

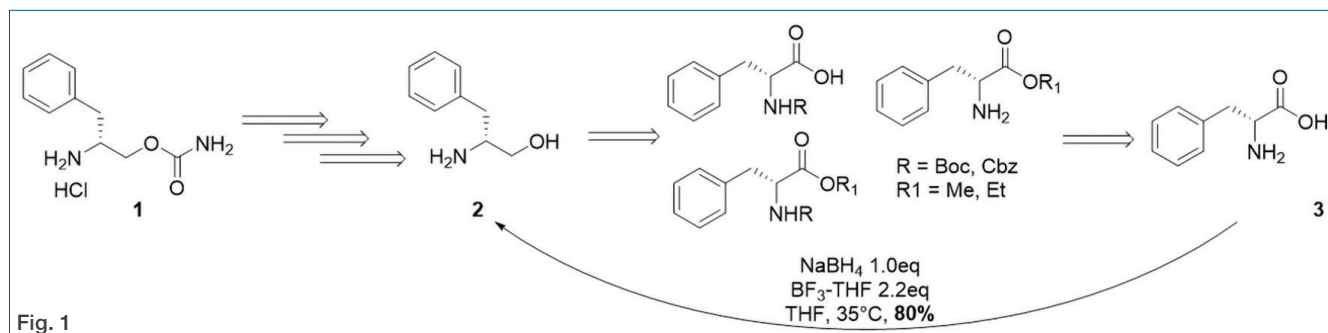


COME L'ECONOMIA PUÒ GUIDARE LA CHIMICA SU SCALA INDUSTRIALE: L'ESEMPIO DI SOLRIAMFETOL HCl

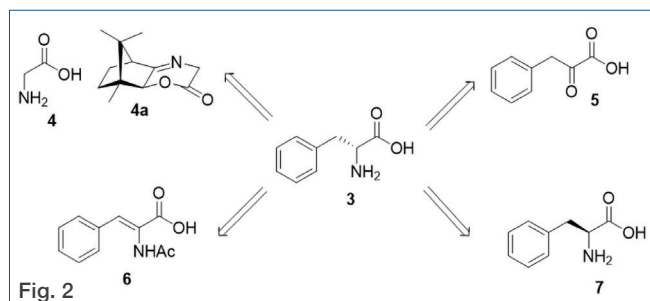
Il Solriamfetol HCl è un API approvato recentemente. In letteratura sono presenti diverse metodologie sintetiche per la sua preparazione, la cui quasi totalità richiede l'utilizzo del D-fenil alaninolo, un ammino alcool chirale dal costo elevato. Nel seguente articolo è descritta una metodologia sintetica in grado di permettere l'ottenimento di tale intermedio in maniera estremamente efficiente a partire da una materia prima economica e largamente disponibile sul mercato, il che ha permesso di sintetizzare l'API desiderato in maniera estremamente competitiva.

Lo scopo principale dell'ottimizzazione di un processo sintetico è da sempre quello di ottenere il composto desiderato con la maggior resa e purezza possibile. Il raggiungimento di tale obiettivo, quando si passa dall'ambiente accademico a quello dell'industria, deve necessariamente tenere conto degli aspetti legati alla sicurezza, al numero di operazioni e alla loro durata, alla quantità di scarti generati e, soprattutto, dell'aspetto economico. La differenza tra un elegante processo sintetico e un robusto e performante processo industriale è scandita il più delle volte da un puro aspetto economico.

Un chiaro esempio è quello di Solriamfetol HCl **1**, un farmaco di recente approvazione, indicato per migliorare lo stato di veglia e ridurre la sonnolenza diurna eccessiva in pazienti adulti affetti da apnea ostruttiva del sonno. La maggior parte delle vie sintetiche atte alla sua preparazione passano attraverso l'utilizzo del D-fenil alaninolo **2**. Al fine di poter ottenere l'API desiderato in maniera estremamente competitiva rispetto alla concorrenza si è dunque reso necessario identificare una metodologia sintetica efficiente in grado di permettere l'ottenimento di tale composto a partire da una materia prima lar-



A Davide Gornati è stato conferito il premio 'Chimica organica per lo sviluppo di processi e prodotti nell'industria junior' 2023 dalla Divisione di Chimica organica della SCI.

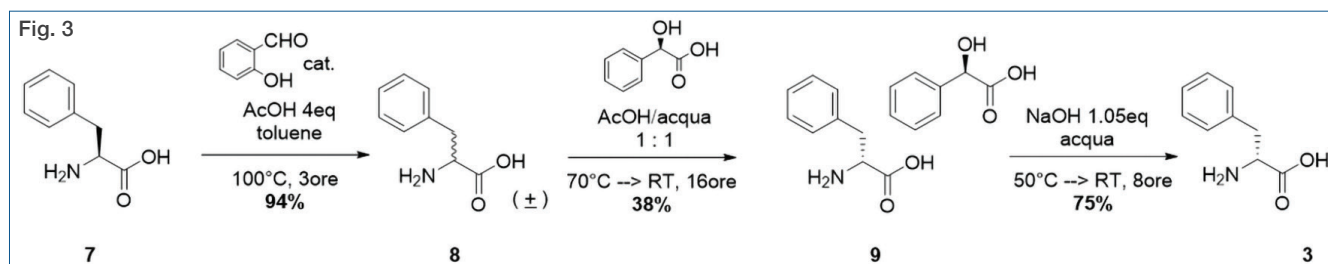


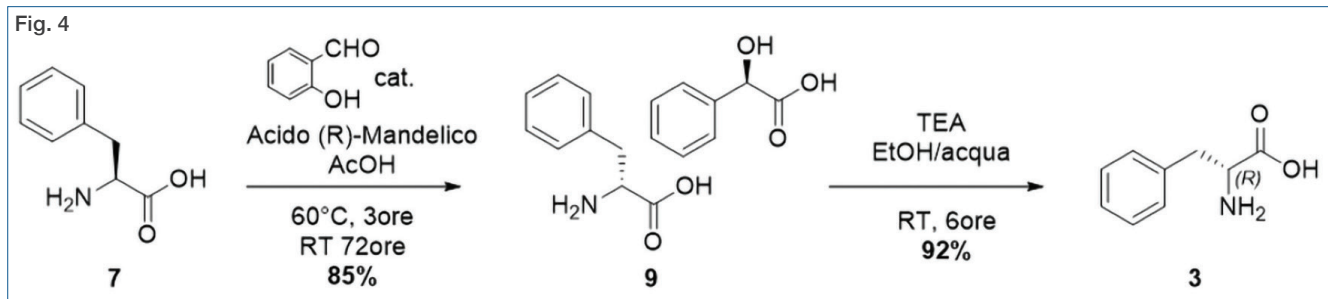
gamente disponibile sul mercato e a basso costo. Nella fase iniziale del progetto ci si è focalizzati sull'ottenimento del composto **2** direttamente al composto **3** escludendo la possibilità di proteggere la funzione amminica e/o quella di derivatizzare la funzione acida ad estere al fine di non aggiungere ulteriori step sintetici con conseguente impatto sull'intero costo del processo (come mostrato in Fig. 1). In accordo con quanto noto in letteratura, sono stati testati diversi sistemi riducenti in grado di ridurre direttamente un acido carbossilico al rispettivo alcool primario. L'uso di litio alluminio idruro è stato sin da subito scartato per un discorso economico, sia per il costo di tale reattivo, sia per la necessità di dover rimuovere per filtrazione i suoi sottoprodotti inorganici (operazione con un grosso impatto sui costi del processo). L'utilizzo di borano in soluzione 1,0 M in THF è stato scartato anche in questo caso per motivi economici, così come la possibilità di utilizzare la coppia borano-dimetilsolfuro/trifluoruro di boro (in rapporto molare 1:1), una metodica molto usata per la riduzione di acidi carbossilici in presenza di funzionalità amminiche [1]. Sulla base di quest'ultima metodologia, la scelta del sistema riducente ideale è ricaduta sull'uso del sodio boroidruro (materia prima molto economica) in combinazione con trifluoruro di boro, metodica nota per essere in grado di generare borano direttamente nella miscela di reazione. L'uso di una combinazione riducente/acido di Lewis in rapporti molarli 1:2 ha consentito di generare un equivalente di borano

(fondamentale per la riduzione dell'acido carbossilico) mantenendo inalterato un equivalente di trifluoruro di boro (necessario per coordinare la funzionalità amminica evitandone la reazione parassita con il borano generato). L'esatta stechiometria dei due reattivi, il loro ordine e la tempistica di aggiunta, la scelta del solvente e dei relativi volumi, la temperatura di reazione sono il frutto di una sperimentazione volta a garantire l'ottenimento del composto **2** con una resa e una purezza le più alte possibili, tenendo in considerazione la sicurezza del processo, la sua efficienza e il suo costo totale.

Una volta identificate le migliori condizioni per l'ottenimento del composto **2** ci si è focalizzati sull'ottenimento del composto **3** (la sfida maggiore dal punto di vista economico). Nella Fig. 2 sono riportati quattro diversi approcci retrosintetici aventi come materie prime di partenza quattro diversi composti. In letteratura sono riportati diversi esempi di alchilazioni enantioselettive della glicina **4** [2] o di suoi derivati chirali (come, ad esempio, il composto **4a** [3]). Questi esempi risultano essere molto eleganti e in grado di fornire elevati eccessi enantiomerici ma economicamente svantaggiosi se si considera il costo degli ausiliari chirali o dei catalizzatori chirali coinvolti. L'uso dell'acido fenilpiruvico **5** è stato sin da subito scartato a causa del suo elevato costo. Un processo estremamente interessante è il famoso processo Monsanto utilizzato industrialmente per la produzione della L-DOPA [4]. Tale processo, che prevede l'idrogenazione enantioselettiva Rh-catalizzata del composto **6** grazie all'uso di fosfine chirali, è risultato essere estremamente efficiente ma troppo costoso per essere impiegato per la sintesi di una materia prima. La scelta finale è dunque ricaduta sull'utilizzo della L-fenil alanina **7**, un composto disponibile su vasta scala a un costo estremamente basso grazie alla sua produzione per via fermentativa.

Nella Fig. 3 è riportato l'approccio da noi inizialmente utilizzato che prevede:





- la racemizzazione del composto **7** e successivo isolamento del composto **8** [6];
- la risoluzione del racemo ottenuto mediante l'utilizzo di acido mandelico come agente risolvante e l'isolamento del composto **9**;
- uno sblocco alcalino e l'isolamento del composto **3** [7].

La resa complessiva iniziale, in accordo con la Fig. 3, era del 26%. Il risultato finale, grazie al quale è stato possibile ottenere il composto **3** con una resa globale del 78%, è riportato nella Fig. 4. Andando a sostituire l'acqua con una miscela acqua/EtOH è stato possibile aumentare la resa dell'ultimo step. In aggiunta, la soda utilizzata per lo sblocco è stata sostituita con la trietilammina al fine di avere un sale organico dell'acido mandelico maggiormente solubile rispetto al sale sodico.

La vera innovazione che ha permesso di incrementare notevolmente la resa e, dunque, l'efficienza dell'intero processo riguarda l'ottenimento del composto **9** non più mediante semplice risoluzione chimica, ma attraverso una risoluzione cinetica dinamica, portando così all'isolamento del composto **9** con una resa dell'85%. Andando più nel dettaglio, è stato possibile racemizzare il composto **7** in solo acido acetico come solvente a 60 °C in presenza di una quantità catalitica di salicilaldeide. La completa racemizzazione (monitorata per via HPLC chirale) è stata ottenuta direttamente in presenza dell'acido mandelico necessario per isolare il composto **9** in modo da poter evitare l'isolamento del composto **8** andando a dare un primo guadagno in termini economici. Andando poi a raffreddare la miscela di reazione a temperatura ambiente con una rampa ottimizzata è stato possibile osservare dapprima la precipitazione di un prodotto solido e successivamente l'arricchimento del diastereoisomero desiderato nella miscela di reazione da un valore 50:50 a un valore 95:5 nell'arco di 96 ore. La cinetica di inversione dello stereocentro (monitorata anch'essa via HPLC chirale) ha mostrato, già dopo 72 ore, come fosse possibile ottenere una miscela con rapporto

diastereomeric maggiore di 90:10. Andando poi a filtrare la miscela di reazione è stato possibile ottenere il composto **9** con una resa del 85% e con un rapporto diastereomeric maggiore di 98:2.

In conclusione, in accordo con la Fig. 4, è stato possibile ottenere il composto **3** a partire dal composto **5** in due step sintetici con una resa globale del 78%, grazie alla quale è stato possibile ottenere un campione di composto **2** e successivamente di Solriamfetol HCl **1** con un'ottima resa complessiva, con un elevato grado di purezza sia chimica che ottica e soprattutto in maniera estremamente competitiva rispetto ad altre procedure descritte nello stato dell'arte.

BIBLIOGRAFIA

- [1] C.F. Lane *et al.*, Patent US3935280A, 1976.
- [2] Y.N. Belokon *et al.*, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2001, **40**, 1948.
- [3] P.F. Xu *et al.*, *J. Org. Chem.*, 2002, **67**, 2309.
- [4] F. Parmeggiani *et al.*, *Adv. Synth. Catal.*, 2016, **358**, 3298.
- [5] W.S. Knowles, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2002, **41**, 1998.
- [6] N. Hirofumi *et al.*, Patent EP0937705, 1999.
- [7] T. Yasuhisa *et al.*, Patent EP0133053, 1983.

How Economics Could Drive the Chemistry on Industrial Scale: the Example of Solriamfetol HCl

Solriamfetol HCl is a recently approved API. Several synthetic pathways, suitable for its preparation, are reported in literature. Most of them use D-Phenyl alaninol, a chiral and expensive amino alcohol, as chemical intermediate. Herein, we have reported an innovative, cheap, and efficient synthetic process for its preparation. In this way, it was possible to synthesize the desired API in a competitive way respect to all the other processes reported in the state of the art.