



(19) INSTITUTO NACIONAL
DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL
PORTUGAL

(11) Número de Publicação: PT 763010 E

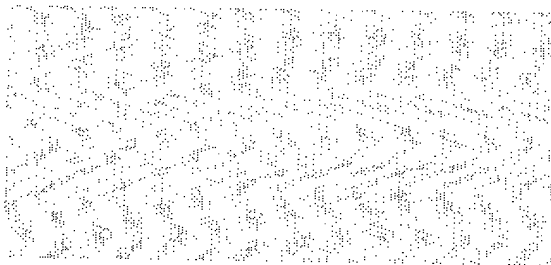
(51) Classificação Internacional: (Ed. 6)
C07C209/44 A C07C227/34 B

(12) FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO

(22) Data de depósito: 1995.05.23	(73) Titular(es): SEPRACOR, INC. 111 LOCKE DRIVE MARLBOROUGH, MA 01752. US
(30) Prioridade: 1994.05.23 US 247302 1995.01.20 US 376072	(72) Inventor(es): YUN GAO US CHARLES MELVYN ZEPP US
(43) Data de publicação do pedido: 1997.03.19	(74) Mandatário(s): JOSÉ EDUARDO LOPES VIEIRA DE SAMPAIO RUA DO SALITRE, 195 R/C DTO 1250 LISBOA PT
(45) Data e BPI da concessão: 2000.08.30	

(54) Epígrafe: PREPARAÇÃO ENANTIO-SELECTIVA DE ALBUTEROL OPTICAMENTE PURO

(57) Resumo:



Campo das Cebolas - 1149 - 035 LISBOA

Telefs.: 01 888 51 51 / 2 / 3

Linha azul: 01 888 10 78 • Fax: 01 887 53 08 - 886 00 66

E-mail: inpi @ mail. telepac. pt

REF.: 32/62585 EPw



258

INSTITUTO NACIONAL
DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL
MINISTÉRIO DA ECONOMIA

FOLHA DO RESUMO

PAT. INV. ☒	MOD. UTI. ☐	MOD. IND. ☐	DES. IND. ☐	TOP. SEMIC. ☐	CLASSIFICAÇÃO INTERNACIONAL (51)
N.º 763.010 (11)		N.º Objectos ☐ N.º Desenhos ☐		DATA DO PEDIDO ____/____/____ (22)	

REQUERENTE (71) **SEPRACOR, INC., norte-americana, industrial, com sede em 111 Locke Drive, Marlborough, MA 01752, Estados Unidos da América**

CÓDIGO POSTAL

INVENTOR(ES) / AUTOR(ES) (72)

GAO, YUN e ZEPP, CHARLES, MELVYN

REIVINDICAÇÃO DE PRIORIDADE(S) (30)

DATA DO PEDIDO

PAÍS DE ORIGEM

N.º DO PEDIDO

FIGURA (para interpretação do resumo)

EPÍGRAFE (54)

**"PREPARAÇÃO ENANTIO-SELECTIVA DE ALBUTEROL
OPTICAMENTE PURO"**

RESUMO (max. 150 palavras) (57)

A presente invenção diz respeito a um processo para a preparação de albuterol mediante desdobramento de uma mistura de enantiómeros de 5-[2-[(1,1-dimetiletil)-amino]-1-hidroxietil]-2-hidroxibenzoato utilizando ácido di-toluil-tartárico. A invenção refere-se ainda a um processo para a preparação de albuterol pelo desdobramento de uma mistura de enantiómeros de 5-[2-[(1,1-dimetiletil)-amino]-1-hidroxietil]-2-(fenilmetoxi)-benzoato de metilo ou α -[[[(1,1-dimetiletil)-

NÃO ESCREVER NAS ZONAS SOMBREADAS

Campo das Cebolas - 1149 - 035 LISBOA
 Telef.: 01 888 51 51 / 2 / 3
 Linha azul: 01 888 10 78 • Fax: 01 887 53 08 - 886 00 66
 E-mail: inpi @ mail. telepac. pt



758

INSTITUTO NACIONAL
 DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL
 MINISTÉRIO DA ECONOMIA

FOLHA DO RESUMO (Continuação)

PAT. INV. ☐	MOD. UTI. ☐	MOD. IND. ☐	DES. IND. ☐	TOP. SEMIC. ☐	CLASSIFICAÇÃO INTERNACIONAL (51)
N.º (11)		N.º Objectos N.º Desenhos		DATA DO PEDIDO ____/____/____ (22)	

RESUMO (continuação) (57)

-amino]-metil]-4-(fenilmetoxi)-1,3-benzenodimetanol utilizando um ácido quiral tal como ácido (+/-)-di-toluíltartárico ou ácido (+/-)-di-benzoíltartárico.

NÃO EScrever NAS ZONAS SOMBREADAS

DESCRIÇÃO

“PREPARAÇÃO ENANTIO-SELECTIVA DE ALBUTEROL OPTICAMENTE PURO”

CAMPO TÉCNICO

A presente invenção diz respeito a um processo para a preparação de albuterol (R) e (S) opticamente puro. Mais particularmente, a presente invenção diz respeito à preparação e ao desdobramento do precursor de albuterol 5-[2-[(1,1-dimetiletil)-amino]-1-hidroxietil]-2-(fenilmetoxi)-benzoato de metilo ou α -[[[(1,1-dimetiletil)-amino]-metil]-4-(fenilmetoxi)-1,3-benzenodimetanol com um ácido quiral.

ANTECEDENTES DA INVENÇÃO

O albuterol, também referido como α -[[[(1,1-dimetiletil)-amino]-metil]-4-hidroxi-1,3-benzenodimetanol ou como salbutamol, é um agonista β -2 útil como broncodilatador. Possui um grau elevado de selectividade entre os receptores β -1 (os quais se encontram presentes no coração) e os receptores β -2 (os quais se encontram presentes no tecido brônquico e noutros lados), razão pela qual é largamente utilizado no tratamento da asma, uma vez que em doses terapêuticas exibe menos efeitos secundários cardíacos do que muitos outros β -agonistas.

Sabe-se que entre muitos fármacos com centros de quiralidade um enantiómero de um par racémico é frequentemente mais activo do que o outro no tratamento de condições clínicas. Resultados recentes sugerem que o isómero R

788

levorotatório do albuterol é aproximadamente 80 vezes mais potente do que o isómero S dextrorotatório (Hartley e Middlemis, J. Med. Chem. 14 895 – 896 (1971)), e investigações preliminares indicam que a administração do enantiómero R puro pode oferecer uma razão terapêutica melhorada.

A purificação óptica de uma mistura de (R) e (S) 5-[2-(benzil)-t-butil-amino]-1-hidroxietil]-2-benziloxibenzoato de metilo utilizando ácido (-)-ditoluoil-tartárico encontra-se descrita nesta literatura de referência. Reduz-se o estereoisómero puro resultante utilizando LiAlH_4 para se reduzir o grupo ácido em álcool. A hidrogenação ulterior com eliminação do grupo benzilo a partir do amino proporciona um sal acetato de albuterol (salbutamol).

SUMÁRIO DA INVENÇÃO

Constitui um objecto da invenção proporcionar um processo para a obtenção de um isómero opticamente puro de albuterol a partir de um precursor fenólico. Constitui um outro objecto proporcionar uma síntese manipulativamente simples de albuterol opticamente puro a partir de um proquiral disponível no comércio começando com apenas 4 fases que envolvem uma resolução altamente eficaz.

Este e outros objectos, características e vantagens são proporcionadas pela presente invenção que se refere a um processo para a obtenção de um enantiómero individual de 5-[2-[(1,1-dimetiletil)-amino]-1-hidroxietil]-2-hidroxi-benzoato, um precursor do albuterol, que compreende as fases de : (a) dissolver uma mistura de enantiómeros de 5-[2-[(1,1-dimetiletil)-amino]-1-hidroxietil]-2-hidroxi-benzoato de metilo e um ácido quiral escolhido de entre o grupo que consiste em

ácido (-)-di-toluil-L-tartárico e ácido (+)-di-toluil-D-tartárico em metanol por aquecimento para formar uma solução; (b) deixar arrefecer a referida solução, pelo que cristaliza um sal de principalmente um estereoisómero; (c) separar o referido sal a partir da referida solução; (d) recrystalizar o referido sal a partir de metanol, pelo que se obtém um sal diastereomérico, tendo mais do que 90 % ee de um enantiómero de 5-[2-[(1,1-dimetiletil)-amino]-1-hidroxietil]-2-hidroxibenzoato de metilo; (e) separar o referido sal diastereomérico a partir do solvente metanólico; e (f) libertar o referido enantiómero de 5-[2-[(1,1-dimetiletil)-amino]-1-hidroxietil]-2-hidroxibenzoato de metilo a partir do sal diastereomérico por tratamento com uma base.

No processo descrito anteriormente, um ácido quiral tal como o ácido (-)-di-toluoil-L-tartárico proporcionará o enantiómero S de 5-[2-[(1,1-dimetiletil)-amino]-1-hidroxietil]-2-hidroxibenzoato de metilo; o ácido (+)-di-toluoil-D-tartárico proporcionará o enantiómero R de 5-[2-[(1,1-dimetiletil)-amino]-1-hidroxietil]-2-hidroxibenzoato de metilo.

Além disso, a invenção abrange um processo para a preparação de albuterol opticamente puro a partir de uma mistura de enantiómeros de 5-[2-[(1,1-dimetiletil)-amino]-1-hidroxietil]-2-hidroxibenzoato. O processo compreende as fases (a) a (f) tal como foi mencionado anteriormente, seguidas pela redução do enantiómero de 5-[2-[(1,1-dimetiletil)-amino]-1-hidroxietil]-2-hidroxibenzoato de metilo formando-se assim o albuterol opticamente activo. Pode conseguir-se a redução quer com borano-sulfureto de metilo ou com hidreto de lítio e alumínio.

Num aspecto específico a presente invenção refere-se a um processo para

a preparação de albuterol opticamente puro a partir de 5-acetilsalicilato de metilo que compreende o desdobramento e a redução descritas anteriormente em associação com um processo para a preparação de 5-[2-[(1,1-dimetiletil)-amino]-1-hidroxi-etil]-2-hidroxibenzoato. De acordo com este aspecto obtém-se o 5-[2-[(1,1-dimetiletil)-amino]-1-hidroxi-etil]-2-hidroxibenzoato de metilo mediante : (a) reacção de 5-acetilsalicilato de metilo com brometo de hidrogénio em dimetilsulfóxido , formando-se assim um ceto-aldeído; (b) reacção do referido ceto-aldeído com terc.-butilamina, formando-se assim uma α -iminocetona; e (c) redução da referida α -iminocetona para se obter o 5-[2-[(1,1-dimetiletil)-amino]-1-hidroxi-etil]-2-hidroxibenzoato.

Pode reduzir-se a α -iminocetona ou com um agente de redução de hidreto, tal como boro-hidreto de sódio, cianoboro-hidreto de sódio ou triacetoxi-boro-hidreto de sódio ou mediante hidrogenação catalítica com um catalisador de metal nobre heterogéneo, tal como Pd/C, Pt/C ou PtO₂.

Constitui anda um outro objecto da presente invenção proporcionar um processo para a obtenção de um isómero opticamente puro de albuterol a partir de um precursor de albuterol mono-protegido bem como proporcionar uma síntese de manipulação simples de albuterol opticamente puro a partir de um material inicial proquirálico disponível no comércio em apenas quatro fases que envolvem uma resolução altamente eficaz.

Este e outros objectos, características e vantagens são proporcionados pela presente invenção que diz respeito num aspecto a um processo para a preparação de um enantiómero individual de albuterol, que compreende :

a dissolução de uma mistura de enantiómeros de 5-[2-[(1,1-dimetiletil)-amino]-1-hidroxi-2-(fenilmetoxi)-benzoato de metilo e um ácido quiral em metanol, etanol ou uma mistura dos dois por aquecimento para formar uma solução, sendo o referido ácido quiral escolhido de entre o grupo que consiste em ácido (-)-di-toluoil-L-tartárico, ácido (+)-di-toluoil-D-tartárico, ácido (-)-di-benzoil-L-tartárico e ácido (+)-di-benzoil-D-tartárico;

deixar arrefecer a referida solução, pelo que cristaliza um sal de principalmente um enantiómero;

separar o referido sal da referida solução;

libertar o enantiómero do referido sal por tratamento com uma base;

reduzir o referido enantiómero;

desbenzilar o referido enantiómero e isolar um enantiómero individual de albuterol.

Num outro aspecto, a invenção pode ser caracterizada como um processo para preparar o albuterol opticamente puro, que compreende :

dissolver uma mistura de enantiómeros de α -[[[(1,1-dimetiletil)-amino]-metil]-4-(fenilmetoxi)-1,3-benzenodimetanol e um ácido quiral em metanol, etanol ou uma mistura dos dois por aquecimento para formar uma solução, sendo o referido ácido quiral escolhido de entre o grupo que consiste em ácido (-)-di-toluoil-L-tartárico, ácido (+)-di-toluoil-D-tartárico, ácido (-)-di-benzoil-L-tartárico e ácido (+)-dibenzoil-D-tartárico;

deixar arrefecer a referida solução, pelo que cristaliza um sal de principalmente um enantiómero;

separar o referido sal da referida solução;

libertar o referido enantiómero individual do referido sal por tratamento com uma base;

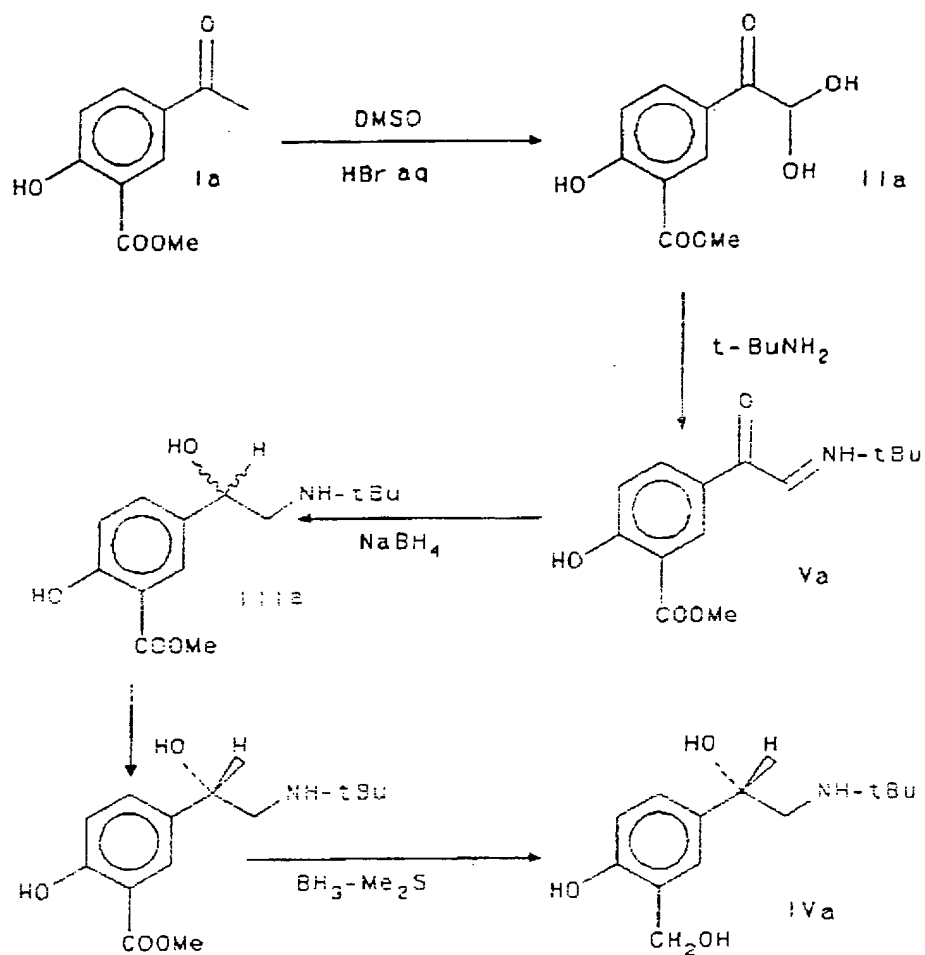
desbenzilar o referido enantiómero e isolar o albuterol opticamente puro.

Em qualquer processo descrito anteriormente, um ácido quiral tal como o ácido (-)-di-toluoil-L-tartárico ou o ácido (-)-di-benzoil-L-tartárico proporcionarão o enantiómero S de albuterol; o ácido (+)-di-toluoil-D-tartárico ou o ácido (+)-di-benzoil-D-tartárico proporcionarão o enantiómero R de albuterol.

DESCRIÇÃO PORMENORIZADA

A presente invenção diz respeito a um processo mais económico e eficaz para a preparação de albuterol opticamente puro. O processo é particularmente económico e eficaz uma vez que prossegue através de materiais iniciais facilmente disponíveis e baratos conforme se indica no esquema A a seguir :

Esquema A



As representações gráficas de compostos racêmicos, ambiscalêmicos e escalêmicos ou compostos enantiomericamente puros utilizados na presente memória descritiva são tomadas a partir de Mayer J. Chem. Ed. 62, 114 – 120 (1985). Assim, as linhas cheias e a tracejado são utilizadas para representar a configuração absoluta de um elemento quiral; os contornos em cunha e as linhas a ponteadado ou quebradas significam compostos enantiomericamente puros com configuração absoluta não especificada (v.g. estruturas Ib e IIb). Como é usual, uma

linha ondulada indica uma mistura de enantiômeros de proporção indeterminada, vulgarmente uma mistura racémica.

Muitos compostos orgânicos existem em formas opticamente activas, isto é, eles têm a capacidade de rodar o plano de luz polarizada no plano. Ao descrever um composto opticamente activo, os prefixos D e L ou R e S são utilizados para indicar a configuração absoluta da molécula em torno do(s) seu(s) centro(s) de quiralidade. Os prefixos d e l ou (+) e (-) são utilizados para designar o sentido da rotação da luz polarizada no plano pelo composto, em que (-) ou l significa que o composto é levorotatório. Um composto com o prefixo (+) ou d é dextrorotatório. Não há qualquer correlação entre a nomenclatura para a estereoquímica absoluta e para a rotação de um enantiómero. Assim, o ácido D-láctico é o mesmo que o ácido (-) láctico, e o ácido L-láctico é (+). Os compostos com um centro de quiralidade único existem como um par de enantiômeros os quais são idênticos excepto que eles não constituem imagens sobreponíveis do espelho um do outro. Uma mistura a 1:1 de enantiômeros é frequentemente referida como uma mistura racémica.

A expressão "excesso enantiomérico" é bem conhecida na especialidade e é definida para uma resolução de $ab \rightarrow a + b$ como

$$ee_a = \left(\frac{\text{conc. de } a - \text{conc. de } b}{\text{conc. de } a + \text{conc. de } b} \right) \times 100$$

A expressão "excesso enantiomérico" encontra-se relacionada com o termo mais antigo "pureza óptica" na medida em que ambas são medidas do mesmo fenómeno. O valor de ee será um número compreendido entre 0 e 100, sendo 0 racémico e sendo 100 puro, enantiómero individual. Um composto que no passado

podesse ter sido denominado 98 % opticamente puro é agora mais precisamente descrito como 96 % ee. Os processos que proporcionam produtos com ee inferior a cerca de 80 % não são geralmente considerados como atractivos sob o ponto de vista comercial. Os processos que proporcionam o albuterol com ee maior do que cerca de 96 % são particularmente atractivos uma vez que o eutético de albuterol é cerca de 96 – 97 % e assim podem obter-se enantiómeros individuais substancialmente puros mediante recristalização simples do produto. “Opticamente puro” e “substancialmente opticamente puro” são expressões utilizadas na presente memória descritiva para referir o albuterol com 96 % ee ou superior.

Os arilglioxais (IIa) são preparados muito convenientemente a partir de derivados de acetofenona pelo processo descrito na patente de invenção norte-americana nº 5 283 359, embora sejam também apropriadas outras sínteses, bem conhecidas dos especialistas na matéria.

O material inicial indicado no Esquema A anterior, o 5-acetilsalicilato de metilo, encontra-se disponível no comércio. A oxidação em DMSO (1,0 M) na presença de dois equivalentes de HBr aquoso prossegue suavemente à temperatura de 60°C no decurso de 20 horas para se obter o arilglioxal IIa com um rendimento superior a 80 %. Contudo, tempos de reacção prolongados e temperaturas que excedem 70°C podem ter como resultado rendimentos mais baixos. Sem purificação ulterior, trata-se este composto com 1,0 – 1,2 eq de t-butilamina em tolueno quente ou acetato de etilo para se obter a α -iminocetona com um rendimento superior a 70 %. A α -iminocetona pode ser ainda purificada por recristalização a partir de tolueno/heptano e é utilizada na redução após secagem. O rendimento global a partir

do salicilato é superior a 60 %.

Dissolve-se a α -iminocetona Va em um solvente apropriado tal como metanol e arrefece-se com água gelada. Adicionam-se gradualmente cerca de 2,5 equivalentes de um agente redutor de hidreto e agita-se a mistura à temperatura ambiente durante a noite. Em seguida, concentra-se a mistura, extingue-se com água e extrai-se com um solvente apropriado, lava-se e recristaliza-se em acetato de etilo-heptano com um rendimento global de cerca de 78 %. Pode analisar-se o produto quanto à pureza por um qualquer de muitos métodos bem conhecidos na especialidade, sendo um exemplo a análise de HPLC. Se o aminoálcool sólido de fórmula III não for maior do que 95 área % puro por análise de HPLC, repete-se de preferência a recristalização até se atingir este nível de pureza antes de se utilizar o mesmo na fase de resolução.

Como alternativa, pode também preparar-se o composto de fórmula IIIa directamente a partir da α -iminocetona Va correspondente mediante aaminação redutora catalítica com t-butilamina na presença de catalisadores de metal nobre heterogêneos tais como Pd/C, Pt/C, ou PtO₂.

Desdobra-se o precursor IIIa com um ácido quiral tal como ácido (-) ou (+) di-p-toluoiltartárico. Isto pode conseguir-se mediante dissolução do precursor fenólico IIIa e do ácido quiral em metanol a refluxo. Embora este solvente possa compreender como alternativa etanol ou uma mistura de metanol/etanol, o metanol é o solvente preferido. Arrefece-se então a solução metanólica e agita-se à temperatura de 20-25°C durante 3 a 20 horas, de preferência durante 2 a 3 horas, formando-se assim um sal de tartarato sob a forma de um sólido branco. Elimina-se

o sal mediante filtração, lava-se com acetato de etilo para eliminar as impurezas e seca-se em seguida. Neste ponto o sal diastereomérico pode representar aproximadamente um rendimento de 50 %, de 93 % ee. Dissolve-se de preferência novamente o sólido em metanol a refluxo e arrefece-se a solução resultante à temperatura ambiente e armazena-se à temperatura de 0 a 5°C durante 10 a 20 horas. Isola-se mais uma vez o sólido branco por meios conhecidos na especialidade, tal como mediante filtração, e seca-se para se obter um sal diastereomérico com aproximadamente 98,5 % ee, a partir do qual se pode obter o produto 5-[2-[(1,1-dimetiletil)-amino]-1-hidroxietil]-2-hidroxibenzoato por tratamento com uma base, extracção, e, se necessário, recristalização em acetato de etilo.

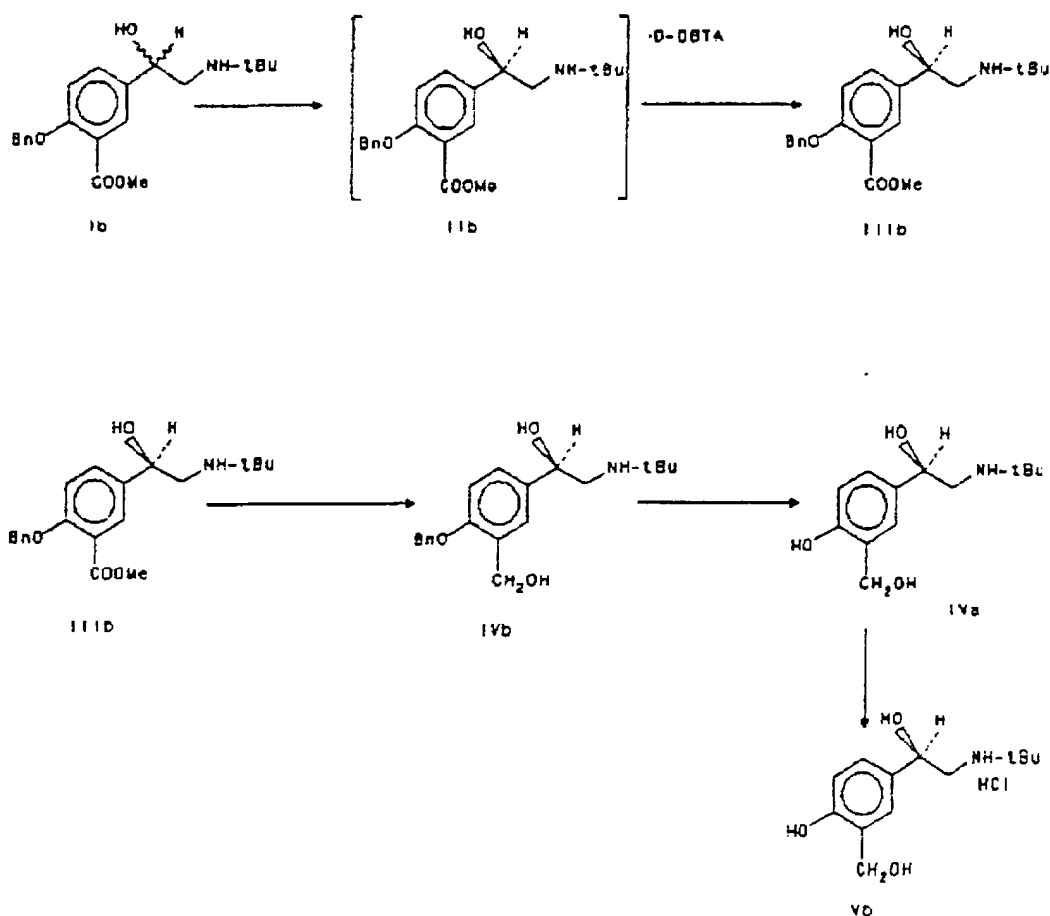
Reduz-se o éster salicílico IIIa no albuterol substancialmente opticamente puro mediante tratamento com 20 a 3 equivalentes de complexo de borano-sulfureto de metilo ($\text{BH}_3 \cdot \text{Me}_2\text{S}$) no seio de um solvente apropriado, tal como diclorometano ou tolueno a temperaturas compreendidas 50°C e 60°C. Prefere-se que a mistura reaccional não seja aquecida a mais de 60°C visto que temperaturas superiores podem ter como resultado uma sobre-redução do produto. Além disso, estas fases são realizadas de preferência sob uma atmosfera de azoto ou de árgon seco e os reagentes e os produtos são protegidos da luz. Extingue-se a reacção com metanol e processa-se como habitual na especialidade.

A síntese altamente eficaz ilustrada no Esquema A é tornada possível pela descoberta surpreendente de que o fenol livre de fórmula IIIa pode ser desdobrado com bom rendimento numa recristalização única utilizando um ácido quiral relativamente barato. As sínteses anteriores requerem ou materiais iniciais

mais caros ou fases adicionais de protecção e de desprotecção, uma vez que chegar ao composto IIIa não resolvido era considerado um beco sem saída na síntese.

Numa outra forma de realização, pode obter-se de maneira económica e eficaz o albuterol opticamente puro a partir de materiais iniciais analogamente baratos e procedendo através de um processo que minimiza ainda as fases necessárias. Esta forma de realização alternativa pode ser vista com referência ao Esquema B tal como se indica a seguir :

Esquema B



Pode preparar-se o 5-[2-[(1,1-dimetiletil)-amino]-1-hidroxietil]-2-(fênil-

metoxi)-benzoato (estrutura Ib e no seguimento “composto Ib”) por processos bem conhecidos dos especialistas na matéria. O composto inicial ilustrado no Esquema B anterior, composto Ib, encontra-se disponível no comércio a partir de Cipla (Bombaim, Índia).

Sem purificação ulterior, desdobra-se o composto Ib com um ácido quiral tal como ácido (-) ou (+) di-p-toluoiltartárico ou ácido (-) ou (+) di-benzoiltartárico. Isto pode ser conseguido mediante dissolução do composto Ib e do ácido quiral em metanol a refluxo. O solvente pode compreender como alternativa etanol ou uma mistura de metanol/etanol. Pode conseguir-se o desdobramento do composto Ib quer com cerca de um equivalente molar do derivado de ácido tartárico ou com cerca de 0,5 equivalente molar do ácido quiral (estrutura IIb e no seguimento “sal do composto IIb”) sob a forma de um sólido. Elimina-se o sal do composto IIb mediante filtração, lava-se com acetato de etilo para eliminar as impurezas e seca-se então.

Quadro-1

Resolução do composto racémico Ib

Escala de composto Ib	Condições	Rendimento do composto IIb	Pureza química	ee
3 mmol	1,0 eq de D-Ta	31,6 %	N.D.	10,0 %
10 mmol	0,5 eq de (D)-TA	23,0 %	N.D.	10,6 %
200 mmol	0,5 eq de D-DBTA	28,7 %	99,9 % área	99,3 %
100 mmol	0,5 eq de D-DBTA	37,2 %	99,9 % área	99,0 %
3 mmol	1,0 eq de D-DTTA	37,2 %	N.D.	84,3 %

De preferência dissolve-se novamente o sólido, sal do composto IIb, em metanol a refluxo e arrefece-se a solução resultante à temperatura ambiente e armazena-se a uma temperatura compreendida entre 0° e 5°C durante 10 a 20 horas. Isola-se novamente o sólido por meios conhecidos na especialidade, tal como mediante filtração, e seca-se para se obter um sal diastereomérico com aproximadamente 99,0 % ee, a partir do qual se pode obter o (S) ou (R) 5-[2-[(1,1-dimetiletil)-amino]-1-hidroxietil-2-(fenilmetoxi)-benzoato de metilo opticamente activo (estrutura IIIb e no seguimento designado “composto IIIb”) mediante tratamento com uma base e, se desejado, recristalização em acetato de etilo.

Reduz-se o composto IIIb no α -[[1,1-dimetiletil)-amino]-metil]-4-(fenilmetoxi)-1,3-benzenodimetanol substancialmente opticamente puro (estrutura IIc e no seguimento designado como “4-benzil-albuterol”), mediante tratamento com 2 a 3 equivalentes de solução de borano-THF (BH₃-THF) no seio de um solvente apropriado, tal como tetra-hidrofurano (THF). Pode aquecer-se a refluxo a solução e arrefecer-se então e extinguir-se com metanol. Além disso, estas fases são de preferência realizadas sob condições anidras, tais como azoto anidro ou atmosfera de argon e os reagentes e os produtos são protegidos da luz. Extingue-se a reacção com metanol e processa-se como é habitual na especialidade.

Quadro 2

Redução do composto resolvido IIIb

Escala do composto IIIb	Reagente	Rendimento isolado do composto IVb	Pureza química	ee
33,3 mmol	BH ₃ -THF	73,8 %	99,8 %	99,4 %
33,3 mmol	BH ₃ -THF	54,7 %	97,7 %	99,8 %

Pode então desbenzilar-se o 4-benzil-albuterol opticamente puro (estrutura IVb) para se obter o albuterol opticamente puro (estrutura IVa). Por exemplo, o 4-benzil-albuterol pode ser submetido a uma desbenzilação com hidrogénio na presença de uma quantidade catalítica de Pd/C em metanol ou etanol à temperatura ambiente sob 50 psi de hidrogénio durante várias horas. Após desbenzilação, pode eliminar-se o catalisador mediante filtração. Pode então purificar-se ainda o albuterol opticamente puro (estrutura IVa) e ser obtido facilmente a partir do filtrado como um sal ácido (estrutura Vb) mediante tratamento do albuterol com um ácido apropriado, tal como HCl anidro, em etanol e solução etérea.

Quadro 3

Desbenzilação e formação do sal cloridrato

Escala de (ee%)	Rendimento de (R)-albuterol HCl (%) ^a (g)	Pureza química (%)	ee (%)
20,0 mmol (99,4)	83,5 (4,60)	99,3	99,6
15,0 mmol (99,8)	80,4 (3,33)	99,4	99,8

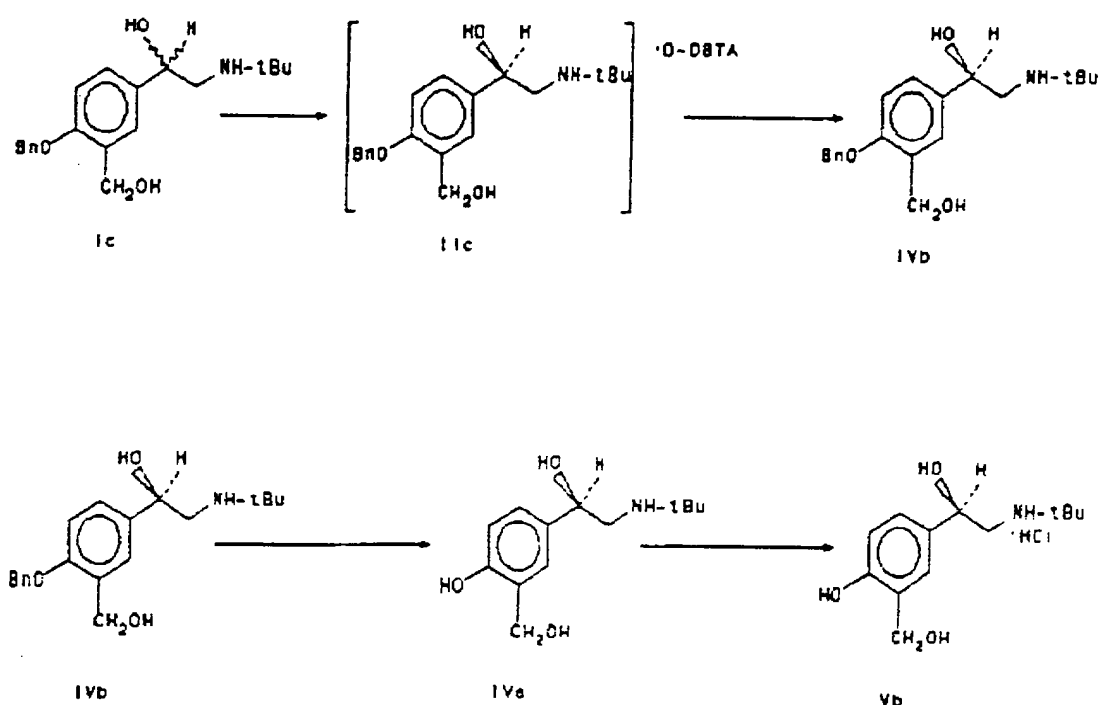
^a Rendimento após recristalização.

A síntese altamente eficaz ilustrada no Esquema B é tornada possível pela descoberta surpreendente de que o éter monoprottegido do composto Ib pode ser desdobrado com um bom rendimento em uma recristalização única utilizando um ácido quiral relativamente barato. As sínteses anteriores requerem ou materiais iniciais mais caros ou fases adicionais de protecção e desprotecção.

Numa forma de realização alternativa, pode obter-se de maneira

econômica e eficaz o albuterol opticamente puro procedendo de maneira análoga com materiais iniciais baratos e procedendo através de um processo que minimiza ainda as fases necessárias. Esta forma de realização alternativa pode ver-se com referência ao Esquema C como se indica a seguir :

Esquema C



A forma de realização alternativa inicia-se com uma mistura de enantiômeros de α -1-[[[(1,1-dimetiletil)-amino]-metil]-4-(fenilmetoxi)-1,3-benzeno-dimetanol (estrutura **Ic** e no seguimento "4-benzil-albuterol"). Tal como com o composto **Ib** anterior, o 4-benzil-albuterol (**Ic**) racêmico encontra-se disponível no comércio a partir de Cipla (Bombaim, Índia). Como alternativa, o composto **Ic** (4-benzil-albuterol racêmico) pode ser preparado mediante redução do composto **Ib** racêmico com borano ou LiAlH_4 . O 4-benzil-albuterol racêmico, bem como misturas

não a um-para-um de enantiômeros, podem ser resolvidos utilizando cerca de 1 equivalente de um ácido quiral tal como ácido (-) ou (+)-di-p-toluil-tartárico (DTTA) ou ácido (-) ou (+)-dibenzoiltartárico (DBTA). O solvente pode compreender etanol ou acetato de etilo, embora o etanol seja o solvente preferido quando se utiliza o ácido dibenzoiltartárico como agente de desdobramento. Isola-se o sal de ácido quiral desdobrado (estrutura IIc) como um sólido e trata-se com uma base, tal como Na_2CO_3 aquosa a 5 % em peso na presença de acetato de etilo de modo a obter-se a base livre resolvida de 4-benzil-albuterol (estrutura IVb). Pode ainda purificar-se a base livre desdobrada de 4-benzil-albuterol mediante cristalização em acetato de etilo e heptanos a fim de se obter uma pureza química de 99,8 % e a ≥ 98 % ee.

Quadro 4

Resolução de benzil-albuterol racémico :

Entrada	Escala de composto Ic	Condições	Rendimento ^a do composto IIc	ee
1	30,0 mmol	1 eq de D-DBTA etanol ^b	32,5 %	98,4 %
2	90,0 mmol	1 eq de D-DBTA	34,0 %	99,6 %
3	2 mmol	1 eq de D-DBTA ^c	21,7 %	94,4 %
4	2 mmol	1 eq de D-DBTA	50,0 %	83,5 %
5	2 mmol	1 eq de D-DTTA acetato de etilo	46,0 %	75,9 %

a. O rendimento baseia-se no composto 4-benzil-albuterol racémico.

b. Etanol desnaturado.

c. Etanol a 95 %

Pode então desbenzilar-se a base livre do 4-benzil-albuterol (IVb) opticamente puro para formar o albuterol (IVa) opticamente puro e recrystalizar-se sob a forma de um sal ácido (estrutura Vb) tal como descrito anteriormente com

referência ao Esquema B.

Quadro 5

Desbenzilação do composto IVb e formação do sal cloridrato

Entrada	Escala (ee%)	Rendimento de (R)-albuterol HCl (%) (g)	Pureza Química (%)	ee (%)
1	9,7 mmol (98,4)	80,9 (2,17)	99,6	99,6
2	10,0 mmol (99,6)	78,3 (2,16)	99,6	99,4
3	10,0 mmol (99,6)	80,5 (2,22)	99,4	99,8

EXEMPLO - 1

Realiza-se a síntese do ceto-aldeído hidratado IIa utilizando um balão de três tubuladuras de 500 ml carregado com 150 ml de dimetil-sulfóxido (DMSO) e 5-acetilsalicilato de metilo (I) (39 g, 0,2 mol). Adiciona-se gota a gota HBr Aq. (48 %, 46 mL, 0,4 mol, 2,0 eq.) no decurso de 30 minutos. Terminada a adição, aquece-se a solução a 60 – 70°C durante cerca de 20 horas (seguida por CCF) até não restar qualquer material inicial. Despeja-se a mistura amarela sobre 400 g de gelo, agita-se durante 30 minutos, isola-se mediante filtração e lava-se com 2 x 50 ml de água fria para se obter o ceto-aldeído hidratado (IIa) (rendimento > 80 % com base no material seco). Seca-se o material húmido à temperatura ambiente sob vácuo durante 4 horas e utiliza-se na fase seguinte sem purificação ulterior.

Dissolve-se o sólido húmido (1,0 eq. com base em 0,2 mol, rendimento

100 %) e 1,1 eq. de t-butilamina (0,22 mol, 23 ml) em 200 ml de tolueno. Aquece-se a solução a refluxo durante cerca de 2 horas. Arrefece-se então a solução à temperatura ambiente e lava-se com água (2 x 50 ml) e concentra-se à secura sob vazio para se obter a cetoimina Va bruta sob a forma de um sólido amarelo (33,4 g, rendimento 63 % a partir de 5-acetilsalicilato de metilo). Pode ainda purificar-se a cetoimina bruta para utilização na redução com NaBH_4 . Neste caso, reduz-se directamente com NaBH_4 em metanol (MeOH).

Dissolve-se a cetoimina bruta (10,6 g, 25 mmol) em 100 ml de MeOH e arrefece-se com água gelada. Adiciona-se NaBH_4 (2,5 g, 62,5 mmol, 2,5 eq.) gradualmente e com precaução devido à libertação de hidrogénio. Agita-se a mistura resultante à temperatura ambiente durante a noite (CCF : completada) e concentra-se então até à secura. Extingue-se o resíduo com 20 ml de água e extrai-se com 2 x 150 ml de acetato de etilo. Lava-se a solução de acetato de etilo com 25 ml de NaHCO_3 e 25 ml de água. Concentra-se então a solução até cerca de 40 ml para se obter uma suspensão. Aquece-se a suspensão para dissolver o sólido e adiciona-se heptano (cerca de 30 ml). Arrefece-se a solução até à temperatura ambiente e armazena-se então à temperatura de 3°C durante a noite. Isola-se o sólido mediante filtração para se obter uma primeira colheita. Concentram-se as águas mães e recristalizam-se para se obter uma segunda colheita. O total isolado de sólido fenólico era de 6,9 g (rendimento 78 %) sob a forma de um sólido branco.

EXEMPLO - 2

Realizou-se o desdobramento do precursor fenólico IIIa com ácido (-)-di-p-toluil-L-tartárico e ácido (+)-di-p-toluil-D-tartárico.

respectivamente.

Num caso representativo (exemplos 2.4 e 2.4a), dissolve-se a mistura do precursor fenólico IIIa (1,33 g, 5 mmol) e ácido (+)-di-p-toluil-D-tartárico (1,93 g, 5 mmol) em MeOH (40 ml) a refluxo. Arrefece-se então a solução e agita-se à temperatura ambiente durante 16 horas. Isola-se o sólido branco mediante filtração e lava-se com 5 ml de acetato de etilo e seca-se (0,86 g, rendimento 53 %, 93 % ee). Dissolve-se novamente o sólido em 18 ml de MeOH a refluxo. Arrefece-se a solução resultante até à temperatura ambiente e guarda-se à temperatura de 3°C durante 15 horas (durante a noite). Isola-se o sólido branco mediante filtração e seca-se (0,53 g, rendimento 33 %, 98,5 % ee). Os resultados obtidos analogamente encontram-se resumidos nos quadros seguintes :

Exemplo	Acido quiral	Solvente	Tempo à temperatura ambiente	Tempo a 3°C
2.1	(-)-L	EtOH/MeOH	15	1.5
2.2	(+)-D	EtOH/MeOH	15	1.5
2.3	(+)-D	EtOH/MeOH	6	--
2.3a	--	MeOH	2	15
2.3b	--	MeOH	3	15
2.4	(+)-D	MeOH	16	--
2.4a	--	MeOH	3	15
2.5	(+)-D	MeOH	3	15
2.5a	--	MeOH	3	15

Exemplo	ee % de sólido	Rendimento do sólido %	ee% de ML
2.1	90(S)	50	27
2.2	77(R)	66	45
2.3	75(R)	75	--
2.3a	95(R)	45	--
2.3b	98(R)	31	--
2.4	93(R)	53	--
2.4a	99(R)	33	--
2.5	90(R)	54	38(S)
2.5a	99(R)	33	--

Os exemplos identificados como a ou b indicam os resultados de uma recristalização adicional do sólido obtido a partir da cristalização anterior. Pode obter-se um sal de tartarato opticamente puro logo após uma outra recristalização com mais de 30 % de rendimento com base no isômero disponível.

A configuração absoluta do sal a partir da resolução com ácido (+)-di-p-toluil-D-tartárico foi relacionada com o R-albuterol de acordo com o processo seguinte : neutralizou-se uma pequena quantidade do sal com NaHCO_3 aquoso saturado na presença de acetato de etilo. Concentrou-se a fase de acetato de etilo até à secura para se obter o material de base livre enriquecido de fórmula IIIa que se reduziu então com $\text{BH}_3 \cdot \text{Me}_2\text{S}$ em CH_2Cl_2 para se obter o albuterol opticamente activo. A análise de HPLC em comparação com o (R)-albuterol autêntico confirmou que o sal tinha a configuração (R) no grupo benzílico OH.

EXEMPLO - 3

Carrega-se um balão de três tubuladuras de 500 ml equipado com um agitador mecânico com 200 ml de DMSO (99 %, ACS grau reagente) e 5-acetil-

salicilato de metilo (97,7 %, Schweizerhall, 39,6 g, 0,2 mol, 1,0 eq.). Adiciona-se gota a gota com agitação no decurso de 15 – 20 minutos ácido bromídrico aquoso (48 %, ACS grau reagente, 34 ml, 0,3 mol, 1,5 eq.). Aquece-se a solução em seguida à temperatura de 60 – 65°C durante 24 – 26 horas com agitação. O refluxo da solução tem lugar a cerca de 60°C. A reacção foi seguida por HPLC e interrompeu-se o aquecimento logo que a razão de produto para material inicial era superior a 95 : 5 por área HPLC. Utilizou-se uma coluna μ Bondapak C18, 10 μ m, 30 cm x 3,9 mm (Waters) com uma fase móvel constituída por 0,01 M $\text{Na}_2\text{H}_2\text{PO}_4$ – 0,002 M ácido octano-sulfónico, sal de sódio (pH 3,0) / acetonitrilo (75 : 25) para seguir a reacção para um comprimento de onda de detecção de UV de 220 nm. Tempos de reacção prolongados e temperaturas superiores (superiores a 70°C) tiveram como resultado um rendimento inferior. Despejou-se lentamente a solução sobre 500 g de gelo com agitação vigorosa. Precipitou um sólido amarelo da solução conjuntamente com alguns sólidos pegajosos que ficaram presentes. Agitou-se a mistura à temperatura de 10°C durante 2 horas até se tornar uma suspensão fina, tempo durante o qual a maior parte do sólido pegajoso se alterou para um pó fino ou pedaços pequenos. Filtrou-se a suspensão através de um funil de Buchner utilizando papel de filtro ou tecido de filtro compatível com o DMSO para isolar o produto arilglioxal de fórmula II sob a forma de um pó amarelo. Lavaram-se duas vezes os frascos e os sólidos com 50 ml de água fria (5°C) seguida por duas lavagens com 15 ml de tolueno frio (5 – 10°C). Recuperou-se o pó e manteve-se sob vazio durante cerca de 1 hora o que eliminou a maior parte do solvente, sem que seja necessária qualquer secagem adicional. Utilizou-se o pó sem qualquer purificação ulterior

tendo um rendimento bruto de cerca de 80 % quando seco com o peso médio do arilglioxal sólido a cair na gama de 55 – 65 g.

Transferiu-se então o arilglioxal sólido (os 55 – 65 g, 0,2 mol) obtido a partir do processo anterior para um segundo balão de 3 tubuladuras de 500 ml carregado com 300 ml de acetato de etilo (99 %, ACS reagente) formando-se assim uma suspensão amarela. A quantidade de arilglioxal bruto baseia-se num rendimento de 100 % na fase um. Adicionou-se a butilamina terciária (98 %, Aldrich, 31,4 ml, 0,3 mol, 1,5 eq.) à suspensão no decurso de 15 a 20 minutos com agitação, dissolvendo-se assim os sólidos na suspensão e formando-se uma solução laranja. Aqueceu-se a mistura à temperatura de 40-45°C durante 2-3 horas. Seguiu-se a reacção por CCF (placa de gel de sílica previamente tratada com hexano : Et₃N a 10 : 1 (v/v); a eluição com CH₂Cl₂ : MeOH (20 : 1, v/v) contendo 2 % em volume de EtN₃) R_f : material inicial : 0,55, cetoimina : 0,68, UV). Processou-se a reacção quando o material inicial era quase invisível por detecção UV. Arrefeceu-se a solução até 20-25°C (temperatura ambiente) e separou-se a partir de uma fase aquosa escura. Lavou-se a fase orgânica duas vezes com 30 ml de uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio. Não se extraiu a fase aquosa reunida e a quantidade de produto cetoimínico na fase aquosa era de cerca de 5 – 6 % do rendimento global. Concentrou-se então a fase orgânica até à secura e secou-se ulteriormente sob vazio durante 2 a 3 horas à temperatura ambiente obtendo-se um sólido amarelo de cetoimina bruta de fórmula Va (31 – 35 g, 75 – 82 % rendimento bruto). Utilizou-se o produto bruto sem purificação e secagem posteriores na fase de redução indicada a seguir.

Carregou-se um balão de três tubuladuras de 500 ml com a cetoimina bruta obtida antes (32 g, 0,122 mol, 1,0 eq) e 300 ml de metanol (99 % de ACS grau reagente) e arrefeceu-se até à temperatura de 10-15°C. Dissolveu-se boro-hidreto de sódio (NaBH_4 98 %, grau reagente) (11,6 g, 0,31 mol, 2,5 eq) em 50 ml de uma solução de hidróxido de sódio a 0,2 % e adicionou-se à solução de cetominina à temperatura de 10 – 20°C com agitação vigorosa no decurso de 30 – 40 minutos. Trata-se de uma reacção exotérmica e liberta-se hidrogénio durante a adição, podendo ambas ser controladas pelo recurso a um banho de arrefecimento ou pelo controlo da velocidade de adição. Formou-se uma suspensão durante a adição que foi então agitada à temperatura de 10 – 15°C durante 20 – 25 minutos. A reacção fica normalmente completa após a adição do NaBH_4 . Seguiu-se a reacção por CCF (gel de sílica, fase móvel : Et_3N 2 v/v % em $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ a 20 : 1; UV, R_f : cetoimina, 0,44; produto, 0,29) ou HPLC conforme descrito anteriormente. Processou-se a reacção quando deixou de se detectar qualquer arilglioxal como material inicial por CCF ou HPLC. Concentrou-se a suspensão a uma temperatura inferior a 35°C sob vazio até cerca de 100 – 120 ml formando-se assim uma suspensão densa. Adicionaram-se 800 ml de acetato de etilo e 150 ml de água destilada à suspensão densa, agitada à temperatura de 20 – 25°C durante 30 – 40 minutos e deixou-se assentar. Embora se encontrasse presente alguma suspensão sólida na fase aquosa ela não afectou a fase de separação. Após separação da fase aquosa lavou-se a fase orgânica com 50 ml de água destilada e em seguida com 50 ml de uma solução saturada de NaCl . Concentrou-se a fase orgânica até à secura obtendo-se um sólido amarelado, pesando cerca de 20 – 35 mg maior do que 95 area

% puro por HPLC. Dissolveu-se o produto bruto em 150 – 200 ml de acetato de etilo a refluxo. Em seguida, adicionam-se 50 ml de heptano à solução quente. A razão peso/volume de produto bruto para acetato de etilo era de cerca de 0,2 : 1. A razão em volume de acetato de etilo para heptano é de 3 : 1. Embora os sólidos comecem a formar-se à temperatura de 40°C, agita-se a mistura e arrefece-se até 20 – 25°C no decurso de 2 horas e em seguida à temperatura de 0 – 5°C durante 4 horas. Filtra-se a mistura para isolar o produto e lava-se o frasco e os sólidos com 50 ml de acetato de etilo / heptano (1 : 1, v/v) e seca-se sob vazio formando-se assim um sólido branco (33 g., 78,5 % de rendimento, 97,7 de área % por HPLC). O sólido branco era um aminoálcool racémico de fórmula IIIa. Tipicamente, o rendimento após a recristalização encontra-se compreendido entre 55 e 70 % e pode isolar-se mais produto a partir do filtrado. Analisa-se o produto mediante HPLC e deve ser maior do que 95 de área % puro para utilização na fase de desdobramento e, senão, deve então repetir-se a recristalização.

Carrega-se um balão de três tubuladuras de 500 ml com 304 ml de metanol e ácido (+)-di-p-toluil-D-tartárico ou o seu mono-hidrato (maior do que 98 %) (30,6 g, 76 mmol 1,0 eq) e aquece-se à temperatura de 60 – 65°C com agitação. Adiciona-se de uma só vez o aminoálcool racémico (20,0 g, 76 mmol, 1,0 eq) à solução aquecida com agitação. O aquecimento é necessário para a formação do sal e a produção de uma solução homogênea. Arrefece-se então a solução até à temperatura ambiente no decurso de cerca de 1 hora e 30 minutos e mantém-se à temperatura ambiente (22°C) durante 4 horas e em seguida à temperatura de 0°C. Isola-se o sólido formado mediante filtração e enxagua-se o frasco e o bolo com

cerca de 30 ml de acetato de etilo. Seca-se então o sólido isolado sob vácuo para se obter 21,2 g de um sólido branco sob a forma do sal de tartarato (80 % ee a favor do isômero R, rendimento 42,7 % ou rendimento 85,4 % com base no isômero disponível). Determinou-se o ee por HPLC sobre a base livre, que se formou após neutralização com Na_2CO_3 a 5 % em peso na presença de acetato de etilo. A HPLC para a pureza óptica pode ser conduzida utilizando uma coluna sumiquiral OA 4900, 5 μ , 4,6 x 250 mm e uma fase móvel de 240 (hexano) : 140 (diclorometano) : 20 (metanol) : 1 (ácido trifluoroacético) e um comprimento de onda para a detecção UV de 280 nm. O ee da água mãe era de 69,3 % a favor do isômero S. Dissolve-se o sal de tartarato em 374 ml de metanol a refluxo. A concentração de sal em metanol era de cerca de 5,7 % p/v (a gama de concentração de sal é 5,5 – 6,0 % p/v em metanol). Arrefece-se a solução até à temperatura ambiente (22°C) durante 1,5 horas com agitação e agita-se à temperatura ambiente durante mais 4 – 5 horas. Arrefece-se em seguida a solução até à temperatura de 0°C durante 1 – 2 horas. Separaram-se os sólidos mediante filtração e lavaram-se com 25 ml de acetato de etilo e secaram-se à temperatura de 40°C a 28 polegadas de Hg durante 2 horas para se obter o sal de tartarato enriquecido (14,0 g, 99,1 % ee do isômero R, rendimento de 56 % com base no isômero disponível). O sal enriquecido era maior do que 90 % de área pura por HPLC. Isolou-se o sal enriquecido do filtrado mediante concentração até à secagem e dissolvendo o resíduo em metanol a refluxo para se obter uma solução a 5,0 – 5,5 % p/v que se arrefeceu à temperatura ambiente no decurso de 1,5 – 2 horas e agitou-se à temperatura ambiente durante 3 – 4 horas e à temperatura de 0°C durante 1 hora. Isolaram-se os sólidos conforme descrito anteriormente para se obter

um sal enriquecido com um rendimento 14 % maior do que 98 % ee. Reuniram-se os sólidos e transferiram-se para um balão ao qual se adicionaram-se 375 ml de acetato de etilo formando-se assim uma suspensão. Adicionaram-se 91,2 ml de uma solução de Na_2CO_3 (solução aquosa a 5 % em peso) à suspensão com agitação à temperatura ambiente (22 – 25°C) durante 30 minutos. A quantidade de solução de Na_2CO_3 utilizada representa dois equivalentes de Na_2CO_3 por cada equivalente de sal de tartarato. O pH da solução aquosa é de preferência de cerca de 9 – 10 (papel de pH ou medidor de pH), e se o pH for inferior a 9 deve adicionar-se mais carbonato de sódio à solução para se obter o pH preferido.

Aquece-se então a solução até cerca de 30°C e separa-se a fase aquosa. Lava-se a fase orgânica com 40 ml de uma solução de Na_2CO_3 (5 % em peso) e 28 ml de uma solução saturada de NaCl. Mantém-se a solução a cerca de 30°C para evitar a cristalização do aminoálcool livre a partir da solução de acetato de etilo. Segue-se a eliminação do ácido di-toluil-D-tartárico pela extracção com carbonato de sódio pelo método de HPLC descrito anteriormente. A quantidade de ácido tartárico que ficou deve ser igual a 0 % de área por HPLC e, se exceder esta quantidade, lava-se novamente a fase orgânica de preferência com uma solução de carbonato de sódio. Seca-se a fase orgânica com 10 g de Na_2SO_4 anidro, e concentra-se a solução orgânica até à secura o que proporciona a base livre sob a forma de um sólido branco. Dissolvem-se os sólidos brancos em 65 ml de acetato de etilo sob refluxo e arrefece-se em seguida até à temperatura ambiente no decurso de uma hora com agitação. Manteve-se a solução à temperatura ambiente (22 – 25°C) com agitação durante uma hora e em seguida à temperatura de 0°C durante 2 – 3

horas. Isola-se o sólido branco formado mediante filtração e seca-se à temperatura de 40°C (28 polegadas de Hg) durante 2 horas para se obter um aminoálcool enriquecido R-amino-álcool (5,0 g, rendimento superior a 87,7 %, maior do que 99 % ee, pureza química maior do que 99 % área).

Adicionou-se o R-amino-álcool (2,67 g, 10 mmol, 1,0 eq) a um balão de três tubuladuras de 100 ml seco à chama carregado previamente com 20 ml de etileno-glicol-dimetil-éter (DME) anidro, água menos do que 0,005 %, 99 +%). Realizaram-se esta reacção e todas as operações subsequentes sob atmosfera de azoto anidro ou de árgon e protegeram-se as soluções reaccionais e os produtos finais da luz. Adicionou-se gota a gota complexo de borano-sulfureto de dimetilo ($\text{BH}_3 \cdot \text{Me}_2\text{S}$) (10 M, grau Aldrich) 1,6 ml, 15 mmol, 1,6 eq) à suspensão anterior no decurso de 5 minutos com agitação. Libertou-se hidrogénio e a reacção tornou-se ligeiramente isotérmica (entre 25°C e cerca de 30°C). Aqueceu-se então até cerca de 55°C no decurso de 3 horas. Seguiu-se a reacção por HPLC e se após 3 horas de reacção o material inicial for ainda maior do que 0,3 % de área, prefere-se que se adicione uma quantidade adicional de 0,1 eq de $\text{BH}_3 \cdot \text{Me}_2\text{S}$ e aquece-se a solução até cerca de 55°C durante mais uma hora. Prefere-se que se a reacção não seja aquecida acima de 60°C visto que temperaturas superiores podem ter como resultado uma sobre-redução do produto. Logo que a reacção prosseguiu até ao ponto desejado, interrompeu-se o aquecimento e arrefeceu-se a solução até 5 – 10°C utilizando um banho de água gelada. Adicionou-se 40 ml de metanol a refluxo durante uma hora para destruir o borano em excesso por formação de trimetil-borano, libertando o albuterol produzido. Eliminaram-se 40 ml do solvente por destilação à temperatura

de 60 – 66°C/1 atm e em seguida adicionou-se mais 20 ml de metanol. Eliminaram-se por destilação mais 20 ml do solvente à temperatura de 60 – 66°C/1 atm. Eliminou-se o borato de metilo azeotropicamente com metanol a 60 – 66°C. Adicionaram-se então 70 ml de DME seguindo-se uma destilação do solvente até a temperatura atingir 85°C. Adicionaram-se mais cerca de 10 ml de DME à temperatura de 80 – 85°C para manter o volume do solvente a 40 – 45 ml durante a destilação. Eliminou-se o metanol residual azeotropicamente com DME. Adicionou-se lentamente mais DME a refluxo para impedir a precipitação de sólidos. O volume final de solvente é de preferência igual a cerca de 40 – 45 ml. Verificou-se a solução por HPLC: o complexo de boro (t_R 17,0 minutos) deve ser inferior a 0,4 da área por HPLC pois de outro modo deve adicionar-se mais DME e prosseguir-se a destilação. Em seguida, adicionam-se lentamente no decurso de 10 minutos 25 ml de ciclo-hexano para impedir a eliminação de óleo, a cerca de 80°C. Interrompe-se o aquecimento e arrefece-se a solução a cerca de 20 – 25°C (temperatura ambiente) no decurso de uma hora e então à temperatura de 0-5°C no decurso de uma hora e mantém-se a esta temperatura durante mais 3 horas com agitação. Arrefeceu-se lentamente a solução para impedir a libertação de óleo. Isolou-se o pó branco formado mediante filtração. Submeteram-se o frasco e os sólidos a lavagens duplas com 10 ml de ciclo-hexano e secaram-se os sólidos à temperatura de 50 – 60°C/ 28 polegadas de Hg durante 12 horas. Isto deu como resultado um pó branco, (R)-albuterol de fórmula IVa (peso 1,9 g, 80 % de rendimento, 98,4 % de área, 98 % ee).

EXEMPLO - 4

Dissolveu-se o composto racémico Ib (1,07 g, 3 mmol) e ácido (+)-D-di-p-toluiltartárico (D-DTTA) (1,21 g, 3 mmol) em 36 ml de metanol e aqueceu-se a refluxo durante 10 minutos. Arrefeceu-se então a solução resultante à temperatura ambiente e agitou-se durante cerca de 4 horas. Isolou-se um sólido branco formado mediante filtração e secou-se sob vazio para se obter o composto (R) IIb, o sal de ácido quiral do composto IIIb (0,83 g, 37,2 % de rendimento). Neutraliza-se o sal com Na_2CO_3 aquoso a 5 % em peso e extrai-se com acetato de etilo para se obter a forma (R) opticamente activa do composto Ic, a base livre do composto IIb, sob a forma de um sólido branco com 84,3 % ee. Determinou-se a pureza óptica (ee) mediante HPLC quiral (Coluna Sumichiral OA 4900, 5 μ , 4,6 x 250 mm; fase móvel : 240 (hexano) : 140 (diclorometano) : 20 (metanol) : 1 (ácido trifluoroacético) (vol); UV detecção : 280 nm).

EXEMPLO - 5

Dissolveu-se ácido (+)-D-dibenzoiltartárico (D-DBTA) (17,9 g, 50 mmol, 0,5 eq) em 200 ml de metanol com aquecimento a refluxo. Adicionou-se uma solução de composto Ib racémico (35,7 g, 100 mmol, 1,0 eq) em 200 ml de metanol à solução anterior no decurso de 5 a 10 minutos. Terminada a adição, formou-se rapidamente uma suspensão branca que se aquece a refluxo durante 2 horas. Arrefece-se então a suspensão branca à temperatura ambiente e agita-se durante a noite. Isola-se o sólido mediante filtração e seca-se sob vazio (20 % ee). Volta a suspender-se então o sólido em 600 ml de metanol a refluxo durante 2 horas e arrefece-se à temperatura ambiente e agita-se durante 4 horas. Isolam-se os sólidos

mediante filtração e secam-se sob vácuo à temperatura ambiente durante 2 horas para se obter um sal de ácido quiral, a forma (R) do composto IIb (23,8 g, 94,8 % ee). Trata-se então o sal (21,5 g, 40,1 mmol) com 100 g de Na₂CO₃ aquoso a 5 % em peso em 300 ml de acetato de etilo. Após separação de fases, lava-se a fase de acetato de etilo com 50 ml de cada vez de soluções saturadas aquosas de NaHCO₃ e NaCl e concentra-se até à secagem para se obter a base livre de composto IIb, forma (R) do composto Ib, sob a forma de um sólido branco. Recristaliza-se então a base livre bruta a partir de 15 ml de metanol e 30 ml de acetato de etilo para se obter a forma (R) purificada do composto IIIb sob a forma de um sólido branco (12,0 g, rendimento 37,2 % a partir do composto racémico Ia, 99,0 % ee e 99,9 % de pureza).

EXEMPLO - 6

Adiciona-se gota a gota no decurso de 30 minutos uma solução de BH₃-THF (1,0M em THF, 100 ml, 3,0 eq) à mistura da forma (R) do composto IIIb obtido no Exemplo - 2 (12,0 g, 33,3 mmol, 1,0 eq) e 50 ml de THF à temperatura ambiente sob atmosfera de azoto. Aquece-se a solução resultante a refluxo durante 23 horas e arrefece-se e extingue-se com 30 ml de metanol. Concentra-se a solução até cerca de 20 ml em volume e dilui-se com 250 ml de acetato de etilo. Agita-se a solução com 40 ml de Na₂CO₃ aquoso a 5 % em peso à temperatura ambiente durante 30 minutos. Após eliminação da camada aquosa, lava-se a fase orgânica com 40 ml cada de uma solução aquosa saturada de NaHCO₃ e NaCl e concentra-se até à secagem para se obter o (R)-4-benzil-albuterol bruto (composto IVb) sob a forma de uma espuma oleosa. Recristaliza-se então o 4-benzil-albuterol bruto a partir de 20

ml de acetato de etilo e 20 ml de n-heptano para se obter o (R)-4-benzil-albuterol puro sob a forma de um sólido branco (8,1 g, 73,8 % de rendimento, 99,4 % ee, 99,8 % de pureza).

EXEMPLO - 7

Agita-se uma mistura de (R)-4-benzil-albuterol a partir do Exemplo - 3 (6,6 g, 20 mmol) e Pd a 10 %/C (1,32 g) em 50 ml de etanol (desnaturado com 2-propanol a 5 % em volume) num hidrogenador de Parr sob 50 psi de hidrogênio à temperatura ambiente durante 2 a 3 horas. Elimina-se o catalisador mediante filtração e concentra-se o filtrado para se obter o (R)-albuterol bruto (composto IVa). Dissolve-se o albuterol bruto (20 mmol) em 20 ml de etanol e trata-se com HCl anidro em éter (1.0 M, 19 ml, 0,95 eq) a 0 – 5°C. Decorridos 30 minutos à temperatura ambiente, adicionam-se 20 ml de metil-t-butil-éter (MTBE) à mistura e agita-se a mistura resultante à temperatura ambiente durante 30 minutos e à temperatura de 0 – 5°C durante 2 horas. Isola-se o sólido branco cloridrato de (R)-albuterol (composto IVb) mediante filtração e recristaliza-se em 52 ml de etanol e 26 ml de MTBE para se obter o cloridrato de (R)-albuterol puro sob a forma de um pó branco (4,6 g, 83,5 % de rendimento, 99,6 % ee, 99,3 % de pureza).

EXEMPLO - 8

Dissolve-se o 4-benzil-albuterol racémico (composto Ic) (0,66 g, 2 mmol) e D-DTTA (0,81 g, 2 mmol) em 5 ml de acetato de etilo com aquecimento. Arrefece-se então a solução à temperatura ambiente e agita-se durante 4 horas. Isola-se o sólido branco resultante mediante filtração e seca-se sob vácuo para se obter a forma (R) do sal de ácido quiral, composto IIc (0,66 g, 46 % de rendimento,

75,9 % ee). Determina-se a pureza óptica (ee) sobre a base livre por HPLC tal como no Exemplo 4.

EXEMPLO - 9

Dissolve-se o 4-benzil-albuterol racémico (composto Ic) (0,66 g, 2 mmol) e (D-DBTA) (0,72 g, 2 mmol) em 4 ml de acetato de etilo com aquecimento a refluxo durante 10 minutos. Arrefece-se então a solução à temperatura ambiente e agita-se durante 3 horas. Isola-se o sólido resultante mediante filtração e seca-se para se obter a forma (R) do sal de ácido quiral, composto IIc (0,07 g, 50 % de rendimento, 83,5 % ee).

EXEMPLO - 10

Dissolve-se o 4-benzil-albuterol racémico (composto Ic) (0,66 g, 2 mmol) e (D-DBTA) (0,72 g, 2 mmol) em 3,3 ml de etanol a 95 %. Aquece-se a solução a refluxo durante 10 minutos e arrefece-se à temperatura ambiente e agita-se durante 7 horas após sementeira. Isola-se o sólido resultante mediante filtração e seca-se para se obter a forma (R) do sal de ácido quiral, composto IIc (0,30 g, 21,7 % de rendimento, 94,4 % ee).

EXEMPLO - 11

Adiciona-se D-DBTA (32,2 g, 90 mmol, 1,0 eq) a uma solução quente de 4-benzil-albuterol racémico (composto Ic) (29,6 g, 90 mmol) em 180 ml de etanol desnaturado anidro (tipo 3A, desnaturado com 2-propanol a 5 % em volume). Aquece-se a solução resultante a refluxo durante 15 minutos e arrefece-se à temperatura ambiente no decurso de 40 minutos e semeia-se com sal de (R)-4-benzil-albuterol D-DBTA 99 % ee (composto IIc). Arrefece-se a mistura até 5-10°C

e agita-se durante uma hora. Isola-se o sólido branco mediante filtração e seca-se à temperatura de 40°C e 28 polegadas de Hg durante 1 hora para se obter o sal de (R)-4-benzil-albuterol D-DBTA (composto IIc) (31,8 g, 50 % de rendimento, 83,6 % ee). Volta a dissolver-se o sólido em 240 ml de etanol a 55 – 60°C e arrefece-se a solução à temperatura ambiente e agita-se à temperatura ambiente durante 2 horas e à temperatura de 0-5°C durante 1 hora. Isola-se o sólido resultante mediante filtração e seca-se à temperatura de 40°C e 28 polegadas de Hg durante 2 horas como sal de (R)-4-benzil-albuterol D-DBTA (22,9 g, 37,1 % de rendimento, 99,3 % ee). Trata-se então o sal (22,9 g) com 204 ml de uma solução aquosa de Na₂CO₃ a 5 % em peso em 570 ml de acetato de etilo. Processa-se o sólido e a recristalização a partir de 30 ml de acetato de etilo e 30 ml de n-heptano proporciona a base livre opticamente pura do (R)-4-benzil-albuterol (composto IVb) sob a forma de um pó branco (10,1 g, rendimento 34,1 % a partir do composto Ic racêmico, 99,6 % ee e 99,8 % de pureza).

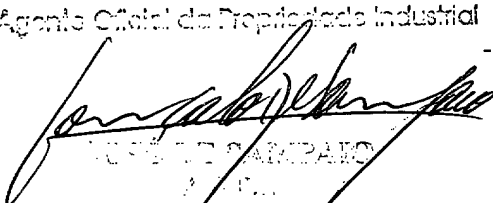
EXEMPLO 12

Agita-se uma mistura de (R)-4-benzil-albuterol sob a forma de base livre (composto IVb) a partir do Exemplo 8 (3,2 g, 9,73 mmol) e Pd a 10 %/C (0,64 g) em 24 ml de etanol (desnaturado com 2-propanol a 5 % em volume) num hidrogenador de Parr sob 50 psi de hidrogénio à temperatura ambiente durante 3 horas. Elimina-se o catalisador mediante filtração e concentra-se o filtrado até cerca de 9 ml em volume contendo (R)-albuterol bruto (composto IVa) e trata-se com HCl anidro em éter (1,0 M, 9,5 ml, 0,98 eq) a 0-5°C. Decorridos 30 minutos à temperatura ambiente, adicionam-se 9 ml de MTBE à mistura e agita-se a mistura

resultante à temperatura ambiente durante 30 minutos e à temperatura de 0-5°C durante 2 horas. Isola-se o sólido branco do cloridrato de (R)-albuterol mediante filtração e recristaliza-se a partir de 25 ml de etanol e 12,5 ml de MTBE para se obter o cloridrato de (R)-albuterol puro (composto Vb) sob a forma de um pó branco (2,17 g, 80,9 % de rendimento, 99,6 % de pureza).

Embora a invenção tenha sido particularmente ilustrada e descrita com referência a formas de realização preferidas da mesma, será óbvio para os especialistas na matéria que podem ser introduzidas na mesma alterações na forma e nos pormenores sem que se verifique qualquer afastamento do espírito do âmbito da invenção.

Lisboa, 7 de Setembro de 2000

121
© Agente Oficial da Propriedade Industrial

JOSÉ CARAPATO
Advogado
Rua da Restauração, 140-142
1050-150 LISBOA

REIVINDICAÇÕES

1. Processo para a preparação de um enantiómero individual do composto 5-[2-[(1,1-dimetiletil)-amino]-1-hidroxietil]-2-hidroxibenzoato de metilo que compreende as fases de :

- (a) dissolver uma mistura de enantiómeros de 5-[2-[(1,1-dimetiletil)-amino]-1-hidroxietil]-2-hidroxi-benzoato de metilo e um ácido quirál escolhido de entre o grupo que consiste em ácido (-)-di-toluil-L-tartárico e ácido (+)-di-toluil-D-tartárico em metanol por aquecimento para formar uma solução;
- (b) deixar arrefecer a referida solução, pelo que cristaliza um sal de principalmente um estereoisómero;
- (c) separar o referido sal a partir da referida solução;
- (d) recrystalizar o referido sal a partir de metanol, pelo que se obtém um sal diastereomérico, tendo mais do que 90 % ee de um enantiómero de 5-[2-[(1,1-dimetiletil)-amino]-1-hidroxietil]-2-hidroxibenzoato de metilo;
- (e) separar o referido sal diastereomérico a partir do solvente metanólico; e
- (f) libertar o referido enantiómero de 5-[2-[(1,1-dimetiletil)-amino]-1-hidroxietil]-2-hidroxibenzoato de metilo a partir do sal diastereomérico por tratamento com uma base.

2. Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo facto de se utilizar o enantiómero obtido para se preparar o albuterol opticamente puro pelas fases adicionais que consistem em :

- (g) reduzir o referido enantiómero libertado de 5-[2-[(1,1-dimetiletil)-amino]-1-

-hidroxietil]-2-hidroxibenzoato de metilo formando-se assim o albuterol opticamente puro.

3. Processo de acordo com a reivindicação 2, caracterizado pelo facto de se reduzir o referido enantiómero de 5-[2-[(1,1-dimetiletil)-amino]-1-hidroxietil]-2-hidroxibenzoato de metilo com ou borano-sulfureto de metilo ou hidreto de alumínio e lítio.

4. Processo de acordo com uma qualquer das reivindicações 1 a 3, caracterizado pelo facto de se obter a referida mistura de enantiómeros de 5-[2-[(1,1-dimetiletil)-amino]-1-hidroxietil]-2-hidroxibenzoato de metilo através das fases que consistem em :

- (a) fazer reagir 5-acetilsalicilato de metilo com brometo de hidrogénio em dimetil-sulfóxido, formando-se assim um ceto-aldeído;
- (b) fazer reagir o referido ceto-aldeído com terc-butilamina, formando-se assim uma α -iminocetona; e
- (c) reduzir a referida α -iminocetona para se obter o 5-[2-[(1,1-dimetiletil)-amino]-1-hidroxietil]-2-hidroxibenzoato de metilo.

5. Processo de acordo com a reivindicação 4, caracterizado pelo facto de se reduzir a referida α -iminocetona com um agente redutor de hidreto.

6. Processo de acordo com a reivindicação 5, caracterizado pelo facto de se escolher o referido agente redutor de hidreto a partir de boro-hidreto de sódio, cianoboro-hidreto de sódio e triacetoxiboro-hidreto de sódio.

7. Processo de acordo com a reivindicação 4, caracterizado pelo facto de se reduzir a referida α -iminocetona mediante hidrogenação catalítica.

8. Processo de acordo com a reivindicação 7, caracterizado pelo facto de se realizar a referida hidrogenação catalítica sobre um catalisador de metal nobre heterogéneo.

9. Processo de acordo com a reivindicação 8, caracterizado pelo facto de se escolher o catalisador de metal nobre de entre Pd/C, Pt/C e PtO₂.

10. Processo para a preparação de um enantiómero individual útil como um precursor para o albuterol, que compreende :

proporcionar uma mistura de enantiómeros;

escolher um ácido quiral a partir de ácido (-)-di-toluil-L-tartárico, ácido (-)-di-toluil-D-tartárico, ácido(-)-di-benzoil-L-tartárico e ácido (+)-di-benzoil-D-tartárico;

dissolver a referida mistura de enantiómeros e o ácido quiral escolhido em metanol, etanol ou uma mistura dos dois por aquecimento para formar uma solução;

deixar arrefecer a referida solução, pelo que cristaliza um sal de principalmente um enantiómero;

separar o referido sal da referida solução; e

libertar o enantiómero do referido sal por tratamento com uma base;

em que a mistura de enantiómeros é escolhida de entre ou

(a) uma mistura de enantiómeros de 5-[2-[(1,1-dimetiletil)-amino]-1-hidroxietil]-2-(fenilmetoxi)-benzoato de metilo; ou

(b) uma mistura de enantiómeros de α -[(1,1-dimetiletil)-amino]-metil]-4-(fenilmetoxi)-1,3-benzenodimetanol (4-benzil-albuterol racémico).

11. Processo de acordo com a reivindicação 10, caracterizado pelo facto de se desproteger o enantiómero assim obtido por eliminação do grupo protector do

radical benzilo e, no caso de (a) se reduzir primeiramente o éster benzoato de metilo a 4-benzil-albuterol, se desproteger então para isolar um enantiómero individual de albuterol.

12. Processo de acordo com a reivindicação 11, caracterizado pelo facto de se conseguir a redução utilizando um complexo de borano.

13. Processo de acordo com a reivindicação 11 ou a reivindicação 12, caracterizado pelo acto de se desbenzilar o referido enantiómero por hidrogenação catalítica.

14. Processo de acordo com a reivindicação 11, caracterizado pelo facto de compreender ainda a formação de uma suspensão do referido sal em metanol, etanol ou uma mistura dos dois, o aquecimento a refluxo da referida suspensão e deixar arrefecer a referida suspensão pelo que cristaliza um sal de principalmente um enantiómero.

15. Processo de acordo com a reivindicação 10, caracterizado pelo facto de após a separação do referido sal a partir da referida solução, e antes da sua libertação por tratamento com uma base, se recrystalizar o sal a partir do solvente alcoólico, pelo que se obtém um sal diastereomérico tendo mais do que 90 % ee do enantiómero objecto que é assim obtido; e de se separar o referido sal diastereomérico a partir do solvente alcoólico.

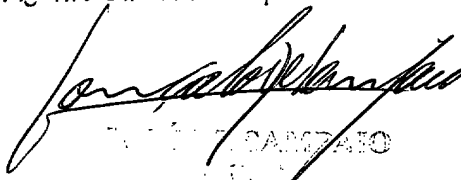
16. Processo de acordo com uma qualquer das reivindicações 1, 2, 10 ou 15, caracterizado pelo facto de o referido ácido quiral ser o ácido (+)-ditoluil-D-tartárico e o referido enantiómero ser o enantiómero (R).

17. Processo de acordo com a reivindicação 10 ou a reivindicação 15,

caracterizado pelo facto de o referido ácido quiral ser o ácido (+)-ditoluil-D-tartárico e o referido enantiómero ser o enantiómero R.

18. Processo de acordo com a reivindicação 15, caracterizado pelo facto de o referido ácido quiral ser o ácido (+)-ditoluil-D-tartárico, o referido solvente ser o etanol e o referido enantiómero ser o enantiómero R.

Lisboa, 7 de Setembro de 2000

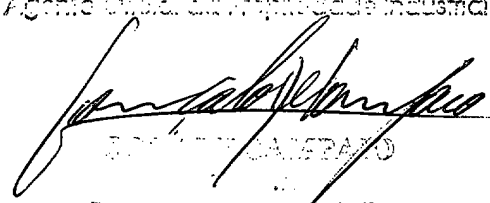
Rel' O Agente Oficial da Propriedade Industrial

JOÃO CARLOS CAMARÃO
Advogado
Rua da Restauração, 121, r/c-Brt.
1200-020 LISBOA

RESUMO

“PREPARAÇÃO ENANTIO-SELECTIVA DE ALBUTEROL OPTICAMENTE PURO”

A presente invenção diz respeito a um processo para a preparação de albuterol mediante desdobramento de uma mistura de enantiómeros de 5-[2-[(1,1-dimetiletil)-amino]-1-hidroxietil]-2-hidroxibenzoato utilizando ácido di-toluil-tartárico. A invenção refere-se ainda a um processo para a preparação de albuterol pelo desdobramento de uma mistura de enantiómeros de 5-[2-[(1,1-dimetiletil)-amino]-1-hidroxietil]-2-(fenilmetoxi)-benzoato de metilo ou α -[[[(1,1-dimetiletil)-amino]-metil]-4-(fenilmetoxi)-1,3-benzenodimetanol utilizando um ácido quiral tal como ácido (+/-)-di-toluiltartárico ou ácido (+/-)-di-benzoiltartárico.

Lisboa, 7 de Setembro de 2000

 O Agente Oficial da Propriedade Industrial

JOÃO V. CALEPANO
Eng.º de Engenharia de Química
Lisboa