



(19) INSTITUTO NACIONAL
DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL
PORTUGAL

(11) *Número de Publicação:* PT 92270 B

(51) *Classificação Internacional:* (Ed. 6)
C07D463/02 A

(12) *FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO*

(22) <i>Data de depósito:</i> 1989.11.10	(73) <i>Titular(es):</i> ELI LILLY AND COMPANY LILLY CORPORATE CENTER, 307 EAST MCCARTY STREET INDIANAPOLIS, INDIANA 46285 US
(30) <i>Prioridade:</i> 1988.11.14 US 271545	
(43) <i>Data de publicação do pedido:</i> 1990.05.31	(72) <i>Inventor(es):</i> THOMAS MICHAEL ECKRICH US RICHARD CHARLES HOYING US
(45) <i>Data e BPI da concessão:</i> 04/95 1995.04.03	
(74) <i>Mandatário(s):</i> JORGE BARBOSA PEREIRA DA CRUZ RUA DE VÍTOR CORDON 10-A 3/AND. 1200 LISBOA PT	(54) <i>Epígrafe:</i> PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE SOLVATOS DE UM ANTIBIÓTICO BETA-LACTÂMICO
	(57) <i>Resumo:</i>

[Fig.]

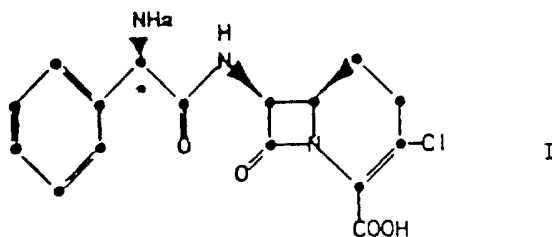
[Handwritten signature]

92.270

MEMÓRIA DESCRITIVA

Resumo

Este invento diz respeito ao processo para a preparação das formas bis(DMF), di-hidrato, mono(DMF) e mono(DMF) do ácido 7 β -[2'-(R)'-fenil-2'-amino-acetamido]-3-cloro-3-(1-carbadestiacem)-4-carboxílico (LY163892) de fórmula (I):



=====

ELI LILLY AND COMPANY

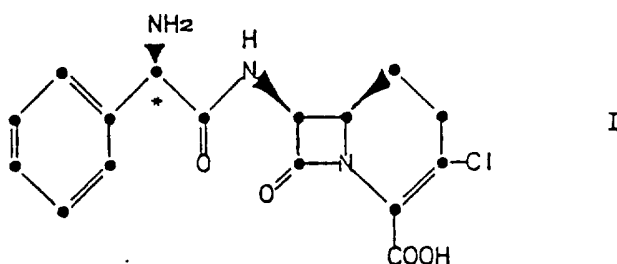
"PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE SOLVATOS DE UM ANTIBIÓTICO (β -
-LACTÂMICO"



Para a preparação, por exemplo, de forma bis(DMF) do composto de fórmula (I) procede-se à dissolução de um composto de fórmula (I) em N,N'-dimetilformamida aquosa, ajustamento do pH a aproximadamente 5 a 6, seguido por filtração e secagem em vácuo.

Estes compostos são intermediários úteis para a obtenção da forma mono-hidrato do LY163892.

Este invento relaciona-se com as novas formas de solvatos de um antibiótico e β -Lactâmico, mais particularmente às novas formas bis(DMF), di-hidrato mono(DMF), mono(DMF) cristalinas, do antibiótico β -lactâmico, de Fórmula (I)



que é um agente oralmente activo, potente. O antibiótico é descrito, por exemplo, por J. Hashimoto et al. na Patente dos E.U.A. Nº. 4,335,211, datada de Junho 15, 1982. Para abreviar, o composto de Fórmula (I) será referido pelo número de série LY163892.

O presente invento é dirigida ao solvato bis(N,N'-dimetilformamida) cristalino de LY163892, ao solvato di-hidrato mono(N,N'-dimetilformamida) cristalino de LY163892 e ao solvato mono(N,N'-dimetilformamida) cristalino de LY163892. Os três solvatos serão referidos nesta memória como os solvatos "bis(DMF)", "di-hidrato mono(DMF)" e "mono(DMF)" respectivamente. Deve ser entendido que estes termos abreviados referem-se à forma cristalina ou à forma microcristalina dos três solvatos.

Os solvatos bis(DMF), di-hidrato mono(DMF) e mono(DMF) são intermediários convenientes para o LY163892, em geral, e, especialmente para a forma mono-hidrato

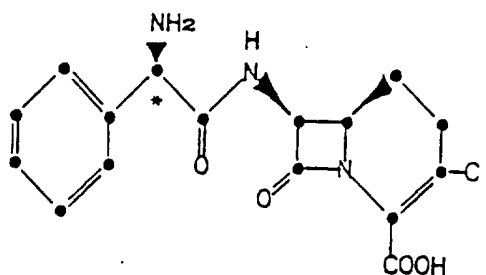
de LY163892. O mono-hidrato de LY163892 ("mono-hidrato") é um hidrato farmacêuticamente elegante do LY163892. O mono-hidrato atinge uma forma de fácil manuseamento, estável do LY163892, um composto que até à data era tanto de difícil de purificação como de ser obtido numa forma farmacêuticamente elegante. O mono-hidrato também atinge uma forma necessária do LY163892 útil na manufactura de várias formas de dosagem de antibióticos. O mono-hidrato está descrito no Pedido de Patente dos E.U.A. com Nº. de Série 07/105.766, apresentada de Outubro 6, 1987, intitulada de MONOHYDRATE OF NEW BETA-LACTAM ANTIBIOTIC.

Um aspecto do presente invento é dirigido ao solvato bis(DMF) cristalino de LY163892. A fórmula para o LY163892 é dada abaixo, como Fórmula (I). Mais especificamente, o invento é dirigido a bis(DMF) do LY163892 cristalino, tendo o modelo de difracção com o poder do raio-X listado abaixo no Quadro 1.

Outro aspecto do invento é o solvato di-hidrato mono(DMF) cristalino de LY163892. A forma preferida do solvato di-hidrato mono(DMF) é um composto cristalino tendo o modelo de difracção com o poder do raio-X listado abaixo no Quadro 2.

Ainda outro aspecto do invento é o solvato mono(DMF) cristalino de LY163892. Uma forma preferida do solvato mono(DMF) é um composto cristalino de modelo de difracção com um poder de raio-X indicado no Quadro 3, abaixo.

O presente invento é dirigido a solvatos bis(DMF), di-hidrato mono(DMF) e de mono(DMF) cristalinos do composto de Fórmula (I):



Nos presentes solvatos de Fórmula (I) o centro assimétrico C-2' tem uma configuração absoluta de R.

Um modo de realização preferido do invento é um solvato bis(DMF) cristalino do LY163892, que exhibe o modelo de difracção com um poder do raio-X do Quadro 1.

QUADRO 1Solvato de bis(DMF)

d	I/I ₁
15,23	0,01
12,27	1,00
10,91	0,40
7,75	0,01
5,57	0,02
5,37	0,05
4,84	0,02
4,74	0,09
4,44	0,03
4,11	0,30
3,80	0,03
3,62	0,03
3,36	0,01
3,08	0,04
2,86	0,01
2,73	0,02

O modelo de difracção do Quadro 1 foi obtido com uma radiação de cobre por níquel (Cu:Ni) de comprimento de onda $\lambda = 1,5406\text{\AA}$. Os espaços de interplanos estão na coluna marcada por "d" e estão em Angstrons e as inten-

sidades relativas estão na coluna marcada por " I/I_1 ".

Outro modo de realização preferido do presente invento é o solvato di-hidrato mono(DMF) cristalino do LY163892, que exhibe um modelo de difracção com um poder de raio-X indicado no Quadro 2.



QUADRO 2

Solvato de mono(DMF) di-hidrato

d	I/I ₁
15,78	0,03
12,72	0,03
11,56	1,00
7,28	0,07
5,79	0,03
5,34	0,03
5,17	0,03
4,76	0,53
4,40	0,13
4,00	0,03
3,82	0,07
3,63	0,37
2,93	0,03
2,71	0,03
2,61	0,03

Os dados do raio-X do Quadro 2 foram recolhidos empregando os mesmos parâmetros do instrumento usado para recolher os dados do Quadro 1.

Outro modo de realização preferido é o solvato mono(DMF) cristalino do LY163892, que exibe um modelo de difracção com o poder do raio-X indicado abaixo, no Quadro 3:

QUADRO 3

Solvato de mono(DMF)

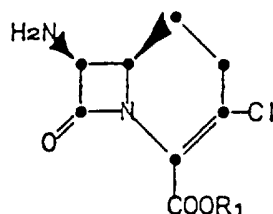
<u>d</u>	<u>I/I₁</u>
14,87	0,07
11,20	1,00
9,91	0,36
8,78	0,03
7,17	0,27
5,66	0,10
5,41	0,09
4,82	0,35
4,69	0,53
4,62	0,40
4,41	0,30
4,30	0,21
3,62	0,57
3,59	0,37
3,28	0,12
3,09	0,05

Os dados de raio-X do Quadro 3 foram recolhidos empregando os mesmos parâmetros do instrumento usado para recolher os dados do Quadro 1, à exceção de $\lambda = 1,5418 \text{ \AA}$.

O solvato bis(DMF) do LY163892 pode ser rapidamente preparado por suspensão de qualquer forma de LY163892, por exemplo o solvato de etanol, anidro ou semelhante, em DMF aquoso e formação de uma solução. Uma solução é mais vulgarmente efectuada por adição de ácido, normalmente ácido clorídrico diluído, embora a solução possa ser causada devido à adição de base. O solvato bis(DMF) desejado é precipitado por ajuste do pH da solução a aproximadamente 5 a 6, por adição de ácido ou base, como for necessário, a uma temperatura na gama de cerca de 45°C e cerca de 55°C, mais preferencialmente a cerca de 50°C. O sólido precipitado é recolhido, tipicamente por filtração, e seco em vácuo para originar o solvato bis(DMF) do invento.

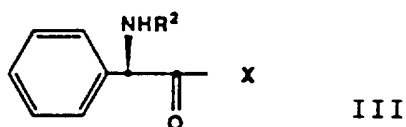
O solvato di-hidrato mono(DMF) do LY163892 é preparado através do mesmo procedimento, como descrito acima, à excepção de que em vez da secagem em vácuo do sólido recolhido, o sólido é seco ao ar.

Os três solvatos do presente invento podem também ser preparados por acilação de um composto ("núcleo") de 7β-amino de fórmula (II)



II

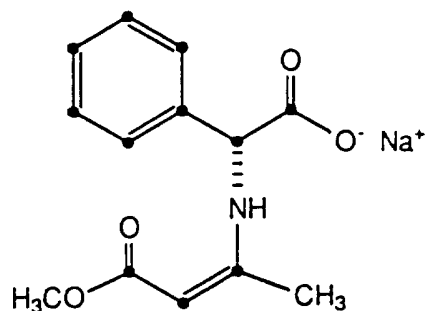
em que R_1 é um grupo protector do carboxi, com um agente acilante de Fórmula (III)



em que X é um grupo facilmente rejeitável e R_2 é hidrogénio ou um grupo protector do amino, em DMF, seguido por desprotecção. O núcleo e a sua síntese estão descritas na Patente dos E.U.A. Nº. 4734494, incorporada aqui como referência.

O grupo protector do carboxi R_1 da Fórmula (II) é um grupo protector do carboxi convencional e preferencialmente um que não seja estereoquimicamente impedidos. Exemplos desses grupos são alquilo, benzilo e grupos benzilo substituídos, como 4-metoxibenzilo, 4-nitrobenzilo, 4-metilbenzilo, 3,5-dimetilbenzilo, e 4-clorobenzilo; grupo sililo como um grupo tri-alquil-sililo (trimetil-sililo); e grupos alquilo substituídos por halogénio como os grupos 2,2,2-tricloro-etilo, o 2,2,2-tribromo-etilo e o 2-iodo-etilo. Um grupo éster preferido é o benzilo ou um grupo éster de benzilo substituído. O grupo protector de amino R_2 da Fórmula (II) é seleccionado a partir ou de carbamatos, como t-butoxicarbonilo ou benziloxicarbonilo, ou de enaminas.

Em particular, a acilação do composto com o núcleo p-nitrobenzilo (R_1 =para-nitrobenzilo) toma lugar em DMF frio (por exemplo -20°C). O agente de acilação, como o derivado activado do ácido 2-(R)-2-fenil-2-aminoacético, é adicionado ao DMF frio. Um agente de acilação preferido é um composto de fórmula (IV)



IV

Este composto pode ser preparado de acordo com o procedimento de Dane et al. in Angew. Chem., Vol. 74, 873 (1962).

A solução reaccional é arrefecida, e quando (IV) é o agente de acilação, ácido metano-sulfônico, dimetil-benzilamina, e cloroformato de metilo são adicionados em sucessão rápida. A solução é agitada e mantida a uma temperatura muito baixa (aproximadamente -45°C), depois o éster de pNB do núcleo é adicionado com agitação. A reacção é agitada a baixa temperatura (por exemplo, -45°C), até que a reacção de acilação esteja substancialmente completa (como determinado por meios convencionais, como a cromatografia em camada fina). A mistura é depois aquecida lentamente até aproximadamente os 50°C e os reagentes para remoção dos grupos protectores do carboxi e do amino (como água, ácido clorídrico concentrado, e zinco em pó para o éster de pNB) são adicionalmente juntos lentamente, enquanto há a manutenção à temperatura inicial da solução. A solução é agitada, à temperatura ambiente, até que a reacção esteja completa. No caso quando R_1 for o éster de pNB, o pH é aumentado (por exemplo a 2,3) por adição de uma base como trietilamina, e o resíduo de zinco resultante é removido por filtração. O pH é gradualmente aumentado até que uma suspensão branca esteja formada e o pH permaneça estável, sem a adição de base (tipicamente a cerca de pH 5,6).

(A mistura pode ser semeada com LY163892 a cerca de pH4,6, para induzir a cristalização). A fase da suspensão é recolhida por filtração. O bolo do filtro húmido é suspenso numa mistura 90:10 de 9:1 de DMF/H₂O e a solução efectuada com ácido clorídrico concentrado. A solução é arrefecida e o pH aumentado com incrementos pequenos de uma base (triethylamina) até que uma suspensão se forme e o pH da solução esteja estabelecido com outras adições de base, (por exemplo, a um pH de aproximadamente de 5,6). Os cristais são novamente recuperados por filtração e secos para originar o solvato bis(DMF).

Em alternativa, o solvato bis(DMF) pode ser feito a partir de uma solução de DMF concentrada do solvato mono (DMF). Especificamente, anti-solvente (preferencialmente acetonitrilo) é adicionado num volume igual ao da solução de DMF concentrada e a mistura é arrefecida (por exemplo, a 0°C). O sólido precipitado bis(DMF) é recolhido por filtração, como anteriormente.

Os métodos para a acilação dos compostos 7β-amino de Fórmula (II), com uma cadeia lateral, acilo, são idênticos aos métodos para a acilação do ácido 6-aminopenicilânico, do ácido 7-aminodesacetoxifalospórânico, e do ácido 7-aminocefalospórânico. Um método é a simples combinação do núcleo 7β-amino com um ácido clorídrico ou ácido bromídico, na presença de um ácido para lavagem. O ácido clorídrico ou o ácido bromídico podem ser formados in situ. Outro método é combinar o núcleo de 7β-amino com a forma do ácido carboxílico livre da cadeia lateral (ou o seu sal do ácido) e um agente de condensação. Agentes de condensação adequados incluem carbodiimidas N,N'-dissubstituídas como N,N'-diciclohexil-carbodiimida, N,N'-diethylcarbodiimida, N,N'-di(n-propil)-carbodiimida, N,N'-di(isopropil)carbodiimida, N,N'-dialil-carbodiimida, N,N'-bis(p-dimetilaminofenil)carbodiimida, N-etil-N'-(4"-etilmorfolinil)carbodiimida, e semelhante. Outras agentes de condensação carbodiimida adequados são descritos por Sheeham na Patente do E.U.A. Nº. 2.938.892 e por Hofmam

et al. na Patente dos E.U.A. Nº. 3065224. Azolidas como N,N'-carbonil-diimidazole e N,N'-tionil-diimidazole, podem também ser usadas como agentes de condensação. Agentes de desidratação como oxiclureto de fósforo, os alcoxi-acetilenos e os sais de 2-halogenopiridínio (como iodeto de metilo de 2-cloropiridínio, iodeto de metilo de 2-fluoropiridínio, e semelhante) podem ser usados para acompanhar o ácido livre ou seus sais do ácido com o núcleo de 7 β -amino.

Outro método de acilação considera em primeiro lugar a conversão da forma do ácido carboxílico livre (ou o sal correspondente) da cadeia lateral acilo do derivado do éster activo correspondente, que é por sua vez usado para acilar o núcleo. O derivado do éster activo é formado por esterificação da forma do ácido livre com grupos como o p-nitrofenol, o 2,4-dinitrofenol, triclorofenol, pentaclorofenol, 2-cloro-4,6-dimetoxitriazeno, N-clorosuccinimida, N-cloro-maleic-imida, N-cloroftalimida, l-hidroxi-lH-benzotriazole ou l-hidroxi-6-cloro-lH-benzotriazole. Os derivados do éster activo podem também ser misturados com anidrido, que são formados com grupos como metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, isobutoxicarbonilo, triclorometilcarbonilo, e isobut-2-ilcarbonilo, e o ácido carboxílico da cadeia lateral acilo. Os anidridos misturados são sintetizados por acilação do ácido carboxílico da cadeia lateral acilo.

Em alternativa, o núcleo 7 β -amino pode ser acilado com o derivado de N-etoxicarbonilo-2-etoxi-1,2-di-hidroquinolina (EEDQ) da cadeia lateral acilo. Em geral, a forma de ácido livre da cadeia lateral acilo e o EEDQ são reagidos, num solvente orgânico polar, inerte (como tetra-hidrofurano, acetonitrilo, e semelhante). O derivado de EEDQ resultante é usado in situ para acilar o núcleo de 7 β -amino.

Ainda outro método de acilação dos compostos 7 β -amino sugere a utilização de um processo enzimaticamente assistido. Um processo destes está descrito por

Hashimoto et al., na Patente dos E.U.A. Nº. 4 335 211, datada de Junho 15, 1982, incorporada aqui como referência.

Um método preferido de acilação, em geral, é o primeiro sililato, o núcleo com, por exemplo, N,N'-bis(trimetil-silil)ureia (BSU), em DMF. A solução de DMF é arrefecida, a baixa temperatura (-45°C a -50°C), depois piridina e o sal de hidrocloreto do derivado do cloreto ácido de fenilglicina são adicionados. A acilação é parada através da adição do ácido clorídrico forte (5 ou 6N), e filtrada. O produto acilado é depois recuperado através do ajuste do pH da solução reaccional a aproximadamente 6 (mais preferencialmente 6,1) através da adição de uma base, como trietilamina. A solução é normalmente semeada com uma pequena quantidade do LY163892 (como a forma di-hidratada de mono DMF) depois da adição inicial da trietilamina. Os cristais são recolhidos por filtração. Mais detalhes deste e de outros procedimentos para a acilação são dados abaixo, na secção Experimental.

Os grupos protectores de carboxi e do amino são removidos por métodos bem conhecidos, neste ramo. Exemplos de condições para a remoção destes dois tipos de grupos protectores podem ser encontrados em trabalhos padrão sobre o assunto, como em E. Haslam, "Protective Groups in Organic Chemistry", J.G.W. McOmie, Ed., Plenum Press, New York, N.Y., 1973, capítulos 2 e 5, e T. W. Greene, "Protective Groups in Organic Synthesis", John Wiley and Sons, New York, N.Y., 1981, Capítulos 5 e 7, respectivamente.

Como anotado acima, os solvatos de bis(DMF), mono(DMF) di-hidratado e mono(DMF) do LY163892 são úteis como intermediárias do LY163892 mono-hidratado. O mono-hidrato é preparado por, em primeiro lugar, suspensão de qualquer um dos materiais de partida, em água. O procedimento mais comum é efectuar a solução do material de partida através da adição de uma quantidade mínima de ácido, geralmente ácido clorídrico 6N (ou mais diluído). Em alternativa, uma so-

lução do material de partida é efectuada através da adição de uma quantidade mínima de base (por exemplo, a quantidade mínima de hidróxido de sódio 2N, resultando num pH de cerca de 7,6).

Não tendo em conta de como a solução seja efectuada, a cristalização é induzida por lentamente, ajustar o pH da solução do material de partida a aproximadamente 4, e preferencialmente a 4,8. Por exemplo, se a solução efectuada através da adição de ácido, é preferido aumentar a temperatura da solução a cerca de 50°C e lentamente, adição de trietilamina (em alternativa, hidróxido de sódio) a uma solução, até que um pH de aproximadamente 4,8 seja obtido. A suspensão gradualmente desenvolvida é agitada e mantida a cerca dos 50°C, durante a adição da base. Semear a solução com uma pequena quantidade de mono-hidrato cristalino mais cedo no período de adição da base, é preferido. Por exemplo, o semear é vulgarmente feito quando o pH da solução é aproximadamente de 1,8. Se a solução do material de partida for efectuada através da adição de base, o pH é lentamente levado a aproximadamente a 4, por adição de um ácido (preferencialmente ácido clorídrico 2N). Efectuar a solução do material de partida com ácido clorídrico e indução de cristalização por ajuste do pH da solução a aproximadamente 4,8 com trietilamina é preferido.

A suspensão resultante do ajuste do pH da solução do material de partida a aproximadamente 4 é isolado por técnicas de filtração convencionais, como a filtração em vácuo, num funil de Büchner. Os cristais recolhidos são lavados e deixados secar ao ar, à temperatura ambiente. Em alternativa, as suspensões com o pH ajustado, aquecidas (50°C) são arrefecidas a aproximadamente 20°C, agitadas, filtradas (como, num funil de Büchner) e o sólido recolhido seco aos 30°C, durante 24 a 48 horas, por meios convencionais (como num forno de ar limpo).

Como outros aspectos do presente invento, isto é fornece um processo para a preparação de uma forma solvato cristalino bis(N,N'-dimetilformamida) do composto de Fórmula (I), que compreende a dissolução de um composto de Fórmula (I) em N,N'-dimetilformamida aquosa, e ajuste do pH a aproximadamente 5 a 6, seguido por filtração e a secagem em vácuo.

Como um outro aspecto do presente invento, isto é fornecer um processo para a preparação de uma forma solvato cristalino di-hidrato mono(N,N'-dimetilformamida) do composto de Fórmula (I), que compreende a dissolução de um composto de Fórmula (I) em N,N'-dimetilformamida aquosa, o ajuste do pH a aproximadamente 5 a 6, seguido por filtração e a secagem ao ar.

Como um outro aspecto do presente invento, isto é fornecer um processo para a preparação de uma forma de solvato cristalino mono(N,N'-dimetilformamida) do composto de Fórmula (I), que compreende a dissolução de um composto de Fórmula (I), em, N,N'-dimetilformamida aquosa, e ajuste do pH a cerca de 5,9 e, adição de acetonitrilo, seguido por filtração do sólido resultante e a secagem ao ar, a uma temperatura ligeiramente acima da ambiente.

Nos Exemplos seguintes, os termos dimetilformamida, espectro de ressonância magnética nuclear, espectro de massa e espectroscopia de infravermelho são abreviados por DMF, RMN, EM e IR, respectivamente.

Em conjunção com o aspecto de RMN as abreviaturas seguintes são usadas: "s" é singuleto, "d" é dublete, "t" é triplete, "q" é quarteto, e "m" é multiplete.

Os espectros de RMN foram obtidos num instrumento de 300 MHz, General Electric QE 300. Os desvios químicos são expressos em valores de ppm (partes por mi-

lhão, tendo como padrão o tetra-metil-silano).

Secção Experimental

EXEMPLO 1

Síntese do Di-hidrato Mono(DMF) do LY163892

A uma suspensão agitada de 30 g (138,5 mmol) de ácido 7 β -amino-3-cloro-3-(1-carbo-1-detiocefen)-4-carboxílico, em 420 ml de DMF, aos 23°C, sob uma atmosfera de azoto, foi adicionado 0,1 ml de clorotrimetil-silano e 36,7 g (180 mmol) de N,N'-bis(trimetil-silil)ureia. A mistura tornou-se homogénea dentro de 15 minutos e foi agitada durante 30 minutos, aos 23°C. A solução foi arrefecida de cerca a -55°C a cerca dos -60°C e piridina (11,83 g, 12,1 ml, 149,6 mmol) foi adicionada, seguida por adição, em porções (durante 5 minutos) de cloreto de 2-(R)-2-fenil-2-amino-acetilo. A mistura foi aquecida a cerca dos -33°C, durante 30 minutos, e mantida durante 75 minutos. Metanol (8,17 ml) foi adicionado e a solução foi aquecida aos 0°C. Água (45 ml) foi adicionada seguido por trietilamina suficiente para aumentar o pH a cerca de 3,2. A mistura foi filtrada num filtro de fibra de vidro aquecida à temperatura ambiente, e o pH foi ajustado a 4,12. Depois de agitação durante uma hora, aos 26°C, o pH de uma suspensão espessa foi ajustado a cerca de 5,75, durante uma hora. A suspensão foi filtrada e lavada com DMF aquoso a 10%. O produto foi seco ao ar, durante 12 horas. O sólido formou uma lama em 500 ml de DMF aquoso a 10%, durante 5 horas, aos 25°C, filtrado, lavado com DMF aquoso a 10% e seco ao ar, até

um peso constante de 52,95 g (rendimento de 83,3%).

RMN-H¹ (D₂O/DCL): 8,05 ppm (s, 1H); 7,48 (s, 5H); 5,34 (d, 1H); 5,23 (s, 1H); 3,92 (d of t, 1H); 3,05 (s, 3H); 2,91 (s, 3H); 2,55 (m, 2H); 1,62 (m, 1H); 1,31 (m, 1H).

EXEMPLO 2

Síntese do Mono(DMF) do LY163892

A uma solução de 30 g (138,5 mmol) de ácido 7 β -amino-3-cloro-3-(1-carbo-1-detiacefem)-4-carboxílico em 500 ml de DMF, que contém 0,03% de água, foi adicionado aproximadamente 10 gotas de cloreto de trimetil-sililo seguido por 32,85 g de N,N'-bis(trimetil-silil)ureia. A mistura reaccional foi agitada, durante 90 minutos, à temperatura ambiente e foi arrefecida a aproximadamente aos -50°C. À mistura foi adicionado 10,8 ml (10,6 g; 122,7 mmol) de piridina seguido por 27,07 g (131,5 mmol) de hidrocloreto de cloreto de 2-(R)-2-fenil-2-amino-acetilo. A mistura foi agitada durante cerca dos -35°C, durante aproximadamente uma hora e arrefecida aos -50°C. À mistura foi adicionado 7,32 ml de metanol em 30 ml de DMF. A mistura reaccional foi agitada aos 0°C, durante um período de 40 minutos, e 54 ml de água foram adicionados. A mistura reaccional foi deixada aquecer a cerca dos 15°C, durante os próximos 30 minutos e trietilamina foi lentamente adicionados, até que o pH da mistura foi cerca de 3,2. O filtrado foi aquecido a cerca dos 50°C. À mistura foi adi-

cionada trietilamina até que o pH atingiu 4,6 e a mistura foi deixada em repouso, à temperatura ambiente, durante uma hora. A mistura foi depois agitada a cerca dos 40°C e uma mistura de DMF: trietilamina (1:1, v:v) foi adicionada até que o pH foi cerca de 5,9. A mistura foi arrefecida aos 25°C e agitada durante 20 minutos. A mistura foi adicionado 500 ml de acetonitrilo e a mistura resultante foi agitada durante 30 minutos. A mistura foi filtrada e o precipitado sólido foi seco num forno de ar, aos 30°C, até que o peso do sólido foi constante, para fornecer o mono(DMF) do LY163892.

RMN-H (300 MHz, D₂O/DC1): 8,18 ppm (s, 1H); 7,79 (s, 1H); 5,65 (d, J=4,8 Hz, 1H); 5,51 (s, 1H); 4,21 (d of t, 1H); 3,28 (s, 3H); 3,12 (s, 3H); 2,84 (m, 2H); 1,95 (m, 1H); 1,58 (m, 1H).

RMN-¹³C (75,48 MHz, D₂O/DC1): 21,99, 31,85, 32,27, 37,77, 53,47, 57,37, 58,57, 123,5, 128,9, 130,6, 131,4, 132,5, 133,8, 164,4, 165,7, 166,3, 169,9 ppm.

IV (disco de KBr): 2950-3620 cm⁻¹; (m e largo) 1772,7; 1691,7; 1658,9; 1598; 1566; 1409; 1389; 1378; 1349; 1325 (todos médios a fortes)

$[\alpha]_D^{20} = +17,85^\circ$, c = 1,02 em HCl, 0,1N.

EM = 350, 352

EXEMPLO 3

Síntese do bis(DMF) do LY163892

2-(R)-2-fenil-2-[(Z)-metil-but-2-en-3-iloato)amino]acetato de sódio em pó (4,59 g; 16,92 mmol) foi colocado num frasco de fundo redondo, de 250 ml, que contém 75 ml de DMF agitado, sob uma atmosfera de azoto. A seguir, 22 µl de ácido metano-sulfónico foi adicionado à mistura reaccional, que foi arrefecida a cerca de -45°C. À mistura foi adicionado 47,6 µl de dimetil-benzilamina seguido por 1,53 g (1,25 ml; 16,15 mmol) de cloroformato de metilo. A mistura reaccional foi agitada a cerca de -45°C, durante aproximadamente 50 minutos. À mistura foi adicionado uma solução de 25 ml de DMF e 5,41 g (15,38 mmol) do éster de (4-nitrofenil)metil do ácido 7β-amino-3-cloro-3-(1-carbo-1-detiacefem)-4-carboxílico, gota a gota, à mistura reaccional. A mistura foi agitada durante duas horas e aquecida a cerca dos 0°C, durante aproximadamente 45 minutos. Enquanto que a temperatura é mantida entre cerca de 5°C e 10°C, 6,89 ml de água, 12,32 ml de ácido clorídrico concentrado, 3,55 g de zinco em pó e 8,93 ml de ácido clorídrico concentrado foram adicionados à mistura reaccional. A mistura foi agitada, à temperatura ambiente durante cerca de cinco horas e o pH foi ajustado a 2,35, com trietilamina. A mistura foi filtrada e o pH foi novamente ajustado a 4,6, com trietilamina. A mistura foi agitada durante 45 minutos e o pH foi aumentado a 5,75 com trietilamina. A mistura foi agitada durante uns 15 minutos adicionais. O sólido precipitado foi recolhido por filtração em vácuo e lavado com 30 ml de DMF: água (9:1, v:v). O sólido foi seco em vácuo, durante aproximadamente 10 horas, para fornecer 4,8 g do solvato de bis(DMF) do LY163892.

Este material foi ainda purificado por suspensão do material, em 40 ml de DMF:água (9:1, v:v).

A solução foi arrefecido aos 10°C e o pH foi ajustado a 1,7 com ácido clorídrico concentrado. A mistura foi filtrada e o pH foi aumentado a 5,6 com trietilamina. O sólido precipitado foi recolhido por filtração sob vácuo, lavado com DMF: água (9:1, v:v) e seco sob vácuo, aos 26°C, para fornecer 3,72 g de bis(DMF) de LY163892.

RMN-H (300 MHz, D₂O/DCI): 8,18 ppm (s, 2H); 7,79 (s, 1H); 5,65 (d, 1H); 5,51 (s, 1H); 4,21 (d of t, 1H); 3,28 (s, 6H); 3,12 (s, 6H); 2,84 (m, 2H); 1,95 (m, 1H); 1,58 (m, 1H).

IV (disco KBr): 1772,7 cm⁻¹, 1691,7, 1659,9, 1599,1, 1566,3, 1407,2, 1389,8, 1378,2, 1349,3, 1325,2 (todas médios a fortes)

$[\alpha]_D^{20} = +12,68^\circ$, c = 0,35 em HCl 0,01N.

EM = 350, 352

EXEMPLO 4

Conversão do Solvato bis(DMF) do LY163892 em Mono-hidrato do LY163892

O pH de uma suspensão de 4,0 g de bis(DMF) do LY163892 em água foi ajustado a 1,57 com ácido clorídrico concentrado. Esta mistura foi semeada com mono-hidrato de LY163892. O pH foi ajustado a aproximadamente a 4,9 enquanto que a temperatura da mistura é mantida a aproximadamente aos 50°C. A mistura foi arrefecida à temperatura ambien-

te e o sólido precipitado foi recolhido por filtração sob vácuo, lavada com 6 ml de água e seca ao ar. Um modelo de difracção com um poder do raio-X do produto isolado foi idêntico ao de um padrão de referência autêntico. Análise de Karl Fischer: 4,36% de humidade.

EXEMPLO 5

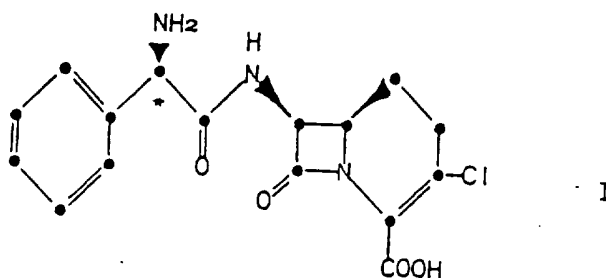
Conversão do di-hidrato Mono(DMF) do LY163892 em Mono-hidrato do LY163892

Água (9,75 l) foi filtrada para um frasco, depois ácido clorídrico (275 ml, 12M) foi adicionado e a solução foi agitada, aos 20°C, durante 10 minutos. O di-hidrato mono(DMF) do ácido 7β-[2'-(R)-2'-fenil-2'-amino-acetamido]-3-cloro-3-(1-carbo-1-detiacefem)-4-carboxílico (1465,0 g) foi adicionado e a suspensão resultante foi agitada durante 15 minutos. Ácido clorídrico adicional (27,5 ml, 12M) foi adicionado à suspensão e a suspensão foi agitada durante 20 minutos para efectuar uma solução, carvão preto (Darco^(R) G60, 750 ml, aproximadamente 250 g) foi adicionado à solução e a suspensão resultante foi agitada, aos 24°C, durante 30 minutos. A suspensão foi filtrada num funil de Büchner de 18,5 cm, que contém papel de fibra de vidro e um filtro HYFLO^(R) ajuda. A solução filtrada foi passada através de um filtro HYFLO^(R) ajuda uma vez mais à medida que era adicionado ao frasco e o filtro HYFLO^(R) foi lavado com água (600 ml). A solução foi novamente filtrada num funil de Büchner (11 cm) alinhado com um papel de fibra de vidro. A solução filtrada foi passada através de um filtro HYFLO^(R) ajuda e depois aquecida, aos 47°C, durante um período de 55 minutos. O pH da so-

lução foi aumentado lentamente a pH de 1,55, por adição gota a gota de trietilamina, durante um período de 35 minutos. Esta solução foi semeada com 100 mg de mono-hidrato de LY163892. O pH da solução semeada foi aumentado a 1,8, por adição lenta de trietilamina e a solução foi agitada lentamente durante 1,25 horas. Novamente, o pH da solução foi aumentada lentamente a 4,8, com agitação enquanto a temperatura é mantida a cerca dos 50°C. A lama resultante foi agitada durante uns 15 minutos adicionais e arrefecida aos 20°C. A lama foi filtrada em dois funis de Büchner, que contêm pedaços de polipropileno, durante um período de 30 minutos. O filtro em cada um dos dois funis de Büchner foi lavado com filtrado, purificado com água (500 ml), primeiro, acabando com o vácuo nos funis, permitindo o líquido de lavagem permanecer durante 10 minutos, depois puxar através do filtro líquido de lavagem por re-aplicação do vácuo. Duas lavagens em cada filtro foram realizadas. Os filtros foram tapados e o vácuo foi aplicado, durante 12 horas. Os bolos secos foram colocados num fogão de ar limpo e secos, aos 30°C, durante 48 horas, para originar 894,5 g, rendimento de 74,3% de mono-hidrato do LY163892 cristalino.

REIVINDICAÇÕES:

1a. - Processo para a preparação de uma forma solvato cristalino bis(N,N'-dimetilformamida) do composto de fórmula (I):



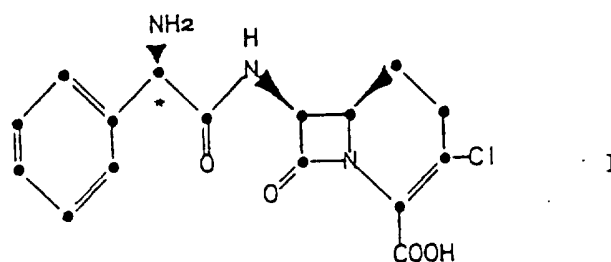
caracterizado por compreender a dissolução de um composto de fórmula (I) em N,N'-dimetilformamida, o ajustamento do pH a aproximadamente 5 a 6, seguido por filtração e secagem em vácuo.

2a. - Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por se preparar uma forma solvato cristalino bis(N,N'-dimetilformamida) de um composto de fórmula (I), apresenta o modelo de difracção aos raios X seguinte, obtido com uma radiação de cobre filtrado por níquel, de $\lambda = 1,5406 \text{ \AA}$, em que d representa o espaço interplanar e I/I_1 a intensidade relativa.



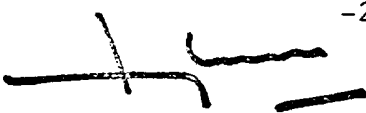
d	I/I_1
15,23	0,01
12,27	1,00
10,91	0,04
7,75	0,01
5,57	0,02
5,37	0,05
4,84	0,02
4,74	0,09
4,44	0,03
4,11	0,30
3,30	0,03
3,62	0,03
3,36	0,01
3,08	0,04
2,36	0,01
2,73	0,02

3a. - Processo para a preparação de uma forma de solvato cristalino di-hidrato mono(N,N'-dimetilformamida) do composto de fórmula (I);



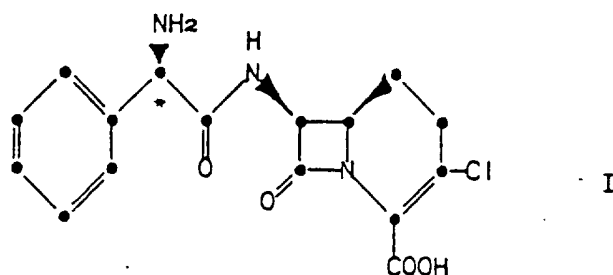
caracterizado por compreender a dissolução de um composto de fórmula (I) em N,N'-dimetilformamida aquosa, o ajustamento do pH a aproximadamente 5 a 6, seguido por filtração e secagem ao ar.

4a. - Processo de acordo com a reivindicação 3, caracterizado por se preparar uma forma solvato cristalino di-hidrato mono(N,N'-dimetilformamida) do composto de fórmula (I), que apresenta o modelo de difracção aos raios X seguinte, obtido com uma radiação de cobre filtrada por níquel, de $\lambda = 1,5406 \text{ \AA}$, em que d representa o espaço interplanar e I/I_1 a intensidade relativa.



d	I/I ₁
15,78	0,03
12,72	0,03
11,56	1,00
7,28	0,07
5,79	0,03
5,34	0,03
5,17	0,03
4,76	0,53
4,40	0,13
4,00	0,03
3,82	0,07
3,63	0,37
2,93	0,03
2,71	0,03
2,61	0,03

5a. - Processo para a preparação de uma forma de solvato cristalino mono(N,N'-dimetilformamida) do composto de fórmula (I):



caracterizado por compreender a dissolução de um composto de fórmula (I) em N,N'-dimetilformamida aquosa, o ajustamento do pH a cerca de 5,9 a adição de acetonitrilo, seguido por filtração do sólido resultante e a secagem ao ar, a uma temperatura ligeiramente acima da ambiente.

6a. - Processo de acordo com a reivindicação 5, caracterizado por se preparar um solvato cristalino mono(N,N'-dimetilformamida) do composto de fórmula (I), que apresentar o modelo de difracção aos raios X seguinte, obtido com uma radiação de cobre filtrada por níquel, de $\lambda=1,5418\text{\AA}$, em que d representa o espaço interplanar e I/I_1 a intensidade relativa.

<u>d</u>	<u>I/I₁</u>
14,87	0,07
11,20	1,00
9,91	0,36
8,78	0,03
7,17	0,27
5,66	0,10
5,41	0,09
4,82	0,35
4,69	0,53
4,62	0,40
4,41	0,30
4,30	0,21
3,62	0,57
3,59	0,37
3,28	0,12
3,09	0,05

Lisboa, 10 de Novembro de 1989



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