

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 697 341**

51 Int. Cl.:

C07D 223/16 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **18.11.2015 PCT/IB2015/058913**

87 Fecha y número de publicación internacional: **26.05.2016 WO16079684**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **18.11.2015 E 15804597 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **22.08.2018 EP 3221297**

54 Título: **Procedimiento de síntesis de derivados de benzazepina**

30 Prioridad:

19.11.2014 HU P1400545

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

23.01.2019

73 Titular/es:

**RICHTER GEDEON NYRT. (100.0%)
Gyömrői út 19-21
1103 Budapest, HU**

72 Inventor/es:

**GARADNAY, SÁNDOR;
NEU, JÓZSEF y
SZABÓ, TAMÁS**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

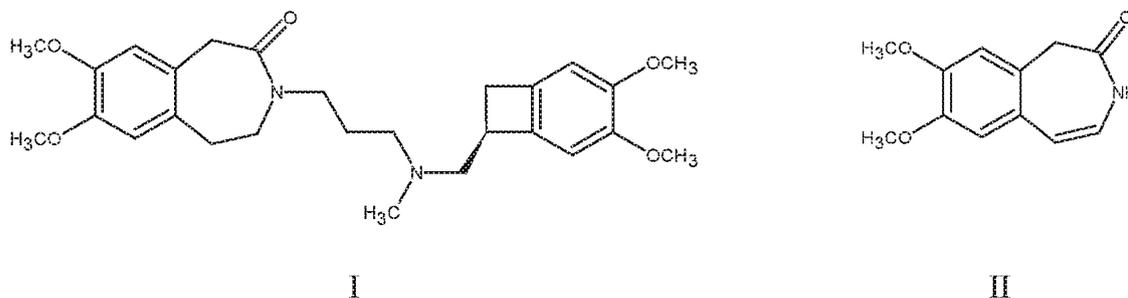
ES 2 697 341 T3

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

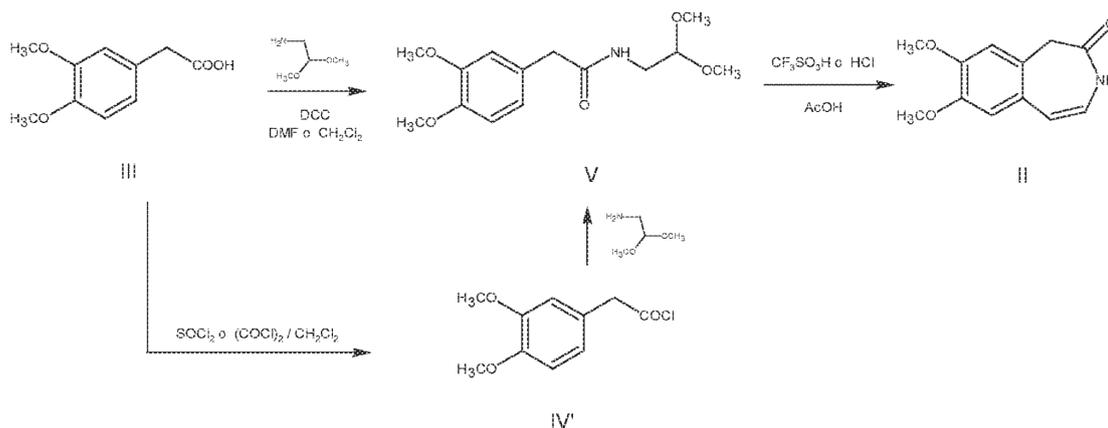
Procedimiento de síntesis de derivados de benzazepina

La presente invención se refiere a un procedimiento para la síntesis de 3-(3-[[[(7S)-3,4-dimetoxibiciclo[4,2,0]octa-1,3,5-trien-7-il)-metil]-metilamino]-propil)-1,3,4,5-tetrahidro-7,8-dimetoxi-2H-3-benzazepin-2-ona de fórmula (I) farmacéuticamente aplicable, así como a la síntesis de un intermediario clave del procedimiento, 7,8-dimetoxi-1,3-dihidro-benzazepin-2-ona de fórmula (II).



La ivabradina de fórmula (1) es un compuesto conocido, el ingrediente activo de la composición farmacéutica usada para el tratamiento de los síntomas de la angina de pecho permanente y su primera síntesis se describió en la solicitud de patente europea n.º EP 0 534 859.

La primera síntesis de 7,8-dimetoxi-1,3-dihidro-benzazepin-2-ona de fórmula (II) se describió en la solicitud de patente europea n.º EP 0 285 919 (Figura 1). En esta descripción, el ácido 3,4-dimetoxi-fenilacético de fórmula (III) se hace reaccionar con aminoacetaldehído dimetilacetal en N,N-dimetil-formamida o diclorometano usando N,N'-diciclohexilcarbodiimida (DCC) o N-etil-N'-(dimetilamino)-etilcarbodiimida, lo que da lugar a N-(2,2-dimetoxietil)-2-(3,4-dimetoxifenil)-acetamida de fórmula (V). Como procedimiento alternativo, se describe el tratamiento del ácido 3,4-dimetoxi-fenilacético con cloruro de tionilo o con fosgeno, que da como resultado el cloruro ácido de fórmula (IV') y que luego se hace reaccionar con aminoacetaldehído dimetilacetal. De acuerdo con la descripción general, el cierre de anillo de la N-(2,2-dimetoxietil)-2-(3,4-dimetoxifenil)-acetamida de fórmula (V) obtenida se lleva a cabo con un ácido fuerte, tal como el ácido trifluorometanosulfónico o el ácido clorhídrico en solución de ácido acético. En los ejemplos, no se describe el derivado 3,4-dimetoxi, por lo que no se puede calcular el rendimiento de los pasos de reacción dados. En el procedimiento descrito en los ejemplos, el cierre de anillo del ácido 3-metoxi-fenilacético utilizado como material de partida se realiza con ácido acético y ácido clorhídrico acuoso concentrado, por lo que se puede suponer que no se realizaron experimentos con ácido trifluorometanosulfónico, ya que, de lo contrario, se habrían notado las ventajas de ese procedimiento.



25

Figura 1.

La síntesis de 7,8-dimetoxi-1,3-dihidro-benzazepin-2-ona de fórmula (II) también se describe en el Journal of Medicinal Chemistry 1990. 33(5). 1496-1504. (Figura 2). Durante este procedimiento, el ácido 3,4-dimetoxi-fenilacético de fórmula (III) se hace reaccionar con cloruro de tionilo en diclorometano, y luego el cloruro de ácido 3,4-dimetoxi-fenilacético de fórmula (IV') obtenido se hace reaccionar con aminoacetaldehído dimetilacetal en presencia de trietilamina en diclorometano. La N-(2,2-dimetoxietil)-2-(3,4-dimetoxifenil)-acetamida de fórmula (V) así obtenida se convierte en 7,8-dimetoxi-1,3-dihidro-benzazepina-2-ona de la fórmula (II) en ácido acético en presencia de ácido clorhídrico concentrado.

30

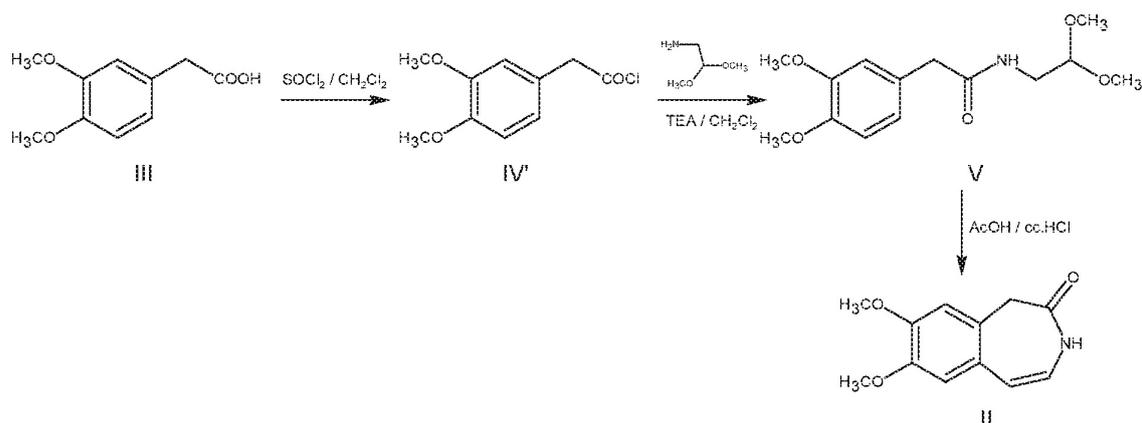


Figura 2.

La síntesis de 7,8-dimetoxi-1,3-dihidro-benzazepin-2-ona de fórmula (II) también se describe en las solicitudes de patentes de Estados Unidos n.º 4.584.293, n.º 5.447.928 y n.º 2009318682 y en WO2010072409.

5 Durante este procedimiento, se usa cloruro de tionilo en diclorometano para la síntesis del cloruro de ácido, luego este último se hace reaccionar con aminoacetaldehído dimetilacetal en presencia de trietilamina. La N-(2,2-dimetoxietil)-2-(3,4-dimetoxifenil)-acetamida de fórmula (V) obtenida se cicla en ácido acético con ácido clorhídrico acuoso concentrado. Una característica común de estos procedimientos es el bajo rendimiento general, que, según los datos proporcionados, se mantiene en un rango de 40-57 %, calculado sobre el ácido 3,4-dimetoxi-fenilacético de partida.

10 Según los datos proporcionados en la solicitud de patente n.º WO2010072409, el rendimiento general, calculado sobre el ácido 3,4-dimetoxi-fenilacético de partida, es solo del 45,6 %. La pureza de la 7,8-dimetoxi-1,3-dihidro-benzazepin-2-ona obtenida es del 98,9 %, determinada por HPLC.

15 Según la solicitud de patente de Estados Unidos n.º 4.265.890, el ácido 3,4-dimetoxi-fenilacético se hace reaccionar con dicitclohexilcarbodiimida (DCC) en presencia de aminoacetaldehído dimetilacetal en diclorometano. La N-(2,2-dimetoxietil)-2-(3,4-dimetoxifenil)-acetamida de fórmula (V) obtenida se convierte luego en 7,8-dimetoxi-1,3-dihidro-benzazepin-2-ona de fórmula (II) en ácido acético en presencia de ácido clorhídrico acuoso concentrado. El rendimiento no se indica en la descripción.

20 La síntesis de 7,8-dimetoxi-1,3-dihidro-benzazepin-2-ona de fórmula (II) también se describe en la solicitud de patente n.º CN10227653. Según la descripción, se forma un éster activo a partir del ácido 3,4-dimetoxifenilacético con 2,4-dimetoxi-6-cloro-1,3,5-triazina; N,N-dicitclohexilcarbodiimida (DCC); 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)-carbodiimida (EDCI) o N,N-carbonildiimidazol (CDI) en presencia de una base, como por ejemplo N-metilmorfolina (1,2 equivalentes en moles), trietilamina (1,2 equivalentes en moles), dimetil-aminopiridina (2,0 equivalentes en moles) o piridina (2,0 equivalentes en moles). Entre los ejemplos proporcionados, solo se describe el uso de 1,2 equivalentes en moles de 2,4-dimetoxi-6-cloro-1,3,5-triazina y 1 equivalente en moles de N,N-dicitclohexilcarbodiimida. En el transcurso de su uso, se da un rendimiento del 92-93 %, pero el rendimiento de la reacción mencionada en el Ejemplo 2, que se lleva a cabo con DCC, según los cálculos de la presente invención, es solo del 57 % en lugar del 74 % dado. A continuación, la N-(2,2-dimetoxietil)-2-(3,4-dimetoxifenil)-acetamida de fórmula (V) se convierte en 7,8-dimetoxi-1,3-dihidro-benzazepin-2-ona de fórmula (II) en ácido acético en presencia de ácido clorhídrico acuoso concentrado. No se indica el rendimiento para el cierre de anillo, pero para el procedimiento completo se indica un rendimiento del 75 %.

30 En la solicitud de patente n.º CN10227653 se describe otro procedimiento para la síntesis de N-(2,2-dimetoxietil)-2-(3,4-dimetoxifenil)-acetamida de fórmula (V) utilizando cloruro de tionilo en diclorometano, cuando el cloruro de ácido 3,4-dimetoxi-fenilacético obtenido se hace reaccionar con aminoacetaldehído dimetilacetal. El rendimiento general calculado sobre el ácido 3,4-dimetoxi-fenilacético sin el cierre de anillo es del 43,9 %.

35 Según los procedimientos mencionados anteriormente, es obvio para un experto que estos procedimientos pueden mejorarse económicamente a escala industrial, ya que, de acuerdo con los datos de las solicitudes de patente mencionadas anteriormente, el rendimiento del 7,8-dimetoxi-1,3-dihidro-benzazepin-2-ona de fórmula (II) permanece en la mayoría de los casos por debajo del 60 %.

40 En la mayoría de los casos, el cloruro de tionilo se usa para la síntesis de 7,8-dimetoxi-1,3-dihidro-benzazepin-2-ona de fórmula (II), cuyo uso va acompañado de riesgos para la seguridad, es perjudicial para el medio ambiente y es inapropiado para el uso a escala industrial debido a sus propiedades altamente corrosivas. Durante la síntesis de cloruros de ácido con cloruro de tionilo, se forma una cantidad equivalente de cloruro de hidrógeno, así como de dióxido de azufre, que a escala industrial representa una seria carga para el medio ambiente y, desde el punto de

vista de la seguridad, resulta difícil de manipular. Por lo tanto, es necesario absorber y neutralizar los gases agresivos formados, lo que aumenta aún más los gastos de síntesis del producto desde el punto de vista económico.

El cloruro de ácido, formado en la reacción, es inestable en condiciones hidrolíticas y se descompone fácilmente en presencia de agua, lo que disminuye aún más el rendimiento. Durante la descomposición, se forma un peligroso cloruro de hidrógeno gaseoso, por lo que surgen problemas tecnológicos adicionales durante la síntesis, el almacenamiento y el uso del cloruro de ácido a escala industrial, lo que hace que sea necesario realizar nuevos ajustes.

Cuando el cloruro de ácido se usa para la reacción de amidación con aminoacetaldehído dimetilacetal, es necesario aplicar un neutralizador de ácido para neutralizar el cloruro de hidrógeno formado en la reacción en una cantidad equivalente a la amida. Esta es la razón de usar trietilamina en los ejemplos mencionados anteriormente. Por lo tanto, también se forma una cantidad equivalente de clorhidrato de trietilamina en la reacción, lo que significa la formación de una gran cantidad de un producto secundario en una producción a escala industrial. El uso de una cantidad inferior de trietilamina puede llevar a una tasa de conversión inferior. Un problema adicional puede surgir si el cloruro de tionilo no se elimina completamente, ya que las trazas restantes del mismo consumirán la trietilamina.

También es complicado llevar a cabo la reacción de amidación con carbodiimidias o carbodiimidazoles a escala industrial. Las carbodiimidias y los carbodiimidazoles son compuestos inestables y se hidrolizan fácilmente incluso en presencia de aire húmedo. Otras de sus desventajas son que la carbamida o el imidazol que se forma como subproducto a menudo no se puede eliminar completamente, y el DCC, el EDCI y el CDI son sustancias alergénicas fuertes.

La aplicación de 2,4-dimetoxi-6-cloro-1,3,5-triazina a escala industrial es desventajosa principalmente desde el punto de vista económico, ya que el precio de la 2,4-dimetoxi-6-cloro-1,3,5-triazina es casi diez veces superior al de la DCC y casi cinco veces superior al del ácido 3,4-dimetoxi-fenilacético. Otra desventaja de su uso a escala industrial es que debe aplicarse una cantidad equivalente a 1,2 moles, lo que aumenta considerablemente los gastos. Durante la formación del éster activo, se deben usar también 1,2-2 equivalentes en moles de un neutralizador de ácido (N-metil-morfolina, trietilamina, dimetilaminopiridina, piridina), lo que aumenta aún más los gastos. Cuando se aplica una gran cantidad de 2,4-dimetoxi-6-cloro-1,3,5-triazina, también se forma una cantidad equivalente de un subproducto (2,4-dimetoxi-6-hidroxi-1,3,5-triazina) y una cantidad equivalente de sal clorhidrato de la base aplicada, que debe gestionarse en el caso de una producción a escala industrial, y estos subproductos pueden contaminar el producto obtenido, respectivamente.

En todos los ejemplos mencionados anteriormente, se usó diclorometano como disolvente para la formación de cloruro de ácido, así como para la reacción de amidación, que es un disolvente halogenado cuyo uso debe omitirse a escala industrial. La neutralización de la alta cantidad de disolvente utilizado en la reacción representa un factor adicional de aumento de costes.

De acuerdo con las descripciones anteriores, se usan soluciones ácidas concentradas para las reacciones de cierre de anillo, que también contienen agua. Sin embargo, en presencia de agua, el grupo funcional acetal de N-(2,2-dimetoxietil)-2-(3,4-dimetoxifenil)-acetamida de fórmula (V) sufre una descomposición hidrolítica que disminuye significativamente la conversión y, finalmente, el rendimiento. Durante esta descomposición también pueden formarse subproductos, que pueden contaminar el producto.

La presente invención se basa en el reconocimiento de que los ácidos carboxílicos en condiciones de reacción dadas in situ forman complejos reactivos con compuestos de boro de la fórmula general BR₁R₂R₃, en la que el significado de R₁, R₂, R₃ es, independientemente uno del otro, un grupo -OH, -OR, -OAr o un átomo de halógeno, en la que el significado de R es un grupo alifático, y Ar es un grupo aromático o heteroaromático opcionalmente sustituido que contiene átomos de O, N, S, y además el significado de R₁ es un grupo aromático o alifático opcionalmente sustituido y el significado de R₂, R₃ es, independiente el uno del otro, según se indicó anteriormente. Los complejos así formados reaccionan luego con las aminas dando como resultado acidamidas como productos (Figura 3).

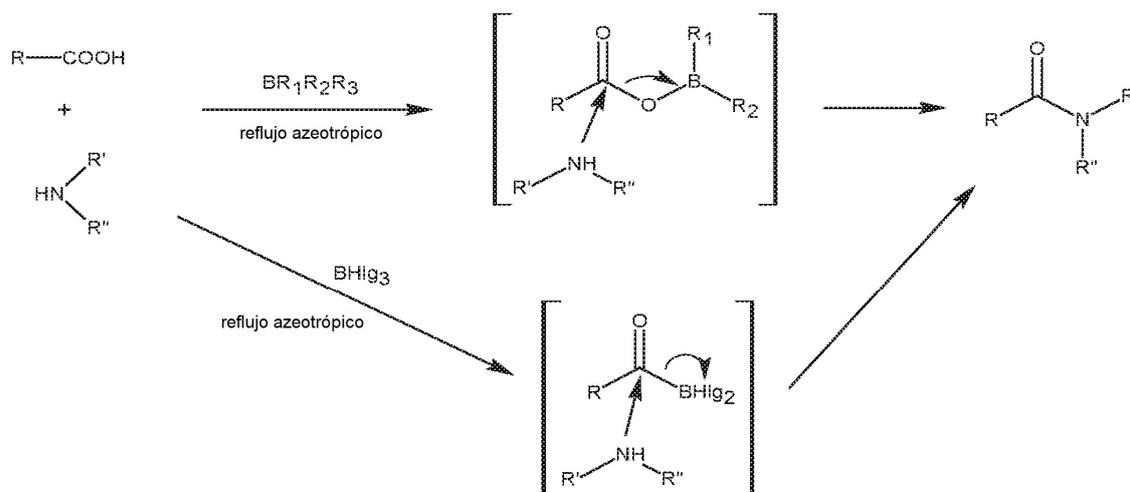


Figura 3.

5 Durante los presentes experimentos, se descubrió que, si el ácido 3,4-dimetoxi-fenilacético de fórmula (III) se hace reaccionar con ácido bórico o con un compuesto de boro de la fórmula general BR₁R₂R₃, en la que el significado de R₁, R₂, R₃ es como se indicó anteriormente, en un disolvente inmiscible con agua, como por ejemplo el tolueno, se forma un complejo activo de fórmula (VI), que puede reaccionar con aminoacetaldehído dimetilacetal presente en la mezcla de reacción (Figura 4).

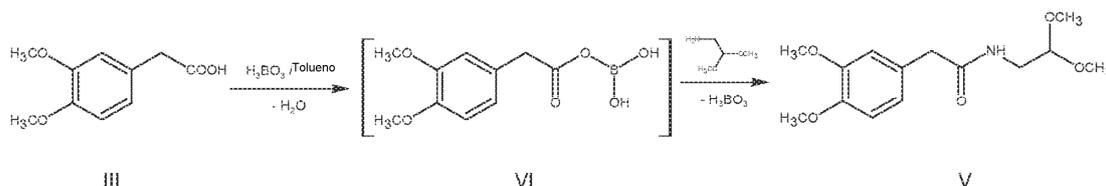


Figura 4.

10 El resultado obtenido es especialmente sorprendente incluso para un experto, ya que el aminoacetaldehído dimetilacetal contiene un grupo dimetilacetal, que puede formarse a partir de un grupo funcional aldehído, es sensible a los ácidos y puede convertirse fácilmente en un aldehído.

15 El ácido bórico, a pesar de su carácter ácido, no reacciona con el grupo acetal del aminoacetaldehído dimetilacetal, sino solo con el grupo carboxilo del ácido 3,4-dimetoxi-fenilacético presente en la mezcla de reacción. El resultado obtenido es especialmente sorprendente, ya que el ácido bórico no reacciona con el grupo funcional acetal incluso en ese caso, cuando el agua formada en la reacción como subproducto no se elimina de la mezcla de reacción.

20 El procedimiento de la presente invención no aplica cloruro de tionilo, que es altamente corrosivo y tóxico y difícil de manipular a escala industrial, sino que se usa una cantidad catalítica de un compuesto de boro, preferiblemente ácido bórico. Una ventaja adicional del presente procedimiento es que durante la reacción no se forman gases altamente agresivos y peligrosos para el medio ambiente, por lo que no se producen más gastos debido a la absorción y neutralización de los mismos. Durante el presente procedimiento no se forman intermediarios hidrolíticamente inestables, como los cloruros de ácido.

En el procedimiento desarrollado en la presente invención, el neutralizador de ácido, tal como, por ejemplo, la N-metil-morfolina, trietilamina, dimetil-aminopiridina o piridina, no se usa en la etapa de amidación, por lo que resulta más económico, no produce subproductos y, por lo tanto, no representa una carga para el medio ambiente.

25 El procedimiento de la presente invención no aplica disolventes halogenados, lo que también hace que sea más económico y no represente una carga para el medio ambiente.

30 El procedimiento de la presente invención no aplica reactivos alergénicos, tales como DCC, EDCI, CDI, por lo que puede aplicarse más fácilmente en condiciones industriales y no requiere regulaciones de seguridad especiales. El presente procedimiento no utiliza reactivos costosos, tales como, por ejemplo, 2',4-dimetoxi-6-cloro-1,3,5-triazina, por lo que resulta más económico.

El procedimiento de la presente invención no utiliza reactivos a partir de los cuales se forma una gran cantidad de subproductos de difícil eliminación, como por ejemplo 2,4-dimetoxi-6-cloro-1,3,5-triazina, por lo que no representa una carga para el medio ambiente.

5 El uso de ácido bórico también es ventajoso desde el punto de vista económico debido a su bajo precio y porque se aplica solo en cantidad catalítica.

No solo pueden evitarse los materiales peligrosos mencionados anteriormente, sino que la conversión de las sustancias utilizadas que están incorporadas en la molécula aumenta, disminuyendo así la cantidad de residuos formados.

10 En el procedimiento de la presente invención, el cierre de anillo de la N-(2,2-dimetoxietil)-2-(3,4-dimetoxifenil)-acetamida de fórmula (V) obtenida se lleva a cabo en un disolvente que no contiene agua, preferiblemente en ácido metanosulfónico, de tal manera que se puede evitar la descomposición hidrolítica del compuesto de fórmula (V) dando como resultado un mayor rendimiento y una considerable disminución de la cantidad subproductos.

15 En el procedimiento de la presente invención, el rendimiento aumentó considerablemente, entre un 75 y un 85 %, en comparación con el de los anteriores procedimientos, y la pureza del producto obtenido se mantuvo entre un 99,0 y un 99,5 % según la medición por HPLC.

20 Desde el punto de visto tecnológico, el procedimiento de la presente invención se puede llevar a cabo fácilmente a escala industrial, ya que al disminuir la cantidad de materiales peligrosos no hay necesidad de evaporar compuestos ácidos a presión reducida y al disminuir también el tiempo de reacción, se puede producir más material durante el mismo intervalo. Después de la amidación, el disolvente simplemente se evapora y la N-(2,2-dimetoxietil)-2-(3,4-dimetoxifenil)-acetamida de fórmula (V) obtenida se agita en medio anhidro, en ácido metanosulfónico a temperatura ambiente para obtener 7,8-dimetoxi-1,3-dihidro-benzazepin-2-ona de fórmula (II).

25 El beneficio del medio anhidro es que no se hidroliza la acetamida, no se forman los subproductos y, en consecuencia, no disminuye el rendimiento. El ácido metanosulfónico utilizado en el presente procedimiento es más costoso que la mezcla de ácido clorhídrico acuoso concentrado en ácido acético, pero el mayor rendimiento y la mayor pureza del producto, compensan esto hasta tal punto que el gasto de material de todo el procedimiento es un 30 % inferior.

Formación de acetamida catalizada por ácido bórico

30 La reacción de amidación con derivados de boro (III) es conocida en la literatura. En la publicación Tetrahedron 2009. 65. 1085-1109, que trata de la catálisis de los compuestos de boro (III), los autores describen el hecho de que los ácidos carbónicos reaccionan con las aminas en presencia de diferentes ácidos aril-borónicos (por ejemplo, ácido 3,5-trifluorometilfenilborónico, ácido fenilborónico, ácido 3,4,5 trifluorofenilborónico, ácido 3,5 bis(perfluorodecil)fenilborónico para formar acidamidas en condiciones en las que no hay alcoholes presentes en la mezcla de reacción. En presencia de alcoholes se forman ésteres. En su publicación, mencionan que el ácido bórico también se aplica en la síntesis de alguna sustancia farmacéutica como, por ejemplo, Flecainida, Repaglinida y Alfuzosina. Estas reacciones se llevan a cabo en presencia de 10 % en moles de ácido bórico en un disolvente inmiscible con agua, tal como tolueno o o-xileno.

35 En la publicación mencionada se utilizan exclusivamente estas aminas para la formación de amidas ácidas, que no contienen grupos sensibles a la hidrólisis ácida, como por ejemplo el grupo acetal.

40 En la parte experimental de Organic Syntheses 2005. 81. 262-272 también se describe la formación de amida catalizada por ácido bórico, pero, en esta reacción, la bencilamina se utiliza como componente amina, que no es sensible a la hidrólisis ácida, y en los ejemplos dados tampoco se puede encontrar una amina lábil ácida. En esta reacción se usa 1 % en moles del ácido bórico, y el disolvente es tolueno.

45 El procedimiento de la presente invención es, por lo tanto, sorprendente para un experto, ya que no se encuentra en la literatura una reacción de formación de acetamida, que usaría aminoacetaldehído dimetilacetal como material de partida y un compuesto de boro de la fórmula general BR₁R₂R₃, en la que el significado de R₁, R₂, R₃ es, independientemente uno del otro, un grupo -OH, -OR, -OAr o un átomo de halógeno, y en la que además R₁ es un grupo aromático o alifático opcionalmente sustituido y R₂, R₃ son, independientemente uno del otro, grupos -OH, -OR, -OAr o un halógeno, como por ejemplo ácido bórico, como catalizador.

Una amplia variedad de ácidos bóricos está disponible comercialmente.

50 Cierre de anillo

De acuerdo con los datos bibliográficos, el cierre de anillo de la N-(2,2-dimetoxietil)-2-(3,4-dimetoxifenil)-acetamida de fórmula (V) obtenida se lleva a cabo normalmente en ácido acético con una solución acuosa concentrada de ácido clorhídrico. La presencia de agua en la reacción es desventajosa, ya que, durante los procedimientos utilizados para la formación de la acetamida, generalmente quedan trazas de ácido en la mezcla de reacción, lo que

desencadena un proceso de descomposición hidrolítica del aminoacetaldehído dimetilacetal, disminuyendo así el rendimiento y contaminando el producto obtenido.

En el procedimiento de la presente invención se reconoció que la presencia de agua en la reacción de cierre de anillo no es deseable y, por lo tanto, se buscó un compuesto con propiedades de ácido de Lewis que, a la vez, se pudiera aplicar a escala industrial. En el procedimiento desarrollado en la presente invención, se aplica ácido metanosulfónico, que es un compuesto de carácter ácido de Lewis ampliamente utilizado que también se puede usar como disolvente. La ventaja de esto es que es más barato que el ácido trifluorometanosulfónico mencionado anteriormente (la relación de costes es de 1:20), por lo tanto, los gastos a escala industrial son inferiores.

Si la reacción de cierre de anillo se lleva a cabo con ácido metanosulfónico, sorprendentemente incluso para un experto en la técnica, no se forma ninguna o se forma muy poca, cantidad de subproductos, permaneciendo la pureza del producto obtenido sin purificación adicional entre un 99,0 y un 99,5 % según HPLC. El producto se puede aislar de la mezcla de reacción con un rendimiento del 75 al 85 %, lo que también supone un aumento sorprendente en comparación con los anteriores rendimientos, que se mantuvieron por debajo del 60 %, lo que es un hecho muy importante desde el punto de vista económico.

De acuerdo con las investigaciones de la presente invención, la reacción de cierre de anillo puede llevarse a cabo de una manera tan efectiva no solo en ácido metanosulfónico, sino también en ácido acético anhidro, que contiene bromuro de hidrógeno, pero, en este caso, también se forman subproductos bromados debido a las buenas propiedades de halogenación del bromuro de hidrógeno, disminuyendo así la pureza del producto.

En resumen, las ventajas de la presente invención son las siguientes:

Durante la síntesis de N-(2,2-dimetoxietil)-2-(3,4-dimetoxifenil)-acetamida de fórmula (V)

- no se aplican materiales químicos difíciles de manipular, peligrosos o que requieran tratamientos especiales de seguridad.
- no se forman gases u otros subproductos altamente corrosivos, que dañarían el medio ambiente, y solo se forma agua durante la reacción.
- se aplica un catalizador respetuoso con el medio ambiente y, además, solo en cantidades catalíticas.
- no se aplican disolventes clorados.
- la reacción es más sencilla desde el punto de vista tecnológico, ya que solo se requiere calentamiento a temperatura de reflujo, con la simultánea eliminación de agua.
- no se produce un intermediario, que es difícil de manipular y se descompone por hidrólisis, tal como el cloruro de ácido, por lo tanto, no existen riesgos ambientales ni de seguridad.
- los equipos industriales no están expuestos a condiciones extremas de corrosión, lo que supone un beneficio económico duradero.
- durante el cierre de anillo se utilizan condiciones anhidras que dan como resultado un aumento del rendimiento entre un 25 y un 40 %, de tal manera que se podría obtener un rendimiento del 75 al 85 %.
- la pureza por HPLC del producto obtenido en la reacción de cierre de anillo permanece en un rango del 99,0 al 99,5 % sin purificación.
- con el procedimiento desarrollado en la presente invención se puede lograr una reducción 30 % del gasto en material, en comparación con los procedimientos conocidos en la literatura.

Descripción detallada de la invención

La invención se refiere a un procedimiento para la síntesis de 7,8-dimetoxi-1,3-dihidro-benzazepin-2-ona de fórmula (II), que es un intermediario clave en la producción de 3-(3-(((7S)-3,4-dimetoxibiciclo[4,2,0]octa-1,3,5-trien-7-il)-metil)-metilamino)-propil)-1,3,4,5-tetrahydro-7,8-dimetoxi-2H-3-benzazepin-2-ona (también conocida como ivabradina) de fórmula (I). De acuerdo con el procedimiento, el ácido 3,4-dimetoxi-fenilacético de fórmula (III) se hace reaccionar con aminoacetaldehído dimetilacetal en un disolvente inmiscible con agua con un compuesto de boro de la fórmula general BR₁R₂R₃, que se describe anteriormente en detalle, preferiblemente en presencia de ácido bórico y la N-(2,2-dimetoxietil)-2-(3,4-dimetoxifenil)-acetamida de fórmula (V) obtenida se cicla con un ácido anhidro de carácter Lewis, seleccionado entre ácido metanosulfónico o bromuro de hidrógeno en ácido acético, preferiblemente ácido metanosulfónico.

La 7,8-dimetoxi-1,3-dihidro-benzazepin-2-ona de fórmula (II) se sintetiza haciendo reaccionar ácido 3,4-dimetoxi-fenilacético de fórmula (III) con aminoacetaldehído dimetilacetal en un disolvente inmiscible con agua, como por ejemplo xileno o tolueno, preferiblemente tolueno. La cantidad del disolvente orgánico utilizado para la reacción de amidación es de 2 a 15 veces calculada sobre la cantidad de ácido 3,4-dimetoxi-fenilacético de fórmula (III), preferiblemente 2,5 veces.

En el procedimiento de acuerdo con la presente invención, el catalizador utilizado para la reacción de amidación es un compuesto de boro de la fórmula general BR₁R₂R₃, preferiblemente ácido bórico, en la que el significado de R₁, R₂, R₃ es, independientemente uno del otro, un grupo -OH, -OR, -OAr o un átomo de halógeno, en la que el significado de R es un grupo alifático, y Ar es un hidrocarburo aromático o un grupo heteroaromático opcionalmente sustituido que contiene átomos de O, N, S, y además el significado de R₁ es un grupo aromático o alifático opcionalmente sustituido y el significado de R₂, R₃ es, independientemente el uno del otro, según se indicó

anteriormente.

Los grupos funcionales definidos con el significado de los sustituyentes R1, R2, R3 pueden ser iguales, o pueden ser diferentes, por lo tanto, en el compuesto de boro utilizado como catalizador, se pueden aplicar diferentes variaciones de los mismos, por ejemplo los compuestos de fórmula general $\text{BOH}(\text{OR})_2$ o el ácido fenilborónico y sus derivados de fórmula general $\text{PhB}(\text{OR})_2$, por ejemplo, ácido 3,4,5-trifluorofenil borónico, ácido 3,4-difluorofenil borónico, ácido aminofenil borónico, ácido 3,5-bis (perfluorodecil)-fenilborónico, etc.

Los grupos alifáticos con el significado de los sustituyentes R1 y R pueden ser los mismos, o pueden también ser diferentes, por ejemplo, $\text{B}(\text{OCH}_3)_3$ o $\text{BOCH}_3(\text{OC}_2\text{H}_5)_2$. Los grupos aromáticos también pueden ser iguales o diferentes, por ejemplo, $\text{B}(\text{OPh})_3$ o $\text{BOPh}(\text{O}(\text{sustituido-Ph}))_2$

Los grupos aromáticos opcionalmente sustituidos con el significado de R1 y Ar pueden representar, pero sin limitarse a los mismos, grupos arilo o heteroarilo monocíclicos o bicíclicos que, en un caso dado, pueden estar sustituidos por uno o más, preferiblemente por 1-4 sustituyentes, por ejemplo, por átomos de halógeno, grupos alquilo o alcoxi, o un grupo arilo. El grupo aromático opcionalmente sustituido puede ser, por ejemplo, un grupo que contiene 6-18 átomos de carbono, preferiblemente un grupo fenilo o naftilo.

El grupo alifático puede ser de cadena lineal o ramificada o grupo cíclico, que opcionalmente puede estar sustituido por uno o más heteroátomos idénticos o diferentes. Preferiblemente, los grupos que contienen 1-18 átomos de carbono de cadena lineal o ramificada pueden ser, por ejemplo, grupos etilo, propilo, isopropilo, terc-butilo, isopentilo, octilo, decilo, y los grupos cicloalquilo pueden ser, por ejemplo, un grupo ciclohexilo.

El catalizador de boro de la presente invención está disponible comercialmente o puede prepararse mediante procedimientos conocidos obvios para un experto.

Los ésteres de ácido bórico usados en la presente invención se pueden preparar prácticamente por reacción de condensación de ácido bórico o ácidos borónicos y un alcohol adecuado o una mezcla de alcoholes en las condiciones de reacción.

En la presente invención, la cantidad de catalizador de boro (III) puede variar entre un 5 y un 100 % en moles, preferiblemente puede ser de un 10 % en moles.

La temperatura de la reacción de formación de amida de acuerdo con la presente invención es la temperatura ambiente, preferiblemente puede variar entre 25 °C y el punto de ebullición del disolvente aplicado inmiscible con agua.

De acuerdo con el procedimiento de la presente invención, se usa un ácido anhidro tipo Lewis para la reacción de cierre de anillo, que se selecciona de bromuro de hidrógeno en ácido acético o ácido metanosulfónico, preferiblemente ácido metanosulfónico.

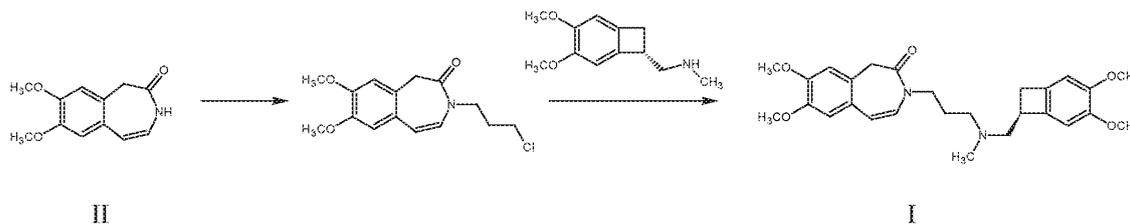
La cantidad del ácido anhidro utilizado en la reacción de cierre de anillo de acuerdo con la presente invención es de 3 a 15 veces en comparación con la cantidad de ácido 3,4-dimetoxi-fenilacético de fórmula (III), preferiblemente es de 7 veces.

De acuerdo con la presente invención, la temperatura de la reacción de cierre de anillo puede variar entre 20-50 °C, preferiblemente entre 20-25 °C.

De acuerdo con la presente invención, el rendimiento de la 7,8-dimetoxi-1,3-dihidro-benzazepin-2-ona de fórmula (II) obtenida puede variar entre 70-90 %, generalmente entre 75-85 %.

La pureza por HPLC de la 7,8-dimetoxi-1,3-dihidro-benzazepin-2-ona de fórmula (II) obtenida de acuerdo con el procedimiento descrito en la presente invención está entre 98-100 %, generalmente entre 99,0-99,5 %.

El intermediario de fórmula (II) se puede convertir en el compuesto de fórmula (I) mediante procedimientos conocidos, por ejemplo, mediante la reacción que se muestra a continuación.



Detalles adicionales de la presente invención se ilustran en los siguientes ejemplos no limitativos.

45

Ejemplo 1**Síntesis de N-(2,2-dimetoxietil)-2-(3,4-dimetoxifenil)-acetamida de fórmula (V) con ácido bórico**

5 Se calentó una mezcla agitada de 10,0 g (0,05 mol) de ácido 3,4-dimetoxi-fenilacético, 25,0 ml de tolueno, 5,89 g (0,056 mol) de aminoacetaldehído dimetilacetal y 0,31 g (0,005 mol) de ácido bórico a temperatura de reflujo y se continuó la agitación a esa temperatura durante 5 h. El agua formada en la reacción se eliminó continuamente. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se concentró. El peso del producto obtenido fue de 14,66 g.

Ejemplo 2**Síntesis de 7,8-dimetoxi-1,3-dihidro-benzazepin-2-ona de fórmula (II)**

10 Se dieron 70,0 ml de ácido metanosulfónico al residuo obtenido en el Ejemplo 1 y la mezcla de reacción se agitó a 20-25 °C durante 5 h. Una vez completada la reacción, la mezcla se vertió en 300 ml de agua. La suspensión obtenida se agitó durante 30 min, se filtró, se lavó hasta su neutralidad y se secó.

El peso de la 7,8-dimetoxi-1,3-dihidro-benzazepin-2-ona obtenida fue de 8,71 g (rendimiento 77,9 %, calculado sobre ácido 3,4-dimetoxi-fenilacético) (HPLC: 99,34 %).

15 Ejemplo 3**Síntesis de N-(2,2-dimetoxietil)-2-(3,4-dimetoxifenil)-acetamida de fórmula (V) con ácido fenilborónico**

20 Se calentó una mezcla agitada de 2,0 g (0,01 mol) de ácido 3,4-dimetoxi-fenilacético, 5,0 ml de tolueno, 1,18 g (0,011 mol) de aminoacetaldehído dimetilacetal y 0,12 g (0,001 mol) de ácido fenilborónico a temperatura de reflujo y se continuó la agitación a esa temperatura durante 2 h. El agua formada en la reacción se eliminó continuamente. Una vez completada la reacción, la mezcla se concentró.

El peso del producto obtenido fue de 3,0 g.

Ejemplo 4**Síntesis de N-(2,2-dimetoxietil)-2-(3,4-dimetoxifenil)-acetamida de fórmula (V) con borato de tributilo**

25 Se calentó una mezcla agitada de 1,0 g (5 mmol) de ácido 3,4-dimetoxi-fenilacético, 2,5 ml de tolueno, 0,59 g (5,5 mmol) de aminoacetaldehído dimetilacetal y 0,115 g (0,5 mmol) de borato de tributilo. a temperatura de reflujo y se continuó la agitación a esa temperatura durante 2 h. Una vez completada la reacción, la mezcla se concentró a presión reducida.

El peso del producto obtenido fue de 1,63 g.

Ejemplo 5

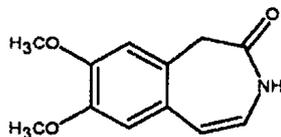
30 **Síntesis de N-(2,2-dimetoxietil)-2-(3,4-dimetoxifenil)-acetamida de fórmula (V) con dietileterato de trifluoruro de boro**

35 Se calentó una mezcla agitada de 1,0 g (5 mmol) de ácido 3,4-dimetoxi-fenilacético, 2,5 ml de tolueno, 0,59 g (5,5 mmol) de aminoacetaldehído dimetilacetal y 0,07 g (0,5 mmol) de dietileterato de trifluoruro de boro a temperatura de reflujo y se continuó la agitación a esa temperatura durante 2 h. El agua formada en la reacción se eliminó continuamente. Una vez completada la reacción, la mezcla se concentró a presión reducida.

El peso del producto obtenido fue de 1,69 g.

REIVINDICACIONES

1. Procedimiento de síntesis de 7,8-dimetoxi-1,3-dihidro-benzazepin-2-ona de fórmula (II) a partir de ácido 3,4-dimetoxi-fenilacético de fórmula (III)

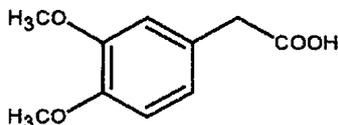


II

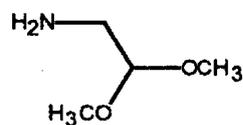
5

caracterizado por

i) hacer reaccionar el compuesto de fórmula (III) con aminoacetaldehído dimetilacetal de fórmula (IV) en un disolvente orgánico inmiscible en agua



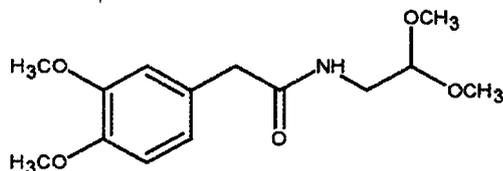
III



IV

10 en presencia de una cantidad catalítica de compuesto de boro de fórmula **BR₁R₂R₃**, en la que el significado de R₁, R₂, R₃ es, independientemente uno del otro, un grupo -OH, -OR, -OAr o un átomo de halógeno, en la que el significado de R es un grupo alifático, y Ar es un grupo aromático o heteroaromático opcionalmente sustituido que contiene átomos de O, N, S y, además, el significado de R₁ es un grupo aromático o alifático opcionalmente sustituido y R₂, R₃ tienen, independientemente uno del otro, el significado mencionado anteriormente;

15 ii) luego hacer reaccionar la N-(2,2-dimetoxietil)-2-(3,4-dimetoxifenil)-acetamida de fórmula (V) obtenida



V

con un ácido anhídrido para proporcionar el compuesto de fórmula (II), en la que el ácido anhídrido es ácido metanosulfónico o bromuro de hidrógeno en ácido acético.

20 2. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el compuesto de fórmula **BR₁R₂R₃** usado en la reacción de formación de amida es ácido bórico, ácido fenilborónico, borato de tributilo o dietileterato de trifluoruro de boro, preferiblemente ácido bórico.

3. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 2, en el que el catalizador de boro se usa en una cantidad de 5-100 % en moles.

25 4. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 3, en el que el catalizador de boro se usa en una cantidad de 10 % en moles.

5. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el disolvente inmiscible en agua utilizado en la reacción de formación de amida es tolueno o xileno, preferiblemente tolueno.

6. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el agua formada en la reacción de amidación se elimina continuamente.

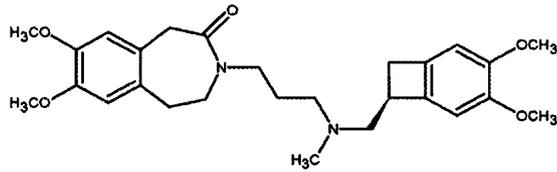
30 7. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, en el que la reacción de formación de amida se lleva a cabo a una temperatura entre 25 °C y el punto de ebullición del disolvente aplicado.

8. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el ácido anhídrido usado en la reacción de cierre de anillo es ácido metanosulfónico.

9. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, en el que la cantidad del ácido anhídrido usado en la reacción de cierre de anillo es de 3 a 15 veces en comparación con la cantidad de ácido 3,4-dimetoxi-fenilacético de fórmula (III), preferiblemente 7 veces.

10. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, en el que la reacción de cierre de anillo se lleva a cabo a una temperatura entre 20-50 °C, preferiblemente entre 20-25 °C.

11. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1 para la síntesis de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.



(I)

10

que comprende, después de i) y ii):

iii) transformar el compuesto de fórmula (II) obtenido en el compuesto de fórmula (I) o una sal de adición de ácido del mismo mediante procedimientos conocidos.