

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 717 534**

51 Int. Cl.:

C07D 277/40 (2006.01)

A61P 13/10 (2006.01)

A61K 31/426 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **14.02.2017** **E 17156130 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **02.01.2019** **EP 3360866**

54 Título: **Profármacos de Mirabegron**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
21.06.2019

73 Titular/es:

ALFRED E. TIEFENBACHER (GMBH & CO. KG)
(100.0%)
Van-der-Smissen-Strasse 1
22767 Hamburg, DE

72 Inventor/es:

STAYER, RUSLAN y
AICHER, DANIEL

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

Observaciones:

Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 717 534 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

Profármacos de Mirabegron

La presente invención se refiere a profármacos de Mirabegron y su uso en terapia.

5 Mirabegron es un agonista adrenérgico β -3 indicado para el tratamiento de la vejiga hiperactiva. Los comprimidos de liberación prolongada que contienen 25mg o 50mg de Mirabegron están disponibles comercialmente con los nombres comerciales Betmiga® y Myrbetriq®. El uso de Mirabegron para el tratamiento de la vejiga hiperactiva se describe en la patente europea EP 1559427.

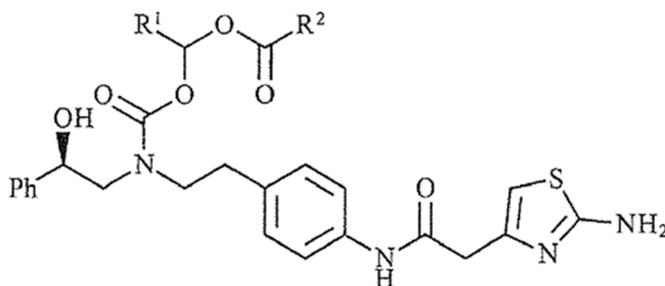
10 Inicialmente, Mirabegron fue desarrollado como un remedio para la diabetes. La patente europea EP 1028111 describe la preparación de la sal dihidrocloruro de Mirabegron (ejemplo 41) y su uso para el tratamiento de la diabetes mellitus. Según la solicitud de patente europea EP 1440969, la sal dihidrocloruro tiene una fuerte higroscopia y es inestable, lo que plantea problemas para convertir el fármaco en formas sólidas de dosificación unitaria. Como una solución a este problema, la solicitud sugiere las formas cristalinas α y β de Mirabegron (la base libre), que son mucho menos higroscópicas que la sal dihidrocloruro.

15 La base libre de Mirabegron se puede formular como un comprimido de liberación prolongada de tipo matriz estable que contiene óxido de polietileno como polímero retardante así como óxido férrico, como se describe en la patente europea EP 1205190. Sin embargo, los comprimidos disponibles comercialmente, que se preparan utilizando la técnica descrita en el documento EP 1205190, proporcionan una biodisponibilidad relativamente baja del fármaco, que es aún menor si el comprimido se toma junto con alimento. Por lo tanto, era una necesidad mejorar la biodisponibilidad oral de Mirabegron.

20 Como solución a la disminución de la biodisponibilidad oral si Mirabegron se administra junto con alimento, la solicitud de patente europea EP 2345410 sugiere un comprimido de liberación prolongada que contiene un polímero formador de hidrogel, preferiblemente óxido de polietileno, y un aditivo que asegura la penetración del agua en la composición farmacéutica. Preferiblemente, el aditivo se selecciona de polietilenglicol, polivinilpirrolidona, manitol, sorbitol, cloruro de sodio, etc. La solicitud de patente europea EP 2554168 describe un comprimido de múltiples capas que comprende una capa que contiene Mirabegron y capas que controlan la liberación, un comprimido en el que el fármaco está contenido en una formulación de gel compuesta de gomas como la goma de algarrobo y goma xantana, así como formulaciones de comprimidos del tipo de bomba osmótica. Por lo tanto, se han descrito diversas formulaciones de comprimidos en el estado de la técnica para minimizar el efecto del alimento y, por lo tanto, mejorar la biodisponibilidad oral de Mirabegron.

30 Un objetivo de la presente invención era proporcionar una composición farmacéutica que contiene Mirabegron con una biodisponibilidad oral mejorada. Este objetivo se resuelve mediante la materia objeto que se define en las reivindicaciones.

35 Se encontró que un profármaco de Mirabegron según la presente invención mejora la biodisponibilidad oral del fármaco. Por lo tanto, la presente invención se refiere a un profármaco de Mirabegron representado por la siguiente fórmula (I)



I

en donde

R^1 representa hidrógeno o un alquilo saturado o insaturado opcionalmente sustituido, y

40 R^2 representa un alquilo saturado o insaturado opcionalmente sustituido, cicloalquilo saturado o insaturado opcionalmente sustituido, (cicloalquil)alquilo saturado o insaturado opcionalmente sustituido, heterociclilo saturado o insaturado opcionalmente sustituido, (heterocicli)alquilo saturado o insaturado opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, o heteroarilo opcionalmente sustituido,

en donde el sustituyente del alquilo, cicloalquilo, (cicloalquil)alquilo, heterociclilo, (heterocicli)alquilo, arilo y heteroarilo

opcionalmente sustituido se selecciona de halógeno (F, Cl, Br o I), alcoxi C₁₋₆, preferiblemente alcoxi C₁₋₄, más preferiblemente alcoxi C₁₋₂, fenoxi, (alquilo C₁₋₄)₂ amino y fenilo,

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un solvato del mismo.

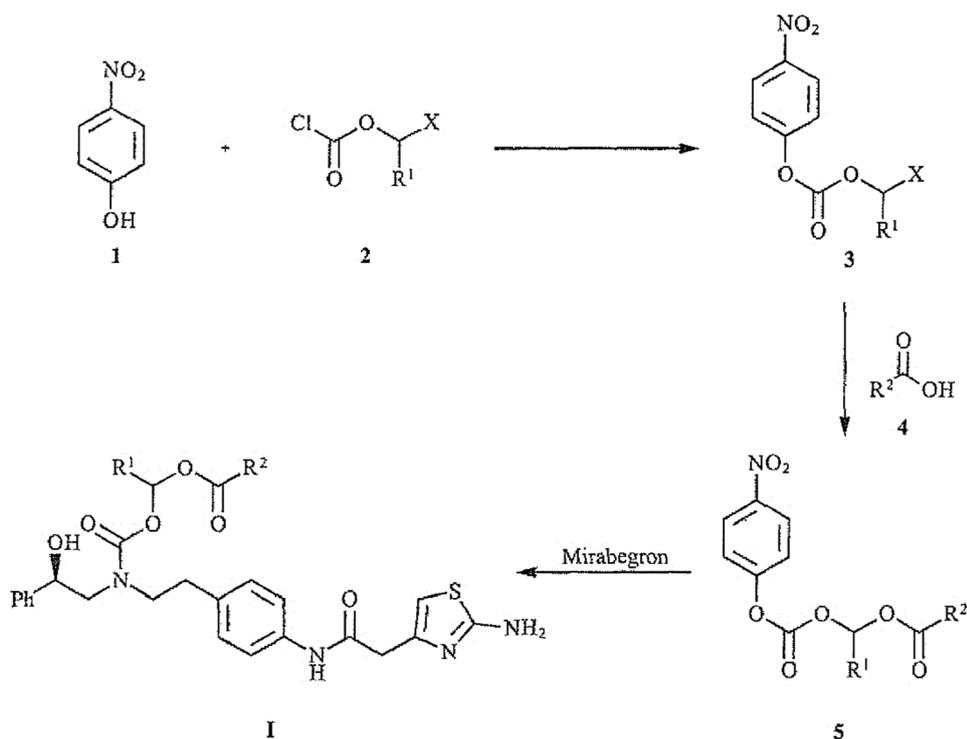
5 En el caso de que R¹ no sea hidrógeno, los profármacos de fórmula (I) se obtienen como una mezcla diastereomérica. Los diastereómeros se pueden separar utilizando HPLC o por cristalización fraccionada.

10 En los profármacos de la presente invención, se forma un carbamato con la amina secundaria de Mirabegron (el átomo N_{fenetilo}). Un profármaco es un derivado enzimáticamente reversible de un fármaco, es decir, un compuesto que, tras la introducción en el sistema biológico apropiado, revierte a la molécula precursora en virtud de la escisión enzimática. El átomo de la amina secundaria de Mirabegron se modifica como un carbamato, por lo que el grupo amino polar se enmascara y se mejora la absorción del fármaco y, por lo tanto, la biodisponibilidad oral. Sin embargo, dado que el carbamato después de la absorción necesita ser hidrolizado a ácido carbámico y al alcohol correspondiente, y dado que las tasas de hidrólisis de las aminas secundarias son muy lentas, se une un resto éster al resto carbamato en los profármacos de la presente invención para iniciar la regeneración de la amina precursora del Mirabegron mediante una hidrólisis catalizada por esterasa del resto éster. El uso de un grupo mixto éster-carbamato como elemento del profármaco se describió en el documento US 5,684,018.

20 En los profármacos de la presente invención, normalmente el grupo alquilo saturado es alquilo C₁₋₇, preferiblemente alquilo C₁₋₅, el grupo alquilo insaturado es alqueno C₂₋₇, preferiblemente alqueno C₂₋₅, el grupo cicloalquilo saturado o insaturado es cicloalquilo C₃₋₆, el grupo (cicloalquil)alquilo saturado o insaturado es (cicloalquil C₃₋₆)-alquilo C₁₋₅, el grupo heterociclilo saturado o insaturado es ciclo heterociclilo C₃₋₆, en el que 1 a 3 átomos de carbono del anillo se reemplazan por O, N o S, el grupo (heterociclil)alquilo saturado o insaturado es (ciclo heterociclilo C₃₋₆)-alquilo C₁₋₅, en el que 1 a 3 átomos de carbono del anillo se reemplazan por O, N o S, el grupo arilo es arilo C₆ o C₁₀, y el grupo heteroarilo es heteroarilo C₆ o C₁₀, en el que 1 a 3 átomos de carbono del anillo se reemplazan por O, N o S.

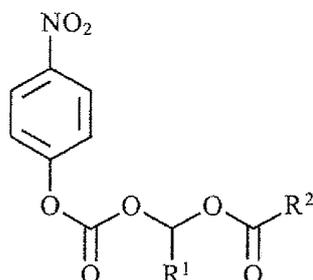
25 Es más preferido que R¹ represente hidrógeno o un alquilo saturado no sustituido, y R² representa un alquilo saturado no sustituido, o un arilo no sustituido. Por ejemplo, R¹ se puede seleccionar de hidrógeno, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo y terc-butilo, y R² se puede seleccionar de metilo, etilo, (n- o iso-)propilo, (n-, sec- o terc-) butilo, n-pentilo, 2-metilbutilo, 3-metilbutilo y fenilo. Más preferiblemente, R¹ es hidrógeno o metilo, y R² se selecciona de metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, n-pentilo y fenilo. Especialmente preferido es un profármaco en el que R¹ es metilo y R² es isopropilo (Enacarbil-N_{fenetilo}-Mirabegron). También son especialmente preferidos los profármacos en los que R¹ es hidrógeno y R² es n-pentilo (hexanoiloxi(metoxi)carbonil-N_{fenetilo}-Mirabegron) o fenilo (benzoiloxi(metoxi)carbonil-N_{fenetilo}-Mirabegron),

Los profármacos de la presente invención se pueden preparar como se indica en el siguiente esquema:



El intermedio clave del procedimiento es el carbonato mixto 5 con un resto para-nitrofenilo que reacciona con Mirabegron para producir el profármaco I modificado del N_{fenetilo}-Mirabegron. Por lo tanto, la presente invención se

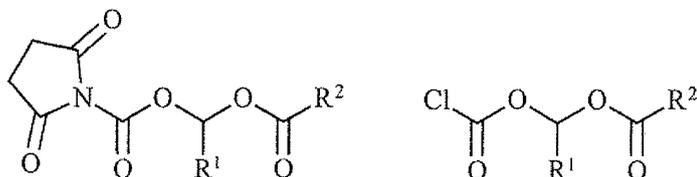
refiere a un procedimiento para preparar un profármaco de fórmula (I) que comprende la etapa de hacer reaccionar Mirabegron y un compuesto de carbonato representado por la siguiente fórmula (5)



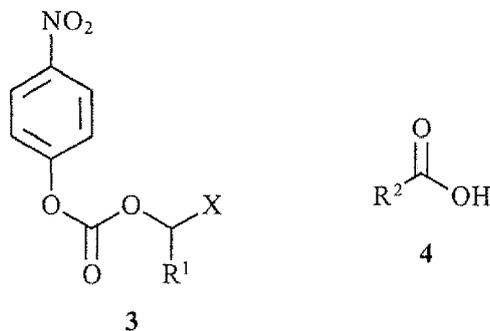
5

en donde R¹ y R² son como se define anteriormente.

- 5 Como una alternativa al carbonato mixto 5, se pueden utilizar cloroformatos y carbamatos con, p. ej., un resto de succinimida de las siguientes fórmulas:

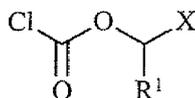


El compuesto de carbonato mixto 5 se puede preparar haciendo reaccionar un compuesto de carbonato y un ácido de las siguientes fórmulas 3 y 4



- 10 en donde R¹ y R² son como se definen anteriormente, y X es un grupo saliente, p. ej., Cl, Br, I, alquilsulfoniloxi o arilsulfoniloxi (p. ej., metanosulfoniloxi o para-tolueno-sulfoniloxi).

El compuesto de carbonato 3 se puede preparar haciendo reaccionar para-nitrofenol y un compuesto de la siguiente fórmula 2



- 15 en donde R¹ y X son como se definen anteriormente.

La presente invención se refiere además a una composición farmacéutica para administración oral que comprende un profármaco de fórmula (I). Preferiblemente, la composición farmacéutica para administración oral es un comprimido de liberación prolongada que contiene el profármaco dispersado uniformemente dentro de un polímero retardante. Preferiblemente, la matriz de liberación prolongada contiene óxido de polietileno y/o hidroxipropilmetilcelulosa como agente retardante, así como polietilenglicol. La composición farmacéutica es adecuada para el tratamiento de la vejiga hiperactiva. El profármaco de la presente invención se puede utilizar para el tratamiento de la vejiga hiperactiva.

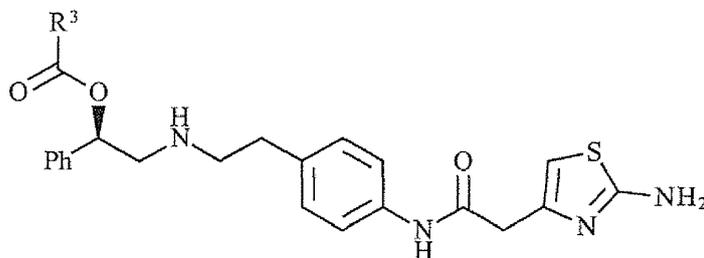
La estabilidad química de los profármacos de fórmula (I) se ensayó en fluido gástrico simulado (pH 2), fluido intestinal simulado en estado de ayuno (pH 6,5), fluido intestinal simulado en estado alimentado (pH 5,0) y en tampón fosfato (pH 7,5). No se observó escisión hidrolítica del profármaco dentro de las 48 horas bajo todas las condiciones.

5 Comparado con el compuesto precursor Mirabegron, se encontró que la T_{max} es anterior y la C_{max} es mayor después de la administración oral de Enacarbil- $N_{fenetil}$ -Mirabegron a las ratas Sprague Dawley. La vida media de este profármaco en el plasma sanguíneo de rata fue inferior a 0,5h y en el plasma sanguíneo humano fue inferior a 2,5h. Se encontró casi el 100% de escisión de la esterasa en el plasma sanguíneo de rata después de 1h, mientras que aproximadamente el 70% del profármaco se escindió en 4 horas en el plasma sanguíneo humano.

10 La vida media de benzoiloxi(metoxi)carbonil- $N_{fenetil}$ -Mirabegron en el plasma sanguíneo de rata y en el plasma sanguíneo humano fue inferior a 0,5h. Se encontró casi el 100% de escisión de la esterasa en el plasma sanguíneo de rata después de 1h, mientras que casi el 100% del profármaco se escindió en 4 horas en el plasma sanguíneo humano.

15 Por lo tanto, se podría demostrar que los profármacos de la presente invención tienen una excelente estabilidad química, es decir, no se hidrolizan durante el paso a través del tracto gastrointestinal, que se absorben más rápido que el compuesto precursor Mirabegron y que el compuesto precursor se libera fácilmente por esterasas tras la penetración a través de la barrera biológica.

Están representados otros profármacos por la siguiente fórmula (II)



II

20 en donde R^3 representa un alquilo saturado o insaturado opcionalmente sustituido, cicloalquilo saturado o insaturado opcionalmente sustituido, (cicloalquil)alquilo saturado o insaturado opcionalmente sustituido, heterociclilo saturado o insaturado opcionalmente sustituido, (heterocicli)alquilo saturado o insaturado opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, o heteroarilo opcionalmente sustituido o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un solvato del mismo.

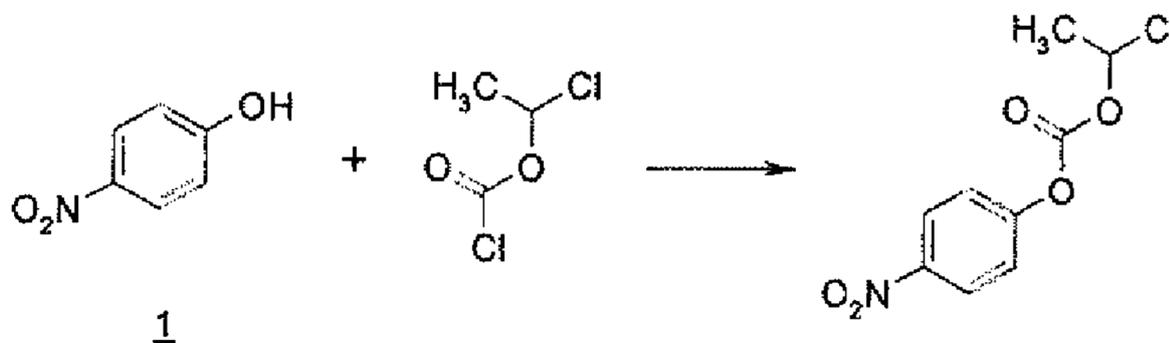
25 En los profármacos de fórmula (II), normalmente el grupo alquilo saturado es alquilo C_{1-7} , preferiblemente alquilo C_{1-5} , el grupo alquilo insaturado es alqueno C_{2-7} , preferiblemente alqueno C_{2-5} , el grupo cicloalquilo saturado o insaturado es cicloalquilo C_{3-6} , el grupo (cicloalquil)alquilo saturado o insaturado es (cicloalquil C_{3-6})-alquilo C_{1-5} , el grupo heterociclilo saturado o insaturado es ciclo heterociclilo C_{3-6} , en el que 1 a 3 átomos de carbono del anillo se reemplazan por O, N o S, el grupo (heterocicli)alquilo saturado o insaturado es (ciclo heterociclilo C_{3-6})-alquilo C_{1-5} , en el que 1 a 3 átomos de carbono del anillo se reemplazan por O, N o S, el grupo arilo es arilo C_6 o C_{10} , y el grupo heteroarilo es heteroarilo C_6 o C_{10} , en el que 1 a 3 átomos de carbono del anillo se reemplazan por O, N o S. Preferiblemente, R^3 representa un alquilo saturado no sustituido, un cicloalquilo no sustituido o un arilo no sustituido; más preferiblemente, R^3 se selecciona de metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, terc-butilo, ciclopropilo, ciclopentilo, ciclohexilo y fenilo.

35 El profármaco de fórmula (II) se puede preparar protegiendo los átomos de nitrógeno del Mirabegron, p. ej., como tris(carbamato de terc-butilo), y la reacción posterior del derivado de Mirabegron con el nitrógeno protegido con el correspondiente derivado de ácido activado (p. ej., con el cloruro de acilo respectivo) seguido de la desprotección. La invención se ilustra además por referencia a los siguientes ejemplos.

Ejemplos

Ejemplo 1. Enacarbil-N_{fenetil}-Mirabegron

Etapa a: p-nitrofenilcarbonato de 1-cloroetilo

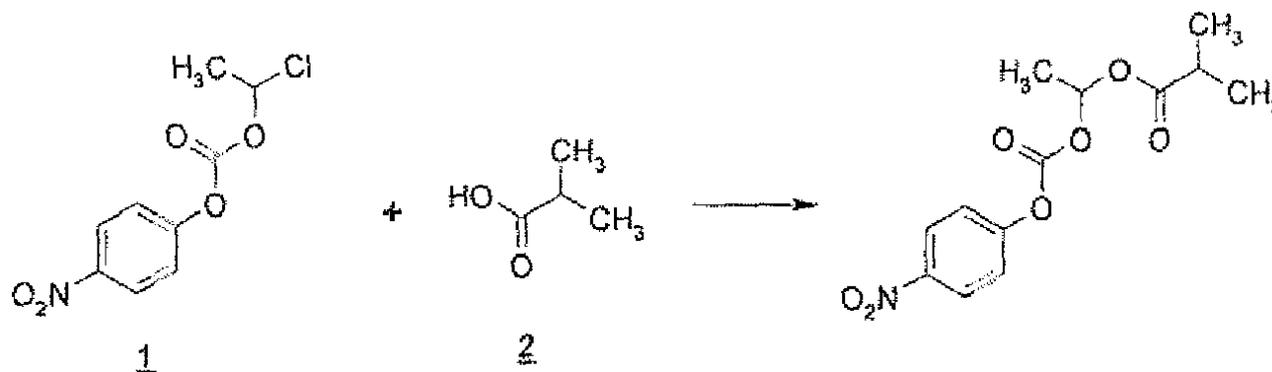


- 5 A una mezcla de reacción enfriada con hielo que contiene p-nitrofenol (1,39g, 10 mmol) y trietilamina (10 mmol) en diclorometano (50ml) se le añadió cloroformiato de 1-cloroetilo (1,2ml, 11 mmol) en 10ml de diclorometano. La mezcla se agitó a 0°C durante 30 minutos y luego a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se diluyó con agua; la capa orgánica se lavó 5-7 veces con disolución saturada de bicarbonato de sodio (hasta que el color de la capa acuosa no sea de color amarillo muy fuerte) y se secó. Después de eliminar el disolvente a presión reducida,
- 10 el residuo se disolvió en acetato de etilo, se lavó 3 veces con disolución saturada de bicarbonato de sodio, 2 veces con ácido cítrico al 10% y 2-3 veces con salmuera. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se evaporó a presión reducida para dar 2,4g (97%) del compuesto del título en forma de un sólido blanquecino.

Rendimiento:

12g (M 245,6), 48,9 mmol

- 15 Etapa b: p-nitrofenilcarbonato de isobutoxietilo



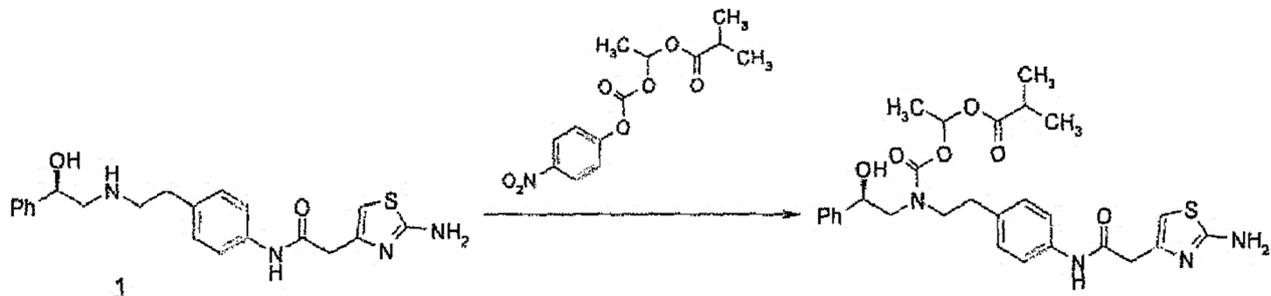
<u>1</u> M 245,6	6,0g	25,0 mmol	1,0 eq
<u>2</u> M 88,1, d 0,95	12ml	125,0 mmol	5,0 eq
Ag ₂ CO ₃ M 275,7	10g	37,5 mmol	1,5 eq
tolueno seco	125ml		

- 20 A la disolución de p-nitrofenilcarbonato de 1-cloroetilo y ácido isobutírico en tolueno, se añade carbonato de plata. La mezcla se agita a reflujo durante la noche en la oscuridad (se utiliza papel de aluminio para cubrir el equipo). La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y se filtró a través de un lecho de Celite. El filtrado se lavó 5 veces con disolución saturada de bicarbonato de sodio. Después de eliminar el disolvente a presión reducida, el residuo se disolvió en acetato de etilo, se lavó 3 veces con disolución saturada de bicarbonato de sodio y 1-2 veces con salmuera. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se evaporó a presión reducida. La sustancia aislada contiene solo el 20% del compuesto del título y el 80% de una impureza desconocida, probablemente un éster isobutírico.

Rendimiento:

5g (20% de pureza)

Etapa c: Enacarbil-N_{fenetil}-Mirabegron



<u>1</u> M 396,5	2,5g	6,3 mmol
Enacarbil-donador M 297,3	5g (20%)	3,4 mmol
NEt ₃ , M 101,2, d 0,73	1,2ml	8,6 mmol
diclorometano seco	30ml	

5

Se disolvió Mirabegron en diclorometano seco. Luego se añadieron trietilamina y el Enacarbil-donador crudo de la etapa b). Después de agitar durante 7 días, la mezcla de reacción se enfrió rápidamente con 100 ml de agua y se añadió una pequeña cantidad de disolución de hidrogenocarbonato de sodio. La capa acuosa se extrajo dos veces con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se evaporaron al vacío. La primera purificación se logró mediante HPLC preparativa: Phenomenex Luna Fenil-Hexil: MeCN/H₂O/TFA 70:30: 0,1. Se combinaron las fracciones del producto y el acetonitrilo se evaporó al vacío. Se basificó cuidadosamente la capa acuosa a pH 6 con disolución saturada de hidrogenocarbonato de sodio y luego se añadió salmuera y la capa acuosa se extrajo varias veces con acetato de etilo. La purificación adicional se logró mediante HPLC preparativa: Phenomenex Luna Fenil-Hexil: MeCN/H₂O/TFA 50:50:0,1. Se combinaron las fracciones del producto y el acetonitrilo se evaporó al vacío. Se basificó cuidadosamente la capa acuosa a pH 6 con disolución saturada de hidrogenocarbonato de sodio y luego se añadió salmuera y se extrajo la capa acuosa varias veces con acetato de etilo. El residuo se trató con dietiléter y se secó al vacío y se obtuvo un sólido blanco.

10

15

Rendimiento:

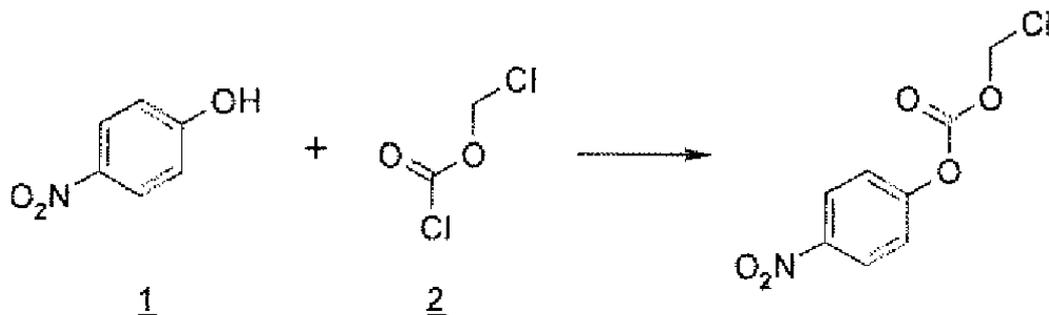
0,3g

20 Punto de fusión (p.f.): 58-62°C. MS (ESI) m/z 555,2299 (M+H)⁺.

¹H-NMR (DMSO-d₆): Figura 1 (diastereómero 1)

Ejemplo 2. Benzoiloxi(metoxi)carbonil-N_{fenetil}-Mirabegron

Etapa a: p-nitrofenilcarbonato de 1-clorometilo



<u>1</u> M 139,1	14g	100,6 mmol
<u>2</u> M 128,9, d 1,47	10ml	114,0 mmol

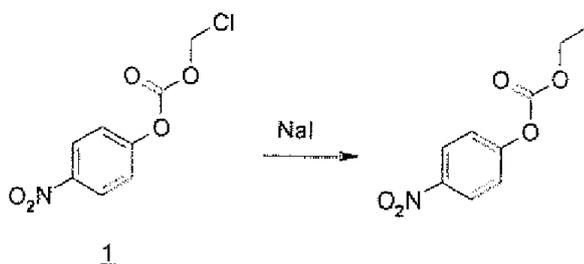
NEt₃ M 101,2, d 0,73 28ml 202,0 mmol
 THF seco 300ml

5 A una mezcla de reacción a -40°C que contiene p-nitrofenol y cloroformiato de clorometilo en tetrahidrofurano se añadió trietilamina en una porción. La mezcla se agitó a -40°C durante 30 min. El sólido se separó por filtración y el filtrado se diluyó con acetato de etilo; La capa orgánica se lavó 5 veces con una mezcla de agua, salmuera y disolución de hidrogenocarbonato de sodio. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se evaporó a presión reducida.

Rendimiento:

20g (M 231,6), 86,3 mmol, 86%, aceite amarillo

Etapla b: p-nitrofenilcarbonato de 1-yodometilo



10

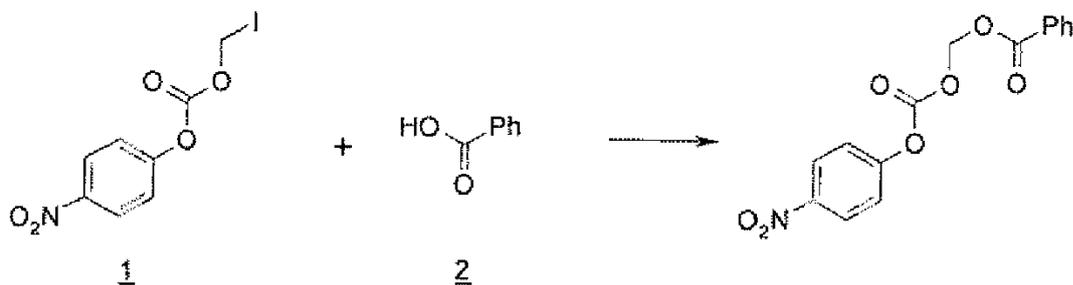
1 M 231,6	5g	21,6 mmol	1,0 eq
NaI M 149,9	3,2g	21,6 mmol	1,1 eq
acetona seca	50ml		

Se añadió NaI en una porción a una disolución de **1** en acetona, y la mezcla se agitó a 50°C durante la noche. Se evaporó el disolvente y el residuo se disolvió en dietiléter. La fase orgánica se lavó 3 veces con salmuera y se secó sobre sulfato de sodio.

15 Rendimiento:

6g (M 323,0), 18,6 mmol, 86%

Etapla c: Benzoiloxi(metoxi)carbonil-4-nitrofenol



1 M 323,0	3,3g	10,2 mmol
2 M 122,1	5,7g	46,5 mmol
AgCO ₃ M 275,7	3,9g	14,0 mmol
tolueno	50ml	

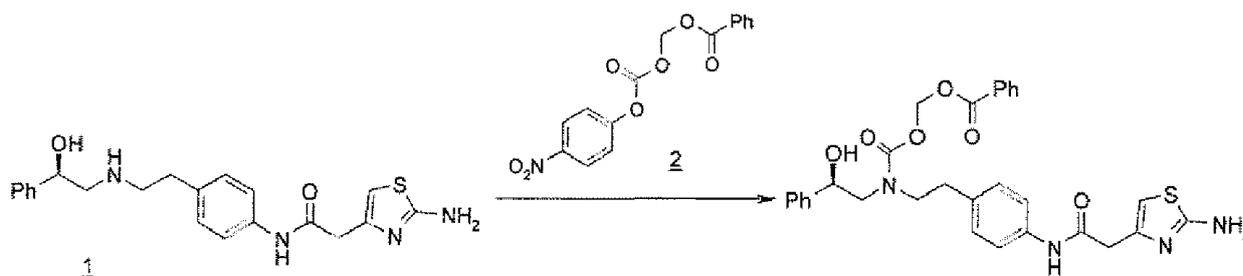
20 Se añade carbonato de plata a la disolución de **1** y **2** en tolueno. La mezcla se agita a reflujo 2h en la oscuridad (se utiliza papel de aluminio para cubrir el equipo). La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y se

filtró. El filtrado se lavó con agua y salmuera y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Después de eliminar el disolvente a presión reducida, se disolvió el residuo en dietiléter, se lavó 3 veces con disolución de bicarbonato de sodio y 1 vez con salmuera. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se evaporó a presión reducida.

Rendimiento:

5 2,8g (M 317,3), 8,8 mmol, 86%, aceite amarillo

Etapas d: Benzoiloxi(metoxi)carbonil-N_{fenetil}-Mirabegron



<u>1</u> M 396,5	3,3g	7,9 mmol
<u>2</u> M 317,3	2,5g	7,9 mmol
NEt ₃ M 101,2, d 0,73	1,1ml	7,9 mmol
diclorometano seco	60ml	

Se disolvió Mirabegron en diclorometano seco. Luego se añadieron trietilamina y benzoiloxi(metoxi)carbonil-4-nitrofenol. Después de agitar durante 2 días, la mezcla de reacción se enfrió rápidamente con 100 ml de agua y se añadió una pequeña cantidad de disolución de hidrogenocarbonato de sodio. La capa acuosa se extrajo dos veces con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se evaporaron al vacío. La primera purificación se logró mediante HPLC preparativa: Phenomenex Luna Fenil-Hexil: MeCN/H₂O/TFA 60:40:0,1. Se combinaron las fracciones del producto y el acetonitrilo se evaporó al vacío. Se basificó cuidadosamente la capa acuosa a pH 6 con disolución saturada de hidrogenocarbonato de sodio y luego se añadió salmuera y la capa acuosa se extrajo varias veces con acetato de etilo. La purificación adicional se logró mediante HPLC preparativa repetida: Phenomenex Luna Fenil-Hexil: MeCN/H₂O/TFA 60:40:0,1. Se combinaron las fracciones del producto y el acetonitrilo se evaporó al vacío. Se basificó cuidadosamente la capa acuosa a pH 6 con disolución saturada de hidrogenocarbonato de sodio y luego se añadió salmuera y se extrajo la capa acuosa varias veces con acetato de etilo. El residuo se trató con dietiléter y se secó al vacío y se obtuvo un sólido amarillo claro.

20 Rendimiento:

650 mg (M 574,7), 1,1 mmol, 14%, sólido amarillo claro.

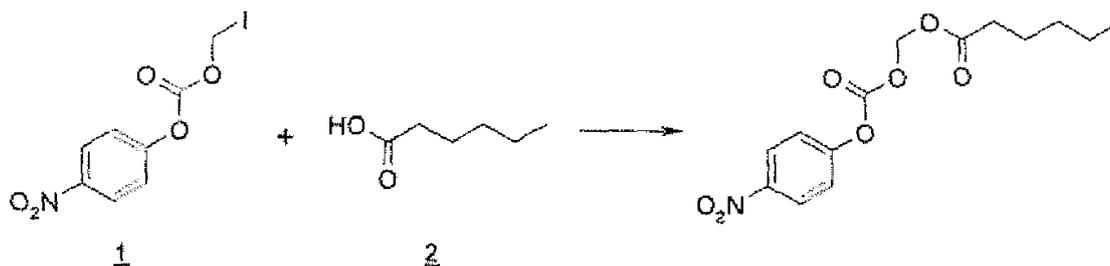
p.f.: 71-74°C. MS (ESI) m/z 575,1961 (M+H)⁺.

¹H-NMR (DMSO-d₆): Figura 2

Ejemplo 3. Hexanoiloxi(metoxicarbonil)-N_{fenetil}-Mirabegron

25 Las etapas a y b corresponden a las etapas a y b del ejemplo 2.

Etapas c: Hexanoiloxi(metoxi)carbonil-4-nitrofenol



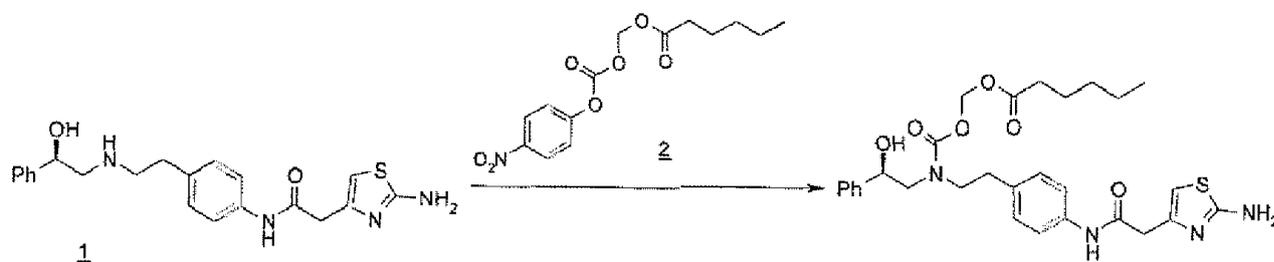
<u>1</u> M 323,0	3,0g	9,3 mmol
<u>2</u> M 116,2 d 0,93	5,8ml	46,5 mmol
AgCO ₃ M 275,7	3,9g	14,0 mmol
tolueno	50ml	

5 Se añade carbonato de plata a la disolución de 1 y 2 en tolueno. La mezcla se agita a reflujo 2h en la oscuridad (se utiliza papel de aluminio para cubrir el equipo). La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se lavó con agua y salmuera y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Después de eliminar el disolvente a presión reducida, el residuo se disolvió en dietiléter, se lavó 3 veces con disolución de bicarbonato de sodio y 1 vez con salmuera. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se evaporó a presión reducida.

Rendimiento:

3,5g (M 311,3), 8,4 mmol, 90%, aceite amarillo

Etapa d: Hexanoiloxi(metoxicarbonil)-N_{fenetil}-Mirabegron



10

<u>1</u> M 396,5	3,3g	8,4 mmol
<u>2</u> M 311,3	2,6g	8,4 mmol
NEt ₃ M 101,2, d 0,73	1,2ml	8,4 mmol
diclorometano seco	60ml	

15

20

Se disolvió Mirabegron en diclorometano seco. Luego se añadieron trietilamina y hexanoiloxi(metoxi)carbonil-4-nitrofenol. Después de agitar durante 2 días, la mezcla de reacción se enfrió rápidamente con 100 ml de agua y se añadió una pequeña cantidad de disolución de hidrogenocarbonato de sodio. La capa acuosa se extrajo dos veces con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se evaporaron al vacío. La primera purificación se logró mediante HPLC preparativa: Phenomenex Luna Fenil-Hexil: MeCN/H₂O/TFA 60:40:0,1. Se combinaron las fracciones del producto y el acetonitrilo se evaporó al vacío. Se basificó cuidadosamente la capa acuosa a pH 6 con disolución saturada de hidrogenocarbonato de sodio y luego se añadió salmuera y la capa acuosa se extrajo varias veces con acetato de etilo. La purificación adicional se logró mediante HPLC preparativa repetida: Phenomenex Luna Fenil-Hexil: MeCN/H₂O/TFA 60:40:0,1. Se combinaron las fracciones del producto y el acetonitrilo se evaporó al vacío. Se basificó cuidadosamente la capa acuosa a pH 6 con disolución saturada de hidrogenocarbonato de sodio y luego se añadió salmuera y la capa acuosa se extrajo varias veces con acetato de etilo. El residuo se trató con dietiléter y se secó al vacío y se obtuvo un sólido blanco.

Rendimiento:

25

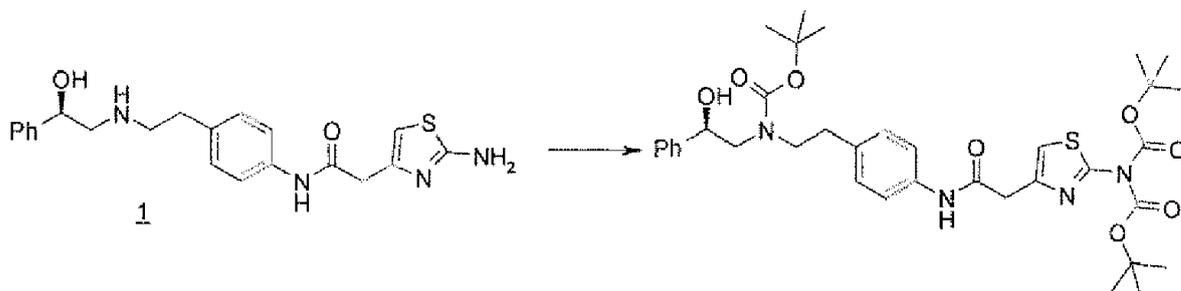
200 mg (M 568,7), 0,35 mmol, 4%, sólido blanco

p.f.: 58-63°C. MS (ESI) m/z 569,2412 (M+H)⁺.

¹H-NMR (DMSO-d₆): Figura 3

Ejemplo de referencia 4. O-Pivaloil-Mirabegron

Etapa a: N,N',N'-Mirabegron-tris(t-butilcarbamato)



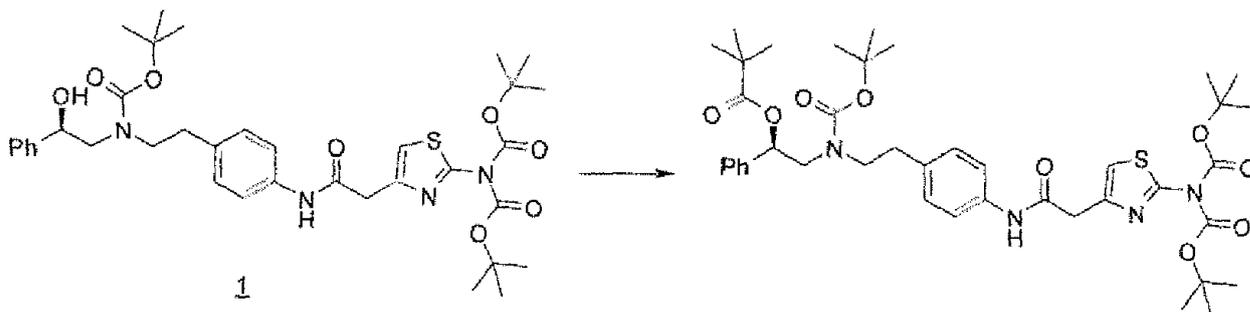
<u>1</u> M 396,5	30,0g	75,6 mmol	1,0 eq
Boc ₂ O, M 218,3	50,0g	226,8 mmol	3,0 eq
NEt ₃ , M 101,2, d 0,73	31,4ml	226,8 mmol	2,5 eq
DMAP	100mg		
diclorometano seco	500ml		

- 5 Se disolvió Mirabegron en diclorometano seco. Luego se añadieron trietilamina y Boc₂O. Se añadió DMAP y la reacción se agitó durante la noche. Se añadió Boc₂O y NEt₃ adicional y la mezcla se agitó una noche más. La mezcla de reacción se enfrió rápidamente con 500 ml de agua y se añadió salmuera. La capa acuosa se extrajo dos veces con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se evaporaron al vacío. La purificación se logró mediante cromatografía en columna repetida: gel de sílice: cloroformo/metanol 97,5:2,5.

10 Rendimiento:

17g (M 696,9), 24,4 mmol

Etapa b: O-pivaloil-N,N' N'-Mirabegron-tris(t-butilcarbamato)



<u>1</u> M 696,8	4,5g	6,5 mmol
Piv-Cl, M 120,6, d 1,0	1,6ml	12,9 mmol
NEt ₃ , M 101,2, d 0,73	1,8ml	12,9 mmol
DMAP	50mg	
diclorometano seco	100ml	

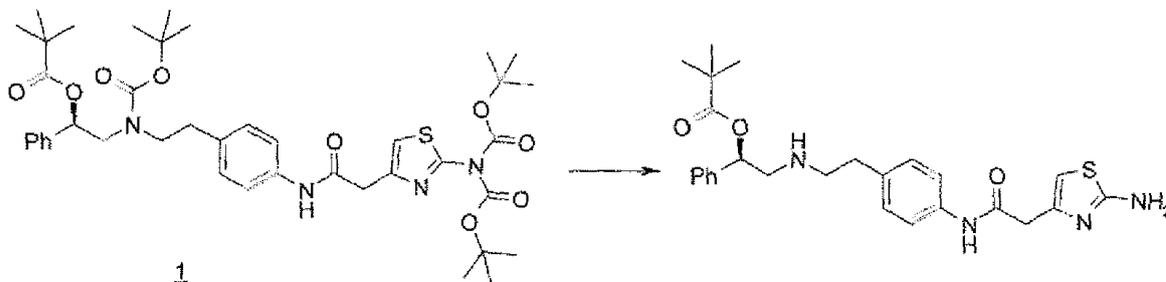
- 15 Se disolvió 1 en diclorometano seco. Luego se añadieron trietilamina, cloruro de pivaloilo y DMAP y la reacción se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió rápidamente con 100 ml de agua y se añadió salmuera. La capa acuosa se extrajo dos veces con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se evaporaron al vacío. La purificación se logró mediante HPLC preparativa: Phenomenex Luna Fenil-Hexil: MeCN/H₂O/TFA 85:15:0,1. Se basificó cuidadosamente la capa acuosa a pH 6 con disolución saturada de hidrogenocarbonato de sodio y el

acetonitrilo se eliminó al vacío. Luego se añadió salmuera y la capa acuosa se extrajo varias veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y se evaporaron al vacío.

Rendimiento:

1,6g (M 781,0), 2,1 mmol

5 Etapa c: O-Pivaloil-Mirabegron



1 M 781,0	1,6g	2,05 mmol
TFA	4ml	
diclorometano seco	50ml	

Se disolvió **1** en diclorometano seco. Luego se añadieron 2,0ml de TFA y la mezcla se agitó durante la noche. Se añadieron 2,0ml de TFA y la mezcla se agitó una noche más. Se añadió agua y la mezcla se neutralizó con disolución saturada de hidrogenocarbonato de sodio. La capa acuosa se extrajo dos veces con diclorometano y dos veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y se evaporaron al vacío. La purificación adicional se logró mediante HPLC preparativa: Phenomenex Luna Fenil-Hexil: MeCN/H₂O/TFA 40:60:0,1. Se basificó cuidadosamente la capa acuosa a pH 6 con disolución saturada de hidrogenocarbonato de sodio y el acetonitrilo se eliminó al vacío. Luego se añadió salmuera y la capa acuosa se extrajo varias veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y se evaporaron al vacío. El residuo oleoso se trató con dietiléter y se secó al vacío y se obtuvo una espuma blanca.

Rendimiento:

0,5g (M 480,6), 1,05 mmol

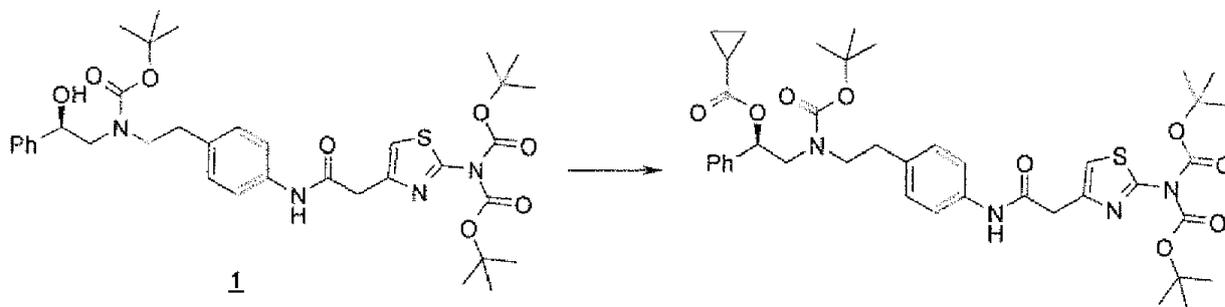
p.f.: 48-50°C. MS (ESI) m/z 481,2227 (M+H)⁺.

20 ¹H-NMR (DMSO-d₆): Figura 4

Ejemplo de referencia 5. O-ciclopropanoil-Mirabegron

La etapa a corresponde a la etapa a del ejemplo 4.

Etapa b: O-ciclopropanoil-N,N',N'-Mirabegron-tris(t-butilcarbamato)



1 M 696,7	9,5g	13,6 mmol
Cp-Cl, M 104,5, d 1,15	2x1,2 ml	2x13,6 mmol
NEt ₃ , M 101,2, d 0,73	2x1,8 ml	2x13,6 mmol

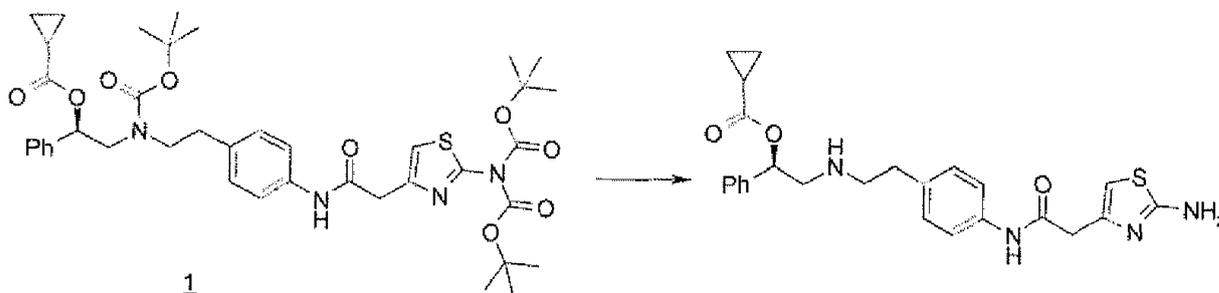
DMAP 50mg
diclorometano seco 100ml

5 Se disolvió 1 en diclorometano seco. Luego se añadieron trietilamina, cloruro de ciclopropanoilo (Cp-Cl) y DMAP y la reacción se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió rápidamente con 100 ml de agua y se añadió salmuera. La capa acuosa se extrajo dos veces con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se evaporaron al vacío. La purificación se logró mediante HPLC preparativa repetida: Phenomenex Luna Fenil-Hexil: MeCN/H₂O/TFA 80:20:0,1. Se basificó cuidadosamente la capa acuosa a pH 6 con disolución saturada de hidrogenocarbonato de sodio y el acetonitrilo se eliminó al vacío. Luego se añadió salmuera y la capa acuosa se extrajo varias veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y se evaporaron al vacío.

Rendimiento:

10 3,5g (M 764.9), 4,6 mmol

Etapa c: O-ciclopropanoil-Mirabegron



1 M 764,9 3,5g 4,6 mmol
TFA 3x1,5 ml
diclorometano seco 50ml

15 Se disolvió 1 en diclorometano seco. Luego se añadieron 1,5ml de TFA y la mezcla se agitó durante la noche. Luego se añadieron 1,5ml de TFA y una vez más 1,5ml de TFA y la mezcla se agitó una noche más. Se añadió agua y la mezcla se neutralizó con disolución saturada de hidrogenocarbonato de sodio. La capa acuosa se extrajo dos veces con diclorometano y dos veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y se evaporaron al vacío. Se logró una purificación adicional mediante HPLC preparativa repetida: Phenomenex Luna Fenil-Hexil: MeCN/H₂O/TFA 30:70:0,1. Se basificó cuidadosamente la capa acuosa a pH 6 con disolución saturada de hidrogenocarbonato de sodio y el acetonitrilo se eliminó al vacío. Luego se añadió salmuera y la capa acuosa se extrajo varias veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y se evaporaron al vacío. El residuo se trató con dietiléter y se secó al vacío y se obtuvo un sólido blanco.

Rendimiento:

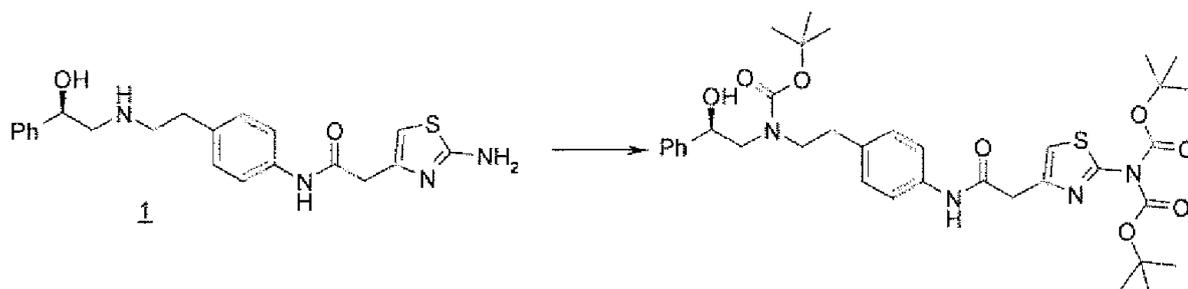
0,2g (M 464,6), 0,43 mmol

25 p.f.: 44-47°C. MS (ESI) m/z 465,1917 (M+H)⁺.

¹H-NMR (DMSO-d₆): Figura 5

Ejemplo de referencia 6. O-benzoil-Mirabegron

Etapa a: N,N',N'-Mirabegron-tris(t-butilcarbamato)



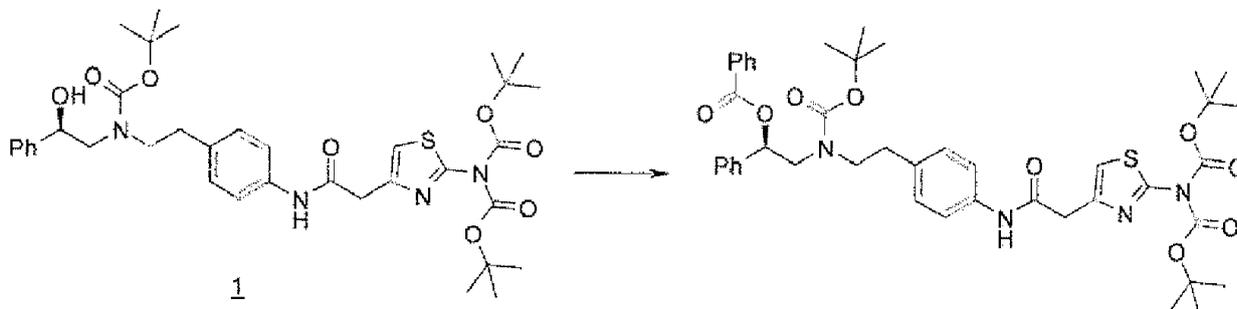
<u>1</u> M 396,5	15,0g	37,8 mmol
Boc ₂ O, M 218,3	25,0g + 12,5g	171,8 mmol
NEt ₃ , M 101,2, d 0,73	15,7ml	113,4 mmol
DMAP	50mg	
diclorometano seco	250ml	

5 Se disolvió Mirabegron en diclorometano seco. Luego se añadieron trietilamina y Boc₂O. Se añadió DMAP y la reacción se agitó durante la noche. Se añadió Boc₂O adicional y la mezcla se agitó una noche más. La mezcla de reacción se enfrió rápidamente con 500 ml de agua y se añadió salmuera. La capa acuosa se extrajo dos veces con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se evaporaron al vacío. La purificación se logró mediante cromatografía en columna repetida: gel de sílice: tolueno/acetato de etilo 1: 1.

Rendimiento:

13,7g (M 696,9), 19,7 mmol

10 Etapa b: O-benzoil-N,N',N'-Mirabegron-tris(t-butylcarbamato)



<u>1</u> M 696,8	10,0g	14,4 mmol
Cloruro de benzoilo, M 140,6	3,3ml	28,7 mmol
NEt ₃ , M 101,2, d 0,73	4,0ml	28,7 mmol
DMAP	50mg	
diclorometano seco	150ml	

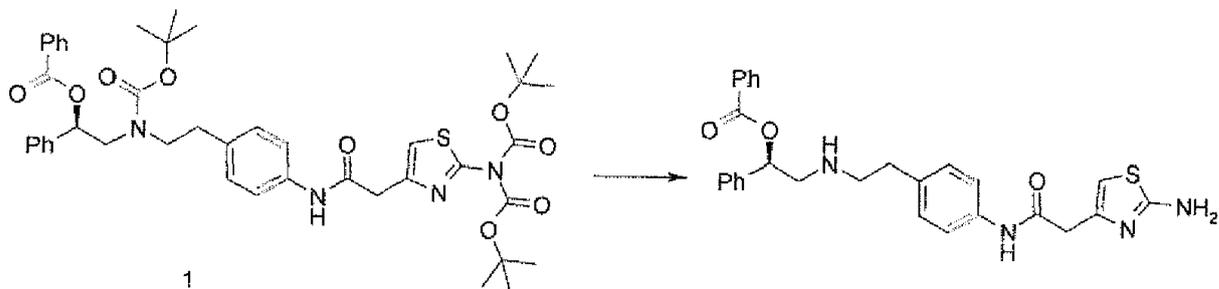
15 Se disolvió 1 en diclorometano seco. Luego se añadieron trietilamina, cloruro de benzoilo y DMAP y la reacción se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió rápidamente con 100 ml de agua y se añadió salmuera. La capa acuosa se extrajo dos veces con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se evaporaron al vacío. La purificación se logró mediante HPLC preparativa: Phenomenex Luna Fenil-Hexil: MeCN/H₂O/TFA 85:15:0,1. El acetonitrilo se eliminó al vacío y se basificó cuidadosamente la capa acuosa a pH 6 con disolución saturada de hidrogenocarbonato de sodio. Luego se añadió salmuera y la capa acuosa se extrajo varias veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y se evaporaron al vacío.

20

Rendimiento:

8,0g (M 801,0), 10,0 mmol

Etapa c: O-Benzoil-Mirabegron



<u>1</u> M 801,0	5,0g	6,2 mmol
TFA	8ml	
diclorometano seco	100ml	

5

Se disolvió 1 en diclorometano seco. Luego se añadieron 4,0 ml de TFA y la mezcla se agitó durante la noche. Se añadieron 2,0 ml de TFA y la mezcla se agitó una noche más. Se añadieron 2,0 ml de TFA y la mezcla se agitó una noche más. El disolvente y el TFA se eliminaron al vacío. La purificación adicional se logró mediante HPLC preparativa: Phenomenex Luna Fenil-Hexil: MeCN/H₂O/TFA 30:70:0,1. El acetonitrilo se eliminó al vacío. Luego se añadió salmuera y disolución de hidrogenocarbonato de sodio y la capa acuosa se extrajo varias veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y se evaporaron al vacío. El residuo se trató con dietiléter y se secó al vacío y se obtuvo una espuma blanca.

10

Rendimiento:

1,1g (M 500,6), 2,2 mmol

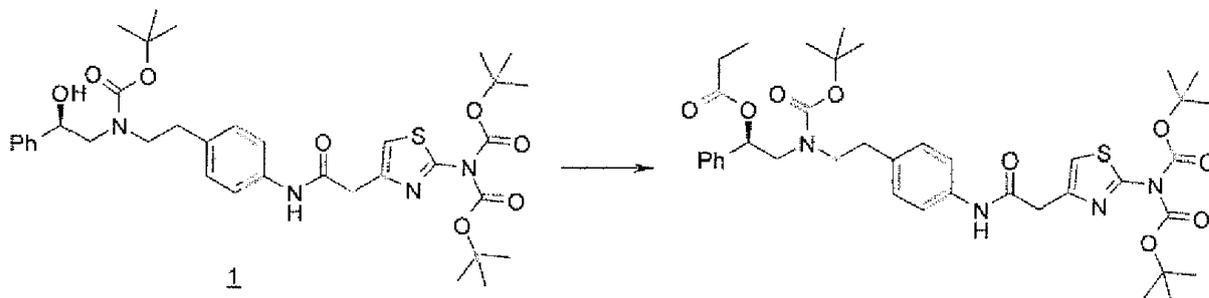
15 p.f.: 59-64°C. MS (ESI) m/z 501,1962 (M+H)⁺.

¹H-NMR (DMSO-d₆): Figura 6

Ejemplo de referencia 7. Trifluoroacetato de O-propanoil-Mirabegron

La etapa a corresponde a la etapa a del ejemplo 6.

Etapa b: O-propanoil-N,N',N'-Mirabegron-tris(t-butylcarbamato)



20

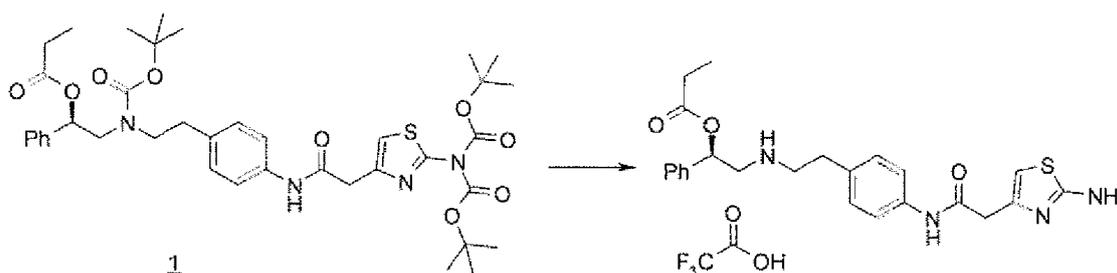
<u>1</u> M 696,8	10,0g	14,4 mmol
Cloruro de propanoílo, M 92,5, d 1,06	1,6ml	18,6 mmol
NEt ₃ , M 101,2, d 0,73	2,6ml	18,6 mmol
DMAP	25mg	
diclorometano seco	200ml	

- 5 Se disolvió **1** en diclorometano seco. Luego se añadieron trietilamina, cloruro de propanoilo y DMAP y la reacción se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió rápidamente con 100 ml de agua y se añadió salmuera. La capa acuosa se extrajo dos veces con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se evaporaron al vacío. La purificación se logró mediante HPLC preparativa: Phenomenex Luna Fenil-Hexil: MeCN/H₂O/TFA 85:15:0,1. El acetonitrilo se eliminó al vacío y se basificó cuidadosamente la capa acuosa a pH 6 con disolución saturada de hidrogenocarbonato de sodio. Luego se añadió salmuera y la capa acuosa se extrajo varias veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y se evaporaron al vacío.

Rendimiento:

4,2g (M 752,9), 5,6 mmol

- 10 Etapa c: Trifluoroacetato de O-propanoil-Mirabegron



1 M 752,9	4,2g	5,6 mmol
TFA	8ml	
diclorometano seco	100ml	

- 15 Se disolvió **1** en diclorometano seco. Luego se añadieron 4,0 ml de TFA y la mezcla se agitó durante la noche. Se añadieron 2,0 ml de TFA y la mezcla se agitó una noche más. Se añadieron 2,0 ml de TFA y la mezcla se agitó una noche más. El disolvente y el TFA se eliminaron al vacío. La purificación adicional se logró mediante HPLC preparativa: Phenomenex Luna Fenil-Hexil: MeCN/H₂O/TFA 30:70:0,1. Se eliminó el acetonitrilo al vacío. Luego se añadió salmuera y disolución de hidrogenocarbonato de sodio y la capa acuosa se extrajo varias veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y se evaporaron al vacío. El residuo se trató con dietiléter y se secó al vacío (descomposición; la pureza por HPLC es del 80%).
- 20 La purificación se logró una vez más mediante HPLC preparativa: Phenomenex Luna Fenil-Hexil: MeCN/H₂O/TFA 30:70:0,1. El acetonitrilo se eliminó al vacío. El residuo acuoso se liofilizó y se obtuvieron cristales blancos.

Rendimiento:

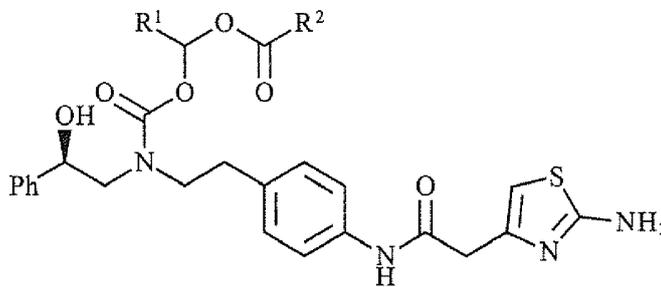
1,0g (M 566,6)

p.f.: 70-75°C. MS (ESI) m/z 453,1957 (M-(CF₃)₃COOH+H)⁺.

- 25 ¹H-NMR (DMSO-d₆): Figura 7

REIVINDICACIONES

1. Un profármaco de Mirabegron representado por la siguiente fórmula (I)



I

5 en donde

-R¹ representa hidrógeno o un alquilo saturado o insaturado opcionalmente sustituido, y

-R² representa un alquilo saturado o insaturado opcionalmente sustituido, cicloalquilo saturado o insaturado opcionalmente sustituido, (cicloalquil)alquilo saturado o insaturado opcionalmente sustituido, heterociclilo saturado o insaturado opcionalmente sustituido, (heterocicli)alquilo saturado o insaturado opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, o heteroarilo opcionalmente sustituido,

en donde el sustituyente del alquilo, cicloalquilo, (cicloalquil)alquilo, heterociclilo, (heterocicli)alquilo, arilo y heteroarilo opcionalmente sustituido se selecciona de halógeno (F, Cl, Br o I), alcoxi C₁₋₆, preferiblemente alcoxi C₁₋₄, más preferiblemente alcoxi C₁₋₂, fenoxi, (alquilo C₁₋₄)₂ amino y fenilo,

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un solvato del mismo.

15 2. Profármaco según la reivindicación 1, en donde

el grupo alquilo saturado es alquilo C₁₋₇, preferiblemente alquilo C₁₋₅, el grupo alquilo insaturado es alquenilo C₂₋₇, preferiblemente alquenilo C₂₋₅, el grupo cicloalquilo saturado o insaturado es cicloalquilo C₃₋₆, el grupo (cicloalquil)alquilo saturado o insaturado es (cicloalquil C₃₋₆)-alquilo C₁₋₅, el grupo heterociclilo saturado o insaturado es ciclo heterociclilo C₃₋₆, en el que 1 a 3 átomos de carbono del anillo están reemplazados por O, N o S, el grupo (heterocicli)alquilo saturado o insaturado es (ciclo heterociclilo C₃₋₆)-alquilo C₁₋₅, en el que 1 a 3 átomos de carbono del anillo se reemplazan por O, N o S, el grupo arilo es arilo C₆ o C₁₀, y el grupo heteroarilo es heteroarilo C₆ o C₁₀, en el que 1 a 3 átomos de carbono del anillo se reemplazan por O, N o S.

3. Profármaco según la reivindicación 1 ó 2, en donde

-R¹ representa hidrógeno o un alquilo saturado no sustituido, y

25 -R² representa un alquilo saturado no sustituido, o un arilo no sustituido.

4. Profármaco según la reivindicación 3, en donde

-R¹ se selecciona de hidrógeno, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo y terc-butilo, y

-R² se selecciona de metilo, etilo, (n- o iso-)propilo, (n-, sec- o terc-)butilo, n-pentilo, 2-metilbutilo, 3-metilbutilo y fenilo.

5. Profármaco según la reivindicación 4, en donde

30 -R¹ es hidrógeno o metilo, y

-R² se selecciona de metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, n-pentilo y fenilo.

6. Profármaco según la reivindicación 5, en donde

-R¹ es metilo, y

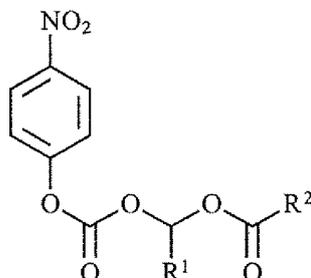
-R² es iso-propilo.

35 7. Profármaco según la reivindicación 5, en donde

-R¹ es hidrógeno, y

-R² es n-pentilo o fenilo.

- 5 8. Un procedimiento para preparar un profármaco según una cualquiera de las reivindicaciones 1-7, en donde el procedimiento comprende la etapa de hacer reaccionar Mirabegron y un compuesto de carbonato representado por la siguiente fórmula (5)

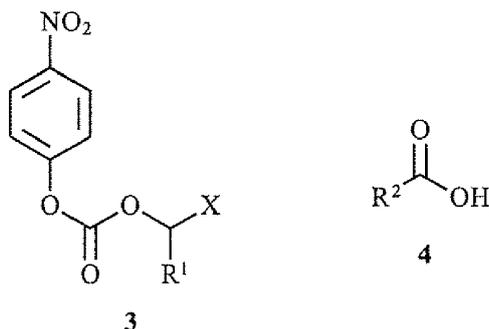


5

en donde R¹ y R² son como se define anteriormente.

9. El procedimiento según la reivindicación 8, en donde el compuesto de carbonato 5 se prepara haciendo reaccionar un compuesto de carbonato y un ácido de las siguientes fórmulas 3 y 4.

10

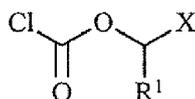


3

4

en donde R¹ y R² son como se definen anteriormente, y X es un grupo saliente, p. ej., Cl, Br, I, alquilsulfoniloxi o arilsulfoniloxi.

- 15 10. El procedimiento según la reivindicación 9, en donde el compuesto de carbonato 3 se prepara haciendo reaccionar p-nitrofenol y un compuesto de la siguiente fórmula 2



2

en donde R¹ y X son como se define anteriormente.

- 20 11. Una composición farmacéutica para administración oral que comprende un profármaco según una cualquiera de las reivindicaciones 1-7.

12. Una composición farmacéutica según la reivindicación 11 para su uso en un método tratar la vejiga hiperactiva.

13. Un profármaco según una cualquiera de las reivindicaciones 1-7 para su uso en un método para tratar la vejiga hiperactiva.

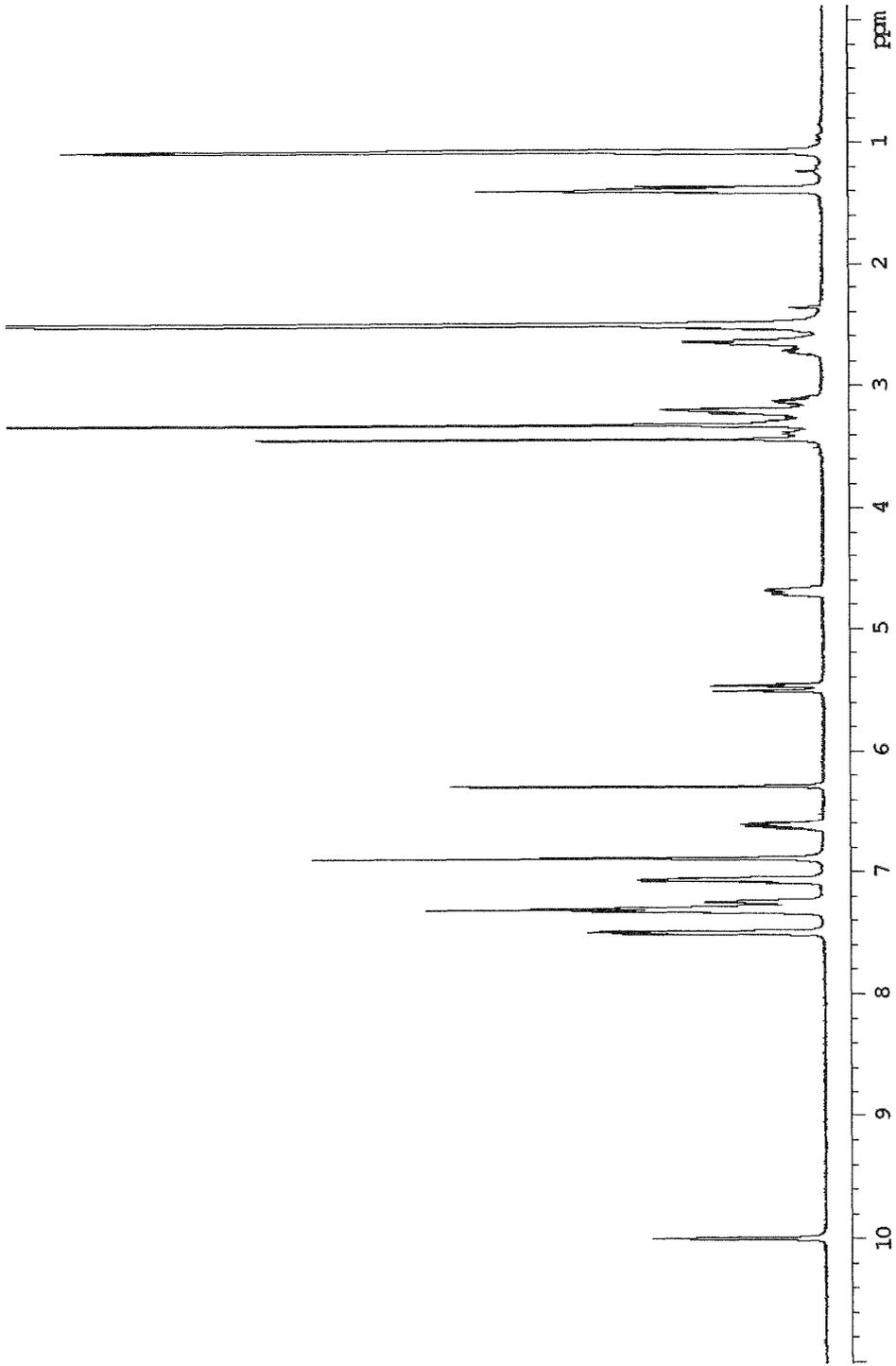


Fig. 1

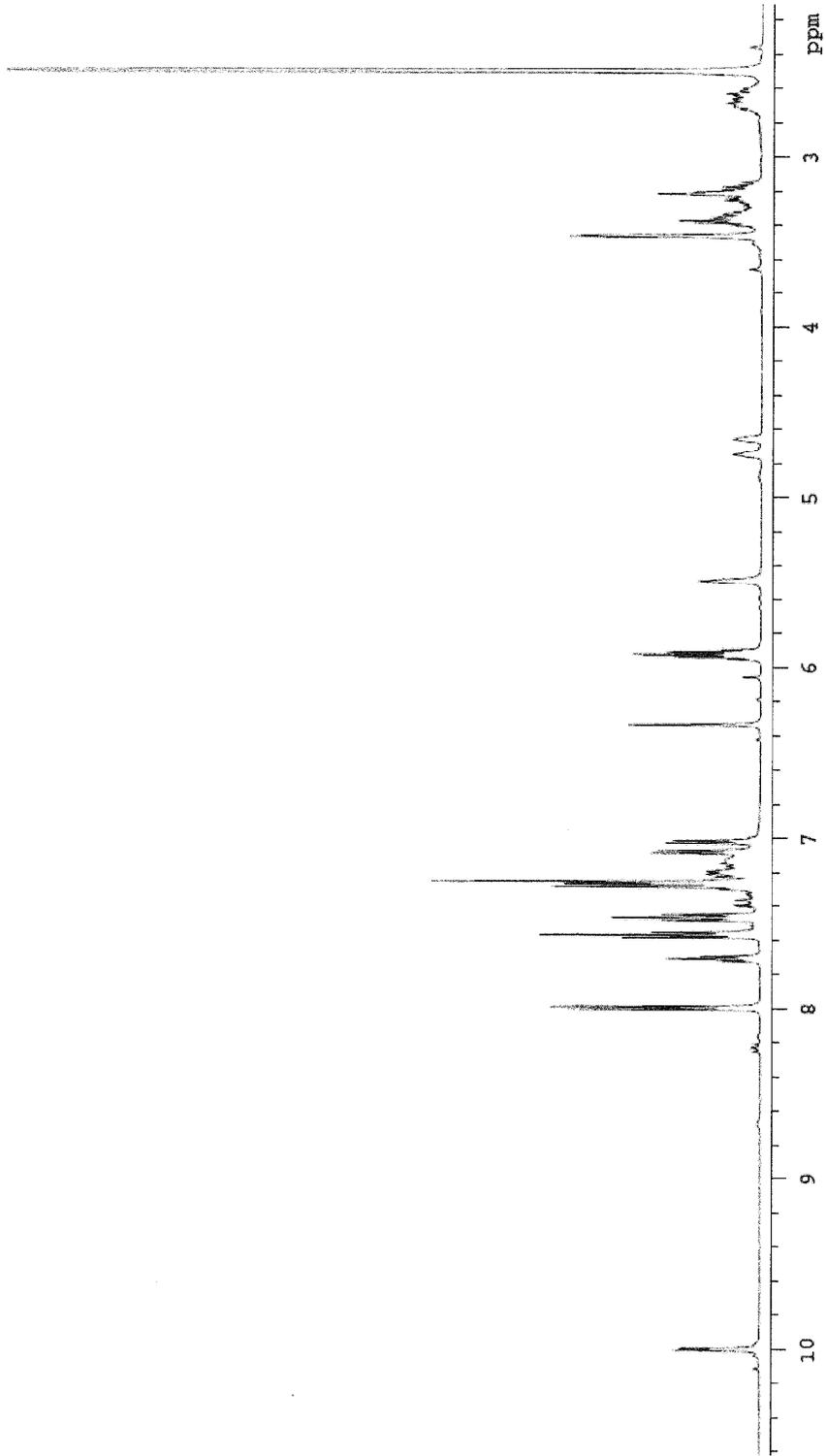


Fig. 2

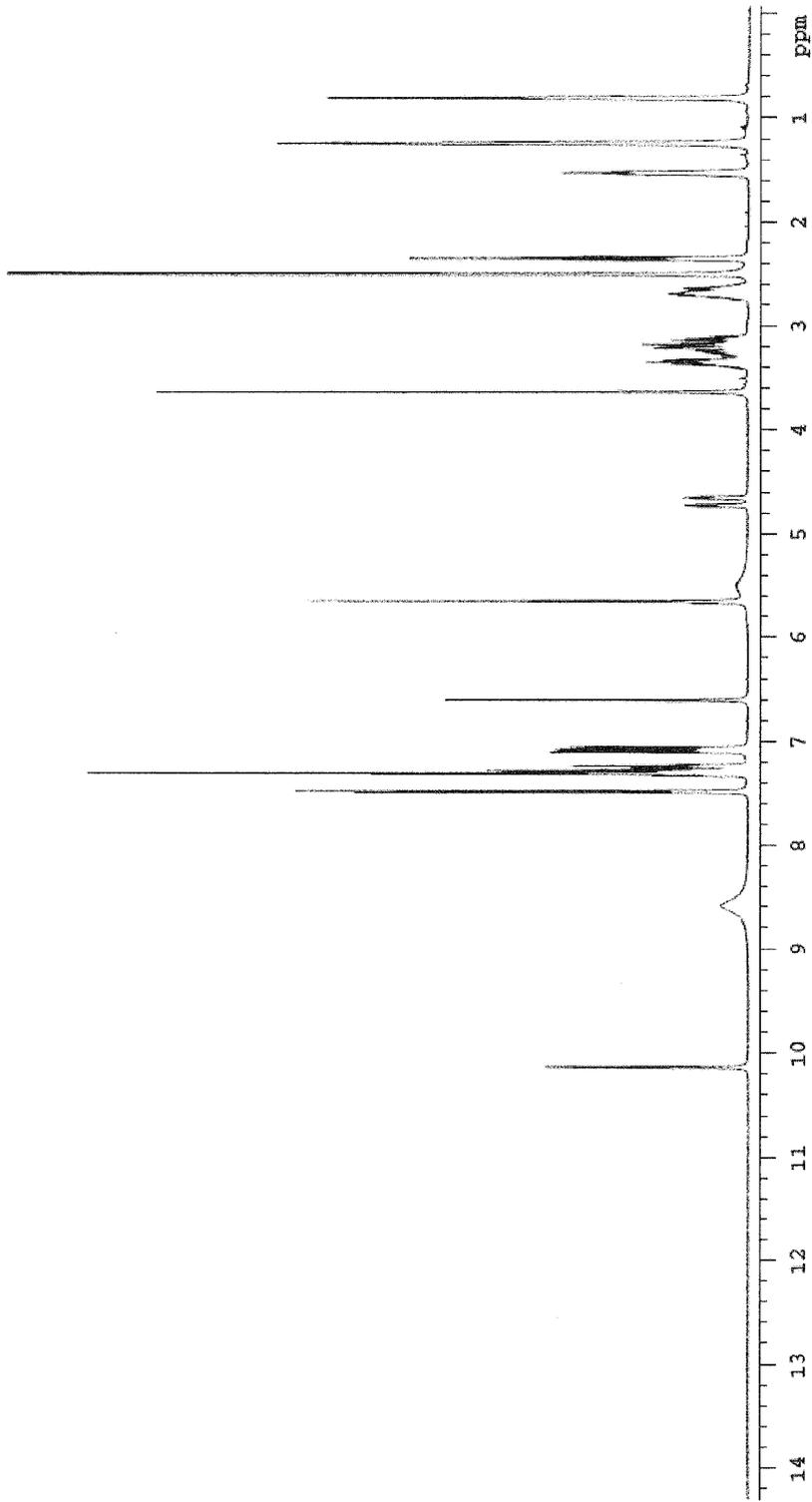


Fig. 3

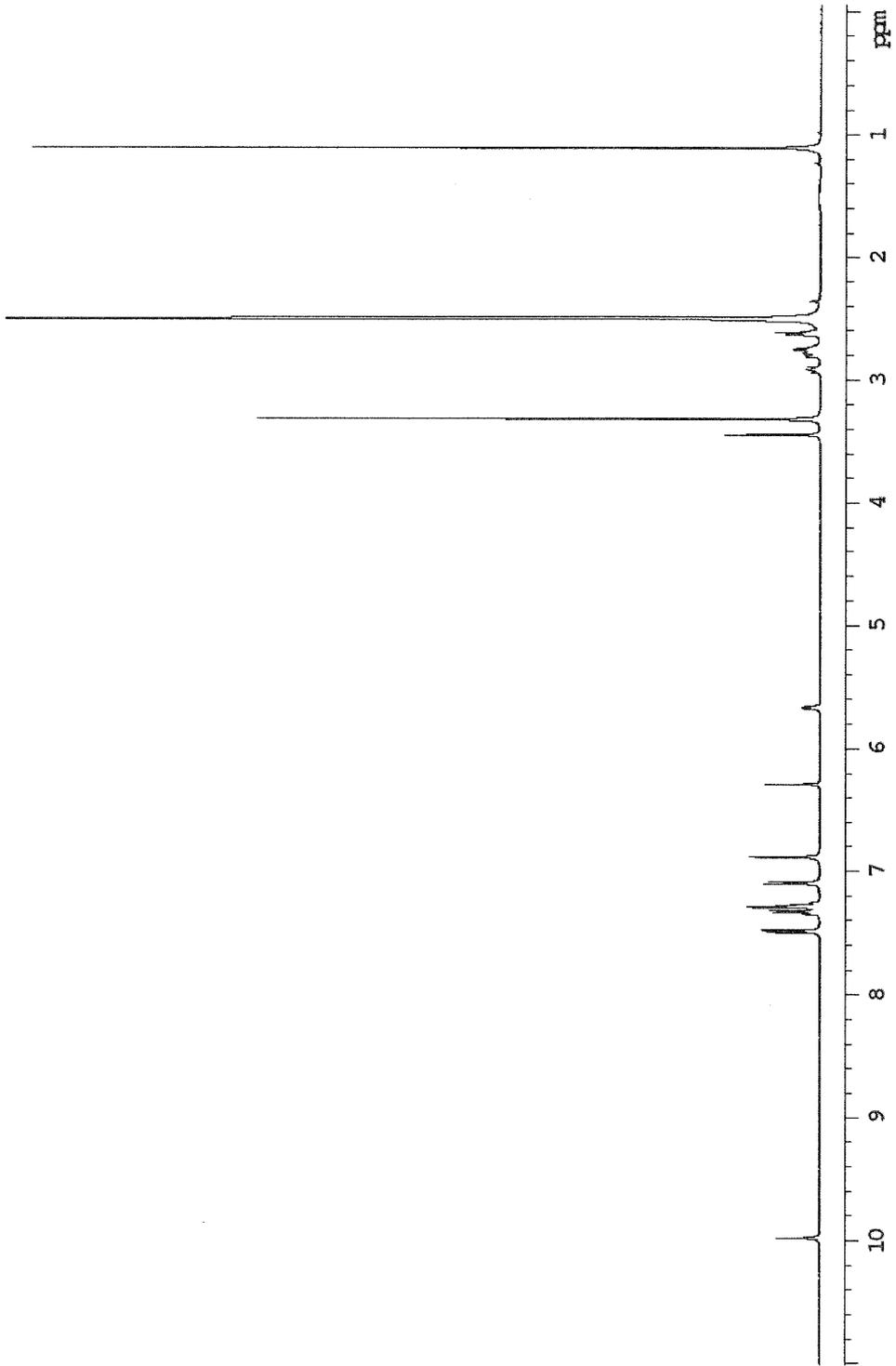


Fig. 4

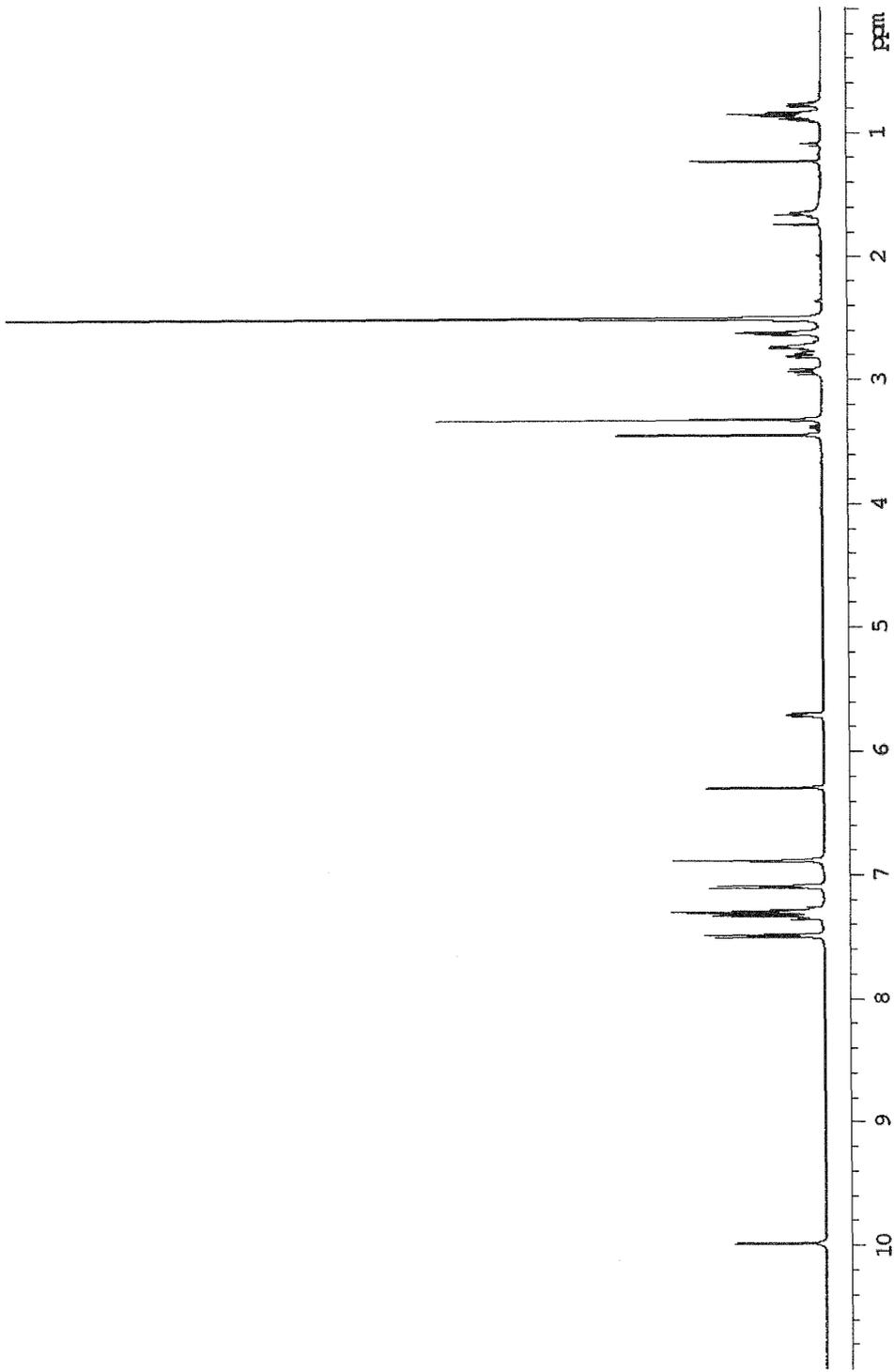


Fig. 5

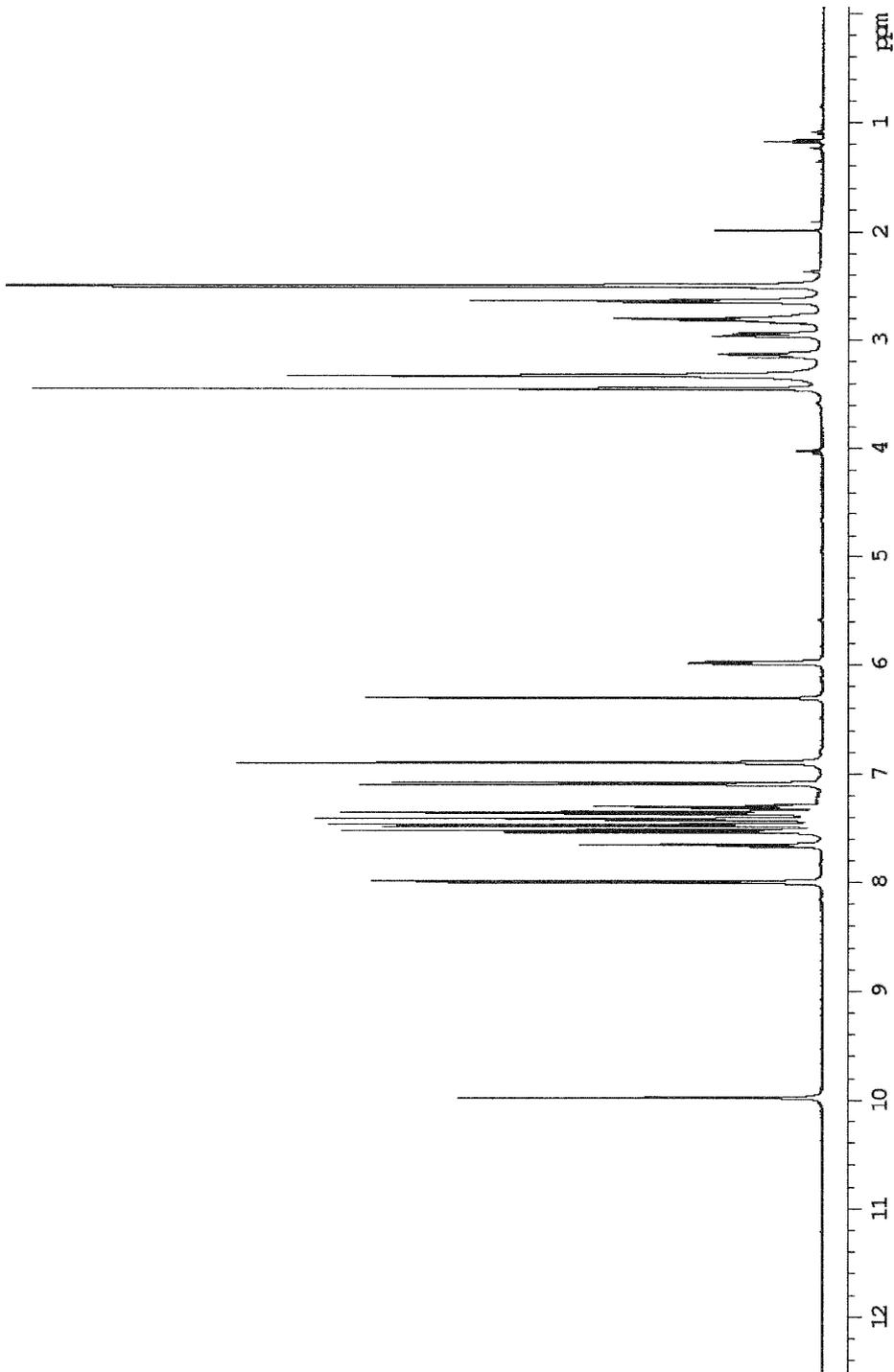


Fig. 6

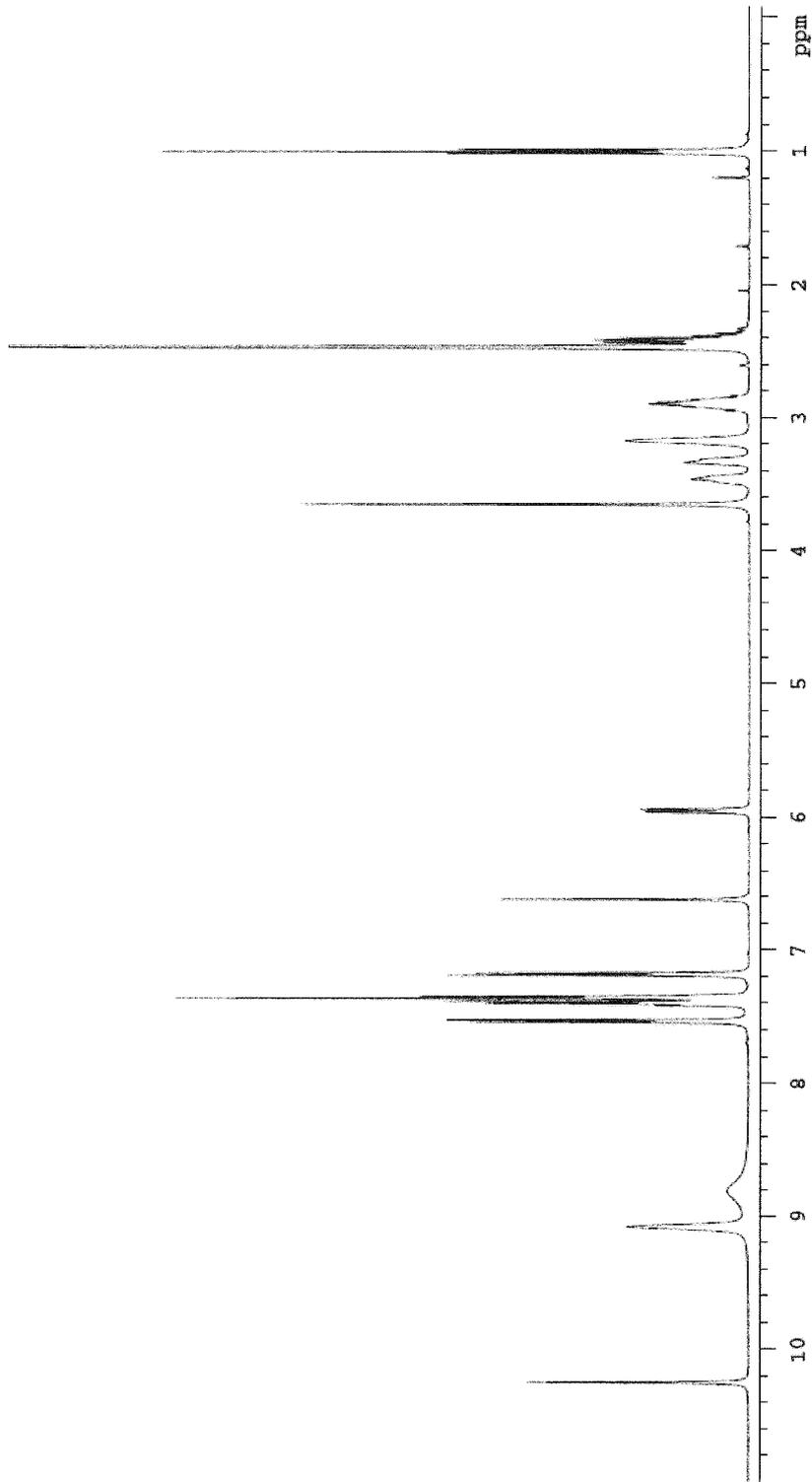


Fig. 7