

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 676 586**

51 Int. Cl.:

C07C 213/08 (2006.01)

C07C 215/30 (2006.01)

C07D 277/40 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **05.08.2015 PCT/EP2015/068060**

87 Fecha y número de publicación internacional: **11.02.2016 WO16020440**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **05.08.2015 E 15747801 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **20.06.2018 EP 3177589**

54 Título: **Procedimiento para la síntesis de mirabegron y sus derivados**

30 Prioridad:

06.08.2014 ES 201431205

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
23.07.2018

73 Titular/es:

**INTERQUIM, S.A. (100.0%)
Joan Buscallá, 10
08173 Sant Cugat del Vallès, Barcelona, ES**

72 Inventor/es:

**MARQUILLAS OLONDRIZ, FRANCISCO y
RIEGO ARBOLEYA, ESTELA**

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

ES 2 676 586 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

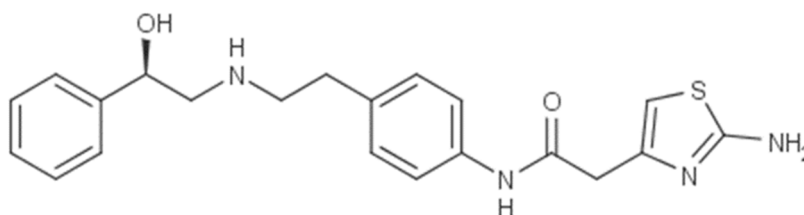
Procedimiento para la síntesis de mirabegron y sus derivados

Campo de la Invención

La presente invención se refiere a la síntesis de intermedios clave en la síntesis del Mirabegron, y a la síntesis del mismo.

Estado de la Técnica

El Mirabegron, nombre común de la 2-(2-amino-1,3-tiazol-4-il)-N-[4-(2-((2R)-2-hidroxi-2-feniletil)amino)etil]fenil]acetamida, y también comúnmente conocida anteriormente como YM-178, es un principio activo aprobado para el tratamiento de la incontinencia urinaria que actúa sobre los receptores β_3 (ahora bajo los nombres comerciales Myrbetriq®, Betanis® y Betmiga®). Además se ha reportado potencial actividad en, entre otros, el tratamiento de la diabetes, obesidad o hipertrigliceridemia.



Mirabegron

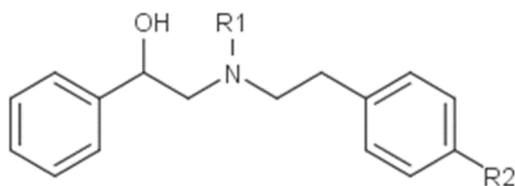
Los métodos de preparación descritos del Mirabegron han utilizado en su mayoría dos aproximaciones. Una primera estrategia ha buscado primero la preparación de la subunidad 1-fenil-2-[[2-(4-[amino]fenil)etil]amino]etanol (ver la Figura 1), de ahora en adelante, "subunidad diaminoalcohol", a la cual se le acopla la subunidad del ácido del aminotiazol en las últimas etapas (ver ruta (a) de la Figura 2). En esta estrategia los grupos amino están protegidos o libres en función de la secuencia y reactivos elegidos, y en muchos casos el nitrógeno aromático se encuentra en forma de grupo nitro hasta su reducción antes del acoplamiento con la subunidad del ácido del aminotiazol. Una segunda aproximación ha buscado primero la preparación de la subunidad N-(p-etilfenil)-aminotiazolilacetamida que luego se acopla en las etapas finales con la subunidad de β -hidroxietilamina (ver ruta (b) de la Figura 2).

Para la subunidad de diaminoalcohol se han reportado diversos procedimientos. Destaca la apertura del óxido de (R)-estireno que se describe en numerosos documentos como WO 99/020607 A1 (Yamanouchi Pharmaceutical) o más recientemente en una versión con el grupo amino protegido en CN 103387500 A (Shanghai Institute of Pharmaceutical Industry). Es una aproximación atractiva que proporciona directamente la subunidad diaminoalcohol. Sin embargo, el óxido de (R)-estireno es un compuesto CMR 1B (carcinogenicidad, mutagenicidad y toxicidad para la reproducción), que requiere medidas especiales en procesos de fabricación de medicamentos. También buscando la formación directa de la subunidad diaminoalcohol en CN 103232352 y CN 103265457 A (Suzhou Uugene Biopharma) se ha planteado la aminación reductora entre el (R)-2-amino-1-feniletanol y el correspondiente aldehído de la subunidad de p-etilanilina. Este proceso tiene sin embargo la desventaja del coste y el problema añadido que supone el suministro estable del (R)-2-amino-1-feniletanol. Una aproximación indirecta se describe en WO 2003/037881 A1 (Yamanouchi Pharmaceutical) preparando la correspondiente amida, que se reduce posteriormente a amina en presencia del complejo borano-THF ($\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$), utilizando como disolventes tetrahidrofurano (THF) y 1,3-dimetil-2-imidazolidinona (DMI). Un método análogo se describe también en JP 2011-105685 (Astellas Pharma Inc.). Este método adolece de varios problemas. El primero es la conversión del material de partida, que no se transforma de forma completa. También es un problema el coste del DMI y, fundamentalmente, su alta toxicidad, incluso por simple contacto con la piel, y lo convierte por lo tanto en un co-disolvente inadecuado para la escala industrial. La reacción con THF no se completa. El segundo es la variabilidad en los resultados debido fundamentalmente a la inestabilidad del BH_3 . Con borano THF/DMI el método descrito en WO 2003/037881 y EP1440969 A1 requiere dos ciclos de enfriamiento y calentamiento, que van desde los -18°C o -12°C hasta temperaturas de reflujo. Desde el punto de vista operativo esto complica notablemente el proceso y afecta su reproducibilidad.

Es por tanto necesario encontrar procesos alternativos que conduzcan a la formación de la subunidad de diaminoalcohol con objeto de desarrollar una síntesis de Mirabegron.

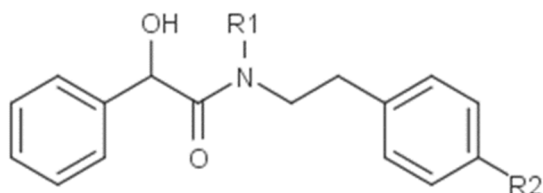
Breve Descripción de la invención

Los autores han encontrado ahora un procedimiento alternativo que permite la obtención de esta subunidad clave. Un primer aspecto de la presente invención es un procedimiento para la síntesis de un compuesto de fórmula (I), solvatos, estereoisómeros o sales del mismo



(I)

que comprende contactar un complejo amino-borano con una [alfa]-hidroxifenilacetamida de fórmula (II), solvatos, estereoisómeros o sales de la misma



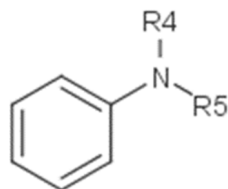
(II)

en donde

R₁ es hidrógeno o un grupo amino- o amido-protector; y

R₂ se selecciona del grupo que consiste en NO₂ y NHR₃, en donde R₃ es hidrógeno o un grupo amino-protector;

caracterizado porque la amina de dicho complejo amino-borano es una anilina de fórmula (III)

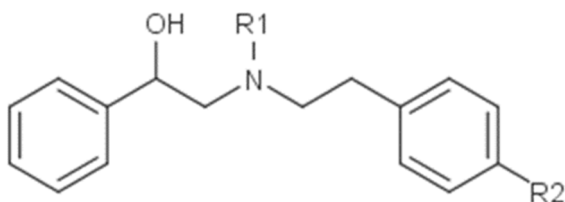


(III)

en donde R₄ y R₅ se seleccionan independientemente entre los grupos alquilo C₁-C₆ lineales o ramificados.

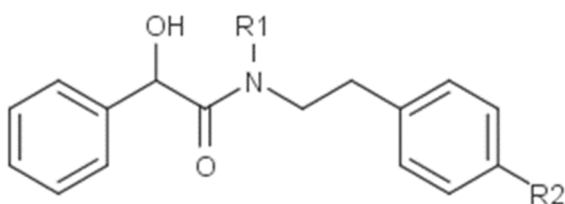
El procedimiento de la invención es más robusto. Además de utilizar reactivos menos tóxicos, permite la obtención de excelentes conversiones y rendimientos. Es más, los autores han encontrado que el resultado es un producto de sorprendente pureza y que la conversión es casi total, lo cual facilita el posterior tratamiento y aislamiento. Desde un punto de vista operativo el procedimiento mismo presenta ventajas y puede operarse sin necesidad de realizar grandes cambios de temperatura en instalaciones comúnmente utilizadas en la fabricación de principios activos farmacéuticos.

El procedimiento de la invención es por tanto una alternativa a la síntesis del Mirabegron en cualquiera de sus formas amorfas o cristalinas, y sus derivados. Un segundo aspecto de la presente invención es un procedimiento para la síntesis de la 2-(2-amino-1,3-tiazol-4-il)-N-[4-(2-[(2R)-2-hidroxi-2-feniletil]amino)etil]fenil]acetamida que comprende preparar un compuesto de fórmula (I), solvatos, estereoisómeros o sales del mismo



(I)

poniendo en contacto un complejo amino-borano con una [alfa]-hidroxifenilacetamida de fórmula (II), solvatos, estereoisómeros o sales del mismo



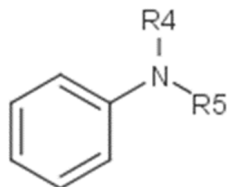
(II)

en donde

R₁ es hidrógeno o un grupo amino- o amido-protector; y

R₂ se selecciona del grupo que consiste en NO₂ y NHR₃, en donde R₃ es hidrógeno o un grupo amino-protector;

siendo la amina de dicho complejo amino-borano una anilina de fórmula (III)



(III)

en donde R₄ y R₅ que se selecciona independientemente entre los grupos alquilo C₁-C₆ lineales o ramificados;

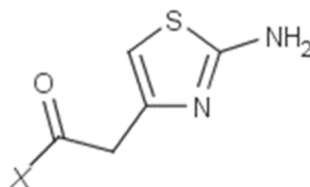
opcionalmente, proceder a una o más de las siguientes transformaciones (i) y (ii):

(i) reducción de un grupo nitro a amino en caso de que R₂ sea -NO₂;

(ii) desprotección de un grupo amino;

y

acoplar dicho compuesto de fórmula (I), solvatos, estereoisómeros o sales del mismo, con un compuesto de fórmula (VII) o sus sales,



(VII)

en donde X es un grupo saliente,

5 pudiendo la desprotección de un grupo amino tener lugar antes o después del acoplamiento con dicho compuesto de fórmula (VII) o sus sales.

Breve Descripción de las Figuras

La **Figura 1** representa la estructura del Mirabegron dividida en las subunidades (desconexiones) que se han utilizado más frecuentemente para su preparación.

10 La **Figura 2** muestra las dos estrategias más utilizadas para la síntesis de Mirabegron. La primera (ruta (a)) prepara primero la subunidad 1-fenil-2-[[2-(4-[amino]fenil)etil]amino]etanol ("subunidad diaminoalcohol"), que luego acopla con la subunidad del ácido del aminotiazol. La segunda aproximación (ruta (b)) prepara primero la subunidad N-(p-etilfenil)-aminotiazolilacetamida que luego se acopla en las etapas finales con la subunidad de [beta]-hidroxietilamina.

Descripción Detallada de la Invención

15 Definiciones

El experto en la materia conoce aquellos grupos que sirven como grupos amino protectores o amido protectores. De acuerdo con la presente invención se entiende por grupo "amino-protector", grupo "amido protector" o grupo "amino- o amido-protector" aquellos grupos con capacidad para bloquear la reactividad de una función nitrogenada en una amina y/o amida y que luego, una vez ejercida su función bloqueante, pueden eliminarse bajo condiciones controladas. Este tipo de grupos son comúnmente conocidos por el experto medio en la materia, y algunos ejemplos no limitantes son

- los grupos de fórmula $-C(=O)-O-R'$, como por ejemplo *tert* butiloxicarbonilo, benciloxi carbonilo o *p*-metoxi benciloxi carbonilo;

- los grupos de fórmula $-CH_2-Ar$, por ejemplo, bencilo; o

25 - un grupo *p*-toluenosulfonilo, entre otros;

en donde R' es un grupo alquilo C_1-C_{12} , lineal o ramificado, y Ar es un grupo hidrocarbonado aromático C_6-C_{12} .

Ejemplos adicionales pueden encontrarse en textos de referencia como es el Greene and Wuts' "Protective Groups in Organic Synthesis", John Wiley & Sons, Inc., New York, 4th Ed., 2007.

30 El término "solvato" según esta invención debe entenderse que significa cualquier forma de los compuestos en referencia a los cuales se menciona tienen unidos a través de un enlace no covalente otra molécula (más probablemente un disolvente polar). Ejemplos no limitativos de moléculas que pueden formar un solvato con los compuestos descritos en la presente invención son agua (hidratos), alcoholes, como por ejemplo el metanol o isopropanol; ésteres como el acetato de etilo; cetonas como acetona o metilisobutilcetona; y nitrilos como acetonitrilo. De acuerdo con una realización particular, dicho solvato es un hidrato.

Un "estereoisómero" en la presente solicitud de patente hace referencia a compuestos formados por los mismos átomos unidos por la misma secuencia de enlaces pero que tienen estructuras tridimensionales diferentes que no son intercambiables.

40 El término "sal" se refiere a cualquier forma de compuestos en referencia a los cuales se menciona que asumen una forma iónica, o están cargados y se acoplan con un contraión (un catión o anión) o están en disolución. Por ejemplo, sales de compuestos mencionados aquí pueden ser sales de adición de ácidos, sales de adición de bases o sales metálicas, y pueden sintetizarse a partir del compuesto original que contiene un resto básico o ácido mediante métodos químicos convencionales. Generalmente, tales sales se preparan por ejemplo, haciendo reaccionar las formas de base o ácido libre de esos compuestos con una cantidad estequiométrica de ácido o base apropiados en agua o en un disolvente orgánico o en una mezcla de los dos. Generalmente, se prefieren medios no acuosos como

éter, acetato de etilo, etanol, isopropanol o acetonitrilo. Ejemplos de las sales de adición de ácidos incluyen sales de adición de ácidos minerales tales como, por ejemplo clorhidrato, bromhidrato, yodhidrato, sulfato, nitrato, fosfato, y sales de adición de ácidos orgánicos tales como, por ejemplo, acetato, maleato, fumarato, citrato, oxalato, succinato, tartrato, malato, mandelato, metanosulfonato y p-toluenosulfonato. Ejemplos de sales de adición de bases incluyen sales inorgánicas tales como, por ejemplo, amonio, y sales alcalinas orgánicas tales como, por ejemplo, etilendiamina, etanolamina, N,N-dialquilenetanolamina, trietanolamina, glucamina y sales de aminoácidos básicos. Ejemplos de sales metálicas incluyen, por ejemplo, sales de sodio, potasio, calcio, magnesio, aluminio y litio.

"Alquilo" se refiere a un radical de cadena hidrocarbonada lineal o ramificada que consiste en átomos de carbono e hidrógeno, que no contiene insaturación, que tiene el número de átomos de carbono indicados, y que está unido al resto de la molécula mediante un enlace sencillo, por ejemplo, metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, n-butilo, t-butilo, n-pentilo, etc.

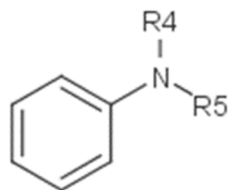
Por "complejo" se entienden moléculas en las que un donador busca donar un par de electrones libre, y un aceptor tiene la capacidad de aceptar dicho par de electrones.

Por "grupo saliente" se entiende, en la presente invención, cualquier grupo que está enlazado al átomo de carbono carbonílico $-(C=O)$, y es desplazado en la reacción. Se trata pues de grupos que junto con el átomo de carbono carbonílico $-(C=O)$ al que están unidos forman un ácido o un derivado de ácido en los compuestos de fórmula (VII) de la invención y que facilitan el acoplamiento con los compuestos de fórmula (I). El experto en la materia tiene a su disposición una amplia variedad de estos grupos adecuados para realizar el acoplamiento. En el estado de la técnica se han utilizado distintos grupos. Por ejemplo, ácidos, ésteres o haluros de ácido en WO 99/020607 A1, o en WO 2003/037881 A1. En el caso de ácidos, generalmente la reacción requiere el uso de activantes como por ejemplo carbodiimidas. En una realización preferida de la invención, el grupo X se selecciona del grupo que consiste en $-OH$, $-O$ -alquilo C_1-C_6 , y halógeno.

Reducción del grupo amida

La presente invención permite preparar cualquier compuesto de fórmula (I). La ruta de preparación del Mirabegron a priori más eficiente es aquella en la que R_2 es un grupo nitro, aunque también es posible realizar la reacción de la invención sobre [alfa]-hidroxifenilacetamida de fórmula (II) en las que R_2 es un grupo amino o un grupo amino protegido con un grupo amino-protector. En vista de lo anterior, en una realización preferida de la invención R_2 es NO_2 . De acuerdo con otra realización preferida, R_1 es hidrógeno y R_2 es NO_2 . Preferiblemente, el compuesto de fórmula (I) es el hidrocloreto del (R)-1-fenil-2-[[2-(4-nitrofenil)etil]amino]etanol. De acuerdo con otra realización preferida, la [alfa]-hidroxifenilacetamida de fórmula (II) es la (R)-2-hidroxi-N-[2-(4-nitrofenil)etil]-2-fenilacetamida.

El agente reductor utilizado en la presente invención es un complejo formado por un borano y una anilina de fórmula (III)

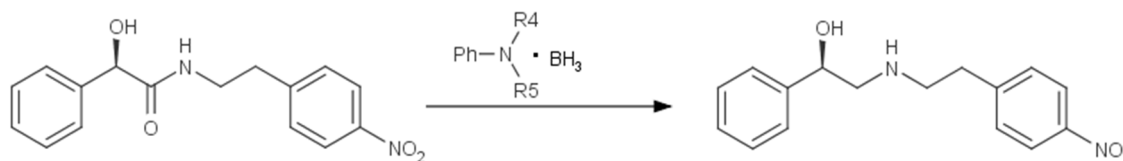


(III)

en donde R_4 y R_5 que se selecciona independientemente entre los grupos alquilo C_1-C_6 lineales o ramificados.

Estos permiten realizar el proceso de forma más robusta al tiempo que proporcionan excelentes conversiones y rendimientos. Estas anilinas de fórmula (III) son comercialmente accesibles y su manejo no requiere medidas especiales de seguridad. De acuerdo con una realización preferida, R_4 y R_5 se seleccionan independientemente entre los grupos alquilo C_2-C_4 lineales o ramificados, y son preferiblemente etilo o isopropilo. De acuerdo con una realización particular, el complejo amino-borano es el N,N-dietilanilina borano o el N-etil-N-isopropilanilina borano. Más preferiblemente, el complejo amino-borano es el N,N-dietilanilina borano.

De acuerdo con una realización particular, el procedimiento de la invención comprende reaccionar la (R)-2-hidroxi-N-[2-(4-nitrofenil)etil]-2-fenilacetamida con un complejo formado por un borano y una anilina de fórmula (III) para dar lugar al (R)-1-fenil-2-[[2-(4-nitrofenil)etil]amino]etanol (ver el Esquema 1).



Esquema 1

Las condiciones de reacción pueden variar en un rango amplio manteniéndose las ventajas de la presente invención. Por ejemplo, es posible operar en un amplio rango de temperaturas, por ejemplo entre 0 y 100°C, de acuerdo con una realización particular se pueden utilizar temperaturas de entre 40° y 70°C. De acuerdo con una realización particular, se mezclan los componentes a una temperatura de entre 0°C y 60°C y luego se calienta la mezcla de reacción a una temperatura mayor de la inicial, por ejemplo, la temperatura de reflujo del tetrahidrofurano. La reacción también admite una gran variedad de disolventes, aunque los utilizados más frecuentemente son los éteres lineales o cíclicos, por ejemplo, el dietiléter, el t-butilmetiléter o el tetrahidrofurano o hidrocarburos alifáticos o aromáticos, por ejemplo, tolueno, xileno, ciclohexano, o mezclas de estos, por ejemplo, mezclas de tolueno y tetrahidrofurano.

Por tanto, la presente invención permite operar de una forma sencilla sin la necesidad de grandes variaciones de temperatura. Los componentes se mezclan y se deja la reacción proceder, si es necesario, con la aplicación de calor. En la búsqueda de alternativas para esta reacción los inventores no han encontrado, además de la ya mencionada solicitud de patente WO 2003/037881 A1, ninguna indicación en la literatura sobre la reactividad de [alfa]-hidroxiamidas lineales frente a la reducción con boranos o con amino-boranos en concreto, y los resultados obtenidos con los amino-boranos de fórmula (III) aportan una excelente alternativa más eficiente para la síntesis industrial del Mirabegron.

Por tanto, para obtener el Mirabegron o alguno de sus derivados a partir de los compuestos de fórmula (I), además del acoplamiento con el compuesto de fórmula (VII), únicamente se requieren los pasos de desproteger el o los grupos amino ($R_1=H$; $R_2=-NH_2$) y/o la transformación de un grupo nitro en amino o amino protegido, en caso de ser necesario.

Estas transformaciones se realizan mediante procedimientos conocidos en el estado de la técnica.

La desprotección de los grupos amino mediante la eliminación de los grupos protectores de nitrógeno se realizan en condiciones que varían dependiendo del grupo protector elegido, condiciones que son ampliamente conocidas y que se describen en textos de referencia como, por ejemplo, el anteriormente mencionado Greene and Wuts' "Protective Groups in Organic Synthesis", John Wiley & Sons, Inc., New York, 4th Ed., 2007. Dicha desprotección puede tener lugar en distintos momentos en función de, por ejemplo, la naturaleza del propio grupo protector de nitrógeno o de otras condiciones de reacción posteriores. Así, de acuerdo con una realización particular, la secuencia de reacciones seguida es primero la reducción del grupo amida en amino para obtener los compuestos de fórmula (I) en los que R_1 es un grupo protector, seguido de desprotección para obtener un compuesto de fórmula (I) en el que R_1 es hidrógeno, para finalmente realizar el acoplamiento con el compuesto de fórmula (VII). En otra posible realización de la invención el orden de la desprotección y del acoplamiento se invierten de forma que primero se procede con la reducción del grupo amida en amino para obtener los compuestos de fórmula (I) en los que R_1 es un grupo protector, después, se realiza el acoplamiento con el compuesto de fórmula (VII), para acabar desprotegiendo la amina. También es posible que el grupo R_2 en los compuestos de fórmula (I) o (II) sea $-NHR_3$, siendo R_3 un grupo protector, y sea por lo tanto necesario desproteger para obtener el Mirabegron. Dicha desprotección también puede hacerse en distintos momentos del proceso. Por ejemplo, es posible acoplar un compuesto de fórmula (VII) con un compuesto de fórmula (I) en el que R_2 es NHR_3 , R_3 siendo un grupo protector, para, una vez realizado el acoplamiento, desproteger dicho grupo amino. Alternativamente, si se tiene un compuesto de fórmula (I) en el que R_2 es NHR_3 , R_3 siendo un grupo protector, se puede primero desproteger para obtener un compuesto de fórmula (I) en el que $R_2=-NH_2$, para luego proceder al acoplamiento con el compuesto de fórmula (VII).

Además, si fuera necesario, como parte de la secuencia descrita anteriormente, se puede llevar a cabo alguna etapa adicional de protección y posterior desprotección de cualquier grupo reactivo presente en un compuesto de fórmula (I), por ejemplo del grupo hidroxilo o el grupo amino ($R_1=H$). Por ejemplo, tal y como se describe en IP.COM000228561D antes de la reacción de acoplamiento de un compuesto de fórmula (I) con el compuesto de fórmula (VII) se puede proteger simultáneamente el grupo hidroxilo y el grupo amino de un compuesto de fórmula (I), mediante la formación de una oxazolidinona, que se hidroliza una vez transcurrida la reacción.

La reducción de grupo nitro a grupo amino admite distintas condiciones conocidas en el estado de la técnica. Condiciones que ya se han probado para la síntesis del Mirabegron se describen en WO 99/20607 A1, WO 2003/037881 A1, o CN 103387500 A e incluyen la hidrogenación catalítica en presencia de un catalizador de paladio. Por ejemplo, utilizando paladio sobre carbono en un disolvente apropiado, típicamente metanol. Otras condiciones conocidas para la transformación del grupo nitro en amino también son posibles como, por ejemplo, el tratamiento con zinc o estaño en medio ácido. Ver por ejemplo la sección 9-47 de "Advanced Organic Chemistry:

reactions, mechanisms and structures”, March, J., 4th edition, Wiley-interscience, para más condiciones de reacción. De acuerdo con una realización preferida, la reducción de un grupo nitro a amino se realiza mediante hidrogenación catalítica. Otras condiciones para la reducción son posibles, y el experto en la materia puede realizar modificaciones en los reactivos y condiciones de acuerdo con la presente invención.

- 5 Asi pues, en una realización particular, un compuesto de fórmula (I) obtenido según el procedimiento de la presente invención, donde R_2 es $-NO_2$, se transforma en un compuesto de fórmula (I) en el que R_2 es $-NH_2$ en presencia de hidrógeno y un catalizador, preferiblemente un catalizador de paladio.

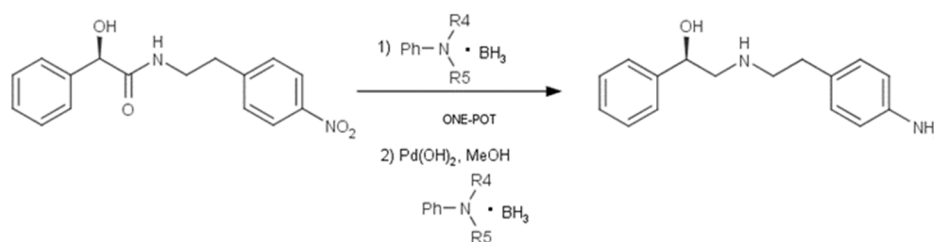
Reducción “one-pot” de la amida y el grupo nitro

- Además, la pureza con la que se obtienen los compuestos de fórmula (I) tras la etapa de la reducción de la [alfa]-hidroxifenilacetamida de fórmula (II) en las condiciones de la presente invención, permite acoplar dicha etapa con la reducción del grupo nitro sin necesidad de aislar (“one-pot”) el producto intermedio. Los inventores han descubierto que este proceso acoplado conduce sorprendentemente a una conversión total del material de partida. Así, siguiendo el procedimiento arriba descrito es posible tratar una [alfa]-hidroxifenilacetamida de fórmula (II), en donde R_2 es $-NO_2$, con un complejo amino-borano en donde la amina es una anilina de fórmula (III) para dar lugar a un compuesto de fórmula (I) en donde R_2 es $-NO_2$, y a continuación, sin aislar dicho compuesto de fórmula (I), proceder a la reducción del grupo nitro para obtener un compuesto de fórmula (I), solvatos, estereoisómeros o sales del mismo, en el que R_2 es $-NH_2$.

- De acuerdo con esta realización, las condiciones para reducir el grupo nitro a amina pueden ser las utilizadas habitualmente en este tipo de transformaciones, preferiblemente en presencia de hidrógeno y un catalizador de paladio.

- En una realización particular, el procedimiento one-pot implica la reducción del grupo nitro en presencia del catalizador de Pearlman ($Pd(OH)_2$), un alcohol y el complejo amino-borano en el que la amina es una anilina de fórmula (III). Estas condiciones permiten la formación in situ de hidrógeno, lo cual implica muchas ventajas desde el punto de vista operativo, que en combinación con el hecho de que se puede acoplar a la reducción de la [alfa]-hidroxifenilacetamida de fórmula (II) en un procedimiento one-pot, hace especialmente ventajoso el proceso de la invención. La anilina de fórmula (III) es preferiblemente la misma utilizada en la etapa anterior por razones operativas. En una realización particular el alcohol es un carbono de 1 a 6 átomos de carbono, preferiblemente de 1 a 4. Ejemplos no limitativos son el metanol, el etanol o el isopropanol.

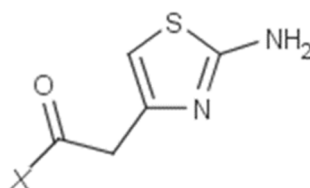
- En una realización particular, R_1 es hidrógeno y la reducción del grupo nitro se realiza en presencia del catalizador de Pearlman, metanol, y el mismo complejo amino-borano utilizado en la etapa de reducción de la [alfa]-hidroxifenilacetamida de fórmula (II), tal y como se muestra a continuación en el Esquema 2.



Esquema 2

Síntesis del Mirabegron

- La subunidad de diaminoalcohol es por tanto un intermedio clave en la síntesis del Mirabegron para el cual se han descrito en la literatura distintos métodos de síntesis que implican esencialmente el acoplamiento de un compuesto de fórmula (VII) o sus sales (es decir, la subunidad del ácido del aminotiazol – Figura 2)



(VII)

en donde X es un grupo saliente.

Por ejemplo, en WO 99/20607 A1 el Mirabegron se obtiene mediante acoplamiento de un compuesto de fórmula (I), en donde R₁ es un grupo protector y R₂ un grupo amino, con un compuesto de fórmula (VII), de forma análoga a la descrita en el ejemplo de referencia 5. El compuesto resultante se desprotege para proporcionar el Mirabegron. Otro ejemplo puede encontrarse en WO 2003/037881 A1, en donde se describe un procedimiento similar acoplando el clorhidrato de un compuesto de fórmula (I), en el que R₁ es hidrógeno y R₂ es un grupo amino, con un compuesto de fórmula (VII) en el que X es -OH para dar la forma [beta] del Mirabegron. Reacciones similares se han reproducido también en CN 103387500 A y CN 103232352 A.

En una realización particular, los compuestos de fórmula (I) se transforman en 2-(2-amino-1,3-tiazol-4-il)-N-[4-(2-((2R)-2-hidroxi-2-feniletíl)amino)etil]fenil]acetamida (Mirabegron).

De acuerdo con otra realización particular, el procedimiento para obtener Mirabegron según la presente invención comprende (a) poner en contacto dicho complejo amino-borano con dicha [alfa]-hidroxifenilacetamida de fórmula (II), solvatos, estereoisómeros o sales de la misma, en donde R₂ es -NO₂, para proporcionar el correspondiente compuesto de fórmula (I) en el que R₂ es -NO₂, solvatos, estereoisómeros o sales del mismo; (b) reducir a -NH₂ dicho grupo -NO₂ en presencia de hidrógeno y un catalizador y (c) acoplar el compuesto de fórmula (I) resultante, solvatos, estereoisómeros o sales del mismo, con dicho compuesto de fórmula (VII) o sus sales.

De acuerdo con otra realización particular, el procedimiento para obtener Mirabegron según la presente invención comprende (a) poner en contacto dicho complejo amino-borano con la (R)-2-hidroxi-N-[2-(4-nitrofenil)etil]-2-fenilacetamida, solvatos, estereoisómeros o sales de la misma, para proporcionar el (R)-1-fenil-2-[[2-(4-nitrofenil)etil]amino]etanol, solvatos, estereoisómeros o sales del mismo; (b) reducir el grupo nitro mediante hidrogenación catalítica para dar el (R)-2-(4-aminofeniletilamino)-1-feniletanol, solvatos, estereoisómeros o sales del mismo, y (c) acoplar dicho (R)-2-(4-aminofeniletilamino)-1-feniletanol, solvatos, estereoisómeros o sales del mismo, con dicho compuesto de fórmula (VII) o sus sales.

El experto en la materia entiende que las preferencias relacionadas con la transformación de los compuestos de fórmula (II) en compuestos de fórmula (I) son aplicables tanto en el caso de esta transformación considerada de forma individual, como aquellos procesos en los que se asocia a otras transformaciones, por ejemplo a la síntesis de Mirabegron.

Ejemplos

Ejemplo 1: Preparación de (R)-1-fenil-2-[[2-(4-nitrofenil)etil]amino]etanol hidrocloreto desde (R)-2-hidroxi-N-[2-(4-nitrofenil)etil]-2-fenilacetamida:

Se añadió complejo de N,N-dietilanilina borano (DEANB, 2 eq) sobre una disolución de (R)-2-hidroxi-N-[2-(4-nitrofenil)etil]-2-fenilacetamida (referencia) en tetrahidrofurano (5 L/Kg) a 50 °C y la mezcla se calentó a temperatura de reflujo durante 6 h. Transcurrido ese tiempo, se comprobó por HPLC el contenido de (R)-2-hidroxi-N-[2-(4-nitrofenil)etil]-2-fenilacetamida sin reaccionar, siendo tan solo 0.74%.

Se añadió metanol (2 L/Kg) y ácido clorhídrico concentrado (2 L/Kg) tras enfriar a temperatura ambiente, y la mezcla de reacción se calentó durante 1 h. Se añadió agua desionizada (7 L/Kg) y se destilaron los disolventes orgánicos. Después de añadir acetato de etilo (10 L/Kg) sobre el residuo de destilado, se ajustó el pH de la muestra a 8,5-9,5, tras lo cual se separaron las fases. La fase orgánica se lavó con agua desionizada (5 L/Kg) y se concentró a vacío. El residuo se disolvió en isopropanol (4 L/Kg) y fue tratado con ácido clorhídrico concentrado (0.2 L/Kg) a 40°C. La suspensión obtenida se agitó toda la noche a temperatura ambiente, fue filtrada y lavada con isopropanol (2 x 2.5 L/Kg). El sólido se secó a vacío a 40 - 45 °C. Pureza: 99.2% (HPLC).

Ejemplo de referencia 2 de WO 2003/037881 A1 (comparativo):

Sobre una mezcla de 5 g de (R)-2-hidroxi-N-[2-(4-nitrofenil)etil]-2-fenilacetamida, 15 mL de 1,3-dimetil-2-imidazolidinona anhidra y 15 mL de tetrahidrofurano anhidro a -18 °C, se goteó 33.0 g de una disolución 1M de borano-tetrahidrofurano, sin que la temperatura sobrepasara -7 °C. Una vez finalizada la adición, la mezcla se calentó a 70 °C y se mantuvo durante 5 h. Transcurrido ese tiempo, se comprobó por HPLC el contenido de (R)-2-hidroxi-N-[2-(4-nitrofenil)etil]-2-fenilacetamida sin reaccionar, siendo 5.1%.

Ejemplo 2: Preparación de (R)-2-(4-aminofeniletilamino)-1-feniletanol hidrocloreto desde (R)-1-fenil-2-[[2-(4-nitrofenil)etil]amino]etanol hidrocloreto por hidrogenación:

Se agitó durante 3 h en atmósfera de hidrógeno una mezcla de (R)-1-fenil-2-[[2-(4-nitrofenil)etil]amino]etanol hidrocloreto (referencia), metanol (10 L/Kg) y 5% Pd/C (20 peso %). El análisis por HPLC de la mezcla de reacción mostró una conversión completa. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró a vacío obteniéndose un sólido.

Ejemplo 3: Preparación de (R)-2-(4-aminofeniletilamino)-1-feniletanol desde (R)-1-fenil-2-[[2-(4-nitrofenil)etil]amino]etanol mediante la generación de hidrógeno por metanolisis del complejo N,N-dietilanilina borano:

- 5 Una mezcla de (R)-1-fenil-2-[[2-(4-nitrofenil)etil]amino]etanol (referencia), metanol (5 L/Kg), y catalizador de Pearlman (10 peso %) fue tratada con DEANB (2 eq) a temperatura ambiente. El análisis por HPLC de la mezcla de reacción mostró una conversión.

Ejemplo 4: Preparación "one-pot" del (R)-2-(4-aminofeniletilamino)-1-feniletanol desde la (R)-2-hidroxi-N-[2-(4-nitrofenil)etil]-2-fenilacetamida:

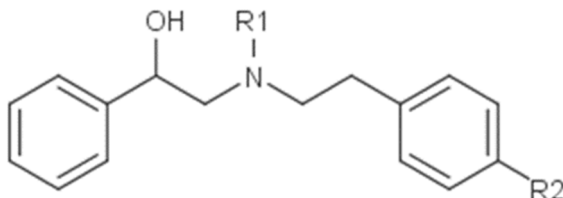
- 10 Se añadió complejo de N,N-dietilanilina borano (DEANB, 2 eq) sobre una disolución de (R)-2-hidroxi-N-[2-(4-nitrofenil)etil]-2-fenilacetamida (referencia) en tetrahidrofurano (5 L/Kg) a 50 °C y la mezcla se calentó a temperatura de reflujo durante 6 h. Se añadió metanol (2 L/Kg) y ácido clorhídrico concentrado (2 L/Kg) tras enfriar a temperatura ambiente, y la mezcla de reacción se calentó durante 1 h. Se añadió agua desionizada (7 L/Kg) y se destilaron los disolventes orgánicos. Después de añadir acetato de etilo (10 L/Kg) sobre el residuo de destilado, se ajustó el pH de la muestra a 8,5-9,5, tras lo cual se separaron la fases. La fase orgánica se lavó con agua desionizada (5 L/Kg) y se
- 15 concentró a vacío. El residuo se disolvió en metanol (5 L/Kg) seguido de adición del catalizador de Pearlman ($\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{C}$ - 10 % peso). DEANB (1,5 equivalentes) se añadió gota a gota durante 30 minutos a temperatura ambiente. El análisis por HPLC de la mezcla de reacción mostró conversión total.

Ejemplo 5: Preparación "one-pot" del (R)-2-(4-aminofeniletilamino)-1-feniletanol desde la (R)-2-hidroxi-N-[2-(4-nitrofenil)etil]-2-fenilacetamida:

- 20 Se añadió complejo de N,N-dietilanilina borano (DEANB, 3 eq) sobre una disolución de (R)-2-hidroxi-N-[2-(4-nitrofenil)etil]-2-fenilacetamida (referencia) en tetrahidrofurano (5 L/Kg) a 50 °C y la mezcla se calentó a temperatura de reflujo durante 3 h. Se añadió tolueno (4 L/Kg) y se destiló el tetrahidrofurano de la mezcla de reacción. El residuo resultante se añadió poco a poco sobre una suspensión de reactivo de Pearlman ($\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{C}$ - 10 % peso) en metanol (4 L/Kg) a temperatura ambiente. Después, tras comprobar por HPLC una conversión del 47%, se añadió 1
- 25 equivalente de DEANB y la mezcla se agitó a temperatura ambiente hasta alcanzar la conversión total.

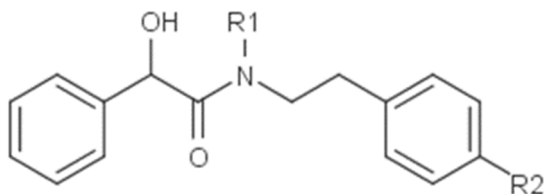
REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para la síntesis de un compuesto de fórmula (I), solvatos, estereoisómeros o sales del mismo



5 (I)

que comprende contactar un complejo amino-borano con una [alfa]-hidroxifenilacetamida de fórmula (II), solvatos, estereoisómeros o sales de la misma



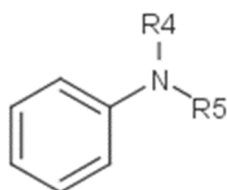
10 (II)

en donde

R₁ es hidrógeno o un grupo amino- o amido-protector; y

R₂ se selecciona del grupo que consiste en NO₂ y NHR₃, en donde R₃ es hidrógeno o un grupo amino-protector;

caracterizado porque la amina de dicho complejo amino-borano es una anilina de fórmula (III)



15 (III)

en donde R₄ y R₅ se seleccionan independientemente entre los grupos alquilo C₁-C₆ lineales o ramificados.

2. El procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque R₄ y R₅ se seleccionan independientemente entre los grupos alquilo C₂-C₄ lineales o ramificados.

20 3. El procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 ó 2, caracterizado porque R₄ y R₅ se seleccionan independientemente entre los grupos etilo e isopropilo.

4. El procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado porque dicho complejo amino-borano es el N,N-dietilanilina borano o el N-etil-N-isopropilanilina borano.

5. El procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque R₂ es NO₂.

25 6. El procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque R₁ es hidrógeno y R₂ es NO₂.

7. El procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque dicho compuesto de fórmula (I) es el hidrocloreto del (R)-1-fenil-2-[[2-(4-nitrofenil)etil]amino]etanol.

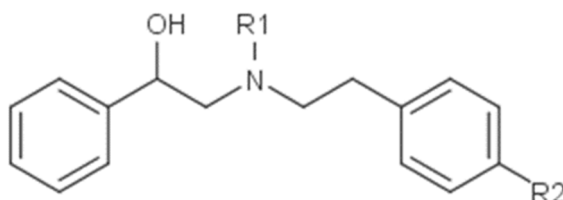
8. El procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque dicha [alfa]-hidroxifenilacetamida de fórmula (II) es la (R)-2-hidroxi-N-[2-(4-nitrofenil)etil]-2-fenilacetamida.

5 9. El procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque dicho compuesto de fórmula (I) en donde R_2 es NO_2 se transforma en un compuesto de fórmula (I) en el que R_2 es $-\text{NH}_2$ en presencia de hidrógeno y un catalizador.

10. El procedimiento según la reivindicación 9, caracterizado porque dicha transformación se realiza sin aislar el compuesto de fórmula (I).

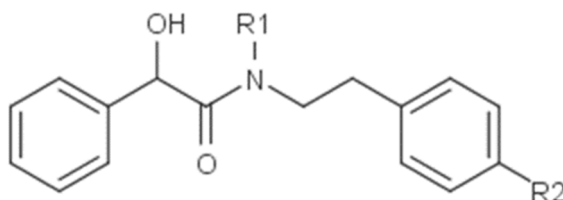
10 11. El procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque dicho compuesto de fórmula (I) se transforma en la 2-(2-amino-1,3-tiazol-4-il)-N-[4-(2-[[[(2R)-2-hidroxi-2-feniletil]amino]etil]fenil]acetamida.

12. Un procedimiento para la síntesis de la 2-(2-amino-1,3-tiazol-4-il)-N-[4-(2-[[[(2R)-2-hidroxi-2-feniletil]amino]etil]fenil]acetamida que comprende preparar un compuesto de fórmula (I), solvatos, estereoisómeros o
15 sales del mismo



(I)

poniendo en contacto un complejo amino-borano con una [alfa]-hidroxifenilacetamida de fórmula (II), solvatos, estereoisómeros o sales de la misma



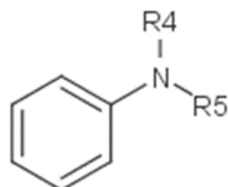
(II)

en donde

R_1 es hidrógeno o un grupo amino- o amido-protector; y

R_2 se selecciona del grupo que consiste en NO_2 y NHR_3 , en donde R_3 es hidrógeno o un grupo amino-protector;

25 siendo la amina de dicho complejo amino-borano una anilina de fórmula (III)



(III)

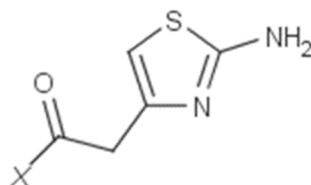
en donde R_4 y R_5 que se selecciona independientemente entre los grupos alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ lineales o ramificados;

opcionalmente, proceder a una o más de las siguientes transformaciones (i) y (ii):

- (i) reducción de un grupo nitro a amino en caso de que R_2 sea $-\text{NO}_2$;
- (ii) desprotección de un grupo amino;

y

- 5 acoplar dicho compuesto de fórmula (I), solvatos, estereoisómeros o sales del mismo, con un compuesto de fórmula (VII) o sus sales,



(VII)

en donde X es un grupo saliente,

- 10 pudiendo la desprotección de un grupo amino (ii) tener lugar antes o después del acoplamiento con dicho compuesto de fórmula (VII) o sus sales.

13. El procedimiento según la reivindicación 12, que comprende (a) poner en contacto dicho complejo amino-borano con la (R)-2-hidroxi-N-[2-(4-nitrofenil)etil]-2-fenilacetamida, solvatos, estereoisómeros o sales de la misma, para proporcionar el (R)-1-fenil-2-[[2-(4-nitrofenil)etil]amino]etanol, solvatos, estereoisómeros o sales del mismo; (b)

15 reducir el grupo nitro en presencia de hidrógeno y un catalizador para dar el (R)-2-(4-aminofeniletilamino)-1-feniletanol, solvatos, estereoisómeros o sales del mismo, y (c) acoplar dicho (R)-2-(4-aminofeniletilamino)-1-feniletanol, solvatos, estereoisómeros o sales del mismo, con dicho compuesto de fórmula (VII) o sus sales.

14. El procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 12 ó 13, en donde X se selecciona del grupo que consiste -OH, -O-alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ y halógeno.

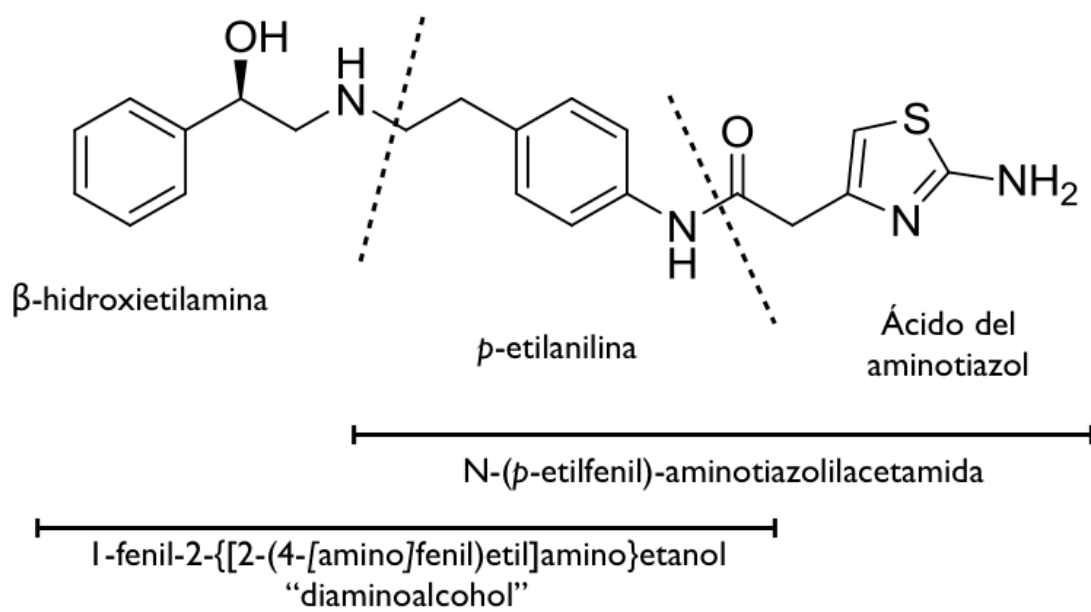


Figura 1

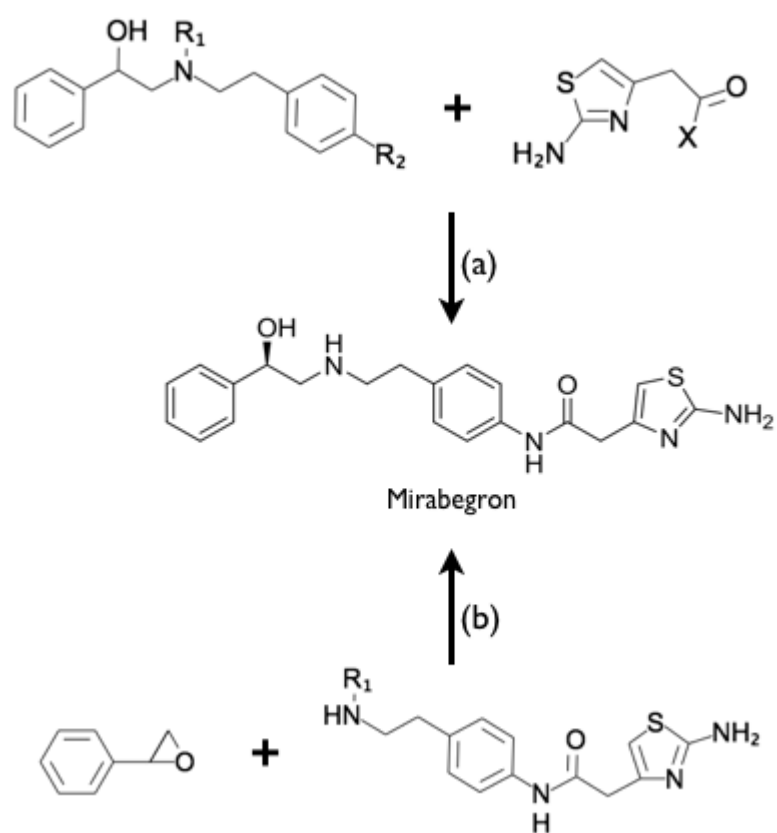


Figura 2