



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

DOMANDA NUMERO	102006901436322
Data Deposito	27/07/2006
Data Pubblicazione	27/01/2008

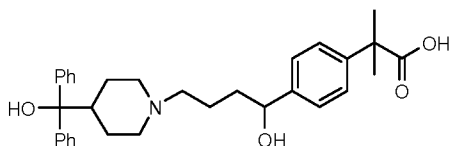
Titolo

PROCESSO PER LA PREPARAZIONE DI FEXOFENADINA.

DESCRIZIONE dell'invenzione industriale a nome ARCHIMICA SRL con sede in Via Vittor Pisani, 16 - 20124 Milano (MI)

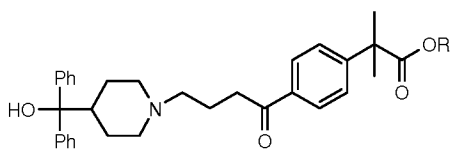
Processo per la preparazione di fexofenadina comprendente l'idrolisi dell'acido 4-[4-[4-(idrossidifenilmetil)-1-piperidil]-1-ossobutil]- α,α -dimetilbenzenacetico- alchil estere ad acido 4-[4-[4-(idrossidifenilmetil)-1-piperidil]-1-ossobutil]- α,α -dimetilbenzenacetico che viene idrogenato cataliticamente come sale carbossilato a fexofenadina.

La presente invenzione è relativa ad un processo per la preparazione di fexofenadina, la cui formula è qui sotto riportata.



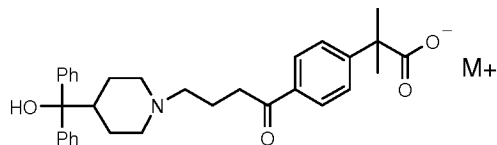
FORMULA I

Il processo prevede l'idrolisi dell'acido 4-[4-[4-(idrossidifenilmetil)-1-piperidil]-1-ossobutil]- α,α -dimetilbenzenacetico- alchil estere, anch'esso qui sotto riportato,



FORMULA II

dove R è un gruppo alchilico, in una miscela di acqua e opzionalmente un solvente organico, in presenza di una base, ottenendo il sale carbossilato dell'acido 4-[4-[4-(idrossidifenilmetil)-1-piperidil]-1-ossobutil]- α,α -dimetilbenzenacetico, qui sotto riportato,



FORMULA III

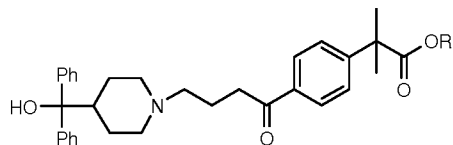
dove M⁺ è il catione del sale carbossilato (ovvero il catione della base utilizzata per l'idrolisi), che viene ridotto direttamente come carbossilato in ambiente basico con idrogeno in presenza di un opportuno catalizzatore a dare il carbossilato della fexofenadina, che viene precipitata per neutralizzazione della soluzione.

STATO DELL'ARTE

I processi di preparazione della fexofenadina a partire dal composto di formula II riportati in letteratura descrivono come metodo di riduzione preferito del gruppo chetonico la riduzione con sodioboroidruro come per esempio riportato in US4254129. Questa reazione può essere effettuata prima o dopo l'idrolisi dell'estere. I metodi di riduzione catalitica citati vengono descritti come meno efficienti. Queste reazioni vengono condotte in solventi organici sul composto di Formula II o sul relativo acido. In queste condizioni abbiamo verificato che le rese della reazione sono realmente piuttosto basse a causa della formazione di una impurezza dovuta alla completa idrogenolisi e alla perdita di uno o di entrambi gli ossigeni in posizione benzilica e che costituisce circa il 32% del prodotto derivante dall'idrogenolisi.

DESCRIZIONE DELL'INVENZIONE

Nel nuovo processo il composto di FORMULA II



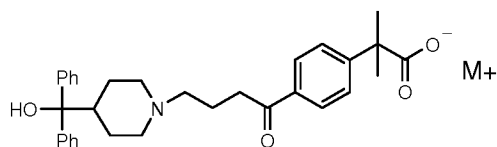
FORMULA II

dove R è un gruppo alchilico, preferibilmente un gruppo alchilico C₁-C₄, ancora più preferibilmente metile, viene sciolto o sospeso in una miscela di solvente organico e acqua, in presenza di una base, oppure in sola acqua e base, e idrolizzato sotto agitazione ad una temperatura compresa tra 0°C e la temperatura di riflusso della miscela.

Il solvente organico è preferibilmente un solvente polare, normalmente di tipo protico, preferibilmente un alcool C₁-C₄, ancora più preferibilmente metanolo. La base è preferibilmente di natura inorganica, quale ad esempio l'idrossido di un metallo alcalino oppure alcalino terroso, ancora più preferibilmente NaOH.

Detto solvente organico, quando utilizzato, è presente in rapporti compresi tra 0.25 e 16 volumi rispetto all'acqua; oppure detta miscela di acqua e solvente organico, sono preferibilmente presenti in 6-7 volumi rispetto al composto II; la base, a sua volta, è preferibilmente utilizzata in eccesso molare rispetto al composto di formula II, preferibilmente con rapporto molare da 3 a 5.

Da questa reazione si ottiene il composto di FORMULA III

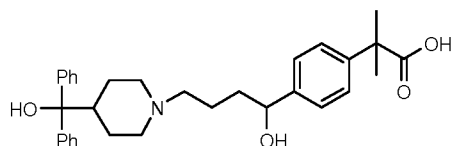


FORMULA III

dove M⁺ è il catione del sale carbossilato, preferibilmente Na⁺.

Al sistema così ottenuto si aggiunge un opportuno catalizzatore di idrogenazione di tipo metallico, preferibilmente scelto tra palladio, platino, rutenio, opportunamente supportato (preferibilmente palladio su carbone) e si idrogena a una temperatura compresa tra 0°C e la temperatura di ebollizione del solvente ad una pressione compresa tra 1 e 100 bar, preferibilmente tra 1 e 10 bar.

Dalla reazione di idrogenazione si ottiene la Fexofenadina, FORMULA I



FORMULA I

che viene poi precipitata neutralizzando la base presente in soluzione con un acido, preferibilmente acido acetico.

Gli esempi che seguono hanno valore puramente illustrativo e non limitativo dell'invenzione.

ESEMPIO 1

In un pallone a quattro colli munito di agitatore meccanico si caricano 100g di acido 4-[4-[4-(idrossidifenilmetil)-1-piperidil]-1-ossobutil]- α,α -dimetilbenzenacetico- metil estere, 600 ml di metanolo e 60 ml di sodio idrossido al 30 %. La miscela viene scaldata a riflusso e mantenuta sotto agitazione per circa 5 ore. Quando l'estere è completamente idrolizzato, si caricano nel reattore 10 g di palladio su carbone al 5% e si idrogena a 50°C e 6 bar di pressione fino a completa conversione del benzilchetone nel corrispondente alcool. Completata la reazione si filtra il catalizzatore e si precipita la fexofenadina correggendo il pH a 5-8 con acido acetico. Il solido ottenuto viene filtrato ed essiccato sottovuoto a 65°C.

Si ottengono mediamente 85 g di fexofenadina grezza con purezza HPLC > 99%. Temperatura ottimale per l'idrogenazione: 35 – 45°C; pH di precipitazione 5-6.

ESEMPIO 2

In un pallone a quattro colli munito di agitatore meccanico si caricano 100g di acido 4-[4-[4-(idrossidifenilmetil)-1-piperidil]-1-ossobutil]- α,α -dimetilbenzenacetico- metil estere, 600 ml di acqua, 150 ml di Isopropanolo e 73 ml di sodio idrossido al 30 %. La miscela viene scaldata a riflusso e mantenuta sotto agitazione per circa 5 ore. Quando l'estere è completamente idrolizzato, si caricano nel reattore 10 g di palladio su carbone al 5% e si idrogena a 50°C e 6 bar di pressione fino a completa conversione del benzilchetone nel corrispondente alcool. Completata la reazione si filtra il catalizzatore e si precipita la fexofenadina correggendo il pH a 5-8 con acido acetico. Il solido ottenuto viene filtrato ed essiccato sottovuoto a 65°C.

Si ottengono mediamente 85 g di fexofenadina grezza con purezza HPLC > 99%. Temperatura ottimale per l'idrogenazione: 35-45°C; pH di precipitazione 5-6.

ESEMPIO 3

In un pallone a quattro colli munito di agitatore meccanico si caricano 100g di acido 4-[4-[4-(idrossidifenilmetil)-1-piperidil]-1-ossobutil]- α,α -dimetilbenzenacetico- metil estere, 600 ml di metanolo e 60 ml di sodio idrossido al 30 %. La miscela viene scaldata a riflusso e mantenuta sotto agitazione per circa 5 ore. Quando l'estere è completamente idrolizzato, si caricano nel reattore 10 g di palladio su carbone al 5% e si idrogena a 50°C

e 10 bar di pressione fino a completa conversione del benzilchetone nel corrispondente alcool. Completata la reazione si filtra il catalizzatore e si precipita la fexofenadina correggendo il pH a 5-8 con acido acetico. Il solido ottenuto viene filtrato ed essiccato sottovuoto a 65°C.

Si ottengono mediamente 85 g di fexofenadina grezza con purezza HPLC > 99 %. Temperatura ottimale per l'idrogenazione: 35 – 45°C; pH di precipitazione 5-6.

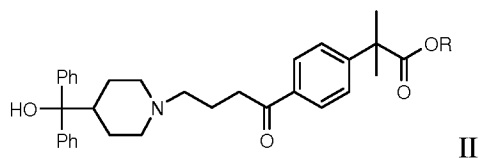
ESEMPIO 4

In un pallone a quattro colli munito di agitatore meccanico si caricano 100g di acido 4-[4-[4-(idrossidifenilmetil)-1-piperidil]-1-ossobutil]- α,α -dimetilbenzenacetico- metil estere, 600 ml di metanolo. Quando l'estere è completamente solubilizzato, si caricano nel reattore con 10 g di palladio su carbone al 5% e si idrogena a 50°C e 6 bar di pressione fino a completa conversione del benzilchetone nel corrispondente alcool. Completata la reazione si filtra il catalizzatore si aggiungono 60 ml di sodio idrossido al 30 % e la miscela viene scaldata a riflusso e mantenuta sotto agitazione fino a completa idrolisi dell'estere, circa 5 ore. Si precipita la fexofenadina correggendo il pH a 5-8 con acido acetico. Il solido ottenuto viene filtrato ed essiccato sottovuoto a 65°C.

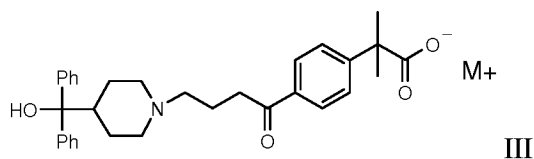
Si ottengono 55 g di fexofenadina con purezza HPLC circa 60 % e un'impurezza con A% pari a 32 che dal calcolo del peso molecolare risulta avere un ossigeno in meno.

RIVENDICAZIONI

1) Un processo per la preparazione di fexofenadina in cui un composto di formula



dove R è un gruppo alchilico, viene idrolizzato in presenza di una base a dare il composto di formula



dove M^+ è il catione del sale carbossilato, che viene a sua volta idrogenato a dare fexofenadina.

- 2) Un processo secondo la rivendicazione 1 in cui R è un gruppo alchilico C_1-C_4 , preferibilmente metile.
- 3) Un processo secondo la rivendicazione 1 in cui detta idrolisi è effettuata in una miscela di solvente organico e acqua oppure in sola acqua.
- 4) Un processo secondo la rivendicazione 3 in cui detto solvente organico è un solvente organico polare, preferibilmente protico.
- 5) Un processo secondo la rivendicazione 3 in cui detto solvente organico è un alcool C_1-C_4 , preferibilmente metanolo.
- 6) Un processo secondo la rivendicazione 3 in cui detto solvente organico è presente in rapporti compresi tra 0.25 e 16 volumi rispetto all'acqua.
- 7) Un processo secondo la rivendicazione 3 in cui detta miscela di acqua e solvente organico è presente in 6-7 volumi rispetto al composto.
- 8) Un processo secondo la rivendicazione 1 in cui detta base è utilizzata in

eccesso molare rispetto al composto di formula II, preferibilmente in rapporto molare da 3 a 5.

9) Un processo secondo la rivendicazione 1 in cui detta base è l'idrossido di un metallo alcalino oppure alcalino terroso, preferibilmente NaOH.

10) Un processo secondo la rivendicazione 1 in cui M^+ è Na^+ .

11) Un processo secondo la rivendicazione 1 in cui detta idrogenazione è effettuata in presenza di un catalizzatore di idrogenazione.

12) Un processo secondo la rivendicazione 11 in cui detto catalizzatore è scelto tra palladio, platino e rutenio.

13) Un processo secondo la rivendicazione 11 in cui detto catalizzatore è palladio supportato su carbone.

14) Un processo secondo la rivendicazione 11 in cui detta idrogenazione è effettuata ad una temperatura compresa tra $0^{\circ}C$ e la temperatura di ebollizione del solvente.

15) Un processo secondo la rivendicazione 11 in cui detta idrogenazione è effettuata ad una pressione compresa tra 1 e 100 bar, preferibilmente tra 1 e 10 bar.

Il Mandatario

Dott. Roberto Pistolesi

della DRAGOTTI & ASSOCIATI SRL

(Isc. albo No.853)