



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 295 965**

51 Int. Cl.:

C07C 215/54 (2006.01)

C07C 217/54 (2006.01)

C07C 213/08 (2006.01)

C07C 213/10 (2006.01)

C07C 47/27 (2006.01)

C07C 45/29 (2006.01)

C07C 45/58 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Número de solicitud europea: **04805115 .5**

86 Fecha de presentación : **21.12.2004**

87 Número de publicación de la solicitud: **1698615**

87 Fecha de publicación de la solicitud: **06.09.2006**

54 Título: **Procedimiento para la obtención de tolterodina.**

30 Prioridad: **22.12.2003 ES 200303032**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
16.04.2008

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
16.04.2008

73 Titular/es: **Ragactives, S.L.**
Parque Tecnológico de Boecillo, Parcelas 2 y 3
47151 Boecillo, Valladolid, ES

72 Inventor/es: **Pascual Coca, Gustavo;**
Martín Pascual, Pablo y
Martín Juárez, Jorge

74 Agente: **Arias Sanz, Juan**

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Procedimiento para la obtención de tolterodina.

5 **Campo de la invención**

La invención se refiere a un procedimiento para la obtención de 3-(2-hidroxi-5-metilfenil)-N,N-diisopropil-3-fenilpropilamina, sus enantiómeros o mezclas de los mismos, o sus sales farmacéuticamente aceptables, así como a un nuevo compuesto útil para la síntesis de dichos compuestos.

10 **Antecedentes de la invención**

La tolterodina, nombre genérico del compuesto (R)-3-(2-hidroxi-5-metilfenil)-N,N-diisopropil-3-fenilpropilamina, en ocasiones identificada como (R)-tolterodina, es un antagonista de los receptores muscarínicos útil en el tratamiento de la incontinencia urinaria y de otros síntomas de hiperactividad de la vejiga urinaria. El enantiómero (S), también conocido como (S)-tolterodina, y su uso en el tratamiento de trastornos urinarios y gastrointestinales se ha descrito en el documento de patente WO 98/03067. La patente estadounidense 6.538.035 describe el uso de la tolterodina y algunos de sus derivados en el tratamiento del asma en mamíferos.

La tolterodina se describió por primera vez en la patente estadounidense 5.382.600. Dicha patente describe varios métodos para la preparación de tolterodina y análogos basados, en general, en el desplazamiento de un tosilato con diisopropilamina. Dicho procedimiento presenta varios inconvenientes. La reacción de desplazamiento se produce muy lentamente, por lo que se necesitan varios días para llevar a cabo dicha reacción, y los rendimientos totales son bajos. Algunos de los reactivos usados, tales como el yoduro de metilo o el hidruro de litio y aluminio, son caros y su uso conlleva peligro. Esto encarece el procedimiento global y lo hace poco productivo.

Un procedimiento alternativo para la obtención de tolterodina se describe en la patente estadounidense 5.922.914. Dicho procedimiento comprende la reducción de 3,4-dihidro-6-metil-4-fenil-2H-benzopirán-2-ona con DIBAL (hidruro de diisobutilaluminio) en tolueno para dar el correspondiente hemiacetal 6-metil-4-fenil-3,4-dihidro-2H-1-benzopirán-2-ol que entonces se somete a aminación reductora para dar tolterodina racémica. Este procedimiento también presenta algunas desventajas ya que usa el reactivo DIBAL, que es caro y peligroso, por lo que la puesta en práctica de la invención no convenientes adecuada a nivel industrial.

La solicitud de patente WO 03/014060 describe un procedimiento para obtener tolterodina que, aunque supera parcialmente algunos inconvenientes de los procedimientos anteriores, sigue incluyendo etapas problemáticas, en particular, la obtención del producto intermedio 3-(2-metoxi-5-metilfenil)-3-fenilpropanol, su conversión en el derivado tosilato y el posterior desplazamiento del tosilato con diisopropilamina. Estas etapas siguen presentando graves problemas, tales como el impedimento estérico de la diisopropilamina en la reacción de desplazamiento del tosilato, que dificulta la reacción de sustitución nucleófila, las altas temperaturas necesarias para la misma, así como los largos tiempos de reacción que comprenden, incluso, días.

Un enfoque diferente para la preparación del enantiómero (R)-tolterodina consiste en diversas síntesis enantioselectivas tales como las descritas en la patente estadounidense 6.310.248 o por Andersson *et al.* en J. Org. Chem. 1998, 63, 8067-8070, que describen procedimientos que requieren la participación de inductores de asimetría o auxiliares quirales, respectivamente, que, por lo general, son reactivos muy costosos.

Botteghi, C. *et al.* "New efficient Route to Tolterodine", Organic Process Research & Development, (2002), vol. 6, páginas 379-383, describe un procedimiento para la síntesis de (R,S)-tolterodina que comprende la aminación reductora de un aldehído 3a en presencia de diisopropilamina, hidrógeno y Pd/C. Dicho aldehído está en equilibrio con su forma hemiacetal.

El documento US 5.382.600 A (Jönsson, N.A. *et al.*) describe alcoholes de fórmula VII, que pueden prepararse mediante adición de óxido de etileno al difenilmetano correspondiente de fórmula (IX) en presencia de una base. Los compuestos de fórmula VII y IX son productos intermedios en la síntesis de tolterodina.

El documento WO 2001/49649 A1 (Farmacia AB) describe un procedimiento para la síntesis de tolterodina y derivados de la misma que comprende la aminación reductora de un compuesto de hemiacetal de fórmula VIIa o VIIb en presencia de diisopropilamina, hidrógeno y Pd/C. La tolterodina puede transformarse adicionalmente en sus sales farmacéuticamente aceptables y/o separarse en sus enantiómeros individuales.

El documento ES 2 186 018 T (Farmacia & Upjohn Company) describe un procedimiento para la síntesis de tolterodina y sales farmacéuticamente aceptables de la misma, incluyendo una etapa de aminación reductora en presencia de diisopropilamina.

Por tanto, es necesario solucionar los problemas asociados con los procedimientos pertenecientes al estado de la técnica y proporcionar un procedimiento alternativo para la obtención de tolterodina que mejore la economía del proceso usando reactivos y materiales de partida más económicos y menos peligrosos y que sea, por tanto, más productivo. Ventajosamente dicho procedimiento debe ser susceptible de aplicación a escala industrial y debe proporcionar el producto deseado con buen rendimiento y calidad.

Sumario de la invención

La invención se enfrenta al problema de proporcionar un procedimiento alternativo para la obtención de tolterodina que supere la totalidad o parte de los inconvenientes previamente mencionados.

La solución proporcionada por la invención se basa en el hecho de que los inventores han observado que es posible obtener 3-(2-hidroxi-5-metilfenil)-N,N-diisopropil-3-fenilpropilamina, sus enantiómeros o mezclas de los mismos, o sus sales farmacéuticamente aceptables, a partir de un compuesto de fórmula (II) (definido más adelante) que, por aminación reductora con diisopropilamina en presencia de un agente reductor y posterior desprotección del hidroxilo, da dichos compuestos con muy buen rendimiento. Según el procedimiento de la invención, el propio compuesto de fórmula (II) se obtiene mediante oxidación de un alcohol de fórmula (IV) (definido más adelante). En una realización particular, el producto intermedio resultante de la aminación reductora [compuesto de fórmula (III) (definido más adelante)] se convierte en una sal, y si se desea se aísla dicha sal antes de retirar el grupo protector de hidroxilo. Dicho compuesto de fórmula (II) puede obtenerse a partir de compuestos de partida comerciales y económicos.

Un procedimiento como el proporcionado por esta invención presenta la ventaja de que las reacciones químicas implicadas se producen con altos rendimientos, con tiempos de reacción cortos, normalmente inferiores a los requeridos en otros procedimientos del estado de la técnica, sin implicar un aumento en el número de etapas de síntesis con respecto a los procedimientos existentes. Además, si se aísla el compuesto de fórmula (III) en forma de una sal, por ejemplo bromhidrato, antes de retirar el grupo protector de hidroxilo, se obtiene un producto sustancialmente puro que constituye el material de partida para obtener, mediante hidrólisis del grupo protector de hidroxilo, 3-(2-hidroxi-5-metilfenil)-N,N-diisopropil-3-fenilpropilamina, sus enantiómeros o mezclas de los mismos, o sus sales farmacéuticamente aceptables, con una alta pureza y rendimiento. Asimismo, dicho procedimiento no requiere el uso de reactivos caros y/o peligrosos y proporciona 3-(2-hidroxi-5-metilfenil)-N,N-diisopropil-3-fenilpropilamina, sus enantiómeros o mezclas de los mismos, o sus sales farmacéuticamente aceptables, en particular (R)-tolterodina con buen rendimiento y calidad farmacéutica. Todo esto contribuye a reducir el coste global del procedimiento, lo que lo convierte en comercialmente interesante y permite su puesta en práctica a nivel industrial.

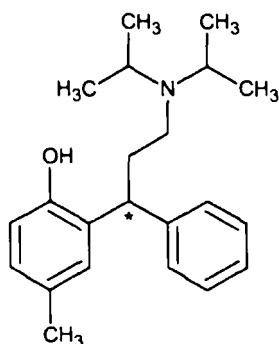
Por tanto, un aspecto de la invención consiste en un procedimiento para la obtención de 3-(2-hidroxi-5-metilfenil)-N,N-diisopropil-3-fenilpropilamina, a partir de un compuesto de fórmula (II), que él mismo se obtiene mediante oxidación de un compuesto de fórmula (IV). La resolución del compuesto 3-(2-hidroxi-5-metilfenil)-N,N-diisopropil-3-fenilpropilamina en su enantiómero (R) da (R)-tolterodina terapéuticamente útil.

Un aspecto adicional de esta invención consiste en un compuesto de fórmula (II), sus enantiómeros (R) y (S) o mezclas de los mismos, o sus sales farmacéuticamente aceptables.

Otro aspecto adicional de esta invención es bromhidrato de N,N-diisopropil-3-(2-metoxi-5-metilfenil)-3-fenilpropilamina.

Descripción detallada de la invención

En un aspecto, la invención proporciona un procedimiento para la obtención de 3-(2-hidroxi-5-metilfenil)-N,N-diisopropil-3-fenilpropilamina de fórmula (I)

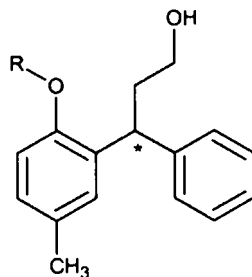


en la que el asterisco indica un átomo de carbono asimétrico;

sus enantiómeros o mezclas de los mismos, o sus sales farmacéuticamente aceptables,

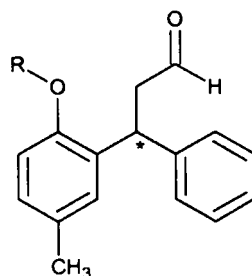
que comprende:

(a) oxidar el alcohol de fórmula (IV)



(IV)

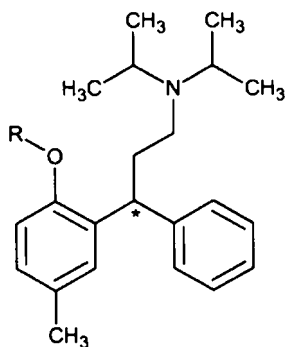
en la que el asterisco tiene el significado previamente indicado y R es un grupo protector de hidroxilo, para dar un compuesto de fórmula (II)



(II)

en la que R y el asterisco tienen los significados previamente indicados;

(b) hacer reaccionar el compuesto de fórmula (II) con diisopropilamina en presencia de un agente reductor para dar un compuesto de fórmula (III)



(III)

en la que R y el asterisco tienen los significados previamente indicados;

(c) retirar el grupo protector de hidroxilo del compuesto de fórmula (III) para obtener el compuesto de fórmula (I); y

(d) si se desea, separar el enantiómero (R) o (S) deseado, o la mezcla de enantiómeros, y/o convertir el compuesto de fórmula (I) en una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En una realización particular, el producto intermedio de fórmula (III) se convierte en una sal, y si se desea se aísla antes de retirar el grupo protector de hidroxilo [etapa (c)].

El compuesto de fórmula (II) es un compuesto nuevo que puede obtenerse mediante oxidación del compuesto de fórmula (IV).

Tal como se usa en esta descripción, el término “grupo protector de hidroxilo” incluye cualquier grupo capaz de proteger a un grupo hidroxilo. Ejemplos de grupos protectores de grupo hidroxilo se han descrito por Green TW *et al.* en “Protective groups in Organic Synthesis”, 3ª edición (1999), Ed. John Wiley & Sons (ISBN 0-471-16019-9). Aunque puede usarse prácticamente cualquier grupo protector de hidroxilo, en una realización particular, el grupo protector de hidroxilo es un grupo alquilo C₁-C₄, un grupo bencilo opcionalmente sustituido, aralquilo, silil éter, carbonato o éster bencílico. El término “alquilo C₁-C₄” se refiere a un radical derivado de un alcano lineal o ramificado con de 1 a 4 átomos de carbono, por ejemplo, metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo, n-butilo, t-butilo. En una realización particular, el grupo protector de hidroxilo es un grupo alquilo C₁-C₄, preferiblemente metilo o un grupo bencilo.

La reacción de los compuestos de fórmula (II) con diisopropilamina en presencia de un agente reductor constituye una aminación reductora. Aunque puede usarse prácticamente cualquier agente reductor adecuado en dicha reacción, en una realización particular, cuando R es metilo, el agente reductor se selecciona de NaBCNH₃ y NaB(AcO)₃H, preferiblemente NaB(AcO)₃H, o alternativamente, la reducción se lleva a cabo mediante hidrogenación en presencia del catalizador apropiado, por ejemplo, un catalizador metálico opcionalmente soportado, tal como Pd/C. Esta reacción se lleva a cabo en un disolvente orgánico, tal como un éter, por ejemplo, tetrahidrofurano (THF), un hidrocarburo halogenado, por ejemplo, diclorometano, un alcohol, por ejemplo, metanol, acetonitrilo. La aminación reductora se produce a través del correspondiente producto intermedio “sal de imonio” y puede llevarse a cabo o bien en dos etapas consecutivas, formación de la sal de amonio y posterior reducción, o bien en una única etapa (un solo recipiente), cayendo ambas alternativas dentro del alcance de esta invención. La aminación reductora se produce con un alto rendimiento, normalmente superior al 90%, contribuyendo de este modo al elevado rendimiento global del procedimiento de obtención del compuesto de fórmula (I) proporcionado por esta invención. En una realización particular, cuando R en el compuesto de fórmula (II) es metilo, esta etapa de aminación reductora se lleva a cabo a una temperatura comprendida entre -20°C y 40°C, preferiblemente entre 0°C y 20°C.

La retirada del grupo protector de hidroxilo del compuesto de fórmula (III) para obtener el compuesto de fórmula (I) puede llevarse a cabo por métodos convencionales, por ejemplo, mediante tratamiento con ácidos minerales, ácidos de Lewis, sulfuros orgánicos. En una realización particular, cuando R en el compuesto de fórmula (III) es metilo, la retirada del grupo protector de hidroxilo se lleva a cabo por tratamiento con ácido bromhídrico acuoso en ácido acético, y opcionalmente en presencia de un catalizador de transferencia de fase, tal como un haluro de alquilamonio, por ejemplo, bromuro de tetrabutilamonio. Esta etapa se lleva a cabo a la temperatura adecuada, dependiendo de las especies que intervienen, la cual puede determinarse fácilmente por un experto en la técnica; en una realización particular, cuando R en el compuesto de fórmula (III) es metilo, la retirada de dicho grupo protector de hidroxilo se lleva a cabo a una temperatura comprendida entre 90°C y 150°C, preferiblemente entre 110°C y 120°C.

Alternativamente, el producto intermedio de fórmula (III) puede convertirse en una sal que, si se desea, puede aislarse antes de retirar el grupo protector de hidroxilo [etapa (c)]. Para ello, se hace reaccionar dicho compuesto de fórmula (III) con un ácido adecuado en un disolvente adecuado, tal como un éster, un alcohol, formando así la sal de adición de ácido correspondiente debido a la presencia del grupo amino en dicho producto intermedio. Puede usarse prácticamente cualquier ácido orgánico o inorgánico para formar dicha sal del compuesto de fórmula (III). En una realización particular, dicho ácido es un ácido inorgánico. Ejemplos ilustrativos no limitativos de dichas sales del compuesto de fórmula (III) incluyen clorhidrato, bromhidrato, sulfato. Dicha sal será ventajosamente una sal que puede aislarse del medio de reacción, por ejemplo bromhidrato. Ventajosamente, el anión de la sal del compuesto de fórmula (III) es un anión de una sal farmacéuticamente aceptable. El compuesto de fórmula (I) puede obtenerse a partir de la sal del compuesto de fórmula (III) mediante retirada del grupo protector de hidroxilo, que puede llevarse a cabo mediante cualquiera de los métodos previamente mencionados en relación con la retirada del grupo protector de carboxilo en los compuestos de fórmula (III). Ventajosamente, cuando el anión de la sal del producto intermedio de fórmula (III) es un anión farmacéuticamente aceptable, el producto resultante de la retirada del grupo protector de hidroxilo puede ser una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto de fórmula (I). Dicho producto puede obtenerse con una alta pureza, lo que simplifica su purificación hasta un grado de calidad farmacéutica. Por tanto, el aislamiento de la sal del compuesto de fórmula (III) contribuye a la purificación del producto intermedio de fórmula (III) ya que las impurezas permanecerán en las aguas madres de reacción y, en consecuencia, al convertir dicho producto intermedio en el compuesto de fórmula (I), se obtiene un producto final sustancialmente libre de impurezas que prácticamente no necesita purificaciones posteriores.

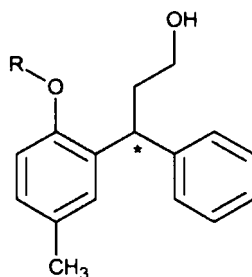
En una realización particular, la sal del compuesto de fórmula (III) es bromhidrato de N,N-diisopropil-3-(2-metoxi-5-metilfenil)-3-fenilpropilamina. Dicha sal de adición de ácido puede obtenerse haciendo reaccionar el compuesto de fórmula (III) con ácido bromhídrico y ácido acético en un disolvente orgánico adecuado, tal como acetato de etilo, isopropanol, isobutanol, etc., y manteniendo el pH entre 3 y 5, precipitando así dicha sal, lo que facilita su aislamiento (ejemplo 8). Así se obtiene un sólido sustancialmente puro, es decir, prácticamente libre de impurezas, y estable, que puede constituir el material de partida para la obtención del compuesto de fórmula (I), sus enantiómeros o mezclas de los mismos, o sus sales farmacéuticamente aceptables, por ejemplo, bromhidrato, tras la retirada del grupo protector de hidroxilo. Usando dicha sal de bromhidrato de N,N-diisopropil-3-(2-metoxi-5-metilfenil)-3-fenilpropilamina, la

retirada del grupo protector de hidroxilo mediante hidrólisis con ácido bromhídrico y acético se produce con tiempos de reacción cortos (normalmente en 4-6 horas en comparación con los 2-3 días empleados en otros procedimientos), obteniendo como producto resultante el bromhidrato del compuesto de fórmula (I), una sal farmacéuticamente aceptable, con una alta pureza, normalmente con una pureza que supera el 99,5%, necesitándose así tan sólo una sencilla purificación, por ejemplo, con metanol, para obtener un producto final con una pureza del 99,8% o más.

El compuesto de fórmula (I) es una amina y puede formar sales de adición con ácidos orgánicos o inorgánicos cuando reacciona con los ácidos adecuados. Ejemplos de dichas sales incluyen el clorhidrato, bromhidrato, sulfato, metanosulfonato, fosfato, nitrato, benzoato, citrato, tartrato, fumarato, maleato (documento WO 98/29402). Dichas sales pueden obtenerse por métodos convencionales haciendo reaccionar la amina libre con el ácido mencionado. En una realización particular, dicha sal es una sal farmacéuticamente aceptable, por ejemplo, bromhidrato. Dicha sal puede obtenerse o bien por reacción de la amina libre con ácido bromhídrico o bien como resultado de efectuar la retirada del grupo protector de hidroxilo por tratamiento con ácido bromhídrico. Opcionalmente, si se desea, dicha sal de adición puede convertirse en la correspondiente amina libre por métodos convencionales, por ejemplo, cambiando el pH de una disolución que comprende dicha sal hasta obtener la amina libre.

El compuesto de fórmula (I) tiene un carbono quiral. Por tanto, el compuesto de fórmula (I) existe o bien en forma de sus enantiómeros (R) o (S) aislados o en forma de mezclas de dichos enantiómeros. Tal como se usa en esta descripción el término "mezclas" aplicado a enantiómeros incluye tanto las mezclas racémicas como las mezclas enriquecidas en uno cualquiera de los enantiómeros. El compuesto de fórmula (I) puede obtenerse a partir de una mezcla de enantiómeros, tal como una mezcla racémica, del compuesto de fórmula (II) o del compuesto de fórmula (III) o de una sal del mismo, o si no a partir de los enantiómeros puros de dichos compuestos de fórmula (II) o de fórmula (III) o de una sal del mismo. Cuando el material de partida es una mezcla de enantiómeros, los enantiómeros (R) y (S) del compuesto de fórmula (I) obtenidos pueden separarse por métodos convencionales de resolución de mezclas de enantiómeros, por ejemplo, mediante cristalización fraccionada, métodos cromatográficos convencionales. En una realización particular, el compuesto de fórmula (I) obtenido mediante el procedimiento proporcionado por esta invención se obtiene en forma de una mezcla de enantiómeros, por ejemplo, en forma de una mezcla racémica. Por tanto, si se desea, la mezcla de enantiómeros obtenida puede resolverse en sus enantiómeros correspondientes para obtener el enantiómero deseado. En una realización particular, dicho enantiómero es el enantiómero (R) [(+)-(R)-3-(2-hidroxi-5-metilfenil)-N,N-diisopropil-3-fenilpropilamina] o tolterodina, también conocido como (R)-tolterodina, farmacéuticamente útil. En otra realización particular, dicho enantiómero es el enantiómero (S) [(-)-(S)-3-(2-hidroxi-5-metilfenil)-N,N-diisopropil-3-fenilpropilamina] o (S)-tolterodina, que también tiene aplicaciones terapéuticas. La resolución de la mezcla de enantiómeros puede llevarse a cabo por cualquier método convencional, por ejemplo, usando columnas cromatográficas quirales o mediante cristalización fraccionada de sales de los enantiómeros correspondientes con los ácidos quirales apropiados. En una realización particular, la separación del enantiómero (R) del compuesto de fórmula (I) se lleva a cabo mediante resolución óptica tratando la mezcla de enantiómeros con el ácido L-tartárico. La sal de (R)-tolterodina L-tartrato o cualquier otra sal correspondiente con un ácido quiral adecuado pueden recrystalizarse las veces necesarias para obtener el enantiómero (R) del compuesto de fórmula (I) con la pureza deseada. Si se desea, el enantiómero obtenido también puede convertirse en una sal farmacéuticamente aceptable del mismo mediante procedimientos convencionales conocidos por los expertos en la técnica.

El compuesto de fórmula (II), se prepara por oxidación del alcohol correspondiente de fórmula (IV)



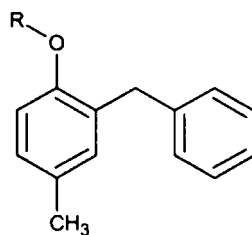
(IV)

en la que R es un grupo protector de hidroxilo y el asterisco indica un átomo de carbono asimétrico.

La oxidación del alcohol de fórmula (IV) para obtener el aldehído de fórmula (II) puede llevarse a cabo usando cualquier agente de oxidación, sistema o método oxidante adecuado, capaz de convertir un alcohol primario en el correspondiente aldehído. Sin embargo, en una realización particular, la oxidación del alcohol de fórmula (IV) en el aldehído de fórmula (II) se lleva a cabo usando clorocromato de piridinio (PCC), SO_3 .piridina (SO_3 .pyr), el sistema N-óxido de 2,2,6,6-tetrametilpiperidina (TMPP)/NaClO, o el método de Swern, preferiblemente el método de Swern [Omura K. & Swern D. Tetrahedron 34:1651 (1978)]. Los medios de actuación necesarios para llevar a cabo dicha oxidación, por ejemplo, temperatura, disolvente, se elegirán en función del agente, sistema o método oxidante seleccionado.

ES 2 295 965 T3

El alcohol de fórmula (IV) es un producto conocido cuya síntesis se describe, por ejemplo, en la solicitud de patente WO 03/014060. Alternativamente, dicho alcohol de fórmula (IV) puede obtenerse mediante un procedimiento que comprende hacer reaccionar el compuesto de fórmula (V)



(V)

en la que R es un grupo protector de hidroxilo;

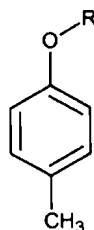
con óxido de etileno en presencia de una base fuerte, en un disolvente.

Puede usarse prácticamente cualquier base fuerte, orgánica o inorgánica, capaz de arrancar un protón del grupo metileno presente en el compuesto de fórmula (V); sin embargo, en una realización particular, dicha base es una base orgánica o inorgánica tal como t-BuOK, BuLi, NaH, NaNH₂, MeONa. La reacción se lleva a cabo en un disolvente apropiado, por ejemplo, dimetilsulfóxido (DMSO), dimetilformamida (DMF) o un éter, tal como THF o dioxano. Esta reacción se lleva a cabo a una temperatura comprendida entre -80°C y +50°C, preferiblemente entre -80°C y -40°C cuando el disolvente es THF o DMF o entre 20°C y 60°C cuando el disolvente es DMSO. En una realización particular, la desprotonación del compuesto de fórmula (V) se lleva a cabo con BuLi en THF, a una temperatura comprendida entre -78°C y -50°C y la adición del óxido de etileno se lleva a cabo controlando que la temperatura no supere los -50°C.

El compuesto de fórmula (V) puede obtenerse a partir de un compuesto de fórmula (VI) mediante un procedimiento que comprende someter dicho compuesto a una reacción de acilación de Friedel-Crafts y posterior desoxigenación (alternativa A) o a una reacción de alquilación de Friedel-Crafts (alternativa B). Mediante cualquiera de dichas alternativas es posible preparar el compuesto de fórmula (V), ventajosamente en la que R es alquilo C₁-C₄ o bencilo, a partir de compuestos de partida y reactivos sencillos, asequibles y económicos, con tiempos de reacción cortos y elevados rendimientos.

De forma más específica, la obtención del compuesto de fórmula (V) según la alternativa A comprende:

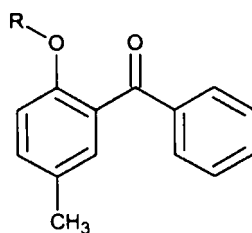
a) someter el compuesto de fórmula (VI)



(VI)

en la que R es un grupo protector de hidroxilo;

a una acilación de Friedel-Crafts por reacción con un haluro de benzofilo en presencia de un ácido de Lewis para dar el compuesto de fórmula (VII)



(VII)

en la que R tiene el significado previamente indicado; y

b) someter dicho compuesto de fórmula (VII) a una reacción de desoxigenación para dar el compuesto de fórmula (V).

El haluro de benzoílo puede ser, por ejemplo, cloruro de benzoílo o bromuro de benzoílo. Puede usarse prácticamente cualquier ácido de Lewis; sin embargo, en una realización particular, dicho ácido de Lewis es el tetracloruro de estaño (SnCl_4). La acilación de Friedel-Crafts se lleva a cabo en un disolvente adecuado, por ejemplo, diclorometano, acetonitrilo, nitrometano, dioxano, DMF. La adición del ácido de Lewis se lleva a cabo a una temperatura comprendida entre aproximadamente 0°C y 30°C , preferiblemente próxima a 0°C .

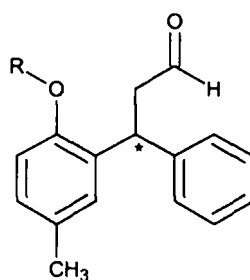
La desoxigenación del compuesto de fórmula (VII) puede llevarse a cabo por métodos convencionales, por ejemplo, mediante el uso de un agente reductor adecuado para la desoxigenación de cetonas. En una realización particular, dicho agente reductor se selecciona de NaBH_4 en presencia de $\text{BF}_3\cdot\text{THF}$, NaBH_3CN en presencia de $\text{BF}_3\cdot\text{THF}$, y Zn/HAcO . Esta reacción se lleva a cabo en un disolvente adecuado, tal como un éter, por ejemplo, THF, dioxano, un hidrocarburo halogenado, por ejemplo diclorometano, preferiblemente THF.

La reacción de desoxigenación puede llevarse a cabo a una temperatura comprendida entre 20°C y 100°C , preferiblemente entre 50°C y 70°C .

La obtención del compuesto de fórmula (V) según la alternativa B comprende someter dicho compuesto de fórmula (VI) a una alquilación de Friedel Crafts por reacción con un haluro de bencilo en presencia de un ácido de Lewis para dar dicho compuesto de fórmula (V). El haluro de bencilo puede ser cualquier haluro de bencilo adecuado, por ejemplo, bromuro de bencilo. Puede usarse prácticamente cualquier ácido de Lewis; sin embargo, en una realización particular, dicho ácido de Lewis es el tetracloruro de estaño. La alquilación de Friedel-Crafts se lleva a cabo en un disolvente adecuado, por ejemplo, acetonitrilo, nitrometano, dioxano, DMF. La adición del ácido de Lewis se lleva a cabo a una temperatura comprendida entre aproximadamente 0°C y 30°C , preferiblemente próxima a 0°C .

En una realización particular, la preparación del compuesto de fórmula (V) se lleva a cabo según la alternativa A. Aunque la alternativa A comprende, en comparación con la alternativa B, dos etapas de reacción, presenta la ventaja de que las reacciones implicadas se producen con altos rendimientos (véase el ejemplo 1) en torno al 78% y al 93% respectivamente, lo que permite obtener una cetona intermedia de fórmula (VII) de forma sencilla y con un rendimiento elevado. Dicha cetona intermedia puede purificarse fácilmente mediante técnicas convencionales de recristalización, con lo que se obtiene un sólido cristalino que puede usarse como producto de partida purificado en etapas posteriores.

En otro aspecto, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (II)



(II)

en la que

R es un grupo alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$, un grupo bencilo opcionalmente sustituido, aralquilo, silil éter, carbonato o éster bencílico; y

el asterisco indica un átomo de carbono asimétrico.

En una realización particular, el compuesto de fórmula (II) es un compuesto en el que R es metilo. Los compuestos de fórmula (II) son compuestos nuevos, pueden usarse en la síntesis del compuesto de fórmula (I) y constituyen, por tanto, un aspecto adicional de esta invención.

En otro aspecto, la invención se refiere a bromhidrato de N,N-diisopropil-3-(2-metoxi-5-metilfenil)-3-fenilpropilamina, una sal de bromhidrato de un compuesto de fórmula (III).

ES 2 295 965 T3

Puede obtenerse bromhidrato de N,N-diisopropil-3-(2-metoxi-5-metilfenil)-3-fenilpropilamina por métodos convencionales haciendo reaccionar el compuesto de fórmula (III) con ácido bromhídrico en un disolvente adecuado, tal como un éster, un alcohol. Opcionalmente, si se desea, dicha sal de adición puede convertirse en la amina libre correspondiente [compuesto de fórmula (III)] por métodos convencionales, por ejemplo, cambiando el pH de una disolución que comprende dicha sal hasta que se obtiene la amina libre.

La sal bromhidrato de N,N-diisopropil-3-(2-metoxi-5-metilfenil)-3-fenilpropilamina puede obtenerse haciendo reaccionar el compuesto N,N-diisopropil-3-(2-metoxi-5-metilfenil)-3-fenilpropilamina con ácido bromhídrico y ácido acético en un disolvente orgánico adecuado, tal como acetato de etilo, isopropanol, isobutanol, y manteniendo el pH entre 3 y 5, de manera que dicha sal precipita, facilitando su aislamiento. Dicha sal constituye un buen material de partida para la obtención del compuesto de fórmula (I), sus enantiómeros o mezclas de los mismos, o sus sales farmacéuticamente aceptables, por ejemplo, bromhidrato, mediante la retirada del grupo protector de hidroxilo.

Las sales de los compuestos de fórmula (III) pueden usarse en la síntesis de 3-(2-hidroxi-5-metilfenil)-N,N-diisopropil-3-fenilpropilamina, sus enantiómeros (R) y (S), o mezclas de los mismos, o sus sales farmacéuticamente aceptables.

El procedimiento proporcionado por esta invención permite obtener el compuesto de fórmula (I), sus enantiómeros aislados o mezclas de los mismos, y sus sales farmacéuticamente aceptables, en particular los enantiómeros (R) y (S), a partir del compuesto de fórmula (II) que se obtiene fácilmente y con buen rendimiento a partir del correspondiente alcohol de fórmula (IV).

El procedimiento proporcionado por esta invención para obtener el compuesto de fórmula (I) presenta varias ventajas puesto que permite, entre otras cosas, obtener tolterodina sin necesidad de tener que pasar por etapas de reacción que presentan, entre otros inconvenientes, tiempos de reacción largos; la tolterodina puede prepararse a partir de compuestos de partida y reactivos sencillos, económicos y asequibles, que no son caros y/o peligrosos, y proporciona tolterodina y/o sus sales farmacéuticamente aceptables con buen rendimiento y calidad farmacéutica. Todo esto contribuye a reducir el coste global del procedimiento de obtención de tolterodina, lo que convierte dicho procedimiento en comercialmente interesante y que pueda ser ventajosamente puesto en práctica a nivel industrial.

Los siguientes ejemplos ilustran la invención y no deben considerarse como limitativos del alcance de la misma.

Ejemplo 1

2-metoxi-5-metilbenzofenona

A una mezcla de 4-metilanisol (100 g, 0,82 mol) y benzoílo (95,15 ml, 0,82 mol) en 500 ml de CH_2Cl_2 a 0°C se le añadió gota a gota SnCl_4 (47,5 ml, 0,41 mol). Una vez completada la adición se dejó reaccionar durante 3-4 horas permitiendo que la mezcla alcanzara la temperatura ambiente. Una vez finalizada la reacción, se enfrió la mezcla a 0°C , se hidrolizó con una mezcla de HCl concentrado (41 ml) en H_2O (376 ml), se lavó con 2x50 ml de NaOH (10%), se secó y se evaporó para dar 140 g (78%) del compuesto del título en forma de un sólido cristalino.

Ejemplo 2

(2-metoxi-5-metilfenil)fenilmetano

A una mezcla de 2-metoxi-5-metilbenzofenona (140 g, 0,62 mol), en 840 ml de THF se le añadió $\text{BF}_3 \cdot \text{THF}$ (204 ml, 1,86 mol) y NaBH_4 (46,8 g, 1,24 mol), y se calentó lentamente hasta la temperatura de reflujo (60°C) manteniéndola durante aproximadamente 6 horas. Una vez finalizada la reacción, se enfrió la mezcla, se añadió a 500 ml de NaHCO_3 (7%), y se extrajo la fase orgánica con 200 ml de acetato de etilo, se lavó con 3x50 ml de NaHCO_3 (7%), se secó y se evaporó dando un líquido viscoso [122,5 g (93%)] que contenía el compuesto del título.

Ejemplo 3

3-(2-metoxi-5-metilfenil)-3-fenilpropanol

A una disolución de (2-metoxi-5-metilfenil)fenilmetano (24 g, 0,113 mol), en 120 ml de THF a -78°C se le añadió BuLi (54,4 ml, 0,147 mol). Una vez completada la adición se calentó hasta temperatura ambiente y se mantuvo a dicha temperatura durante aproximadamente 2 horas. De nuevo se redujo la temperatura hasta -78°C y se añadió óxido de etileno (4,98 g, 0,113 mol) de manera que la temperatura no superase los -50°C . Se dejó evolucionar la reacción, completándose tras 2 horas. Entonces se hidrolizó la mezcla con 60 ml de NH_4Cl , se extrajo con 30 ml de acetato de etilo, se lavó la fase orgánica con 2x25 ml de NH_4Cl , se secó y se evaporó, dando 30 g (100%) de un líquido amarillo viscoso que contenía el compuesto del título.

Ejemplo 4

3-(2-metoxi-5-metilfenil)-3-fenilpropanal

4.1 Método de oxidación (1)

A una mezcla de cloruro de oxalilo (4,06 ml, 47,3 mmol) en 100 ml de Cl_2CH_2 y enfriada a -78°C se le añadió dimetilsulfóxido (DMSO) (6,72 ml, 94,6 mmol) en 20 ml de Cl_2CH_2 , manteniendo siempre la temperatura de reacción por debajo de -60°C . Se dejó evolucionar a dicha temperatura durante 15 minutos y entonces se añadió una mezcla de 3-(2-metoxi-5-metilfenil)-3-fenilpropanol (9,33 g, 36,4 mmol) en 40 ml de Cl_2CH_2 . Se mantuvo la mezcla de reacción durante aproximadamente 45 minutos y se añadió trietilamina (25,72 ml, 0,18 mol). Se mantuvo el producto de reacción bruto durante 1 hora reaccionando y se hidrolizó con 100 ml de NaHCO_3 (7%). La extracción se llevó a cabo con 100 ml de acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica con 2x25 ml de HCl (5%), se secó y se evaporó, dando 8,67 g (94%) de un líquido anaranjado viscoso que contenía el compuesto del título.

4.2 Método de oxidación (2)

A una suspensión de PCC (0,63 g, 2,93 mmol) y 0,5 g de MgSO_4 en 4 ml de Cl_2CH_2 se le añadió 3-(2-metoxi-5-metilfenil)-3-fenilpropanol (0,5 g, 1,95 mmol) disuelto en 1 ml de Cl_2CH_2 . La reacción se completó tras 3 horas. Entonces se filtró con celite y se extrajo el filtrado con 2x25 ml de HCl (5%). Se secó la fase orgánica resultante y se evaporó el disolvente, dando 2,21 g de un líquido viscoso oscuro que contenía el compuesto del título.

4.3 Método de oxidación (3)

A una mezcla a 0°C que consistía en 3-(2-metoxi-5-metilfenil)-3-fenilpropanol (0,5 g, 1,95 mmol), 6,5 ml de Cl_2CH_2 , 0,54 ml de DMSO y trietilamina (2,7 ml, 19,5 mmol) se le añadió lentamente $\text{SO}_3\cdot\text{Py}$ (1,56 g, 9,75 mmol). Una vez finalizada la reacción se lavó con disolución saturada de NH_4Cl (2x25 ml). Se secó la fase orgánica resultante y se evaporó el disolvente, dando 0,45 g de un líquido viscoso negro que contenía el compuesto del título.

4.4 Método de oxidación (4)

A una mezcla que consistía en 2,5 ml de Cl_2CH_2 y N-óxido de 2,2,6,6-tetrametilpiperidina (TMPP) (3 mg, 0,022 mmol) a -10°C se le añadió ácido metacloroperbenzoico (0,04 g, 0,213 mmol) y posteriormente se añadió gota a gota 3-(2-metoxi-5-metilfenil)-3-fenilpropanol (0,5 g, 1,95 mmol) disuelto en 2,5 ml de Cl_2CH_2 manteniendo la temperatura a -10°C . Entonces se aumentó la temperatura hasta 0°C y se añadió gota a gota una disolución al 10% de NaOCl (1,3 ml, 2,13 mmol) a pH 9,5, manteniéndose la reacción durante 1 hora. Una vez transcurrido este tiempo, se trató la mezcla de reacción con agua y Cl_2CH_2 , dando 0,4 g de un líquido amarillo denso impuro que contenía el compuesto del título.

Ejemplo 5

N,N-diisopropil-3-(2-metoxi-5-metilfenil)-3-fenilpropilamina

A una suspensión de $\text{NaHB}(\text{OAc})_3$ (44,3 mmol) en 70 ml de THF, se le añadió 3-(2-metoxi-5-metilfenil)-3-fenilpropanal (8,67 g, 34,1 mmol) disuelto en 10 ml de THF, así como diisopropilamina (5,78 ml, 40,92 mmol), manteniendo el producto de reacción bruto durante 2 horas. Una vez finalizada la reacción, se hidrolizó con 25 ml de NaHCO_3 (7%), se extrajo con 25 ml de acetato de etilo, se lavó con 2x25 ml de HCl (5%), se secó el disolvente y se evaporó, dando 10,52 g (91%) de un líquido amarillo viscoso que contenía el compuesto del título.

Ejemplo 6

Bromhidrato de N,N-diisopropil-3-(2-hidroxi-5-metilfenil)-3-fenilpropilamina

6.1 Método A

Se calentó a reflujo (115°C) una suspensión de N,N-diisopropil-3-(2-metoxi-5-metilfenil)-3-fenilpropilamina (10,52 g, 30,99 mmol) en 24 ml de HBr (48%) y 14 ml de ácido acético durante 72 horas. Entonces se añadieron gota a gota 21 ml de acetato de etilo, se agitó durante 1 hora a 0°C y se filtró, dando 6,5 g (64%) de producto final (compuesto del título).

6.2 Método B

Se calentó a reflujo (115°C) una suspensión de N,N-diisopropil-3-(2-metoxi-5-metilfenil)-3-fenilpropilamina (0,85 g, 2,5 mmol) en 2 ml de HBr (48%), 1,1 ml de ácido acético y 4 mg de bromuro de tetrabutilamonio (catalizador de transferencia de fase) durante 48 horas. Entonces se añadieron gota a gota 2 ml de acetato de etilo, se agitó durante 1 hora a 0°C y se filtró, dando 0,8 g (80%) de producto final (compuesto del título).

ES 2 295 965 T3

Ejemplo 7

Tartrato de R-(+)-N,N-diisopropil-3-(2-hidroxi-5-metilfenil)-3-fenilpropilamina

5 A una suspensión de bromhidrato de N,N-diisopropil-3-(2-hidroxi-5-metilfenil)-3-fenil-propilamina (53 g, 0,131 mol) en 750 ml de CH_2Cl_2 y 375 ml de agua, se le añadieron 5,2 ml de NaOH (50%), ajustando el pH hasta 9,5 con ácido acético si fuese necesario. Una vez alcanzado este pH, se mantuvo con agitación durante 45 minutos y se extrajo con CH_2Cl_2 , dando 42,55 g de la amina libre. Entonces a la amina disuelta en 140 ml de etanol a 60°C, se le añadió una disolución de 29,43 g de ácido L-tartárico disuelto en 280 ml de etanol a 60°C. Se mantuvo la reacción a una
10 temperatura comprendida entre 60°C y 70°C durante 1 hora y se enfrió lentamente hasta 0°C, manteniéndola a dicha temperatura durante otra hora. Se filtró el precipitado blanco resultante y secó a vacío durante 14 horas, dando 31,08 g del producto.

Entonces, se mezclaron 1.200 ml de etanol con los 31,08 g de producto obtenido y se calentó a 80°C durante 30
15 minutos; se concentró el volumen de etanol hasta la mitad por destilación y se enfrió gradualmente a temperatura ambiente y posteriormente durante 1 hora a 0°C. Se obtuvo L-tartrato de tolterodina por filtración y se secó a vacío a 60°C durante 14 horas, dando 27,51 g de producto. Este procedimiento se repitió en una segunda vez con los 27,51 g de L-tartrato de tolterodina recristalizado para dar 22,23 g con una pureza del 99,80% del compuesto ópticamente activo.

Ejemplo 8

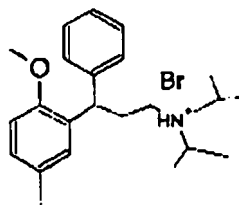
Bromhidrato de N,N-diisopropil-3-(2-metoxi-5-metilfenil)-3-fenilpropilamina

25 A una suspensión de $\text{NaB}(\text{AcO})_3\text{H}$ (44,3 mmol) en 70 ml de THF se le añadieron 3-(2-metoxi-5-metilfenil)-3-fenilpropanal (8,67 g, 34,1 mmol) disuelto en 10 ml de THF, y diisopropilamina (5,78 ml, 40,92 mmol), manteniendo la reacción durante 2 horas. Una vez transcurrido este tiempo, se añadieron 25 ml de NaHCO_3 (7%), y se extrajo el producto resultante con 25 ml de acetato de etilo, se lavó con 2x25 ml de HCl (5%), se secó el disolvente y se evaporó,
30 dando 10,52 g (91%) de un líquido amarillo viscoso.

Al residuo obtenido redisoluto en 40 ml de acetato de etilo y enfriado a 10°C se le añadió una disolución al 33% de $\text{BrH}/\text{CH}_3\text{-COOH}$ hasta alcanzar un pH comprendido entre 3 y 5 (se toma una alícuota y se mezcla con agua para medir el pH). Durante el transcurso de la adición, precipita un sólido blanco que se deja con agitación durante 1 hora
35 antes de filtrar y lavar con más acetato de etilo.

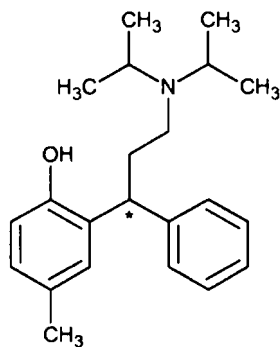
Se seca el producto obtenido para dar 7 g del producto del título, libre de impurezas.

Punto de fusión: 179,5-180,5°C.



REIVINDICACIONES

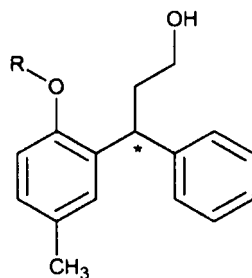
1. Un procedimiento para la obtención de 3-(2-hidroxi-5-metilfenil)-N,N-diisopropil-3-fenilpropilamina de fórmula (I)



(I)

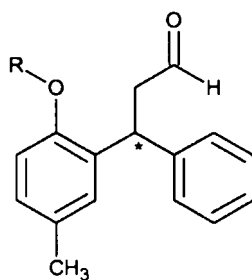
en la que el asterisco indica un átomo de carbono asimétrico;
sus enantiómeros o mezclas de los mismos, o sus sales farmacéuticamente aceptables,
que comprende:

(a) oxidar el alcohol de fórmula (IV)



(IV)

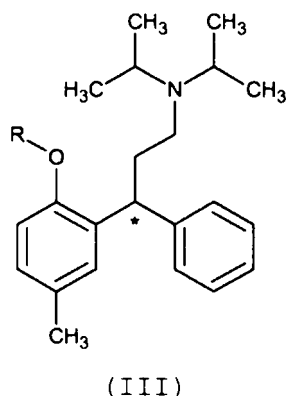
en la que el asterisco tiene el significado previamente indicado y R es un grupo protector de hidroxilo,
para dar un compuesto de fórmula (II)



(II)

en la que R y el asterisco tienen los significados previamente indicados;

(b) hacer reaccionar el compuesto de fórmula (II) con diisopropilamina en presencia de un agente reductor para dar un compuesto de fórmula (III)



en la que R y el asterisco tienen los significados previamente indicados;

(c) retirar el grupo protector de hidroxilo del compuesto de fórmula (III) para obtener el compuesto de fórmula (I); y

(d) si se desea, separar el enantiómero (R) o (S) deseado, o la mezcla de enantiómeros, y/o convertir el compuesto de fórmula (I) en una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

2. Un procedimiento según la reivindicación 1, en el que dicho agente reductor se selecciona de NaBCNH₃, NaB (AcO)₃H e hidrógeno en presencia de Pd/C.

3. Un procedimiento según la reivindicación 1, en el que la reacción del compuesto de fórmula (II) con diisopropilamina se lleva a cabo en un disolvente seleccionado de tetrahidrofurano, diclorometano, acetonitrilo y metanol.

4. Un procedimiento según la reivindicación 1, que comprende además convertir dicho compuesto de fórmula (III) en una sal, y, si se desea, aislar dicha sal del compuesto de fórmula (III) antes de retirar el grupo protector de hidroxilo [etapa (c)].

5. Un procedimiento según la reivindicación 4, en el que dicha sal del compuesto de fórmula (III) es una sal de adición de ácido inorgánico, preferiblemente el clorhidrato, bromhidrato o sulfato del compuesto de fórmula (III).

6. Un procedimiento según la reivindicación 4 ó 5, en el que dicha sal del compuesto de fórmula (III) es bromhidrato de N,N-diisopropil-3-(2-metoxi-5-metilfenil)-3-fenilpropilamina.

7. Un procedimiento según la reivindicación 1 ó 4, en el que la retirada del grupo protector de hidroxilo del compuesto de fórmula (III), o de dicha sal del compuesto de fórmula (III), se lleva a cabo mediante tratamiento con un ácido mineral, un ácido de Lewis o un sulfuro orgánico.

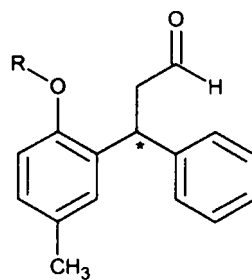
8. Un procedimiento según la reivindicación 7, en el que la retirada del grupo protector de hidroxilo del compuesto de fórmula (III), o de dicha sal del compuesto de fórmula (III), se lleva a cabo mediante tratamiento con ácido bromhídrico acuoso en ácido acético.

9. Un procedimiento según la reivindicación 1, en el que el compuesto de fórmula (I) obtenido se selecciona del enantiómero (R), el enantiómero (S) y sus mezclas.

10. Un procedimiento según la reivindicación 1, en el que la separación de los enantiómeros (R) o (S) del compuesto de fórmula (I) se lleva a cabo mediante cristalización fraccionada de las sales de dichos enantiómeros con ácidos quirales.

11. Un procedimiento según la reivindicación 1, en el que la oxidación del alcohol de fórmula (IV) para obtener el aldehído de fórmula (II) se lleva a cabo usando clorocromato de piridinio (PCC), SO₃.piridina (SO₃.pyr), el sistema N-óxido de 2,2,6,6-tetrametilpiperidina (TMPP)/NaClO, o el método de Swern.

12. Un compuesto de fórmula (II)



(II)

en la que

R es un grupo alquilo C_1 - C_4 , un grupo bencilo opcionalmente sustituido, aralquilo, silil éter, carbonato o éster bencílico; y

el asterisco indica un átomo de carbono asimétrico.

13. Un compuesto según la reivindicación 12, en el que R es metilo.

14. Bromhidrato de N,N-diisopropil-3-(2-metoxi-5-metilfenil)-3-fenilpropilamina.