



MINISTERO DELLO SVILUPPO ECONOMICO  
DIREZIONE GENERALE PER LA TUTELA DELLA PROPRIETA' INDUSTRIALE  
UFFICIO ITALIANO BREVETTI E MARCHI

# UIBM

<b>DOMANDA NUMERO</b>	<b>101994900408965</b>
<b>Data Deposito</b>	<b>15/12/1994</b>
<b>Data Pubblicazione</b>	<b>15/06/1996</b>

<b>Priorità</b>	3875/93
<b>Nazione Priorità</b>	CH
<b>Data Deposito Priorità</b>	

<b>Sezione</b>	<b>Classe</b>	<b>Sottoclasse</b>	<b>Gruppo</b>	<b>Sottogruppo</b>
C	07	C		

Titolo

PROCEDIMENTO PER LA PRODUZIONE DI UN ENANTIOMERO OTTICAMENTE PURO DI FORMOTEROLO
--

RM94 A 000808

SIB 90607

Case 4-19816/A

FD 4.4 (RS)HPW/AP

DESCRIZIONE dell'invenzione industriale dal  
titolo:

"PROCEDIMENTO PER LA PRODUZIONE DI UN ENANTIOMERO  
OTTICAMENTE PURO DI FORMOTEROLO"

della ditta svizzera CIBA-GEIGY AG  
con sede in BASEL (SVIZZERA)

- - - - -  
DESCRIZIONE

Oggetto dell'invenzione è un procedimento nuovo, vantaggioso per la produzione dell'enantiomero R,R otticamente puro di formoterolo. Formoterolo: N-[2-idrossi-5-(1-idrossi-2-((2-(4-metossifenil)-1-metiletil)-ammino)-etil)-fenil]-formammide come pure il fumarato di questo composto, vedere Merck Index, undicesima edizione Nr. 4159, appartiene al gruppo delle sostanze attive selettive,  $\beta_2$ -simpatomimetiche che dilatano i bronchi i quali sono impiegabili come antiastmatici. Forme di somministrazione particolarmente idonee sono preferibilmente aerosol per inalazione. Un prodotto commerciale noto è l'aerosol a dosaggio

Foradil<sup>(R)</sup> (Ciba), il quale è acquistabile in numerosi paesi.

In Chem. Pharm. Bull. 26, No. 4, 1123-1129 (1978), è descritta la coppia enantiomerica (R,R), (S,S) di formoterolo nonché la sua separazione in due enantiomeri otticamente puri e in due diastereomeri. In Chirality 3:443-450 (1991) è descritta la azione migliorata dell'enantiomero R,R nei confronti dell'enantiomero S,S. In generale per beta-simpatomimetici chirali si presume che soltanto un antipodo otticamente puro di una coppia di enantiomeri sia efficace. L'altro antipodo della coppia di enantiomeri di volta in volta è o inefficace oppure può persino provocare azioni collaterali, vedere a tale proposito anche TiPS, giugno 1992 [vol. 13], pagg. 231-232. La produzione dell'enantiomero R,R con elevata purezza ottica ha luogo con resa limitata attraverso più passaggi di sintesi da effettuare in maniera complicata e perciò costosa, con l'impiego di materiali di partenza chirali e di prodotti intermedi.

Alla base della presente invenzione sta il compito di approntare, per l'enantiomero R,R della base libera di formoterolo, un procedimento di

produzione semplificato e migliorato e perciò favorevole come costi con resa aumentata e con purezza in prodotto otticamente puro particolarmente elevata.

Questo compito viene sorprendentemente risolto per mezzo della presente invenzione, la quale riguarda un procedimento per la produzione di (R,R)-N-[2-idrossi-5-(1-idrossi-2-((2-(4-metossifenil)-1-metiletil)-ammino)-etil)-fenil]-formammide otticamente pura e del fumarato di questo composto. Il procedimento è caratterizzato dal fatto che il miscuglio racemico oppure il miscuglio di diastereomeri del composto libero in una fase mobile contenente un solvente non polare ed eventualmente un altro solvente polare, protico oppure aprotico viene separato per via cromatografica su una fase stazionaria chirale costituita da un polisaccaride, il cui gruppo ossidrilico libero è derivatizzato mediante il gruppo 4-metilbenzoilico, ed eventualmente su un materiale di supporto inerte, e dall'eluato della fase mobile viene isolato il composto R,R-otticamente puro e trasformato nel fumarato.

Un vantaggio essenziale di questo procedimento si basa sulla sua combinazione con

procedimenti di produzione noti favorevoli come costi di formoterolo racemico. Il formoterolo racemico viene prodotto nella maniera di per sè nota e questo viene sottoposto successivamente al procedimento di separazione cromatografica secondo l'invenzione. In un passaggio di procedimento il miscuglio racemico di formoterolo viene separato negli enantiomeri otticamente puri. Non è necessaria alcuna complicata sintesi di prodotti intermedi otticamente puri.

I concetti e denominazioni impiegati nella descrizione della presente invenzione, vengono preferibilmente definiti come segue:

il concetto "otticamente puro", per una sostanza definita, che presenta almeno un centro di chiralità, indica un contenuto di più di 95% in peso, preferibilmente più di 99%, in modo particolare più di 99,9% di un antipodo con configurazione definita, ad esempio conformemente alle regole di sequenza note secondo Kahn, Ingold, Prelog.

Il concetto "miscuglio racemico", per una sostanza definita, che presenta almeno un centro di chiralità, indica un miscuglio circa 1:1 di due antipodi con configurazione definita.

Il concetto "miscuglio di diastereomeri", per una sostanza definita, che presenta almeno due centri di chiralità, per quanto riguarda un centro di chiralità, indica una configurazione definita, nel qual caso la configurazione è racemica nei riguardi dell'altro centro di chiralità.

Il concetto "fase mobile" definisce un solvente oppure un miscuglio di solventi in cui è disciolto il miscuglio racemico, che si separa negli antipodi otticamente puri, oppure un miscuglio di diastereomeri di formoterolo. Come fase mobile è però impiegabile anche un gas inerte, ad esempio argo, se si impiega il procedimento della gascromatografica preparativa.

Come solventi per la fase mobile sono idonei miscugli di un solvente non polare con un solvente polare, aprotico oppure protico.

Solventi non polari idonei sono ad esempio n-pentano, isoottano, etere di petrolio, n-esano, n-eptano, cicloesano, ciclopentano, etere di isopropilico, cicloesene, dimetossietano oppure etere dietilico.

Solventi polari, aprotici oppure protici, idonei sono ad esempio alcool amilico,

acetonitrile, i-propanolo, n-propanolo, n- oppure terz-butanolo, etanolo, metanolo, glicole etilenico, acido acetico oppure acqua.

Sono preferiti miscugli di un solvente non polare, come n-pentano, isoottano, etere di petrolio, n-esano, n-eptano, cicloesano oppure ciclopentano, con un solvente polare protico, come i-propanolo oppure etanolo.

Particolarmente preferiti i miscugli di n-esano oppure n-eptano con etanolo oppure di n-esano oppure n-eptano con n-isopropanolo.

Il concetto "separazione cromatografica" definisce procedimenti di separazione noti di miscugli di sostanze, i quali sono disciolti nella fase mobile. Mediante assorbimento oppure reazione chimica su una fase stazionaria, per la relativa sostanza si imposta un equilibrio, il quale causa tempi di ritenzione caratteristici per la sostanza da separare.

Procedimenti di separazione cromatografici idonei sono noti sotto i concetti quali cromatografia per assorbimento, ad esempio cromatografia su colonna oppure cromatografia per adsorbimento su resine adsorbenti, cromatografia su carta, cromatografia su strato sottile oppure

gascromatografia preparativa.

Sono particolarmente preferiti i procedimenti di separazione per cromatografia noti sotto la denominazione HPLC (High Performance Liquid Chromatography) e SMBA (Simulated Moving Bed Adsorption). In tal caso viene impiegata una fase stazionaria chirale, la quale è costituita da un polisaccaride, i cui gruppi ossidrilici liberi sono derivatizzati mediante il gruppo 4-metilbenzoiilico. Con questo polisaccaride può venire rivestito un materiale di supporto inerte.

Materiale di supporto inerte, idoneo per la fase stazionaria chirale, è polistirene preferibilmente macroporoso, ad esempio reticolato, poliacrilammide, poliacrilato, quarzo, farina fossile, ossido di alluminio, xerogel di silicato di alluminio, silicato di magnesio acido, ossido di magnesio, ossido di titanio oppure caolino. E' preferita farina fossile.

La grossezza dei grani del materiale di supporto inerte, è variabile entro ampi limiti, ad esempio da circa 1  $\mu\text{m}$  fino a 1 mm, preferibilmente circa 1 fino a 300  $\mu\text{m}$ . Questo è preferibilmente poroso con una ampiezza media dei pori di circa  $1,0 \times 10^{-8}$  m fino a  $1,0 \times 10^{-6}$  m.

Il rivestimento del materiale di supporto inerte con il polisaccaride derivatizzato ha luogo in maniera di per sè nota, trattando ad esempio una soluzione del polisaccaride derivatizzato in un solvente organico, ad esempio etanolo oppure in un miscuglio di cloruro di metilene-tetraidrofurano, con il materiale di supporto inerte, ad esempio gel di silice macroporoso, ed evaporando il solvente. Sono noti numerosi altri procedimenti, ad esempio trattamento nel reattore a strato fluidizzato, spruzzamento, precipitazione, ecc. Il gel di silice macroporoso può venire attivato in precedenza mediante reazione con 3-amminopropil-trietossisilano, disciolto in benzene.

Il polisaccaride può venire derivatizzato ad esempio mediante reazione con cloruro di 4-metilbenzoile. E' particolarmente idonea la cellulosa del tipo Avicel <sup>(R)</sup> (Merck).

Come polisaccaridi derivatizzabili sono idonei polisaccaridi naturali otticamente attivi oppure chimicamente modificati, ad esempio cellulosa microcristallina oppure nativa, cascami di semi di cotone oppure cellulosa da fibre vegetali come cotone, lino, canapa, iuta oppure

fibre di ramie.

Il polisaccaride, in modo particolare la cellulosa è derivarizzato sui gruppi ossidrilici liberi in posizione 1-3, preferibilmente 3, mediante il gruppo 4-metilbenzoilico ed è impiegabile come agente di rivestimento per un materiale di supporto inerte oppure anche nella forma di "perle", vedere domanda di brevetto pubblicata n. 186 133.

Materiali idonei per la fase stazionaria, chirale, sono noti e ottenibili commercialmente in modo particolare la merce commerciale nota sotto la denominazione Chiralcel<sup>(R)</sup> (Daicel) OJ la quale è costituita da gel di silice, che è rivestito con cellulosa esterificata. Il gruppo di esteri è il gruppo 4-metilbenzoilico.

Per la separazione cromatografia a mezzo di HPLC sono idonee in modo particolare colonne per la separazione su scala semipreparativa oppure preparativa, ad esempio con diametro di 1-10 cm e lunghezza di 20-60 cm. Grossezze di particelle medie del materiale di supporto, particolarmente idonee, sono ad esempio 10-20  $\mu\text{m}$  per HPLC e 10-60  $\mu\text{m}$  per SMBA.

La trasformazione del composto libero nel suo

fumarato ha luogo, se desiderato, in maniera di per sè nota mediante reazione usuale del composto libero con acido fumarico oppure mediante reazione di un sale di sodio oppure di potassio con acido fumarico oppure con il suo cloruro di acido.

Gli esempi che seguono illustrano la invenzione.

Esempio 1

2 g di una soluzione al 2,5% di Formoterolo racemico in esano/etanolo (85:15 % in volume) vengono riportati su una colonna HPLC CHIRALCEL OJ (Daicel Chem. Ind., Giappone) (10 x 50 cm, grossezza dei grani 20  $\mu$ m). Il materiale di supporto è costituito da un gel di silice rivestito con p-metilbenzoilcellulosa. Con una portata di circa 150 ml/min e esano/etanolo (85:15 % in volume) come eluente, vengono separati gli enantiomeri con un fattore di separazione di  $\alpha=1,54$  come segue:

da 2 g di racemato vengono ottenute e concentrate frazioni otticamente pure. Esse danno 0,9 g del primo enantiomero eluito con una purezza ottica  $\geq 99,9\%$  e 1,15 g del secondo enantiomero eluito con una purezza ottica  $\geq 98\%$ . Le frazioni arricchite con il secondo enantiomero eluito

vengono sottoposte ulteriormente a cromatografia fino all'ottenimento di una purezza ottica di almeno 99,5%. Ambedue le frazioni vengono ancora ulteriormente purificate mediante cromatografia flash. La purificazione ha luogo su gel di silice (34 g, grossezza dei grani 40-63  $\mu\text{m}$ , colonna di vetro 2,5 x 30 cm) di seguito con miscugli costituiti da a) 250 ml di esano/etanolo (2:1 parti in volume) b) 250 ml di esano/etanolo (1:3 parti in volume) e c) 150 ml di esano/etanolo (1:6 parti in volume) come eluenti ad una pressione di circa 0,2 bar. Le frazioni purificate del relativo enantiomero vengono raccolte e successivamente concentrate. Successivamente, il relativo residuo viene sospeso in etere, nuovamente concentrato ed essiccato. Il primo enantiomero (0,730 g) e il secondo (0,780 g) vengono ogni volta isolati come polvere bianca.

Per l'esame della efficacia biologica ambedue gli enantiomeri vengono convertiti nel loro fumarato. A tale scopo 1,72 g del relativo enantiomero otticamente puro vengono sciolti in 10 ml di metanolo e a questo viene aggiunta una quantità equimolare (0,29 g) di acido fumarico. Dopo il tempo di reazione di un'ora a temperatura

ambiente, la relativa soluzione limpida viene concentrata a 40°C sull'evaporatore a rotazione e successivamente essiccata sotto vuoto spinto a 40°C per 6 ore. I fumarati ottenuto vengono isolati e caratterizzati come semifumarato monoidrato:

a) primo enantiomero otticamente puro eluito:

(-)-(R,R)-formoterolo:  $[\alpha]_D = 44,7 \pm 2,3^\circ$ ;

b) secondo enantiomero otticamente puro eluito:

(+)-(S,S)-formoterolo:  $[\alpha]_D = + 47,0 \pm 0,2^\circ$ .

### Esempio 2

Preparazione degli enantiomeri di formoterolo mediante "Simulated Moving Bed Adsorption".

Configurazione del sistema:

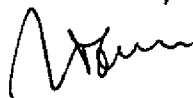
Disposizione: Sistema L Prep-SMB della ditta UOP (Universal Oil Products, Des Plaines Illinois 60017-5017, USA).

Colonna: Sistema di colonna a 16 (letto) con disposizione a giostra. Ciascuna colonna ha un diametro interno di 16 mm ed una lunghezza di 60 mm. Le colonne (vol. 0,193 ml) vengono riempite con il metodo dell'impasto liquido. Materiale di supporto chirale: Chiralcel<sup>(R)</sup> OJ, 20  $\mu$ m; eluente: eptano-etanolo 70:30.

Esecuzione della separazione:

Con una concentrazione della soluzione di racemati di 0,25% in eptano-etanolo 70:30; con una velocità di flusso della soluzione di racemati di 0,52 ml/min; con una velocità di flusso della fase mobile di 6,69 ml/min; con un tempo di ciclo di 90 minuti; con un "regime di estratto" di 3,59 ml/min; con un "regime di raffinato" di 3,62 ml/min, per ciascun enantiomero viene raggiunta una produttività di 0,44 g per ora e per chilo di fase stazionaria chirale. La purezza ottica ammonta a 100% per il raffinato (enantiomero RR) e a 97,4% per l'estratto (enantiomero SS).

**Gilberto Tonon**  
(iscr. Albo n. 83)



RIVENDICAZIONI

1. Procedimento per la produzione di (R,R)-N-[2-idrossi-5-(1-idrossi-2-((2-(4-metossifenil)-1-metiletil)-ammino)-etil)-fenil]-formammide otticamente pura oppure del fumarato di questo composto, caratterizzato dal fatto che il miscuglio racemico oppure il miscuglio di diastereomeri del composto libero in una fase mobile contenente un solvente non polare ed eventualmente un altro solvente polare protico oppure aprotico, viene separata per via cromatografica su una base stazionaria chirale costituita da un polisaccaride, i cui gruppi ossidrilici liberi sono derivatizzati per mezzo del gruppo 4-metilbenzoilico, ed eventualmente su un materiale di supporto inerte, e dall'eluato della fase mobile viene isolato il composto R,R otticamente puro e trasformato nel fumarato.

2. Procedimento secondo la rivendicazione 1, caratterizzato dal fatto che un miscuglio racemico del fumarato di N-[2-idrossi-5-(1-idrossi-2-((2-(4-metossifenil)-1-metiletil)-ammino)-etil)-fenil]-formammide, viene separato per via cromatografica.

3. Procedimento secondo la rivendicazione 2,

caratterizzato dal fatto che un miscuglio racemico del fumarato di N-[2-idrossi-5-(1-idrossi-2-((2-(4-metossifenil)-1-metiletil)-ammino)-etil)-fenil]-formammide viene separato mediante HPLC.

4. Procedimento secondo la rivendicazione 2, caratterizzato dal fatto che un miscuglio racemico del fumarato di N-[2-idrossi-5-(1-idrossi-2-((2-(4-metossifenil)-1-metiletil)-ammino)-etil)-fenil]-formammide viene separato mediante SMBA.

5. Procedimento secondo la rivendicazione 3 oppure 4, caratterizzato dal fatto che il miscuglio racemico viene separato per via cromatografica in una fase mobile contenente esano oppure n-eptano come solvente non polare ed etanolo come solvente polare aprotico.

6. Procedimento secondo la rivendicazione 3, caratterizzato dal fatto che il miscuglio racemico viene separato cromatograficamente su una fase stazionaria costituita dal supporto inerte gel di silice dotato del polisaccaride cellulosa, il quale è derivatizzato per mezzo del gruppo 4-metilbenzoilico.

p.p. CIBA-GEIGY AG

**Giulberto Tonon**  
(Iccr. Albo n. 83)

