos referidos ingredientes são substancialmente maiores do que as que se podem obter com as misturas diastereoméricas de itraconazol ou saperconazol, que compreende o uso de formas estereoisoméricas individuais de itraconazol ou saperconazol, tal como definido na reivindicação 1, ou de seus complexos com ciclodextrina ou seus derivados.

Lisboa, 14 AGO. 2001



Dra. Maria Silvina Ferreira
 Agente Oficial de Industrial
 R. Castilho, 50 - 3º - 163 LISBOA
 Telefs. 213 851339 - 2138150 50