

**(12) FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO**

(22) Data de pedido: <b>2006.02.03</b>	(73) Titular(es): <b>DIPHARMA FRANCIS S.R.L.</b>	
(30) Prioridade(s): <b>2005.02.18 IT MI20050249</b>	<b>VIA BISSONE, 5 20021 BARANZATE (MI)</b>	<b>IT</b>
(43) Data de publicação do pedido: <b>2006.08.23</b>	(72) Inventor(es):	
(45) Data e BPI da concessão: <b>2011.04.20</b> <b>093/2011</b>	<b>GABRIELE RAZZETTI</b>	<b>IT</b>
	<b>SIMONE MANTEGAZZA</b>	<b>IT</b>
	<b>ROBERTO ROSSI</b>	<b>IT</b>
	<b>PIETRO ALLEGRINI</b>	<b>IT</b>
	(74) Mandatário:	
	<b>JOSÉ RAUL DE MAGALHÃES SIMÕES</b>	
	<b>AV. ESTADOS UNIDOS DA AMÉRICA, 131, 7º - C 1700-173</b>	
	<b>LISBOA</b>	<b>PT</b>

(54) Epígrafe: **PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE TOLTERODINA**

(57) Resumo:

UM NOVO PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE TOLTERODINA (I), ISTO É, (R)-N,N-DIISOPROPIL-3-(2-HIDROXI-5-METILFENIL)-3-FENILPROPANAMINA, NA FORMA RACÉMICA, ASSIM COMO PRODUTOS INTERMEDIÁRIOS ÚTEIS PARA A SUA PREPARAÇÃO.

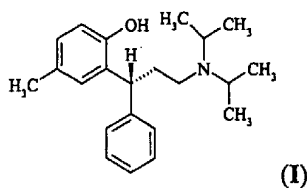
## DESCRIÇÃO

### PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE TOLTERODINA

#### CAMPO DA INVENÇÃO

A presente invenção refere-se a um novo processo para a preparação de tolterodina, isto é, N,N-diisopropil-3-(2-hidroxi-5-metilfenil)-3-fenilpropanamina, na forma racémica, assim como produtos intermediários úteis para a sua preparação.

A tolterodina, que tem a fórmula (I),



é um medicamento útil no tratamento da incontinência urinária, dado a conhecer no documento EP 325 571.

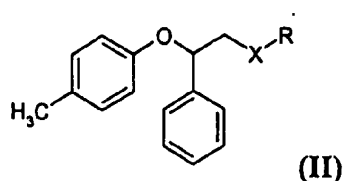
#### ANTECEDENTES TECNOLÓGICOS

Conhecem-se vários processos para a preparação de tolterodina. Muitos deles fazem utilização de produtos de partida pouco disponíveis ou cuja síntese requer várias etapas, de maneira que a sua preparação é problemática. Para modo de exemplo, os documentos US 5922914 e EP 325 571 utilizam o produto intermediário 4-fenil-croman-2-ol. O documento CN 1626504 dá a conhecer um processo para preparar tolterodina, que compreende tratar éster de álcool

trans-cinâmico com p-cresol e então acoplar o composto obtido com diisopropilamina. O documento US 5.382.600 dá a conhecer a preparação de tolterodina a fazer utilização de um produto intermediário de 3,3-difenil-propanol, de 3,3-difenil-propionamida ou de 3,3-difenil-propilamina. O documento EP 1927585, data de prioridade de 5 de Agosto de 2005, entre os diversos métodos para preparar tolterodina descreve também um método que compreende reagir N,N-diisopropil-3-fenil-2-propenammina com p-cresol em meio ácido. Portanto existe a necessidade de um processo alternativo para a preparação de tolterodina racémica, que faça utilização de produtos de partida que possam obter-se ou disponíveis facilmente e condições operativas muito adequadas para a produção industrial, reduzindo assim os custos.

### SUMARIO DA INVENÇÃO

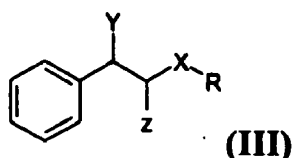
Surpreendentemente verificou-se agora que um composto que tem a fórmula (II)



em que X é  $-\text{CH}_2-$  e R é  $-\text{N}(\text{isopropilo})_2$ ; ou

X é  $\text{C}=\text{O}$  e R é  $-\text{N}(\text{isopropilo})_2$  ou  $-\text{OR}_1$  em que  $\text{R}_1$  é um arilo ou um grupo alquilo  $\text{C}_1-\text{C}_6$  linear ou ramificado, opcionalmente substituído com fenilo, que pode preparar-se a partir de produtos facilmente disponíveis, pode

transformar-se em tolterodina ou produtos intermediários úteis para a sua preparação mediante reacção com um agente ácido. De maneira similar, a tolterodina ou os mesmos produtos intermediários anteriores podem obter-se reagindo um composto de fórmula (III)



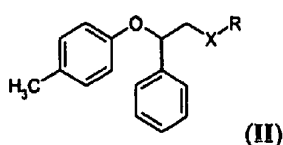
em que Y é um grupo que pode proporcionar um carbocatião benzílico e Z é hidrogénio ou Y e Z, tomados juntos, completam um duplo enlace; e X e R são tal como se definiram anteriormente, com p-cresol e um agente ácido.

O novo processo para a preparação de tolterodina racémica permite evitar a utilização de produtos de partida pouco disponíveis, reagentes e condições de reacção problemáticos para a produção industrial. As principais vantagens do processo da invenção resultarão evidentes a partir da seguinte descrição.

#### **DESCRIÇÃO DETALHADA DA INVENÇÃO**

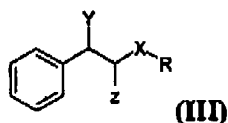
O objecto da invenção é um processo para a preparação de tolterodina ou um sal farmacologicamente aceitável da mesma, que compreende:

- A) reagir um composto de fórmula (II)



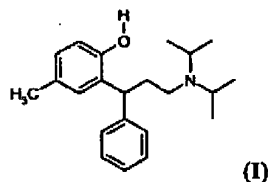
em que quando X é  $-\text{CH}_2-$  então R é  $-\text{N}(\text{isopropilo})_2$ ; ou quando X é  $\text{C}=\text{O}$  então R é  $-\text{N}(\text{isopropilo})_2$  ou  $-\text{OR}_1$ , em que  $\text{R}_1$  é um arilo ou um grupo alquilo  $\text{C}_1-\text{C}_6$  linear ou ramificado, opcionalmente substituído com fenilo; com um agente ácido; ou

B) reagir um composto de fórmula (III)



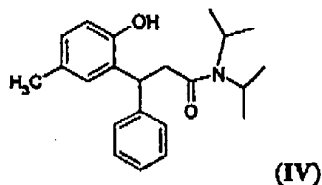
em que Y é um grupo hidroxilo, um derivado reactivo do mesmo elegido de um alquil  $\text{C}_1-\text{C}_6$  ou aril éter, um alquil  $\text{C}_1-\text{C}_6$  ou aril-carboxilato, um alquil  $\text{C}_1-\text{C}_6$  ou aril-sulfonato, um trifluorometanosulfonato, um sulfato, um nitrato, um fosfato, um alquil  $\text{C}_1-\text{C}_6$  ou aril-fosfonato; ou um átomo de halogéneo, Z é hidrogénio e X e R são tal como se definiram anteriormente; ou Y e Z, tomados juntos, completam um duplo enlace, X é  $=\text{CO}$  e R é  $-\text{N}(\text{isopropilo})_2$  ou  $-\text{OR}_1$ , em que  $\text{R}_1$  é tal como se definiu anteriormente; com p-cresol e um agente ácido; para obter, respectivamente, quando num composto de fórmula (II) ou (III)

a) X é  $-\text{CH}_2-$  e R é  $-\text{N}(\text{isopropilo})_2$ , um composto de fórmula (I)



isto é, base livre de tolterodina; ou quando

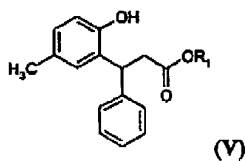
b) X é C=O e R é -N(isopropilo)<sub>2</sub>, um composto de fórmula (IV)



que mediante redução produz base livre de tolterodina; ou quando

c) X é C=O e R é um grupo -OR<sub>1</sub> em que R<sub>1</sub> é tal como se definiu anteriormente, um composto de fórmula (V)

d)



em que R<sub>1</sub> é tal como se definiu anteriormente, que se converte em base livre de tolterodina; e, se se deseja, converter a base livre de tolterodina num sal farmacologicamente aceitável da mesma.

Um grupo arilo é, por exemplo, fenilo ou naftilo, preferivelmente fenilo.

Um grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> é preferivelmente um grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, tal como metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo ou terc-butilo. Quando está substituído com fenilo, este é, por exemplo, benzilo ou feniletilo.

Y como um grupo que pode proporcionar um carbocatião benzílico é, por exemplo, um grupo hidroxilo ou um derivado reactivo do mesmo, tal como um alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> ou aril éter, um alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> ou aril-carboxilato, um alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> ou aril-sulfonato, um trifluorometanosulfonato, um sulfato, um nitrato, um fosfato, um alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> ou aril-fosfonato; um átomo de halogéneo, por exemplo cloro, bromo, flúor ou iodo.

Um sal farmacologicamente aceitável de tolterodina pode ser um sal com um ácido orgânico ou inorgânico fisiologicamente aceitável, tal como ácidos clorídrico, bromídrico, fumárico ou tartárico.

Um agente ácido é normalmente um ácido de Lewis, preferivelmente um ácido orgânico ou mineral ou uma solução aquosa do mesmo, tal como ácidos clorídrico, bromídrico, fosfórico, sulfúrico, polifosfórico, trifluoroacético, metanosulfônico, etanosulfônico ou p-toluenosulfônico; preferivelmente ácidos polifosfórico, sulfúrico, metanosulfônico ou p-toluenosulfônico; em particular ácido polifosfórico ou solução aquosa de ácido sulfúrico a aproximadamente 60%.

A transposição de um composto de fórmula (II) ou a variante B) de processo anterior, para obter, de acordo com as alternativas a), b) ou c), a base livre de tolterodina, um composto de fórmula (IV) ou de fórmula (V) tal como se definiu anteriormente, respectivamente, pode efectuar-se opcionalmente na presença de um solvente. Um solvente pode ser um solvente orgânico, normalmente, um hidrocarboneto aromático tal como tolueno ou xileno; um solvente clorado,

tal como diclorometano, dicloroetano, tetracloroetileno, clorobenzeno ou diclorobenzeno; ou uma mistura de dois ou mais, preferivelmente dois ou três, de ditos solventes orgânicos; ou uma mistura de um ou dois dos mesmos com água. Um excesso da própria solução do agente ácido pode actuar como solvente. A razão estequiométrica de um composto de fórmula (II) ou (III) com respeito ao agente ácido oscila aproximadamente desde 0,5 até 50, de maneira preferível aproximadamente desde 1 até 5. A reacção pode levar-se a cabo a uma temperatura que oscila aproximadamente desde 0°C até a temperatura de refluxo da mistura de reacção, preferivelmente desde 20°C até 30°C.

A razão estequiométrica entre um composto de fórmula (III), tal como se definiu anteriormente, e p-cresol é aproximadamente de desde 1:1 até 1:2, preferivelmente desde 1:1 até aproximadamente 1:1,5.

A redução de um composto de fórmula (IV) para obter base livre de tolterodina pode levar-se a cabo de acordo com métodos conhecidos, por exemplo, com um complexo de hidreto metálico, tal como  $\text{LiAlH}_3$  tal como se dá a conhecer no documento EP 325 571.

A conversão de um composto de fórmula (V) em base livre de tolterodina pode levar-se a cabo com métodos conhecidos, por exemplo, de acordo com o documento EP 325 571, mediante um processo que compreende:

a') protecção do grupo fenol,

b') redução da função éster para dar álcool primário e a sua conversão num grupo abandonante; e

c') reacção com diisopropilamina e clivagem do grupo protector.

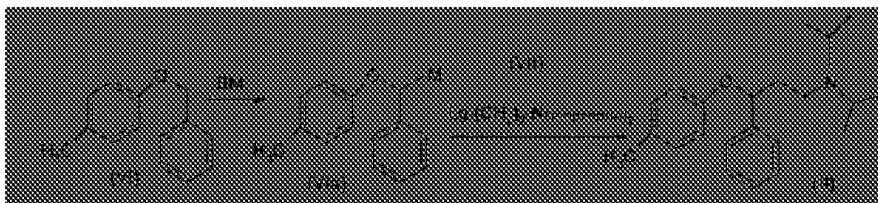
Um grupo abandonante pode ser, por exemplo, cloro, bromo, iodo, metanosulfonilo, p-toluenosulfonilo, preferivelmente metanosulfonilo e p-toluenosulfonilo.

O processo da invenção para obter tolterodina leva-se a cabo preferivelmente de acordo com a variante A), alternativa a) do processo descrito anteriormente, em particular na ausência de solvente, preferivelmente mediante reacção com um agente ácido seleccionado de solução aquosa de ácido sulfúrico a aproximadamente 60%, ácidos polifosfórico, metanosulfônico e p-toluenosulfônico, em particular de solução aquosa de ácido sulfúrico a aproximadamente 60% e ácido polifosfórico.

A conversão de base livre de tolterodina num sal farmacologicamente aceitável da mesma pode levar-se a cabo de acordo com métodos conhecidos.

Um composto de fórmula (II) em que X é  $-\text{CH}_2-$  e R é  $-\text{N}(\text{isopropilo})_2$ , que pode isolar-se opcionalmente, pode obter-se reagindo p-toliloxibenzil éter, que tem a fórmula (VI), com um agente de metalação e uma amina de fórmula (VII)  $\text{Lg}-(\text{CH}_2)_2-\text{N}(\text{isopropilo})_2$  em que Lg é um grupo abandonante.

A reacção pode esquematizar-se tal como segue:



Um agente de metalação é, por exemplo, um composto de fórmula B-M, em que M é um metal alcalino ou alcalino-terroso, tal como sódio, lítio, potássio ou magnésio e B é uma base inorgânica ou orgânica forte. Exemplos preferidos de tais bases são butil-lítio, diisopropilamida de magnésio, diisopropilamida de lítio, hexametildisililazida de lítio, terc-butóxido de potássio, hidreto de potássio ou sódio, mais preferivelmente butil-lítio.

Numa amina de fórmula (VII) o grupo abandonante Lg pode ser, por exemplo, cloro, bromo, iodo, metanosulfonilo, p-toluenosulfonilo, preferivelmente cloro.

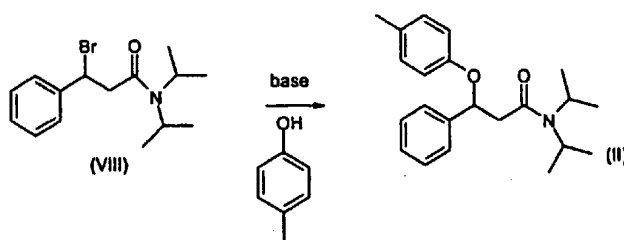
A reacção pode levar-se a cabo na presença de solvente, preferivelmente um solvente orgânico anidro, normalmente um hidrocarboneto, tal como hexano, tolueno; éter de petróleo; um éter, tal como tetrahydrofurano, dioxano, dietil éter, metil-t-butil éter; um solvente clorado, tal como diclorometano, dicloroetano, tetracloroetileno, clorobenzeno ou diclorobenzeno; ou uma mistura de dois ou mais, preferivelmente dois ou três, de ditos solventes. A reacção leva-se a cabo preferivelmente num solvente de éter, em particular tetrahydrofurano ou metil-t-butil éter.

A razão estequiométrica de p-toliloxibenzil éter de fórmula (VI) com respeito ao agente de metalação pode

oscilar aproximadamente desde 0,5 até 10 preferivelmente desde 1 até 1,5. A reacção pode levar-se a cabo a uma temperatura que oscila aproximadamente desde -80°C até 10°C, preferivelmente desde -15°C até 0°C.

A razão estequiométrica da amina de fórmula (VII) com respeito ao derivado de sal do p-toliloxibenzil éter de fórmula (VIa) pode oscilar desde 0,5 até 10, preferivelmente desde 1 até 1,5. A reacção pode levar-se a cabo a uma temperatura que oscila aproximadamente desde -80°C até a temperatura de refluxo da mistura de reacção, preferivelmente desde 25°C até 50°C.

Um composto de fórmula (II), em que X é C=O e R é -N(isopropilo)<sub>2</sub>, que pode isolar-se opcionalmente, pode obter-se reagindo p-cresol, ou um sal do mesmo, e um composto de fórmula (VIII). A reacção que pode esquematizar-se tal como segue



leva-se a cabo preferivelmente na presença de um agente básico, tal como hidróxidos de sódio, potássio, lítio ou cálcio; carbonatos de sódio ou potássio; uma amina terciária orgânica tal como trietilamina ou etildiisopropilamina ou um alcóxido alcalino tal como metóxido de sódio ou etóxido de sódio. O agente básico é preferivelmente hidróxido de sódio ou potássio, ou etóxido

de sódio. Um sal de p-cresol é, por exemplo, um sal com uma das bases inorgânicas ou aminas terciárias orgânicas mencionadas anteriormente.

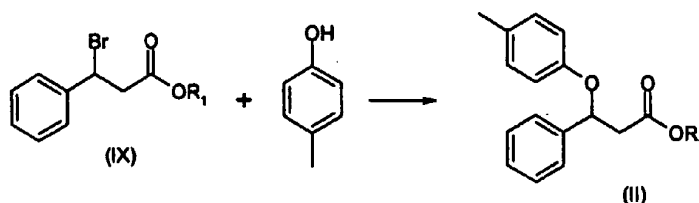
A razão estequiométrica do composto de fórmula (VIII) com respeito ao p-cresol ou a um sal do mesmo pode oscilar aproximadamente desde 0,5 até 10, preferivelmente desde 1 até 1,5.

A reacção entre um composto de fórmula (VIII) e p-cresol ou um sal do mesmo pode levar-se a cabo opcionalmente na presença de solvente, por exemplo, um solvente orgânico ou misturas do mesmo com água, normalmente um éter, tal como tetrahidrofurano, dioxano, dietil éter; um solvente clorado, tal como diclorometano, dicloroetano, tetracloroetileno, clorobenzeno ou diclorobenzeno; um alcanol, tal como metanol, etanol ou isopropanol, ou uma mistura de dois ou mais, preferivelmente dois ou três, de ditos solventes ou com água. Preferem-se particularmente as reacções levadas a cabo em álcoois, mais particularmente em etanol ou uma mistura de água/etanol.

A reacção pode levar-se a cabo a uma temperatura que oscila aproximadamente desde 0°C até a temperatura de refluxo da mistura de reacção, preferivelmente desde 25°C até 50°C.

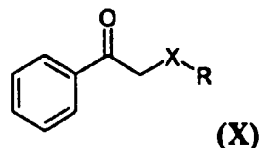
Um composto de fórmula (II), em que X é C=O e R é um grupo OR<sub>1</sub>, tal como se definiu anteriormente, que pode isolar-se opcionalmente, pode obter-se reagindo p-cresol, ou um sal do mesmo, e um derivado de ácido cinâmico de

fórmula (IX). A reacção, que pode esquematizar-se tal como segue



leva-se a cabo preferivelmente na presença de um agente básico, substancialmente tal como se notificou anteriormente com respeito à reacção entre um composto de fórmula (VIII) e p-cresol, ou um sal do mesmo.

Um composto de fórmula (III) em que Y é hidroxilo e Z é hidrogénio pode preparar-se reduzindo um composto de fórmula (X)

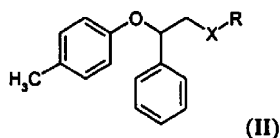


em que X e R são tal como se definiram anteriormente, com um borohidreto de metal alcalino ou alcalino-terroso, de acordo com métodos conhecidos.

Um composto de fórmula (III) em que Y, tal como se definiu anteriormente, é distinto de hidroxilo e Z é hidrogénio ou Y e Z, tomados juntos completam um duplo enlace, pode obter-se de um composto de fórmula (III) em que Y é hidroxilo e Z é hidrogénio de acordo com métodos conhecidos.

Um composto de fórmula (X), em que X é  $-\text{CH}_2-$  e R é  $-\text{N}(\text{isopropilo})_2$  pode obter-se, por exemplo, de acordo com Izvestiya Akademii Nauk SSSR, Seriya Khimicheskaya (1966), (4), 752-3. Um composto de fórmula (X), em que X é  $\text{C}=\text{O}$  e R é  $-\text{N}(\text{isopropilo})_2$  pode obter-se, por exemplo, de acordo com Tetrahedron Letters, ((2003) 44(43), 7957-9. Um composto de fórmula (X), em que X é  $\text{C}=\text{O}$  e R é  $-\text{OR}_1$ , em que  $\text{R}_1$  é tal como se definiu anteriormente, é um produto comercialmente disponível ou pode obter-se facilmente a partir do mesmo. Os compostos de fórmula (VI), (VII), (VIII) e (IX) são reagentes habituais ou podem obter-se de todas as formas com métodos conhecidos a partir de produtos comercialmente disponíveis.

Um composto de fórmula (II)



em que quando X é  $-\text{CH}_2-$  então R é  $-\text{N}(\text{isopropilo})_2$ ; ou quando X é  $\text{C}=\text{O}$  então R é  $-\text{N}(\text{isopropilo})_2$  ou  $-\text{OR}_1$ , em que  $\text{R}_1$  é um arilo ou um grupo alquilo  $\text{C}_1-\text{C}_6$  linear ou ramificado, opcionalmente substituído com fenilo, é um novo composto e é um objecto adicional da presente invenção.

Exemplos de compostos preferidos de fórmula (II) são:

diisopropil-(3-fenil-3-p-toliloxi-propil)-amina;

diisopropil-(3-fenil-3-p-toliloxi-propil)-amida; e

(3-fenil-3-p-toliloxi)-propionato de metilo.

Os seguintes exemplos ilustram a invenção.

**Exemplo 1: Preparação de p-toliloxi-benzil éter (VI)**

Carrega-se um balão de fundo redondo de três bocas equipado com condensador, agitador magnético, termómetro, com p-cresol (100 g; 0,925 moles) e tetrahydrofurano (300 ml) sob corrente de nitrogénio. Adiciona-se carbonato de sódio (166 g; 1,20 moles), mantendo a suspensão sob agitação. Submete-se então a mistura resultante a refluxo enquanto se adiciona gota a gota cloreto de benzilo (158,1 g; 0,925 moles) à mesma em 30 minutos. Após 18 horas, adiciona-se água (300 ml), separam-se as fases e extrai-se a fase aquosa com tolueno (3 x 200 ml). Secam-se as fases orgânicas combinadas sobre sulfato de sódio e evaporam-se até a secura. Obtêm-se 156,1 g de p-toliloxi-benzil éter como um produto bruto sólido, que se seca a vácuo a 50°C.

$^1\text{H-RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) 7,49-7,31 (m, 5H), 7,12 (d, 2H), 6,91 (d, 2H), 5,07 (s, 2H), 2,29 (s, 3H)

**Exemplo 2: Diisopropil-(3-fenil-3-p-toliloxi-propil)-amina**  
[(II) X é  $\text{CH}_2$ ; R é  $\text{N}(\text{isopropilo})_2$ ]

Carrega-se um balão de fundo redondo de três bocas equipado com condensador, agitador magnético, termómetro, sob corrente de nitrogénio com p-toliloxi-benzil éter (11,2 g; 0,0589 moles), tetrametilendiamina (6,8 g; 0,0589 moles) e tetrahydrofurano (50 ml), esfria-se então até 15°C sob agitação. Adiciona-se gota a gota uma solução de butil-

lítio 2,5 M (24 ml 0,0589 moles) em hexano ao mesmo, mantendo a temperatura inferior a 0°C. Após a finalização da adição, mantém-se a temperatura a 0°C durante uma hora mais e adiciona-se uma solução de cloroetildiisopropilamina (9,6 g; 0,0589 moles) em tetrahydrofurano (10 ml). Deixa-se a mistura esquentar até temperatura ambiente, após uma hora verte-se então numa solução saturada de cloreto de amónio (50 ml), separam-se as fases e extrai-se a fase aquosa com tolueno (3 x 30 ml). Secam-se as fases orgânicas combinadas sobre sulfato de sódio e evaporam-se até a secura. Purifica-se a diisopropil-(3-fenil-3-p-toliloxi-propil)-amina resultante mediante cromatografia ultra-rápida. Obtêm-se 9,9 g de produto, como um óleo amarelo pálido.

$^1\text{H-RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) 7,36-7,17 (m, 5H), 6,96 (d, 2H), 6,74 (d, 2H), 5,22 (dd, 1H), 3,05 (m, 2H), 2,65 (m, 2H), 2,21 (s, 3H), 2,15-1,85 (m, 2H), 1,0 (m, 12H).

**Exemplo 3: Base livre de tolterodina a partir de diisopropil-(3-fenil-3-p-toliloxi-propil)-amina** [a partir de (II) em que X é  $\text{CH}_2$  e R é  $\text{N}(\text{isopropilo})_2$ ]

Carrega-se um balão de fundo redondo de três bocas equipado com condensador, agitador mecânico, termómetro, com diisopropil-(3-fenil-3-p-toliloxi-propil)-amina (1,0 g; 0,0031 moles) e ácido polifosfórico (16,5 g). Após três horas sob agitação a temperatura ambiente, completa-se a reacção. Verte-se a mistura de reacção em gelo/água (10 g), alcaliniza-se até pH 9-10 com NaOH a 50% p/p e deixa-se sob agitação durante 30 minutos, dilui-se então com tolueno (30 ml). Separam-se as fases e extrai-se a fase aquosa com tolueno (2 x 30 ml). Secam-se as fases orgânicas combinadas

sobre sulfato de sódio e evaporam-se até a secura. Cristaliza-se o sólido resultante em hexano (3 ml), filtra-se e seca-se a vácuo a 50°C numa secadora estática, para obter 0,53 g de produto.

**Exemplo 4: Preparação de diisopropil-(3-fenil-3-p-toliloxi-propil)-amida.** [(II) em que X é CO e R é N(isopropilo)<sub>2</sub>]

A uma solução 1 M de etóxido de sódio em etanol (6,6 ml) a pressão de nitrogénio e esfriada até 0°C, adiciona-se-lhe gota a gota lentamente p-cresol (6,6 mmoles, 0,72 g). Após a finalização da adição, reage-se a mistura durante 15 min. a temperatura ambiente, adiciona-se-lhe então gota a gota uma solução de diisopropil-(3-fenil-3-bromo-propil)-amida (VIII) (6,6 mmoles, 2,0 g) a temperatura ambiente comprovando que a temperatura não supera os 30°C. Reage-se a mistura durante 4 h. Comprova-se a finalização da reacção mediante HPLC, acidifica-se a mistura com ácido acético até pH 6-7 e elimina-se o solvente mediante destilação a pressão reduzida. Dissolve-se o óleo resultante em cloreto de metileno (5,0 ml) e lava-se com água (3 x 5 ml). Seca-se então a fase orgânica separada sobre sulfato de sódio e elimina-se o solvente mediante evaporação a pressão reduzida. Purifica-se o óleo amarelo pálido resultante mediante cromatografia ultra-rápida (hexano/acetato de etilo 8:2) para produzir 0,5 g de produto.

A seguir o mesmo procedimento, partindo de um composto de fórmula (IX) em que R<sub>1</sub> é CH<sub>3</sub>, obtém-se (3-fenil-3-p-toliloxi)-propionato de metilo [(II) em que X é C=O e R é -OCH<sub>3</sub>].

**Exemplo 5: Preparação de 3-(2-hidroxi-5-metil-fenil)-N,N-diisopropil-3-fenil-propionamida (IV)** [a partir de (II) em que X é CO e R é N(isopropilo)<sub>2</sub>]

Carrega-se um balão de fundo redondo de três bocas equipado com condensador, agitador mecânico, termómetro, com N,N-diisopropil-3-fenil-3-p-toliloxi-propionamida (1,0 g; 0,0029 moles) e ácido polifosfórico (16,5 g). Após quatro horas sob agitação a temperatura ambiente completa-se a reacção. Verte-se a mistura de reacção em gelo/água (10 g), alcaliniza-se até pH 9-10 com NaOH a 50% p/p e deixa-se sob agitação durante 30 minutos, dilui-se então com tolueno (30 ml). Separam-se as fases e extrai-se a fase aquosa com tolueno (2 x 30 ml). Secam-se as fases orgânicas combinadas sobre sulfato de sódio e evaporam-se até a secura. Purifica-se o óleo resultante mediante cromatografia ultra-rápida (hexano/acetato de etilo 7:3). Obtêm-se 0,59 g de produto, como um óleo amarelo pálido.

**Exemplo 6: Preparação de éster metílico do ácido 3-(2-hidroxi-5-metil-fenil)-3-fenilpropiónico (V)** [a partir de (II) em que X é CO e R é OCH<sub>3</sub>]

Carrega-se um balão de fundo redondo de três bocas equipado com condensador, agitador mecânico, termómetro, com éster metílico do ácido 3-p-toliloxi-3-fenilpropiónico (1,0 g; 0,0037 moles) e ácido polifosfórico (16,5 g). Após quatro horas sob agitação a temperatura ambiente completa-se a reacção. Verte-se a mistura de reacção em gelo/água (10 g), alcaliniza-se até pH 9-10 com NaOH a 50% p/p e deixa-se sob agitação durante 30 minutos, dilui-se então com tolueno (30 ml). Separam-se as fases e extrai-se a fase

aquosa com tolueno (2 x 30 ml). Secam-se as fases orgânicas combinadas sobre sulfato de sódio e evaporam-se até a secura. Purifica-se o óleo resultante mediante cromatografia ultra-rápida (hexano/acetato de etilo 7:3). Obtêm-se 0,41 g de produto, como um óleo amarelo pálido.

**Exemplo 7: Preparação de base livre de tolterodina a partir de 3-(2-hidroxi-5-metil-fenil)-N,N-diisopropil-3-fenil-propionamida (IV)**

A uma suspensão de hidreto de alumínio e lítio (3 g, 0,08 moles) em 350 ml de éter anidro adicionam-se-lhe 0,5 g de 3-(2-hidroxi-5-metil-fenil)-N,N-diisopropil-3-fenil-propionamida em porções. Submete-se a refluxo a mistura enquanto se agita durante 4 dias. Depois, adiciona-se cuidadosamente água para destruir o excesso de hidreto de alumínio e lítio, acidifica-se a mistura até pH 5 com ácido acético, separa-se a fase de éter e seca-se sobre sulfato de sódio. Evapora-se o solvente para obter um óleo que se purifica mediante cromatografia ultra-rápida (eluyente hexano - acetato de etilo 7:3). Obtêm-se 0,1 g de base livre de tolterodina.

**Exemplo 8: Preparação de tolterodina a partir de éster metílico do ácido 3-(2-hidroxi-5-metilfenil)-3-fenilpropiónico (V)**

Submete-se a refluxo o composto éster metílico do ácido 3-(2-hidroxi-5-metil-fenil)-3-fenilpropiónico (44 g, 0,163 moles) durante 24 horas numa mistura que consiste em 75 ml de metanol, 75 ml de acetona que contém iodeto de metilo (25 g, 0,175 moles) e carbonato de potássio (13,75

g, 0,1 moles). Depois, elimina-se o sólido mediante filtração e elimina-se o solvente mediante evaporação. Dissolve-se o resíduo em éter e lava-se com água. Elimina-se o solvente mediante evaporação para obter 40 g de um óleo que se dissolve de novo em éter (75 ml) e adiciona-se gota a gota lentamente a uma solução de hidreto de alumínio e lítio (5,6 g, 0,147 g) em 150 ml de éter anidro. Deixa-se a mistura sob agitação durante a noite. Depois destrói-se o excesso de hidreto de alumínio e lítio com água e hidróxido de sódio a 15%. Elimina-se o precipitado mediante filtração e elimina-se o solvente mediante evaporação para obter 35 g de um óleo que corresponde ao derivado de propanol. Dissolve-se o óleo resultante em 50 ml de clorofórmio que contém 15 ml de piridina e esfria-se a mistura até  $-10^{\circ}\text{C}$ . Adiciona-se gota a gota cloreto de p-toluenosulfonilo (14 g, 0,07 moles) ao mesmo e reage-se a mistura a  $-5/0^{\circ}\text{C}$  durante a noite, verte-se então em gelo/água. Separa-se a fase orgânica, lava-se com ácido clorídrico diluído e destila-se a vácuo a uma temperatura inferior a  $50^{\circ}\text{C}$ . Coloca-se o sólido de baixo ponto de fusão resultante, que é o derivado de tosilo, em autoclave junto com 50 ml de acetonitrilo e 50 g de diisopropilamina. Após esquentar a mistura a  $80^{\circ}\text{C}$  durante uma semana, eliminam-se os solventes voláteis mediante evaporação. Trata-se o resíduo com hidróxido de sódio 2 N e extrai-se com éter. Extrai-se o produto da fase de éter com uma solução de HCl 2 N. Após lavagens adicionais com éter, ajusta-se a fase ácida a pH básico com hidróxido de sódio e extrai-se de novo o produto com éter. Evapora-se então a solução orgânica para dar um óleo (20 g) que corresponde a tolterodina protegida com fenol como o metil éter. Finalmente dissolve-se dito óleo em diclorometano (75 ml), esfria-se até  $0^{\circ}\text{C}$  e trata-se com

uma solução 1 N de tribrometo de boro em diclorometano (32 ml, 0,032 moles). Mantém-se a mistura uma semana sob agitação em termocriostato a temperaturas que oscilam desde 0 até 5°C. Depois, elimina-se o solvente mediante evaporação e reparte-se o resíduo numa mistura de água/éter básica. Elimina-se o solvente orgânico mediante evaporação para obter um óleo que se purifica mediante cromatografia ultra-rápida (eluyente hexano - acetato de etilo 7:3) e é a base livre de tolterodina.

**Exemplo 9: Base livre de tolterodina a partir de diisopropil-(3-fenil-3-hidroxi-propil)-amina** [a partir de (III) em que X é CH<sub>2</sub> e R é N(isopropilo)<sub>2</sub>]

Carrega-se um balão de fundo redondo de três bocas equipado com condensador, agitador mecânico, termómetro, com diisopropil-(3-fenil-3-hidroxi-propil)-amina (1,0 g; 0,0042 moles), p-cresol (0,51 g; 0,0046 moles) e ácido sulfúrico aquoso a 60% (16,5 g). Após três horas sob agitação a uma temperatura de 40°C, completa-se a reacção. Verte-se a mistura de reacção em gelo/água (10 g), alcaliniza-se até pH 9-10 com NaOH a 50% p/p e deixa-se sob agitação durante 30 minutos, dilui-se então com tolueno (30 ml). Separam-se as fases e extrai-se a fase aquosa com tolueno (2 x 30 ml). Secam-se as fases orgânicas combinadas sobre sulfato de sódio e evaporam-se até a secura. Cristaliza-se o sólido resultante em hexano (3 ml), filtra-se e seca-se a vácuo a 50°C numa secadora estática, para obter 1,1 g de produto (rendimento: 80%).

**Exemplo 10: Preparação de 3-(2-hidroxi-5-metil-fenil)-N,N-diisopropil-3-fenil-propionamida (IV)** [a partir de (III) em que X é CO e R é N(isopropilo)<sub>2</sub>]

Carrega-se um balão de fundo redondo de três bocas equipado com condensador, agitador mecânico, termómetro, com N,N-diisopropil-3-fenil-3-hidroxi-propionamida (1,0 g; 0,0041 moles), p-cresol (0,48 g; 0,0044 moles) e ácido polifosfórico (16,5 g). Após cinco horas sob agitação a temperatura ambiente completa-se a reacção. Verte-se a mistura de reacção em gelo/água (10 g), alcaliniza-se até pH 9-10 com NaOH a 50% p/p e deixa-se sob agitação durante 30 minutos, dilui-se então com tolueno (30 ml). Separam-se as fases e extrai-se a fase aquosa com tolueno (2 x 30 ml). Secam-se as fases orgânicas combinadas sobre sulfato de sódio e evaporam-se até a secura. Purifica-se o óleo resultante mediante cromatografia ultra-rápida (hexano/acetato de etilo 7:3). Obtêm-se 0,48 g de produto, como um óleo amarelo pálido.

Analogamente partindo de um composto de fórmula (III), em que X é C=O e R é um grupo -OR<sub>1</sub> tal como se definiu anteriormente, pode obter-se um respectivo composto de fórmula (IV).

**Exemplo 11: Base livre de tolterodina a partir de diisopropil-(3-fenil-3-p-toliloxi-propil)-amina** [a partir de (II) em que X é CH<sub>2</sub> e R é N(isopropilo)<sub>2</sub>]

Carrega-se um balão de fundo redondo de três bocas equipado com condensador, agitador mecânico, termómetro, com diisopropil-(3-fenil-3-p-toliloxi-propil)-amina (10 g;

0,031 moles) e ácido sulfúrico aquoso a 60% (50 g). Após três horas sob agitação a temperatura ambiente, completa-se a reacção. Verte-se a mistura de reacção em gelo/água (50 g), alcaliniza-se até pH 9-10 com NaOH a 50% p/p e deixa-se sob agitação durante 30 minutos, dilui-se então com tolueno (50 ml). Separam-se as fases e extrai-se a fase aquosa com tolueno (2 x 50 ml). Secam-se as fases orgânicas combinadas sobre sulfato de sódio e evaporam-se até a secura. Cristaliza-se o sólido resultante em hexano (30 ml), filtra-se e seca-se a vácuo a 50°C numa secadora estática, para obter 8,2 g de produto (rendimento 82%).

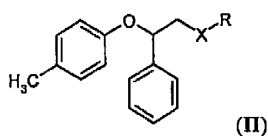
Lisboa, 9 de Maio de 2011

## REIVINDICAÇÕES

1. Processo para a preparação de tolterodina ou um sal farmacologicamente aceitável da mesma, que compreende:

A) reagir um composto de fórmula (II)

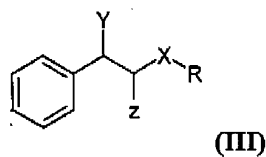
B)



em que quando X é -CH<sub>2</sub>- então R é -N(isopropilo)<sub>2</sub>; ou quando X é =CO então R é -N(isopropilo)<sub>2</sub> ou -OR<sub>1</sub>, em que R<sub>1</sub> é um arilo ou um grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> linear ou ramificado, opcionalmente substituído com fenilo; com um agente ácido; ou

C) reagir um composto de fórmula (III)

D)

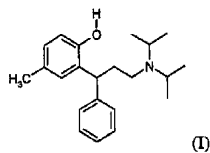


em que Y é um grupo hidroxilo, um derivado reactivo do mesmo elegido de um alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> ou aril éter, um alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> ou aril-carboxilato, um alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> ou aril-sulfonato, um trifluorometanosulfonato, um sulfato, um nitrato, um fosfato, um alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> ou aril-fosfonato; ou um átomo de halogéneo, Z é hidrogénio e X e R são tal como se definiram

anteriormente; ou Y e Z, tomados juntos, completam um duplo enlace, X é =CO e R é -N(isopropilo)<sub>2</sub> ou -OR<sub>1</sub>, em que R<sub>1</sub> é tal como se definiu anteriormente; com p-cresol e um agente ácido; para obter, respectivamente, quando num composto de fórmula (II) ou (III)

a) X é -CH<sub>2</sub>- e R é -N(isopropilo)<sub>2</sub>, um composto de fórmula (I)

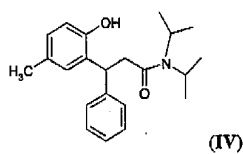
b)



isto é, base livre de tolterodina; ou quando

c) X é =CO e R é -N(isopropilo)<sub>2</sub>, um composto de fórmula (IV)

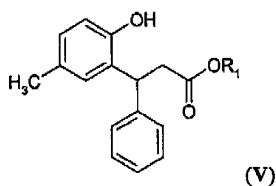
d)



que mediante redução produz base livre de tolterodina; ou quando

c) X é =CO e R é um grupo -OR<sub>1</sub> em que R<sub>1</sub> é tal como se definiu anteriormente, um composto de fórmula (V)

d)



em que  $R_1$  é tal como se definiu anteriormente, que se converte em base livre de tolterodina; e, se se deseja, a conversão de base livre de tolterodina num sal farmacologicamente aceitável da mesma.

2. Processo, de acordo com a reivindicação 1, em que o agente ácido é um ácido de Lewis.

3. Processo, de acordo com a reivindicação 2, em que o ácido de Lewis é um ácido orgânico ou mineral.

4. Processo de acordo com a reivindicação 3, em que o ácido se selecciona de ácidos clorídrico, bromídrico, fosfórico, sulfúrico, polifosfórico, trifluoroacético, metanosulfônico, etanosulfônico e p-toluenosulfônico.

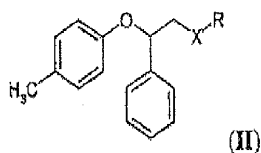
5. Processo, de acordo com a reivindicação 4, em que o ácido se selecciona de solução aquosa de ácido sulfúrico a aproximadamente 60% e ácido polifosfórico.

6. Processo, de acordo com qualquer uma das reivindicações anteriores, em que a razão estequiométrica de um composto de fórmula (II) ou (III) com respeito ao agente ácido oscila desde 0,5 até 50.

7. Processo, de acordo com qualquer uma das reivindicações anteriores, em que a preparação de tolterodina leva-se a cabo de acordo com a variante A), alternativa a) de acordo com a reivindicação 1.

8. Processo, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 6, em que a razão estequiométrica entre um composto de fórmula (III) e p-cresol oscila desde 1:1 até 1:2.

9. Composto de fórmula (II)



em que quando X é  $-\text{CH}_2-$  então R é  $-\text{N}(\text{isopropilo})_2$ ; ou quando X é  $=\text{CO}$  então R é  $-\text{N}(\text{isopropilo})_2$  ou  $-\text{OR}_1$ , em que  $\text{R}_1$  é um arilo ou um grupo alquilo  $\text{C}_1-\text{C}_6$  linear ou ramificado, opcionalmente substituído com fenilo.

10. Composto, de acordo com a reivindicação 9, que se selecciona de

diisopropil-(3-fenil-3-p-toliloxi-propil)-amina;

diisopropil-(3-fenil-3-p-toliloxi-propil)-amida; e

(3-fenil-3-p-toliloxi)-propionato de metilo.

EP1693361B1

Lisboa, 9 de Maio de 2011

## RESUMO

## PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE TOLTERODINA

Um novo processo para a preparação de tolterodina (I), isto é, (R)-N,N-diisopropil-3-(2-hidroxi-5-metilfenil)-3-fenilpropanamina, na forma racêmica, assim como produtos intermediários úteis para a sua preparação.

