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

UIBM

DOMANDA NUMERO	**101996900538796**
Data Deposito	**23/08/1996**
Data Pubblicazione	**23/02/1998**

Sezione	Classe	Sottoclasse	Gruppo	Sottogruppo
C	07	D		

Titolo

PROCESSO PER LA PREPARAZIONE DI DIIDROPIRIDINE

4897 M Descrizione dell'invenzione industriale avente per titolo:

MAB/rt **"PROCEDIMENTO PER LA PREPARAZIONE DI DIIDROPIRIDINE"**

a nome : **LUSOCHIMICA S.p.A.**

con sede in: Lomagna (Como)

MI 96 A 1780

* * *

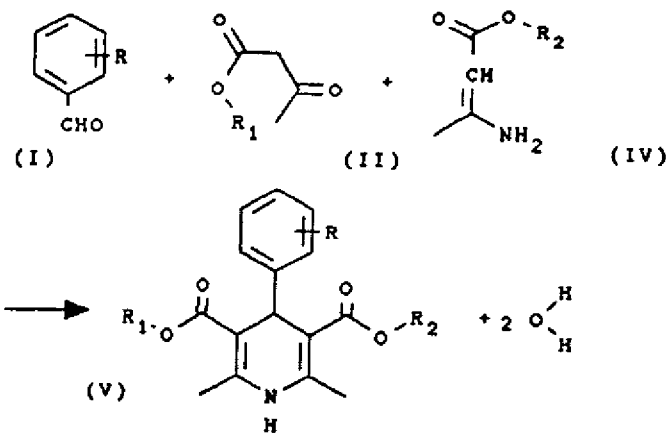
La presente invenzione ha per oggetto un nuovo procedimento per la sintesi delle diidropiridine.

STATO DELL'ARTE

Molti diesteri dissimmetrici dell'acido 4-aril-1,4-diidro-2,6-dimetil-3,5-piridindicarbossilico (V) sono ben noti principi attivi utilizzati nella cura di patologie cardiovascolari (vedi US 3932645, DE 2117573, US 4154839, DE 3222367, EP 7293).

Da quando questi composti iniziarono ad essere prodotti su scala industriale, un enorme impegno in campo sperimentale è stato dedicato al miglioramento della resa e della purezza del prodotto finale. In generale, infatti, quando tali composti sono preparati mediante una sintesi di Hantzsch in un unico passaggio (schema 1) si verifica la formazione di sottoprodotti indesiderati, la cui eliminazione dalla miscela di reazione è difficile, costosa, e può frequentemente richiedere una lavorazione problematica dal punto di vista ambientale (vedi EP 124743 e EP 534520).

Schema 1:

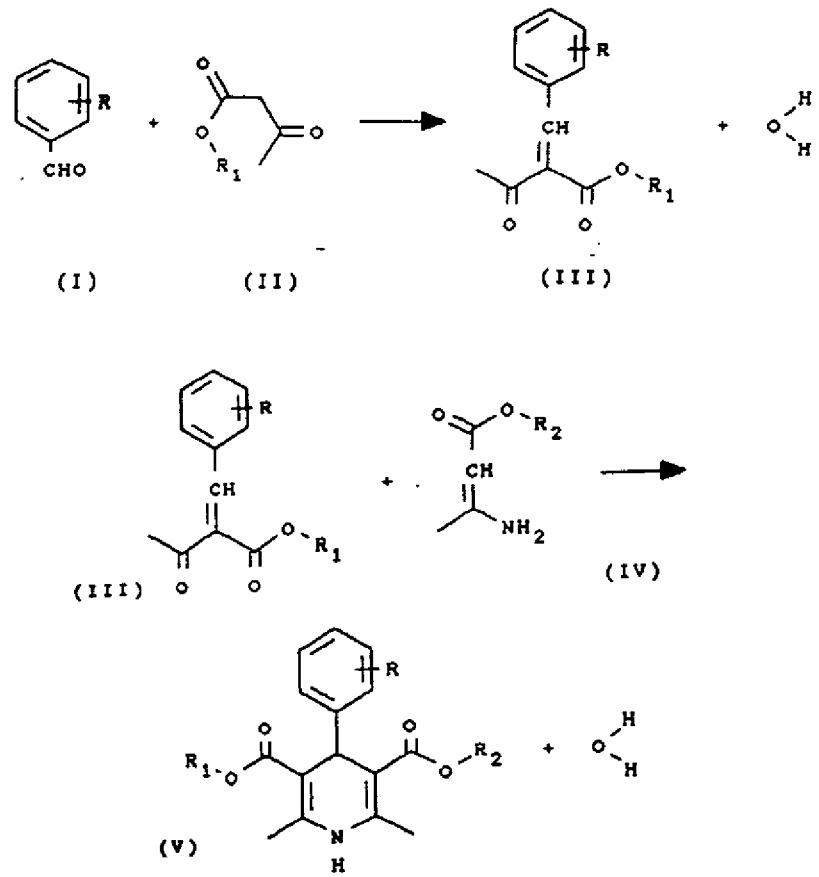


Come è ben noto all'esperto della materia, nella sintesi chimica organica, allo scopo di ottenere prodotti di elevata purezza, è ovviamente preferibile evitare la formazione di sottoprodotti piuttosto che migliorare la purificazione di una miscela grezza.

Attualmente lo stato dell'arte (EP 124743, EP 319814, EP 534520), al fine di attenuare la formazione di sottoprodotti, suggerisce la sintesi in due passaggi, cioè una condensazione di Knoevenagel tra una benzaldeide (I) ed un estere acetoacetico (II) a dare un estere benziliden acetoacetico (III), seguita da una ciclocondensazione tra detto estere benziliden acetoacetico (III) ed un estere 3-ammino crotonico (IV), (schema 2).

Questo approccio generale si rivela particolarmente importante nella preparazione dei composti in cui le due funzioni esteree non sono estremamente diverse tra loro, come quelli elencati nello schema 2:

Schema 2:



dove R, R_1 e R_2 sono:

a) R-2, 3-Cl_2, R_1=CH_3 o C_2H_5, R_2=CH_3 o C_2H_5 e R_1 è diverso da R_2 (V=Felodipina);

b) R-3-NO_2, R_1=CH_3 o C_2H_5, R_2=CH_3 o C_2H_5 e R_1 è diverso da R_2 (V=Nitrendipina);

c) R-3-NO_2, R_1=$CH(CH_3)_2$ o $CH_2CH_2OCH_3$, R_2=$CH(CH_3)_2$ o $CH_2CH_2OCH_3$ e R_1 è diverso da R_2 (V=Nimodipina);

d) R-2-NO_2, R_1=CH_3 o $CH_2CH(CH_3)_2$, R_2=CH_3 o $CH_2CH(CH_3)_2$ e R_1 è diverso da R_2 (V=Nisoldipina).

La preparazione della Felodipina, per esempio, è stata descritta sia secondo la sintesi in un solo passaggio (EP 7293, ES 537424), sia secondo quella in due passaggi (EP 7293, EP 124743, ES 549753, ES

536229, EP 534520), in accordo con gli schemi 1 o 2.

Sempre nell'ambito di analoghe sintesi di Hantzsch, partendo da materie prime più complesse, sono stati ottenuti prodotti con gruppi funzionali o sostituenti, successivamente eliminabili, la cui presenza rendeva più facile la purificazione del prodotto (EP 95451, EP 95450). Tuttavia questi processi presentano problemi ancora maggiori a livello operativo, di costi e di rischi ambientali.

EP 124743 descrive la sintesi di intermedi benzilidenici di elevata purezza, al fine di evitare la formazione di sottoprodotti nel secondo passaggio, a partire da materie prime ordinarie (benzaldeide ed estere acetoacetico appropriati), in un alcol a basso peso molecolare come solvente, e con acetato di piperidina come catalizzatore. Il principale svantaggio di questa sintesi risiede proprio nell'uso di un catalizzatore preparato a partire da acido acetico e piperidina, prodotti che implicano ovvi problemi di manipolazione per le loro caratteristiche di tossicità, corrosività, infiammabilità.

Anche in JP 78 53638 (CA 89:179714), pur se non in connessione con la sintesi di diidropiridine, sono descritte condizioni di reazione simili nella sintesi degli esteri benziliden acetoacetici.

In EP 534520 è descritta l'inibizione della formazione di sottoprodotti durante la ciclocondensazione (secondo passaggio, schema 2), per mezzo di una breve reazione termica tra un estere benziliden acetoacetico ed un estere ammino crotonico in un solvente idromiscibile (preferibilmente un alcol a basso peso molecolare), combinata con, o seguita da, aggiunta di un acido forte alla miscela di reazione. E'

chiaro che l'aggiunta di acido è fonte di inconvenienti per la produzione industriale, quali la limitazione nell'utilizzo di reattori, contenitori o apparecchiature di acciaio, aumento dei rischi operativi, e così via. Inoltre, trattandosi dell'ultimo passaggio nella sintesi di un principio attivo farmaceutico, è necessario applicare procedure operative addizionali di lavaggio che assicurino l'assenza di acidi dal prodotto finale.

SCOPO DELLA PRESENTE INVENZIONE

La presente invenzione consente di evitare la formazione di sottoprodotti nelle sintesi di Hantzsch delle diidropiridine (in due passaggi), grazie a un procedimento che utilizza:

a) condizioni catalitiche più economiche e meno nocive per l'ambiente nella condensazione di Knoevenagel (primo passaggio, schema 2), che consentono di ottenere gli esteri benziliden acetoacetici intermedi estremamente puri con buona resa;

b) blande condizioni di reazione (comunque inibenti le reazioni collaterali) nel secondo passaggio (schema 2), che consentono di ottenere un prodotto finale estremamente puro, per mezzo di una lavorazione molto semplice e con resa elevata.

Il procedimento dell'invenzione viene realizzato in ambiente alcolico, a temperature tra 20°C e 60°C, in presenza di ß-alanina (acido 3-ammino propanoico) come catalizzatore.

Molti differenti catalizzatori sono descritti in letteratura per la condensazione di Knoevenagel (Organic Reactions, vol. 15, capitolo 2); tra questi, sono stati ampiamente studiati gli amminoacidi (vedere per

esempio J. Biol. Chem. 1909, pag. 49; J. Chem. Soc. 1951, pag. 3155). In una serie di prove sperimentali con amminoacidi quali possibili catalizzatori, da noi condotte, molti sono risultati inefficaci (per esempio acido piperidin-4-carbossilico, fenilalanina, glicina). Sorprendentemente, invece, la ß-alanina (acido 3-ammino propanoico) ha dimostrato di essere un catalizzatore efficace e molto interessante, che consente di ottenere intermedi di elevata purezza con rese più che soddisfacenti.

Inoltre la ß-alanina svolge la sua attività catalitica in rapporti molari catalizzatore/aldeide piuttosto bassi (3%), così permettendo, per esempio nella preparazione dell'intermedio della Felodipina, un rapporto in peso ß-alanina/2,3-diclorobenzaldeide pari a 1,5%, contro il rapporto in peso acetato di piperidina/2,3-diclorobenzaldeide pari a 5,2% indicato nell'esempio 3 di EP 124743.

Assumendo approssimativamente lo stesso prezzo per la ß-alanina e per l'acetato di piperidina, l'utilizzo della prima in luogo del secondo consente una diminuzione del 70% sul costo del catalizzatore.

La ß-alanina è anche preferibile all'acetato di piperidina per ragioni ambientali, e offre anche il notevole vantaggio di sostituire due potenziali impurezze tossiche (acido acetico e piperidina) del prodotto diidropiridinico finale con una sola potenziale impurezza ordinaria (ß-alanina), come risulta dal confronto tra i dati desumibili dal Registry of Toxic Effects of Chemical Substances (per le definizioni di impurezza tossica e ordinaria vedi USP XIII, p. 1922).

Le blande condizioni di reazione del procedimento dell'invenzione

sono state scelte in base all'osservazione sorprendente che la formazione di sottoprodotti viene altamente inibita quando si eseguono le sopra menzionate ciclocondensazioni (schema 2) in una miscela di solventi costituita da un solvente non idromiscibile (preferibilmente toluene) ed un solvente protico organico (preferibilmente un alcol a basso peso molecolare) in rapporto volumetrico compreso tra 80% solvente non idromiscibile - 20% solvente protico e 95% solvente non idromiscibile - 5% solvente protico, ad una temperatura di reazione compresa tra 80°C e 145°C, in condizioni di riflusso e separazione di acqua.

Seguendo questo procedimento la ciclocondensazione può essere completata termicamente limitando drasticamente la formazione di sottoprodotti: la somma delle quantità dei due esteri simmetrici (di formula V con R_1=R_2) è inferiore allo 0,1% nel prodotto finito.

L'esecuzione della ciclocondensazione in toluene puro, sebbene inibisca la formazione di sottoprodotti, porta ad una reazione più lenta. D'altra parte, come sottolineato in EP 534520, mettendo a riflusso gli stessi reagenti in un solvente protico puro come l'etanolo fino a quando la ciclocondensazione è completa, si può avere formazione di sottoprodotti non desiderati in quantità inaccettabili, se non viene aggiunto un acido forte alla miscela, con gli svantaggi precedentemente indicati.

Il procedimento della presente invenzione, essendo esente dal rischio di formazione di sottoprodotti, offre il principale vantaggio dell'ottenimento di un prodotto finale diidropiridinico di elevata

purezza, consentendo inoltre condizioni di reazione molto semplici e versatili, complessivamente vantaggiose anche sotto gli aspetti ambientale ed economico.

L'esempio che segue è da intendere come ulteriore illustrazione del procedimento in oggetto e non come una limitazione dello stesso.

ESEMPIO

1) 2-[(2,3-diclorofenil)metilen]-3-oxo-butanoato di metile (IIIa) (2,3 diclorobenziliden acetoacetato di metile, intermedio nella sintesi della Felodipina):

350 g (2 mol) di 2,3-diclorobenzaldeide (Ia), 600 ml di alcol isopropilico e 232,6 g (2 mol) di acetoacetato di metile (IIa) vengono mescolati, alla temperatura di 25°C, sotto agitazione ed in atmosfera di azoto. Si porta la miscela ad una temperatura compresa tra i 50°C ed i 55°C, ottenendo in pochi minuti una soluzione limpida.

Si aggiungono quindi 5 g (0,056 mol) di ß-alanina sciolti in 100 ml di acqua deionizzata e si mantiene la temperatura tra 50°C e 60°C per un'ora.

Si lascia quindi raffreddare lentamente la miscela, sempre sotto agitazione ed in atmosfera di azoto, fino alla temperatura ambiente (20°-25°C), mantenendo poi queste condizioni per 12 ore. Si ottiene la precipitazione del prodotto di reazione (eventualmente mediante aggiunta di alcuni cristalli di 2,3-diclorobenziliden acetoacetato di metile), si raffredda la miscela a 0°C e la si lascia a questa temperatura per almeno 3 ore.

Si filtra quindi la miscela su setto poroso, si lava il solido con

100 ml di alcol isopropilico freddo (0°C) e lo si ricristallizza da 500 ml di alcol isopropilico.

Dopo spremitura ed essiccamento sotto vuoto (6 ore, 50°C) si ottiene il composto desiderato, come polvere bianca cristallina (391 g; 1,43 mol; resa: 71%), con p.f.= 81,5°-82,5°C, che viene identificato mediante spettro ^{1}H-NMR (FT-200MHz, $CDCl_3$, δ ppm: 7,78 (s 1H); 7,44 (d 1H); 7,24 (d 1H); 7,18 (q 1H); 3,67 (s 3H); 2,42 (s 3H); e analizzato mediante TLC quantitativa (fase staz.: F 254 Merck; fase mob.: AcOEt/esano 1/4): contenuto di 2,3-diclorobenzaldeide inferiore allo 0,01%.

2) 4-(2,3-diclorofenil)-1,4-diidro-2,6-dimetil-3,5-piridindicarbossilato di etile e metile (Va) (Felodipina):

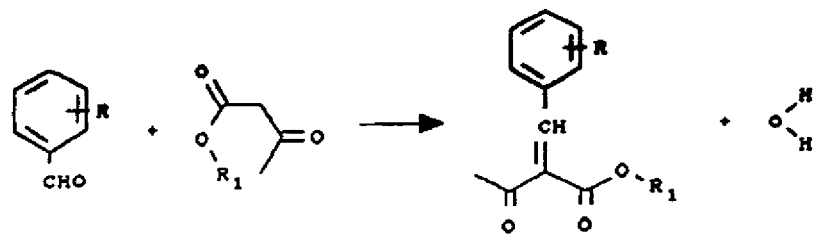
In pallone da 2 litri, con ricadere munito di apparato di Marcusson, sotto agitazione, in atmosfera di azoto ed al riparo dalla luce diretta, 185 g (1,43 mol) di 3-amminocrotonato di etile (IVa) e 391 g (1,43 mol) di 2,3-diclorobenziliden acetoacetato di metile (IIIa) vengono disciolti in 1000 ml di solvente, composto da 800 ml di toluene e 200 ml di alcol isopropilico. Si scalda la miscela portandola a riflusso (T=100°C circa), osservando quasi subito la separazione di acqua nel Marcusson. Si fa ricadere il solvente per 8-12 ore, quindi si lascia raffreddare lentamente la miscela fino a temperatura ambiente (20°-25°C), sempre sotto agitazione. Dopo circa 12 ore nella miscela è presente il prodotto di reazione solido (come nell'esempio precedente, può essere opportuno ricorrere ad un innesco di cristallizzazione in caso di soluzione sovrasatura).

Si raffredda fino a 0°C e si mantiene la miscela sotto agitazione a questa temperatura per almeno 3 ore, quindi si filtra su setto poroso, lavando prima con 80 ml di toluene freddo (0°C) poi con 200 ml di esano freddo (0°C). Il solido viene spremuto bene sul setto, quindi essiccato sotto vuoto (8-12 ore, 50°C), ottenendo 499 g di prodotto desiderato (1,3 mol. resa: 91%.) come polvere cristallina color giallo pallido con p.f.= 145°C, che viene identificato mediante spettro 1H-NMR (FT-200MHz, $CDCl_3$ δ ppm: 6,90-7,30 (mult. 3H); 6,53 (s 1H); 5,44 (s 1H); 4,02 (q 2H); 3,58 (s 3H); 2,21 (2s sovr. 6H); 1,15 (t 3H) ed analizzato mediante HPLC (fase staz.: RP-18 Lichrosorb Merck, fase mob.: acetonitrile/acqua 1/1): felodipina: 99,8% (area); dimetil estere: 0,07% (area); dietil estere: 0,02% (area).

RIVENDICAZIONI

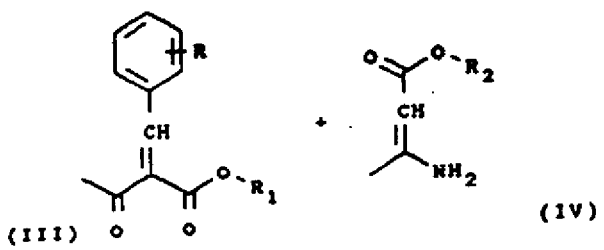
1. Procedimento per la preparazione di diidropiridine di formula (V), comprendente i passaggi di:

1) condensazione di Knoevenagel tra una benzaldeide (I) e un estere acetoacetico (II) a dare un estere benziliden acetoacetico (III):



(I) (II) (III)

2) ciclocondensazione tra (III) e un estere ammino crotonico (IV):



(III) (IV)

dove R, R_1 e R_2 sono:

a) R=2, 3-Cl_2, R_1=CH_3 o C_2H_5, R_2=CH_3 o C_2H_5 e R_1 è diverso da R_2;

b) R=3-NO_2, R1=CH_3 o C_2H_5, R_2=CH_3 o C_2H_5 e R_1 è diverso da R_2;

c) R=3-NO_2, R_1=$CH(CH_3)_2$ o $CH_2CH_2OCH_3$, R_2=$CH(CH_3)_2$ o $CH_2CH_2OCH_3$ e R_1 è diverso da R_2;

d) R=2-NO_2, R_1=CH_3 o $CH_2CH(CH_3)_2$, R_2=CH_3 o $CH_2CH(CH_3)_2$ e R_1 è diverso da R_2;

caratterizzato dal fatto che il primo passaggio viene realizzato in presenza di ß-alanina come catalizzatore, in un solvente alcol alifatico a basso peso molecolare, a una temperatura di reazione compresa tra 20°C

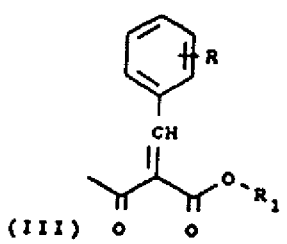
e 60°C; e dal fatto che il secondo passaggio è effettuato in un solvente costituito da una miscela di un solvente organico non idromiscibile ed un alcol alifatico a basso peso molecolare, a una temperatura di reazione compresa tra 80°C e 145°C.

2. Procedimento secondo la rivendicazione 1, caratterizzato dal fatto che, nel primo passaggio, il catalizzatore ß-alanina è presente in rapporto molare con il composto (I) compreso tra 1% e 10%.

3. Procedimento secondo la rivendicazione 1, caratterizzato dal fatto che, nel secondo passaggio, il solvente organico non idromiscibile ha un punto di ebollizione, alla pressione di un'atmosfera, non inferiore a 80°C.

4. Procedimento secondo la rivendicazione 1, caratterizzato dal fatto che, nel secondo passaggio, il rapporto volumetrico della miscela solvente è compreso tra 80% solvente non idromiscibile - 20% alcol e 95% solvente non idromiscibile - 5% alcol.

5. Procedimento per la preparazione degli esteri benziliden acetoacetici di formula (III)



(III)

in cui una benzaldeide (I) e un estere acetoacetico (II) vengono sottoposti a condensazione di Knoevenagel, caratterizzato dal fatto che si opera in presenza di ß-alanina come catalizzatore, in un solvente alcol alifatico a basso peso molecolare, a una temperatura di reazione

compresa tra 20°C e 60°C.

6. Procedimento secondo la rivendicazione 5, caratterizzato dal fatto che il catalizzatore β-alanina è presente in rapporto molare con il composto (I) compreso tra 1% e 10%.

Milano, 23 agosto 1996

Il Mandatario
(Bracco Mauro)
dello Studio Consulenza Brevettuale s.r.l.