



**MINISTERO DELLO SVILUPPO ECONOMICO**  
**DIREZIONE GENERALE PER LA LOTTA ALLA CONTRAFFAZIONE**  
**UFFICIO ITALIANO BREVETTI E MARCHI**

<b>DOMANDA DI INVENZIONE NUMERO</b>	<b>102012902073643</b>
<b>Data Deposito</b>	<b>31/07/2012</b>
<b>Data Pubblicazione</b>	<b>31/01/2014</b>

Classifiche IPC

Titolo

**METODO EFFICIENTE PER LA PREPARAZIONE DI MITIGLINIDE AD ELEVATA PUREZZA**

9892 M Descrizione del brevetto per invenzione industriale avente per titolo:

FM/mc **“METODO EFFICIENTE PER LA PREPARAZIONE DI MITIGLINIDE  
AD ELEVATA PUREZZA”**

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

con sede in: Rodano (Milano)

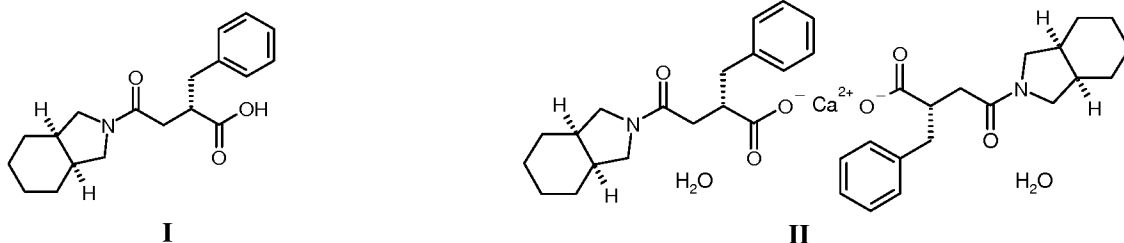
\* \* \*

**Campo dell'invenzione**

La presente invenzione ha per oggetto un nuovo procedimento per la sintesi di Mitiglinide ad elevata purezza.

**Sfondo dell'invenzione**

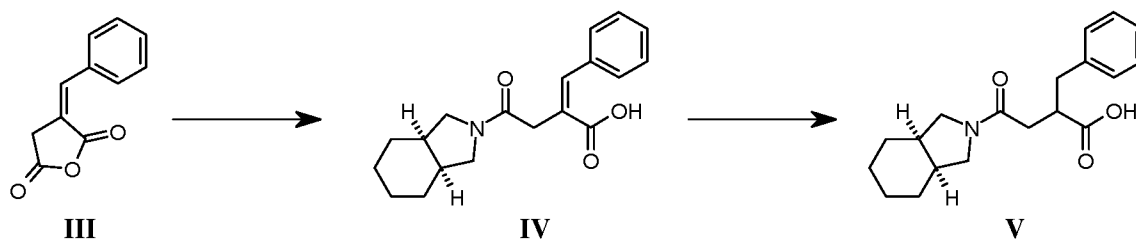
Il Mitiglinide (I) è un farmaco ad azione ipoglicemizzante utilizzato per il trattamento del diabete di tipo 2.



La preparazione di Mitiglinide (I) e del suo sale di calcio diidrato (II) è descritta in EP507534 (US5202335).

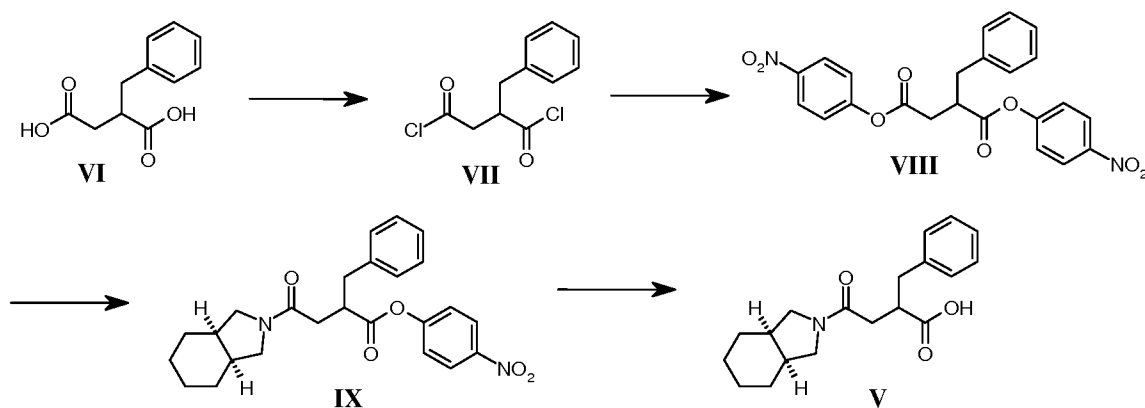
Il principale metodo di sintesi descritto nel suddetto brevetto prevede la reazione regioselettiva dell'anidride benzilidensuccinica III con cis-esaidroisindolina a dare la monoammide IV, la cui riduzione fornisce il mitiglinide racemo V (schema 1).

Schema 1



Una via alternativa, descritta per un analogo di mitiglinide (avente un metile in para sull'anello benzenico), comprende la conversione dell'acido succinico VI nel corrispondente cloruro acido VII e quindi nel diestere VIII per esterificazione con p-nitrofenolo. Il diestere reagisce poi regioselettivamente con *cis*-esaidroisindolina ottenendo la monoammide IX, la cui idrolisi fornisce V come miscela racemica (schema 2).

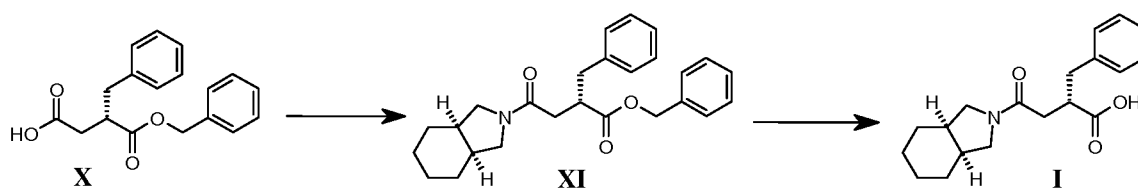
Schema 2



Entrambe queste vie di sintesi conducono ad un prodotto racemo che richiede una onerosa risoluzione con ammine chirali o attraverso la formazione di diastereoisomeri per reazione con alcol chirali [*Chem. Pharm. Bull.* **45**, 1518 (1997)]. In aggiunta, il metodo illustrato nello schema 2 richiede due purificazioni cromatografiche oltre ad impiegare un reagente altamente tossico come il p-nitrofenolo.

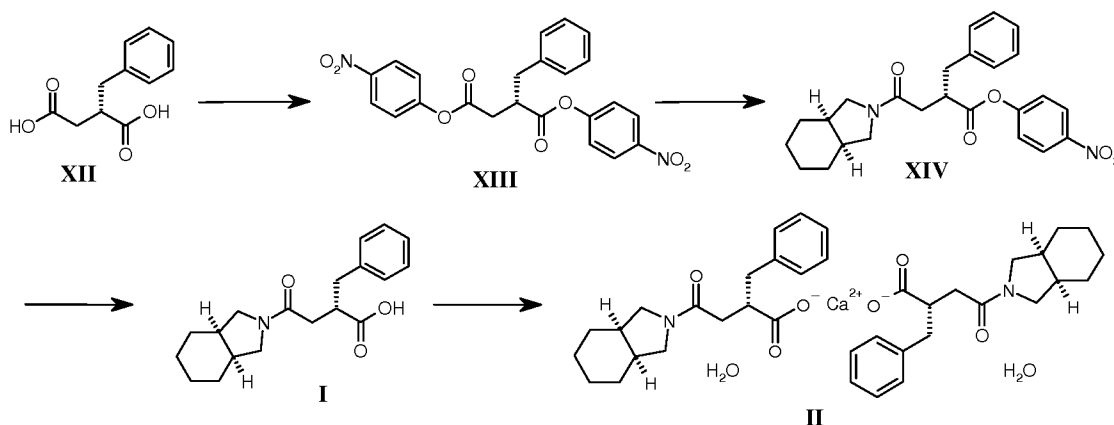
Nello stesso brevetto è descritta anche una via di sintesi per ottenere mitiglinide nella forma otticamente attiva (I) partendo da un emiestere dell'acido (S)-2-benzilsuccinico (X), come illustrato nello schema 3, passando attraverso la monoammide monoestere XI. La sintesi del monobenzilestere X non viene descritta.

Schema 3

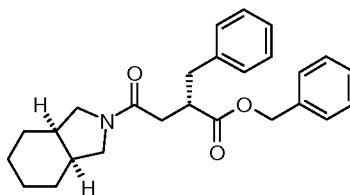


In *Chem. Pharm. Bull.* **46**, 337 (1998) viene descritta una sintesi efficiente e pratica per la preparazione di mitiglinide. Essa parte dall'acido (S)-2-benzilsuccinico XII e passa attraverso le formazioni di alcuni esteri, come ad esempio il di-p-nitrofenil estere XIII (schema 4). Questo poi reagisce regioselettivamente con cis-esaidroisindolina a dare XIV che è infine idrolizzato a mitiglinide (I) e convertito nel sale di calcio II. Oltre al diestere con p-nitrofenolo, sono descritti altri diesteri fra cui quelli con N-idrossisuccinimide e N-idrossibenzotriazolo.

Schema 4



WO9832736 descrive la preparazione di un bis-imidazolido, analogamente al diestere XIII, che *in situ* viene fatto reagire con cis-esaidroisoindolina e quindi idrolizzato a dare mitiglinide grezzo, che viene purificato attraverso il benzil estere XI.



XI

Altri procedimenti noti per la sintesi di mitiglinide comprendono la idrogenazione asimmetrica della monoammide dell'acido benzilidensuccinico (IV) (US6133454); l'idrolisi selettiva dell'etil estere di mitiglinide racemo con alfa-chimotripsina [*Synthetic Communications*, **37**, 2153 (2007)] o la formazione dello stereocentro per alchilazione diastereoselettiva di un substrato in cui è presente un ausiliario chirale [e.g. il sultame di Oppolzer, *Helvetica Chimica Acta*, **87**, 1935 (2004)].

La sintesi che impiega (S)-2-benzilsuccinico come materiale di partenza sembra potenzialmente la più idonea per la definizione di un processo industriale per la preparazione di mitiglinide, poiché questo acido otticamente attivo è disponibile commercialmente con un'ottima purezza enantiomerica. L'applicazione della procedura descritta nello schema 4, che prevede il trattamento del p-nitrofenolo (o altro alcol) prima con tionile cloruro e quindi con l'acido (S)-2-benzilsuccinico, non ha dato però un risultato accettabile, a causa della predominante formazione di anidride (S)-2-benzilsuccinica. Si è allora provato a sintetizzare il diestere XIII attraverso la formazione del cloruro dell'acido (S)-2-benzilsuccinico anche se questa via di sintesi è stata

descritta per l'acido benzilsuccinico racemo con basse rese e purezza (schema 2). Un altro problema riscontrato nel processo è che la purezza enantiomerica del mitiglinide ottenuto è inferiore a quella dell'acido (S)-2-benzilsuccinico di partenza. Inoltre il p-nitrofenolo utilizzato per la sintesi del diestere è una sostanza considerata di elevata tossicità.

### **Descrizione dell'invenzione**

Inaspettatamente abbiamo trovato un processo che consente di ottenere con rese elevate mitiglinide di elevata purezza senza che lungo tutto il processo si osservi alcuna racemizzazione. Inoltre, il p-nitrofenolo può essere sostituito vantaggiosamente dalla N-idrossisuccinimide, che non è tossica e viene facilmente rimossa dal processo.

L'invenzione fornisce pertanto un processo, illustrato nello schema 5, che comprende:

a) Conversione dell'acido (S)-2-benzilsuccinico XII nel corrispondente cloruro acido XV;

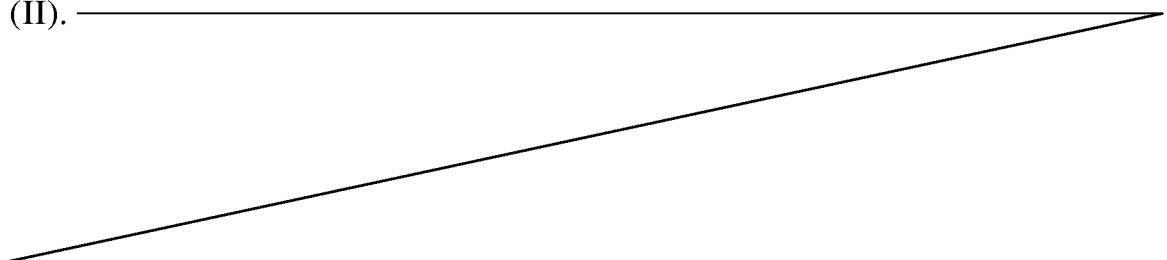
b) Esterificazione di XV con N-idrossisuccinimide a diestere XVI;

c) Reazione regioselettiva del diestere XVI con cis-esaidroisindolina a dare la monoammide monoestere XVII;

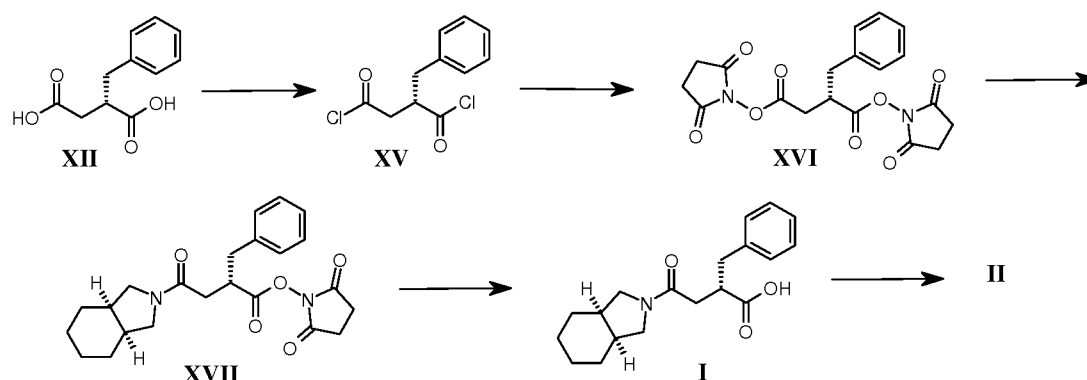
d) Idrolisi del gruppo estereo di XVII ottenendo mitiglinide (I)

e, opzionalmente

e) Salificazione di mitiglinide al corrispondente sale di calcio diidrato (II).



Schema 5



### Descrizione dettagliata dell'invenzione

L'acido (S)-2-benzilsuccinico è commercialmente disponibile. La sua purezza enantiomerica può essere facilmente controllata mediante cromatografia chirale.

Passaggio a): conversione dell'acido (S)-2-benzilsuccinico XII nel corrispondente cloruro acido XV

Questo passaggio può essere realizzato con uno dei numerosi metodi noti per la conversione di un acido carbossilico nel corrispondente cloruro acido [ad esempio: Comprehensive Organic Transformations, Richard C. Larock, ed. John Wiley & Sons, II edizione (1999), pagina 1929].

La reazione può essere effettuata utilizzando come agente clorurante tionile cloruro, ossalile cloruro, fosforo ossicloruro, fosforo pentacloruro, etc, preferibilmente tionile cloruro.

L'agente clorurante è preferibilmente utilizzato in rapporto molare compreso tra 2 e 20 rispetto all'acido (S)-2-benzilsuccinico XII.

La reazione può essere condotta con uno degli agenti cloruranti qui sopra riportati in presenza di una quantità catalitica di DMF. Preferibilmente la reazione viene eseguita utilizzando tionile cloruro in presenza di una

quantità catalitica di DMF.

La quantità di DMF utilizzata è compresa tra 0,05 e 1,0 mL per grammo di acido (S)-2-benzilsuccinico XII, preferibilmente tra 0,05 e 0,5 mL per grammo di acido (S)-2-benzilsuccinico XII.

Si utilizza un solvente aprotico come diclorometano, toluene, xilene, o l'agente clorurante stesso, preferibilmente il tionile cloruro.

La reazione viene condotta ad una temperatura tra la temperatura ambiente e la temperatura di ebollizione del solvente impiegato, preferibilmente tra 40°C e la temperatura di ebollizione del solvente utilizzato, più preferibilmente tra 60°C e 80°C.

Il tempo di reazione è compreso tra 1 ora e 24 ore, preferibilmente tra 2 e 8 ore, più preferibilmente è compreso tra 4 e 6 ore.

Per isolare il cloruro acido XV la miscela di reazione viene concentrata sotto vuoto, preferibilmente ad una pressione inferiore a 100 mBar e in un tempo inferiore alle 2 ore.

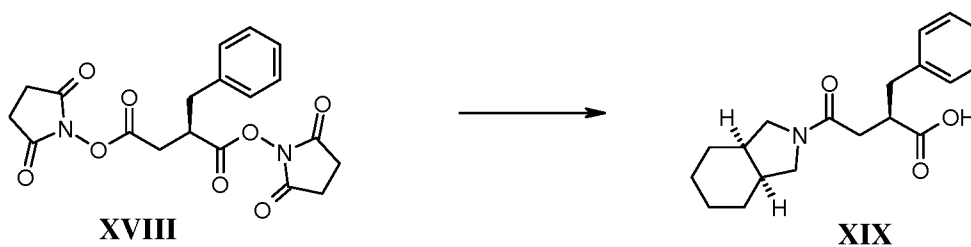
Il prodotto viene ottenuto come olio, in resa virtualmente quantitativa, ed utilizzato tal quale nel passaggio seguente.

Passaggio b): esterificazione di XV con N-idrossisuccinimide a diestere XVI

La preparazione del diestere viene effettuata per reazione del cloruro acido XV con N-idrossisuccinimide in solvente aprotico a temperatura controllata in presenza di idoneo accettore di acido.

Questo passaggio è critico per la qualità del prodotto finale. In EP507534 viene riportato l'utilizzo di trietilammina come accettore di acido. Abbiamo osservato che l'impiego di questa base causa, in misura variabile,

l'inversione dello stereocentro, producendo il diestere XVIII e portando poi nel prosieguo della sintesi alla formazione dell'enantiomero del mitiglinide (XIX) e quindi ad un mitiglinide di purezza enantiomerica inferiore a quella dell'acido (S)-2-benzilsuccinico di partenza.



Questo problema può essere superato utilizzando basi organiche che abbiano un pKa inferiore a 10 (pKa della trietilammina ca. 10,7) o in presenza di una base inorganica quale un carbonato o fosfato di metallo alcalino o alcalino terroso.

Basi inorganiche preferite sono ad esempio il carbonato di sodio, potassio, cesio, magnesio o calcio, o il fosfato sodico o potassico. Basi organiche preferite sono ad esempio N-metilmorfolina, piridina, lutidina, collidina, picolina. Preferibilmente vengono utilizzate ammine come N-metilmorfolina, piridina e lutidina, più preferibilmente piridina.

Il rapporto tra N-idrossisuccinimide e il cloruro acido XV è compreso tra 3,0 e 2,0 equivalenti molari, preferibilmente tra 2,5 e 2,0, più preferibilmente tra 2,3 e 2,0.

Il rapporto molare tra la base e il cloruro acido XV è generalmente compreso tra 3,0 e 2,0; preferibilmente tra 2,5 e 2,0, più preferibilmente tra 2,2 e 2,0.

Preferibilmente la sequenza delle operazioni prevede che N-idrossisuccinimide venga sciolta nel solvente di reazione, si aggiunga la

base e quindi una soluzione del cloruro acido XV.

La base viene aggiunta ad una soluzione di N-idrossisuccinimide in solvente aprotico come diclorometano, toluene, tetraidrofurano, acetonitrile o diossano. Preferibilmente la base viene aggiunta ad una soluzione di N-idrossisuccinimide in diclorometano.

La miscela della base e N-idrossisuccinimide viene mantenuta ad una temperatura compresa tra 0 e 25°C, preferibilmente tra 0 e 10°C, più preferibilmente tra 0 e 5°C.

La concentrazione di N-idrossisuccinimide nel solvente di reazione è preferibilmente compresa tra 0,3 g/mL e 0,1 g/mL.

Il cloruro acido XV ottenuto nel Passaggio a) viene sciolto nel solvente di reazione ad una concentrazione compresa tra 1,0 g/mL e 0,1 g/mL, preferibilmente tra 0,8 g/mL e 0,3 g/mL.

La soluzione risultante del cloruro acido XV viene trasferita nella soluzione di N-idrossisuccinimide mantenendo la temperatura della reazione preferibilmente compresa tra 0 e 25°C, più preferibilmente tra 0 e 10°C, ancora più preferibilmente tra 0 e 5°C.

Il diestere XVI può essere isolato per cristallizzazione da solvente organico in una purezza enantiomerica particolarmente elevata, pari a quella dell'acido benzilsuccinico di partenza, non ottenibile con i metodi precedentemente descritti. Il composto di formula XVI in forma enantiomericamente pura costituisce un ulteriore oggetto dell'invenzione.

Passaggio c): reazione regioselettiva del diestere XVI con cis-esaidroisoindolina a dare la monoammide monoestere XVII

La preparazione della monoammide monoestere XVII è preferibilmente

effettuata per reazione del diestere XVI con cis-esaidroisindolina o di un suo sale in solvente aprotico a temperatura controllata. Nel caso venga impiegato un sale di cis-esaidroisindolina viene impiegato un idoneo accettore di acido, che può essere una base inorganica, come un carbonato, bicarbonato, idrossido o fosfato di metalli alcalini o alcalino-terrosi, o una ammina terziaria alifatica o aromatica.

Come solvente di reazione viene utilizzato preferibilmente diclorometano, toluene, THF, acetonitrile o diossano, eventualmente in miscela con acqua.

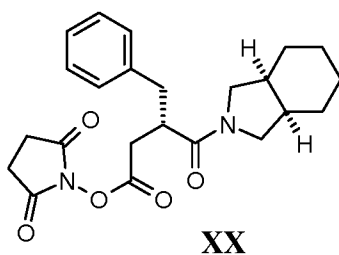
Il rapporto molare tra cis-esaidroisindolina e il diestere XVI è compreso tra 1,5 e 1,0, preferibilmente tra 1,2 e 1,0.

Nel caso venga impiegato un sale di cis-esaidroisindolina e quindi un idoneo accettore di acido, il rapporto molare tra la base e il diestere XVI è compreso tra 3,0 e 1,0, preferibilmente tra 2,5 e 1,0.

La reazione viene condotta ad una temperatura generalmente compresa tra -10 e 25°C, preferibilmente tra -5°C e 10°C, più preferibilmente tra -5°C e 5°C.

La regioselettività della reazione può essere ottenuta in modo sorprendentemente elevato operando ad una temperatura compresa tra -5°C e 5°C.

Operando in queste condizioni la formazione del regioisomero XX può essere contenuta entro lo 0,2%. Eventuali tracce di XX sono poi eliminate con la cristallizzazione di XVII.



Passaggio d): idrolisi del gruppo estereo di XVII a dare mitiglinide

L'idrolisi del gruppo estereo di XVII è preferibilmente condotta in acqua o in miscela di acqua e solvente protico, come ad esempio metanolo, etanolo, 1-propanolo, 2-propanolo.

Come base si impiega preferibilmente un idrossido o un carbonato alcalino, preferibilmente sodio idrossido.

La base viene utilizzata in un rapporto molare con la monoammide monoestere XVII compreso tra 3,0 e 1,0, preferibilmente tra 3,0 e 2,0.

La reazione viene condotta ad una temperatura compresa tra 20°C e la temperatura di ebollizione del solvente, preferibilmente 20°C e 40°C.

Il mitiglinide è generalmente ottenuto come olio per concentrazione di una soluzione in solvente organico, ed utilizzato tal quale nel passaggio seguente.

Passaggio e): salificazione di mitiglinide al corrispondente sale di calcio diidrato

La preparazione del sale di Calcio di Mitiglinide viene eseguita a partire da Mitiglinide in forma di acido in acqua o sua miscela con un solvente organico in presenza di una base per trattamento con una soluzione acquosa di cloruro di calcio. Il solvente organico può essere metanolo, etanolo, 1-propanolo, 2-propanolo, acetone, diossano, THF, acetonitrile, DMF.

La base utilizzata può essere una base inorganica quale un idrossido di metallo alcalino, come sodio idrossido, potassio idrossido, litio idrossido, oppure l'ammoniaca, preferibilmente sodio idrossido oppure ammoniaca.

Il processo viene ora ulteriormente illustrato dai seguenti esempi.

**ESEMPIO 1**

*(S)-2-Benzil-butanedioil dicloruro (XV)*

Ad una soluzione di tionil cloruro (500 mL) e DMF (6 mL) viene aggiunto l'acido (S)-2-benzilsuccinico (100 g; contenuto di enantiomero R < 0,2%). La miscela è scaldata alla temperatura di riflusso del solvente e mantenuta in agitazione per circa 4h. Quindi il solvente viene evaporato a pressione ridotta isolando il cloruro acido come olio rossastro.

**ESEMPIO 2**

*Bis-(2,5-dioxo-pirrolidin-1-il) estere dell'acido (S)-2-benzil-succinico, (XVI)*

Ad una miscela in cui N-idrossisuccinimide (122 g) e piridina (59 mL) sono sospese in diclorometano (500 mL), raffreddata ad una temperatura compresa tra 0 e 5°C, viene aggiunto lentamente il cloruro acido XV, ottenuto nell'esempio 1, sciolto in diclorometano (250 mL). Terminata l'aggiunta la miscela viene lavata con HCl 1N, quindi con soluzioni acquose sature di NaHCO<sub>3</sub> e di NaCl. Il solvente viene evaporato a pressione ridotta a dare un residuo che viene ricristallizzato da etile acetato ottenendo il diestere come solido bianco (170,6 g, resa 88,1%).

Per scopi analitici un'aliquota del diestere XVI viene idrolizzata con soda e l'acido (S)-2-benzilsuccinico ottenuto analizzato mediante cromatografia chirale (Colonna Chiralpak AD): contenuto di enantiomero R < 0,2%).

**ESEMPIO 3**

*Bis-(2,5-dioxo-pirrolidin-1-il) estere dell'acido (S)-2-benzil-succinico, (XVI)*

Ad una miscela di N-idrossisuccinimide (5,80 g) e N-metilmorfolina

(5,5 mL) in diclorometano (60 mL), raffreddata ad una temperatura compresa tra 0 e 5°C, viene aggiunto lentamente il cloruro acido XV, ottenuto come descritto nell'esempio 1, sciolto in diclorometano (20 mL). Terminata l'aggiunta la miscela viene lavata in sequenza con HCl 1N e soluzioni acquose sature di NaHCO<sub>3</sub> e NaCl. Il solvente viene evaporato a pressione ridotta a dare un residuo che viene ricristallizzato da etile acetato ottenendo il diestere come solido bianco (6,02 g, resa 62,3%).

Per scopi analitici un'aliquota del diestere XVI viene idrolizzata con soda e l'acido (S)-2-benzilsuccinico ottenuto analizzato mediante cromatografia chirale (Colonna Chiralpak AD): contenuto di enantiomero R < 0,2%).

#### **ESEMPIO 4**

*Bis-(2,5-dioxo-pirrolidin-1-il) estere dell'acido (S)-2-benzil-succinico, (XVI)*

Ad una miscela di N-idrossisuccinimide (6,08 g) e potassio carbonato (7,30 g) in diclorometano (60 mL), raffreddata ad una temperatura compresa tra 0 e 5°C, viene aggiunto lentamente il cloruro acido XV, ottenuto come descritto nell'esempio 1, sciolto in diclorometano (20 mL). Terminata l'aggiunta la miscela viene trattata come descritto nell'esempio 3 ottenendo il diestere come solido bianco (4,66 g, resa 48,5%).

#### **ESEMPIO 5**

*2, 5-Dioxo-pirrolidin-1-il estere dell'acido (S)-2-benzil-4-(3aS,7aR)-ottaidroisindol-2-il-4-oxo-butirrico (XVII)*

Una soluzione di cis-esaidroisindolina (54 g) in diclorometano (320 mL) viene aggiunta ad una soluzione del diestere XVI (165 g), ottenuto

come descritto negli esempi 2-4, in diclorometano (1000 mL) raffreddata ad una temperatura compresa tra 0 e 5°C. La miscela viene portata a temperatura ambiente, lasciata in agitazione per circa 12h, quindi concentrata a pressione ridotta. Il residuo viene ripreso con etile acetato e lavato con acqua, NaOH 0,5M e infine ancora con acqua. Si evapora il solvente a dare un solido che viene ricristallizzato da etile acetato/cicloesano. Si ottiene la monoammide monoestere come solido bianco (152 g, resa 90%) e il regioisomero XX in quantità inferiore allo 0,2% (HPLC).

### **ESEMPIO 6**

#### *Mitiglinide (I)*

La monoammide monoestere XVII (149 g), ottenuta come descritto nell'esempio 5, viene trattata con NaOH 1N (ca. 1 L). La miscela è lasciata in agitazione per 4h, quindi etile acetato è aggiunto nel pallone di reazione e le due fasi separate. La fase acquosa è portata a pH=2 mediante addizione di HCl 1N e il prodotto estratto con etile acetato. Il solvente viene evaporato a pressione ridotta a dare Mitiglinide come olio incolore (111 g, resa 97,6%).

L'analisi della purezza enantiomerica di mitiglinide (Sumichiral OA 3300) mostra un contenuto di isomero (R) inferiore allo 0,2%.

### **ESEMPIO 7**

#### *Mitiglinide sale di calcio diidrato (II)*

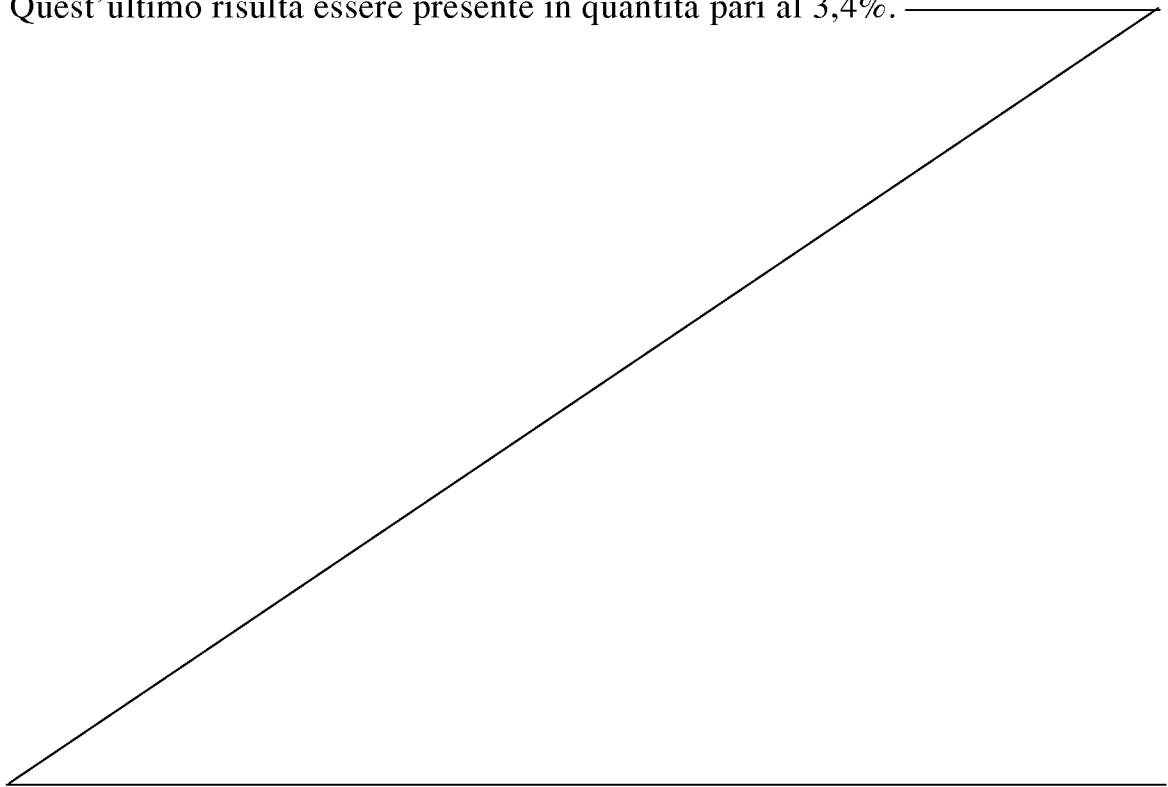
Mitiglinide (120 g) viene sciolto in H<sub>2</sub>O (1000 mL) aggiungendo NH<sub>3</sub> acq. al 30% (96 mL). La miscela è lasciata in agitazione per 30 minuti, quindi viene gocciolata nel pallone una soluzione acquosa di CaCl<sub>2</sub> (59 g). Il precipitato formatosi viene raccolto per filtrazione e ricristallizzato con EtOH acquoso a dare Mitiglinide sale di calcio diidrato come solido bianco (101 g,

resa 75,4%, purezza HPLC 99,6%).

### ESEMPIO COMPARATIVO 1

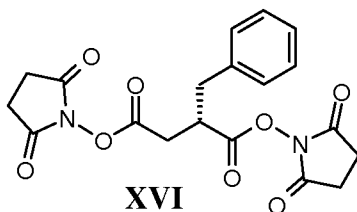
*Bis-(2,5-dioxo-pirrolidin-1-il) estere dell'acido (S)-2-benzil-succinico,  
(XVI)*

Ad una miscela di N-idrossisuccinimide (6,08 g) e trietilammina (7,4 mL) in diclorometano (60 mL), raffreddata ad una temperatura compresa tra 0 e 5°C, viene aggiunto lentamente il cloruro acido XV (ottenuto come descritto nell'esempio 1) sciolto in diclorometano (20 mL). Terminata l'aggiunta la miscela viene lavata con HCl 1N, poi con soluzioni sature di NaHCO<sub>3</sub> e NaCl. Il solvente viene evaporato a pressione ridotta a dare un residuo che viene ricristallizzato da etile acetato ottenendo il diestere come solido quasi bianco (8,90 g, resa 92,1%). Il prodotto viene trattato con NaOH 2N per idrolizzarne entrambe le funzioni esteree; il diacido così ottenuto viene analizzato in HPLC per valutare la percentuale dell'enantiomero R. Quest'ultimo risulta essere presente in quantità pari al 3,4%.

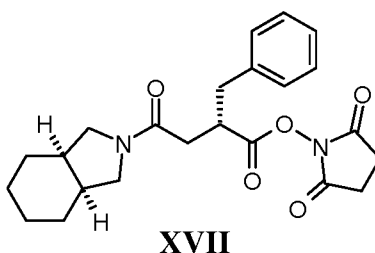


## RIVENDICAZIONI

1. Un processo per la preparazione di mitiglinide che comprende:
  - a) Conversione dell'acido (S)-2-benzilsuccinico nel corrispondente cloruro acido XV;
  - b) Esterificazione di XV con N-idrossisuccinimide a diestere XVI;



- c) Reazione regioselettiva del diestere XVI con cis-esaidroisindolina a dare la monoammide monoestere XVII;



- d) Idrolisi del gruppo estereo di XVII a dare mitiglinide (I)
  - e, opzionalmente
  - e) Salificazione di mitiglinide al corrispondente sale di calcio diidrato (II).
2. Un processo secondo la rivendicazione 1 in cui lo stadio b) è effettuato in presenza di basi organiche che abbiano un pKa inferiore a 10 o di una base inorganica.
3. Un processo secondo la rivendicazione 2 in cui le basi sono scelte fra carbonati o fosfati di metalli alcalini o alcalino terrosi, N-metilmorfolina, piridina, lutidina, collidina, picolina.

4.      Un processo secondo una o più delle rivendicazioni da 1 a 3 in cui lo stadio c) è effettuato ad una temperatura compresa tra  $-5^{\circ}\text{C}$  e  $5^{\circ}\text{C}$ .
5.      Composto di formula XVI con purezza enantiomerica pari a quella dell'acido benzilsuccinico di partenza.

Milano, 31 luglio 2012