



INSTITUTO NACIONAL
DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL

(11) Número de Publicação: PT 102292 B

(51) Classificação Internacional: (Ed. 7)
C07D501/22 A

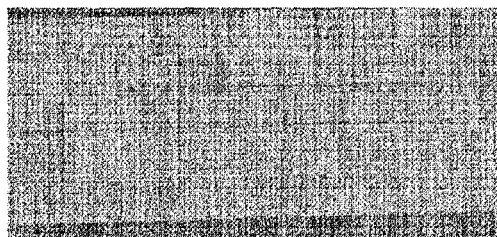
(12) FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO

(22) Data de depósito: 1999.04.26	(73) Titular(es): J.K. DRUGS & PHARMACEUTICALS LTD. KASTURI BUILDING, 3RD FLOOR, JAMSHEDJI, TATA ROAD MUMBAI 400020 IN
(30) Prioridade: 1999.01.29 IN 99BO 7	
(43) Data de publicação do pedido: 2000.02.29	(72) Inventor(es): ANIL KUMAR SHARMA BALDEV RAJ MADHURESH KUMAR SETHI, DR. DEBASHIS DAS IN IN IN IN
(45) Data e BPI da concessão: 02-Jan 2001.02.23	(74) Mandatário(s): LUDGERO SOUSA DA SILVA LOURENÇO AV. ANTÔNIO AUGUSTO DE AGUIAR 80 R/C-ESQ. 1050 LISBOA PT

(54) Epígrafe: PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DO ÁCIDO 7-BETA-[(Z)-(2)-AMINOTIAZOL-4-IL)-2-(METOXCARBONILMETOXIIMINO)ACETAMIDO]-3-VINIL-3-CEFEME-4-CARBOXÍLICO PARA UTILIZAÇÃO NA PREPARAÇÃO DE CEFIXIMA

(57) Resumo:

PREPARAÇÃO DE CEFIXIMA; CEFIXIMA; ÉTER AROMÁTICO; ÁCIDO SULFÔNICO ORGÂNICO ALIFÁTICO; ÁCIDO ORGÂNICO ALIFÁTICO



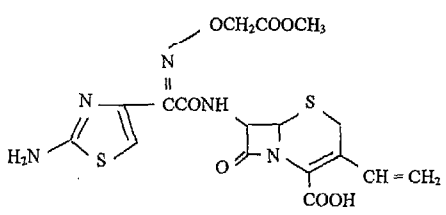


INSTITUTO NACIONAL DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL

DIRECÇÃO DE SERVIÇOS DE PATENTES

CAMPO DAS CEBOLAS, 1100 LISBOA
TEL.: 888 51 51 / 2 / 3 LINHA AZUL 888 10 78
TELEFAX: 87 53 08

FOLHA DO RESUMO

PAT. INV.	MOD. UTI.	MOD. IND.	DES. IND.	TOP. SEMIC.	Classificação Internacional (51)
☐	☐	☐	☐	☐	
N.º 102292 (11) Data do pedido: 99/04/26 (22)					
Requerente(s) (71) : (Nome e Morada) Código Postal [] [] [] [] J. K. DRUGS & PHARMACEUTICALS LTD., indiana, industrial e comercial, com sede em Kasturi Building, 3rd Floor, Jamshedji, Tata Road, Mumbai - 400020, India.					
Inventores (72) : Anil Kumar Sharma, Dr. Baldev Raj, Dr. Madhuresh Kumar Sethi e Debashis Das, indianos, todos com domicílio em Kasturi Building 3rd Floor, Jamshedji, Tata Road, Mumbai - 400020, India.					
Reivindicação de prioridade(s) (30)					Figura (para interpretação do resumo)
Data do pedido	País de Origem		N.º de pedido		
29.01.1999	INDIA		74/BOM/1999		
Epigrafe: (54)					
"PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DO ÁCIDO 7-β-[(Z)-(2-AMINOTIAZOL-4-IL)-2-(METOXCARBONILMETOXIIMINO)ACETAMIDO]-3-VINIL-3-CEFEME-4-CARBOXÍLICO PARA UTILIZAÇÃO NA PREPARAÇÃO DE CEFIXIMA"					
Resumo: (máx. 150 palavras) (57)					
O presente invento proporciona um processo para a preparação do ácido 7-β-[(z)-(2-aminotiazol-4-il)-2-(metoxycarbonilmetoxiimino)acetamido]-3-vinil-3-cefeme-4-carboxílico para utilização na preparação de cefixima, caracterizado por compreender:  Fórmula I					

NÃO PREENCHER AS ZONAS SOMBREADAS



INSTITUTO NACIONAL DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL

DIRECÇÃO DE SERVIÇOS DE PATENTES

CAMPO DAS CEBOLAS, 1100 LISBOA
TEL.: 888 51 51 / 2 / 3 LINHA AZUL 888 10 78
TELEFAX: 87 53 08

FOLHA DO RESUMO (Continuação)

PAT. INV. ☐ MOD. UTI. ☐ MOD. IND. ☐ DES. IND. ☐ TOP. SEMIC. ☐

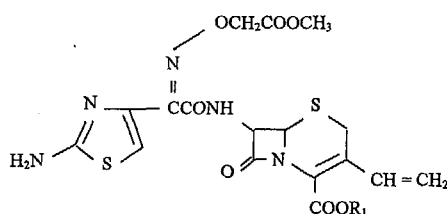
Classificação Internacional (51)

N.º _____ (11) DATA DO PEDIDO ____ / ____ / ____ (22)

Resumo (continuação) (57)

(2)

.../...



Fórmula II

em que $R_1 = -CHPh_2$ ou $-CH_2-C_6H_4-OCH_3$

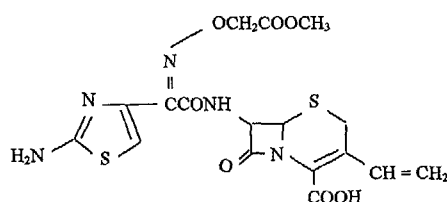
- a desesterificação do composto de fórmula II em hidrocarboneto halogenado alifático utilizando éter aromático, ácido sulfónico orgânico alifático e ácido orgânico alifático, como aqui descrito, na proporção de 1:0,5-5:0,1-2:1-5, a -10 até $+10^\circ C$,
- a extracção da massa reaccional numa mistura de carbonato de alcali aquoso e ésteres alifáticos, como aqui descrito, na proporção de 1-2:2-1,
- o tratamento com carvão da fase aquosa e o isolamento do composto de fórmula I a pH 2,0 até 3,0 por acidificação da referida fase aquosa com ácido mineral.

NÃO PREENCHER AS ZONAS SOMBRADAS

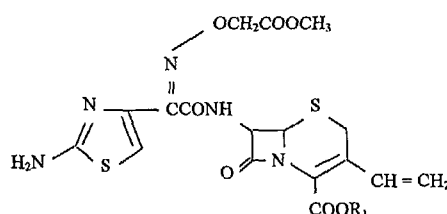
D E S C R I Ç Ã O

“PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DO ÁCIDO 7-β-[(Z)-(2-AMINOTIAZOL-4-IL)-2-(METOXCARBONILMETOXIIMINO)-ACETAMIDO]-3-VINIL-3-CEFEME-4-CARBOXILICO PARA UTILIZAÇÃO NA PREPARAÇÃO DE CEFIXIMA”

O presente invento refere-se a um processo para a preparação do ácido 7-β-[(z)-(2-aminotiazol-4-il)-2-(metoxycarbonilmetoxiimino)acetamido]-3-vinil-3-cefeme-4-carboxílico para utilização na preparação de cefixima



Fórmula I



Fórmula II

em que $R_1 = -CHPh_2, -CH_2-C_6H_4-OCH_3$.

ANTECEDENTES

H. Yamanaka *et al.*, J. Antibiotic, (1985), 38(12), 1738-51, EP 30630 descreveram o processo para a preparação do composto de fórmula I pela desesterificação do éster 4-carboxílico do composto de fórmula II com ácido trifluoroacético/anisol, por isolamento de um intermediário utilizando éteres de baixa solubilização tais como éter diisopropílico. Tal proporciona o produto em bruto do composto de fórmula I que requiere purificação por cromatografia em coluna.

A WO 95/33753 descreve o processo no qual a desesterificação é realizada por tricloreto de alumínio/anisol e o produto obtido é purifi-

cado por resina Amberlite XAD-40.

Estes processos têm desvantagens tais como o complexo intermédio formado pelo éter diisopropílico que também precipita as impurezas juntamente com o produto devido ao baixo efeito solubilizante do éter diisopropílico e que requiere assim a purificação por cromatografia em coluna.

O objectivo deste invento é o de ultrapassar as desvantagens acima mencionadas e de obter o composto de fórmula I com boa qualidade e pureza, sem cromatografia em coluna.

Para se obter o referido objectivo, este invento proporciona um processo para a preparação do ácido 7- β -[(z)-(2-aminotiazol-4-il)-2-(metoxycarbonilmetoxiimino)acetamido]-3-vinil-3-cefeme-4-carboxílico de fórmula I para utilização na preparação de cefixima, caracterizado por compreender:

- a desesterificação do composto de fórmula II em hidrocarboneto halogenado alifático utilizando éter aromático, ácido sulfónico orgânico alifático e ácido orgânico alifático, como aqui descrito, na proporção de 1:0,5-5:0,1-2:1-5, a -10 até +10°C,
- a extracção da massa reaccional numa mistura de carbonato de alcali aquoso e ésteres alifáticos, como aqui descrito, na proporção de 1-2:2-1,
- o tratamento com carvão da fase aquosa e o isolamento do composto de fórmula I a pH 2,0 até 3,0 por acidificação da referida fase aquosa com ácido mineral.

O hidrocarboneto halogenado alifático utilizado na desesterificação é de preferência cloreto de metileno. A desesterificação é realizada de preferência a uma temperatura de 0 a +2°C.

O éter aromático, o ácido sulfónico orgânico alifático e o ácido orgânico alifático utilizados na desesterificação são de preferência anisol, ácido metanossulfónico e ácido fórmico, preferivelmente na proporção de

1:1:0,35:3,5 relativamente ao composto de fórmula II.

O carbonato de alcali utilizado é de preferência carbonato de sódio e o éster alifático utilizado é acetato de etilo.

A proporção de carbonato de alcali aquoso e acetato de etilo utilizada é de preferência 2:1,5. O ácido mineral utilizado na acidificação da referida fase aquosa é de preferência HCl.

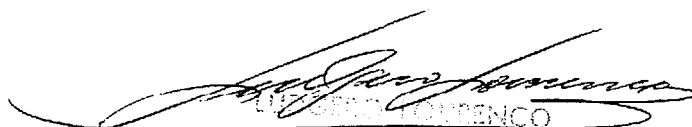
O isolamento do composto de fórmula I é realizado de preferência a pH 2,3.

O invento será agora descrito com referência ao exemplo seguinte:

EXEMPLO:

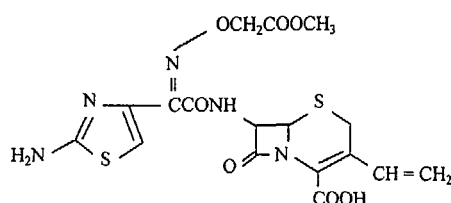
O composto de fórmula II ($R_1 = -CHPh_2$) (100 g, 0,158 mole) é dissolvido em cloreto de metileno (600 ml) e arrefecido a $-15^{\circ}C$. Adiciona-se anisol (100 g, 0,81 mole) e ácido metanossulfónico (35 g, 0,364 mole) seguidos pela adição lenta de ácido fórmico (402 g, 8,74 mole) mantendo-se a temperatura entre 0 a $+2^{\circ}C$. A mistura reaccional, após agitação durante cerca de 2 horas a esta temperatura, é vertida numa mistura de solução de carbonato de sódio (25% p/v, 2,0 l) e acetato de etilo (1,5 l) a $0^{\circ}C$. Após agitação durante cerca de 0,5 hora, as fases assim formadas são separadas. A fase aquosa foi tratada com carvão e acidificada a pH 2,3 por HCl a 10%, para se obter 70 g (94,5%) do composto de fórmula I. Pureza por HPLC 99% da área, p.f. $178-182^{\circ}C$. IV (nujol) 3246, 1748, 1714, 1660 cm^{-1} .

Lisboa, 26 de Abril de 1999

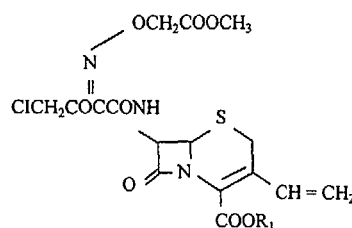

LUÍS CARLOS LOURENÇO
F.º 100000
Agente Cl.º de Prop. Industrial
Av. Ant. Aug. de Aguiar, 80-170 Esq.
1050 LISBOA

REIVINDICAÇÕES

1. Processo para a preparação do ácido 7-β-[(z)-(2-aminotiazol-4-il)-2-(metoxycarbonilmetoxiimino)acetamido]-3-vinil-3-cefeme-4-carboxílico pa-ra utilização na preparação de cefixima, caracterizado por compreender:



Fórmula I



Fórmula II

em que R₁ = -CHPh₂, -CH₂-C₆H₄-OCH₃

- a desesterificação do composto de fórmula II em hidrocarboneto halogenado alifático utilizando éter aromático, ácido sulfônico orgânico alifático e ácido orgânico alifático, como aqui descrito, na proporção de 1:0,5-5:0,1-2:1-5, a -10 até +10°C,
- a extracção da massa reaccional numa mistura de carbonato de alcali aquoso e ésteres alifáticos, como aqui descrito, na proporção de 1-2:2-1,
- o tratamento com carvão da fase aquosa e o isolamento do composto de fórmula I a pH 2,0 até 3,0 por acidificação da referida fase aquosa com ácido mineral.

2. Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por o hidrocarboneto halogenado alifático utilizado na desesterificação ser de preferência cloreto de metileno.

3. Processo de acordo com as reivindicações 1 e 2, caracterizado por

a desesterificação ser realizada de preferência a uma temperatura de 0 a +2°C.

4. Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por o éter aromático, ácido sulfónico orgânico alifático e ácido orgânico alifático utilizados na desesterificação serem de preferência anisol, ácido metanossulfónico e ácido fórmico, preferivelmente na proporção de 1:1:0,35:3,5 relativamente ao composto de fórmula II.

5. Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por o éster alifático utilizado ser acetato de etilo.

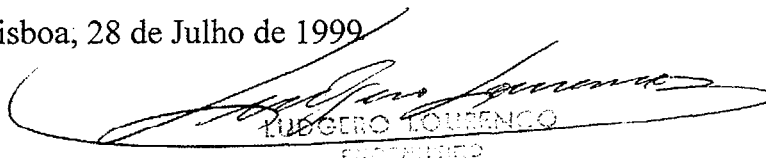
6. Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por o ácido mineral utilizado na acidificação da referida fase aquosa ser de preferência HCl.

7. Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por a proporção de carbonato de alcali aquoso e acetato de etilo utilizada ser de preferência 2:1,5.

8. Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por o carbonato de alcali utilizado ser de preferência carbonato de sódio.

9. Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por o isolamento do composto da fórmula 1 ser realizado de preferência a pH 2,3.

Lisboa, 28 de Julho de 1999



EUGÉNIO LOURENÇO

Agente Oficial da Propriedade Industrial
Av. Ant. Aug. de Aguiar, 60-r/c Esq
1050 LISBOA