

DESCRIÇÃO
DA
PATENTE DE INVENÇÃO

N.º 96538

REQUERENTE: BIOCHEMIE GESELLSCHAFT M. B. H., austriaca, industrial, com sede em A-6250 Kundl, Austria.

EPÍGRAFE: " Processo aperfeiçoado para a preparação de Beta-Lactamas".

INVENTORES: JOSE DIAGO
JOHANNES LUDSCHER

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

Prioridade na Austria em 22.01.90 sob o N.º A127/90

Wifama

RESUMO

A presente invenção refere-se ao processo para a preparação de beta-lactamas, nomeadamente, de 6-alfa-amino-penicilinas e de 7-alfa-amino-desacetoxi-cefalosporinas, isentas de dissolventes que contêm halogéneo acilando uma 6-aminoacil-penicilina (6-ATA), 7-aminoacil-desacetoxi-cefalosporina ou um seu derivado no seio dum dissolvente isento de halogéneo.

A presente invenção refere-se a um processo para a preparação de beta-lactamas, nomeadamente de 6-alfa-aminoacil-penicilinas e 7-alfa-aminoacil-desacetoxi-cefalosporinas altamente puras o qual à escala industrial é de operacionalidade económico e aceitável do ponto de vista do meio ambiente, evitando o uso de dissolventes contendo halogéneo, tais como o cloreto de metileno.

Foram investigados muitos processos para a produção industrial de 6-alfa-aminoacil-penicilinas e 7-alfa-aminoacil-desacetoxi-cefalosporinas. Os referidos processos têm de reunir os critérios necessários para serem adoptados numa escala comercial, por exemplo, rendimento elevado, economia e facilidade de operação, incluindo uma purificação fácil e eficaz do produto final, e poucas fases de reacção. Os processos que forem postos em funcionamento comercialmente, numa larga escala, requeriam o uso de dissolventes contendo halogéneo, tais como cloreto de metileno, apesar destes dissolventes serem difíceis de reciclar ou colocar numa forma aceitável do ponto de vista ambiental.

3
Wifam

As 6-alfa-aminoacil-penicilinas e as 7-alfa-aminoacil-desacetoxi-cefalosporinas produzidas continham também inevitavelmente pequenas quantidades de dissolventes e no caso de dissolventes contendo halogéneo tais como cloreto de metileno, este facto é indesejável uma vez que existe o receio de que estes possam ser carcinogénicos.

Na literatura não existe um ensinamento geral ou claro de como variar as condições reaccionais, os reagentes, os dissolventes ou outros factores na síntese de 6-alfa-aminoacil-penicilinas e 7-alfa-aminoacil-desacetoxi-cefalosporinas e os seus solventes afetam os rendimentos, pureza, etc. Isto pode ser devido ao facto de o núcleo da penicilina e da cefalosporina ser muito lábil, estando presentes várias partes reactivas. A técnica é, deste modo, muito empírica.

A ampicilina e a amoxicilina, representantes conhecidos da classe das 6-alfa-aminoacil-penicilinas, são agora produzidas industrialmente em larga escala usando cloreto de metileno.

A ampicilina e a amoxicilina são geralmente produzidas de acordo com o denominado processo de cloreto de ácido com base, por exemplo, num cloridrato de cloreto de D-fenil-glicol como agente para a acilação de 6-APA, ou de acordo com o denominado processo de sal de Dane, em que se faz reagir um sal de uma D-fenil-glicina tendo o grupo amino protegido como uma enamina, com um derivado de ácido reactivo, tal como um éster de ácido clorofórmico, ou um cloreto de ácido orgânico para formar um anidrido misto que é usado para acilar a 6-APA.

O processo de cloreto de ácido envolve o uso de um cloridrato de cloreto de ácido que seja altamente reactivo. Conseguem-se bons rendimentos com cloreto de metileno, em especial quando o núcleo beta-lactama é siliado. No processo com sal de Dane

4
Wifama

os melhores rendimentos foram também previamente obtidos em cloreto de metileno.

Por exemplo, algumas sínteses de 6-alfa-aminoacil-penicilinas foram descritas da seguinte forma:

Na EP1133, o rendimento mais elevado dado para a produção de amoxicilina de acordo com o processo de sal de Dane em cloreto de metileno usado 6-ATA sililado é de 82,7 %.

Na DOS 2520647, os rendimentos para a síntese de amoxicilina numa mistura de dissolvente de cloreto de metileno/metil-iso-butil-cetona são até 76,7 % e para o tosilato de ampicilina de 81,7 %.

Na DOS 2822876, o sal de Dane de p-hidroxifenilglicina é primeiro sililado em cloreto de metileno e depois faz-se reagir com éster de trietilsililo de 6-APA ou o sal de trietilemina de 6-APA. O rendimento da amoxicilina é de 82,6 %.

Na DOS 2613172, a síntese de ampicilina pelo processo do sal de Dane em acetona/água é descrita com um rendimento de 80-82%. A síntese tem a importante desvantagem de a acetona ter de ser removida sob vácuo, a baixa temperatura antes do isolamento do agente activo. A uma escala industrial, os produtos não são estáveis e a qualidade dos produtos pode não ser satisfatória.

A Patente AT 255647 descreve uma síntese análoga, mas os rendimentos, calculados sobre a actividade, parecem ser de 66-72% e a ampicilina obtida é impura.

A JP 54059296 descreve a síntese da amoxicilina em acetato de etilo. O núcleo de penicilina é primeiro sililado e formado um anidrido misto a partir de éster do ácido clorofórmico e o

Wifama

sal de Nanc. O rendimento é baixo, 71,2 %.

O cloroeto de metileno é um dissolvente largamente usado devido às suas propriedades físicas, por exemplo, baixo ponto de ebulição, deste modo, de remoção fácil. Apesar destas vantagens, o uso de cloroeto de metileno e outros dissolventes contendo halogéneo tem sido criticado durante anos. O seu uso levanta problemas de meio ambiente uma vez que o cloroeto de metileno não é biologicamente degradável. Estão previstos controlos de emissão das instalações de fabrico que usam hidrocarbonetos clorados várias Comissões de Farmacopeias estão a considerar a possibilidade de reduzir os resíduos de cloroeto de metileno nos fármacos. O problema é especialmente grave em relação aos antibióticos, uma vez que os limites propostos de 100-500 ppm de cloroeto de metileno residual é em muito excedido no caso dos antibióticos (valores usuais de 1000 a 3000 ppm).

Havia, pois, a clara necessidade de encontrar sínteses alternativas industrialmente viáveis das 6-alfa-aminoacil-penicilinas e 7-alfa-aminoacil-desacetoxi-cefalosporinas. Depois de ensaios exaustivos, descobrimos uma nova síntese para a produção destes compostos que possui várias vantagens práticas e económicas significativas no uso industrial. Usa apenas dissolventes que não contêm átomos de halogéneo e são aceitáveis do ponto de vista do meio ambiente, proporciona rendimentos elevados de, pelo menos, 80 a 85 por cento ou, em alguns casos, mesmo superiores a 90 por cento e produz produtos altamente puros. Também evita a necessidade de equipamento para gerar vácuo, problemas de solagem e segurança, que resultam do uso de acetona como dissolvente. Além disso, é de fabrico económico, evitando-se assim técnicas de purificação complicadas. O processo é aplicável à síntese de uma larga variedade de 6-alfa-aminoacil-penicilinas e 7-alfa-aminoacil-desacetoxi-cefalosporinas.

Wifama

Deste modo, de acordo com um aspecto da presente invenção, proporciona-se um processo para a preparação de uma 6-alfa-aminoacil-penicilina ou 7-alfa-aminoacil-desacetoxi-cefalosporina sem o uso de dissolvente contendo halogêneo num rendimento superior a 80 %, por exemplo, superior a 83 ou 85 % e numa pureza de, pelo menos, 97,0 %, por exemplo, de pelo menos 98 %.

Deste modo, de acordo com outro aspecto da presente invenção proporciona-se um processo para a preparação de uma 6-alfa-aminoacil-penicilina ou 7-alfa-aminoacil-desacetoxi-cefalosporina sem o uso de um dissolvente que compreenda halogêneo que compreende as fases de (i) se prepara um anidrido de ácido carboxílico misto mediante reacção de um vinil-alfa-aminoácido R-substituído com um agente acilante apropriado no seio dum dissolvente que não contém átomos de halogêneo e é imiscível com água ou ligeiramente solúvel em água e (ii) em seguida se fazer reagir o anidrido de ácido carboxílico misto assim obtido com 6-APA, com 7-ADCA, ou os seus derivados, num dissolvente que não contém átomos de halogêneo.

O processo da presente invenção é útil para a preparação de uma larga variedade de 6-alfa-aminoacil-penicilinas e 7-alfa-aminoacil-desacetoxi-cefalosporinas, por exemplo, derivados do ácido 6-acetamido-penicilânico substituídos e derivados do ácido 7-acetamido-3-desacetoxicefem-4-carboxílico. O substituinte do grupo acetamido pode ser, por exemplo, fenilo, hidroxifenilo ou 1,4-ciclohexadien-1-ilo.

Para fins da presente memória, o termo "derivado" significa, por exemplo, análogos tais como um composto que contenha um substituinte no grupo amino e/ou em que o grupo carboxílico esteja esterificado.

Exemplos de vinil-alfa-aminoácidos R-substituídos são os alfa-

W. J. ...

-amino-ácidos em que o grupo amino contém um grupo de proteção, tal como, por exemplo, 1-metoxycarbonil-propen-2-ilo, 1-etoxycarbonil-propen-2-ilo, 1-acetil-propen-2-ilo, 1-benzoil-propen-2-ilo, 1-(4-metoxibenzoil)-propen-2-ilo, ou 1-(2,6-dimetoxi-benzoil)-propen-2-ilo.

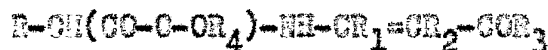
Os alfa-amino-ácidos N-substituídos podem ser empregues na forma dos seus sais. Exemplos de um sal são os sais de potássio, sódio, dicilo-hexilamónio, N-metilpiperidínio ou N-metilmorfolínio. Empregam-se, de preferência, sais e os sais mais preferidos são os sais de Dane.

Exemplos de sais de Dane apropriados para a produção de ampicilina, amoxicilina, epicilina ou cefradina incluem o D-N-(1-metoxycarbonilpropen-2-il)- α -amino-fenilacetato de sódio ou potássio, D-N-(1-etoxycarbonil-propen-2-il)- α -aminofenilacetato de sódio ou potássio, D-N-(1-metoxycarbonilpropen-2-il)- α -amino-p-hidroxifenilacetato de sódio ou potássio, ou D-N-(1-etoxycarbonil-propen-2-il)- α -amino-p-hidroxifenilacetato de sódio ou potássio, ou D-N-(1-metoxycarbonilpropen-2-il)- α -amino-2-(1,4-ciclohexadien-1-il)-acetato de sódio ou potássio.

O agente de acilação é, por exemplo, um derivado de ácido reactivo de um ácido em C_4-C_9 . Os derivados reactivos apropriados incluem halogenetos de ácido, por exemplo, um cloreto de ácido. O ácido pode ser um ácido alifático, alicíclico ou aromático. O ácido pode ser, por exemplo, um ácido alcanóico, tal como ácido pivalico ou ácido 2-etil-hexanóico. Se se desejar, o ácido pode conter um anel aromático, por exemplo, ácido benzoico. Os agentes de acilação preferidos são o cloreto de pivaloilo, o cloreto de 2-etil-hexanoilo e o cloreto de benzoilo. Alternativamente, o agente de acilação pode ser um éster de alquilo do ácido clorofórmico, por exemplo, cloroformato de etilo.

Wifama

A fórmula do anidrido misto é de preferência a seguinte:



(I)

em que R é uma cadeia lateral apropriada, por exemplo, fenilo, 4-hidroxifenilo ou 1,4-ciclohexadien-1-ilo,

R₁ é um grupo alquilo em C₁-C₃, de preferência, metilo,

R₂ é hidrogénio ou um grupo alquilo em C₁-C₃, de preferência hidrogénio,

R₃ é um grupo alquilo em C₁-C₄, de preferência metilo ou etilo; um grupo alcoxi em C₁-C₄, de preferência metoxi ou etoxi; fenilo opcionalmente substituído por alcoxi,

R₄ é um grupo alifático, alicíclico ou aromático, por exemplo, um grupo alquilo em C₃-C₈, ou de preferência fenilo ou 1-etilpentilo ou, em especial butilo.terciário,

e, de preferência, em que o grupo amino e o grupo carbonilo ligados à ligação dupla têm a configuração cis.

Pode também encontrar-se presente na produção do anidrido misto uma pequena quantidade de um ácido em C₄-C₉ livre. O ácido é, por exemplo, um ácido em C₄-C₉. O ácido pode ser, por exemplo, um ácido alcanóico, tal como ácido pivalico ou ácido 2-etil-hexanóico. Se se desejar, o ácido pode conter um anel aromático, por exemplo, ácido benzóico.

Wifama

A cadeia ramificada do ácido livre pode ser igual ou diferente à do agente de acilação. O ácido livre preferido é o ácido 2-etilhexanóico ou o ácido pivalico.

Tal como se indicou acima na fase i) são usados dissolventes que não contêm quaisquer átomos de halogénio. O termo "ligeiramente solúvel" inclui os dissolventes que são insolúveis ou levemente solúveis em água. Exemplos dos referidos dissolventes que são imiscíveis com água ou ligeiramente solúveis em água incluem os de constante dielétrica baixa, por exemplo, cetonas, ésteres e hidrocarbonetos aromáticos apropriados. Exemplos dos mesmos incluem metil-alquilo em C_2-C_4 -cetonas, tais como metil-isobutil-cetona (daqui em diante MIBK), di- $-(C_2-C_4)$ alquil-cetonas, ésteres de butilo do ácido alcanoico em C_1-C_3 , tais como o acetato de n-butilo (daqui em diante NBA) ou o acetato de iso-butilo (daqui em diante IBA) e o tolueno. Os dissolventes preferidos incluem MIBK, NBA e IBA.

Naturalmente, o sistema dissolvente usado na fase i) pode conter mais do que um dissolvente, desde que não sejam usados dissolventes contendo halogénio.

O dissolvente usado na formação da fase de anidrido misto pode compreender um ou mais dissolventes, desde que o sistema no seu todo seja imiscível com água ou ligeiramente solúvel em água.

Deste modo, se se desejar, pode encontrar-se presente uma pequena quantidade de co-dissolvente na fase i) que aumente ou active a reacção de um sal de Dane com o halogeneto de ácido ou outro agente acilante.

Nós preferimos usar uma amida orgânica, tal como uma formamida ou uma acetamida, ou os seus derivados de N-Mono ou N,N-dimetilo, por exemplo, dimetilformamida, ou de preferência N-meti-

Wifama

— lacetamida, N,N-dimetilacetamida ou N-metilpirrolidina ou tetrametilureia.

De preferência, encontra-se presente uma base, por exemplo, uma base de amina terciária, como catalisador para a formação de anidrido de ácido carboxílico misto. Os catalisadores preferidos incluem piridinas, por exemplo, uma picolina, por exemplo, 3-picolina ou 4-picolina, ou uma butidina.

A formação do anidrido de ácido carboxílico misto pode ser efectuada, por exemplo, a temperaturas compreendidas entre -50°C e 50°C e, de preferência, de -40° a 0°C .

O produto da fase i) é, em geral, uma solução ou uma suspensão do anidrido de ácido carboxílico misto que pode depois ser usado nessa forma. Se se desejar, este anidrido pode ser mantido entre a fase i) e a fase ii), a uma temperatura compreendida entre aproximadamente -60° e -20°C .

A fase ii) é uma reacção de acilação da 6-APA ou 7-ADCA que está, de preferência, na forma de sal.

Convenientemente, é adicionada uma solução do sal de 6-APA, 7-ADCA ou o seu derivado, à mistura reacional resultante a partir da formação do anidrido de ácido carboxílico misto. Alternativamente, pode ser empregue 6-APA ou 7-ADCA N-sililada.

Deste modo, os dissolventes indicados acima como sendo preferencialmente usados para a formação do anidrido de ácido carboxílico misto, estão também convenientemente presentes na fase de acilação.

— O sal de 6-APA, 7-ADCA ou o seu derivado é, de preferência, numa solução ou suspensão num dissolvente orgânico miscível com o

11
Wifama

sistema dissolvente usado na fase de anidrido do ácido carboxílico misto e não contendo átomos de halogêneo.

O sistema dissolvente usado para dissolver ou suspender o sal de 6-APA, 7-ADCA ou o seu derivado é, de preferência, um álcool, por exemplo, álcool em C_1-C_4 , por exemplo, etanol, e, de preferência um álcool em C_3-C_4 , por exemplo butanol ou especialmente isopropanol, opcionalmente em combinação com um dissolvente usado na fase i).

Se se desejar, pode encontrar-se presente uma pequena quantidade de água, em especial quando é usada 6-APA.

Se se desejar, podem adicionar-se à mistura pequenas quantidades de ácido alcanóico em C_4-C_9 , por exemplo ácido 2-etil-hexanóico, à mistura do sal de 6-APA, 7-ADCA ou o seu derivado e dissolvente.

Os sais preferidos de penicilinas, e cefalosporinas incluem sais de amina secundária ou terciária. Os sais preferidos para a 6-APA ou seu derivado incluem aminas secundárias ou terciárias contendo até 6 átomos de carbono, por exemplo, C_1-C_4 -alquilaminas tais como dietilamina, di-isopropilamina, trietilamina, diisopropiletilamina (base de Hunig), tributilamina e, de preferência, trietilamina. Os sais preferidos para a 7-ADCA ou seu derivado incluem 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-eno ou tetrametilguanidina tal como se descreveu na Patente Americana Nº. 4 405 782 e na Patente Americana Nº. 4 659 814.

As temperaturas reacionais apropriadas para a fase de acilação podem estar compreendidas entre cerca de -60°C e a temperatura ambiente, de preferência a ou inferior a -15°C .

A mistura reaccional da fase de acilação pode ser trabalhada

de maneira convencional. A 6-alfa-aminoacil-penicilina ou 7-alfa-aminoacil-desacetoxi-cefalosporina pode ser desprotegida usando métodos conhecidos. O grupo vinilo substituído pode ser separado por meio de hidrólise em ácido aquoso.

O produto final pode ser isolado de maneira convencional, ajustando o pH. A pureza pode ser muito elevada por exemplo, superior a 98 %. O produto isolado pode conter vestígios de resíduos de dissolventes mas ser isento de dissolventes contendo halogéneo.

De acordo com outro aspecto, a invenção refere-se à primeira fase do processo previamente descrito, nomeadamente um processo para a preparação de um anidrido de ácido carboxílico misto de vinil-alfa-aminoácido N-substituído, sem o uso de um dissolvente contendo halogéneo, caracterizado pelo facto de se fazer reagir um vinil-alfa-aminoácido N-substituído com um agente acilante apropriado no seio de um dissolvente que não contenha átomos de halogéneo e que seja imiscível com água ou ligeiramente solúvel em água.

De acordo com uma forma de realização preferida, a invenção proporciona um processo para a produção de uma 7-alfa-aminoacil-desacetoxi-cefalosporina sem o uso de um dissolvente contendo halogéneo que compreende as fases de i) se produzir um anidrido de ácido misto fazendo reagir um vinil-alfa-aminoácido N-substituído com um agente acilante apropriado, no seio de um dissolvente que não contenha átomos de halogéneo e que seja imiscível com água ou ligeiramente solúvel em água, e (ii) se fazer ainda reagir o anidrido de ácido misto resultante com um sal de 7-ADCA ou o seu derivado reactivo, no seio de um dissolvente que não contenha átomos de halogéneo.

Contanto que a preparação de qualquer material de partida usado no processo de invenção, por exemplo, o sal de Dane, não

seja particularmente aqui descrito, esta é nova ou pode ser feita de forma análoga a processos conhecidos.

Os exemplos não-limitativos seguintes ilustram a invenção. Todas as temperaturas são em graus Centígrados e não estão corrigidas.

Nos exemplos são usadas as seguintes abreviaturas:

NBA = acetato de n-butilo,

IBA = acetato de isobutilo,

IPA = isopropanol,

MIBK = metil-isobutil-cetona,

Sal de Dane A = D-N-(1-etoxicarbonilpropen-2-il)- α -aminofenilacetato de potássio,

Sal de Dane B = D-N-(1-metoxicarbonilpropen-2-il)- α -amino-p-hidroxifenilacetato de potássio,

Sal de Dane C = D-N-(1-metoxicarbonilpropen-2-il)- α -amino-2-(1,4-ciclohexadien-1-il)acetato de sódio,

DBU = 1,8-diazabicyclo[5,4,0]-undec-7-eno.

O rendimento dado é com base na 6-APA ou 7-ADCA usado como material de partida. A pureza é medida por cromatografia em fase líquida sob alta pressão em base anidra.

Os exemplos ilustram na fase i) a formação do anidrido de ácido carboxílico misto, na fase (ii) a acilação de beta-lactama usando a mistura obtida na fase i) sem isolamento e na fase iii) a operação de trabalho, incluindo a desprotecção, para o produto.

1
Wifama

Exemplo 1: Trihidrato de ampicilina

- i) Adicionam-se 0,03 ml de 4-picolina a uma suspensão de 61,3 g de sal de Dane A em 124,9 ml de NDA. Agita-se a mistura resultante durante 15 minutos à temperatura ambiente e arrefece-se para -33° ; adicionam-se 24,1 ml de pivaloilo. Agita-se a suspensão leitosa, esverdeada resultante a -20° durante 90 minutos e arrefece-se para -45° dando uma mistura contendo o anidrido de ácido carboxílico misto.
- ii) Dissolvem-se 40 g de 6-APA numa mistura de 48,6 ml de IPA, 10,4 ml de água e 29,4 ml de trietilamina e adiciona-se esta solução, gota a gota, à mistura obtida na fase i), a uma temperatura compreendida entre -45 e -30° , durante 45 minutos e agita-se a mistura reaccional durante mais 90 minutos a uma temperatura compreendida entre -30° e -35° .
- iii) Trabalha-se a mistura de ampicilina protegida impura, tratando-se com uma mistura de 289 ml de água gelada e 39,6 ml de HCl concentrado e agita-se durante 30 minutos enquanto se arrefece com gelo. Separa-se a fase aquosa e extrai-se novamente a fase orgânica com uma mistura de 5,4 ml de HCl concentrado e 44,5 ml de água. Filtram-se as fases aquosas combinadas através de um auxiliar de filtração. Leva-se o pH até um valor entre 4,5 e 5,0 adicionando amónia aquosa concentrada. Obtém-se o composto do título deixando repousar a mistura durante a noite num congelador, isolando os cristais e lavando-os com 60 ml de água gelada e 3×50 ml de acetona a 90 %, seguido de secagem. Rendimento: 61,6 g = 82,4 %, Pureza 98,8 %.

Wifam

Exemplo 2: Trihidrato de ampicilina

- i) Adicionam-se 0,03 ml de 4-picolina e 0,51 g de ácido pivalico a uma suspensão de 60,2 g de sal de Danc A em 128,6 ml de NBA. Agita-se a mistura resultante durante 5 minutos à temperatura ambiente e arrefece-se para -30°C ; adicionam-se 24,1 ml de cloreto de pivaloilo. Agita-se a mistura durante 60 minutos a -20° . Adiciona-se uma solução de 5,1 g de ácido pivalico em 14,3 ml de NBA. Arrefece-se para -45°C a mistura reaccional contendo o anidrido de ácido carboxílico misto.
- ii) Dissolvem-se 40 g de 6-APA numa mistura de 48,6 ml de IPA, 10,3 ml de água e 31,4 ml de trietilamina, e adiciona-se esta solução, gota a gota, à mistura obtida na fase i), a uma temperatura compreendida entre -45 e -40° , durante 30 minutos e agita-se a mistura reaccional durante mais 90 minutos a uma temperatura compreendida entre -30 e -35°C .
- iii) Trabalha-se a mistura de ampicilina protegida impura resultante tratando-se com uma mistura de água gelada e HCl concentrado. Depois da separação das fases, leva-se a fase aquosa a um pH de 4,5. Obtém-se o composto do título depois de filtração e lavagem com acetona aquosa a 90 %, seguida de secagem. Rendimento: 66,34 g = 89 %. Pureza 98,8 %.

Repete-se o Exemplo 2 com as seguintes alterações:

- a) Usa-se a mesma quantidade de acetato de isobutilo em vez de NBA, na fase i). Rendimento 65,4 g = 88 %. Pureza 98,9 %.
- b) Usa-se a mesma quantidade de 3,5-lutidina em vez de 4-pi-

colina e usa-se a mesma quantidade de acetato de isobutilo em vez de NBA na fase i). Rendimento 65,0 g = 87 %. Pureza 98,6 %.

- c) Usa-se a mesma quantidade de acetato de butilo em vez de NBA na fase i). Rendimento 64,1 g = 86 %. Pureza 99,0 %.
- d) Usa-se a mesma quantidade de acetato de isopropilo em vez de NBA na fase i). Rendimento 65,9 g = 88 %. Pureza 98,7 %.
- e) Usa-se a mesma quantidade de ácido 2-etil-hexanóico em vez de ácido pivalico na fase i). Rendimento 65,2 g = 87,0 %. Pureza 99,1 %.

Exemplo 3: Trihidrato de ampicilina

- i) Adicionam-se 0,035 ml de 4-picolina a uma suspensão de 62,1 g de sal de Dane A em 150 ml de NIBK. Adicionam-se 24,5 ml de cloreto de pivaloilo, gota a gota, mantendo uma temperatura compreendida entre -12° e -15° . Agita-se a mistura durante mais de 20 minutos a -15° e depois arrefece-se para -35° , dando uma mistura que contém o anidrido do ácido carboxílico misto.
- ii) Adicionam-se 0,8 ml de ácido 2-etil-hexanóico a 40 g de 6-APA numa mistura de 25 ml de NIBK, 25 ml de IPA, 14 ml de água e 29,3 ml de trietilamina e adiciona-se esta mistura, gota a gota, à mistura do anidrido misto obtida na fase i) a uma velocidade tal que a temperatura não exceda -25° . Agita-se a mistura resultante durante 90 minutos a -30° .

Wifama

- iii) Seca-se a mistura da fase ii) para 0° e depois adiciona-se a uma mistura de 400 ml de água gelada e 35 ml de HCl concentrado e mantém-se a 5° durante 30 minutos. Dividem-se as fases e trata-se a fase aquosa acídica lentamente com amônia aquosa concentrada para levar o pH a 4,8. O composto do título separa-se, recolhe-se por filtração e lavagem, seguida de secagem, tal como no Exemplo 1. Rendimento 63,1 g = 83 %. Pureza 99 %.

Exemplo 4: Trihidrato de amoxicilina

- i) Adicionam-se 78,1 kg de sal de Dane B a 200 litros de NIBK. Adicionam-se depois 33,7 kg de N,N-dimetilacetamida, seguidos de 175 ml de 3-picolina e depois 114 litros de ácido 2-etil-hexanóico. Agita-se a suspensão resultante durante 15 minutos a uma temperatura compreendida entre 20° e 22° e depois arrefece-se para -30°C . Adicionam-se 30,8 litros de cloreto de pivaloilo. Agita-se a mistura durante 60 minutos a uma temperatura entre -13° e -20° e depois arrefece-se para -45° para dar uma mistura contendo o anidrido de ácido carboxílico misto.
- ii) Adicionam-se 50 kg de 6-APA a 62,5 litros de IPA, 13 litros de água e 36,8 litros de trietilamina, num vaso reaccional. Adiciona-se a mistura, uma suspensão fina, à mistura obtida na fase i) a uma temperatura compreendida entre -34° e -40° . Lava-se o recipiente reaccional que continha a suspensão de 6-APA com 20 litros de NIBK e adicionam-se as lavagens à mistura reaccional. Deixa-se processar a acilação durante 90 minutos a uma temperatura entre -30° e -35° .
- iii) Adiciona-se a mistura reaccional da fase ii) a uma mis-

18
Wifama

tura de 653 litros de água e 50 litros de HCl concentra-
do. Lava-se o recipiente de acilação com 30 litros de
NIBK e adicionam-se as lavagens à mistura aquosa. Agita-
-se a mistura de 2 fases durante 10 minutos a 5° e divi-
dem-se as fases. Filtra-se a fase aquosa contendo o com-
posto do título. Ajusta-se o valor pH para um valor en-
tre 4 e 5 por meio da adição de amônia aquosa concentra-
da, a uma temperatura de cerca de 10°. Deixa-se repousar
a suspensão cristalina durante a noite. Centrifuga-se o
composto do título e lava-se e seca-se tal como no Exem-
plo 1. Rendimento 81,7 kg = 84,1 %. Pureza = 100 %.

Exemplo 5: Trihidrato de amoxicilina

- i) Adicionam-se 312,6 g de sal de Danc B a uma mistura de 1000 ml de NHA e 71 ml de N,N-dimetilacetamida. Adicio-
nam-se 0,7 ml de 3-picolina e depois 2,6 g de ácido pivá-
lico e arrefece-se a suspensão resultante para -30°. Adi-
cionam-se 123 ml de cloreto de pivaloilo e agita-se a
mistura durante 1 hora a -20°. Adicionam-se 25,6 g de
ácido piválico e arrefece-se a suspensão para -50° para
dar uma mistura contendo o anidrido de ácido carboxílico
misto.
- ii) Adiciona-se gota a gota, uma solução de 200 g de 6-APA
numa mistura de 240 ml de IPA, 147 ml de trietilamina e
50 ml de água, à mistura obtida na fase i) mantendo a
temperatura entre -50° e -35°. Agita-se então a mistura
durante 90 minutos a -35°.
- iii) Trabalha-se a mistura de forma análoga ao Exemplo 4. Ren-
dimento: 343,7 g = 88,5 %. Pureza 97,7 %.

19
W. J. J. J.

— Repete-se o Exemplo 5 com as seguintes alterações:

- a) Usa-se a mesma quantidade de NIKK em vez de NBA na fase i). Rendimento 333,8 g = 87,3 %. Pureza 98,7 %.
- b) Usa-se a mesma quantidade de ácido 2-etil-hexanóico em vez de ácido piválico. Rendimento 87,1 %. Pureza 97,7 %.
- c) Tal como para b) mas usando a mesma quantidade de NIKK em vez de NBA. Rendimento 86,5 %. Pureza 97,9 %.
- d) Nenhuma adição de ácido piválico. Rendimento 86,4 %. Pureza 98,2 %.

Exemplo 6: Sofradina

- i) Misturam-se 9,26 g de sal de Dane C, 46 ml de NBA, 0,74 g de N-metilacetamida e 0,002 ml de 4-picolina e arrefece-se a mistura para uma temperatura entre -20 e -25°. Adicionam-se 3,74 ml de cloreto de benzoilo. Agita-se a mistura durante 1 hora a uma temperatura entre -20 e -25° e arrefece-se para -55° para dar uma mistura contendo o anidrido de ácido carboxílico misto.
- ii) Misturam-se entre 20 e 25°, 6 g de 7-ADCA, 11 ml de NBA e 11 ml de TEA. Arrefece-se a mistura para 10°. Adicionam-se 4,59 ml de DBU. Agita-se a mistura durante 15 minutos a uma temperatura compreendida entre 20 e 25° para dar uma solução amarela, que é adicionada gota a gota à mistura obtida na fase i) durante cerca de 20 minutos à temperatura compreendida entre -50 e -55°. Agita-se a mistura durante 3 horas a -40/-30°.

- iii) Trabalha-se a mistura de forma análoga ao Exemplo 2. Rendimento 8,65 g = 84,1 %. Pureza = 99,5 %.

Exemplo 7: Monohidrato de Cefalexina

- i) Misturam-se 10,01 g de sal de Bane A, 45 ml de NBA e 0,0046 ml de 4-picolina e fazem-se reagir com cloreto de benzoilo de forma análoga ao Exemplo 6, fase i).
- ii) Fazem-se reagir 5 g de 7-ADCA com 3,69 ml de tetrametilguanidina em vez de DBU, de forma análoga ao Exemplo 6, fase ii) e fazem-se reagir de forma análoga com a mistura da fase i).
- iii) Efectua-se o trabalho de forma análoga ao Exemplo 6, fase iii). Rendimento 8,82 g = 86,2 %. Pureza 99,0 %.

Exemplo 8: Cefadroxil

- i) Misturam-se 10,47 g de sal de Bane B, 25 ml de NBA, 28 ml de dimetilformamida, 0,096 ml de 4-picolina e arrefece-se a mistura para uma temperatura compreendida entre -25 e -30°. Adicionam-se 3,77 ml de cloreto de benzoilo e o anidrido de ácido carboxílico misto produzido de forma análoga ao Exemplo 6, fase i).
- ii) Misturam-se 5 g de 7-ADCA, e 11 ml de IPA, a uma temperatura compreendida entre 20 e 25°. Arrefece-se a mistura para 10°. Adicionam-se 3,69g de tetrametilguanidina e agita-se a solução durante 5 minutos à temperatura entre

21
Wifam

20 e 25° para dar uma solução amarela. Adicionam-se 11 ml de NHA e adiciona-se esta mistura, gota a gota, à mistura obtida na fase i) de forma análoga à descrita no Exemplo 6, fase ii). Efectua-se a acilação de forma análoga ao Exemplo 6, fase ii). A análise de Cromatografia em fase líquida sob alta pressão da mistura dá um rendimento de Cefadroxil superior a 85 %.

- iii) Trabalha-se a mistura de forma análoga ao Exemplo 1 e permite-se o isolamento do solvato de Cefadroxil/dimetilformamida. Este solvato é transformado em Cefadroxil por tratamento em metanol aquoso. Pureza do produto isolado 99,2 %.

Exemplo 9: Epicilina

- i) Adicionam-se 0,005 ml de 4-picolina e 0,09 g de ácido pivalico a uma suspensão de 9,8 g de sal de Dane U em 22,5 ml de NHA. Arrefece-se a mistura para -20°; adicionam-se 4,44 ml de cloreto de pivaloilo. Agita-se a mistura durante 60 minutos a -10°. Adiciona-se uma solução de 0,895 g de ácido pivalico em 2,5 ml de NHA. Arrefece-se a mistura reaccional contendo o anidrido de ácido carboxílico misto, para -45°C.
- ii) Dissolvem-se 7 g de 6-APA numa mistura de 17 ml de ITA, 3,5 ml de água e 11 ml de trietilamina e adiciona-se esta solução, gota a gota, à mistura obtida na fase i), a uma temperatura entre -45 e -40°, durante 30 minutos e agita-se a mistura reaccional durante mais 90 minutos a uma temperatura entre -30 e -35°. A cromatografia em fase líquida sob alta pressão dá um rendimento de Epicilina superior a 85 %.

W. J. F. J.

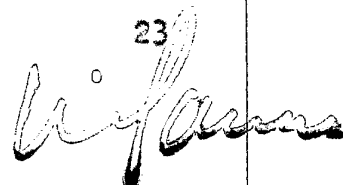
- iii) Trabalha-se a mistura de forma análoga ao Exemplo 1. Pureza do produto isolado 99,0 %.

R E I V I N D I C A Ç Õ E S

1º. - Processo aperfeiçoado para a preparação de beta-lactamas, nomeadamente de 6-alfa-aminoacil-penicilina ou de 7-alfa-aminoacil-desacetoxi-cefalosporina, sem utilização de dissolvente que contém halogéneo, caracterizado pelo facto de compreender as operações que consistem em

- i) se preparar um anidrido de ácido carboxílico misto mediante reacção de um vinil-alfa-aminoácido N-substituído com um agente acilante apropriado no seio dum dissolvente que não contém átomos de halogéneo e é imiscível com água ou ligeiramente solúvel em água e
- ii) em seguida, se fazer reagir o anidrido de ácido carboxílico misto assim obtido com 6-aminoacil-penicilina (6-APA), com 7-aminoacil-desacetoxi-cefalosporina (7-ADCA) ou os seus derivados num dissolvente que não contém átomos de halogéneo.

- 2º. - Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado



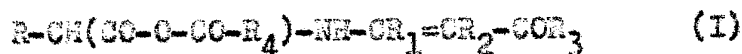
pelo facto de se obter um rendimento de preparação maior que 80 % e um grau de pureza do produto final pelo menos igual a 97 %.

3ª. - Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo facto de a operação ii) se efectuar misturando uma solução ou uma suspensão dum sal de 6-APA, 7-ADCA ou um seu derivado com o anidrido do ácido carboxílico misto, no seio de um alcahol em C₃ ou C₄, por exemplo, isopropanol.

4ª. - Processo para a preparação dum anidrido de ácido carboxílico misto de um vinil-alfa-aminoácido N-substituído, sem utilização dum dissolvente que contém halogéneo, caracterizado pelo facto de se fazer reagir um vinil-alfa-aminoácido N-substituído no seio dum dissolvente que não contém átomos de halogéneo e que é imiscível com água ou ligeiramente solúvel em água.

5ª. - Processo de acordo com as reivindicações 1, 3 ou 4, caracterizado pelo facto de se preparar o anidrido misto na presença dum piridina, especialmente, uma picolina.

6ª. - Processo de acordo com qualquer das reivindicações anteriores, caracterizado pelo facto de se empregar um anidrido de ácido carboxílico misto de fórmula I



na qual

R representa uma cadeia lateral apropriada, por exemplo,

24
Handwritten signature

fenilo, 4-hidroxifenilo ou 1,4-ciclo-hexadien-1-ilo;

R₁ é um grupo alquilo em C₁-C₃;

R₂ é hidrogénio ou um grupo alquilo em C₁-C₃;

R₃ é um grupo alquilo em C₁-C₄, um grupo alcoxi em C₁-C₄ ou um grupo fenilo opcionalmente substituído por alcoxi; e

R₄ é um grupo alifático, alicíclico ou aromático.

7^a. - Processo de acordo com qualquer das reivindicações anteriores, caracterizado pelo facto de se obter o anidrido misto a partir de um agente acilante que é um derivado reactivo de um ácido alcanóico em C₄-C₉ ou de ácido benzóico.

8^a. - Processo de acordo com a reivindicação 7, caracterizado pelo facto de o agente acilante ser cloreto de pivaloilo, cloreto de 2-etil-hexanoilo ou cloreto de benzoilo e, opcionalmente, se efectuar a acilação na presença dum ácido carboxílico em C₄-C₉ livre.

9^a. - Processo de acordo com qualquer das reivindicações anteriores, caracterizado pelo facto de se obter o anidrido misto no seio dum dissolvente que compreende um éster ou uma cetona.

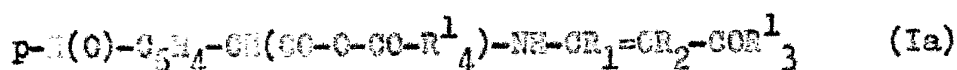
10^a. - Processo de acordo com a reivindicação 9, caracterizado pelo facto de o dissolvente ser acetato de n-butilo.

11^a. - Processo de acordo com a reivindicação 9, caracterizado pelo facto de o dissolvente compreender metil-isobutil-cetona.

Wifama

12. - Processo de acordo com qualquer das reivindicações anteriores, caracterizado pelo facto de se obter o anidrido de ácido carboxílico misto na presença duma anida.

13. - Processo para a preparação de ampicilina ou amoxicilina, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo facto de, na fase i) do processo, se obter um anidrido de ácido carboxílico misto de fórmula



na qual

R_1 é um grupo alquilo em C_1-C_3 ,

R_2 é hidrogénio ou um grupo alquilo em C_1-C_3 ,

R_3^1 é um grupo alcoxi em C_1-C_4 e

R_4^1 é um grupo alquilo em C_3-C_8 e na qual o grupo amino e o grupo carbonilo ligados à ligação dupla têm a configuração cis e, na fase ii), se fazer reagir o anidrido de ácido carboxílico misto com uma solução de um sal de 6-APA com uma amina secundária ou terciária, e se isolar o produto mediante tratamento com ácido aquoso seguido por uma base.

14. - Processo para a preparação de ampicilina ou de amoxicilina, de acordo com a reivindicação 2, caracterizado pelo facto de, na fase i), se obter um anidrido de ácido carboxílico misto de fórmula (Ia), como se define na reivindicação 13, fazendo reagir um sal de Bano com um cloreto de ácido alcanóico em C_4-C_9 na presença dum derivado de piridina e no solo dum dis-

26
Wifan

— solvente escolhido de um acetato de alquilo em C_1-C_4 ou de uma cetona em C_4-C_6 e, na fase ii), se fazer reagir a mistura obtida na fase i) com uma solução dum sal de 6-APA com uma alquil em C_1-C_5 -amina secundária ou terciária no seio de um dissolvente escolhido do grupo formado por acetatos de alquilo em C_1-C_4 e cetonas em C_4-C_6 , opcionalmente na presença de água, álcoois em C_1-C_4 , misturas de um álcool em C_1-C_4 /água e uma mistura dos referidos dissolventes e se isolar o produto tratando com ácido aqueco.

15. - Processo de acordo com as reivindicações 13 ou 14, caracterizado pelo facto de se usar cloreto de pivaloilo para se obter o anidrido de ácido carboxílico misto.

16. - Processo de acordo com as reivindicações 13 ou 14, caracterizado pelo facto de se utilizar picolina ou lutidina como catalisador para se obter o anidrido de ácido carboxílico misto.

17. - Processo de acordo com as reivindicações 13 ou 14, caracterizado pelo facto de o sal de Dane usado ser D-N-(1-metoxycarbonilpropeno-2-il)- α -aminofenilacetato de sódio ou potássio, D-N-(1-etoxycarbonilpropeno-2-il)- α -aminofenilacetato de sódio ou potássio, D-N-(1-metoxycarbonil-propeno-2-il)- γ -amino-p-hidroxifenilacetato de sódio ou potássio ou D-N-(1-etoxycarbonilpropeno-2-il)- γ -amino-p-hidroxifenilacetato de sódio ou potássio.

18. - Processo de acordo com qualquer das reivindicações 1 e 4 a 16, quando dependentes da reivindicação 1, caracterizado pelo facto de se utilizar uma solução de 6-APA ou um seu deri-

27
Wick

— vado como sal com trietilamina ou 7-ADCA ou um seu derivado
como um sal com tetrametil guanidina 1,8-diazabicyclo[5,4,0]-
undec-7-eno.

Lisboa, 21 de Janeiro de 1991

O Agente Oficial da Propriedade Industrial

A. de L. / Amun

Américo da Silva Carvalho

Agente Oficial de Propriedade Industrial

R. Castilho, 201-3. E.-1000 LISBOA

Telefs. 65 13 39 - 65 46 13