

DESCRIÇÃO
DA
PATENTE DE INVENÇÃO

N.º 99 341

REQUERENTE: MERCK PATENT GESELLSCHAFT MIT BESCHRANKTER HAFTUNG,
alemã, industrial, com sede em 6100 Darmstadt 1,
Alemanha

EPÍGRAFE: "PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE ÁCIDO 4-[4-[4-(DIFENIL-
METOXI)-1-PIPERIDINIL]-1-OXOBUTIL]- α - α -DIMETILFENILA-
CÉTICO (CAREBASTINA)"

INVENTORES: HARRY SCHWARTZ e HENNING BOTTCHER

Reivindicação do direito de prioridade ao abrigo do artigo 4º da Convenção de Paris
de 20 de Março de 1883.
na Alemanha em 27 de Outubro de 1990, sob o N.º P 40 34 218.2.

2
Wifama

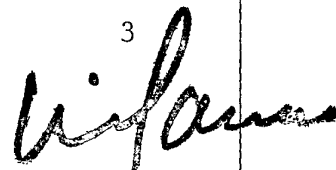
R E S U M O

A invenção refere-se a um novo processo para a preparação de ácido 4-[4-[4-(difenilmetoxi)-1-piperidinil]-1-oxobutil]-alfa,alfa-dimetilfenilacético (carebastina) por oxidação selectiva de 1-[4-(1,1-dimetiletil)-fenil]-4-[4-(difenilmetoxi)-1-piperidinil]-1-butanona (ebastina) por meios de microrganismos das espécies Cunninghamella elegans (DSM 1908) e/ou Cunninghamella blakesleeana (ATCC 8688a). A carebastina serve para o tratamento de doenças alérgicas e actua como agente anti-histamínico.

A invenção refere-se a um novo processo para a preparação de ácido 4-[4-[4-(difenilmetoxi)-1-piperidinil]-1-oxobutil]-alfa,alfa-dimetilfenilacético (carebastina) caracterizado pelo facto de se oxidar 1-[4-(1,1-dimetiletil)-fenil]-4-[4-(difenilmetoxi)-1-piperidinil]-1-butanona (ebastina) com um microrganismo.

A preparação química de carebastina é conhecida por meio da patente europeia EP 134 124; no entanto, nesse processo, saponifica-se um éster que é um composto fundamental.

A invenção tem como objectivo desenvolver um processo aperfeiçoado para a preparação de carebastina farmacologicamente valiosa.



A Requerente descobriu que ebastina é surpreendentemente oxidada selectivamente por microrganismos para originar carebastina. Este novo processo oferece, em relação ao processo conhecido, a vantagem de proporcionar uma obtenção linear directa da carebastina, ultrapassando as sínteses químicas em várias fases operacionais com uma selectividade muito mais reduzida. Além disso, o novo processo pode ser facilmente adaptado para a preparação técnica em grandes quantidades e proporciona portanto, em relação ao processo convencional, a vantagem de a carebastina ser acessível em maiores quantidades e com bom rendimento global.

O processo é igualmente adequado para a oxidação de compostos semelhantes, em especial, para a oxidação de terfenadina.

Pode-se utilizar a carebastina como substância activa de medicamentos na medicina humana e veterinária, em especial como um fármaco antialérgico e para o tratamento de doenças cardiovasculares.

Em pormenor, a ebastina é adicionada convenientemente, de forma directa ou sob a forma de solução, de preferência em dimetilformamida(DMF), mas também em sulfóxido de dimetilo(DMSO), dimetilacetamida(DMA), dimetoxietano(DME), tetra-hidrofurano(THF), assim como dibutilformamida,



diisopropilformamida, dietilformamida, 1-metilpirrolidona, 1-etilpirrolidona, 1-ciclo-hexilpirrolidona, 4-formilmorfolina, 1-formilpiperidina, 1-formilpirrolidina, tetrametilureia, tetraetilureia, tetrabutilureia, tripiperidino-fosfinóxido, tripirrolidinofosfinóxido, sulfolanô ou N-metilcaprolactama ou misturas dos mencionados solventes, a um valor de pH entre 3 e 9, em especial, no entanto, um pH aproximadamente neutro, a uma solução de cultura dos microrganismos, que é preparada de acordo com processos em si conhecidos e incuba-se durante 2 a 200 horas, de preferência durante 1 semana, a uma temperatura compreendida entre cerca de 10° e 60° C, convenientemente entre 25° e 35° C.

É ainda objecto da invenção a utilização de microrganismos, de preferência de fungos filamentosos, preferivelmente do género Cunninghamella, em especial, da espécie Cunninghamella elegans, e também da espécie Cunninghamella blakesleeana, para a oxidação quimiosselectiva de ebastina.

Exemplo 1

0,5 l duma solução de cultura (valor de pH 7,0) são infectados com o microrganismo Cunninghamella elegans (DMS 1908). Depois da cultura durante três dias a 28° C, adicionam-se 50 mg de ebastina, dissolvidos em 0,5 ml de

Wifam

dimetilformamida.

Depois duma incubação subsequente durante 5 dias a 28° C, acidula-se a suspensão obtida com HCl e extrai-se com diclorometano. Após a secagem da fase orgânica sobre sulfato de sódio elimina-se o dissolvente. A carebastina obtida como resíduo é purificada por meio de cromatografia em camada fina preparativa ou por cromatografia em coluna (diclorometano/metanol 10:1; gel de sílica); ponto de fusão 93-95° C.

Exemplo 2

Cultiva-se o microrganismo *Cunninghamella blakesleeana*(ATCC 8688a) em 1 litro de solução de cultura com um valor de pH de 7. Adicionam-se à citada cultura 0,5 g de ebastina, dissolvido em 5 ml de dimetilformamida (DMF). A incubação realiza-se a 30° C durante 1 semana. O processamento, análogo ao do Exemplo 1, proporciona a carebastina; ponto de fusão 93-95° C.

Exemplo 3

Adiciona-se, a 1 litro de solução de cultura do microrganismo *Cunninghamella elegans*(DSM 1908), com pH igual a 6, 0,2 g de ebastina dissolvida em 2 ml de

6
Wifam

sulfóxido de dimetilo (DMSO). Após uma incubação durante 4 dias a 30° C, processa-se de forma análoga à do Exemplo 1 e obtém-se a carebastina; ponto de fusão 93-95° C.

Exemplo 4

Analogamente ao Exemplo 1, efectua-se o ensaio num reactor de 100 litros, quando se adicionam, a 100 l de solução de cultura do microrganismo *Cunninghamella elegans* (DSM 1908), 5 g de ebastina dissolvidos no seio de 50 ml de dimetilformamida (DMF). Mediante o processamento consoante o Exemplo 1 obtém-se carebastina; ponto de fusão 93-95° C.

Exemplo 5

Cultiva-se o microrganismo *Cunninghamella blakesleeana* (ATCC 8688a) durante 3 dias em 1 litro duma solução de cultura. Separam-se as células bem desenvolvidas do meio nutriente, lavam-se 2 vezes com um tampão de fosfato (0,1M; pH de 7,2) e suspendem-se novamente no mesmo tampão. À suspensão de células adiciona-se 0,1% de ebastina. Após a incubação durante 7 dias a 28° C, segue-se o processamento de forma análoga à do Exemplo 1. Obtém-se a carebastina; ponto de fusão 93-95° C.

7
Wifan

Exemplo 6

Analogamente ao Exemplo 5, emprega-se em vez do microrganismo *Cunninghamella blakesleeana* (ATCC 8688a), o microrganismo *Cunninghamella elegans* (DSM 1908). Mediante as operações de cultura, incubação e processamento de forma correspondente ao Exemplo 5, obtém-se a carebastina; ponto de fusão 93-95° C.

8
Lisboa

REIVINDICAÇÕES:

1^a - Processo para a preparação de ácido 4-[4-[4-(difenilmetoxi)-1-piperidinil]-1-oxobutil]-alfa,alfa-dimetil-fenilacético (care-bastina), caracterizado pelo facto de se oxidar selectivamente 1-[4-(1,1-dimetiletil)-fenil]-4-[4-(difenilmetoxi)-1-piperidinil]-1-butanona (ebastina) por meios de microrganismos.

2a. Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo facto de, como microrganismos que provocam a oxidação selectiva de ebastina, se empregarem microrganismos do género Cunninghamella, nomeadamente, das espécies Cunninghamella elegans (DSM 1908) e/ou Cunninghamella blakesleeana (ATCC 8688a).

Lisboa, 25 de Outubro de 1991

O Agente Oficial da Propriedade Industrial

A. da Silva Carvalho

AMÉRICO DA SILVA CARVALHO
Agente Oficial de Propriedade Industrial
Rua Marquês de Fronteira, N.º 127-2.º
1000 LISBOA