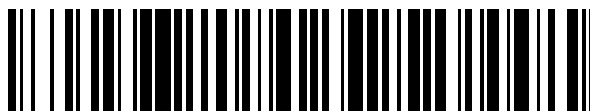


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 581 304**

51 Int. Cl.:

C07D 307/80

(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **18.10.2011** **E 11771138 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **06.04.2016** **EP 2630131**

54 Título: **Procedimiento para la obtención de Dronedarona**

30 Prioridad:

25.10.2010 US 406206 P
21.10.2010 EP 10188336

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la
traducción de la patente:
05.09.2016

73 Titular/es:

LABORATORIOS LESVI, S.L. (100.0%)
Avda. Barcelona 69
08970 Sant Joan Despí - Barcelona, ES

72 Inventor/es:

VISHNU NEWADKAR, RAVINDRANATH;
CHANGDEO GAIKWAD, AVINASH y
MADHUKAR HARAD, AJAY

74 Agente/Representante:

PONTI SALES, Adelaida

ES 2 581 304 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Procedimiento para la obtención de Dronedarona

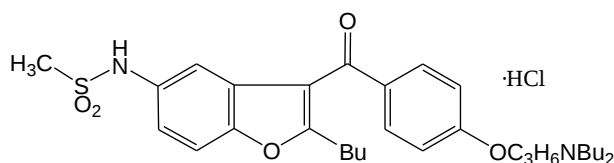
5 CAMPO DE LA INVENCION

[001] La presente invención se refiere a un procedimiento mejorado para la obtención de dronedarona.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

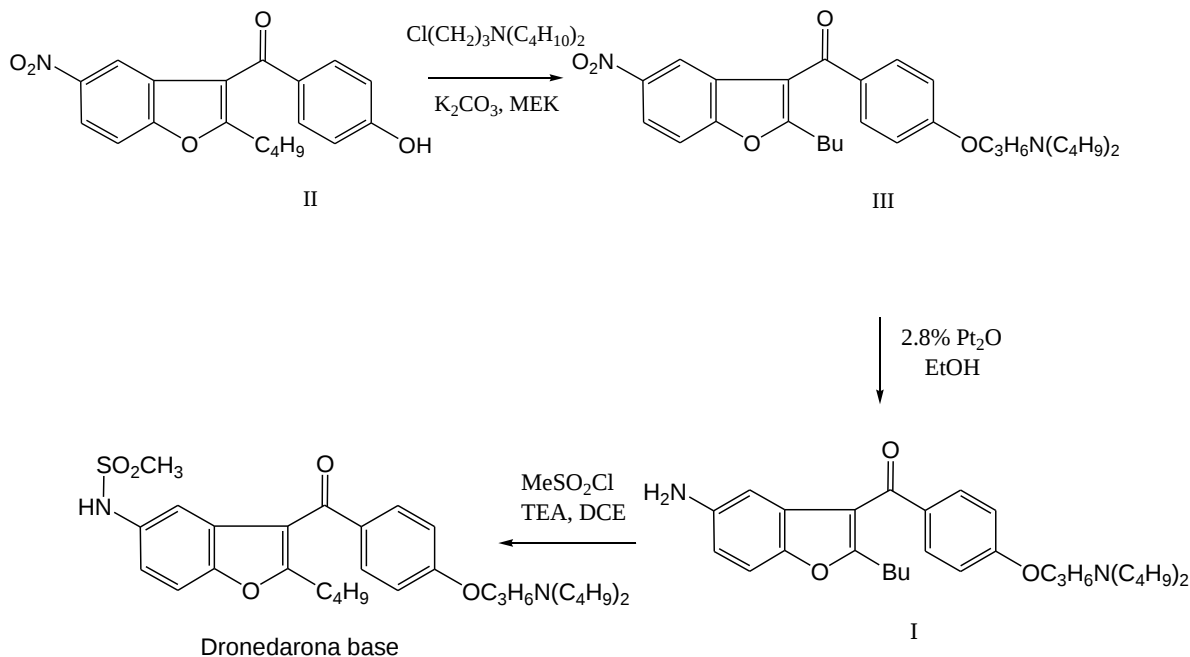
[002] La Dronedarona o N-[2-Butil-3-[4-[3-(dibutilamino)propoxi]benzoi]l]-5-benzofuranil]-metanosulfonamida es un antiarrítmico de clase III, químicamente relacionado con amiodarona desarrollada por Sanofi-Aventis. Prolonga la duración de los potenciales de acción y tiene efectos antiadrenérgicos y vasodilatador coronarios. Se lanzó en EE.UU. como clorhidrato de Dronedarona bajo la marca MULTAQ. Este fármaco está indicado en pacientes adultos estables con historial de, o fibrilación auricular no permanente (AF) actual para prevenir la recurrencia de AF o para disminuir la frecuencia ventricular.

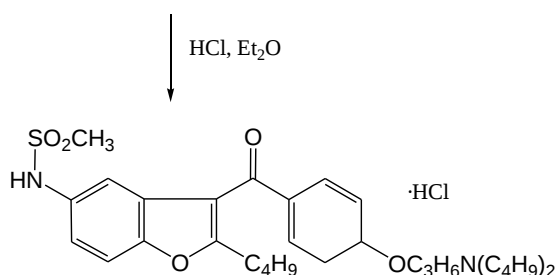
[003] Su estructura química es como sigue:



Clorhidrato de Dronedarona

[004] La Dronedarona fue descrita por primera vez en US 5.223.510 así como sus aplicaciones terapéuticas. La patente US 5.223.510 describe procedimientos para la preparación de 3-[4-(aminoalcoxi)benzoi]l]benzofurano o derivados de benzo[b]tiofeno. En esta patente, el clorhidrato de dronedarona se prepara a partir de 2-n-butil-3-(4-hidroxibenzoil)-5-nitrobenzofurano como se muestra en el Esquema 1 que sigue:





Esquema 1

[005] En particular, US 5.223.510 describe un procedimiento para la preparación de dronedarona base mediante la reacción de 5-amino-3-[4-(3-di-n-butilamino-propoxi)benzoyl]-2-n-butyl-benzofurano (col. 30, Ejemplo 3, a)) con cloruro de metanosulfonilo en dicloroetano como disolvente polar y en presencia de trietilamina como base en un tiempo de al menos 20 horas. Se obtiene un rendimiento del 61,1%. No se mencionan datos de pureza del producto directamente obtenido. Además, se llevan a cabo etapas de purificación por cromatografía con hexano. Este método presenta algunas desventajas, en particular, largos tiempos de reacción, el uso de disolventes halogenados que son tóxicos y nocivos para el medio ambiente, y procedimientos de purificación tediosos tales como la cromatografía de columna.

[006] La patente europea EP2428511 describe un procedimiento de preparación de clorhidrato de dronedarona mediante el tratamiento de 5-amino-3-[4-(3-di-n-butilamino-propoxi)benzoyl]-2-n-butyl benzofurano con cloruro de metanosulfonilo en ausencia de una base y utilizando un disolvente no polar, tal como tolueno. Este procedimiento proporciona directamente clorhidrato de dronedarona en lugar de dronedarona base deseada. La provisión de dronedarona base es posible, sin embargo, esta requiere de etapas adicionales.

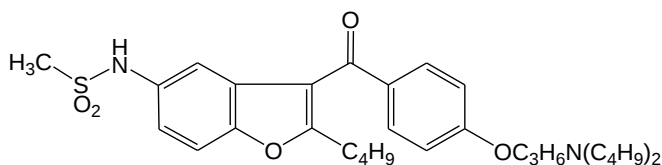
[007] Además, EP2581369 también describe un procedimiento para proporcionar directamente clorhidrato de dronedarona, en lugar de dronedarona base, mediante el tratamiento de 5-amino-3-[4-(3-di-n-butilamino-propoxi)benzoyl]-2-n-butyl benzofurano con cloruro de metanosulfonilo en ausencia de catalizador y base. Por tanto, la provisión de dronedarona base implicaría etapas adicionales.

[008] Por lo tanto, no existe todavía un método industrial para la obtención de dronedarona (dronedarona base) o sus sales farmacéuticamente aceptables, que utilice reactivos y disolventes seguros, de fácil acceso y de bajo coste.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LA INVENCION

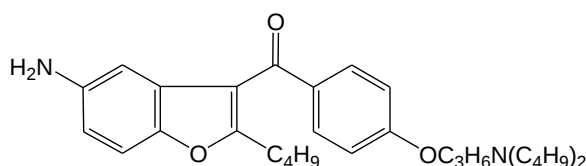
[009] Los presentes inventores han encontrado sorprendentemente un procedimiento para la obtención de dronedarona o sus sales farmacéuticamente aceptables que es viable a escala industrial, respetuoso con el medio ambiente y eficaz.

[0010] Por lo tanto, la presente invención se basa en un procedimiento para la obtención de dronedarona o sus sales farmacéuticamente aceptables



Dronedarona

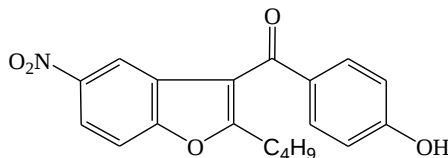
que se caracteriza por el hecho de que, en una fase orgánica que comprende uno o más disolventes no-polares, el 5-amino-3-[4-(3-di-n-butilamino-propoxi)benzoyl]-2-n-butylbenzofurano (I) reacciona con cloruro de metanosulfonilo sin la adición de una base, para dar dronedarona, que, si se desea, puede reaccionar con un ácido orgánico o inorgánico para formar una sal farmacéuticamente aceptable de dronedarona,



I

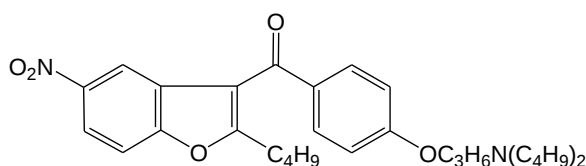
en donde el compuesto 5-amino-3-[4-(3-di-n-butilamino-propoxi)benzoil]-2-n-butilbenzofurano (I) se prepara mediante las siguientes etapas:

a) condensación de 2-n-butil-3-(4-hidroxibenzoil)-5-nitrobenzofurano (II)



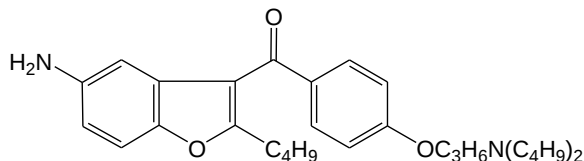
II

con N,N-butil-3-cloro-1-propanamina en agua y en presencia de una base fuerte para formar 2-n-butil-3-[4-(3-di-n-butilaminopropoxi)benzoil]-5-nitrobenzofurano (III)



III

y,
b) reducción catalítica del compuesto III para obtener el compuesto 5-amino-3-[4-(3-di-n-butilamino-propoxi)benzoil]-2-n-butilbenzofurano (I)



I

DESCRIPCÓN DE LA INVENCÓN

DEFINICIONES

[0011] En el contexto de la presente invención, los siguientes términos tienen el significado que se detalla a continuación:

[0012] El término “disolventes no-polares” incluye, pero no se limita a, tolueno, xileno, n-heptano, octano, isooctano, ciclohexano, pentano y 1,4-dioxano. En una realización preferida, el disolvente no-polar es tolueno.

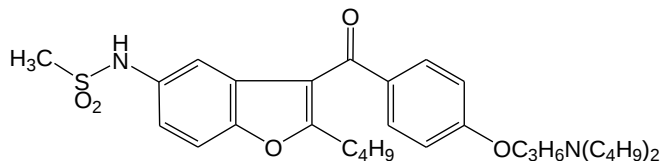
[0013] El término “base fuerte” se refiere a un compuesto químico básico que es capaz de desprotonar ácidos débiles en una reacción ácido-base. Ejemplos comunes de bases fuertes son los hidróxidos de metales alcalinos y metales alcalinotérreos. Las bases fuertes son incluso capaces de desprotonar grupos C-H débilmente ácidos en ausencia de agua. Como ejemplos de bases fuertes puede mencionarse hidróxido potásico, hidróxido de bario, hidróxido de cesio, hidróxido sódico, hidróxido de estroncio, hidróxido de calcio e hidróxido de litio.

[0014] El término “base” utilizado en la expresión “sin la adición de una base” se refiere a cualquier base orgánica. Como ejemplos de bases orgánicas pueden mencionarse las aminas terciarias (trimetilamina, trietilamina, diisopropilamina, tributilamina, N-metilmorfolina y 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano), aminas aromáticas (piridina, 2-metil-5-etilpiridina, 2,6-di-terc-butilpiridina, 4-dimetil aminopiridina, imidazol y 1-metilimidazol), amidinas cíclicas (1,8-diazabicyclo[5.4.0]-7-undeceno, 1,5-diazabicyclo[4.3.0]-5-nonano), alcóxidos de metales alcalinos (metóxido de litio, metóxido de sodio, metóxido de potasio, etóxido de litio, etóxido de sodio, etóxido de potasio y terc-butóxido de litio) y amidas de metales alcalinos (diisopropilamida de litio, hexametildisilazida de litio, hexametildisilazida de potasio).

DESCRIPCIÓN

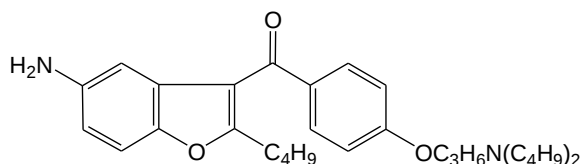
[0015] La presente invención trata de un procedimiento para la obtención de dronedarona o sus sales

farmacéuticamente aceptables



Dronedarona

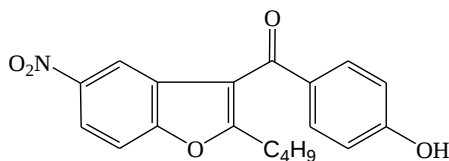
- 5 que se caracteriza por el hecho de que, en una fase orgánica que comprende uno o más disolventes no-polares, el 5-amino-3-[4-(3-di-n-butilamino-propoxi)benzoil]-2-n-butilbenzofurano (I) reacciona con cloruro de metanosulfonilo sin la adición de una base para dar dronedarona, que, si se desea, puede reaccionar con un ácido orgánico o inorgánico para formar una sal farmacéuticamente aceptable de dronedarona,



I

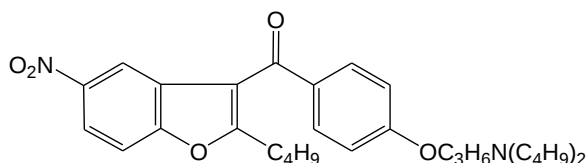
- 10 donde el compuesto 5-amino-3-[4-(3-di-n-butilamino-propoxi)benzoil]-2-n-butilbenzofurano (I) se prepara mediante las siguientes etapas:

a) condensación de 2-n-butil-3-(4-hidroxibenzoil)-5-nitrobenzofurano (II)



II

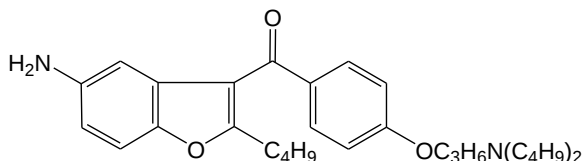
- 15 con N,N-butil-3-cloro-1-propanamina en agua y en presencia de una base fuerte para formar 2-n-butil-3-[4-(3-di-n-butilaminopropoxi)benzoil]-5-nitrobenzofurano (III)



III

y,

b) reducción catalítica del compuesto III para obtener el compuesto 5-amino-3-[4-(3-di-n-butilamino-propoxi)benzoil]-2-n-butilbenzofurano (I)



I

[0016] De acuerdo con el estado de la técnica, la preparación de dronedarona crudo a partir de 5-amino-3-[4-(3-di-n-butilamino-propoxi)benzoil]-2-n-butilbenzofurano (I) tarda 20 horas y después de este tiempo, el crudo

resultante se purifica mediante cromatografía de columna (61,6% rendimiento). El Ejemplo 3 de US 5.225.510 describe la preparación de dronedarona a partir de 5-amino-3-[4-(3-di-n-butilamino-propoxi)benzoil]-2-n-butilbenzofurano (I). La etapa a) de US 5.225.510 describe la formación de la mitad sulfonamido mediante la adición de una solución de cloruro de metanosulfonilo en dicloroetano a una solución de 5-amino-3-[4-(3-di-n-butilamino-propoxi)benzoil]-2-n-butilbenzofurano (I) y trietilamina en dicloroetano. Sin embargo, los presentes inventores han reproducido este ejemplo, en particular la etapa a), pero la reacción no se completó, incluso después de utilizar un exceso de trietilamina o después de cambiar el disolvente (diclorometano o acetonitrilo).

[0017] De acuerdo con este ejemplo 3, el producto así obtenido se trata con hexano para dar una fracción cristalina con una pureza por HPLC de 96,1%. La etapa b) de US 5.225.510 prepara la sal clorhidrato de dronedarona tratando una solución de dronedarona en acetato de etilo con cloruro de hidrógeno en éter.

[0018] Sorprendentemente, los presentes inventores han encontrado que cuando la reacción se lleva a cabo utilizando disolventes no-polares y sin la adición de cualquier base, la dronedarona se obtiene con buenos rendimientos y pureza sin necesidad de purificación por cromatografía de columna. Además, el rendimiento y pureza obtenidos son reproducibles cuando se aumenta la cantidad de material de partida. Por lo tanto, el procedimiento de la invención es apropiado para la obtención de dronedarona o sus sales a escala industrial. En comparación con el procedimiento del estado de la técnica, la reacción se completa en menos de 10 horas, preferiblemente en menos de 5 horas, más preferiblemente en menos de 3 horas o menos.

[0019] El procedimiento de la invención se lleva a cabo en presencia de un disolvente no-polar o mezclas de estos. El disolvente no-polar puede seleccionarse entre tolueno, xileno, n-heptano, octano, isooctano, ciclohexano, pentano, benceno y 1,4-dioxano. Preferiblemente, el disolvente es tolueno.

[0020] La temperatura de reacción es la temperatura de reflujo del disolvente o mezcla de disolventes utilizados en el procedimiento. Por ejemplo, si el procedimiento utiliza tolueno, la temperatura de reflujo es 110°C.

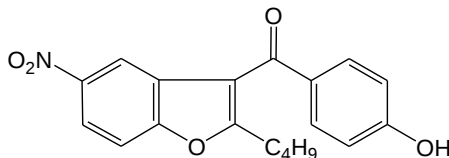
[0021] La mezcla obtenida después de completar la reacción contiene dronedarona. Esta mezcla puede someterse a un post-tratamiento tal como un lavado y extracción. La Dronedarona puede aislarse mediante procedimientos de aislamiento corrientes tal como concentración o cristalización.

[0022] Opcionalmente, la dronedarona puede convertirse en una sal de adición de ácido. El ácido utilizado para obtener una sal de adición de ácido de dronedarona puede ser, por ejemplo, ácido fórmico, ácido oxálico, ácido fumárico, ácido maléico, ácido succínico, ácido málico, ácido cítrico, ácido acético, ácido láctico, ácido tartárico, etc.; o un ácido inorgánico tal como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico o ácido nítrico. El ácido más preferido es el ácido clorhídrico. La sal deseada puede aislarse por filtración si esta precipita de la solución o por evaporación para recuperar la sal.

[0023] Cuando se utiliza el ácido clorhídrico, este puede añadirse en forma de un gas o en una solución acuosa o etérea. Alternativamente, el cloruro de hidrógeno puede generarse in situ mediante la adición de cloruro de trimetilsililo a una solución de dronedarona base en presencia de alcoholes o agua. Cuando se utiliza la alternativa del trimetilsililo, la dronedarona base primero se disuelve en acetato de etilo, preferiblemente se disuelve en 20-40 volúmenes (g dronedarona por L de disolvente) de acetato de etilo. La preparación de clorhidrato de dronedarona cristalina puede proporcionarse como se enseña en IPCOM000193200D publicado anónimamente en 14.02.2010. Por ejemplo, el clorhidrato de dronedarona se disuelve en acetona mientras se calienta a temperatura de reflujo. La solución resultante se deja enfriar a temperatura ambiente (25-30°C) para cristalizar. Los cristales pueden separarse por filtración y secado. Otros disolventes adecuados para la obtención de clorhidrato de dronedarona cristalina son acetonitrilo y alcohol isopropílico.

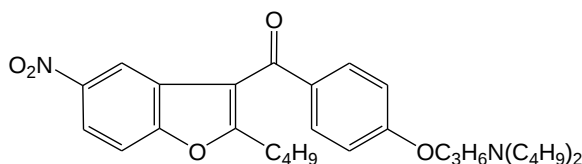
[0024] En la presente invención el compuesto 5-amino-3-[4-(3-di-n-butilamino-propoxi)benzoil]-2-n-butilbenzofurano (I) se prepara mediante las siguientes etapas:

a) condensación de 2-n-butil-3-(4-hidroxibenzoil)-5-nitrobenzofurano (II)



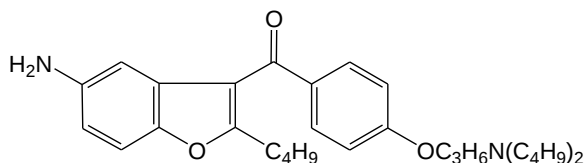
II

con N,N-butil-3-cloro-1-propanamina en agua en presencia de una base fuerte para formar 2-n-butil-3-[4-(3-di-n-butilaminopropoxi)benzoil]-5-nitrobenzofurano (III),



III

y,
b) reducción catalítica del compuesto III para obtener el compuesto 5-amino-3-[4-(3-di-n-butilamino-propoxi)benzoil]-2-n-butilbenzofurano (I)



I

[0025] La etapa de condensación a) se lleva a cabo en presencia de agua y una base fuerte. La base fuerte se selecciona a partir de hidróxido de potasio, hidróxido de bario, hidróxido de cesio, hidróxido sódico, hidróxido de estroncio, hidróxido de calcio e hidróxido de litio. Preferiblemente, la base es hidróxido sódico. La cantidad de base utilizada generalmente es 1,0-1,5 mol con respecto a 1 mol del compuesto nitrobenzofurano. La temperatura de reacción está comprendida entre 50 y 110°C. Preferiblemente 75-100°C.

[0026] Sorprendentemente, las condiciones de reacción más arriba mencionadas (agua y base fuerte) de la etapa de condensación a) además permiten la preparación del compuesto III en menos de 10 horas, preferiblemente en 5 horas o menos. Además, la reacción es respetuosa con el medio ambiente y escalable a escala industrial.

[0027] La mezcla obtenida después de finalizar la condensación puede suministrarse directamente a la etapa b), aunque por lo general puede suministrarse a la etapa b) después del post-tratamiento tal como lavado y extracción. El compuesto III puede aislarse mediante el tratamiento de aislamiento habitual de la mezcla o su producto tratado por concentración, cristalización o formación de la sal antes de suministrarse a la etapa b).

[0028] La segunda etapa (etapa b)) comprende la reducción catalítica del compuesto III en presencia de un catalizador en un disolvente bajo presión de hidrógeno de 2 a 5 kg/cm², preferiblemente 5 kg/cm², para dar el compuesto 5-amino-3-[4-(3-di-n-butilamino-propoxi)benzoil]-2-n-butilbenzofurano (I).

[0029] El catalizador utilizado en esta reducción es un catalizador metálico. El catalizador metálico adecuado incluye un catalizador basado en platino o paladio tal como paladio en carbón vegetal, hidróxido de paladio, platino en carbón vegetal o platino en alúmina o dióxido de platino. Más preferiblemente, se utiliza paladio en carbón vegetal.

[0030] El disolvente se selecciona entre el rango de alcoholes alifáticos tal como metanol, etanol, isopropil alcohol, butil alcohol, etc. Se prefiere el metanol y el etanol.

[0031] La etapa b) no necesariamente requiere condiciones específicas de temperatura. Preferiblemente, la etapa b) se lleva a cabo a una temperatura de 20 a 50°C.

[0032] La mezcla obtenida después de finalizar la reducción contiene el compuesto I y se utiliza preferiblemente en la siguiente etapa de reacción después del post-tratamiento tal como lavado y extracción.

[0033] Sin embargo, es deseable aislar el compuesto I con pureza aceptable antes de ser convertido a dronedarona.

[0034] En una realización de la invención, el compuesto I se purifica vía formación de sales de adición de ácido. Los ácidos utilizados se seleccionan de ácidos orgánicos o ácidos inorgánicos. Ejemplos de ácidos orgánicos son el ácido benenosulfónico, ácido p-toluensulfónico, ácido oxálico, ácido benzoico, ácido maléico, ácido fumárico, ácido succínico, ácido cítrico, ácido tartárico, ácido trifluoroacético. Ejemplos de ácidos inorgánicos son el ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico y ácido fosfórico. El ácido preferido es el ácido oxálico. El tratamiento con ácido puede llevarse a cabo en presencia de un disolvente polar. Ejemplos de disolventes polares incluyen dimetilformamida (DMF), etil acetato, éteres alifáticos tales como dietil éter y tetrahidrofurano, cetonas alifáticas tales como acetona y metil isobutil cetona, alcoholes tales como metanol, etanol e isopropanol y agua. Es preferible llevar a cabo la reacción en un alcohol, más preferible, metanol. Una mezcla de cualquiera de los disolventes de más arriba también puede emplearse.

[0035] La temperatura preferida a la cual el proceso se lleva a cabo depende del disolvente utilizado. Cuando se utiliza metanol, el procedimiento se lleva a cabo a la temperatura de reflujo y la reacción se finaliza en 1 hora, aproximadamente.

[0036] Una vez obtenida la sal de adición de ácido del compuesto I, le sigue un proceso de neutralización. Esta etapa de neutralización utiliza una base seleccionada entre hidróxido sódico o potásico, bicarbonato o carbonatos, aminas tipo amoníaco, alquilaminas, etc... La base puede añadirse como una solución en agua o como un sólido. Los disolventes utilizados en la neutralización no están especialmente restringidos. Ejemplos de disolventes adecuados son los disolventes de hidrocarburos aromáticos tales como tolueno y xileno y disolventes polares como la dimetilformamida (DMF), etil acetato, éteres alifáticos tales como dietil éter y tetrahidrofurano, cetonas alifáticas tales como acetona y metilisobutil cetona, alcoholes tales como metanol, etanol e isopropanol y agua. Una mezcla de cualquiera de los disolventes de más arriba también puede utilizarse. Los disolventes preferidos son una mezcla de agua con tolueno.

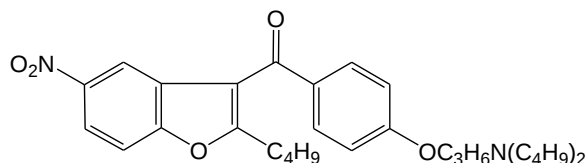
[0037] La presente invención se ilustra con más detalle mediante los siguientes ejemplos. En ningún caso

estos ejemplos deben interpretarse como una limitación del alcance de la invención tal y como se ha definido en las reivindicaciones.

EJEMPLOS

Ejemplo 1. 2-n-butil-3-[4-(3-di-n-butilamino-propoxi)benzoil]-5-nitrobenzofurano (III)

[0038]



III

Ejemplo 1.1:

[0039] En un matraz de fondo Redondo de 250 ml se cargaron 2-n-butil-3-(4-hidroxibenzoil)-5-nitrobenzofurano (10,0 g) (29,46 mmoles), agua (50,0 ml) y NaOH (1,18 g) (29,50 mmoles) y se agitó durante 15 minutos. Se calentó la masa de reacción a 80,0°C y se cargó N,N-dibutil-3-cloro-1-propanamina (9,09 g) (44,40 mmoles) gota a gota en 15 minutos. La masa de reacción se mantuvo a 80,0°C durante 5 horas. Pasado este tiempo, la masa de reacción se enfrió a 30,0°C y se extrajo en tolueno (150,0 ml). La capa de tolueno se lavó con solución NaOH 10,0% (50,0 mlx2) seguido de lavado con agua (50,0 mlx2). Finalmente, la capa de tolueno se secó sobre sulfato sódico y se concentró para dar un aceite amarillo rojizo (13,5 g).

Rendimiento molar: 89,45%
Pureza HPLC: 93,22%

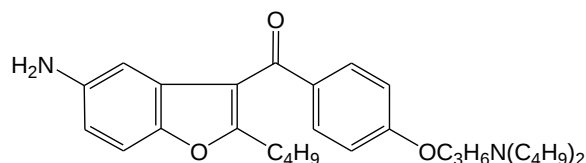
Ejemplo 1.2:

[0040] En un matraz de fondo redondo de 2,0 litros se cargó 2-n-butil-3-(4-hidroxibenzoil)-5-nitrobenzofurano (200,0 g) (589,00 mmoles), agua (600,0 ml) y NaOH (35,39 g) (884,75 mmoles) y se agitó durante 15 minutos. Se calentó la masa de reacción a 90,0°C y se cargó N,N-dibutil-3-cloro-1-propanamina (120,45 g) (589,00 mmoles) gota a gota en 15 minutos. La masa de reacción se mantuvo a 90,0°C durante 5 horas. Pasado este tiempo, la masa de reacción se enfrió a 30,0°C y se extrajo en tolueno (1500,0 ml). La capa de tolueno se lavó con agua (1000,0 mlx2). Finalmente, la capa de tolueno se secó sobre sulfato sódico y se concentró para dar un aceite amarillo rojizo (258,0 g).

Rendimiento molar: 86,08%
Pureza HPLC: 97,92%

Ejemplo 2. 5-amino-3-[4-(3-di-n-butilamino-propoxi)benzoil]-2-n-butilbenzofurano (I)

[0041]



I

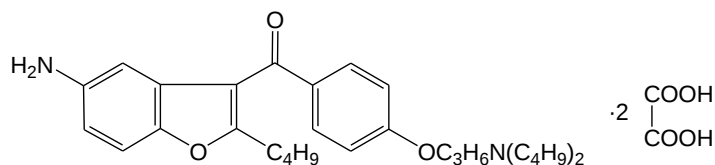
Ejemplo 2.1. Preparación de I (crudo):

[0042] En un autoclave de 5,0 litros se cargó 2-n-butil-3-[4-(3-di-n-butilamino-propoxi)benzoil]-5-nitrobenzofurano (100,0 g) (196,85 mmoles), etanol (1000,0 ml) y 5% Pd/C (10,0 g) (50% humedad). Se aplicó presión con hidrógeno hasta 5,0 Kg/cm² a 30,0°C y se agitó la masa de reacción durante 6 horas. Pasado este tiempo, la masa de reacción se filtró a través de un Hyflo-lecho. El filtrado se concentró para dar un aceite amarillo rojizo (91,0 g).

Rendimiento molar: 96,80%
Pureza HPLC: 95,08%

Ejemplo 2.2. Preparación de la sal I dioxalato

[0043]



[0044] En un matraz de fondo redondo de 250 ml se cargo 5-amino-3-[4-(3-di-n-butylamino-propoxi)benzoil]-2-n-butylbenzofurano (90,0 g) (177,16 mmoles), metanol (450,0 ml) y se agitó la solución durante 10 minutos. A esta masa de reacción se cargo ácido oxálico (37,28 g) (414,22 mmoles) en un lote y se calentó la masa de reacción a temperatura de reflujo durante una hora. La masa de reacción se enfrió a 0°C y se agitó durante una hora. El sólido precipitado se filtró y se secó a 50,0°C bajo vacío durante 2 horas. (Peso seco: 104,0 g)

Rendimiento molar: 84,00%
Pureza HPLC: 98,63 %

Ejemplo 2.3. Preparación de I (puro)

[0045] En un matraz de fondo redondo de 50,00 ml se cargó la sal dioxalato de 5-amino-3-[4-(3-di-n-butylamino-propoxi)benzoil]-2-n-butylbenzofurano (80,0 g) (121,58 mmoles), tolueno (400,0 ml), agua (400,0 ml) y se agitó la masa de reacción durante 10 minutos. A esta masa de reacción se cargo solución acuosa de NaOH 10,0% (p/p) (95,0 ml) y se agitó durante 30 minutos. El pH de la masa de reacción se mantuvo a ~10-12. Pasado este tiempo, la capa de tolueno se separó y se lavó con agua (400,0 mlx2). La capa de tolueno se separó, se secó y se concentró para dar un aceite amarillo rojizo (53,0 g).

Rendimiento molar: 91,20%
Pureza HPLC: 98,70%

Ejemplo 3: Preparación de la sal I dioxalato

[0046] En un autoclave de 1,0 L se cargó 2-n-butyl 3-[4-(3-di-n-butylamino-propoxi) benzoil] 5-nitrobenzofurano (20,0 g) (39,37 mmoles), metanol (140,0 ml) y 5% Pd/C (2,0g) (50% humedad). Se aplicó presión de hidrógeno hasta 5,0 Kg/cm² a 30,0°C y se agitó la masa de reacción durante 6 horas. Pasado este tiempo, la masa de reacción se filtró a través de Hyflo-lecho. El filtrado se recogió y transfirió en un matraz de fondo redondo de 250,0 ml (una pequeña muestra se aisló y analizó la pureza por HPLC 92,36%). A esta solución de 5-amino-3-[4-(3-di-n-butylamino-propoxi)benzoil]-2-n-butylbenzofurano en metanol se añadió ácido oxálico (7,78 g) (86,44 mmoles) en un lote y se calentó la masa de reacción a temperatura de reflujo durante 1 hora. La masa de reacción se enfrió a 0°C y se agitó durante 1 hora. El sólido precipitado se filtró y se secó a 50,0°C bajo vacío durante 2 horas. (Peso seco: 18,0 g)

Rendimiento molar: 69,49%
Pureza HPLC: 98,64%

Ejemplo 3.1. Preparación de I (puro)

[0047] En un matraz de fondo redondo de 50,00 ml se cargó la sal dioxalato de 5-amino-3-[4-(3-di-n-butylamino-propoxi)benzoil]-2-n-butylbenzofurano (17,0 g) (25,83 mmoles), tolueno (350,0 ml), agua (100,0ml) y se agitó la masa de reacción durante 10 minutos. A esta masa de reacción se cargo una solución acuosa de NaOH 10,0% (p/p) (20,0 ml) y se agitó la masa de reacción durante 30 minutos. El pH de la masa de la reacción se mantuvo a ~10-12. Pasado este tiempo, la capa de tolueno se separó y se lavó con agua (100,0 mlx2). La capa de tolueno se separó, secó y concentró para dar un aceite amarillo (11,3 g).

Rendimiento molar: 91,57%
Pureza HPLC: 98,61 %

Ejemplo 4. Preparación de dronedarona base

Ejemplo 4.1:

[0048] En un matraz de fondo redondo de 250 ml se cargó 5-amino-3-[4-(3-di-n-butilamino-propoxi)benzoil]-2-n-butilbenzofurano (10,0g) (20,92 mmoles), tolueno (100,0ml) y se calentó a 110,0°C. Se añadió gota a gota la solución de cloruro de metanosulfonilo (2,10 ml en 10,0 ml de tolueno) (27,01 mmoles) y se calentó a reflujo durante 3 horas.

[0049] Al final de la reacción, la masa de reacción se enfrió a 30,0°C y se cargó una solución saturada de bicarbonato sódico (40,0ml). La masa de reacción se agitó durante 10 minutos y la capa de tolueno se separó. La capa de tolueno se lavó con agua (50,0 mlx2) y se secó sobre sulfato sódico (5,0 g). La capa de tolueno se concentró para dar dronedarona base como un aceite espeso (10,8 g).

10 Rendimiento molar: 92,80 %
Pureza HPLC: 96,69%

Ejemplo 4.2:

[0050] En un matraz de fondo redondo de 2,0 litros se cargó 5-amino-3-[4-(3-di-n-butilamino-propoxi)benzoil]-2-n-butilbenzofurano (100,0g) (209,20 mmoles), tolueno (1000,0 ml) y se calentó a 110,0°C. Se añadió gota a gota la solución de cloruro de metanosulfonilo (21,10 ml en 100,0 ml de tolueno) (271,44 mmoles) y se calentó a reflujo durante 3,0 horas.

[0051] Al final de la reacción, la masa de reacción se enfrió a 30,0°C y se cargó con una solución saturada de bicarbonato sódico (500,0 ml). La masa de reacción se agitó durante 10 minutos y la capa de tolueno se separó. La capa de tolueno se lavó con agua (500,0 mlx2) y se secó sobre sulfato sódico (50,0 g). La capa de tolueno se concentró para dar dronedarona base como un aceite espeso (110,0 g).

25 Rendimiento molar: 94,82 %
Pureza HPLC: 97,30%

Ejemplo 5: Preparación de Clorhidrato de Dronedarona

Ejemplo 5.1: Clorhidrato de Dronedarona Crudo (Utilizando HCl etéreo)

[0052] En un matraz de fondo redondo de 2,0 L se cargó 2-n-butil-3-[4-(3-di-n-butil amino propoxi) benzoil]-5-metil sulfonamido benzofurano (30,0g) (53,95 mmoles), acetato de etilo (1080,0ml) y se agitó a 30,0°C durante 10 minutos. A esta solución se añadió HCl etéreo hasta que el pH de la masa de reacción llegó a 3-4. La masa de reacción se agitó durante 3 horas. El sólido obtenido se filtró y se secó a 50,0°C bajo vacío durante 2 horas (Peso seco: 28,0 g).

Rendimiento molar: 87,50%
Pureza HPLC: 98,13%
DSC: 141,23°C

Ejemplo 5.2. Clorhidrato de Dronedarona Puro

[0053] En un matraz de fondo redondo de 500,0 ml se cargó clorhidrato de dronedarona crudo (25,0 g) (42,15 mmoles) y acetona (375,0 ml) y se calentó la mezcla a reflujo durante 1 hora. La masa de reacción se dejó enfriar a 30,0°C y se agitó durante 2 horas. Pasado este tiempo, el sólido precipitó. El sólido se filtró y se secó a 50,0°C bajo vacío durante 2 horas (Peso seco: 17,5 g).

Rendimiento molar: 70,0%
Pureza HPLC: 99,53%
DSC: 143,90°C

Ejemplo 5.3. Clorhidrato de Dronedarona Crudo (Utilizando TMSCl/Agua)

[0054] En un matraz de fondo redondo de 250,0 ml se cargó 2-n-butil-3-[4-(3-di-n-butil amino propoxi) benzoil]-5-metil sulfonamido benzofurano (5,0g) (8,99 mmoles), etil acetato (180,0ml), cloruro de trimetilsililo (1,33 ml) (10,40 mmoles) y se agitó a 30,0°C durante 10 minutos. A esta solución se añadió agua gota a gota (0,10 ml) (5,55 mmoles) hasta observar el pH de la masa de reacción 2-3. La masa de reacción se agitó durante 3 horas y el sólido obtenido se filtró y se secó a 50,0°C bajo vacío durante 2 horas (Peso seco: 5,2 g).

Rendimiento molar: 97,56%
Pureza HPLC: 98,34%
DSC: 140,67°C

Ejemplo 5.4. Clorhidrato de Dronedarona Puro

[0055] En un matraz de fondo redondo de 1000 ml se cargó clorhidrato de dronedarona crudo (4,0 g) (6,74 mmoles) y acetona (60,0 ml) y se calentó la mezcla a reflujo durante 1 hora. La masa de reacción se dejó enfriar a 30,0°C y se agitó durante 2,0 horas. Pasado este tiempo el sólido precipitó. El sólido se filtró y secó a 50,0°C bajo vacío durante 2 horas (Peso seco: 2,7 g).

Rendimiento molar: 67,5 %

Pureza HPLC: 99,43%

DSC: 143,20°C

Ejemplo 5.5. Clorhidrato de Dronedarona Crudo (Utilizando gas HCl seco)

[0056] En un matraz de fondo redondo de 250,0 ml se cargó 2-n-butil-3-[4-(3-di-n-butil amino propoxi) benzoil]-5-metil sulfonamido benzofurano (5,0g) (8,99 mmoles), etil acetato (180,0ml), se agitó a 30,0°C durante 10,0 minutos. A esta solución se pasó gas HCl seco hasta que el pH de la masa de reacción fue 2-4. La masa de reacción se agitó durante 3 horas. El sólido se filtró y secó a 50,0°C bajo vacío durante 2 horas (Peso seco: 5,0 g).

Rendimiento molar: 93,80%

Pureza HPLC: 98,66%

DSC: 140,43°C

Ejemplo 5.6. Clorhidrato de Dronedarona Puro

[0057] En un matraz de fondo redondo de 100,0 ml se cargó clorhidrato de dronedarona crudo (4,0 g) (6,74 mmoles) y acetona (60,0 ml) y se calentó la mezcla a reflujo durante 1 hora. La masa de reacción se dejó enfriar a 30,0°C, se agitó durante 2 horas. Pasado este tiempo el sólido precipitó. El sólido se filtró y secó a 50,0°C bajo vacío durante 2 horas (Peso seco: 2,6 g).

Rendimiento molar: 65,0%

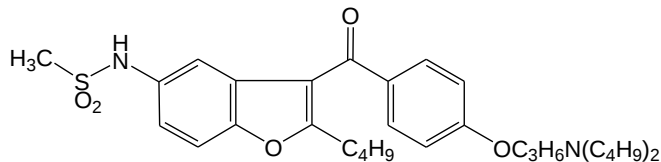
Pureza HPLC: 99,36%

DSC: 143,57°C

REIVINDICACIONES

1. Procedimiento para la obtención de Dronedarona o sus sales farmacéuticamente aceptables

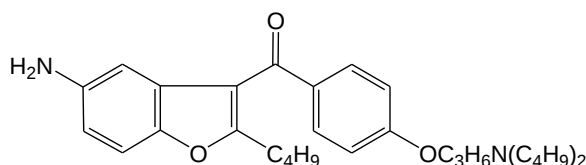
5



Dronedarona

caracterizado por el hecho de que, en una fase orgánica que comprende uno o más disolventes no-polares, 5-amino-3-[4-(3-di-n-butilamino-propoxi)benzoil]-2-n-butilbenzofurano (I) reacciona con cloruro de mentanosulfonilo, sin la adición de una base, para dar Dronedarona, que, si se desea, puede reaccionar con un ácido orgánico o inorgánico para formar una sal farmacéuticamente aceptable de Dronedarona,

10

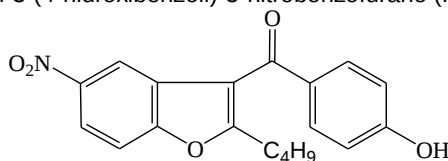


I

donde el compuesto 5-amino-3-[4-(3-di-n-butilamino-propoxi)benzoil]-2-n-butilbenzofurano (I) se prepara mediante las siguientes etapas:

15

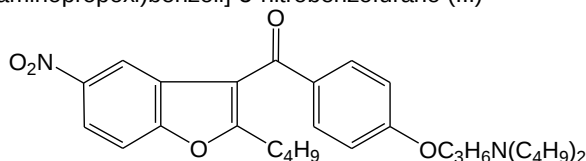
a) condensación de 2-n-butil-3-(4-hidroxibenzoil)-5-nitrobenzofurano (II)



II

con N,N-butil-3-cloro-1-propanamina en agua y en presencia de una base fuerte para formar 2-n-butil-3-[4-(3-di-n-butilaminopropoxi)benzoil]-5-nitrobenzofurano (III)

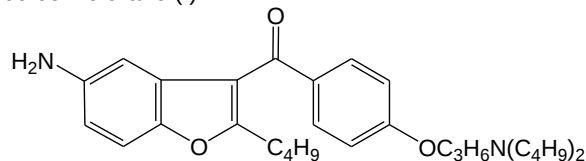
20



III

y,

b) reducción catalítica del compuesto III para obtener el compuesto 5-amino-3-[4-(3-di-n-butilamino-propoxi)benzoil]-2-n-butilbenzofurano (I)



I

25

2. Procedimiento según la reivindicación 1, donde el disolvente no-polar es tolueno.

3. Procedimiento según la reivindicación 1, donde la sal farmacéuticamente aceptable es la sal clorhidrato.

4. Procedimiento según la reivindicación 3, donde la Dronedarona reacciona con cloruro de trimetilsililo en presencia de agua.
- 5 5. Procedimiento según la reivindicación 1, donde la base fuerte se selecciona entre hidróxido de potasio, hidróxido de bario, hidróxido de cesio, hidróxido de sodio, hidróxido de estroncio, hidróxido de calcio e hidróxido de litio, preferiblemente, la base fuerte es hidróxido de sodio.
- 10 6. Procedimiento según la reivindicación 1, donde el catalizador utilizado en la etapa b) es un catalizador metálico seleccionado entre un catalizador basado en platino o paladio.
7. Procedimiento según la reivindicación 1, que incluye la etapa adicional de formación de una sal de adición de ácido del compuesto I.
- 15 8. Procedimiento según la reivindicación 1, donde sal de adición de ácido del compuesto I se forma con ácido oxálico.
9. Procedimiento según la reivindicación 7, que incluye la etapa adicional de neutralización.