



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

UIBM

DOMANDA NUMERO	101997900601009
Data Deposito	03/06/1997
Data Pubblicazione	03/12/1998

Sezione	Classe	Sottoclasse	Gruppo	Sottogruppo
C	07	C		

Titolo

PROCESSO PER LA PRODUZIONE DELLA DEXFENFLURAMINA CLORIDRATO.

Descrizione dell'invenzione industriale dal titolo:

PROCESSO PER LA PRODUZIONE DELLA DEXFENFLURAMINA CLORIDRATO.

a nome: ALFA CHEMICALS ITALIANA S.p.A.

Piazza della Repubblica n. 2
24122 Bergamo

Inventori designati: - Cannata Vincenzo
- Bianchi Stefano
- Spreafico Angelo

Dep. 53 GIU. 1997 - Maspes Barbara
No.: *[Signature]*

RIASSUNTO DELL' INVENZIONE

Processo per la produzione del farmaco anoressante dexfenfluramina cloridrato (DCI) che comprende l'etilazione della (S),(S)-N-(1-feniletil)- α -metil-3-(trifluorometil)benzeneetanamina o di un suo sale con un acido organico od inorganico, la debenzilazione del risultante intermedio (S),(S)-N-etil-N-(1-feniletil)- α -metil-3-(trifluorometil)benzeneetanamina o di un suo sale con un acido organico od inorganico per idrogenazione catalitica e, optionalmente, la salificazione con acido cloridrico.

AMBITO DELL'INVENZIONE

La dexfenfluramina cloridrato (DCI), isomero destrogiro della fenfluramina cloridrato (DCI), è un noto farmaco anoressante descritto nel brevetto statunitense 3198834 in cui viene riportata la separazione dei due isomeri ottici della fenfluramina per ottenere l'isomero destrogiro molto più attivo dell'isomero levogiro.

Questa preparazione si basa su un classico metodo di risoluzione ottica attraverso la formazione di sali diastereoisomeri prima con l'acido (+)-dibenzoiltartarico e quindi con l'acido (+)-canforico.

La resa in dexfenfluramina risulta molto bassa, circa l'11% calcolata sul racemo, ed il processo è molto laborioso implicando la cristallizzazione di due diversi sali diastereoisomeri.

Per evitare le basse rese e gli alti costi propri della separazione degli isomeri ottici attraverso la cristallizzazione di sali diastereoisomeri con acidi otticamente attivi, sono state tentate sintesi stereospecifiche per ottenere solamente la dexfenfluramina.

Il brevetto europeo 0301925 descrive la produzione enantiospecifica della dexfenfluramina a partire da (S)-2-amino-1-propanolo attraverso una serie di condensazioni e riduzioni stereospecifiche.

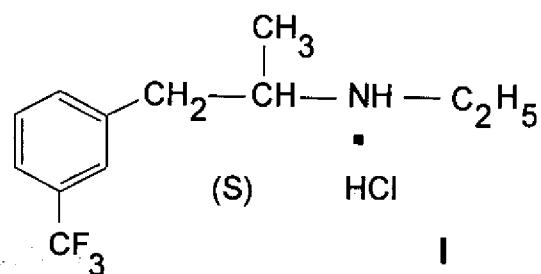
Il brevetto europeo 0441160 a sua volta descrive la produzione enantiospecifica della dexfenfluramina a partire da (S)-1-(3-trifluorometil)fenil-2-propanolo ottenuto per inversione dell' (R)-1-(3-trifluorometil)fenil-2-propanolo a sua volta ottenuto per riduzione enzimatica enantioselettiva del chetone corrispondente.

La presente invenzione si riferisce ad un nuovo processo per la produzione della dexfenfluramina cloridrato a partire da nuovi intermedi descritti nella domanda di brevetto italiana BO97A000252 cioè la (S),(S)-N-(1-feniletil)- α -metil-3-(trifluorometil)benzeneetanamina ed i suoi sali con acidi organici od inorganici.

Questo processo prevede un primo passaggio che consiste nella etilazione della (S),(S)-N-(1-feniletil)- α -metil-3-(trifluorometil)benzeneetanamina o di un suo sale con un acido organico od inorganico seguita dalla debenzilazione riduttiva del risultante nuovo intermedio (S),(S)-N-etyl-N-(1-feniletil)- α -metil-3-(trifluorometil)benzeneetanamina o di un suo sale con un acido organico od inorganico e, optionalmente, dalla salificazione con acido cloridrico.

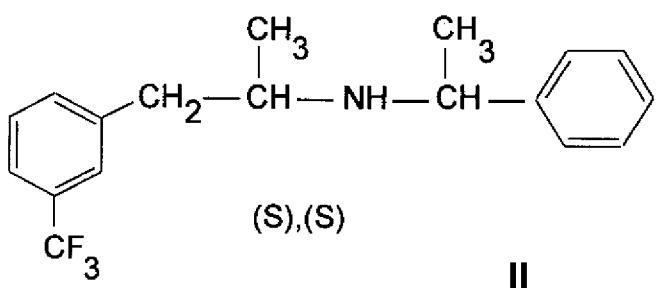
DESCRIZIONE DELL'INVENZIONE

Processo per la produzione della dexfenfluramina cloridrato di formula

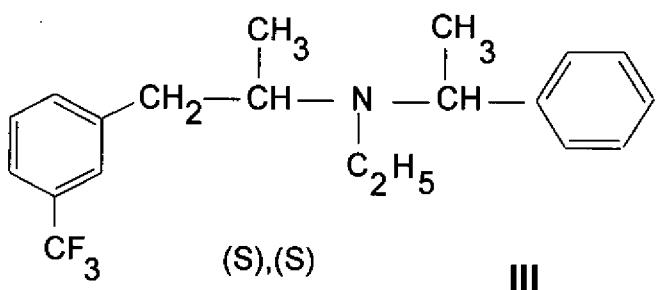


che comprende:

- far reagire la (S),(S)-N-(1-feniletil)- α -metil-3-(trifluorometil)benzeneetanamina di formula



od un suo sale con un acido organico od inorganico con un agente etilante per ottenere la (S),(S)-N-etil-N-(1-feniletil)- α -metil-3-(trifluorometil)benzeneetanamina di formula



od un suo sale con un acido organico od inorganico;

- b) debenzilare il composto di formula III od un suo sale con un acido organico od inorganico mediante idrogenazione in presenza di catalizzatore;
- c) effettuare, opzionalmente, la salificazione con acido cloridrico.

L'intermedio di formula III e i suoi sali con acidi organici od inorganici sono prodotti nuovi e come tali vengono rivendicati. Il cloridrato è il sale preferito nell'attuazione dell'invenzione.

La reazione di etilazione viene effettuata facendo reagire in un solvente polare un equivalente molare di (S),(S)-N-(1-feniletil)- α -metil-3-(trifluorometil)benzeneetanamina o di un suo sale con un acido

organico od inorganico con da 1 a 3 equivalenti molari di un agente alchilante in presenza di da 1 a 3 equivalenti molari di una amina terziaria non quaternarizzabile o di un carbonato alcalino per un periodo di tempo compreso tra 4 e 80 ore ad una temperatura compresa tra 20°C e 150°C. In un aspetto preferito dell'invenzione l'agente alchilante è scelto tra bromuro di etile, ioduro di etile, sulfato di dietile, metansolfonato di etile e p-toluensolfonato di etile, il solvente polare è scelto tra N,N-dimetilformamide, N-metilpirrolidone, N,N-dimetilacetamide e trietilfosfato, l'ammina terziaria è scelta tra N,N-diisopropiletilamina, N,N-diisopropilpropilamina, N,N-diisobutiletilamina, N,N-diisopropillilamina ed N,N-dicloesiletilamina ed il carbonato alcalino è scelto tra i carbonati di sodio e di potassio.

L'intermedio (S),(S)-N-etil-N-(1-feniletil)- α -metil-3-(trifluorometil)benzeneetanamina può essere usato tal quale per la successiva reazione di debenzilazione a dexfenfluramina oppure può essere trasformato in un sale cristallino con un acido organico od inorganico.

In un aspetto preferito dell'invenzione esso viene dissolto in un solvente organico immiscibile con acqua, preferibilmente un idrocarburo aromatico come il toluene, e per aggiunta di una soluzione acquosa concentrata di acido cloridrico si ottiene il cloridrato sotto forma di precipitato cristallino.

La reazione di debenzilazione viene effettuata sottponendo l'intermedio (S),(S)-N-etil-N-(1-feniletil)- α -metil-3-(trifluorometil)benzeneetanamina od un suo sale con un acido organico od inorganico, preferibilmente il cloridrato, ad idrogenazione catalitica in un solvente

polare o miscela di solventi polari e non polari sotto da 1 a 20 atmosfere di idrogeno, ad una temperatura compresa tra 20°C e 100°C per un periodo di tempo compreso tra 1 e 8 ore. Il solvente polare preferito nell'attuazione dell'invenzione è scelto tra gli alcooli contenenti da 1 a 6 atomi di carbonio mentre il catalizzatore preferito è il palladio al 5% su carbone. Al termine della reazione di debenzilazione, il prodotto grezzo di reazione può essere trasformato nella dexfenfluramina cloridrato pura trattando la dexfenfluramina base, ottenuta direttamente nella debenzilazione dell'intermedio di formula III oppure per trattamento con soluzione acquosa di un idrossido alcalino quando la debenzilazione viene effettuata su un sale organico od inorganico dell'intermedio di formula III, con acido cloridrico gassoso in un solvente o miscela di solventi.

La dexfenfluramina base viene sciolta in un solvente o in una miscela di solventi scelti tra i chetoni alifatici contenenti da 3 a 8 atomi di carbonio, gli alcooli contenenti da 1 a 6 atomi di carbonio, gli acetati degli alcooli contenenti da 1 a 6 atomi di carbonio e gli eteri alchilici contenenti da 4 a 8 atomi di carbonio e nella soluzione viene insufflato acido cloridrico gassoso anidro fino al viraggio dell'indicatore al rosso congo. Nel caso in cui dalla reazione di debenzilazione si ottenga direttamente la dexfenfluramina cloridrato grezza, questa può essere purificata anche direttamente senza essere preventivamente trasformata in dexfenfluramina base.

In questo caso la dexfenfluramina cloridrato grezza, ottenuta per evaporazione del solvente usato nella reazione di debenzilazione, viene

cristallizzata previa solubilizzazione a caldo in un solvente o miscela di solventi precedentemente descritti per la salificazione con acido cloridrico gassoso.

Solventi preferiti sono i chetoni alifatici contenenti da 3 a 8 atomi di carbonio.

Gli esempi sotto riportati costituiscono una ulteriore illustrazione dell'invenzione e non debbono essere considerati come una sua limitazione.

ESEMPIO 1

(S),(S)-N-etil-N-(1-feniletil)-α-metil-3-(trifluorometil)benzene

etanamina cloridrato

Una miscela costituita da 100 g (0,326 moli) di (S),(S)-N-(1-feniletil)-α-metil-3-(trifluorometil)benzene etanamina, 71 g (0,456 moli) di ioduro di etile e 58,9 g (0,456 moli) di N,N-diisopropiletilamina in 200 ml di N,N-dimetilformamide viene riscaldata a 60°C sotto agitazione per 60 ore. Quindi la miscela di reazione viene concentrata a 90°C sotto vuoto, alla pressione di 10 mm Hg, ed il prodotto grezzo così ottenuto viene addizionato di 200 ml di acqua e 200 ml di toluene e la miscela viene alcalinizzata a pH 12 con una soluzione acquosa al 30% (p/p) di idrossido di sodio. Le due fasi vengono quindi separate, la fase acquosa viene scartata mentre la fase organica viene addizionata di 200 ml di acqua ed acidificata con una soluzione acquosa al 37% (p/p) di acido cloridrico. La miscela viene raffreddata in 30 minuti a 5°C sotto

agitazione ed il solido precipitato viene filtrato, lavato prima con acqua e poi con toluene ed essiccato sotto vuoto a 65°C per 12 ore.

Si ottengono 116 g di prodotto avente p.f. 196-198 °C e $[\alpha]_D^{25} = +49,6^\circ$ (c = 2% in etanolo assoluto) con una resa pari al 95,5%.

ESEMPIO 2

(S),(S)-N-etil-N-(1-feniletile)-α-metil-3-(trifluorometile)benzene

etanamina cloridrato

In un'autoclave viene caricata una miscela costituita da g 461 (1,505 moli) di (S),(S)-N-(1-feniletile)-α-metil-3-(trifluorometile)benzene etanamina, 254 g (2,331 moli) di bromuro di etile, 290 g (2,235 moli) di N,N-diisopropiletilamina e 600 ml di N,N-dimetilformamide. L'autoclave viene chiusa e la miscela di reazione viene mantenuta a 100°C per 40 ore sotto agitazione. La miscela di reazione viene quindi raffreddata a 50°C e addizionata di 500 ml di acqua e 225 ml di una soluzione acquosa al 30% (p/p) di idrossido di sodio. Dopo 30 minuti di agitazione a 50°C la miscela viene addizionata di 500 ml di toluene e mantenuta sotto agitazione per altri 30 minuti. Le fasi vengono quindi separate, la fase acquosa viene eliminata mentre la fase organica viene filtrata attraverso un letto di terre decoloranti, addizionata di 200 ml di acqua e quindi, in 30 minuti, di 230 ml di una soluzione acquosa al 37% (p/p) di acido cloridrico. La cristallizzazione del prodotto viene innescata con 2 g di cristalli di prodotto puro e si aggiunge altra soluzione acquosa al 37% (p/p) di acido cloridrico fino a portare il pH della miscela al valore costante di 1,5. La sospensione viene quindi



raffreddata a 5°C e filtrata ed il solido cristallino viene lavato con acqua ed essiccato sotto vuoto a 70°C per 12 ore.

Si ottengono g 502 di prodotto puro con una resa pari al 90%.

ESEMPIO 3

(S),(S)-N-etil-N-(1-feniletil)-α-metil-3-(trifluorometil)benzene etanamina

In una miscela costituita da 200 ml di acqua e 200 ml di cloruro di metilene vengono messi, sotto agitazione, 50 g di N-etil-N-(1-feniletil)-α-metil-3-(trifluorometil)benzeneetanamina cloridrato e 17 ml di una soluzione acquosa al 30% (p/p) di idrossido di sodio.

Le fasi vengono quindi separate, la fase acquosa viene scartata mentre la fase organica viene lavata due volte con 100 ml di acqua e quindi evaporata sotto vuoto per eliminare completamente il solvente.

Si ottengono 42,7 g, con resa pari al 95%, di N-etil-N-(1-feniletil)-α-metil-3-(trifluorometil)benzeneetanamina sotto forma di olio incolore avente $[\alpha]_D^{25} = +54,1^\circ$ (c = 2% in etanolo assoluto).

ESEMPIO 4

(S)-N-etil-α-metil-3-(trifluorometil)benzeneetanamina cloridrato (dexfenfluramina cloridrato)

49,5 Grammi (0,133 moli) di (S),(S)-N-etil-N-(1-feniletil)-α-metil-3-(trifluorometil)benzeneetanamina cloridrato, 250 ml di metanolo e 1,0 g di palladio al 5% su carbone umido al 50% vengono messi in un idrogenatore.

Nell'idrogenatore viene mantenuta una atmosfera di idrogeno alla pressione costante di 5 atmosfere alla temperatura di 75°C per un periodo di tempo di 2 ore. La miscela di reazione viene quindi filtrata ed il solvente viene evaporato sotto vuoto ottenendo un solido che viene trattato con una miscela costituita da 100 ml di acqua e da 60 ml di toluene. La fase organica viene scartata mentre la fase acquosa viene alcalinizzata a pH 11,4 con una soluzione acquosa al 30% (p/p) di idrossido di sodio. La sospensione oleosa così ottenuta viene estratta una volta con 100 ml di cloruro di metilene e due volte con 30 ml di cloruro di metilene e gli estratti organici vengono riuniti, lavati 2 volte con 20 ml di acqua ed evaporati sotto vuoto. L'olio limpido incolore così ottenuto viene disciolto a temperatura ambiente in 330 ml di metiletilchetone e nella soluzione viene gorgogliato acido cloridrico gassoso anidro fino al viraggio al rosso congo. La sospensione così ottenuta viene raffreddata sotto agitazione a 5°C e filtrata. Il solido ottenuto viene lavato con 30 ml di metiletilchetone ed essiccato sotto vuoto per 12 ore a 60°C per dare 30 g di dexfenfluramina cloridrato pura avente p.f. = 160,2°C con una resa pari all'84,4%.

La relativa base libera ha $[\alpha]_D^{25} = +9,25^\circ$ (c = 8% in etanolo assoluto).



ESEMPIO 5

(S)-N-etil- α -metil-3-(trifluorometil)benzeneetanamina cloridrato

(dexfenfluramina cloridrato)

400 Grammi (1.075 moli) di (S),(S)-N-etil-N-(1-feniletil)- α -metil-3-(trifluorometil)benzeneetanamina cloridrato, 400 ml di metanolo e 2,0 g di palladio al 5% su carbone umido al 50% vengono messi in un idrogenatore.

Nell'idrogenatore viene mantenuta una atmosfera di idrogeno alla pressione costante di 5 atmosfere alla temperatura di 50°C per un periodo di tempo di 4 ore. La miscela di reazione viene quindi raffreddata a 20°C e filtrata per eliminare il catalizzatore e la soluzione ottenuta viene concentrata a secco ottenendo un solido cristallino. Questo solido viene dissolto con 500 ml di metilisobutilchetone all'ebollizione, quindi vengono distillati via 300 ml di solvente e aggiunti 300 ml di metilisobutilchetone.

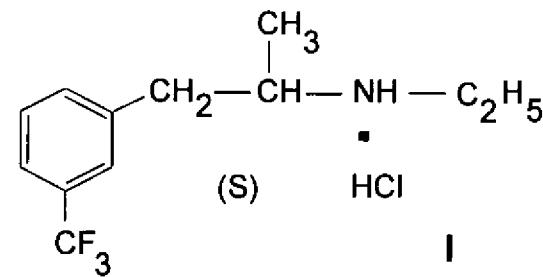
Per raffreddamento a 0°C per due ore si ha la cristallizzazione del prodotto puro che viene filtrato, lavato sul filtro con 200 ml di metilisobutilchetone ed essiccato sotto vuoto a 60°C per 12 ore.

Si ottengono 260 g di dexfenfluramina cloridrato pura con una resa pari al 90%.

La relativa base libera ha $[\alpha]_D^{25} = +9,4^\circ$ ($c = 8\%$ in etanolo assoluto).

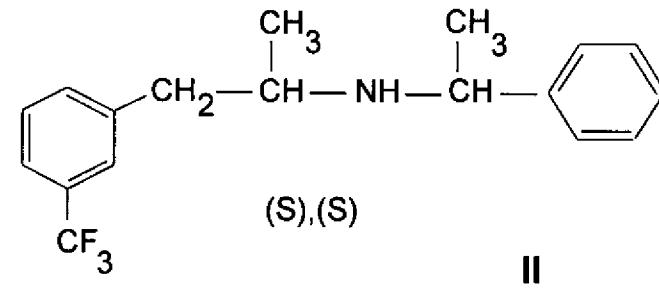
RIVENDICAZIONI

- 1) Processo per la produzione della dexfenfluramina cloridrato di formula

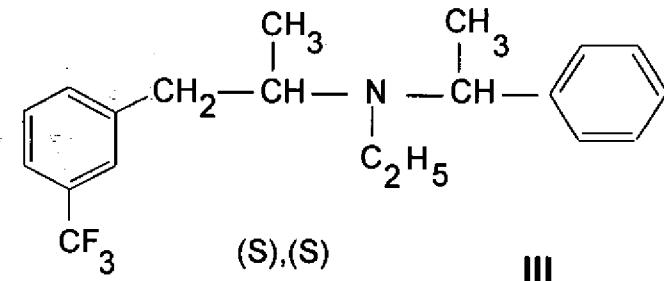


che comprende:

- A) far reagire la (S),(S)-N-(1-feniletil)-α-metil-3-(trifluorometil)benzeneetanamina di formula



od un suo sale con un acido organico od inorganico con un agente etilante per ottenere la (S),(S)-N-etil-N-(1-feniletil)-α-metil-3-(trifluorometil)benzeneetanamina di formula



od un suo sale con un acido organico od inorganico;

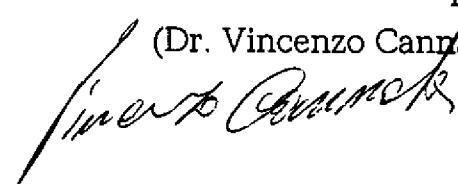
- B) debenzilare il composto di formula III od un suo sale con un acido organico od inorganico mediante idrogenazione in presenza di catalizzatore;
- C) effettuare, opzionalmente, la salificazione con acido cloridrico.
- 2) Processo secondo la rivendicazione 1 caratterizzato dal fatto che la reazione di etilazione viene effettuata in un solvente polare in presenza di da 1 a 3 equivalenti molari di una amina terziaria non quaternarizzabile o di un carbonato alcalino rispetto alla (S),(S)-N-(1-feniletil)- α -metil-3-(trifluorometil) benzeneetanamina o ad un suo sale con un acido organico od inorganico ad una temperatura compresa tra 20°C e 150°C, per un periodo di tempo compreso tra 4 e 80 ore usando da 1 a 3 equivalenti molari di un agente alchilante scelto tra bromuro di etile, ioduro di etile, solfato di dietile, metansolfonato di etile o p-toluensolfonato di etile, che la debenzilazione viene effettuata in un idrogenatore in un solvente costituito da un solvente polare o da miscela di solventi polari e non polari sotto da 1 a 20 atmosfere di idrogeno ad una temperatura compresa tra 20°C e 100°C per un periodo di tempo compreso tra 1 e 8 ore usando come catalizzatore palladio al 5% su carbone e che la salificazione avviene trattando con acido cloridrico gassoso la dexfenfluramina disiolta in un solvente o miscela di solventi.
- 3) Processo secondo la rivendicazione 2 caratterizzato dal fatto che l'amina terziaria non quaternarizzabile è scelta tra N,N-

diisopropiletilamina, N,N-diisobutiletilamina, N,N-diisopropilpropilamina, N,N-diisopropilallilamina ed N,N-dicicloesiletilamina ed il carbonato alcalino è scelto tra i carbonati di sodio e di potassio, che il solvente polare in cui viene effettuata l'etilazione è scelto tra N,N-dimetilformamide, N-metilpirrolidone, N,N-dimetilacetamide e trietilfosfato, che il solvente polare in cui viene effettuata la debenzilazione è scelto tra gli alcooli contenenti da 1 a 6 atomi di carbonio e che il solvente usato per la salificazione della dexfenfluramina è scelto tra gli alcooli contenenti da 1 a 6 atomi di carbonio, i chetoni alifatici contenenti da 3 a 8 atomi di carbonio, gli acetati degli alcooli contenenti da 1 a 6 atomi di carbonio, gli eteri alchilici contenenti da 4 a 8 atomi di carbonio o loro miscele.

- 4)** (S),(S)-N-etil-N-(1-feniletil)- α -metil-3-(trifluorometil)benzene etanamina.
- 5)** Sali della (S),(S)-N-etil-N-(1-feniletil)- α -metil-3-(trifluorometil)benzene etanamina con acidi organici o inorganici.
- 6)** Un sale secondo la rivendicazione 5 caratterizzato dal fatto di essere il cloridrato.

ALFA CHEMICALS ITALIANA S.p.A.

(Dr. Vincenzo Cannata)



UFFICIO PROVINCIALE INDUSTRIA
COMMERCIO E ARTIGIANATO
DI BOLOGNA
UFFICIO BREVETTI
IL FUNZIONARIO

