

LES CHLORHYDRATES DE LA (*S*) ET (*RS*) FENFLURAMINE. STABILITES DES ENANTIOMERES ET DU RACEMATE EN MILIEU FONDU ET AQUEUX

MARIE NOËLLE PETIT, GÉRARD COQUEREL et ROGER BOUAZIZ

*Laboratoire de Chimie Minérale Structurale, Université de Rouen Haute Normandie,
6, boulevard de Broglie, 76130 Mont Saint Aignan (France)*

(Reçu le 21 juin 1985)

ABSTRACT

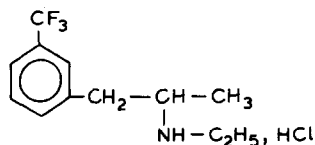
(*S*)-Fenfluramine hydrochloride (dextro-rotatory) $C_{12}H_{17}ClF_3N$ crystallizes from aqueous solutions and gives three polymorphic anhydrous forms: monoclinic P_{2_1} , monoclinic C_2 and orthorhombic $P_{2_1,2_1}$. The binary system water-(*S*)-fenfluramine hydrochloride defines the conditions of crystallization of each form. The binary diagram between the two enantiomers and few isotherms of the ternary system water-enantiomer-(*S*)-enantiomer-(*R*) corroborate the existence of a large field of crystallization in a melt medium and in aqueous solutions for the racemic compound.

RESUME

Le chlorhydrate de la (*S*) fenfluramine (dextrogyre) $C_{12}H_{17}ClF_3N$ cristallise à partir des solutions aqueuses en conduisant à trois variétés polymorphiques anhydres: monoclinique P_{2_1} , monoclinique C_2 et orthorhombique $P_{2_1,2_1}$. Les conditions de séparation de chaque solide sont précisées par le binaire eau-chlorhydrate de (*S*) fenfluramine. Le diagramme binaire entre les deux antipodes et quelques isothermes du ternaire eau-antipode (*S*)-antipode (*R*) confirment l'existence d'un important domaine de cristallisation en milieux fondu et aqueux pour le solide optiquement inactif.

INTRODUCTION

Le chlorhydrate de la (*RS*) fenfluramine ou de (*RS*)-*N*-éthyl-(trifluorométhyl-3-phényl)-1-propanamine-2, est le principe actif du "Pondéral Retard" des Laboratoires Biopharma (Neuilly, France). Cette amphétamine constitue un agent thérapeutique dans la régulation de l'équilibre pondéral. La structure cristalline [1] et des études d'énergies de conformation [2] ont été réalisées récemment.



Formule 1.

L'activité spécifique de l'antipode droit, de configuration (*S*) a été mise en évidence [3–5]. La séparation de l'antipode (*S*) de la fenfluramine est réalisée à partir du camphorate (+) de fenfluramine (+) en milieu alcoolique. L'amine, libérée après attaque par la soude, est alors isolée sous forme de chlorhydrate de (*S*) fenfluramine en milieu aqueux.

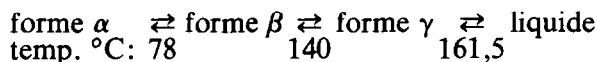
Selon les conditions opératoires, trois variétés polymorphiques cristallisent.

Dans cette étude, les produits de départ ont été fournis par la Société Oril à Bolbec (76210 France).

POLYMORPHISME DU CHLORHYDRATE DE LA (*S*) FENFLURAMINE

Si de nombreux articles ont souligné l'importance de l'état physique du principe actif du médicament dans son rôle sur la bio-disponibilité, les protocoles industriels doivent permettre l'obtention de la forme cristalline désirée dans des conditions reproductibles.

Le polymorphisme du chlorhydrate s'établit selon les équilibres



Les caractéristiques cristallographiques de ces trois arrangements et celles du racémate, données par ailleurs [1], sont rassemblées dans le Tableau 1. Les pouvoirs rotatoires spécifiques mesurés à 20°C sur un Polarimètre Perkin-Elmer (Modèle 241) dans différents solvants sont donnés ci-dessous.

	365 nm	436 nm	546 nm	578 nm	589 nm
eau	+ 25,51	+ 16,64	+ 9,46	+ 8,47	+ 8,07
acétone	+ 30,36	+ 19,57	+ 11,68	+ 10,18	+ 9,78
éthanol	- 1,5	- 0,8	- 0,4	- 0,3	- 0,3

Analyses enthalpimétriques des solides

Réalisée sur un appareil Perkin-Elmer (Modèle DSC1 B ou DSC 2) l'étude porte sur 10 mg de produit placé dans une nacelle en aluminium et obturée par un disque serti; l'échauffement est de 2°C min⁻¹. Après fusion les pertes

TABLEAU 1

Caractéristiques cristallographiques des trois variétés polymorphique du chlorhydrate de la (S) fenfluramine et du chlorhydrate de la (RS) fenfluramine

	Antipode (S)			Racémate (RS)
	forme α	forme β	forme γ	selon [1]
symétrie	monoclin.	monoclin.	orthorhomb.	orthorhomb.
groupe	P_{2_1}	C_2	$P_{2_1,2_1,2_1}$	P_{bca}
nb. motifs	2	12	4	8
densité				
exp.	$1,22 \pm 0,05$			
calc.	1,27	1,25	1,11	1,264
a (Å)	11,885	32,945	7,53	7,302
b (Å)	7,134	6,957	7,113	26,829
c (Å)	8,304	22,939	29,931	14,366
β (°)	97,5	126,23	—	—
V (Å ³)	698	4241	1603	2814
cristal	aiguilles	aiguilles à section trapèze	éclat paralléli-pédique	prismatique

sont de 0.3 mg. Les thermogrammes enregistrés changent avec la variété cristalline étudiée.

(α) fournit les trois endotherms signalés et l'enthalpie de fusion est évaluée à $26,0 \pm 0,6$ kJ mol⁻¹. La transformation de 78°C, de faible thermicité, n'apparaît pas toujours. Par contre la transition métastable (α) \rightleftharpoons (γ) peut s'établir et conduit à une enthalpie de $2,9 \pm 0,5$ kJ mol⁻¹.

(β) conduit directement à une fusion métastable à $158,5 \pm 0,5$ °C. Dans la phase liquide s'établit une cristallisation (exotherme) qui montre ensuite la fusion stable de (γ) à 161,5°C. Le solide (β) isolé évolue en fonction du temps à la température ambiante.

(γ) se maintient jusqu'à la fusion.

Les refroidissements enregistrés ne manifestent que la cristallisation de la variété γ avec une surfusion importante. Le diagramme de diffraction X du solide retourné à l'ambiance confirme la présence de (γ); après plusieurs mois cette forme, thermodynamiquement instable, redonne la variété (α).

Analyses radiocristallographiques

A la température ambiante, les diagrammes de diffraction X des poudres fournissent les distances réticulaires indexées et consignées dans les Tableaux 2, 3 et 4. La structure de la variété (α) a fait l'objet d'une publication [6]. Celles des deux autres variétés sont en cours.

A température croissante, sur chambre Guinier-Lenné, avec un échauffement de 15°C h⁻¹, on observe un réarrangement, à caractère métastable, (α) \rightleftharpoons (γ) qui se situe aux environs de 97 ± 5 °C (Fig. 1).

TABLEAU 2

Distances réticulaires de la variété α du chlorhydrate de la (*S*) fenfluramine

<i>h</i>	<i>k</i>	<i>l</i>	$d_{\text{calc.}}$ (Å)	$d_{\text{obs.}}$ (Å)	$I/I_{\text{mes.}}$
1	0	0	8,239	8,28	4
0	1	1	6,071	6,12	16
0	0	2	5,813	5,91	36
1	0	2	5,0955	5,15	96
1	1	1	4,726	4,77	13
1	1	$\bar{2}$	3,87	3,82	19
0	0	3	3,78		
2	0	1	3,723	3,75	14
2	0	$\bar{2}$	3,606	3,61	100
2	1	0	3,566	3,57	14
2	1	$\bar{1}$	3,53		
0	2	$\bar{1}$	3,404	3,42	8
1	0	3	3,33	3,31	10
2	1	1	3,30		
2	1	$\bar{2}$	3,217	3,21	11
2	0	$\bar{3}$	3,04	3,06	6
1	2	$\bar{2}$	2,918	2,94	6

Examen dilatométrique

A partir d'un barreau ($5 \times 5 \times 25$ mm) réalisé avec 0,750 g de poudre du solide (α), comprimée sous 20 t, puis soumis à un échauffement de

TABLEAU 3

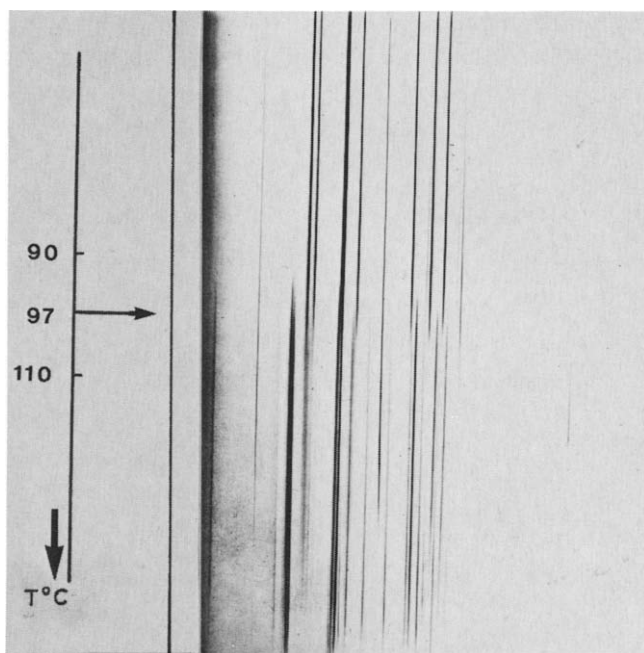
Distances réticulaires de la variété β du chlorhydrate de la (*S*) fenfluramine

<i>h</i>	<i>k</i>	<i>l</i>	$d_{\text{calc.}}$ (Å)	$d_{\text{obs.}}$ (Å)	$I/I_{\text{mes.}}$
2	0	$\bar{2}$	13,21	13,38	17
4	0	$\bar{2}$	8,10	8,145	10
2	0	1	7,505	7,525	15
4	0	$\bar{1}$	7,019	7,02	11
1	1	0	6,634	6,65	57
0	0	3	6,123	6,10	13
1	1	1	5,856	5,882	16
3	1	$\bar{1}$	5,692	5,712	13
2	0	2	5,454	5,48	30
3	1	$\bar{3}$	5,451		
6	0	$\bar{5}$	5,008	4,993	22
5	1	$\bar{2}$	4,631	4,667	16
6	0	$\bar{6}$	4,404	4,403	16
5	1	$\bar{1}$	4,258	4,277	14
6	0	0	3,769	3,751	100
4	0	2	3,753		

TABLEAU 4

Distances réticulaires de la variété γ du chlorhydrate de la (*S*) fenfluramine

<i>h</i>	<i>k</i>	<i>l</i>	$d_{\text{calc.}} (\text{\AA})$	$d_{\text{obs.}} (\text{\AA})$	$I/I_{\text{mes.}}$
0	2	0	13,472	13,59	12
1	1	0	7,23	7,261	13
0	4	0	6,74	6,736	100
1	2	0	6,579	6,55	33
1	1	1	5,084	5,051	17
1	2	1	4,832	4,84	10
1	3	1	4,485	4,48	15
1	4	1	4,105	4,11	8
0	6	1	3,798	3,784	
2	1	0	3,733	3,73	60
1	5	1	3,733		
2	2	0	3,63	3,61	14
0	1	2	3,53	3,53	9
0	2	2	3,442	3,43	16
1	7	0	3,428		
0	3	2	3,310	3,30	18
2	1	1	3,306		

Fig. 1. Diagramme de diffraction X, à l'échauffement, du chlorhydrate de (*S*) fenfluramine.

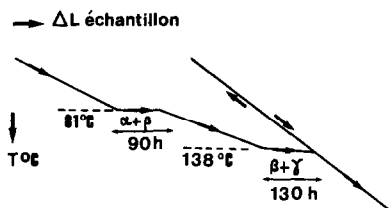


Fig. 2. Courbe de dilatométrie vraie du chlorhydrate de (*S*) fenfluramine.

$20^{\circ}\text{C h}^{-1}$, on obtient la courbe de dilatation vraie donnée sur la Fig. 2 (appareil Adamel, modèle Chevenard). Au voisinage des températures repérées lors des analyses précédentes, on effectue une étude isotherme afin de laisser la transformation cristalline s'établir. Les durées des "recuits" ont été choisies arbitrairement et ne correspondent pas à un facteur cinétique de la transition. Les trois lois de dilatation rencontrées séparées par les domaines à deux phases confirment les températures de changements d'état et, a posteriori, les densités (Tableau 1) des arrangements cristallins. Au refroidissement la variété (γ) se maintient jusqu' à la température ambiante.

Équilibres dans le binaire eau-chlorhydrate de (*S*) fenfluramine

Les équilibres à caractère stable et métastable ont été dressés à partir des mesures de solubilités à différentes températures et des résultats fournis par

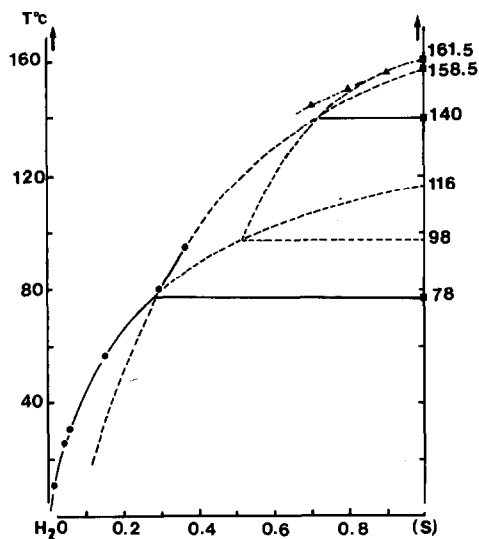


Fig. 3. Équilibres liquide-solide du binaire H_2O -chlorhydrate de (*S*) fenfluramine (fraction molaire). (●) Solubilité, (■) DSC, (▲) pente de liquidus selon Schroeder-Van Laar.

TABLEAU 5

Invariants stables et métastables du binaire eau-chlorhydrate de (*S*) fenfluramine

<i>t</i> (°C)	solution		Phases	Nature de l'invariant	Méthodes d'analyses
	% mol.	% masse			
-0,1	0,1	7,5	glace + α	cryohydrique	ATD
78	28	85,3	$\alpha + \beta$	trans. cristal. stable	DSC., solub., dilatom.
98	51	93,9	$\alpha + \gamma$	trans. cristal. stable	RX., extrapol. solub.
116	100	100	$\alpha + \text{liq}$	fusion métast.	extrapol. solub.,
140	71	97,3	$\beta + \gamma$	trans. cristal. stable	DSC., dilatom. extrapol. solub.
158,5	100	100	$\beta + \text{liq}$	fusion métast.	DSC
161,5	100	100	$\gamma + \text{liq}$	fusion stable	DSC

l'analyse des solides anhydres (Fig. 3). Aucun hydrate ne se manifeste. Le titre des solutions en équilibre est effectué par argentimétrie ou par évaporation ménagée (60°C pendant 48 h). La nature du solide en présence de la solution est contrôlée par diffraction X des poudres. Dès 85°C, la séparation de la phase solution très visqueuse est difficile. Les valeurs des points remarquables du système font l'objet du Tableau 5. Les courbes de liquidus extrapolées sont en traits discontinus. La pente de la courbe au voisinage de la fusion stable (γ) obtenue par l'équation de Schroeder-Van Laar est indiquée.

LE BINAIRE ANTIPODE (*S*)-ANTIPODE (*R*)

Aucune racémisation n'ayant été notée en milieu fondu, le mélange réalisé à partir des deux sels énantiomères peut être considéré comme appartenant à un système d'ordre deux. L'identité des propriétés thermodynamiques des antipodes optiques [7-10] et aussi l'existence du racémate dans le domaine de température exploré [11,12] permettent de limiter l'étude aux mixtes réalisés entre l'un des deux énantiomères et le composé racémique.

L'examen enthalpimétrique, à partir de la température ambiante, précise l'existence d'un seul arrangement cristallin pour le racémate décrit par ailleurs [1]. Les distances réticulaires sont données au Tableau 6. La fusion s'établit à $171 \pm 0,2^\circ\text{C}$ et l'enthalpie mesurée vaut $82 \pm 2 \text{ kJ mol}^{-1}$.

Les mélanges (10 mg) sont réalisés par pesées des sels (*S*) et (*RS*) isolés par voie aqueuse, dissous dans l'acétone qui fournit, après évaporation une poudre cristalline bien dispersée. L'examen est effectué dans des conditions identiques à celles utilisées pour le sel (*S*).

Les équilibres liquide-solide (Fig. 4) mettent en évidence le large domaine

TABLEAU 6

Distances réticulaires du chlorhydrate de (*RS*) fenfluramine, calculées d'après les travaux de Grunewald et coll. [1]

<i>h</i>	<i>k</i>	<i>l</i>	$d_{\text{calc.}} (\text{Å})$	$d_{\text{obs.}} (\text{Å})$	$I/I_{\text{obs.}}$
1	1	0	9,912	9,87	mF
0	0	1	7,340	7,30	m
0	2	0	7,275		
2	0	0	6,770	6,75	F
1	2	0	6,408	6,37	m
2	1	0	6,138	6,10	m
0	2	1	5,167	5,15	TF
1	2	1	4,827	4,79	mF
2	1	1	4,708	4,69	m
3	0	0	4,513	4,50	f
2	3	0	3,942	3,95	f
1	3	1	3,877	3,89	f
0	0	2	3,670	3,66	F
0	1	2	3,558	3,57	F
1	4	0	3,513	3,52	F

de cristallisation du composé (*RS*) et sa grande "stabilité" au regard des deux antipodes [13]. Le point eutectique se situe à 0,09 en fraction molaire X_R et pour la température de $150 \pm 2^\circ\text{C}$. L'examen attentif des diagrammes de diffraction X ne permet pas de déceler de solution solide aux voisinages de l'antipode et du racémate. Les liquidus calculés selon les relations de Schroder–Van Laar pour le sel (*S*) et celle de Prigogine et Defay [8] et Mauser [9] pour le sel (*RS*), confirment les résultats expérimentaux.

Les changements d'arrangements cristallins des antipodes ne sont pas

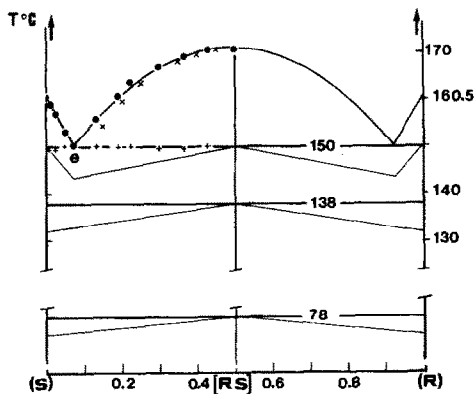


Fig. 4. Équilibres en milieu fondu énantiomère (*S*)–énantiomère (*R*) (fraction massique). (●) Liquidus expérimental, (x) liquidus calculé, (+) invariant eutectique.

TABLEAU 7

Solubilités de l'antipode et du racémate dans l'eau

T (°C)	0,5	25	30	56	80
% mole (S)	0,57	4,12	5,95	15,06	29,25
% mole (RS)	0,12	0,21	0,29	1,56	7,97
% masse (S)	7,8	39,0	48,5	72,5	86,1
% masse (RS)	3,5	6,0	8,0	36,9	75,7

toujours observés sur les courbes de DSC; la calorimétrie de ces invariants reste délicate. Toutefois, les graphiques de Tammann sont donnés à titre indicatif.

LES EQUILIBRES EN MILIEU AQUEUX

La solubilité du composé racémique (RS) dans l'eau a été mesurée à différentes températures, les valeurs sont comparées à celles de l'énantiomère dans le Tableau 7.

Les isothermes 30, 56 et 80°C du ternaire sel (S)–sel (RS)–eau sont tracées sur la Fig. 5 dans une représentation graphique partielle du ternaire général et en fonction du pourcentage massique. Les nappes de cristallisation des différents solides sont délimitées par des courbes monovariantes. Le chlorhydrate de la (RS) fenfluramine occupe un important domaine. Le chlorhydrate de la (S) fenfluramine présente trois surfaces de cristallisation délimitées entre elles par deux courbes isothermes ($\phi = 3$) à 140 et 78°C. Les intersections de ces dernières avec la vallée issue du point eutectique binaire déterminent les équilibres invariants à quatre phases suivants.

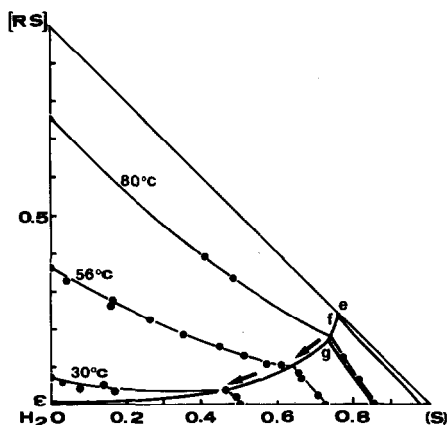


Fig. 5. Isothermes 30, 56 et 80°C du ternaire sel (S)–sel (RS)–eau (fraction massique).

A 140°C

solide (*RS*) + solide (*S*) variété γ + solide (*S*) variété β + liquide f

A 78°C

solide (*RS*) + solide (*S*) variété β + solide (*S*) variété α + liquide g

Enfin une eutexie ternaire s'établit au voisinage de -1°C et correspond à l'équilibre

liq $\epsilon \rightleftharpoons$ solide (*RS*) + solide (*S*) variété α + glace

La composition du liquide ϵ est pratiquement confondue avec le point figuratif de H_2O .

CONCLUSION

Cette étude met en évidence l'intérêt que présente la connaissance des équilibres entre phases condensées lorsqu'un problème de séparation d'un solide défini et plus particulièrement d'une variété polymorphique donnée se pose en termes industriels. Le polymorphisme cristallin dans les solides organiques est très souvent rencontré touchant ainsi les produits pharmaceutiques, les insecticides et les fongicides qui mettent en oeuvre des agents à action très sélective.

De plus les sels organiques comportant un ion chiral peuvent être l'objet d'un dédoublement en vue de l'obtention de l'une des deux configurations. La séparation par cristallisation avec ensemencement ou cristallisation préférentielle peut parfois conduire à des processus moins onéreux que ceux mettant en oeuvre la formation de diastéréoisomères ou faisant appel à une synthèse organique asymétrique.

REMERCIEMENTS

Cette étude a été en partie financée par une action DGRST. Nous tenons à remercier Monsieur Maugé, Conseiller Scientifique à la Société Oril pour son aide matérielle et ses conseils précieux.

BIBLIOGRAPHIE

- 1 G.L. Grunewald, M.W. Creese et M.W. Extine, *Acta Crystallogr., Sect. B*, 37 (1981) 1790.
- 2 M.W. Creese et G.L. Grunewald, *J. Am. Chem. Soc.*, 105 (1983) 2463.
- 3 A.H. Beckett et L.G. Brookes, *Tetrahedron*, 24 (1968) 1283.
- 4 J.C. Le Douarec, H. Schmitt et M. Laubie, *Arch. Int. Pharmacodyn.*, 161 (1966) 206.
- 5 N.H. Colton, H.I. Segal, A. Steinberg, I.R. Scheckter et N. Pastor, *Am. J. Med. Sci.*, 206 (1943) 275.

- 6 M. Mayer, G. Perez, M.N. Petit et G. Coquerel, *Cryst. Struct. Commun.*, 11 (1982) 1853.
- 7 H.W.B. Roozeboom, *Z. Phys. Chem.*, 28 (1899) 494.
- 8 I. Prigogine et R. Defay, *Thermodynamique Chimique*, Desoer, Liège, 1950.
- 9 H. Mauser, *Chem. Ber.*, 90 (1957) 299.
- 10 R.L. Scott, *J. Chem. Soc., Faraday Trans. 2*, 3 (1977) 356.
- 11 R. Bouaziz, G. Coquerel et M.N. Petit, 10ème Journée d'Etude des Equilibres entre phases, Tours, 1984, pp. 11-12.
- 12 I. Agranat, B. Perlmutter-Haymann et Y. Tapuhi, *Nouveau J. Chim.*, 2 (1978) 183.
- 13 J. Jacques, A. Collet and S.H. Wilen, *Enantiomers, Racemates and Resolutions*, Wiley, New York, 1981.