

(12) SOLICITUD INTERNACIONAL PUBLICADA EN VIRTUD DEL TRATADO DE COOPERACIÓN
EN MATERIA DE PATENTES (PCT)

(19) Organización Mundial de la Propiedad

Intelectual
Oficina internacional



(43) Fecha de publicación internacional
21 de Febrero de 2008 (21.02.2008)

PCT

(10) Número de Publicación Internacional
WO 2008/020332 A2

(51) Clasificación Internacional de Patentes: Sin clasificar

(21) Número de la solicitud internacional:

PCT/IB2007/003377

(22) Fecha de presentación internacional:

29 de Junio de 2007 (29.06.2007)

(25) Idioma de presentación: español

(26) Idioma de publicación: español

(30) Datos relativos a la prioridad:

PA/A/2006/007686

4 de Julio de 2006 (04.07.2006) MX

(71) Solicitante (para todos los Estados designados salvo US):

UQUIFA MÉXICO, S.A. DE C.V. [MX/MX]; Calle 37
Este No. 126 Civac, Jiutepec, Morelos 62500 (MX).

(72) Inventores; e

(75) Inventores/Solicitantes (para US solamente): FLO-

RES SÁNCHEZ, Patricia [MX/MX]; Calle 37 Este
No. 126 Civac, Jiutepec, Morelos 62500 (MX). AVILA

QUEVEDO, Salvador Adrián [MX/MX]; Calle 37 Este
No. 126 Civac, Jiutepec, Morelos 62500 (MX).

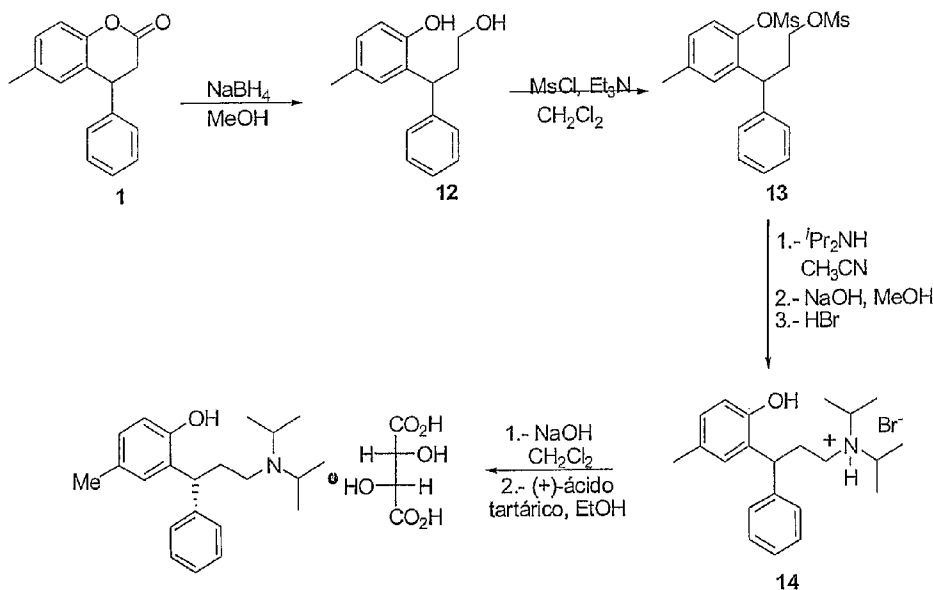
(81) Estados designados (a menos que se indique otra cosa,
para toda clase de protección nacional admisible): AE,
AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW,
BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM,
DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT,
HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP,
KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME,
MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ,
OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK,
SL, SM, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US,
UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) Estados designados (a menos que se indique otra cosa,
para toda clase de protección regional admisible): ARIPO
(BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ,
UG, ZM, ZW), euroasiática (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD,
RU, TJ, TM), europea (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK,

[Continúa en la página siguiente]

(54) Title: METHOD FOR THE PREPARATION OF (R)-TOLTERODINE TARTRATE

(54) Título: PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACIÓN DE TARTRATO DE (R)-TOLTERODINA



(57) Abstract: The invention relates to a method for the preparation of (R)-tolterodine tartrate, comprising the following steps in which: a benzopyranone having formula 1 is reduced with sodium borohydride in order to form a dialcohol having formula 12; the hydroxyl groups of the dialcohol are reacted with mesyl chloride in order to introduce two methanesulphonyl groups and to form a dimesylated compound having formula 13; the dimesylated compound is reacted with diisopropylamine under pressure and, subsequently, with sodium hydroxide in order to obtain tolterodine which is isolated in the form of the corresponding hydrobromide having formula 14; the base tolterodine is released from the hydrobromide; and the tolterodine is reacted with (+)-tartaric acid in order to prepare the (R)-tolterodine tartrate.

[Continúa en la página siguiente]

WO 2008/020332 A2



EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MT, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Publicada:

— *sin informe de búsqueda internacional, será publicada nuevamente cuando se reciba dicho informe*

(57) Resumen: Procedimiento para la preparación de tartrato de (R)-tolterodina. Un procedimiento para la producción de tartrato de (R)-tolterodina que comprende: reducir una benzopirano, de fórmula 1, con borohidruro de sodio para formar un dialcohol, de fórmula 12; reaccionar los grupos hidroxilos del dialcohol con cloruro de mesilo para introducir dos grupos de metansulfonilo y formar un compuesto dimesilado, de fórmula 13; reaccionar el compuesto dimesilado, con diisopropilamina bajo presión, y posteriormente con hidróxido de sodio para obtener tolterodina aislándola como el correspondiente bromhidrato, de fórmula 14; liberar tolterodina base a partir del bromhidrato, y reaccionar posteriormente la misma con ácido (+)-tartárico para preparar el tartrato de (R)-Tolterodina.

PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACIÓN DE
TARTRATO DE (R)-TOLTERODINA

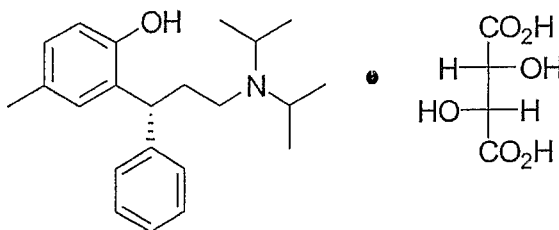
La presente invención se refiere a un procedimiento de síntesis
5 para la obtención del tartrato de tolterodina, compuesto que se emplea
como ingrediente activo en el tratamiento de la incontinencia urinaria.

ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN

10 La tolterodina pertenece a una clase de medicamentos llamados
antimuscarínicos, los cuales son usados en el tratamiento de afecciones
urinarias. La tolterodina se usa en el tratamiento de la incontinencia
urinaria debido a que actúa previniendo la contracción de la vejiga y se
conoce comercialmente como Detrusitol o Detrol LA.

15

El nombre químico de la tolterodina base es N,N-diisopropil-3-(2-
hidroxi-5-metilfenil)-3-fenilpropanamina. Tomando en cuenta que en la
estructura de la tolterodina se encuentra presente un centro
estereogénico, se han llevado a cabo estudios de actividad biológica que
20 han demostrado que el enantiómero activo es el de la configuración R.
Además, debido a que la tolterodina es una amina, se prefieren las sales
estables para su uso farmacéutico, por lo que se usa como sal del ácido
(+)-tartárico, es decir, como tartrato de (R)-tolterodina (Esquema I):



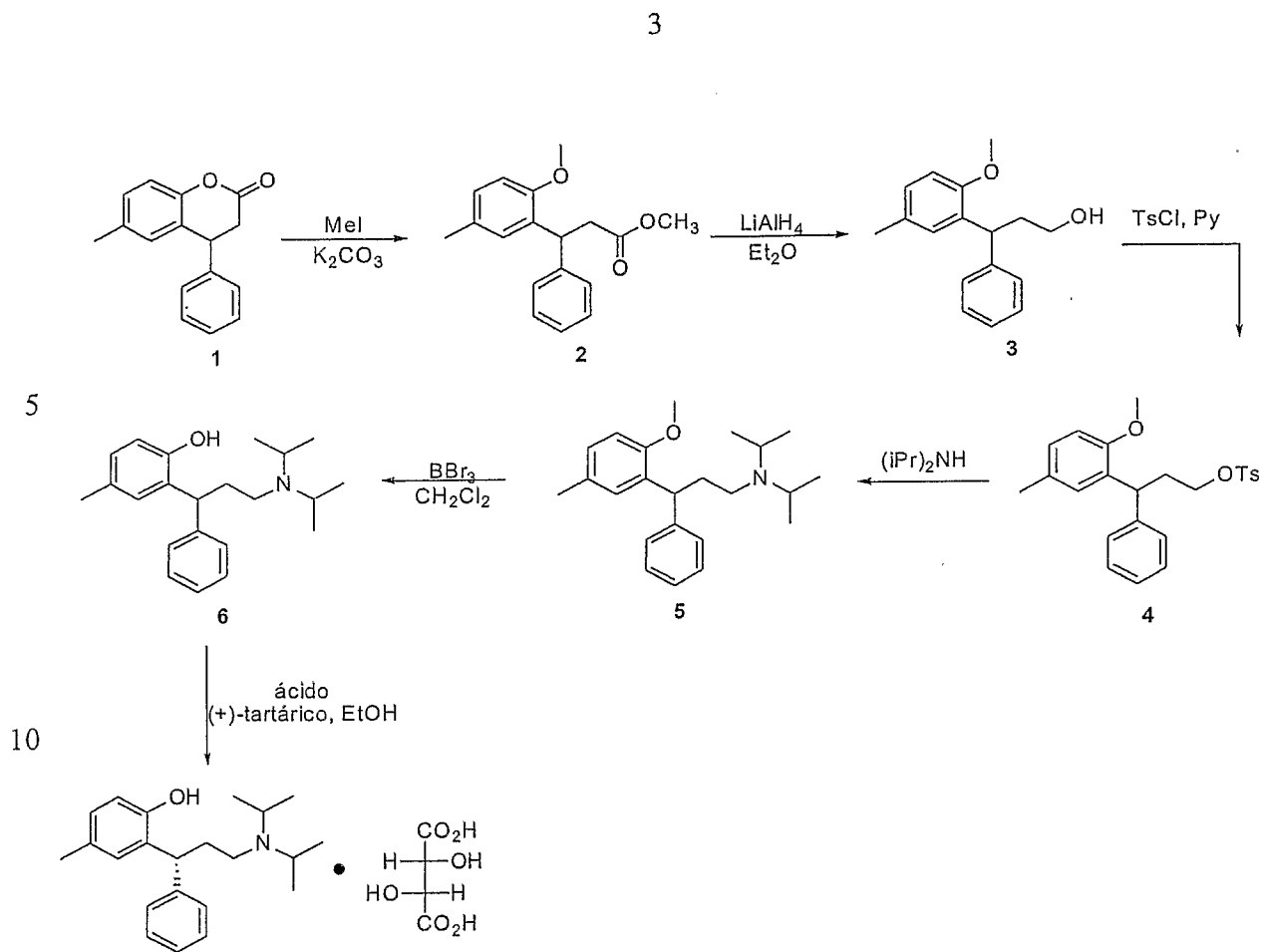
5

Esquema I

Desde la aprobación por parte de la Food and Drug Administration
10 de los Estados Unidos (FDA) del uso de la tolterodina en el año de 1998,
la síntesis de este compuesto en escala preparativa se ha llevado a cabo
de diferentes formas.

El primer método descrito para la preparación de tolterodina se
15 presenta en la patente US 5,382,600, de N. A. Jönsson, B. A. Sparf, L.
Mikiver, P. Moses, L. Nilvebrant, G. Glas (Esquema II).

20



Esquema II

15

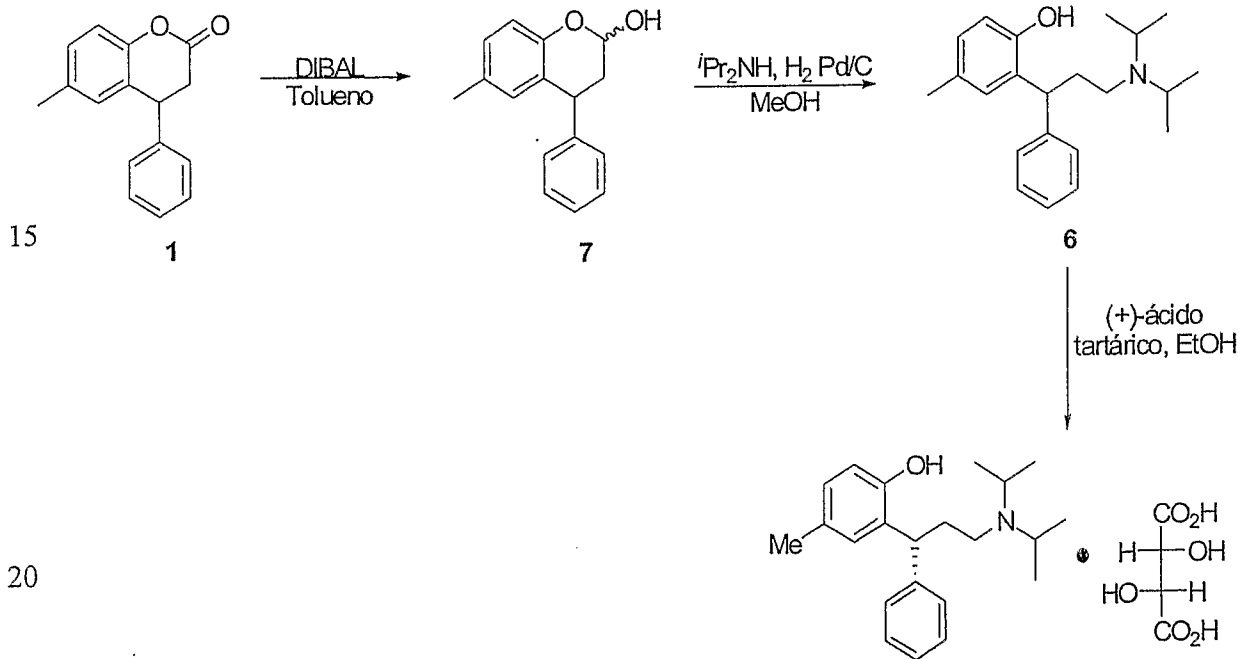
En el procedimiento descrito por N. A. Jönsson et al., la reacción de la benzopirano(1) con yoduro de metilo y carbonato de potasio da el éster metílico (2), el cual se reduce al alcohol (3) con hidruro de litio y aluminio. El alcohol así obtenido, se esterifica usando cloruro de tosilo para dar el compuesto (4), que se trata con diisopropilamina para convertirlo en la amina terciaria (5). El compuesto (5) entonces se trata con tribromuro de boro para dar la amina (6) como una mezcla racémica

20

que, finalmente, se resuelve vía la formación de sales diastereoisoméricas con ácido (+)- tartárico.

El procedimiento de N. A. Jönsson et al. presenta varios
 5 inconvenientes como, por ejemplo, los largos tiempos de reacción, los rendimientos bajos y el uso de reactivos caros y peligrosos, así como también lo hacen inadecuado para su aplicación a escala comercial.

La patente US 5,922,914 de J. R. Gage y J. E. Cabaj, proporciona
 10 un procedimiento alternativo para la preparación tolterodina (Esquema III).



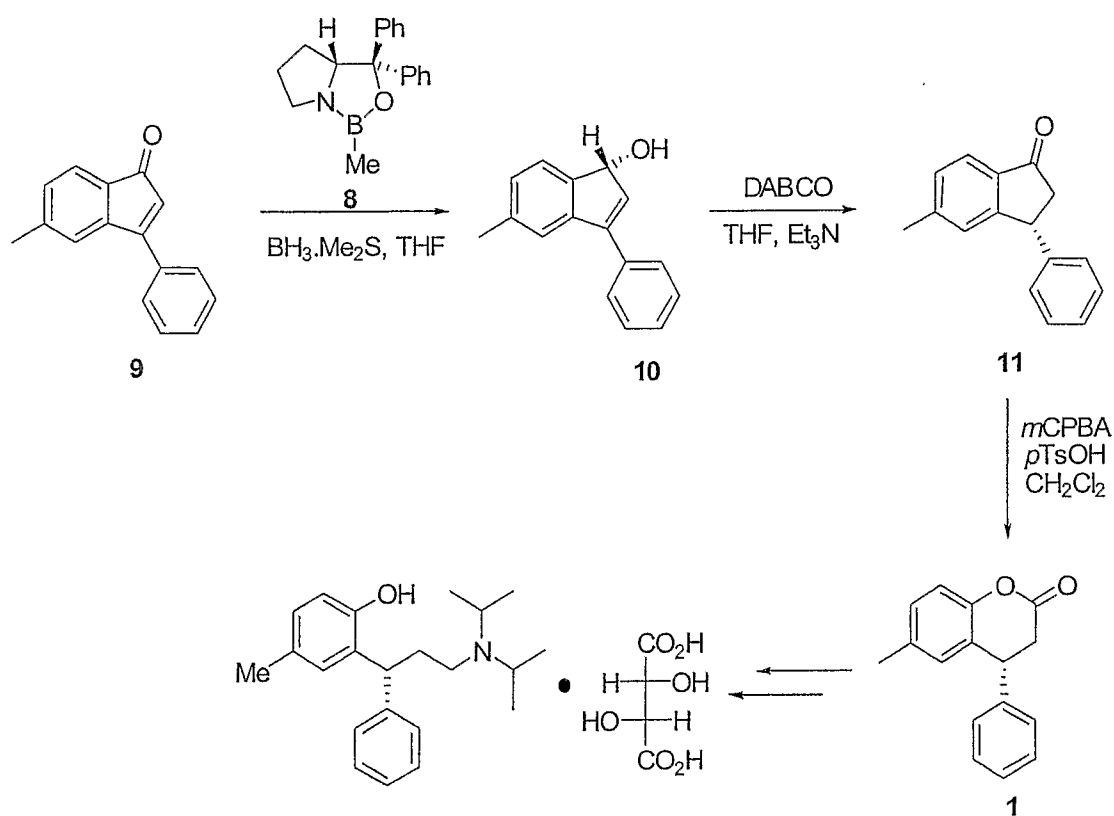
Esquema III

En el procedimiento descrito por J. R. Gage et al., la benzopiranona (1) se convierte en el benzopiranol (7) por medio de la reducción con hidruro de diisobutil aluminio; la alquilación reductiva de la diisopropilamina con el compuesto (7), por medio de hidrógeno y paladio sobre carbono, conduce a la tolterodina racémica (6), que se resuelve nuevamente con ácido (+)-tartárico.

10 El procedimiento de J. R. Gage et. al. reduce el número de pasos para la obtención de tolterodina. Sin embargo, el costo por el uso de DIBAL es alto, además de que este reactivo también es peligroso.

Una síntesis enantioselectiva alternativa es la que se describe en 15 la patente EP 1.496.045 de P. G. Anderson y C. Hedberg (Esquema IV).

6



Esquema IV

5 En el procedimiento de P. G. Anderson et al., la indenona (9), se reduce con borano utilizando el catalizador de Corey (8) para obtener el enantiómero (10), como producto mayoritario. Posteriormente, el indenol se somete a una transposición sigmatrópica para dar la indenona (11), como único enantiómero, que sufre una oxidación de Bayer-Villiger para formar benzopirano (1) enantioméricamente pura.

10

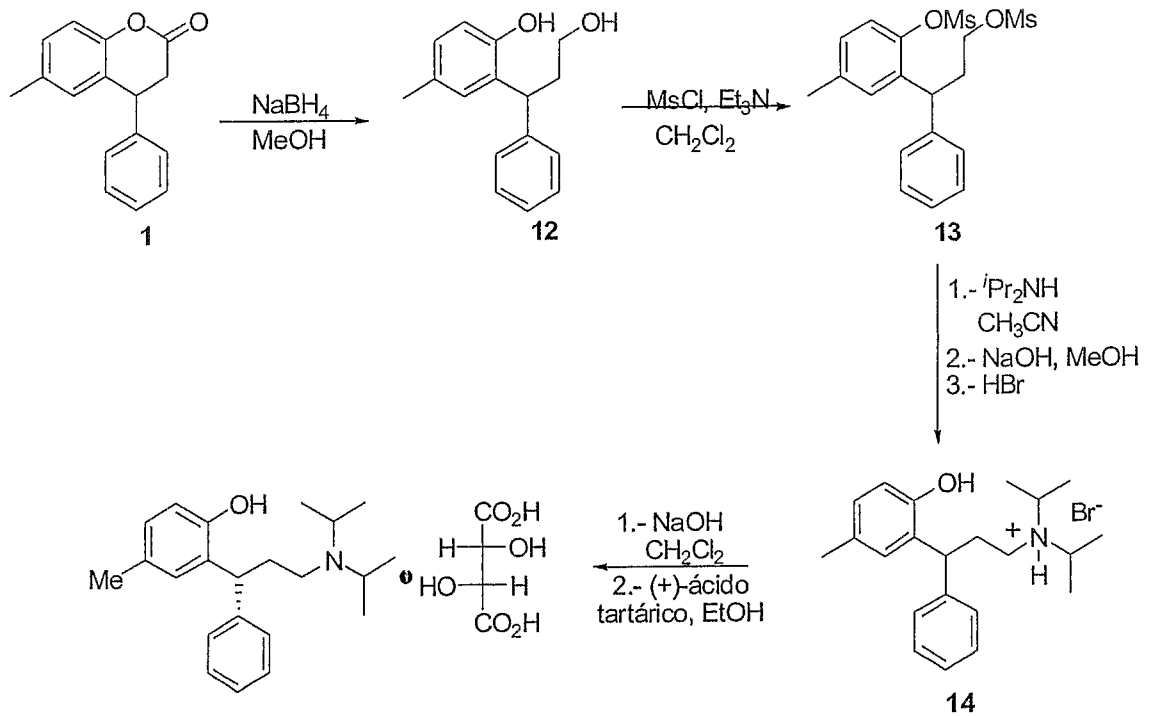
Otros procedimientos para la preparación de tolterodina encontrados en el estado de la técnica, como en la solicitud internacional WO 2005/061431 de G.P. Coca, Pablo Martín Pascual y Jorge Marin Juárez, o en la solicitud internacional WO 03/014060 de 5 Yatendra Kumar, Mohan Prasad y Satyananda Misra presentan un numero elevado de pasos para la obtención de tolterodina.

Como se puede observar, los procedimientos descritos anteriormente presentan diversas desventajas debido a que los tiempos 10 de reacción son largos, los rendimientos son bajos, se usan reactivos caros y peligrosos, además que, en algunos casos, el escalamiento resulta complicado. De lo anterior, se deriva la necesidad de encontrar alternativas que permitan tener un proceso mejorado, con el que se puedan evitar los problemas mencionados como es el procedimiento de 15 obtención de tolterodina que se pretende proteger por la presente invención.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCIÓN

20 La presente invención describe un procedimiento mejorado para la preparación del tartrato de tolterodina, con altos rendimientos y a un costo más bajo, pudiendo evitar así los problemas presentes en el estado de la técnica previo. El procedimiento de preparación de tartrato

de tolterodina de la presente invención consiste de cuatro pasos (Esquema V):



Esquema V

La benzopirano (1) se somete a una reacción de reducción
 10 bastante sencilla, usando borohidruro de sodio, metanol y tolueno a una temperatura de entre 5 y 15 °C, preferiblemente a 10 °C, para obtener así el dialcohol (12), con un alto rendimiento.

Luego, las dos funciones hidroxilo del dialcohol (12) se protegen usando 2.0 a 3.0 equivalentes de cloruro de mesilo, preferiblemente 2.3 equivalentes, en cloruro de metileno a una temperatura entre 10 y 20 °C, preferiblemente a 15 °C, produciendo el compuesto dimesilado (13).

El paso anterior presenta la ventaja de que el cloruro de mesilo sirve para introducir un buen grupo saliente que es necesario para la reacción de sustitución con diisopropilamina (14), que dará origen a la tolterodina. Otras ventajas son que el mismo reactivo sirve para proteger el hidroxilo fenólico y que la posterior desprotección se lleva a cabo fácilmente bajo condiciones básicas.

Una vez obtenido el compuesto dimesilado (13), se trata primero con diisopropilamina en acetonitrilo calentando entre 80 y 110°C, preferiblemente a 100°C, bajo una presión de 2 a 2.5 bar, preferiblemente a 2.3 bar. Luego, se trata con hidróxido de sodio en metanol a reflujo para liberar el hidroxilo fenólico y, por último, el tratamiento del crudo de reacción en acetato de etilo o cloruro de metileno, preferiblemente acetato de etilo, con ácido bromhídrico, permite el fácil aislamiento de la tolterodina en forma del bromhidrato (14).

Finalmente, el tartrato de tolterodina se obtiene por tratamiento del bromhidrato con hidróxido de sodio para liberar la base y, posteriormente, con ácido (+)-tartárico para formar el tartrato por medio de una cristalización fraccionada.

5

La benzopiranona de fórmula 1, material de partida del procedimiento de la presente invención, es un compuesto conocido y puede prepararse de forma sencilla de acuerdo con el procedimiento descrito en el *Australian Journal of Chemistry*, 26, 899-906 (1973), o bien en el ejemplo 1 del documento US 5,922,914.

10

Los siguientes ejemplos ilustran el procedimiento que se pretende proteger por la invención y no deben considerarse como limitativos del mismo.

15

Ejemplo 1

2-(3-hidroxi- 1-fenilpropil)-4-metilfenol (12)

Se colocan en un matraz de 2L provisto de agitación mecánica y termómetro, 100 g de benzopiranona (1) (420 mmol), 28.6 g (757 mmol, 1.8 eq) de borohidruro de sodio y 300 ml de tolueno y se enfría a una temperatura de 0 a 5°C. Se adiciona a la suspensión 400 ml de MeOH previamente enfriados entre 0 y 5°C, en un periodo de 2 a 3 horas,

20

manteniendo la temperatura entre 5 y 15°C durante la adición. Se
continúa la agitación a la misma temperatura hasta confirmar por medio
de HPLC que la reacción se ha completado (columna: Nucleosil C18;
fase móvil: acetonitrilo-agua 60:40; flujo: 1.2 ml/min; λ : 214 nm; t_R :
5 dialcohol = 3.85 mm, benzopirano = 8.02 mm). Se adicionan 150 ml de
ácido acético. Se evapora el disolvente con vacío, se adicionan 500 ml
de agua y se agita durante 30 minutos. Se filtra el sólido formado y se
seca a 60°C con vacío para dar 98.8 g de producto (12), en un
rendimiento del 97%.

10

P. F.: 118 - 119°C

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 2.17 (3H, s, CH_3), 2.13 y 2.35 (2H, m, CH_2),
2.68 (1H, a, OH), 3.52 y 3.74 (2H, m, CH_2), 4.57 (1H, dd, $J = 10.2, 6$ Hz,
15 CH), 6.70-6.85 (3H, m, Ph), 7.19-7.29 (5H, m, Ph).

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): δ 20.7 (CH_3), 36.9 (CH_2), 38.6 (CH), 60.7
(CH_2), 115.9 (C_{orto}), 126.2 (C_{para}), 127.9 (C_{meta}), 128.2 (C_{meta}), 128.4
(C_{orto}), 129.1 (C_{meta}), 130.2 (C_{ipso}), 134.4 (C_{ipso}), 144.0 (C_{ipso}), 151.4
20 (C_{ipso}).

IR (cm^{-1}): 3420, 2923, 1654, 1609, 1447, 1255, 1104, 1073, 1037, 901,
883, 812, 781, 698, 602, 499.

Ejemplo 2*Metansulfonato de 2-(3-metansulfoniloxi- 1 -fenilpropil)-4-metilfenilo (13)*

5 En un matraz de 1 L se colocan 250 ml de cloruro de metileno, 50 g (20.83 mmol) del compuesto (12) y 69.81g (68.75 mmol, 3.3 eq.) de trietilamina; se enfría a 0°C. Se adicionan 56.06 g (48.94 mmol, 2.35 eq.) de cloruro de mesilo, mediante un embudo de adición, manteniendo la temperatura entre 10 y 15°C. Terminada la adición, se mantiene en
10 agitación 1 hora a 15°C y se verifica el fin de la reacción por medio de TLC (hexano-AcOEt-IPA 25:5:5). Una vez que la reacción ha terminado, se deja subir la temperatura a 25 °C, se adicionan 200 ml de agua y HCl al 30 % hasta pH< 5. Se agita durante 15 minutos y se deja reposar. Se
15 separa la fase orgánica y se lava con agua (2 x 100 ml). El cloruro de metileno se evapora para obtener 74 g del producto (13) como un aceite en un rendimiento del 90 %.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 2.32 (3H, s, CH₃), 2.47 (2H, dd, J = 6.3, 14.2 Hz, CH₂), 2.92 (3H, s, CH₃), 2.99 (3H, s, CH₃), 4.18 (2 H, m, CH₂),
20 4.56 (1H, dd, J = 7.8, 5.4 Hz, CH), 7.03-7.34 (8 H, m, Ph).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ 21.1 (CH₃), 34.2 (CH₂), 37.1 (CH₃), 37.8 (CH₃), 39.7 (CH), 67.9 (CH₂), 121.4 (C_{orto}), 126.7 (C_{para}), 127.8 (C_{orto}),

13

128.4 (C_{meta}), 128.5 (C_{meta}), 128.9 (C_{meta}), 135.5 (C_{ipso}), 137.1 (C_{ipso}),
144.8 (C_{ipso}).

IR (cm^{-1}): 3462, 3028, 2924, 1620, 1490, 1454, 1350, 1268, 1196, 1169,
5 1103, 971, 920, 857, 824, 772, 736, 701, 526.

Ejemplo 3

*Bromhidrato de 2-(3-(diisopropilamino)-1-fenilpropil)-4-metilfenol ,
(bromhidrato de Tolterodina) (14)*

10

Se colocan en un reactor Parr, 50 g del compuesto (13), 100 g de diisopropilamina y 50 ml de acetonitrilo. La mezcla de reacción se calienta a 100°C y 2.3 bar (34 psi) durante 1 día. Se evapora a presión reducida la diisopropilamina y el acetonitrilo remanentes. El residuo se
15 disuelve en 150 ml de acetato de etilo y se lava primero con 100 ml de agua, luego con 75 ml de HCl al 10% y luego con 100 ml de agua. Se destila el acetato de etilo y el residuo se disuelve en 150 ml de metanol. Se adicionan 78.1 g de hidróxido de sodio al 49%. La mezcla de reacción se calienta a reflujo durante 2 a 4 horas. Se destila el metanol a presión
20 reducida hasta observar la separación de dos fases; la superior contiene el producto. La fase inferior se enfría a 5 a 10°C, se le adicionan 100 ml de agua fría y se lava con 50 ml de acetato de etilo. A la fase orgánica, se le adicionan 100 ml de acetato de etilo y se lava dos veces con 75 ml

14

de agua. Las fases orgánicas se juntan y se les adicionan 10.8 ml de ácido bromhídrico. La suspensión se enfría a 0°C y se mantiene así durante 1.5 horas. El sólido se filtra y se lava con acetato de etilo. Después de secar con presión reducida a 60°C, se obtienen 36.2 g del
5 compuesto (14) en un rendimiento del 71%.

P.F: 210-211 °C

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d6): δ 1.220 (12H, m, (CH₃)₂), 2.17 (3H, s, CH₃), 2.42 (2H, a, CH₂), 2.91 (2H, a, CH₂), 3.58 (2H, a, CH), 4.35 (1H, t, J = 7.2 Hz, CH), 6.62-7.37 (8H, m, Ph), 8.66 (1H, a, NH).

RMN ¹³C (100 MHz, DMSO-d6): δ 19.7 y 21.7[(CH₃)₂], 21.2 (CH₃), 37.1 (CH₂), 44.7 (CH), 48.4 (CH), 49.8 (CH), 115.2 (C_{orto}), 126.3 (C_{para}),
15 127.3 (C_{meta}), 128.3 (C_{meta}), 128.6 (C_{orto}), 129.9 (C_{meta}), 132.4 (C_{ipso}), 133.02 (C_{ipso}), 137.3 (C_{ipso}), 148.7 (C_{ipso}).

IR (cm⁻¹): 3213, 2938, 2661, 1717, 1608, 1508, 1458, 1397, 1260, 1210, 1111, 1029, 935, 912, 827, 768, 755, 739, 700, 677, 636, 596, 531.

20

Ejemplo 4*Tartrato de (R)-Tolterodina*

En un matraz redondo de 1 L, provisto de agitación mecánica, se
5 mezclan 60 g (148 mmol) del compuesto (14), 500 ml de cloruro de
metileno y 250 ml de agua. Se agita mientras se adicionan 6 ml de NaOH
al 49 % y 6 g de Na₂CO₃, el pH debe quedar entre 10 y 11. Se agita
durante una hora y luego se deja reposar. Se separa la fase orgánica y
se lava dos veces con 125 ml de agua. Se destila el cloruro de metileno.
10 Se disuelve el concentrado en 125 ml de etanol y se calienta hasta 65 a
70°C. Se adicionan 33.30 g (222 mmol, 1.5 eq) de ácido tartárico
disueltos en 333 ml de EtOH a 60 a 70°C, mediante un embudo de
adición durante 45 minutos. La suspensión se calienta a reflujo durante
1 hora. Posteriormente, se enfría gradualmente a 0°C y se mantiene a
15 esa temperatura 1 hora más. Se filtra el sólido formado y se lava 2 veces
con 100 ml de EtOH a 0°C. Se seca el compuesto obtenido con vacío a
60°C durante una noche. El producto ya seco se recrystaliza con 2.15 L
de etanol, calentando a 78 a 80°C durante 30 minutos. Se concentra la
mezcla a la mitad del volumen, destilando 1.075 L de etanol. Luego, se
20 enfría a 20-25 °C en una hora; a continuación se enfría a 0 °C y se
mantiene a esa temperatura durante 1 hora. Se filtra y se lava dos veces
con 100 ml de etanol. El producto se seca a presión reducida durante 1

noche y se recristaliza una vez más de la misma forma. Se obtienen 24 g del compuesto en un rendimiento del 34 %.

P.F.= 214°C.

5

$[\alpha]^{25}_D = +27.4$ (c=1, MeOH)

RMN 1H (400 MHz, DMSO-d6): δ 1.10 (12H, d, J = 4.0 Hz, $(CH_3)_2$), 2.15 (3H, s, CH_3), 2.34 (2H, t, J = 7.6 Hz, CH_2), 2.76 (2H, m, CH), 3.44 (2H, J = 6.4 Hz, CH_2), 4.02 (2H, s, CH), 4.29 (1H, t, J = 7.6 Hz, CH), 6.67 (1H, d, J = 9.2 Hz, Ph), 6.78 (1H, dd, J = 2.0, 8.0 Hz, Ph), 7.01 (1H, s, Ph), 7.14 (1H, t, J = 6.8 Hz, Ph), 7.28 (m, 4H, Ph).

RMN ^{13}C (100 MHz, DMSO-d6): δ 17.9 y 17.8 [$(CH_3)_2$], 20.3 (CH_3), 32.4 (15 CH_2), 40.8 (CH), 45.1 (CH_2), 52.6 (CH), 71.8 (CH), 115.1 (C_{orto}), 125.9 (C_{ipso}), 127.3 (C_{para}), 127.4 (C_{meta}), 127.8 (C_{meta}), 127.9 (C_{orto}), 128.2 (C_{meta}), 129.9 (C_{ipso}), 144.1 (C_{ipso}), 152.4 (C_{ipso}), 174.2 (CO_2H).

IR (cm^{-1}): 3572, 2923, 1704, 1590, 1500, 1403, 1265, 1125, 1069, 910, 20 817, 756, 736, 707, 599, 518, 475.

Ejemplo 5*Tartrato de (R)-Tolterodina*

La tolterodina base obtenida a partir de 148 mmol del bromhidrato
5 (14), tal como se indica en el Ejemplo 4, se disuelve en 600 ml de
acetona a 48-50°C. A esta solución se le adicionan 33.30 g (222 mmol,
1.5 eq) de ácido tartárico disueltos en 60 ml de MeOH caliente, mediante
un embudo de adición durante 30 minutos. La suspensión se calienta a
reflujo durante 1 hora. Posteriormente, se enfría gradualmente a 0°C y
10 se mantiene a esa temperatura 1 hora. Se filtra el sólido formado y se
lava 2 veces con 60 ml de una mezcla fría de acetona/MeOH 90:10. Se
seca el compuesto obtenido con vacío a 60°C durante una noche. El
producto obtenido (39.5 g) y 395 ml de MeOH se calientan a reflujo
durante 30 minutos. La mezcla se destila hasta la mitad del volumen y
15 se le adicionan 1120 ml de acetona en 30 minutos. Se calienta a reflujo
durante 1 hora y luego se enfría gradualmente a 0 °C. Se filtra y se lava
dos veces con 40 ml de de una mezcla fría de acetona/MeOH 90:10. El
producto se seca a presión reducida durante 1 noche y se recristaliza
una vez más de la misma forma. Se obtienen 26 g del compuesto del
20 título con un rendimiento del 39 %. El producto posee las mismas
propiedades físicas que el obtenido según el procedimiento del ejemplo
4.

REIVINDICACIONES

- 1.- Un procedimiento para la producción de tartrato de (R)-
5 tolterodina que comprende:
- a) reducir la benzopiranona, de fórmula 1, con borohidruro de sodio para formar el dialcohol, de fórmula 12;
 - b) reaccionar los grupos hidroxilos del dialcohol con cloruro de mesilo para introducir dos grupos de metansulfonilo y formar el
10 compuesto dimesilado de fórmula 13;
 - c) reaccionar el compuesto dimesilado, de fórmula 13, con diisopropilamina bajo presión, y posteriormente con hidróxido de sodio para obtener tolterodina, de fórmula 6, aislándola como el correspondiente bromhidrato, de fórmula 14;
 - 15 d) liberar la tolterodina base, de fórmula 6, a partir del bromhidrato, de fórmula 14, y reaccionar posteriormente la misma con ácido (+)-tartárico para preparar el tartrato de (R)-Tolterodina.
- 20 2.- El procedimiento según la reivindicación 1, en donde el paso de reducción a) se realiza en el seno de una mezcla de tolueno y metanol.

3.- El procedimiento según la reivindicación 1, en donde, en el paso de reacción b), los grupos metanosulfonilo se introducen uno como grupo protector del hidroxilo fenólico, y el otro como formador de un grupo saliente para la posterior reacción de sustitución con diisopropilamina.

4.- El procedimiento según la reivindicación 1, en donde, en el paso de reacción b), los dos grupos hidroxilo del dialcohol de fórmula 12 se esterifican usando 2.0 a 3.0 equivalentes de cloruro de mesilo.

10

5.- El procedimiento según la reivindicación 4, en donde preferiblemente se usan 2.3 equivalentes de cloruro de mesilo.

6.- El procedimiento según la reivindicación 4, en donde la temperatura de reacción está entre 10 y 20°C, preferiblemente a 15°C.

15

7.- El procedimiento según la reivindicación 1, en donde la presión durante el paso de reacción c) comprende entre 2 y 2.5 bares, preferiblemente a 2.3 bares.

20