(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 291 135**

(21) Número de solicitud: 200602355

(51) Int. Cl.:
C07C 215/54 (2006.01)

(12) SOLICITUD DE PATENTE A1

(22) Fecha de presentación: **18.09.2006**

(30) Prioridad: **04.07.2006 MX PA/a/2006/007686**

(43) Fecha de publicación de la solicitud: **16.02.2008**

(43) Fecha de publicación del folleto de la solicitud: **16.02.2008**

(71) Solicitante/s: **UQUIFA MÉXICO, S.A. DE C.V.**
c/ 37 Este, nº 126
62500 Civac-Jiutepec, Morelos, MX

(72) Inventor/es: **Flores Sánchez, Patricia y**
Ávila Quevedo, Salvador Adrián

(74) Agente: **Curell Suñol, Marcelino**

(54) Título: **Procedimiento para la preparación de tartrato de (R)-tolterodina.**

(57) Resumen:
Procedimiento para la preparación de tartrato de (R)-tolterodina que comprende: reducir una benzopiranona, 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 a continuación con hidróxido de sodio para obtener tolterodina aislándola como el correspondiente bromhidrato, de fórmula 14; liberar la tolterodina base a partir del bromhidrato, y a continuación reaccionar la misma con ácido (+)-tartárico para preparar el tartrato de (R)-tolterodina.

ES 2 291 135 A1

DESCRIPCIÓN

Procedimiento para la preparación de tartrato de (R)-tolterodina.

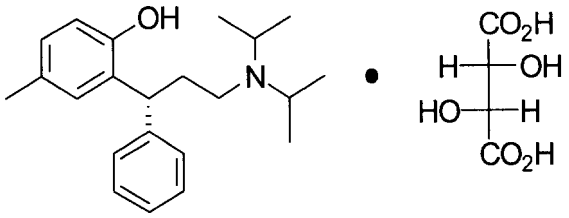
La presente invención se refiere a un procedimiento de síntesis para la preparación de tartrato de (R)-tolterodina, compuesto que se emplea como ingrediente activo en el tratamiento de la incontinencia urinaria.

Antecedentes de la invención

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.

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 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):

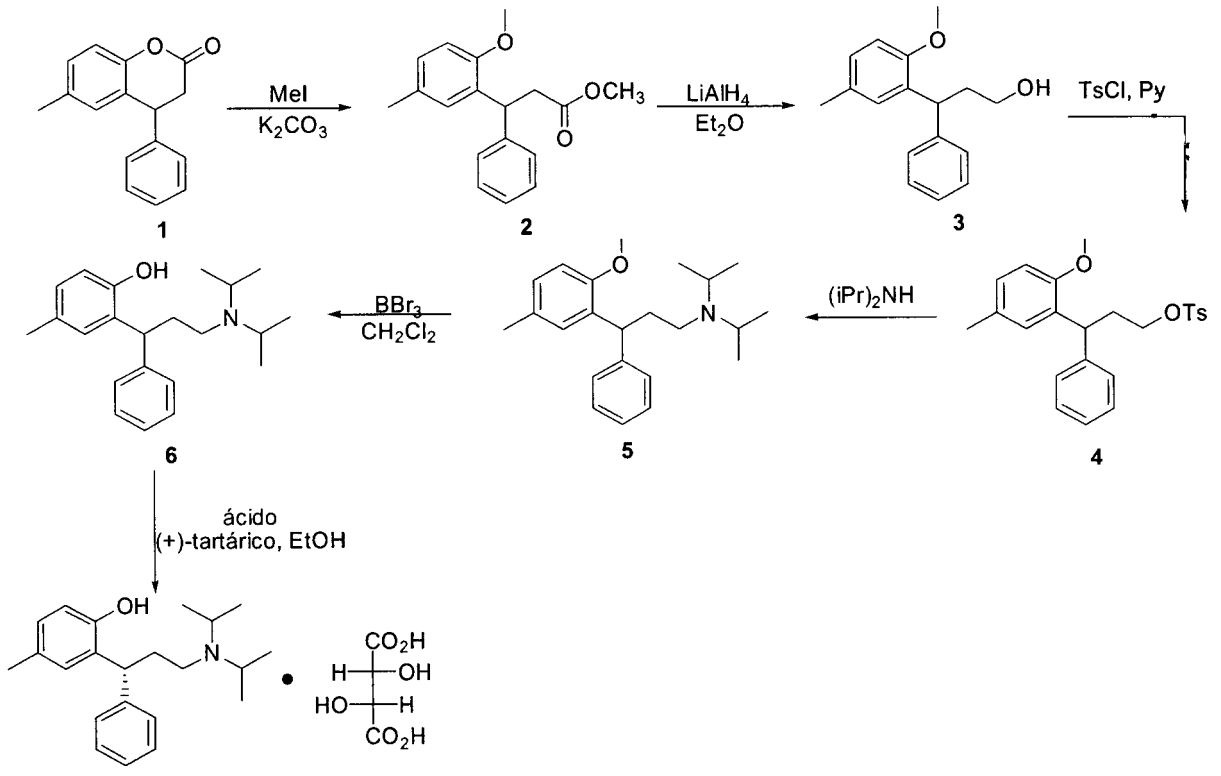
Esquema I



Desde la aprobación por parte de la Food and Drug Administration 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 presenta en la patente US n° 5.382.600, de N. A. Jönsson, B. A. Sparf, L. Mikiver, P. Moses, L. Nilvebrant, G. Glas (Esquema II).

Esquema II

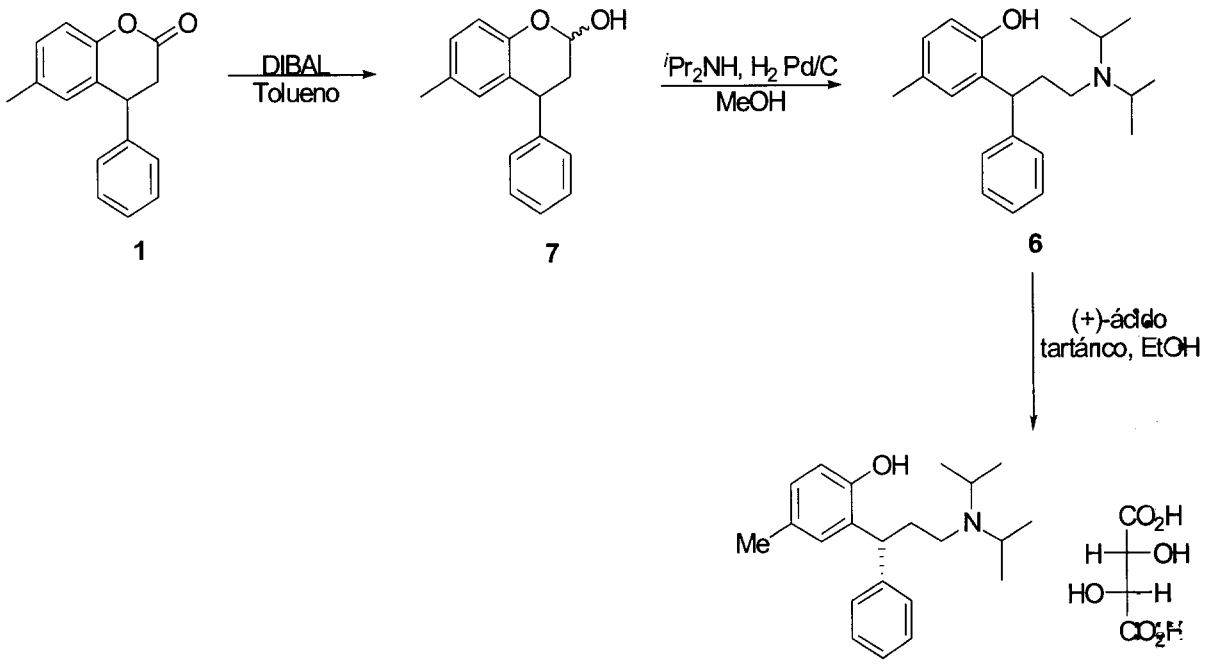


En el procedimiento descrito por N. A. Jönsson *et al*., la reacción de la benzopiranona (1) con yoduro de metilo y carbonato de potasio da el éster metílico (2), el cual se reduce al alcohol (3) con hidruro de litio y aluminio. El alcohol así obtenido, se esterifica usando cloruro de tosilo para dar 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 que, finalmente, se resuelve vía la formación de sales diastereoisoméricas con ácido (+)-tartárico.

El procedimiento de N. A. Jönsson *et al*. adolece de varios 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 n° 5.922.914 de J. R. Gage y J. E. Cabaj, proporciona un procedimiento alternativo para la preparación tolterodina (Esquema III).

Esquema III

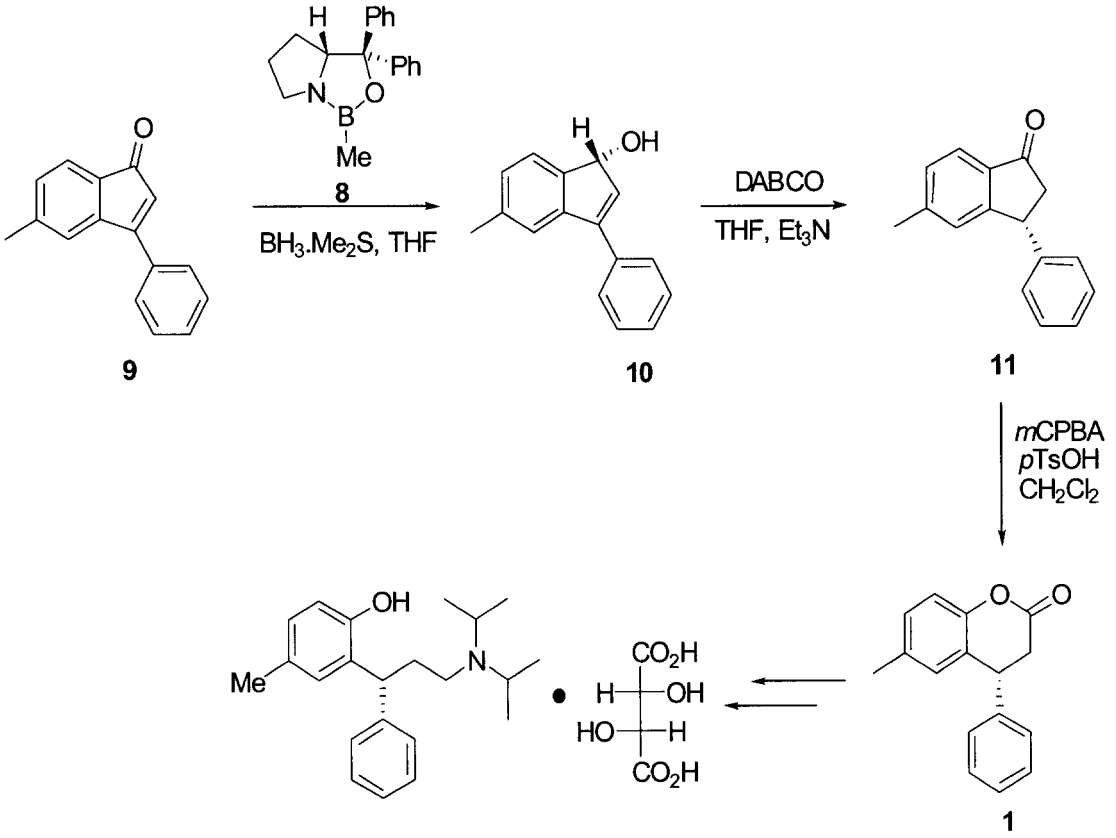


En el procedimiento descrito por J. R. Gage *et al*., la benzopiranona (1) se convierte en el benzopiranol (7) por medio de la reducción con hidruro de diisobutil aluminio; la alquilación reductiva de la diisopropilamina con el compuesto (7), por medio de hidrógeno y paladio sobre carbono, conduce a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

El procedimiento de J. R. Gage *et al* reduce el número de etapas 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 la patente EP 1.496.045 de P. G. Anderson y C. Hedberg (Esquema IV).

Esquema IV



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 benzopiranona (1) enantioméricamente pura.

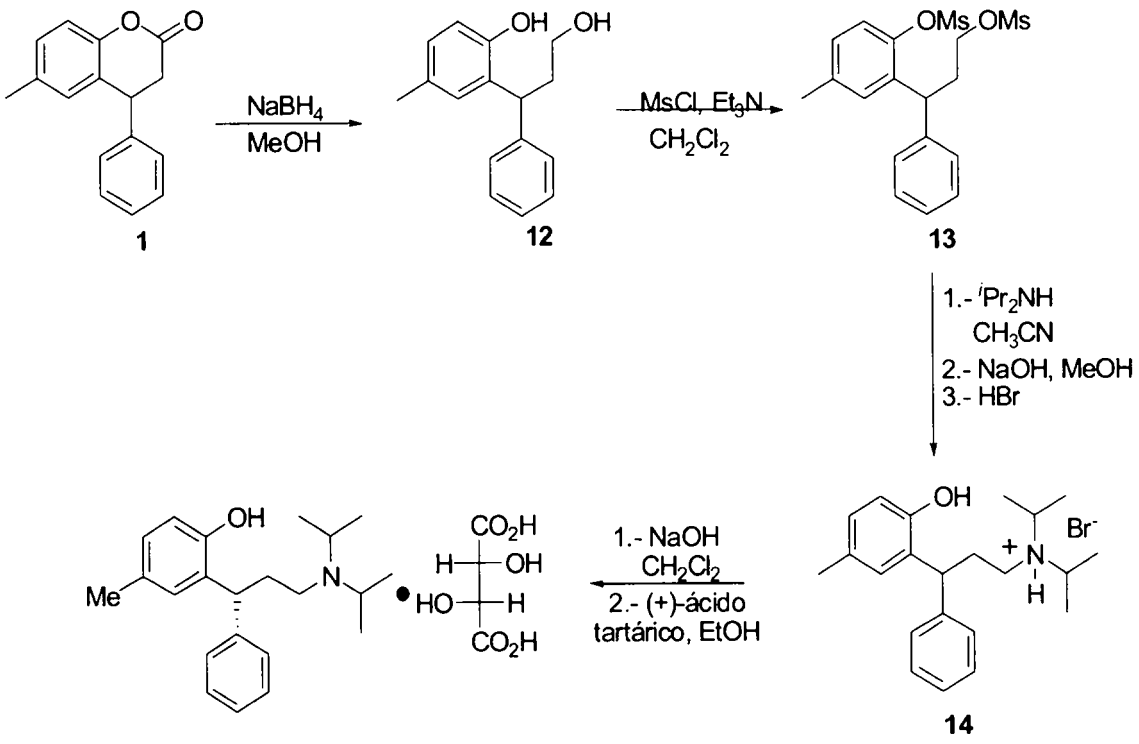
Otros procedimientos para la preparación de tolterodina encontrados en el estado de la técnica, como en la solicitud internacional WO 2005/061431 de G.P. Coca, Pablo Martín Pascual y Jorge Marín Juárez, o en la solicitud internacional WO 03/014060 de Yatendra Kumar, Mohan Prasad y Satyananda Misra presentan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

Como se puede observar, los procedimientos descritos anteriormente presentan diversas desventajas debido a que los tiempos 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 obtención de tolterodina que se pretende proteger por la presente invención.

Descripción detallada de la invención

La presente invención describe un procedimiento mejorado para la preparación de tartrato de tolterodina, con altos rendimientos y a un costo más bajo, pudiendo evitar ase. los problemas presentes en el estado de la técnica previo. El procedimiento de preparación de tartrato de tolterodina de la presente invención está constituido por cuatro etapas (Esquema V):

Esquema V



La benzopiranona (1) se somete a una reacción de reducción 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.

A continuación, las dos funciones hidroxilo del dialcohol (12) se protegen usando de 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).

La etapa 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 en primer lugar 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. A continuación, 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 en etanol.

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 de la patente US n° 5.922.914.

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

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,

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: dialcohol = 3,85 mm, benzopiranona = 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 pare dar 98,8 g de producto (12), en un rendimiento del 97%.

P. F.: 118 - 119°C.

RMN ^{1}H (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, 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 (C_{ipso}).

R (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)

En un matraz de 1 L se colocan 250 ml de cloruro de metileno, 50 g (20,83 mmol) del compuesto (12) y 69,81 g (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 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 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 ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$): δ 2,32 (3H, s, CH_3), 2,47 (2H, dd, J = 6,3, 14,2 Hz, CH_2), 2,92 (3H, s, CH_3), 2,99 (3H, s, CH_3), 4,18 (2 H, m, CH_2), 4,56 (1H, dd, J = 7,8, 5,4 Hz, CH), 7,03-7,34 (8 H, m, Ph).

RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$): δ 21,1 (CH_3), 34,2 (CH_2), 37,1 (CH_3), 37,8 (CH_3), 39,7 (CH), 67,9 (CH_2), 121,4 (C_{orto}), 126,7 (C_{para}), 127,8 (C_{orto}), 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, 1103, 971, 920, 857, 824, 772, 736, 701, 526.

Ejemplo 3

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

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 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 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 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 compuesto (14) en un rendimiento del 71%.

P.F: 210-211°C.

RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6): δ 1,220 (12H, m, $(CH_3)_2$), 2,17 (3H, s, CH_3), 2,42 (2H, a, CH_2), 2,91 (2H, a, CH_2), 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 ^{13}C (100 MHz, DMSO-d6): δ 19,7 y 21,7[$(CH_3)_2$], 21,2 (CH_3), 37,1 (CH_2), 44,7 (CH), 48,4 (CH), 49,8 (CH), 115,2 (C_{orto}), 126,3 (C_{para}), 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.

Ejemplo 4

Tartrato de (R)-tolterodina

En un matraz redondo de 1 L, provisto de agitación mecánica, se 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 Na_2CO_3, 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. 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 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 recristaliza 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 enfría a 20-25°C en una hora; a continuación se enfría a 0ºC 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.

$[\alpha]^{25}D$ = +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 (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, 817, 756, 736, 707, 599, 518, 475.

REIVINDICACIONES

1. Procedimiento para la preparación de tartrato de (R)-tolterodina **caracterizado** porque 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 compuesto dimesilado de fórmula 13;

c) reaccionar el compuesto dimesilado, de fórmula 13, con diisopropilamina bajo presión, y a continuación con hidróxido de sodio para obtener tolterodina, de fórmula 6, aislándola como el correspondiente bromhidrato, de fórmula 14;

d) liberar la tolterodina base, de fórmula 6, a partir del bromhidrato, de fórmula 14 y a continuación reaccionar la misma con ácido (+)-tartárico para preparar tartrato de (R)-tolterodina.

2. Procedimiento según la reivindicación 1, **caracterizado** porque la etapa de reducción a) se realiza en el seno de una mezcla de tolueno y metanol.

3. Procedimiento según la reivindicación 1, **caracterizado** porque en la etapa 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. Procedimiento según la reivindicación 1, **caracterizado** porque en la etapa 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.

5. Procedimiento según la reivindicación 4, **caracterizado** porque preferentemente se usan 2,3 equivalentes de cloruro de mesilo.

6. Procedimiento según la reivindicación 4, **caracterizado** porque la temperatura de reacción está comprendida entre 10 y 20°C, preferiblemente a 15°C.

7. Procedimiento según la reivindicación 1, **caracterizado** porque la presión durante la etapa de reacción c) está comprendida entre 2 y 2,5 bares, preferiblemente a 2,3 bares.

OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) ES 2 291 135

(21) Nº de solicitud: 200602355

(22) Fecha de presentación de la solicitud: **18.09.2006**

(32) Fecha de prioridad: **04.07.2006**

INFORME SOBRE EL ESTADO DE LA TÉCNICA

(51) **Int. Cl.:** ***C07C 215/54*** (2006.01)

DOCUMENTOS RELEVANTES

Categoría	Documentos citados	Reivindicaciones afectadas
X	CZ 293791 B1 (ZENTIVA) 14.07.2004 & Base de datos CAS en STN, nº de acceso 2005:41309. Todo el documento.	1-7
X	IN 200401197 A1 (LUPIN LMT) 09.06.2006 & Base de datos CAS en STN, nº de acceso 2007:397369. Todo el documento.	1-7
A	US 20060079716 A1 (TURCHETTA et al.) 13.04.2006, todo el documento.	1-7
A	US 20060094904 A1 (VENKATARAMAN et al.) 04.05.2006, esquema A, páginas 4-5.	1-7
A	WO 03014060 A1 (RANBAXY LABORATORIES) 20.02.2003, páginas 5-7.	1-7

Categoría de los documentos citados

X: de particular relevancia
Y: de particular relevancia combinado con otro/s de la misma categoría
A: refleja el estado de la técnica
O: referido a divulgación no escrita
P: publicado entre la fecha de prioridad y la de presentación de la solicitud
E: documento anterior, pero publicado después de la fecha de presentación de la solicitud

El presente informe ha sido realizado

☒ para todas las reivindicaciones ☐ para las reivindicaciones nº:

Fecha de realización del informe	Examinador	Página
23.01.2008	P. Fernández Fernández	1/1