

~~SECRET~~

**DESCRIÇÃO
DA
PATENTE DE INVENÇÃO**

N.º 98 970

REQUERENTE: RECKITT & COLMAN PRODUCTS LIMITED, britânica, com sede em One Burlington Lane, London W4 2RW, Reino Unido

EPÍGRAFE: "Processo de preparação de derivados da imidazolina e de composições farmacêuticas que os contêm"

INVENTORES: Christopher Bourne Chapleo, John Charles Doxey e Michael Robin Stillings

Reivindicação do direito de prioridade ao abrigo do artigo 4.º da Convenção de Paris de 20 de Março de 1883.

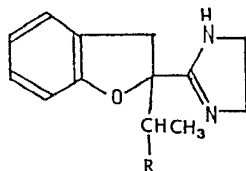
Reino Unido em 14 de Setembro de 1990 sob o n.º.
9020128.6

PATENTE N°. 98 970

"Processo de preparação de derivados da imidazolina e de composições farmacêuticas que os contêm"

R E S U M O

O presente invento refere-se ao processo de preparação do enantiómero (-) de um composto de fórmula 1



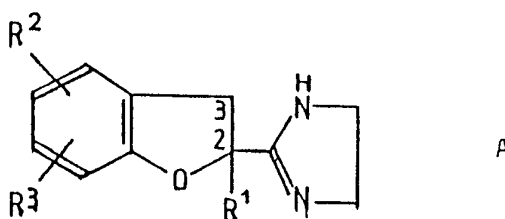
onde R é hidrogénio ou metilo, sob forma substancialmente pura, e dos seus sais não tóxicos, caracterizado por um composto de fórmula 1, sob a forma de racemato, ser tratado em solução com um ácido opticamente activo (-), sendo o sal (-) resultante separado e recristalizado até se obter pureza óptica e, depois, sendo o enantiómero (-) do composto de fórmula 1 obtido após a adição de uma base.

O invento refere-se ao processo de preparação de composições farmacêuticas contendo os compostos preparados os quais são úteis no tratamento de diabetes.

MEMÓRIA DESCRITIVA

Este invento refere-se a derivados da imidazolina, aos seus sais, a processos para a sua preparação e a composições farmacêuticas que os contêm.

Na descrição da nossa patente europeia N°. 0071368 descrevemos e reivindicámos di-hidrobenzofuranilimidazolinas de fórmula



onde R^1 é hidrogénio ou alquilo C_1-C_6 ; R^2 é hidrogénio, metilo, cloro, bromo ou fluoro; R^3 é hidrogénio, metilo, hidróxilo, metóxilo, fluoro, cloro ou bromo; e os seus sais não tóxicos. Os compostos de Fórmula A contêm um átomo de carbono assimétrico e o invento engloba tanto as misturas racémicas como os enantiómeros opticamente activos. Todos os compostos exemplificados encontravam-se sob a forma de racematos.

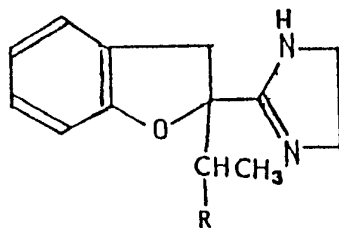
Os compostos de Fórmula A possuem actividade antagonista de α_2 -adrenorreceptor e, em virtude desta actividade, têm utilidade potencial no tratamento daqueles estados em que esteja implicada, nos pacientes, actividade nos α_2 -adrenorreceptores, como a depressão endógena, insuficiência cardíaca, diabetes, obesidade, enxaqueca, etc..

As nossas investigações subsequentes sobre os compostos de Fórmula A levaram à identificação da 2-[2-(2-etil-2,3-di-hidrobenzofuranil)]-2-imidazolina (na Fórmula A: R^1 = etilo, R^2 = R^3 = hidrogénio; INN efroxano). O efroxano como racemato, tem mostrado ser um antagonista de α_2 -adrenorreceptor particularmente potente e selectivo e, com base nessas propriedades, foi identi-

ficado como droga anti-diabética potencial.

Aumentámos agora o campo de investigação dos compostos de Fórmula A e verificámos que o efaroxano e o novo composto análogo de isopropilo (na Fórmula A: $R^1 = i\text{-propilo}$, $R^2 = R^3 = \text{hidrogénio}$) são farmacologicamente diferentes dos compostos análogos onde R^1 é hidrogénio, n-propilo ou alquilo de cadeia mais comprida. Além disso podemos agora resolver o efaroxano e o seu análogo de isopropilo, nos seus enantiómeros opticamente activos e verificámos que os enantiómeros (-) têm um perfil farmacológico completamente inesperado.

De acordo com este invento, obtém-se o enantiómero (-) de um composto de Fórmula 1



1

onde R é hidrogénio ou metilo, sob forma substancialmente pura, e os seus sais não tóxicos.

Por enantiómero (-) de um composto de Fórmula 1, sob forma substancialmente pura, pretendemos dizer que a quantidade de enantiómero (+) presente não excede 5% e de preferência não excede 2%.

São exemplos de sais não tóxicos os que se obtêm com ácidos inorgânicos como o ácido clorídrico, sulfúrico ou fosfórico; ou com ácidos orgânicos como o acético, propiónico, malónico, succínico, fumárico, tartárico ou cítrico. Um sal preferido é o hidrocloreto.

O invento também inclui a preparação de composições farmacêuticas que compreendem o enantiómero (-) de um composto de Fórmula 1 sob forma substancialmente pura ou um seu sal não

tóxico, juntamente com um diluente ou transportador farmacologicamente aceitável.

A literatura indica claramente a relação entre o antagonismo nos α_2 -adrenorreceptores e o estímulo da secreção de insulina (Robertson R P e Porte D, Diabetes, 1973, 22,1; Efendic S, Cerasi E e Luft R, Acta Endocrinologica, 1973, 74, 542-547; Linde J e Deckert T, Horm Metab Res 1973, 5, 391-395). Em particular os efeitos antidiabéticos de Midaglizole (DG 5128) têm sido atribuídos ao α_2 -antagonismo (Kameda Kui-ya, Shin-etsu Ono, Isao Koyama e Yasushi Abiko, Acta Endocrinologica 1982, 99, 410-415).

Ainda que a secreção de insulina a partir dos ilhéus pancreáticos em resposta ao estímulo da glucose seja o resultado de uma sequência complexa de acontecimentos, as alterações na permeabilidade ao potássio são de importância capital. Assim, a permeabilidade ao potássio (abertura dos canais de potássio) aumentada, reduz a secreção de insulina, sendo verdadeiro o contrário com o bloqueamento dos canais de potássio. Várias drogas afectam a permeabilidade dos canais de potássio e a função antidiabética das sulfonilureias como bloqueadoras dos canais de potássio. Em contraste, o diazóxido vasodilatador, que pode induzir um estado diabético, aumenta a permeabilidade dos canais de potássio e reduz portanto a secreção de insulina.

O mecanismo pelo qual os α_2 -antagonistas estimulam a secreção de insulina tem sido relacionado com os seus efeitos sobre os canais de K^+ das células dos ilhéus pancreáticos. Assim, mostrou-se que a redução da permeabilidade dos canais de K^+ pelo efaroxano ocorre sobre a mesma gama de concentrações da do bloqueamento dos α_2 -adrenorreceptores (Sehlin J, Doxey J C e Lindstrom P, Diabetologia, 1987, 30, 7, 580A No 503). Foi demonstrado um efeito oposto pelo UK 14304, um α_2 -agonista selectivo.

Estas observações foram confirmadas no ducto deferente do ratinho pelo trabalho de Zimanyi I, Folly G e Vizi E S (J. Neuroscience Res, 1988, 20, 102-108) que concluíram que o estímulo

dos α_2 -adrenorreceptores (pelos α_2 -agonistas) conduz a um aumento de permeabilidade ao K^+ .

Estes resultados indicam claramente que há uma correlação directa entre os α_2 -adrenorreceptores e as alterações da permeabilidade dos canais K^+ tanto nos tecidos dos ilhéus como em tecidos diferentes.

Chan S L F e Morgan N G, (Eur J Pharmac, 1990, 176, 97-101) concluíram recentemente que a capacidade do efaroxano estimular a secreção de insulina dos ilhéus pancreáticos isolados da ratazana, não podia ser atribuída à interacção do efaroxano com os α_2 -adrenorreceptores clássicos pois que o efeito não era reproduzido pelo idazoxano α_2 -antagonista correspondente, à mesma concentração. Foram contudo necessárias concentrações muito elevadas de efaroxano para alcançar este efeito e, uma vez que o idazoxano é 3 a 5 vezes menos potente que o efaroxano, pode não se ter alcançado um nível de concentração activa para o idazoxano. Chan e Morgan mostraram também que o efaroxano tinha um efeito maior do que o idazoxano na inversão dos efeitos inibidores do diazóxido sobre a libertação de insulina, induzida pela glucose, ainda que, uma vez mais, fossem necessárias concentrações muito elevadas de efaroxano.

Mostrou-se agora que os efeitos bloqueadores de α_2 -adrenorreceptores dos racémicos α_2 -antagonistas, envolvendo interacções com um receptor para o qual o ligando natural é um enantiómero puro (noradrenalina), são estereoespecíficos com a actividade residente num enantiómero. No caso do efaroxano é o enantiómero (+). A Tabela 1 mostra que, em vários sistemas, a selectividade do enantiómero (+) em relação à do (-), para os α_2 -receptores, é de cerca de 600 a 5 000.



Tabela 1

Separação de enantiómeros em α_2 -adrenorreceptores não ilhéus"

	Racemato	(+)	(-)	Razão (+)/(-)
In vitro				
ducto deferente				
de ratazana pA2	8,9	8,9	5,2	5 011*
In vivo				
ducto deferente				
de ratazana				
DR2 μ moles/kg IV	0,05	0,02	12,7	635**
Ligação de radio-li- gando cortex cere- bral de ratazana				
K1 nM	1,3	0,88	3,871	4 398**

* Determinado tomando o anti-log de pA2(+)-pA2(-) i.e. 3,7

** Razão de potência obtida dividindo o recíproco de (+) pelo recíproco de (-)

$$\text{i.e. } \frac{1}{0,02} \div \frac{1}{12,7} = \frac{12,7}{0,02} = 635$$

Os três métodos indicam uma boa separação de actividade. Os pormenores dos ensaios são os seguintes:

1. As potências in vitro, de pré-ligação, dos antagonistas de α_2 -adrenorreceptor (valores pA₂) foram determinadas na secção prostática do ducto deferente de ratazana) usando metodologia já descrita (Doxey et al, Br J Pharm, 1984, 83, 713). O agonista do α_2 -adrenorreceptor utilizado nestes estudos foi a p-aminoclonidina.

2. As potências, in vivo, de pré-ligação, dos antagonistas de α_2 -adrenorreceptor, foram determinadas no ducto deferente de ratazanas mortas por seccionamento da espinal medula, usando um método já descrito (Welbourn et al, J Med Chem, 1986, 29,

2000). As potências dos antagonistas foram determinadas como a dose ($\mu\text{moles/kg}$, iv) necessária para produzir um desvio de duas vezes (DR2) na curva de resposta à dose de UK-14304 em resposta à contracção do ducto deferente.

3. As afinidades de ligação por radio-ligando (K_1 , nM) foram determinadas a partir da sua capacidade de deslocamento da ligação saturável de [^3H]-idazoxano dos locais dos α_2 -adrenoreceptores preparados a partir de membranas corticais cerebrais de ratazana (Welbourn et al, J Med Chem, 1986, 29, 2000).

Além do seu relacionamento com o antagonismo de α_2 -adrenorreceptor, nunca tinha sido feita a sugestão de que a inibição da permeabilidade do canal de K^+ fosse um fenómeno estereoespecífico. De facto, a muito elevada concentração de efaroxano necessária para inibir o efeito do diazóxido sobre as células dos ilhéus pancreáticos (Chan e Morgan 1990) sugere um efeito não-específico.

Inesperadamente, verificámos agora que o efeito inibidor do efaroxano sobre a permeabilidade do canal de K^+ (e portanto a sua capacidade de estimular a segregação de insulina) reside num só enantiómero (-), que não é o enantiómero activo α_2 -antagonista. Os resultados indicados nas Figs. 1 a 3 foram obtidos do modo seguinte:

Figura 1

Grupos de ilhéus isolados de ratazana foram incubados com glucose 20 mM, UK-14304 1 μM e com concentrações crescentes dos enantiómeros (+) e (-) do efaroxano. Após incubação durante 60 minutos a 37°C, retiraram-se amostras do meio e testou-se quanto à insulina. Os dados são valores médios \pm SEM durante 10-18 observações.

Figura 2

Grupos de ilhéus isolados de ratazana foram incubados com glucose 20 mM, diazóxido 250 μM e concentrações crescentes dos

enantiómeros (+) e (-) do efaroxano. Após incubação durante 60 minutos a 37°C, retiraram-se amostras do meio e testou-se quanto à insulina. Os resultados são valores médios \pm SEM durante 10-18 observações.

Figura 3

Grupos de ilhéus isolados de ratazana foram incubados com glucose 8 mM na presença de concentrações crescentes dos isómeros (+) e (-) do efaroxano (procedimento portanto semelhante ao usado para as Figuras 2 e 3).

Na Figura 1, a secreção de insulina estimulada por glucose 20 mM é inibida pelo α_2 -agonista UK-14304 (1 μ M). Este efeito inibidor é invertido, de modo dependente da dose, pelo efaroxano (+) mas não pelo (-). Isto confirma que a actividade α_2 -antagonista reside no enantiómero (+), nos ilhéus pancreáticos bem como em células diferentes. A Fig. 2 mostra que a secreção de insulina estimulada por glucose 20 mM pode também ser inibida pelo diazóxido, um conhecido agente de abertura do canal de K^+ , e este efeito é invertido pelo efaroxano (-) mas não pelo (+). Portanto, o efeito do efaroxano no canal de K^+ nas células dos ilhéus pancreáticos é devido ao enantiómero (-). A Fig. 3 mostra que o enantiómero (-) potencia a secreção de insulina numa concentração limiar de glucose, efeito que não é partilhado pelo enantiómero (+). Isto confirma que o efeito dominante de secreção de insulina do efaroxano é controlado pelas alterações de permeabilidade do canal de K^+ provocadas pelo enantiómero (-).

Os dados sobre os antagonistas de α_2 -adrenoreceptores e os dados sobre os canais de K^+ , para vários compostos racémicos de Fórmula A em que ($R^2 = R^3 =$ hidrogénio) estão indicados na Tabela 2. A potência α_2 é expressa em termos da potência do composto em relação ao idazoxano no ensaio (*in vitro*) no ducto deferente de ratazana. Os dados sobre o canal de K^+ apresentam-se em termos do inverso da percentagem de redução da secreção de insulina (estimulada por glucose 20 mM) pelo diazóxido (250 μ M), pela substância de teste 100 μ M.

Tabela 2

	potencia α_2 (em relação ao idazoxano)	K ⁺ %
H	1,7	0
etilo	1,8	100
i-propilo	0,06	89
n-propilo	1,9	0
n-pentilo	0,44	2

Os resultados na Tabela 2 realçam ainda o aspecto inesperado e imprevisível dos resultados com os compostos preparados por este invento acentuam ainda o ponto de que os efeitos dos canais de K⁺ são totalmente independentes de qualquer actividade de α_2 que os compostos possuam (isto é, não há de facto relação entre os α_2 -adrenorreceptores e as alterações na permeabilidade do canal de K⁺ nos compostos). Compostos em que R¹ = H, etilo, n-propilo e n-pentilo (racematos) possuem todos apreciável actividade α_2 -antagonista; com excepção do último, eles são equipotentes, sendo aproximadamente 2x mais potentes do que o idazoxano. Apenas o efaroxano (R¹ = etilo) possui contudo propriedades inibidoras do canal de K⁺. Em contraste, o composto em que R¹ = i-propilo reduziu nitidamente a actividade α_2 -antagonista ainda que seja aproximadamente tão eficaz como o efaroxano na inibição dos canais de K⁺.

Estudos subsequentes com os enantiómeros (+) e (-) do análogo isopropílico do efaroxano deram resultados inesperados que realçam a acção única do isómero (-) do efaroxano sobre os canais de K⁺. Assim, numa série de experiências realizadas de modo idêntico ao dos enantiómeros de efaroxano, e como se mostra nas Figs. 4 a 6, determinou-se uma diferença, semelhante mas não inesperada, na potência dos α_2 -adrenorreceptores, dos dois enantiómeros isopropílicos (Fig. 4). O enantiómero (+) mostrou que invertia substancialmente a inibição da secreção da insulina provocada pelo α_2 -agonista UK-14304, enquanto que o enantiómero (-) era relativamente ineficaz (Fig. 4). Isto está em completo acordo com outros estudos que confirmaram que a actividade α_2 -antagonista dos análogos isopropílicos reside no enantiómero (+).

análogos isopropílicos reside no enantiómero (+).

Surpreendentemente, contudo, e em contraste com a situação com os enantiómeros do efaroxano, tanto os enantiómeros (+) como (-) dos análogos isopropílicos foram capazes de inverter a inibição de segregação de insulina provocada pelo diazóxido, activador do canal de K^+ (Fig. 5). Como atrás se mencionou em relação ao efaroxano, esta actividade era estereoespecificamente confinada ao enantiómero (-) do efaroxano (Fig. 2). Além disso, ambos os enantiómeros isopropílicos do efaroxano eram capazes de estimular directamente a segregação de insulina (Fig. 6) uma actividade que estava grandemente confinada, no caso do efaroxano, ao enantiómero (-) (Fig. 3).

Foi sempre reconhecido que a capacidade do efaroxano estimular a secreção de insulina através de um mecanismo de α_2 -adrenorreceptor poderia ser comprometida pelas suas acções nos α_2 -adrenorreceptores que não pertencem aos ilhéus. Em particular, os efeitos sobre neurónios simpáticos, tenderiam a aumentar as catecolaminas em circulação e assim poderia contrariar qualquer efeito directo sobre os α_2 -adrenorreceptores nos ilhéus. Além disso, as catecolaminas do plasma aumentadas poderiam também aumentar a pressão sanguínea num grupo de pacientes passíveis de doenças de hipertensão. Estas limitações não são aparentes no enantiómero (-) do efaroxano ou no seu análogo isopropílico que influenciam directamente a secreção de insulina por uma acção sobre os canais de potássio e que possuem uma afinidade muito baixa para os α_2 -adrenorreceptores.

O invento também inclui o uso do enantiómero (-) de um composto de Fórmula 1 ou de um seu sal não tóxico, como agente bloqueador do canal de K^+ no tratamento da diabetes. O invento inclui ainda um processo de tratamento da diabetes que compreende administrar ao Homem uma quantidade eficaz, bloqueadora do canal de potássio, do enantiómero (-) de um composto de Fórmula 1 ou de um seu sal não tóxico.

O invento inclui ainda o uso do enantiómero (-) de um com-

posto de Fórmula 1 ou de um seu sal não tóxico, na preparação de uma composição farmacêutica, como agente bloqueador do potássio, no tratamento da diabetes sem produzir qualquer efeito significativo num α_2 -adrenorreceptor.

O enantiómero (-) do efaroxano pode ser preparado a partir do efaroxano (sob forma de base) por processos clássicos de preparação de enantiómeros opticamente activos a partir de misturas racémicas. Assim, o efaroxano é tratado em solução com um ácido (-) opticamente activo, como o ácido (-)-dibenzoil-L-tartárico, o sal (-) resultante é separado e recristalizado até se obter pureza óptica, e obtém-se o enantiómero (-) do efaroxano após a adição de uma base como o carbonato de potássio. O enantiómero (-) do composto de Fórmula 1 em que R é metilo pode ser preparado de modo semelhante a partir do racemato preparado por alquilação, catalisada por uma base, do ácido di-hidrobenzofurano-2-carboxílico com 2-iodopropano, sendo o ácido 2-substituído resultante convertido em 2-imidazolina, usando os processos clássicos.

O exemplo ilustra a preparação dos enantiómeros (-) e (+) do efaroxano e os enantiómeros (-) e (+) do seu análogo isopropílico. As rotações ópticas foram medidas num polarímetro Perkin Elmer 141.

EXEMPLO 1

Enantiómero (-) do efaroxano

Dissolveu-se a base livre, de efaroxano (6,0 g), em acetona quente (180 ml) e juntou-se a uma solução de ácido (-)-dibenzoil-L-tartárico (10,44 g) em acetona quente (180 ml). A solução turva foi deixada arrefecer até à temperatura ambiente, separou-se por filtração a substância sólida, branca, resultante, lavou-se com éter dietílico e secou-se obtendo-se o sal (-)-dibenzoil-tartarato de efaroxano, com 14,1 g de rendimento, rotação óptica $[\alpha]_D = -82,07^\circ$ (c = 1,00, metanol).

O sal (13,8 g) foi recristalizado em metanol/éter dietílico, obtendo-se um sólido, branco: rendimento 4,2 g, rotação óptica $[\alpha]_D = -125,2^\circ$ (c = 1,03, metanol); 4,0 g do sal foram recrista-

lizados uma segunda vez em metanol/éter dietílico, obtendo-se uma amostra cuja rotação deixou de aumentar em cristalizações adicionais; rendimento 3,2 g; rotação óptica $[\alpha]_D = -128,1^\circ$ ($c = 1,03$, metanol).

Agitaram-se à temperatura ambiente 0,3 g do sal purificado com uma solução de K_2CO_3 (3 g em 10 ml de H_2O) e a solução resultante foi extractada com diclorometano. Secou-se a camada orgânica e evaporou-se, obtendo-se o enantiómero (-) do efroxano, com um sólido, branco; rendimento 0,09 g; rotação óptica $[\alpha]_D = -53,8^\circ$ ($c=1,01$, metanol); p.f. do sal HCl 258-261°C.

EXEMPLO 2

Enantiómero (+) do Eroxano

Dissolveu-se a base livre de efroxano (5,0 g) em acetona quente (180 ml) e juntou-se a uma solução de ácido (+)-dibenzoil-D-tartárico (8,7 g) em acetona quente (180 ml). Deixou-se a solução turva arrefecer até à temperatura ambiente, separou-se por filtração a substância sólida, branca, resultante, lavou-se com éter dietílico e secou-se, obtendo-se o sal (+)-dibenzoiltartarato de efroxano; rendimento 8,4 g, rotação óptica $[\alpha]_D = +90,04^\circ$ ($c = 1,01$, metanol).

O sal (8,2 g) foi recristalizado em metanol/éter dietílico, obtendo-se um sólido branco-sujo; rendimento 4,3 g, rotação óptica $[\alpha]_D = +116,9^\circ$ ($c = 1,05$, metanol); 4,0 g do sal foram recristalizados uma segunda vez em metanol/éter dietílico, obtendo-se uma amostra cuja rotação deixou de aumentar em cristalizações subsequentes; rendimento 1,1 g; rotação óptica $[\alpha]_D = +118,7^\circ$ ($c = 1,03$, metanol).

Agitaram-se à temperatura ambiente 0,3 g do sal purificado com uma solução de K_2CO_3 (3 g em 10 ml de H_2O) e extractou-se com diclorometano a solução resultante. Secou-se a camada orgânica e evaporou-se, obtendo-se o enantiómero (+) do efroxano, como sólido branco; rendimento 0,09 g, rotação óptica $[\alpha]_D = +52,8^\circ$ ($c = 1,00$, metanol).

EXEMPLO 3(-)-2-[2-(2-isopropil-2,3-di-hidrobenzofuranil)]-2-imidazolina

Dissolveu-se a base livre de 2-[2-(2-isopropil-2,3-di-hidrobenzofuranil)]-2-imidazolina (4 g) em acetona quente (110 ml) e juntou-se, com agitação, a uma solução de ácido (-)-dibenzoil-L-tartárico (6,54 g) em acetona quente (85 ml). Deixou-se a solução agitada arrefecer, agitou-se durante 2 horas à temperatura ambiente e o sólido branco resultante foi removido por filtração e seco, obtendo-se (-)-2-[2-(2-isopropil-2,3-di-hidrobenzofuranil)]-2-imidazolina, sal dibenzoiltartarato; rendimento 4,97 g; rotação óptica $[\alpha]_D = -106,6^\circ$ (c = 1,00, metanol).

O sal (4,8 g) foi recristalizado em metanol/éter dietílico, obtendo-se um sólido branco; rendimento 3,4 g; rotação óptica $[\alpha]_D = -116,1^\circ$ (c = 1, metanol). Recristalizou-se uma segunda vez em metanol/éter dietílico 3,25 g do sal obtendo-se uma amostra cuja rotação deixou de aumentar em cristalizações subsequentes; rendimento 2,32 g; rotação óptica $[\alpha]_D = -122,2^\circ$ (c = 1, metanol).

Submeteram-se a partição 1,95 g do sal purificado entre diclorometano e solução aquosa de carbonato de sódio a 10%, e lavou-se a camada orgânica com mais solução de carbonato de sódio a 10%. Lavou-se a camada orgânica com água, secou-se e evaporou-se, obtendo-se (-)-2-[2-(2-isopropil-2,3-di-hidrobenzofuranil)]-2-imidazolina como sólido branco; rendimento 0,75 g; rotação óptica $[\alpha]_D = -29,4^\circ$ (c = 1, metanol), p.f. do sal HCl, 277°C (dec.).

EXEMPLO 4(+)-2-[2-(2-isopropil-2,3-di-hidrobenzofuranil)]-2-imidazolina

Os licores-mãe das cristalizações do Exemplo 3 (1 x acetona, 2 x metanol/éter dietílico) foram combinados e os solventes removidos no vácuo. Submeteu-se o resíduo a partição entre diclorometano e solução aquosa a 5% de carbonato de sódio, e extractou-se a camada aquosa com mais diclorometano. Juntaram-se as fases orgânicas e lavaram-se sucessivamente com mais solução

de carbonato de sódio, água e solução saturada de cloreto de sódio. Secou-se a solução e evaporou-se, obtendo-se um resíduo enriquecido em (+)-2-[2-(2-isopropil-2,3-di-hidrobenzofuranil)]-2-imidazolina (2,95 g).


Dissolveu-se uma porção deste material (2,85 g) em acetona quente (60 ml) e juntou-se a uma solução agitada de ácido (+)-dibenzoil-D-tartárico (4,65 g) em acetona quente (60 ml). A solução agitada foi deixada arrefecer, agitou-se durante 3 horas à temperatura ambiente e o sólido branco resultante foi removido por filtração e seco, obtendo-se o sal dibenzoiltartarato de (+)-2-[2-(2-isopropil-2,3-di-hidrobenzofuranil)]-2-imidazolina; produto 4,82 g; rotação óptica $[\alpha]_D = +112,8^\circ$ (c = 1, metanol).

O sal (4,6 g) foi recristalizado em metanol/éter dietílico, obtendo-se um sólido, branco; rendimento 3,32 g; rotação óptica $[\alpha]_D = +120,8^\circ$ (c = 1, metanol). Recristalizaram-se uma segunda vez em metanol/éter dietílico, 3,1 g do sal obtendo-se uma amostra cuja rotação deixou de aumentar em cristalizações subsequentes; rendimento 2,75 g; rotação óptica $[\alpha]_D = +121,4^\circ$ (c = 1, metanol).

Submeteram-se a partição 1,5 g do sal purificado entre diclorometano e solução aquosa a 10% de carbonato de sódio, e lavou-se a camada orgânica com mais solução de carbonato de sódio. Lavou-se a camada orgânica com água, secou-se e evaporou-se obtendo-se a (+)-2-[2-(2-isopropil-2,3-di-hidrobenzofuranil)]-2-imidazolina como um sólido branco; rendimento 0,57 g; rotação óptica $[\alpha]_D = +29,7^\circ$ (c = 1, metanol), p.f. do sal HCl, 274°C (dec.).

As composições farmacêuticas podem encontrar-se sob uma forma adequada para administração oral ou parentérica. Estas composições orais podem encontrar-se sob a forma de cápsulas, comprimidos, grânulos ou preparações líquidas como elixires, xaropes ou suspensões.

Os comprimidos contêm um composto de Fórmula 1 como atrás se



definiu ou um seu sal não tóxico, em mistura com excipientes adequados para o fabrico de comprimidos. Estes excipientes podem ser diluentes inertes como o fosfato de cálcio, celulose microcristalina, lactose, sacarose ou dextrose; agentes de granulação e de desintegração como o amido; agentes ligantes como o amido, gelatina, polivinil-pirrolidona ou acácia; e agentes lubrificantes como o estearato de magnésio, ácido esteárico ou talco.

As composições sob a forma de cápsulas podem conter o composto ou um seu sal não tóxico, misturado com um diluente sólido inerte como o fosfato de cálcio, lactose ou caulino, numa cápsula de gelatina dura.

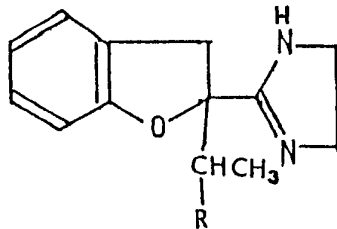
As composições para administração parentérica podem encontrar-se na forma de preparações injectáveis estéreis, p. ex. soluções ou suspensões em p. ex. água, solução salina ou 1,3-butano-diol.

Para fins de facilidade e precisão de dosagem, as composições são vantajosamente utilizadas numa forma de dosagem unitária. Para administração oral, a forma de dosagem unitária contém de 1 a 500 mg, de preferência de 1 a 250 mg do composto de Fórmula 1 ou de um seu sal não-tóxico.



R E I V I N D I C A Ç Õ E S

1 - Processo de preparação do enantiómero (-) de um composto de fórmula 1



1

onde R é hidrogénio ou metilo, sob forma substancialmente pura, e dos seus sais não tóxicos, caracterizado por um composto de fórmula 1, sob a forma de racemato, ser tratado em solução com um ácido opticamente activo (-), sendo o sal (-) resultante separado e recristalizado até se obter pureza óptica e, depois, sendo o enantiómero (-) do composto de fórmula 1 obtido após a adição de uma base.

2 - Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por o ácido opticamente activo (-) ser o ácido (-)-dibenzoil-L-tartárico.

3 - Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por o enantiómero preparado ser (-)-2-[2(2-etil-2,3-di-hidro-benzofuranil)]-2-imidazolina sob a forma substancialmente pura e os seus sais não tóxicos.

4 - Processo de preparação de uma composição farmacêutica, caracterizado por se combinar um composto de acordo com a reivindicação 1 ou 2, ou um seu sal não tóxico, com um diluente ou veículo farmacêuticamente aceitável.

5 - Processo de preparação de uma composição farmacêutica para administração oral, de acordo com a reivindicação 4, caracterizado por se combinar 1 a 500 mg do composto ou de um seu sal não tóxico, por dosagem unitária.

73 058

DRH/TAB/AC/35180/033

-17-

Lisboa,

13. SET 1991

Por RECKITT & COLMAN PRODUCTS LIMITED

=O AGENTE OFICIAL=

A handwritten signature in black ink, consisting of several loops and a long horizontal stroke extending to the right.

FIG. 1.

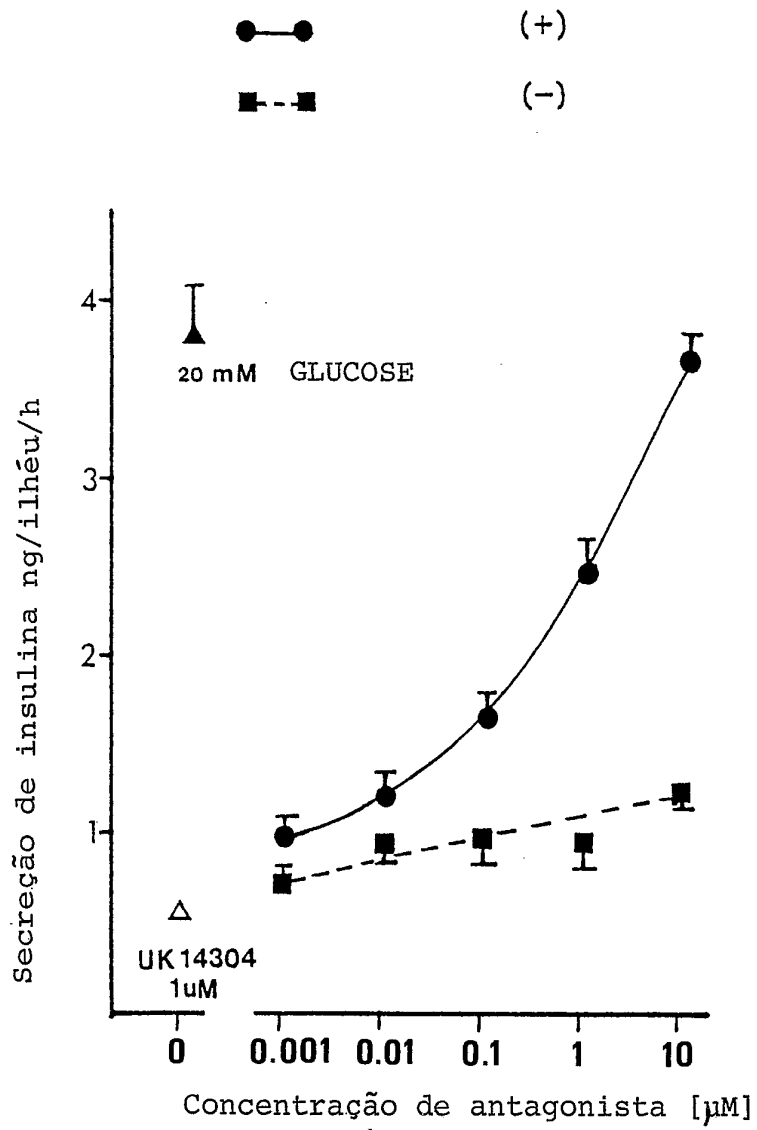




FIG. 2.

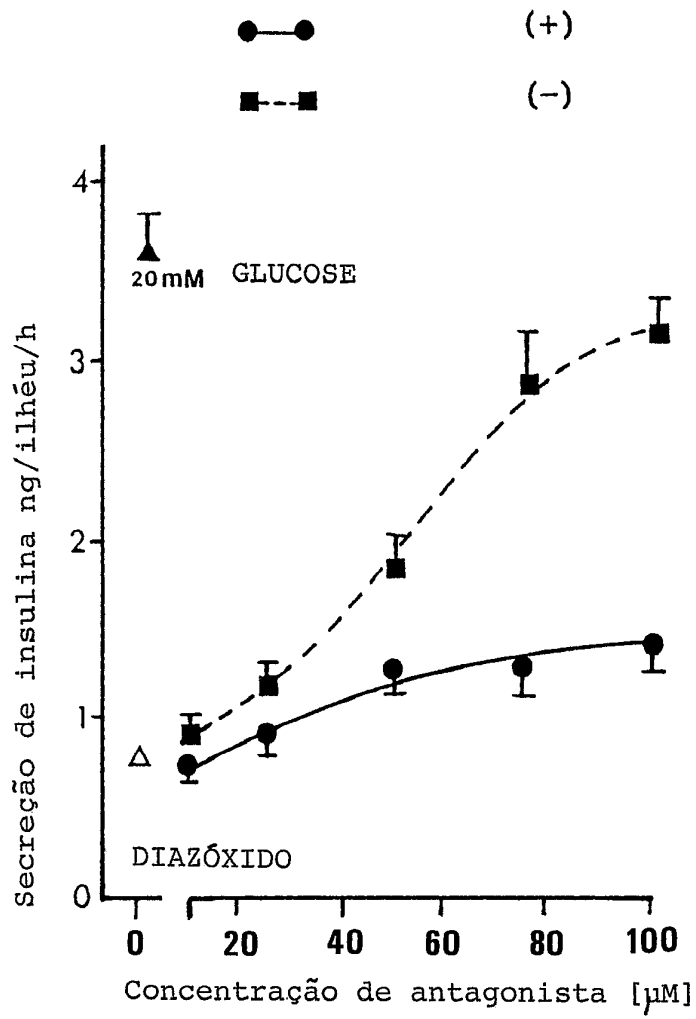


FIG. 3.

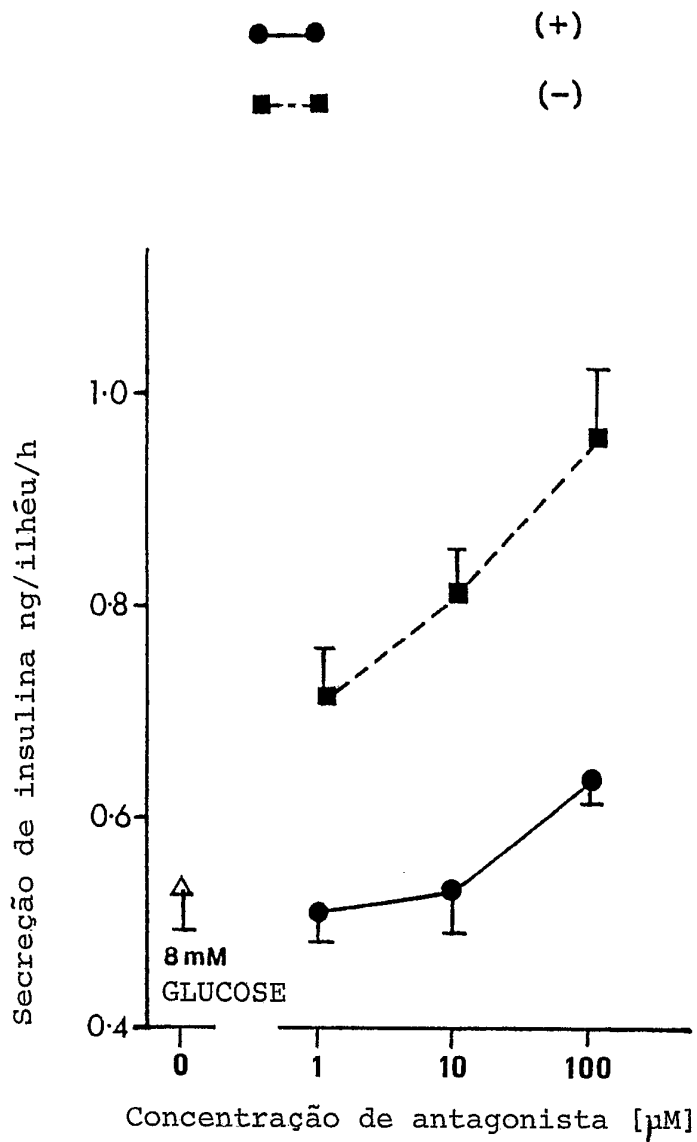




FIG. 4.

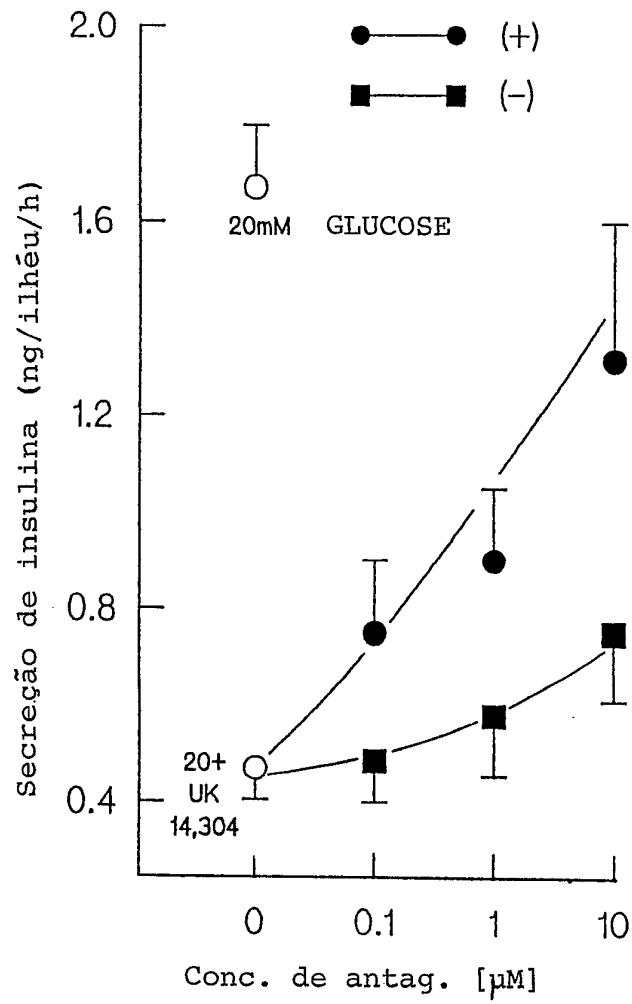




FIG. 5.

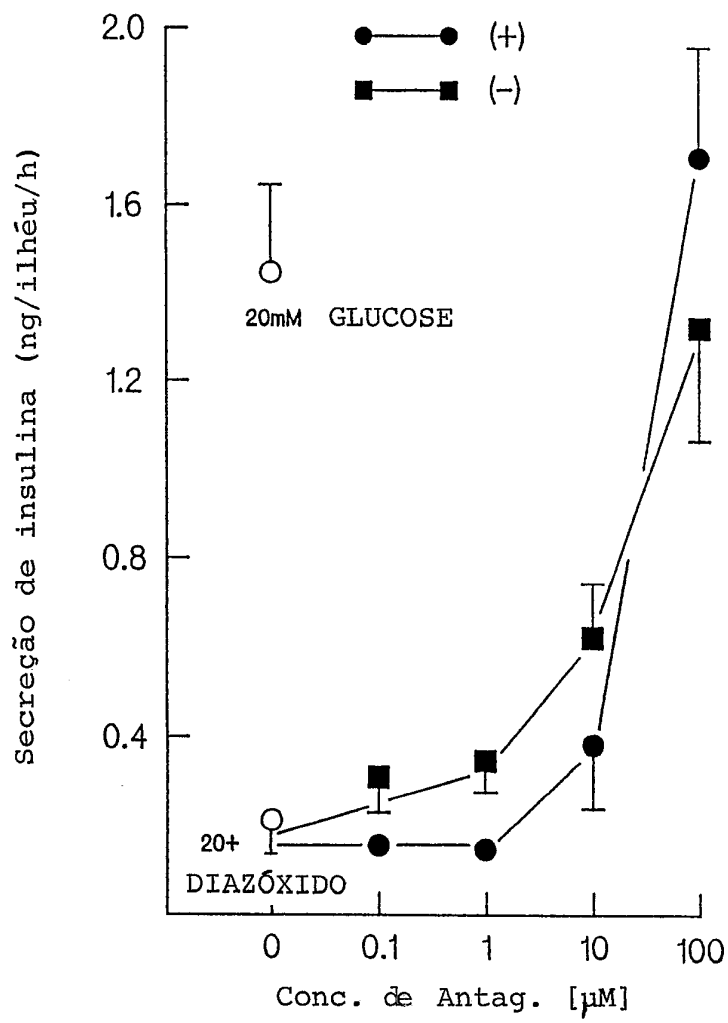


FIG. 6.

