Fabio Massimo Bravin, Pietro Allegrini
Dipharma Francis Srl
Baranzate (MI)
Oscar Martini
Clariant Prodotti Italia SpA
Paderno Dugnano (MI)
Fabio.Bravin@dipharma.it

SVILUPPO DI UN PROCESSO MULTISTEP CON IL SUPPORTO DELLA CALORIMETRIA DI REAZIONE
IL CASO PRAMIPEXOLO

Il presente articolo descrive gli aspetti salienti dello studio calorimetrico condotto sul processo di produzione del Pramipexolo, un principio attivo farmaceutico utilizzato nella cura del morbo di Parkinson. La sintesi originale prevede l'uso di materie prime, intermedi e/o reagenti con elevato contenuto termico (potenzialmente pericolosi). Lo studio calorimetrico ha permesso di individuare condizioni che consentono di condurre in sicurezza la produzione.

Il Pramipexolo (INN, nome internazionale del generico), o (S)-2-ammino-4,5,6,7-tetraidro-6-(propilammino)benzotiazolo è un principio attivo farmaceutico antagonista della dopamina indicato per il trattamento del morbo di Parkinson e della RLS (Restless Legs Syndrome, letteralmente sindrome delle gambe senza riposo, malattia che crea una urgente necessità di agitare le gambe soprattutto di notte, quando si è seduti o in posizione sdraiata) scoperto da Dr. Karl Thomae GmbH e commercializzato da Boehringer Ingelheim sotto il nome di Mirapex® (Boehringer Ingelheim, Pharmacia & Upjohn) e Sifrol® (Boehringer Ingelheim).

Il prodotto è venduto come sale dicloridrato monoidrato; la formula di struttura è rappresentata in Fig. 1.

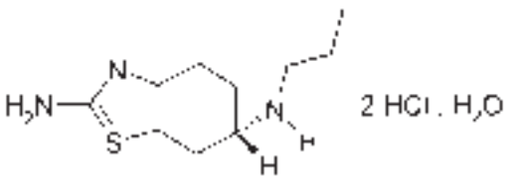

Fig. 1 - Pramipexolo

Comunicazione presentata al 22° Convegno "La calorimetria di reazione per la sicurezza e lo sviluppo dei processi chimici", Stazione sperimentale per i Combustibili - San Donato Milanese, 4 dicembre 2007

Il dosaggio a cui viene somministrato il Pramipexolo è molto basso. Di conseguenza, nonostante il notevole successo del prodotto, le quantità richieste dal mercato ogni anno non sono molto elevate. Come si può intuire osservando la formula di struttura, il Pramipexolo, pur avendo un peso molecolare non elevato, presenta una notevole complessità anche a causa della presenza di uno stereocentro isolato. Pertanto la sua sintesi a partire da sostanze disponibili commercialmente richiede numerosi passaggi per poter costruire la struttura.

Risultati e discussione

Lo schema sintetico sviluppato da Dipharma [3, 4] prevede di partire dal 4-cicloesan-carbossilato di etile (Fig. 2).

Una volta costruita la funzione tiazolica (INTERMEDIO/2), il prodotto viene risolto mediante idrolisi dell'estere e cristallizzazione dell'INTERMEDIO/4 come sale di R-(+)-feniletilammina oppure mediante idrolisi enzimatica dell'INTERMEDIO/3 racemo. Il vantaggio di questo approccio risiede nella possibilità di recuperare l'enantiomero indesiderato mediante racemizzazione. L'acido carbossilico risolto così ottenuto viene trasformato mediante reazione di Curtius nel corrispettivo carbammato, con completa ritenzione di configurazione (*step* V). Infine, dopo idrolisi contemporanea delle funzioni acetammide e carbammato si inserisce la catena propilica mediante formazione della propanammide e riduzione con borano, generato in situ per reazione tra sodio boroidruro ed iodio per evitare accumuli di gas tossico.

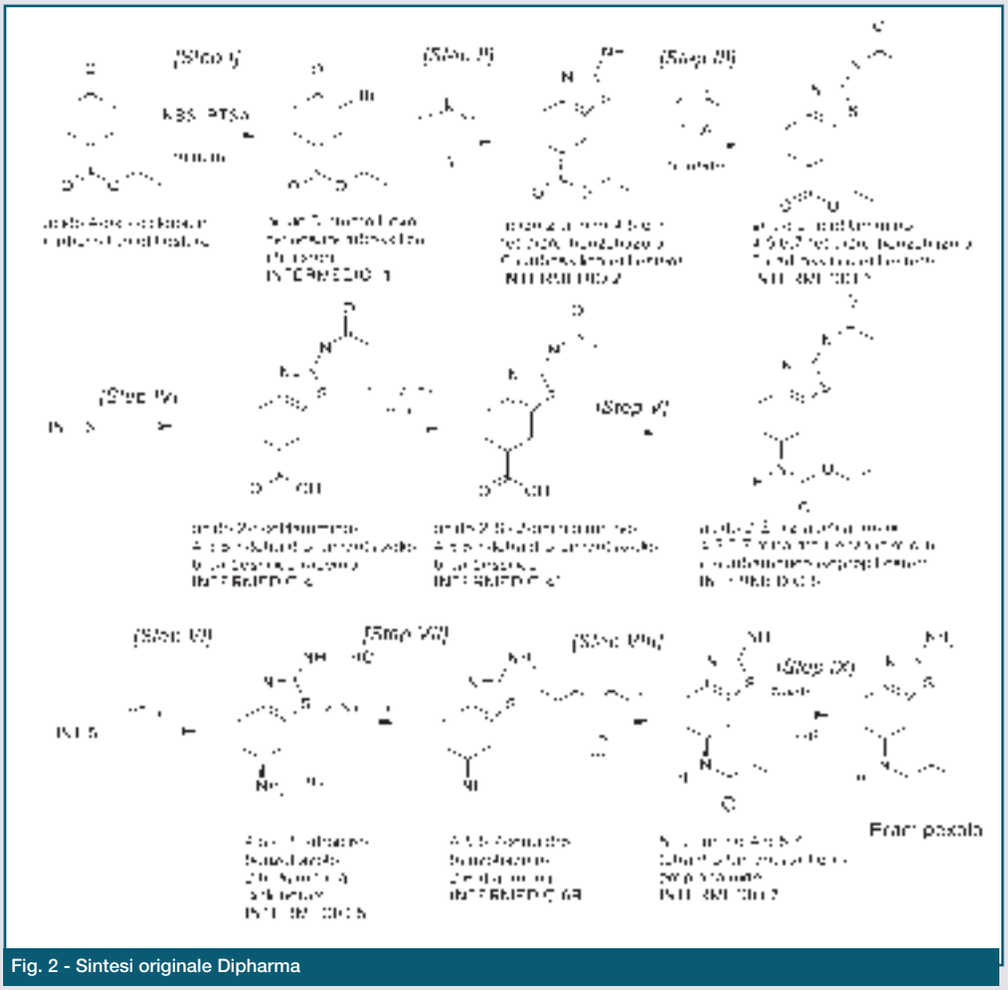

Fig. 2 - Sintesi originale Dipharma

Valutazione calorimetrica RC_1

In Tab. 1 viene presentato un riassunto dei risultati ottenuti.

Tutti i passaggi sintetici, valutati mediante calorimetria di reazione RC1, sono risultati esotermici. La reazione di bromurazione (*step* I) è stata controllata parcellizzando l'aggiunta dell'agente bromurante. Lo *step* II, sebbene non si presenti tra i più critici dal punto di vista del calore di reazione, è stato oggetto di particolare attenzione. Infatti, la reazione, condotta in toluene, forma acqua. Pertanto, se si opera alla temperatura di riflusso del solvente, la formazione di acqua provoca un brusco abbassamento della temperatura di ebollizione della

Apparecchiature utilizzate

Calorimetro di reazione RC1 (Mettler-Toledo) con reattore 2l in vetro AP01, coperchio in vetro, sonde in Hastelloy HC22, agitatore ad ancora in Hastelloy HC22.

RD10. Dosing control loop dotato di bilancia PG5001S (Mettler-Toledo) e pompa GAMMA/4 (Prominent).

Kit riflusso in vetro argentato e sottovuoto autocostruito. Rotamero per liquidi 0,05-0,4 l/min (Mobrey 1100). Criostato Huber CC505.

Flussimetro massico Bronkhorst EL-Flow

Step	Reazione	Calore di reazione kJ/mol	J/g miscela reagente	ΔT ad K
I	Bromurazione	139	161	110
II	Ciclizzazione	74	87	55
III	Acetilazione	55	48	26
IV	Idrolisi	60	53	29
V	Curtius	416	195	80
VI	Idrolisi	504	459	229
VII	Sblocco base	77	48	21
VIII	Form. amide	95	72	43
IX	Riduzione	530	370	240

Tab. 1 - Risultati dell'analisi RC1

massa con conseguente schiumeggiamento che può causare la fuoriuscita della miscela dal reattore. Il valore di ΔT adiabatico ricavato dalla prova RC_1 (circa 50 °C), ha suggerito di verificare la cinetica di reazione a 50 °C. A tale temperatura, anche se tutto il calore di reazione si sviluppasse in condizioni adiabatiche, la miscela di reazione si porterebbe ad un blando riflusso. In effetti a 50 °C la reazione di ciclizzazione è più lenta rispetto alla temperatura di riflusso, ma si completa comunque in un tempo più che accettabile per una produzione industriale.

Il presente lavoro è stato quindi focalizzato sulla valutazione calorimetrica degli step V e IX che, per l'elevato contenuto termico e la pericolosità dei reagenti impiegati, si presentano come le fasi più critiche dell'intero processo.

Reazione di Curtius

Uno dei passaggi più interessanti del processo è quello di sintesi dell'INTERMEDIO/5 (*step* V) riportato in Fig. 3. Tale reazione ha un elevato contenuto termico (~200 J/g di miscela reagente) ed è fondamentale che non vi sia accumulo dell'intermedio acilazide [F] potenzialmente pericoloso. Inoltre è importante garantire che non si creino sovrappressioni nel reattore facendo in modo che il gas azoto generato dal riarrangiamento si sviluppi in modo lineare dall'ambiente di reazione.

La sintesi prevede la formazione dell'acilazide [F], il suo riarrangiamento a dare il corrispondente isocianato [G], ed infine la reazione con isopropanolo a dare il carbammato [H]. La metodica classica prevederebbe il gocciolamento della base su una miscela di substrato, difenilfosforil azide (DPPA) e solvente per formare, a freddo, l'azide. In seguito un riscaldamento della massa di reazione a dare l'isocianato che si fa reagire con il nucleofilo.

Fig. 3 - Reazione di Curtius

La metodica sviluppata permette di eseguire questi tre *step one-pot* in condizioni *semi-batch*, minimizzando così la concentrazione delle specie più reattive e potenzialmente pericolose (acilazide e isocianato). In pratica, la reazione viene eseguita direttamente in isopropanolo a riflusso (circa 80 °C), gocciolando la DPPA in presenza di trietilammina (TEA). In questo modo si ha la formazione dell'acilazide, che decompone immediatamente a formare l'isocianato che reagisce con l'isopropanolo presente.

Come si può notare dal grafico in Fig. 4 la reazione è ben controllata dall'aggiunta, il calore residuo a fine aggiunta è minimo e l'intensità di emissione del calore non è troppo elevata (mediamente 17,5 W).

La curva appare frastagliata a causa dell'emissione di azoto (Fig. 5) che si genera durante la reazione: anche l'emissione di gas risulta proporzionale all'aggiunta, segno di assenza di accumulo dei reattivi. Nella Fig. 6 viene evidenziato l'accumulo di calore istantaneo nel corso della reazione [7, 8]. Il grafico evidenzia che in ogni istante del

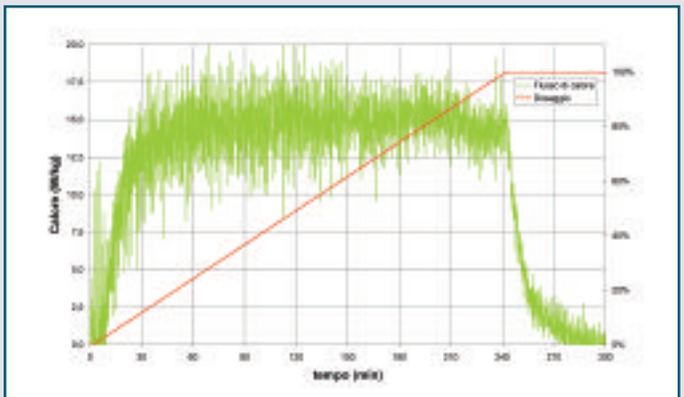

Fig. 4 - Grafico del calore emesso

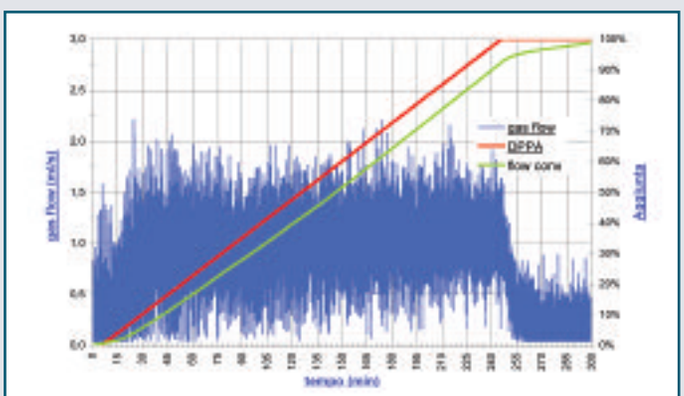

Fig. 5 - Flusso di azoto misurato durante l'aggiunta

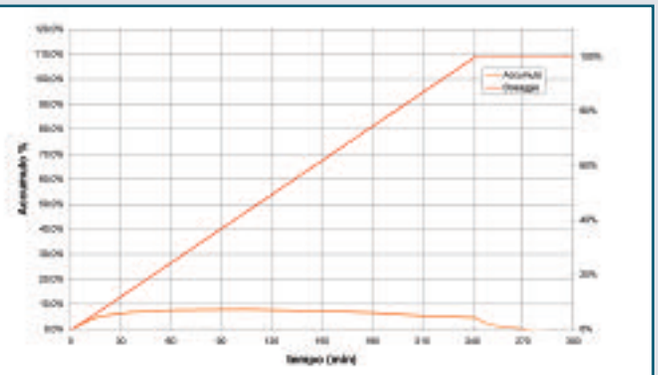

Fig. 6 - Accumulo

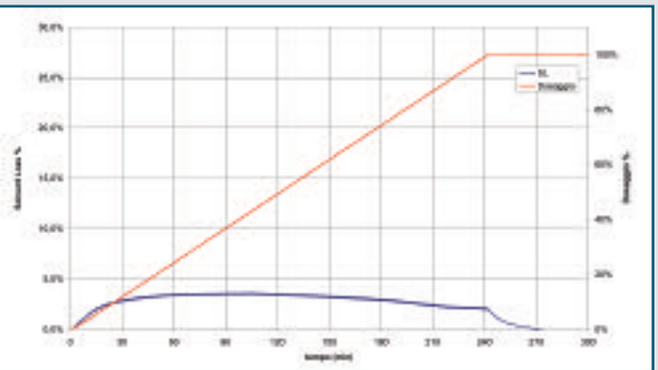

Fig. 7 - Solvent Loss %. Evaporazione del solvente in caso di blocco del raffreddamento del condensatore

processo l'accumulo di calore è inferiore al 10% del totale. Pertanto, anche se accidentalmente venisse a mancare il controllo termico del reattore è sufficiente interrompere l'alimentazione di DPPA, per riportare il sistema in condizioni di sicurezza. Nella Fig. 7 viene calcolata la percentuale di solvente che verrebbe evaporata per effetto dell'accumulo se mancasse il raffreddamento al condensatore [9].

Anche il grafico in Fig. 7 evidenzia che la reazione è condotta in sicurezza in quanto, in caso di blocco del sistema di raffreddamento al condensatore, solo una minima parte del solvente verrebbe vaporizzata (meno del 5% del totale).

I risultati ottenuti sul processo precedente sono stati applicati con successo ad una seconda metodica di scala più ampia (Fig. 8).

È da far notare che mentre nel caso precedente il substrato era di tipo alifatico, adesso è aromatico. L'applicabilità del metodo sembra esser generalizzabile ogni qual volta si utilizza un nucleofilo sterica-

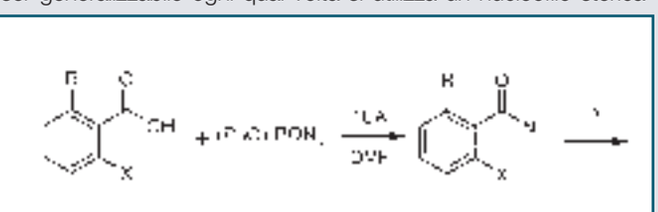

Fig. 8 - Reazione di Curtius

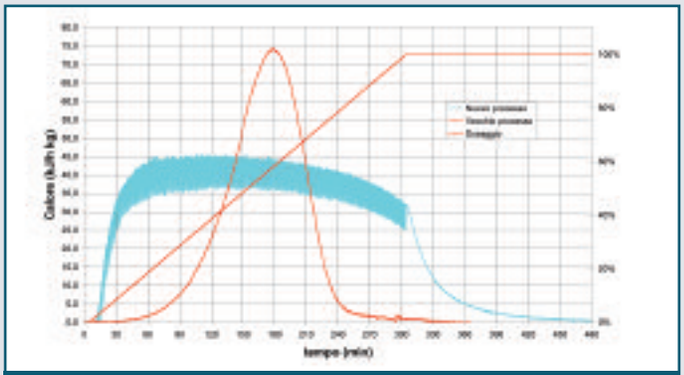

Fig. 9 - Confronto tra l'emissione di calore della Reazione di Curtius eseguita in modo classico e quella eseguita *onepot*

mente impedito. Il vantaggio che si ottiene è lo sviluppo di calore lineare con il dosaggio. Si passa infatti da una emissione di calore controllata dalla temperatura (Fig. 9 - linea rossa) e quindi se vogliamo non ben controllata - la reazione auto accelera con la temperatura - ad una controllata dal dosaggio con cinetica costante poiché il punto di ebollizione del solvente fissa il limite alla temperatura stessa (Fig. 9 - linea azzurra). Eseguendo la reazione nelle stesse condizioni utilizzate precedentemente si ottengono i medesimi risultati. L'accumulo risulta essere inferiore al 10% e il calore emesso ha un flusso costante di circa 40 kJ/h kg contro il picco ottenuto in precedenza di circa 75 kJ/h kg.

Reazione di riduzione

La riduzione dell'INTERMEDIO/7 (Fig. 10) è un altro esempio di reazione potenzialmente pericolosa da valutare con attenzione. La reazione viene condotta generando in situ borano per reazione tra sodio boroidruro e iodio [5].

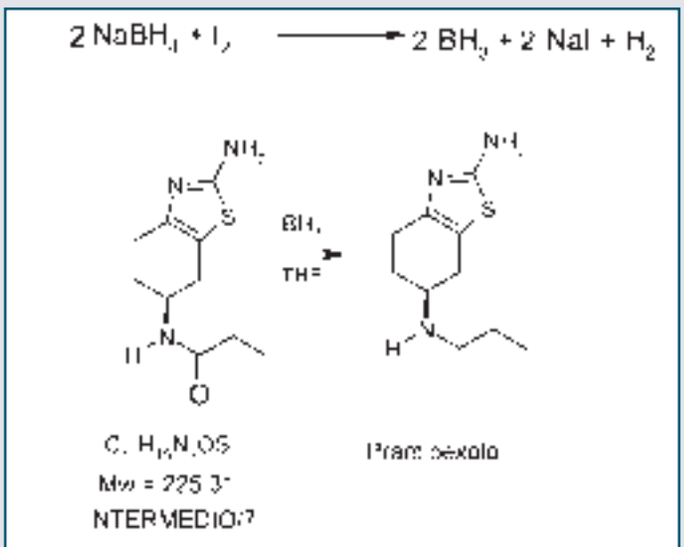

Fig. 10 - Riduzione del carbonile

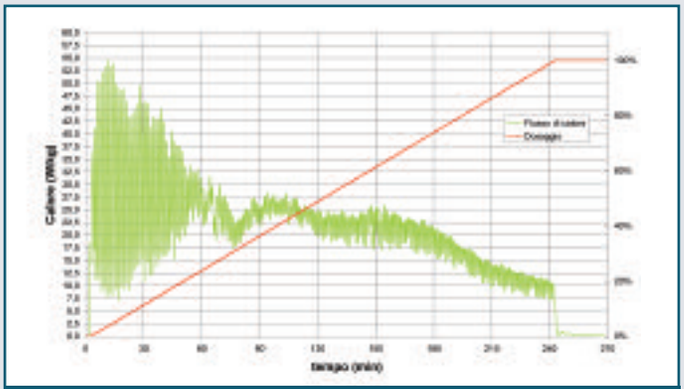

Fig. 11 - Calore sviluppato dalla reazione di riduzione

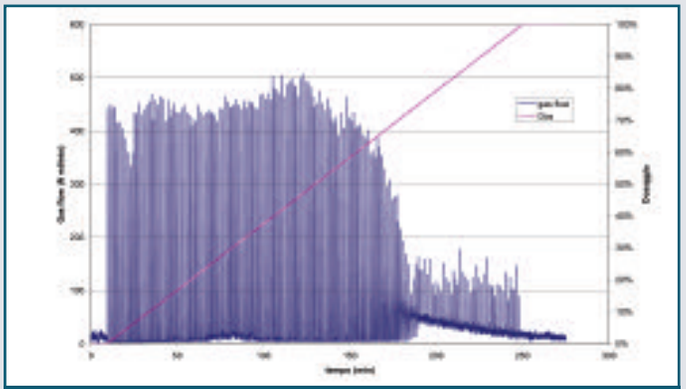

Fig. 12 - Gas sviluppato dalla reazione di riduzione

La reazione è infatti fortemente esotermica (~530 kJ/mol di Iodio) con un contenuto termico di circa 370 J/g di miscela. Inoltre si ha emissione di idrogeno e la necessità di garantire che il borano formatosi non venga emesso in atmosfera, ovvero che reagisca immediatamente con l'INTERMEDIO/7. È stato eseguito un bianco in cui la reazione tra sodio boroidruro e iodio è stata condotta in presenza di trietilammina per valutare esattamente il calore di formazione del borano e l'emissione di gas del sistema. Il borano formatosi viene complessato in soluzione dalla TEA. Per la reazione di formazione e complessazione del borano si ottiene un valore di 330 kJ/mole di Iodio, pari a 200 J/g di miscela di reazione.

In seguito viene eseguito l'esperimento di riduzione in condizioni standard. Oltre a misurare i gas che si sviluppano, questi vengono fatti gorgogliare in una soluzione di acetone per verificare se il borano formatosi fuoriesce dal reattore (l'acetone sarebbe ridotto a isopropanolo).

Come si può notare dalla Fig. 11 la reazione è ben controllata dall'aggiunta e lo sviluppo di calore è abbastanza lineare.

La curva appare frastagliata a causa dello sviluppo di gas (Fig. 12) che sottrae calore al sistema.

Dall'analisi della trappola risulta che il borano non fuoriesce dal reattore: non vi è infatti alcuna traccia di isopropanolo.

Nonostante l'incremento di temperatura adiabatico risulti abbastanza elevato (~240 °C) la reazione può quindi essere condotta in sicurezza in quanto non vi sono pericolosi accumuli di reattivi nel sistema. Anche il gas che si sviluppa è linearmente correlato al dosaggio.

Conclusioni

L'utilizzo della calorimetria di reazione ha permesso di guidare l'ottimizzazione di un processo industriale al fine di mettere a punto in breve tempo un metodo di produzione sicuro e riproducibile, anche se gli *step* chimici erano caratterizzati da una rilevante esotermia e, in alcuni casi, richiedevano l'uso di reagenti o intermedi potenzialemte pericolosi.

Bibliografia

[1] G. Griss *et al., US* 4,886,812, (Dr. Karl Tomae GmbH), 1989.
[2] C.S. Schneider, J. Mierau, *J. Med. Chem.*, 1987, **30**, 494.
[3] G. Castaldi *et al., WO* 2005/092871 (Dipharma SpA), 2005.
[4] S. Riva *et al., EP* 1,808,492 (Dipharma Francis Srl), 2007.
[5] A.S. Bhanu Prasad et al., *Tetrahedron*, 1992, **48**(22), 4623.
[6] S. Rowe *et al., Organic Process Research & Development*, 2002, **6**, 877.
[7] R. Gygax, *Chemical Engineering Science*, 1988, **43**(8), 1759.
[8] F. Stossel, O. Ubrich, *Journal of thermal analysis and calorimetry*, 2001, **64**, 61.
[9] P. Allegrini *et al.*, Industrial synthesis of a Grignard reagent: can mathematic help the chemist?, Atti 19° Convegno SSC "La calorimetria di reazione per la sicurezza e lo sviluppo dei processi chimici" presso Stazione Sperimentale per i Combustibili (San Donato Milanese, MI) (2004).

ABSTRACT

A Multistep Process Development by Use of Reaction Calorimetry. The Pramipexole Case

This paper describes the main issues of the calorimetric study related to the production process of Pramipexole, a pharmaceutical active ingredient used in Parkinson disease therapy. The synthetic approach patented by Dipharma involves nine synthetic steps in which high energy (potentially dangerous) raw materials, intermediates and/or reagents are used. The calorimetric study allowed the identification of reaction conditions suitable for a safe production. Relevant efforts have been made in a step requiring diphenyl phosphoryl azide as reagent (Curtius reaction) and in a reduction employing borane generated in situ by reacting sodium borohydride and iodine.