



DANIELE VIGO^A, ORESTE PICCOLO^A, MICHELE TRAGNI^A, MARGUS EEK^B, MARJU LAARS^B,
ARTUR NOOLE^B, MALLE SCHMIDT^B
^ACAMBREX PROFARMACO MILANO SRL, PAULLO (MI), ITALIA
^BCAMBREX TALLINN, ESTONIA
DANIELE.VIGO@CAMBREX.COM

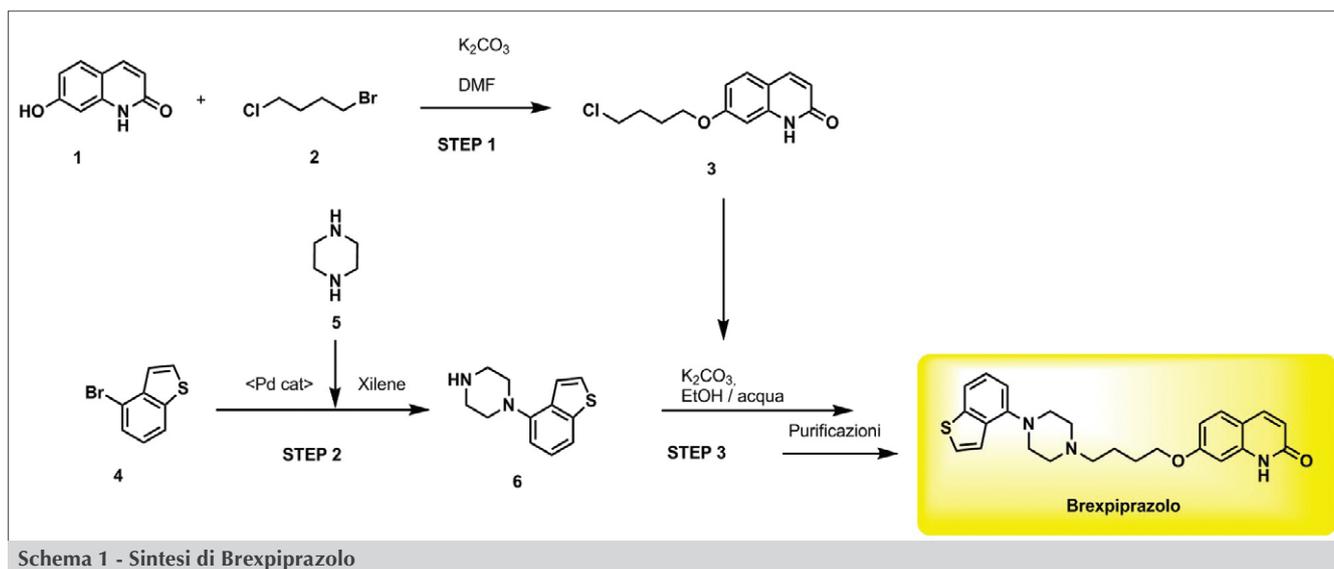
SOSTENIBILITÀ NELLA SINTESI DI PRINCIPI ATTIVI FARMACEUTICI

La sicurezza del paziente deve essere considerata il punto di riferimento per ogni azienda che produce composti per il mercato farmaceutico. In questo articolo, a partire dal caso di Brexipirazolo, vengono descritti gli aspetti fondamentali connessi allo sviluppo di processi sostenibili per la produzione di principi attivi farmaceutici.



La necessità di introdurre sul mercato farmaceutico prodotti caratterizzati da sempre più elevati standard di sicurezza per il paziente che li utilizza ha riflessi su tutte le diverse aree dello studio e dello sviluppo di nuovi composti farmacologicamente attivi: in ambito *Drug Discovery* c'è la necessità di sviluppare molecole di sempre maggiore potenza, con l'obiettivo di diminuire i dosaggi utili all'ottenimento dell'effetto farmacologico desiderato; in ambito regolatorio sono state introdotte stringenti normative [1] per la definizione degli attributi di qualità del principio attivo utilizzato per la formulazione del farmaco; in ambito formulativo vengono studiate nuove forme di somministrazione che garantiscano la massima efficacia del farmaco.

Nel campo dello studio e dello sviluppo di processi sostenibili per la sintesi di Principi Attivi Farmaceutici (API, *Active Pharmaceutical Ingredients*) soddisfare i sempre più rigorosi requisiti di qualità fissati dagli Enti Regolatori e dal mercato è essenziale per il succes-



so nella commercializzazione. È da sottolineare che questi non sono gli unici aspetti che devono essere tenuti in considerazione durante lo sviluppo di un processo industriale; la competizione globale rende necessaria un'attenta selezione della via sintetica e delle condizioni di ogni reazione, in relazione allo scenario brevettuale in continua evoluzione, ai riflessi sulla qualità del prodotto finale ed alla sostenibilità economica del processo.

Il contenuto di metalli pesanti [2] e il contenuto di impurezze a potenziale attività mutagena (PMI, *Potential Mutagenic Impurities*) [3] sono due degli aspetti relativi alla qualità degli API che hanno ricevuto maggiore attenzione negli ultimi anni, ai quali sono state dedicate specifiche linee guida da parte degli Enti Regolatori.

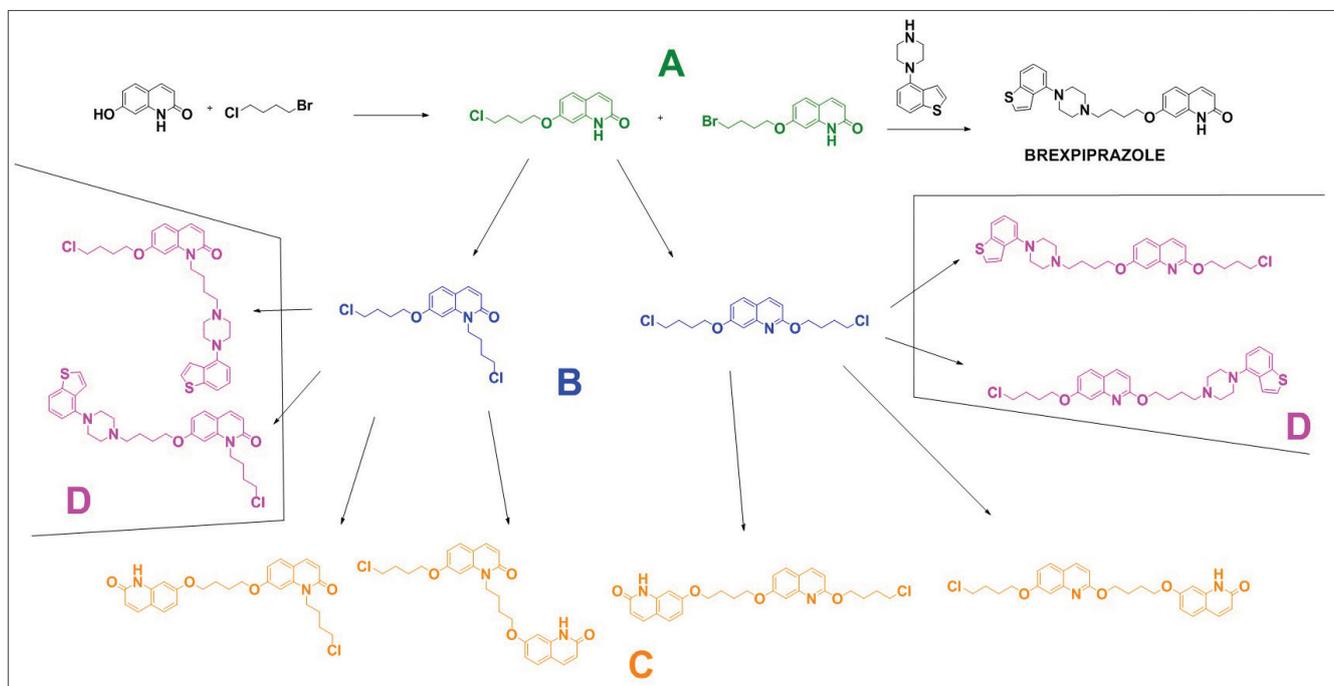
La grande competizione del mercato dei farmaci equivalenti e la necessità di posizionarsi fra le prime aziende in grado di offrire al mercato farmaceutico i nuovi API, rendono necessario intraprendere lo sviluppo di processi sostenibili ed innovativi con grande anticipo rispetto alla scadenza della copertura brevettuale della molecola originale. Questo porta le aziende attive in questo ambito a lavorare in assenza dei punti di riferimento delle monografie di Farmacopea. Per lo stesso motivo è spesso difficile individuare fornitori affidabili per le materie prime/intermedi chiave (*building blocks*) da utilizzare per i processi di sintesi.

Il presente lavoro descrive le fasi salienti dello sviluppo di un processo industriale per la produzione

del principio attivo Brexpiprazolo, molecola con attività antipsicotica recentemente approvata per la commercializzazione con il nome Rexulti[®], farmaco ad uso orale con dosaggio massimo giornaliero di 4 mg, molto inferiore a quello del farmaco Abilify[®] (principio attivo Aripiprazolo), del quale è considerato successore di nuova generazione.

Brexpiprazolo è stato descritto inizialmente dall'azienda farmaceutica giapponese Otsuka all'interno di un brevetto [4] che protegge sia il prodotto che il processo di sintesi (Schema 1).

La sintesi convergente è composta di tre passaggi sintetici seguiti da alcuni passaggi di salificazione/purificazione: nel primo passaggio 7-idrossi-2(1H)-chinolinone **1** viene fatto reagire con 1-bromo-4-clorobutano **2** in *N,N*-dimetilformamide in presenza di carbonato di potassio a dare il corrispondente clorobutossi-derivato **3**. Sull'altro ramo della sintesi la prima reazione prevede la formazione del legame carbonio-azoto fra 4-bromobenzobenzotiofene **4** e piperazina **5** usando un catalizzatore omogeneo a base di palladio (reazione di Buchwald). L'intermedio **6** così ottenuto viene quindi fatto reagire nell'ultimo passaggio con l'intermedio **3** per ottenere Brexpiprazolo grezzo. Seguono alcuni passaggi di purificazione, che portano al prodotto finale API. L'azienda Otsuka ha poi ottenuto una protezione brevettuale [5] per nuove condizioni di processo per la reazione di Buchwald per la sintesi dell'intermedio **6** a partire da 4-clorobenzobenzotiofene e piperazina, introducendo l'utilizzo di nuovi leganti nei si-



Schema 2 - Cascata delle possibili impurezze PMI nel processo

stemi catalitici a base di palladio. Questi assicurano conversione e resa migliori dell'originale, ma soprattutto una qualità molto più elevata per l'intermedio **6**, cruciale per l'ottenimento dell'API con purezza adeguata per una produzione industriale e rivelano che le condizioni originali non erano adatte a raggiungere questo obiettivo.

Nell'affrontare lo studio per lo sviluppo di un processo idoneo per la sintesi di Brexpiprazolo per il mercato dei farmaci generici è apparso fin da subito evidente che il processo originale descritto nello Schema 1 non poteva essere applicabile, in particolare proprio per la scarsa efficienza delle condizioni della reazione di Buchwald. D'altro canto i leganti protetti nel secondo brevetto hanno una copertura temporalmente molto più estesa che li rende poco interessanti dal punto di vista commerciale per chi voglia utilizzare l'API per il lancio di un farmaco equivalente alla scadenza della copertura del prodotto in quanto tale.

La nostra attenzione si è rivolta in particolare a tre aspetti che sono stati ritenuti fondamentali per il successo del progetto, rappresentato dall'industrializzazione di un processo sostenibile per la qualità del prodotto ottenuto e per il suo interesse commerciale:

- l'ottenimento di intermedio **3** con elevata purezza,

in particolare modo in relazione alle impurezze PMI;

- l'ottenimento di intermedio **6** con elevata purezza, anche in relazione al contenuto di palladio residuo;

- l'ottimizzazione di condizioni per la reazione di Buchwald che permettano di evitare l'uso di sistemi catalitici già coperti da protezione brevettuale.

La sintesi ottimizzata presso Cambrex è stata trasferita a livello industriale, per la sintesi su scala pilota e la validazione del processo.

STEP 1: alchilazione

Come detto le recenti linee guida degli Enti Regolatori impongono, a chi intenda introdurre sul mercato un API, di effettuare un'attenta valutazione delle possibili impurezze PMI, che possono derivare dalle materie prime o dalle condizioni di processo, ad esempio a seguito di reazioni secondarie. I limiti stabiliti per le impurezze PMI in un prodotto finale sono molto stringenti e vengono calcolati sulla base del non aggravio di rischio per chi assuma il farmaco per tutta la vita ed in relazione al dosaggio massimo previsto; in assenza di dati tossicologici specifici la concentrazione limite viene calcolata secondo la formula (1), dove *Threshold of Toxicological Concern*



(TTC) è di 1,5 µg/die:

$$\text{Concentrazione limite (ppm)} = \frac{\text{TTC } (\mu\text{g/die})}{\text{dose (g/die)}} \quad (1)$$

Questo tipo di valutazione viene effettuato solitamente partendo dall'analisi delle strutture incluse nello schema sintetico generale, dall'analisi dei profili di purezza nelle varie fasi del processo, includendo tutte le impurezze riscontrate, ma anche allargando l'analisi ad un grande numero di strutture ipotetiche, che possono essere disegnate sulla base della reattività dei componenti in gioco e delle condizioni utilizzate. Per tutte le strutture vengono ricercati dati di letteratura in relazione alla mutagenesi e quando, come spesso accade, questi dati non sono disponibili, si utilizzano strumenti di analisi strutturale *in silico* [6]. Quando per una certa impurezza, reale od ipotetica, questi strumenti evidenziano la presenza di porzioni strutturali di allerta per mutagenesi, è necessario studiare a fondo la sua possibile via di formazione, la sua effettiva presenza e il suo possibile destino nel corso del processo, supportando tutte le valutazioni con dati analitici sperimentali. Visti i bassissimi quantitativi ammessi nell'API è spesso necessario utilizzare tecniche analitiche particolarmente sofisticate, come ad esempio HPLC dotati di rivelatori di massa a triplo quadrupolo.

La presenza di alogenuri alchilici, sia nel reattivo utilizzato che nel prodotto di reazione, suggerisce una evidente criticità in questo ambito. È noto infatti che, a causa del suo potenziale mutageno come alchilante del DNA, il gruppo funzionale alogenuro alchilico è riconosciuto dagli strumenti *in silico* come struttura di allerta. Inoltre la presenza di diversi siti reattivi all'alchilazione in 7-idrossi-2(1*H*)-chinolinone **1** rende possibile la formazione di un gran numero di impurezze PMI a seguito di reazioni secondarie nello step di alchilazione e quindi a cascata nello step successivo (Schema 2). È infatti possibile individuare, oltre agli intermedi del processo veri e propri (gruppo A, verde), impurezze di prima generazione (gruppo B, blu) ed impurezze di seconda generazione, non derivanti dalle materie prime o dagli intermedi di reazione, ma dalle impurezze del primo gruppo (gruppo C, arancio e gruppo D, rosa).

È evidente che lo studio di precise condizioni di reazione e di isolamento che permettano di ottenere la migliore selettività nella reazione di alchilazione è di cruciale importanza, anche a causa delle difficoltà che si riscontrano nell'eliminazione delle impurezze PMI e della loro reattività a dare altre impurezze PMI. Negli anni, a partire da quanto descritto da Oztuka nel brevetto originale, sono state diverse le condizioni di reazione riportate per la sintesi dell'intermedio **3**, ma nessuna ha portato vantaggi sostanziali in termini di purezza dell'intermedio ottenuto [7].

Nel presente studio si è innanzitutto cercato di migliorare la sostenibilità della reazione cercando di evitare l'uso di *N,N*-dimetilformammide, solvente caratterizzato da diverse problematiche tossicologiche e il cui contenuto in API è limitato a livelli molto bassi. Uno studio su diverse combinazioni base/solvente ha permesso di individuare il sistema potassio fosfato/*N*-metilpirrolidone/acqua come molto efficiente, sia per la selettività che per la sostenibilità economica. Sebbene *N*-metilpirrolidone non sia annoverato fra i solventi più sostenibili, nel caso in esame può essere considerato come un buon compromesso fra sostenibilità ed efficienza.

Si è quindi stabilito quale potesse essere il livello accettabile delle impurezze PMI, mediante lo studio e la definizione del destino e dell'efficienza nella purificazione degli step successivi; acquisire questo tipo di conoscenza sull'eliminazione delle impurezze (*purging*) è fondamentale per l'impostazione di uno studio secondo i principi del *Quality by Design* (QbD) [8]. Questo studio ha permesso di stabilire un obiettivo certo in termini di purezza desiderata per l'intermedio **3**.

Per affrontare quindi l'aspetto della selettività e per stabilire le condizioni sperimentali adatte a raggiungere l'obiettivo di purezza stabilito, è stato condotto un *Experimental Design* [9] secondo un modello fattoriale a tre livelli, utilizzando come variabili gli equivalenti di potassio fosfato rispetto a 7-idrossi-2(1*H*)-chinolinone **1**, il quantitativo di acqua (espresso come rapporto NMP/acqua) e la temperatura di reazione (Tab. 1) ed utilizzando come risposta sia la conversione della reazione che il livello di diverse impurezze del gruppo PMI. L'*Experimental Design* è stato composto da 17 esperimenti (incluse alcune ripetizioni utili a determinare la variabilità

Variabili	Livello basso (-1)	Livello intermedio (0)	Livello alto (+1)
NMP/acqua	4:1	5:1	6:1
Temperatura	35	40	45
Equiv. potassio fosfato	1	1,3	1,6

Tab. 1 - Variabili e relativi livelli utilizzati nell'Experimental Design

sperimentale) ed i risultati sono stati valutati mediante analisi dei componenti principali (PCA, *Principal Components Analysis*) per poi ricavarne gli andamenti relativi alle grandezze di interesse.

I risultati dell'*Experimental Design* indicano che le risposte conversione e livello di impurezze critiche sono anti-correlate e che è quindi necessario trovare un compromesso fra l'ottenimento di elevata conversione della reazione e formazione delle impurezze; è stato possibile individuare, all'interno del dominio sperimentale esplorato, le condizioni migliori, definendo in modo molto preciso la temperatura di reazione e la sua durata. La grande efficienza dell'*Experimental Design* risiede non solo nella possibilità di trovare condizioni ottimali di processo, ma anche e soprattutto nel dare accesso alla conoscenza dell'andamento delle grandezze studiate in tutto l'intervallo preso in esame, permettendo così di stabilire anche i principali *Proven Acceptable Ranges* (PAR), ossia gli

intervalli operativi accettabili, che garantiscono di ottenere la qualità desiderata. La Fig. 1 riporta due gra-

fici con le curve di iso-risposta per la conversione e per una delle impurezze critiche, in funzione della temperatura e degli equivalenti di potassio fosfato (POTAF), fissando la terza variabile ad un valore centrale. Come si può vedere la regione di massima conversione corrisponde alla regione in cui la formazione dell'impurezza critica è più elevata dell'accettabile.

L'intermedio **3** isolato per cristallizzazione da solvente organico, dopo work-up estrattivo, presenta purezza globale molto elevata ed un contenuto di impurezze PMI ben controllato (resa 90%; ciascuna impurezza di prima generazione del gruppo B < 1%; ciascuna impurezza di seconda generazione del gruppo C < 0,1%).

Le stesse condizioni ottimizzate in laboratorio sono state applicate nella prima sintesi su scala pilota, con risultati perfettamente sovrapponibili a quelli di laboratorio.

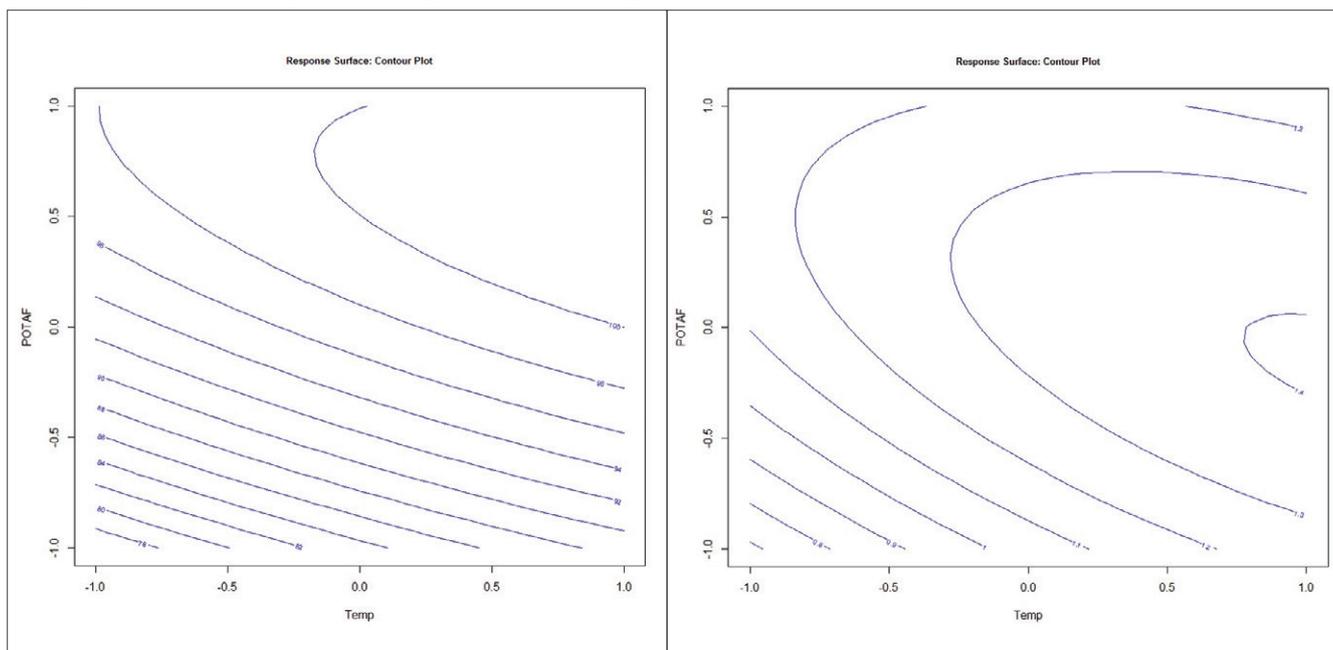


Fig. 1 - Curve di iso-risposta per la conversione, a sinistra, e per il contenuto di un'impurezza, a destra, in funzione delle variabili considerate nell'intero intervallo studiato

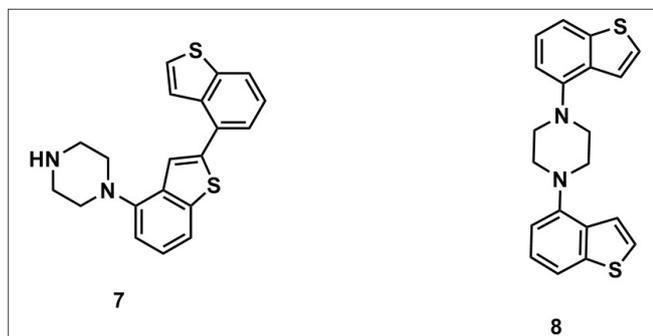


Fig. 2 - Strutture di alcuni sottoprodotti delle reazioni di Buchwald

STEP 2: Reazione di Buchwald

Come detto in precedenza lo schema retrosintetico per l'intermedio **6** prevede come scelta quasi obbligatoria una reazione di Buchwald; recentemente è stata descritta una sintesi alternativa [10], per la quale è stata depositata domanda di brevetto, ma di limitata applicabilità industriale, anche in relazione ai *building blocks* disponibili sul mercato. Come noto questo tipo di trasformazione prevede l'utilizzo di sistemi catalitici contenenti palladio; mentre la prima sintesi [4] prevedeva l'utilizzo di palladio tris(dibenzilideneacetone) e BINAP come legante fosfinico, nel successivo brevetto [5] Otsuka ha protetto l'utilizzo di diversi sistemi catalitici a base di palladio, sia preformati che formati *in situ* a partire da palladio acetato, nei quali il legante fosfinico ha strutture più complesse, come ad esempio 2-dicicloesilfosfino-2',6'-diisopropossibifenil (RuPhos). Questa nuova procedura permette di ottenere rese migliori ma soprattutto di limitare molto la formazione di sottoprodotti di reazioni secondarie dell'anello benzotiofenico, come ad esempio il composto **7** (Fig. 2).

Nel presente studio l'obiettivo era trovare un sistema catalitico molto efficiente e selettivo per la trasformazione desiderata, ma non compreso nella lista dei nuovi sistemi catalitici protetti dal brevetto più recente di Otsuka. Dopo aver verificato che i sistemi più tradizionalmente utilizzati portano ad ottenere intermedi caratterizzati dalla presenza di impurezze non facili da rimuovere, se non a costo di lunghe e costose operazioni di purificazione, è stato eseguito uno screening di oltre dieci sistemi catalitici preformati a base di palladio. Lo screening è stato

effettuato utilizzando come partner azotato sia piperazina che *N*-acetilpiperazina, come alogenuro sia 4-clorobenzo[*b*]tiofene che 4-bromobenzo[*b*]tiofene, come base sia sodio *tert*-butilato che potassio fosfato.

I risultati dello screening hanno portato all'individuazione del palladaciclo di ultima generazione, XPhosPd(crotyl)Cl (Fig. 3), che ha assicurato la sostenibilità del processo. I palladacicli appartenenti alla classe π -allyl come XPhosPd(crotyl)Cl sono caratterizzati da grande stabilità all'aria e non necessitano di deossigenazione estensiva del solvente di reazione. Inoltre i sottoprodotti generati dalla loro degradazione al termine della reazione non sono tossici e non introducono ulteriori motivi di apprensione per il loro destino nel processo (caratteristica invece dei palladacicli di seconda generazione, che per degradazione generano il sottoprodotto tossico carbazolo; un esempio di palladaciclo di seconda generazione è riportato in Fig. 3). La stabilità del sistema catalitico per tutta la durata della reazione ha permesso di evitare aggiunte successive di catalizzatore, con grandi vantaggi per la sicurezza del processo.

La grande reattività e la selettività hanno permesso di ridurre molto il rapporto catalizzatore/substrato, contribuendo alla sostenibilità del processo, sia dal punto di vista ambientale che economico.

Lo studio ha evidenziato che la reazione di Buchwald ha un profilo decisamente più pulito se condotta sul 4-clorobenzo[*b*]tiofene piuttosto che sul corrispondente bromo-derivato, con limitatissima formazione del composto **7**, derivante da una reazione di coupling sulla porzione tiofenica del substrato; questo tipo di risultato può essere spiegato con la minore

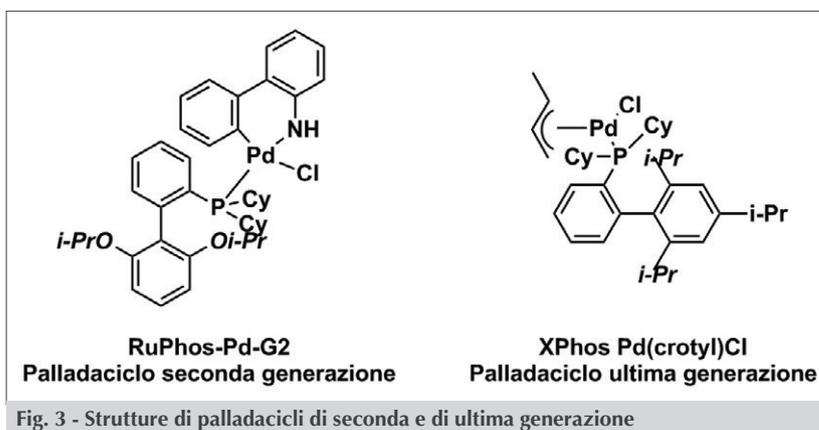


Fig. 3 - Strutture di palladacicli di seconda e di ultima generazione

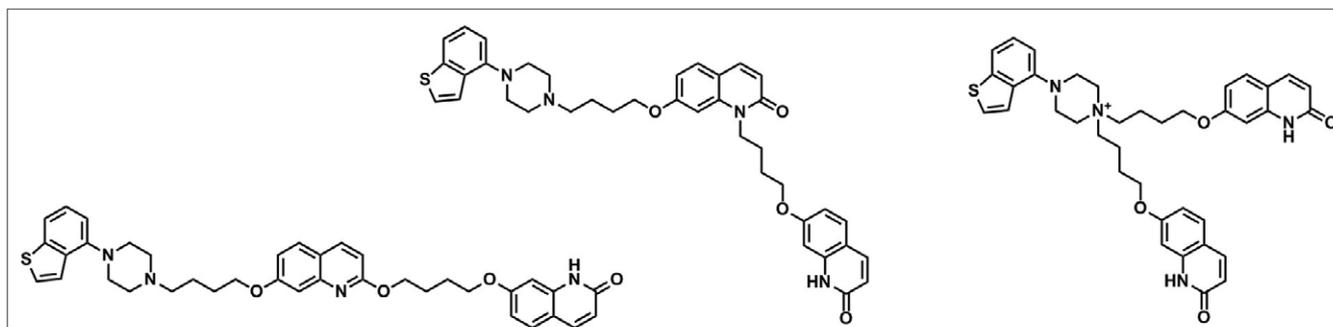


Fig. 4 - Sottoprodotti di over-alkilazione

reattività del cloro-derivato, corrispondente ad una maggiore selettività nei confronti delle reazioni secondarie. Le condizioni adottate (0,5% mol/mol catalizzatore/substrato; potassio fosfato; solventi toluene/2-metil-2-butanolo; reazione condotta a 70-90 °C per 3-5 ore; conversione completa, resa >90%; impurezza $\leq 0,1\%$) risultano efficienti almeno quanto quelle descritte nel secondo brevetto di Otsuka, mettendo in evidenza che più parametri vanno presi in considerazione per ottenere una reazione catalitica più sostenibile.

L'utilizzo di *N*-acetilpiperazina, che costringe ad una fase di idrolisi per l'ottenimento dell'intermedio **6** non presente nel processo originale di Otsuka, sembra in contraddizione con la necessità di sviluppare processi più "green", limitando per quanto possibile l'utilizzo di gruppi protettivi; in questo caso l'intermedio protetto si è rivelato più conveniente in quanto permette di escludere la formazione del sottoprodotto **8** (Fig. 2) dovuto ad una doppia reazione di coupling di due alogenuri su una singola molecola di piperazina, evitando ripetute purificazioni, con conseguente consumo di grandi quantità di solvente. È da sottolineare, infine, che il processo qui descritto è uno dei pochi esempi nei quali viene utilizzato, al posto di sodio *tert*-butilato, base d'elezione per il coupling di Buchwald, potassio fosfato [11]. Questa base assicura completa riproducibilità dei risultati, senza apprezzabili effetti di scala, sia in termini di conversione che di profilo di purezza globale dell'intermedio **6** isolato.

L'utilizzo di catalizzatori contenenti metalli pesanti pone il problema dell'allontanamento del metallo dall'API finale. Fra questi palladio e platino sono fra i più diffusi e controllati. Un modo comunemente utilizzato per affrontare questo problema è l'impie-

go di catalizzatori eterogenei, facili da allontanare al termine del processo, rimuovendo così la maggior parte del metallo. Purtroppo nel caso in esame, come del resto nelle sintesi descritte da Otsuka e come spesso accade per la reazione di Buchwald, non è stato possibile individuare un catalizzatore eterogeneo sufficientemente efficiente, nonostante al momento dello studio fossero riportate per questa reazione alcune applicazioni [12] di catalizzatori eterogenei combinati con leganti fosfinici; queste condizioni non sono state approfondite, in quanto la presenza di leganti fosfinici suggerisce che con ogni probabilità la specie catalitica attiva sia una forma di palladio omogenea, con scarsi vantaggi dal punto di vista dell'allontanamento del metallo. Per questo è stato necessario studiare la giusta sequenza di operazioni e trattamenti da mettere in atto al termine della reazione, al fine di allontanare il metallo disperso nella miscela di reazione. Nel corso dello studio sono stati testati sistemi di natura diversa, da chelanti in soluzione a sali che possano formare composti insolubili con il palladio, da cristallizzazioni in diversi solventi a trattamenti con carboni attivi.

Proprio quest'ultima strategia si è rivelata la più efficace: la filtrazione della soluzione alcolica del prodotto del coupling di Buchwald su cartucce contenenti carboni attivi immobilizzati su fibre di cellulosa ha permesso di portare il contenuto di palladio nell'API finale a livelli inferiori ad 1 ppm, contenuto ritenuto sicuro anche per farmaci ad alto dosaggio e a somministrazione inalatoria, ossia i casi più critici in questo ambito e per i quali le linee guida sono più stringenti.

Tutte le fasi descritte sono state applicate nella prima sintesi su scala pilota ed i risultati di laboratorio sono stati riprodotti in modo completo, sia dal punto di vi-



sta della selettività della reazione di Buchwald che da quello dei livelli di palladio residuo nell'intermedio **6**.

STEP 3: Alchilazione finale e purificazione

L'ultima reazione di alchilazione è stata anch'essa oggetto di ottimizzazione, nonostante in questo caso non sia stato necessario discostarsi molto dalle condizioni indicate nel brevetto di prodotto: la reazione viene condotta in etanolo acquoso in presenza di carbonato di potassio.

Anche in questo step, come descritto per la prima alchilazione, è possibile la formazione di sottoprodotti di over-alchilazione dell'anello chinolonico (Fig. 4). Lo studio di ottimizzazione ha riguardato proprio questo aspetto, arrivando a definire la stechiometria ideale per limitare la loro formazione, con un lieve eccesso di intermedio **6** rispetto all'intermedio **3**.

Il Brexpiprazolo grezzo così ottenuto presenta un contenuto ben controllato delle diverse impurezze critiche descritte. La parte finale del processo prevede una sequenza di salificazione e di liberazione finale del Brexpiprazolo base, forma utilizzata per la formulazione del farmaco presente sul mercato.

Al termine di questa sequenza il prodotto finale ottenuto presenta purezza elevatissima, superiore a 99,9%, con un contenuto di impurezze PMI di oltre due ordini di grandezza inferiore al limite fissato a partire dal dosaggio giornaliero massimo e un contenuto di palladio residuo inferiore ad 1 ppm, ossia diversi ordini di grandezza inferiore ai limiti calcolati.

Conclusioni

È stato utilizzato il caso dello sviluppo del processo di sintesi di Brexpiprazolo per evidenziare alcuni degli aspetti più critici che devono essere affrontati nella produzione sostenibile di API. In particolare:

- la minimizzazione nella formazione di impurezze PMI;
- l'utilizzo di nuovi sistemi catalitici, di reagenti basici meno usuali e di idonee condizioni operative, allo scopo di avere reazioni molto efficienti, evitando contemporaneamente l'uso di sistemi coperti da brevetto;
- la rimozione di palladio dagli intermedi del processo attraverso la definizione di un idoneo trattamento fisico;
- la riproducibilità e l'affidabilità di processo nel suo scale-up dal laboratorio all'impianto.

BIBLIOGRAFIA

- [1] ICH Harmonized Guidelines, <http://www.ich.org/products/guidelines.html>
- [2] ICH Harmonized Guideline Q3D: Guideline For Elemental Impurities, http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q3D/Q3D_Step_4.pdf
- [3] ICH Harmonized Guideline M7: Assessment And Control Of DNA Reactive (Mutagenic) Impurities In Pharmaceuticals To Limit Potential Carcinogenic Risk, http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Multidisciplinary/M7/M7_R1_Addendum_Step_4_2017_0331.pdf
- [4] H. Yamashita *et al.*, Otsuka Pharmaceutical Co., US Patent 8,618,109 B2.
- [5] K. Shinhama *et al.*, Otsuka Pharmaceutical Co., US Patent 9,206,169 B2.
- [6] A.B. Raies, V.B. Bajic, *WIREs Comput. Mol. Sci.*, 2016, **6**, 147.
- [7] Guo Ming *et al.*, Shandong Chuancheng Medicine Co., CN Patent 106,008,337.
- [8] ICH Harmonized Guideline Q8(R2): Pharmaceutical Development, http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q8_R1/Step4/Q8_R2_Guideline.pdf
- [9] R. Carlson, Design and optimization in Organic Synthesis, Elsevier Science, 1991.
- [10] C. Wu, W. Chen, D. Jiang *et al.*, *Org. Proc. Res. Dev.*, 2015, **19**, 555.
- [11] D.S. Surry, S.L. Buchwald, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 2008, **47**, 6338.
- [12] Anon., *IP.com Journal*, 2017, **17**(2B), 1-2; Disclosure number: IPCOM000249236D.

Sustainability in the Synthesis of Active Pharmaceutical Ingredients

Safety of the patient must be considered as the reference point for the producers of compounds for the pharmaceutical market. In this paper, starting from the case study of Brexpiprazole, we describe the essential aspects connected to the development of sustainable processes for the production of Active Pharmaceutical Ingredients (APIs).