



MINISTERE DES AFFAIRES ECONOMIQUES

NUMERO DE PUBLICATION : 1008713A3

NUMERO DE DEPOT : 09401180

Classif. Internat. : C07C

Date de délivrance le : 02 Juillet 1996

Le Ministre des Affaires Economiques,

Vu la Convention de Paris du 20 Mars 1883 pour la Protection de la propriété industrielle;

Vu la loi du 28 Mars 1984 sur les brevets d'invention, notamment l'article 22;

Vu l'arrêté royal du 2 Décembre 1986 relatif à la demande, à la délivrance et au maintien en vigueur des brevets d'invention, notamment l'article 28;

Vu le procès verbal dressé le 27 Décembre 1994 à 15H10 à l'Office de la Propriété Industrielle

ARRETE :

ARTICLE 1.- Il est délivré à : CIBA-GEIGY AG
Klybeckstrasse 141, CH-4002 BALE(SUISSE)

représenté(e)(s) par : KEUTERICKX Joseph, OFFICE PARETTE (Fred. Maes) S.c.A.,
Avenue Gabrielle Petit 2 - B 7940 BRUGELETTE.

un brevet d'invention d'une durée de 20 ans, sous réserve du paiement des taxes annuelles, pour : PROCEDE POUR LA PREPARATION D'UN ISOMERE OPTIQUE PUR DU FORMOTEROL.

PRIORITE(S) 28.12.93 CH CHA 387593

ARTICLE 2.- Ce brevet est délivré sans examen préalable de la brevetabilité de l'invention, sans garantie du mérite de l'invention ou de l'exactitude de la description de celle-ci et aux risques et périls du(des) demandeurs(s).

Bruxelles, le 02 Juillet 1996
PAR DELEGATION SPECIALE :


G. DE CUYPERE
Secrétaire d'administration

Procédé pour la préparation d'un isomère optique pur du Formoterol.

La présente invention a pour objet un procédé avantageux pour la préparation d'un isomère optique pur, l'énantiomère R,R, du Formoterol. Le Formoterol : N-[2-hydroxy-5-(1-hydroxy-2-((2-(4-méthoxyphényl)-1-méthyl-éthyl)-amino)-éthyl)-phényl]-formamide et son fumarate, cf. Merck Index, onzième édition, n° 4159, appartiennent au groupe des substances actives β_2 -sympathicomimétiques sélectives, bronchodilatatrices, qu'on peut utiliser en tant que médicaments anti-asthmatiques. Parmi les formes d'administration qui conviennent tout particulièrement, on mentionnera spécialement les aérosols pour inhalations. Parmi les produits commerciaux connus, on citera l'aérosol doseur Foradil (Ciba) qu'on trouve dans de nombreux pays.

Dans Chem. Pharm. Bull. 26, n° 4, 1123-1129 (1978), on décrit la paire d'énantiomères (R,R), (S,S) du Formoterol et sa séparation en deux énantiomères purs et deux diastéréoisomères. Dans Chirality 3:443-450 (1991), on montre que l'activité de l'énantiomère R,R est supérieure à celle de l'énantiomère S,S. D'une manière générale, pour les bêta-sympathicomimétiques chiraux, on admet que, dans une paire d'énantiomères, un seul antipode est actif. L'autre antipode est inactif ou peut même avoir des effets secondaires : cf. à cet égard également TiPS, Juin 1992 (volume 13), pages 231-232. L'énantiomère R,R à haute pureté optique est préparé avec de faibles rendements dans plusieurs stades opératoires de synthèse pénibles et coûteux au départ de substances chirales et avec des produits intermédiaires chiraux.

La présente invention vise à la mise au point d'un procédé de préparation simplifié, perfectionné et par conséquent moins coûteux de l'énantiomère R,R, à l'état de base libre, du Formoterol, procédé qui

donnerait des rendements élevés et un produit à pureté optique particulièrement haute.

Ce but a été atteint contre toute attente, conformément à l'invention, dans un procédé pour la
5 préparation du (R,R)-N-[2-hydroxy-5-(1-hydroxy-2-((2-(4-méthoxyphényl)-1-méthyléthyl)-amino)-éthyl)-phényl]-formamide à l'état d'isomère optique pur et du fumarate de ce composé. Ce procédé se caractérise en ce que l'on soumet le mélange racémique ou le mélange de diastéréo-
10 isomères du composé libre à séparation chromatographique dans une phase mobile contenant un solvant non polaire et le cas échéant un autre solvant polaire, protonique ou aprotonique, sur une phase stationnaire chirale consistant en un polysaccharide dont les groupes hydroxy
15 libres ont été dérivés à l'état de groupes 4-méthylbenzoyle, et le cas échéant une matière de support inerte, et à partir de l'éluat de la phase mobile, on isole le composé en R,R à l'état d'isomère optique pur et on le convertit en le fumarate.

20 Un avantage essentiel de ce procédé réside dans sa combinaison avec des procédés de préparation connus et peu coûteux pour le Formoterol racémique. On prépare le Formoterol racémique de manière connue en soi et on le soumet ensuite aux opérations de séparation
25 chromatographiques selon l'invention. En un seul stade opératoire, le mélange racémique du Formoterol est séparé en les énantiomères à l'état d'isomères optiques purs. Il n'est nullement nécessaire de procéder à une synthèse pénible et coûteuse de produits intermédiaires à l'état
30 d'isomères optiques purs.

Les expressions utilisées dans la description de l'invention ont de préférence les significations suivantes :

L'expression "isomère optique pur", appliquée à
35 une substance définie contenant au moins un centre de

chiralité, indique une teneur de plus de 95% en poids, de préférence de plus de 99% et plus spécialement de plus de 99,9% en un antipode à configuration définie, par exemple selon les règles de séquence connues de Kahn, Ingold,
5 Prelog.

L'expression "mélange racémique" appliquée à une substance définie possédant au moins un centre de chiralité, désigne un mélange environ 1:1 de deux antipodes à configuration définie.

10 L'expression "mélange de diastéréoisomères" appliquée à une substance définie contenant au moins deux centres de chiralité, indique une configuration définie relativement à un centre de chiralité, la configuration étant racémique relativement à l'autre centre de
15 chiralité.

L'expression "phase mobile" désigne un solvant ou mélange solvant dans lequel le mélange racémique ou un mélange de diastéréoisomères du Formoterol, à séparer en les antipodes optiques purs, est dissous. On notera que
20 l'on peut également utiliser en tant que phase mobile un gaz inerte, par exemple l'argon, lorsqu'on procède à une chromatographie en phase gazeuse de préparation.

Les solvants qui conviennent pour la phase mobile sont des mélanges d'un solvant non polaire et d'un
25 solvant polaire, protonique ou aprotique.

Parmi les solvants non polaires qui conviennent, on citera par exemple le n-pentane, l'isooctane, l'éther de pétrole, le n-hexane, le n-heptane, le cyclohexane, le cyclopentane, l'éther isopropylique, le cyclohexène, le
30 diméthoxyéthane ou l'éther éthylique.

Parmi les solvants polaires, protoniques ou aprotiques qui conviennent, on citera par exemple l'alcool amylique, l'acétonitrile, l'isopropanol, le n-propanol, le n- ou le tert-butanol, l'éthanol, le
35 méthanol, l'éthylène-glycol, l'acide acétique ou l'eau.

On préfère les mélanges d'un solvant non polaire tels que le n-pentane, l'iso-octane, l'éther de pétrole, le n-hexane, le n-heptane, le cyclohexane ou le cyclopentane et d'un solvant protonique polaire comme
5 l'isopropanol ou l'éthanol.

On apprécie tout spécialement les mélanges du n-hexane ou du n-heptane d'une part, de l'éthanol d'autre part, ou du n-hexane ou du n-heptane d'une part, du n-ou de l'isopropanol d'autre part.

10 L'expression "séparation chromatographique" désigne des opérations connues de séparation de mélanges de substances en solution dans la phase mobile. Par absorption ou réaction chimique sur une phase stationnaire, il s'établit un équilibre particulier pour
15 la substance recherchée, avec des durées de rétention caractéristiques de la substance qu'on veut séparer.

Les procédés de séparation chromatographiques qui conviennent sont connus sous les noms de chromatographie par adsorption, par exemple
20 chromatographie sur colonne ou chromatographie d'adsorption sur des résines adsorbantes, chromatographie sur papier, chromatographie sur couche mince ou chromatographie en phase gazeuse de préparation.

On apprécie plus spécialement les procédés de
25 séparation chromatographiques désignés couramment par les notations abrégées HPLC (High Performance Liquid Chromatography) et SMBA (Simulated Moving Bed Adsorption). Dans ces procédés, on utilise une phase stationnaire chirale consistant en un polysaccharide dont
30 les groupes hydroxy libres ont été convertis en groupes 4-méthylbenzoyle. On peut appliquer ce polysaccharide en revêtement sur une matière de support inerte.

Les matières de support inertes convenant pour la phase stationnaire chirale sont de préférence
35 macroporeuses et il s'agit par exemple d'un polystyrène

réticulé, d'un polyacrylamide, d'un polyacrylate, de quartz, de kieselguhr, d'alumine, d'un xérogel d'aluminosilicate, d'un silicate de magnésium acide, de magnésie, de dioxyde de titane ou de kaolin. On préfère
5 le gel de silice.

La dimension de grain de la matière de support inerte peut varier dans des limites étendues et par exemple d'environ 1 μm à 1 mm, de préférence d'environ 1 à 300 μm . La matière de support est de préférence
10 poreuse, à une largeur moyenne de pore d'environ $1,0 \times 10^{-8}\text{m}$ à $1,0 \times 10^{-6}\text{m}$.

Le revêtement de la matière de support inerte par le polysaccharide chimiquement modifié est réalisé de manière connue en soi, par exemple en ajoutant la matière
15 de support inerte, par exemple un gel de silice macroporeux, à une solution du polysaccharide modifié dans un solvant organique tel que l'éthanol ou un mélange chlorure de méthylène/tétrahydrofuranne, puis en évaporant le solvant. On connaît de nombreux autres modes
20 opératoires, par exemple le traitement dans un réacteur à lit tourbillonnaire, l'application par pulvérisation, la précipitation, etc. Avant l'application du polysaccharide modifié, le gel de silice macroporeux peut être activé par réaction avec du 3-aminopropyltriéthoxysilane en
25 solution dans du benzène.

Le polysaccharide peut être mis dans l'état voulu par exemple par réaction avec le chlorure de 4-méthylbenzoyle. La cellulose du commerce de marque Avicel de la firme Merck convient tout spécialement.

30 Le polysaccharide utilisé pour la réaction avec le chlorure de 4-méthylbenzoyle peut consister en un polysaccharide naturel ou chimiquement modifié possédant l'activité optique, par exemple la cellulose microcristalline ou naturelle, des linters de coton ou de
35 la cellulose provenant de fibres végétales telles que les

fibres de coton, de lin, de chanvre, de jute ou de ramie.

Le polysaccharide, en particulier la cellulose, est modifié par conversion de 1 à 3, de préférence 3 groupes hydroxy libres, en groupes 4-méthylbenzoyle et il
5 peut alors être utilisé en revêtement sur une matière de support inerte ou même à l'état de "beads" : cf. demande de brevet européen publiée sous n° 186 133.

Les matières qui conviennent pour la phase stationnaire chirale sont connues et existent dans le
10 commerce ; on citera en particulier le produit du commerce Chiralcel (Daicel) OJ qui consiste en gel de silice revêtu de cellulose estérifiée. Le groupe ester est le groupe 4-méthylbenzoyle.

Pour la séparation chromatographique par HPLC,
15 on pourra utiliser en particulier des colonnes de séparation à l'échelle de semi-préparation ou de préparation, par exemple à des diamètres de 1 à 10 cm et des longueurs de 20 à 60 cm. Les dimensions de particules moyennes qui conviennent tout spécialement pour la
20 matière de support sont par exemple de 10 à 20 μm pour l'HPLC et de 10 à 60 μm pour la SMBA.

La conversion du composé libre en son fumarate est réalisée lorsqu'on le désire de manière connue en soi par une réaction classique entre le composé libre et
25 l'acide fumarique ou entre le sel de sodium ou de potassium du composé et l'acide fumarique ou son chlorure d'acide.

Les exemples qui suivent illustrent l'invention.

EXEMPLE 1

30 On applique 2 g d'une solution à 2,5% de Formoterol racémique dans un mélange hexane/éthanol, 85:15 en volume, sur une colonne chirale pour HPLC de CHIRALCEL OJ (Daicel Chem. Ind., Japon) (10 x 50 cm, dimension de grain 20 μm). La matière de support consiste
35 en un gel de silice revêtu de p-méthylbenzoylcellulose. A

un débit d'environ 150 ml/minute et avec un mélange hexane/éthanol, 85:15 en volume en tant qu'éluant, on procède à la séparation des énantiomères à un facteur de séparation $\alpha = 1,54$, de la manière suivante :

5 à partir de 2 g de racémate on obtient des fractions possédant la pureté optique qu'on concentre. Elles donnent 0,9 g du premier énantiomère élué à une pureté optique supérieure ou égale à 99,9% et 1,15 g du deuxième énantiomère élué à une pureté optique supérieure
10 ou égale à 98%. Les fractions enrichies en le deuxième énantiomère élué sont à nouveau chromatographiées jusqu'à obtention d'une pureté optique d'au moins 99,5%. Les deux fractions sont encore purifiées par chromatographie rapide ("Flash"). Cette purification est faite sur gel de
15 silice (34 g, dimension de grain 40 à 63 μm , colonne de verre de 2,5 x 30 cm) successivement avec des mélanges de a) 250 ml d'hexane/éthanol, 2:1 en volume, b) 250 ml d'hexane/éthanol, 1:3 en volume et c) 250 ml d'hexane/éthanol, 1:6 en volume pour l'élution à une
20 pression d'environ 0,2 bar. Les fractions purifiées de l'énantiomère particulier sont combinées puis concentrées. On redisperse ensuite chacun des résidus dans l'éther, on concentre à nouveau et on sèche. Le premier (0,730 g) et le deuxième (0,780 g) énantiomères
25 sont isolés chacun à l'état de poudre blanche.

Pour l'étude de l'activité biologique, on convertit les deux énantiomères en leurs fumarates. A cet effet, on dissout 1,72 g de chacun des énantiomères purs dans 10 ml de méthanol et on ajoute la quantité
30 équimoléculaire (0,29 g) d'acide fumarique. Après 1 h de réaction à température ambiante, on concentre la solution limpide à l'évaporateur rotatif à 40°C puis on sèche pendant 6 h à 40°C sous haut vide. Les fumarates sont isolés et caractérisés à l'état d'hémi-fumarates
35 monohydratés :

- a) énantiomère pur élué en premier :
(-)-(R,R)-Formoterol: $[\alpha]_D = -44,7 \pm 2,3^\circ$;
b) énantiomère pur élué en second :
(+)-(S,S)-Formoterol: $[\alpha]_D = +47,0 \pm 0,2^\circ$.

5 EXEMPLE 2

Séparation des énantiomères du Formoterol par "Simulated Moving Bed Adsorption"

Conditions expérimentales

Appareil : Prep-SMB-System L de la firme UOP (Universal
10 Oil Products, Des Plaines Illinois 60017-5017, USA).

Colonnes : seize colonnes (lits) disposées en manège.
Chaque colonne a un diamètre intérieur de 16 mm et une
longueur de 60 mm. Ces colonnes au volume de 0,193 ml
sont garnies par le mode opératoire en dispersion.

15 Matière de support chirale : Chiralcel OJ 20 μ m; éluant :
heptane/éthanol, 70:30.

Mode opératoire de séparation

A une concentration de la solution de racémate
de 0,25% dans le mélange heptane/éthanol, 70:30 et à un
20 débit d'écoulement de la solution de racémate de 0,52
ml/minute, un débit d'écoulement de la phase mobile de
6,69 ml/minute, une durée de cycle de 90 minutes, un
taux d'extraction de 3,59 ml/minute, un taux de raffinat
de 3,62 ml/minute, on parvient pour chaque énantiomère à
25 une production de substance active de 0,44 g par heure et
par kg de phase stationnaire chirale. La pureté optique
est de 100% pour le raffinat (énantiomère R,R) et de
97,4% pour l'extrait (énantiomère S,S).

REVENDICATIONS

1. Procédé de préparation du (R,R)-N-[2-hydroxy-5-(1-hydroxy-2-((2-(4-méthoxyphényl)-1-méthyléthyl)-amino)-éthyl)-phényl]-formamide à l'état d'isomère
5 optique pur ou de son fumarate, caractérisé en ce que l'on soumet le mélange racémique ou un mélange de diastéréoisomères du composé libre à séparation chromatographique dans une phase mobile contenant un solvant non polaire et le cas échéant un autre solvant
10 polaire, protonique ou aprotique, sur une phase stationnaire chirale consistant en un polysaccharide dont les groupes hydroxy libres ont été convertis en groupes 4-méthylbenzoyle, et le cas échéant une autre matière de support inerte, et à partir de l'éluat de la phase
15 mobile, on isole le composé en R,R à l'état d'isomère optique pur et on le convertit en son fumarate.

2. Procédé selon revendication 1, caractérisé en ce que l'on soumet à séparation chromatographique un mélange racémique du fumarate du N-[2-hydroxy-5-(1-
20 hydroxy-2-((2-(4-méthoxyphényl)-1-méthyléthyl)-amino)-éthyl)-phényl]-formamide.

3. Procédé selon revendication 2, caractérisé en ce que l'on sépare par HPLC un mélange racémique du fumarate du N-[2-hydroxy-5-(1-hydroxy-2-((2-(4-
25 méthoxyphényl)-1-méthyléthyl)-amino)-éthyl)-phényl]-formamide.

4. Procédé selon revendication 2, caractérisé en ce que l'on sépare par SMBA un mélange racémique du fumarate du N-[2-hydroxy-5-(1-hydroxy-2-((2-(4-
30 méthoxyphényl)-1-méthyléthyl)-amino)-éthyl)-phényl]-formamide.

5. Procédé selon revendication 3 ou 4, caractérisé en ce que l'on soumet le mélange racémique à séparation chromatographique dans une phase mobile
35 contenant de l'hexane ou du n-heptane en tant que solvant

non polaire et de l'éthanol en tant que solvant polaire protonique.

6. Procédé selon revendication 3, caractérisé en ce que l'on soumet à séparation chromatographique le
5 mélange racémique sur une phase stationnaire consistant en gel de silice en tant que matière de support inerte et cellulose modifiée par des groupes 4-méthylbenzoyle en tant que polysaccharide.



Office européen
des brevets

RAPPORT DE RECHERCHE

établi en vertu de l'article 21 § 1 et 2
de la loi belge sur les brevets d'invention
du 28 mars 1984

Numero de la demande
nationale

BO 5404
BE 9401180

DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS			
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes	Revendication concernée	CLASSEMENT DE LA DEMANDE (Int.Cl.6)
A,D	CHEM. PHARM. BULL. (CPBTAL,00092363);78; VOL.26 (4); PP.1123-9, YAMANOUCHI PHARM. CO., LTD.;CENT. RES. LAB.; TOKYO; JAPAN Murase K et al 'Absolute configurations of four isomers of 3-formamido-4-hydroxy-.alpha.-[[N-(p-methoxy-.alpha.-methylphenethyl) amino]methyl]benzyl alcohol, a potent.beta.-adrenoreceptor stimulant' * page 1123 - page 1124 * ---	1-6	C07C231/20 C07C233/43
A	WO-A-92 05147 (AKTIEBOLAGET ASTRA) * page 12; revendications * -----	1-6	
			DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHES (Int.Cl.6)
			C07C
Date d'achèvement de la recherche		Examineur	
2 Mars 1995		Sánchez García, J.M.	
CATEGORIE DES DOCUMENTS CITES			
X : particulièrement pertinent à lui seul		I : théorie ou principe à la base de l'invention	
Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie		E : document de brevet antérieur, mais publié à la date de dépôt ou après cette date	
A : arrière-plan technologique		D : cité dans la demande	
O : divulgation non-écrite		L : cité pour d'autres raisons	
P : document intercalaire			
		& : membre de la même famille, document correspondant	

**ANNEXE AU RAPPORT DE RECHERCHE
RELATIF A LA DEMANDE DE BREVET BELGE NO.**

BO 5404
BE 9401180

La présente annexe indique les membres de la famille de brevets relatifs aux documents brevets cités dans le rapport de recherche visé ci-dessus.

Lesdits membres sont contenus au fichier informatique de l'Office européen des brevets à la date du

Les renseignements fournis sont donnés à titre indicatif et n'engagent pas la responsabilité de l'Office européen des brevets.

02-03-1995

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
WO-A-9205147	02-04-92	AU-B- 652386	25-08-94
		AU-A- 8652091	15-04-92
		BG-A- 97576	31-03-94
		CA-A- 2091343	27-03-92
		CZ-A- 9300442	19-01-94
		EP-A- 0550612	14-07-93
		HU-A- 65912	28-07-94
		JP-T- 6501262	10-02-94
