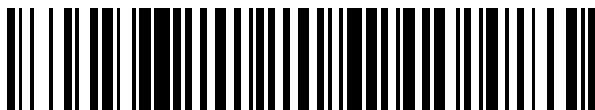


(19)



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS
ESPAÑA



(11) Número de publicación: **2 900 283**

(51) Int. Cl.:

C07D 265/36 (2006.01)
C07C 211/03 (2006.01)
C07C 309/07 (2006.01)

(12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **19.12.2017 PCT/EP2017/083444**

(87) Fecha y número de publicación internacional: **28.06.2018 WO18114887**

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **19.12.2017 E 17816861 (3)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **03.11.2021 EP 3558954**

(54) Título: **Proceso mejorado para la fabricación de clorhidrato de (R)-6-hidroxi-8-[1-hidroxi-2-[2-(4-metoxifenil)-1,1-dimetiletilaminoetil]-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-ona**

(30) Prioridad:

**20.12.2016 EP 16382628
10.07.2017 EP 17382449**

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
16.03.2022

(73) Titular/es:

**INKE, S.A. (100.0%)
Argent 1, Can Pelegrí
08755 Castellbisbal, Barcelona, ES**

(72) Inventor/es:

**CAPDEVILA URBANEJA, ENRIC;
HUGUET CLOTET, JUAN y
DALMASES BARJOAN, PERE**

(74) Agente/Representante:

FERNÁNDEZ POU, Felipe

Observaciones:

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

ES 2 900 283 T3

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

DESCRIPCIÓN

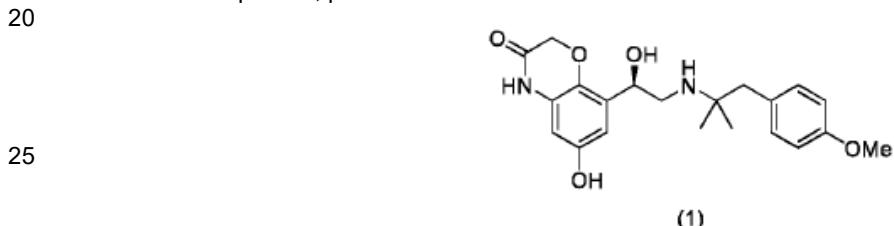
Proceso mejorado para la fabricación de clorhidrato de (*R*)-6-hidroxi-8-[1-hidroxi-2-[2-(4-metoxifenil)-1,1-dimetiletilaminoethyl]-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-ona

5 Campo de la invención

La presente invención proporciona un proceso mejorado para la fabricación de olodaterol o una sal aceptable farmacéuticamente del mismo, preferentemente la sal de clorhidrato, con alta pureza química y enantiomérica y alto rendimiento, a través de la sal de alancforsulfonato del intermedio (4). La invención también se refiere a dichas sales, a un proceso para prepararlas y a sus usos para la fabricación de olodaterol o una sal aceptable farmacéuticamente del mismo.

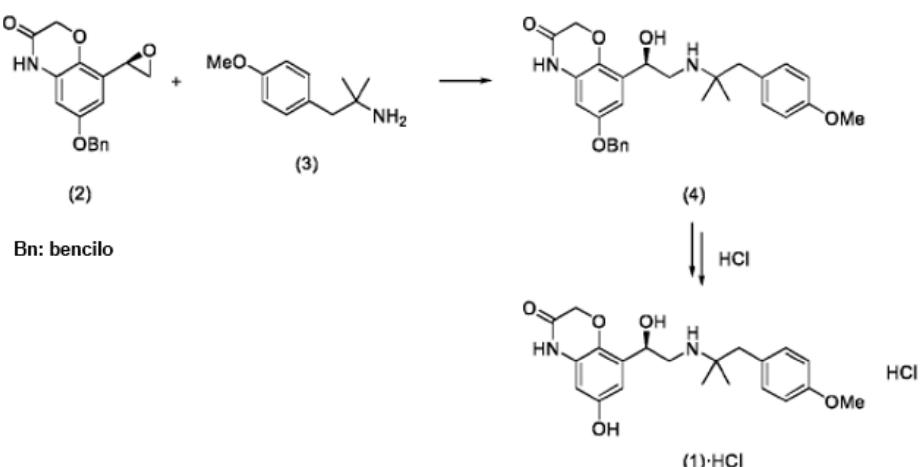
10 Antecedentes de la invención

15 (*R*)-6-Hidroxi-8-[1-hidroxi-2-[2-(4-metoxifenil)-1,1-dimetiletilaminoethyl]-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-ona, el compuesto de la fórmula (1), también conocido como el *R*-enantiómero de olodaterol, es un agonista de los receptores β_2 -adrenérgicos (LABA) de acción prolongada, comercializado como su sal de clorhidrato con el nombre comercial de Striverdi® Respimat®, para el tratamiento de una vez al día de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC).



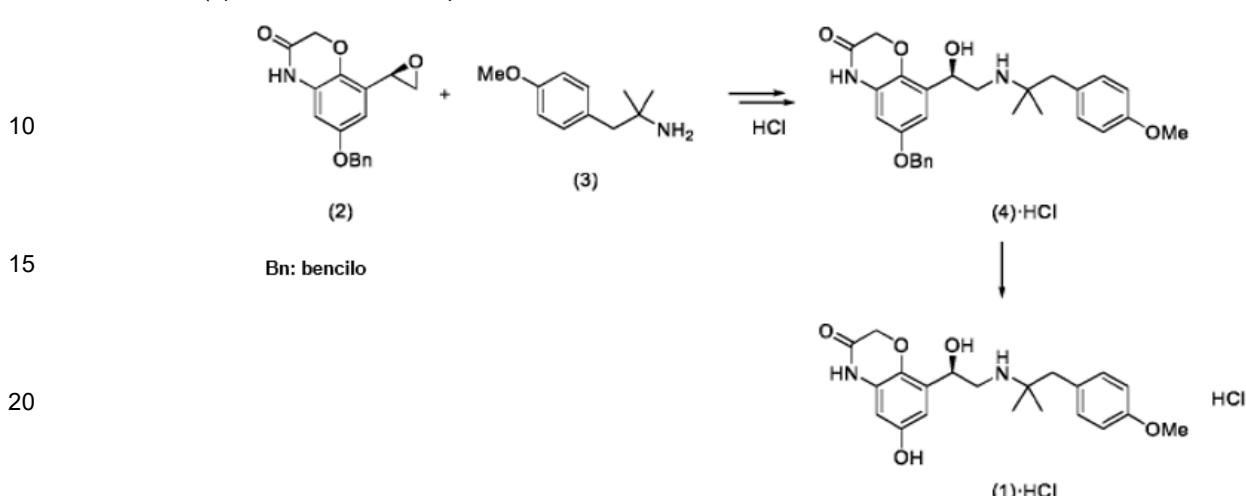
30 El documento núm. WO 2004/045618 A2 describe en primer lugar la preparación de olodaterol racémico mediante la reacción de un hidrato de gioxal intermedio con 1,1-dimethyl-2-(4-metoxifenil)ethyl amina en presencia de una fuente de hidruro. Después de la hidrogenación, el olodaterol racémico se recristaliza y el *R*-enantiómero se separa por 35 chromatografía quiral. Este proceso no es factible para la aplicación industrial ya que la preparación del *R*-enantiómero de olodaterol objetivo se lleva a cabo por medio de métodos cromatográficos quirales, que generalmente son costosos, nocivos para el medio ambiente y consumen mucho tiempo. Además, no se describe la 40 preparación y pureza del intermedio 1,1-dimethyl-2-(4-metoxifenil)ethyl amina.

45 El documento núm. WO 2005/111005 A1 describe la preparación del *R*-enantiómero de clorhidrato de olodaterol, compuesto de la fórmula (1) HCl, como se muestra en el Esquema 1. Básicamente, se hace reaccionar (*R*)-6-benciloxy-8-oxiranil-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona (2) con 1,1-dimethyl-2-(4-metoxifenil)ethyl amina en isopropanol bajo irradiación de microondas a 135 °C para proporcionar el intermedio avanzado (4), que se purifica mediante 50 cromatografía en columna y adicionalmente se recristaliza. El *R*-enantiómero de clorhidrato de olodaterol se obtiene después de la hidrogenación y posterior reacción con ácido clorhídrico. El intermedio avanzado (4) se obtiene con un rendimiento solo del 63 % y no se describe la pureza. Este proceso implica varios inconvenientes. No solo la técnica de radiación de microondas no es fácilmente factible para aplicación industrial, sino también la purificación del 55 intermedio avanzado (4) por métodos cromatográficos. Además, no se describe la preparación y pureza de 1,1-dimethyl-2-(4-metoxifenil)ethyl amina.

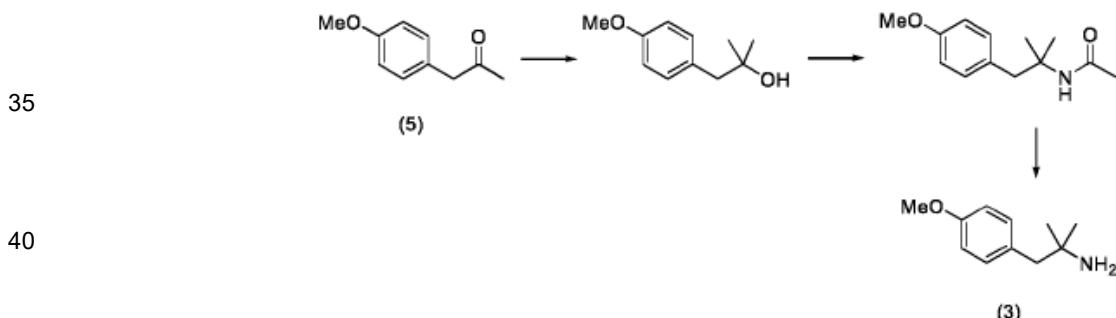


Esquema 1

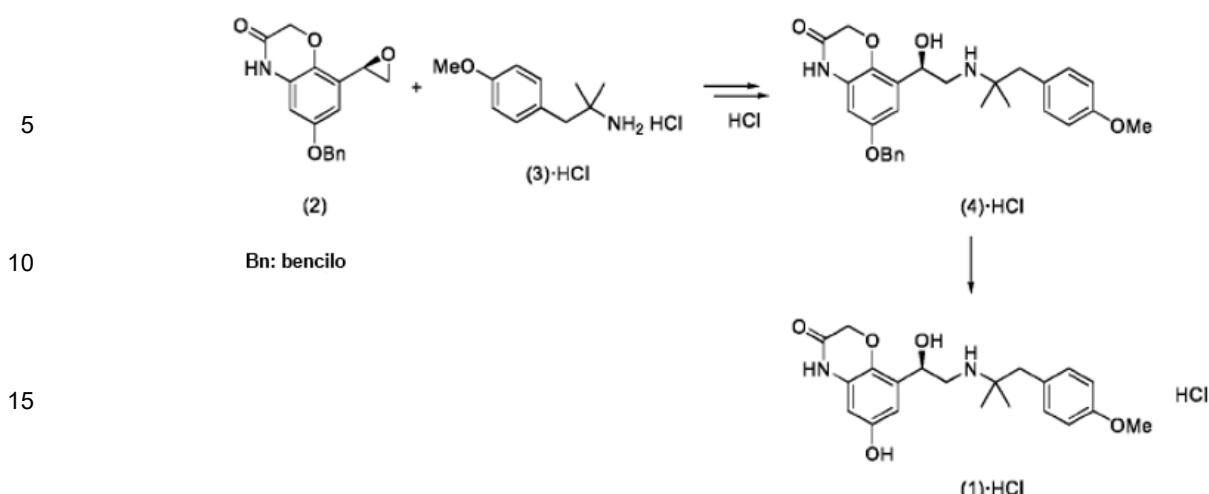
El documento núm. WO 2007/020227 A1 describe la preparación del *R*-enantiómero de clorhidrato de olodaterol como se muestra en el Esquema 2. En particular, se hace reaccionar (*R*)-6-benciloxi-8-oxiranil-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona (2) con 1,1-dimetil-2-(4-metoxifenil)etil amina (3) en 1,4-dioxano a 97 °C, y luego, se trata con ácido clorhídrico para proporcionar la sal de clorhidrato del intermedio avanzado (4), que adicionalmente se hidrogena. El HCl intermedio (4) se obtiene con una pureza del 89,5-99,5 %.



El documento núm. WO 2007/020227 A1 también describe la preparación de 1,1-dimetil-2-(4-metoxifenil)etil amina (3) a partir de 4-metoxifenilacetona (5), en tres etapas de reacción como se muestra en el Esquema 3, en 94-96 % de pureza (método HPLC) con un rendimiento global del 34-43 % (calculado a partir de los datos de los ejemplos proporcionados en el documento núm. WO 2007/020227 A1).



El documento núm. WO 2008/090193 A2 describe la preparación del *R*-enantiómero de clorhidrato de olodaterol como se muestra en el Esquema 4. Se hace reaccionar (*R*)-6-benciloxi-8-oxiranil-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona (2) con 1,1-dimetil-2-(4-metoxifenil)etil amina (3) en tolueno a refluro. Luego, el tratamiento con ácido clorhídrico para proporcionar el intermedio (4) HCl con una pureza del 95-99,5 %, seguido de una etapa de hidrogenación proporciona el *R*-enantiómero de clorhidrato de olodaterol. Además, el documento núm. WO 2008/090193 A2 describe la preparación de la sal de clorhidrato de 1,1-dimetil-2-(4-metoxifenil)etil amina a partir de 4-metoxifenilacetona, como en el Esquema 3 anterior, en >99,5 % de pureza (método HPLC) con un rendimiento global del 41-54 % (calculado a partir de los datos de los ejemplos proporcionados en el documento núm. WO 2008/090193 A2).



Un tercer aspecto de la presente invención se refiere a un proceso para la fabricación de olodaterol, preferentemente el *R*-enantiómero de clorhidrato de olodaterol, que hace uso de la sal de alcanforsulfonato del intermedio (4) como se define en el primer aspecto.

5 Otros aspectos de la presente invención se refieren al uso de la sal de alcanforsulfonato del intermedio (4) como se define en los aspectos primero y segundo para preparar olodaterol o una sal aceptable farmacéuticamente del mismo, preferentemente el *R*-enantiómero de clorhidrato de olodaterol.

10 Breve descripción de los dibujos

10 Los ejemplos de la invención se ilustran con los siguientes dibujos:

15 La Figura 1 muestra el análisis de DSC de la sal L-tartrato de 1,1-dimetil-2-(4-metoxifenil)etil amina (no incluida en la invención) preparada como en el ejemplo 2.

15 La Figura 2 muestra el análisis de TG de la sal L-tartrato de 1,1-dimetil-2-(4-metoxifenil)etil amina (no incluida en la invención) preparada como en el ejemplo 2.

20 La Figura 3 muestra el análisis IR de la sal L-tartrato de 1,1-dimetil-2-(4-metoxifenil)etil amina (no incluida en la invención) preparada como en el ejemplo 2.

25 La Figura 4 muestra el análisis IR de la sal de (*R*)-(-)-alcanforsulfonato del intermedio (4), en donde PG es bencílo, preparada como en el ejemplo 6.

25 Definiciones

Cuando se describen los compuestos y métodos de la invención, los siguientes términos tienen los siguientes significados, a menos que se indique de otra forma.

30 El término "olodaterol" se refiere a 6-hidroxi-8-[1-hidroxi-2-[2-(4-metoxifenil)-1,1-dimetiletilaminoetil]- 2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-ona.

35 Como se usa en la presente el término solvente orgánico se refiere a una molécula orgánica capaz de disolver otra sustancia (es decir, el soluto). Los solventes orgánicos pueden ser líquidos a temperatura ambiente. Los ejemplos de solventes orgánicos que pueden usarse para la presente invención incluyen, pero no se limitan a: solventes de hidrocarburos (por ejemplo, n-pentano, n-hexano, n-heptano, n-octano, ciclohexano, metilciclohexano, decahidronaftaleno, etc.) que también incluye solventes de hidrocarburos aromáticos (por ejemplo, benceno, tolueno, o-xileno, m-xileno y p-xileno), solventes de hidrocarburos halogenados (por ejemplo, tetracloruro de carbono, 1,2-dicloroetano, diclorometano, cloroformo, etc.), solventes de éster (por ejemplo, formiato de etilo, acetato de metilo, acetato de etilo, acetato de isopropilo, acetato de butilo, acetato de isobutilo, malonato de etilo, etc.), solventes de cetona (por ejemplo, acetona, metiletilcetona o 2-butanona, metilisobutilcetona, ciclohexanona, ciclopantanona, 3-pantanona, etc.), solventes de éter (por ejemplo, éter dietílico, éter dipropílico, éter difenílico, éter isopropílico, éter terc-butil metílico, tetrahidrofurano, 2-metiltetrahidrofurano, 1,4-dioxano, metil fenil éter o anisol, etc.), solventes de amina (por ejemplo, propilamina, dietilamina, trietilamina, anilina, piridina), solventes alcohólicos (por ejemplo, metanol, etanol, isopropanol, 1-propanol, 2-metil-1-propanol, 1-butanol, 2-butanol, 1-pentanol, 3-metil-1-butanol, terc-butanol, 1-octanol, alcohol bencílico, fenol, trifluoroetanol, glicerol, etilenglicol, propilenglicol, m-cresol, etc.), solventes ácidos (por ejemplo, ácido acético, ácido hexanoico, etc.), nitrobenceno, N, N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, dimetilsulfóxido, N-metil-2-pirrolidona, acetonitrilo, propionitrilo, butironitrilo, solventes de silicona (por ejemplo, aceites de silicona, polisiloxanos, ciclosiliconas). En algunas modalidades, el solvente orgánico puede formarse mediante la combinación de dos o más solventes orgánicos.

45 El término solvente polar, como se usa en la presente descripción, significa un solvente que tiene una constante dieléctrica de al menos 3, dicha constante dieléctrica es la relación entre la capacidad eléctrica de un condensador lleno con el solvente y la capacidad eléctrica del capacitor evacuado a 20-25 °C. Los valores de la constante dieléctrica de los solventes se describen en Vogel's Textbook of Practical Organic Chemistry 5.^{ta} Edición, Apéndice 5. Ejemplos de solventes polares son diclorometano, tetrahidrofurano, solventes de éster (por ejemplo, formiato de etilo, acetato de metilo, acetato de etilo, malonato de etilo, etc.), solventes de cetona (por ejemplo, acetona, metiletilcetona o 2-butanona, ciclohexanona, ciclopantanona, 3-pantanona, etc.), solventes de amina (por ejemplo, propilamina, dietilamina, trietilamina, anilina, piridina), solventes de alcohol (por ejemplo, metanol, etanol, isopropanol, 1-propanol, 1-butanol, 1-octanol, alcohol bencílico, fenol, trifluoroetanol, glicerol, etilenglicol, propilenglicol, m-cresol, etc.), solventes ácidos (por ejemplo, ácido acético, ácido hexanoico, etc.), nitrobenceno, N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, dimetilsulfóxido, N-metil-2-pirrolidona, acetonitrilo, propionitrilo, butironitrilo, solventes de silicona (por ejemplo, aceites de silicona, polisiloxanos, ciclosiliconas).

55 El término alcohol se refiere a un derivado de hidrocarburo en el que uno o más átomos de hidrógeno han sido reemplazados por un grupo -OH, conocido como grupo hidroxilo. Los alcoholes adecuados para la presente

invención incluyen alcoholes C₁-C₆ de alquilo lineal, cíclico o ramificado y cualquier mezcla de los mismos. También incluye alcoholes disponibles comercialmente. Ejemplos de alcoholes son metanol, etanol, isopropanol, 1-propanol, 1-butanol, 1-pentanol, 3-metil-1-butanol, terc-butanol, 1-octanol, alcohol bencílico y fenol.

5 El término temperatura ambiente en el contexto de la presente invención significa que la temperatura está entre 10 °C y 40 °C, preferentemente entre 15 °C y 30 °C, con mayor preferencia entre 20 °C y 25 °C.

10 El término técnicas de purificación convencionales como se usa en la presente se refiere al proceso en donde puede obtenerse un producto con alta pureza, que puede llevarse a cabo a escala industrial, como extracción por solvente, filtración, destilación, lavado o dispersión con solvente, lavado, separación de fases, evaporación, centrifugación, aislamiento o cristalización.

15 Como se usa en la presente, el término extracción con solvente se refiere al proceso de separar componentes de una mezcla mediante el uso de un solvente que posee mayor afinidad por un componente, y por lo tanto puede separar dicho componente de al menos un segundo componente que es menos miscible que dicho componente con dicho solvente.

20 El término filtración se refiere al acto de eliminar partículas sólidas mayores que un tamaño predeterminado de una alimentación que comprende una mezcla de partículas sólidas y líquido. La expresión filtrado se refiere a la mezcla menos las partículas sólidas eliminadas por el proceso de filtración. Se apreciará que esta mezcla puede contener partículas sólidas más pequeñas que el tamaño de partícula predeterminado. La expresión "torta de filtración" se refiere al material sólido residual que queda en el lado de alimentación de un elemento de filtración.

25 Como se usa en la presente descripción, el término lavado o dispersión con solvente se refiere a cualquier proceso que emplea un solvente para lavar o dispersar un producto crudo.

30 Como se usa en la presente descripción, el término lavado se refiere al proceso de purificar una masa sólida (por ejemplo, cristales) al pasar un líquido sobre y/o a través de la masa sólida con el fin de eliminar la materia soluble. El proceso incluye hacer pasar un solvente, tal como agua destilada, sobre y/o a través de un precipitado obtenido a partir de filtración, decantación o sus combinaciones. Por ejemplo, en una modalidad de la invención, el lavado incluye poner en contacto los sólidos con solvente o mezcla de solventes, agitar vigorosamente (por ejemplo, durante dos horas) y filtrar. El solvente puede ser agua, puede ser un sistema solvente acuoso o puede ser un sistema solvente orgánico. Adicionalmente, el lavado puede realizar con el solvente a cualquier temperatura adecuada. Por ejemplo, el lavado puede realizar con el solvente a una temperatura entre aproximadamente 0 °C y 35 aproximadamente 100 °C.

35 El término separación de fases se refiere a una solución o mezcla que tiene al menos dos regiones físicamente distintas.

40 El término cristalización se refiere a cualquier método conocido por una persona experta en la técnica, como la cristalización a partir de un solo solvente o una combinación de solventes al disolver el compuesto opcionalmente a temperatura elevada y precipitar el compuesto al enfriar la solución o eliminar el solvente de la solución o ambos. Eso incluye además métodos tales como solvente/antisolvente o precipitación.

45 El término forma polimórfica o polimorfo se refiere a formas cristalinas del mismo compuesto puro en las cuales las moléculas tienen diferentes disposiciones y/o diferentes conformaciones de las moléculas. Como resultado, los sólidos polimórficos tienen diferentes celdas unitarias y, por lo tanto, muestran diferentes propiedades físicas, incluidas las del empaque, y varias propiedades termodinámicas, espectroscópicas, interfaciales y mecánicas.

50 El término solvato se refiere a compuestos moleculares sólidos que han incorporado la molécula de solvente cristalizante en su red. Cuando el solvente incorporado en el solvato es agua, el solvato se denomina hidrato. Todos los solvatos se forman con proporciones estequiométricas o no estequiométricas entre el compuesto y el solvente de cristalización. Los solvatos pueden exhibir polimorfismo, es decir, pueden existir en más de una forma polimórfica.

55 El término forma sólida incluye todos los materiales sólidos, polimorfos, solvatos (incluidos los hidratos), sólidos amorfos, sales y cocróstales.

60 El término purificación y/o purificar como se usa en la presente se refiere al proceso en donde puede obtenerse una sustancia farmacéutica purificada, medida por HPLC que tiene preferentemente una pureza superior al 80 %, con mayor preferencia superior al 85 %, con mayor preferencia superior al 90 %, con mayor preferencia superior al 95 %, con mayor preferencia superior al 99 %, con mayor preferencia superior al 99,5 %, aún con mayor preferencia superior al 99,9 %. El término "purificación industrial" se refiere a purificaciones, que pueden llevarse a cabo a escala industrial, tales como extracción por solvente, filtración, lavado o dispersión con solvente, lavado, separación de fases, evaporación, centrifugación o cristalización.

65 El término olodaterol o una sal aceptable farmacéuticamente del mismo, preferentemente clorhidrato de olodaterol,

en alta pureza química se refiere a una pureza obtenida por HPLC de al menos 99 %, preferentemente de al menos 99,5 %, con la máxima preferencia de al menos 99,9 %, aún con mayor preferencia de al menos 99,95 %, aún con la máxima preferencia del 100 %.

- 5 El término olodaterol o una sal aceptable farmacéuticamente del mismo, preferentemente clorhidrato de olodaterol, en alta pureza enantiomérica se refiere a una pureza enantiomérica del enantiómero R medida por HPLC quiral de al menos 99,85 %, con mayor preferencia de al menos 99,90 %, aún con mayor preferencia de al menos 99,95 %, aún con mayor preferencia del 100,00 %.
- 10 El término sal aceptable farmacéuticamente cuando se caracterizan las sales de olodaterol se refiere a una sal preparada a partir de una base o sus respectivos ácidos conjugados, que es aceptable para la administración a un paciente, tal como un mamífero. Dichas sales pueden derivarse de ácidos orgánicos o inorgánicos aceptables farmacéuticamente, que incluyen, pero no se limitan a, clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, fosfórico, nítrico, metanosulfónico, etanosulfónico, bencenosulfónico, p-toluenosulfónico, alcanforsulfónico, 1,5-naftaleno disulfónico, fórmico, acético, benzoico, malónico, málico, cítrico, fumárico, glucónico, glicólico, glutámico, láctico, maleico, L-tartárico, oxálico, mandélico, mónico, pantoténico, succínico, xinafoico (ácido 1-hidroxi-2-naftoico) y ácido cinámico. Preferentemente, el ácido aceptable farmacéuticamente es ácido clorhídrico.

20 El término ácido (R)-alcanforsulfónico se refiere a ácido (R)-(-)-alcanforsulfónico o ácido (1R)-(-)-10- alcanforsulfónico.

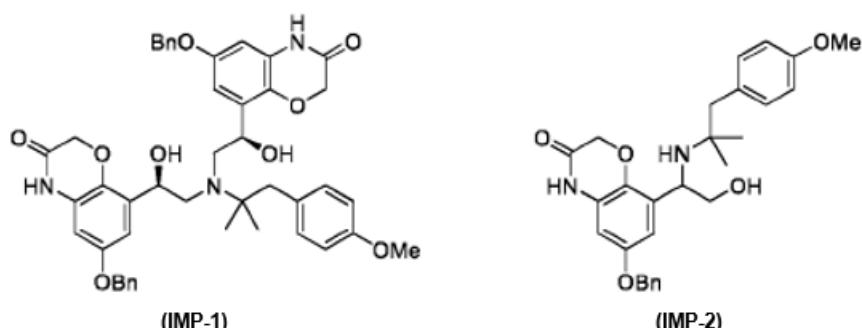
El término ácido (S)-alcanforsulfónico se refiere a ácido (S)-(+)-alcanforsulfónico o ácido (1S)-(+)-10- alcanforsulfónico.

25 Descripción detallada de la invención

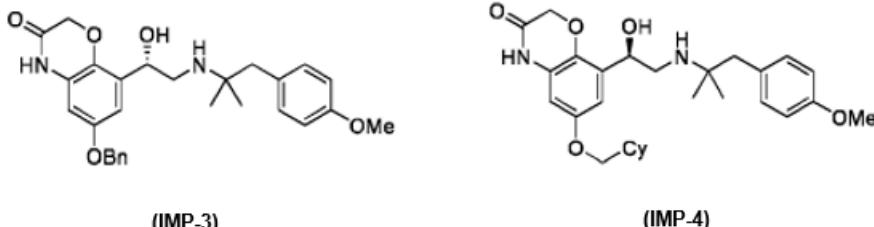
Sal de alcanforsulfonato de intermedio (4)

30 Los inventores se han dado cuenta de que la reacción de abertura de epóxido del compuesto de la fórmula (2) con amina (3) descrita en los documentos núms. dWO2005/111005 A1, WO 2007/020227 A1 y WO 2008/090193 A2 en la técnica anterior conduce al intermedio avanzado conveniente (4) en forma de base libre o sal de clorhidrato (anteriormente mostrada en los esquemas 1, 2 y 4), pero siempre con la presencia de una cantidad significativa de impurezas, las cuales son difíciles de eliminar del olodaterol final. Estas impurezas son compuestos de la fórmula IMP-1, IMP-2, IMP-3 e IMP-4 que se representan más abajo.

35



50



55

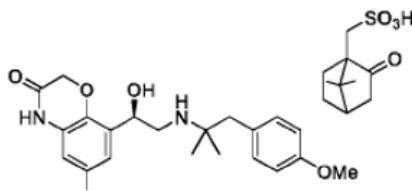
60

65 La más significativa es la impureza dímera (IMP-1), que es la consecuencia de una segunda adición del producto obtenido inicialmente con otro epóxido (2), así como también la formación de otro isómero (IMP-2) que es el resultado de la adición de la amina (3) al carbono secundario del epóxido (2). Los inventores han descubierto inesperadamente que la purificación del intermedio (4), obtenido a partir de la reacción de abertura del epóxido, mediante la formación de la sal de alcanforsulfonato, disminuye significativamente el contenido de estas impurezas de una manera reproducible, y proporciona así olodaterol final o sal del mismo, preferentemente el R-enantiómero de

clorhidrato de olodaterol, de alta pureza química y enantiomérica y de alto rendimiento.

Así, un primer aspecto de la presente invención proporciona la sal de alcanforsulfonato del intermedio (4), el compuesto de la fórmula (4) ácido alcanforsulfónico y formas sólidas del mismo, en donde PG es alquilo C₁-C₁₀ sustituido por un grupo arilo C₆-C₁₀, con mayor preferencia bencilo o *p*-metoxibencilo, aún con mayor preferencia bencilo. La sal de alcanforsulfonato del intermedio (4) se obtiene con alta pureza química y enantiomérica y alto rendimiento, y tiene buena estabilidad.

10



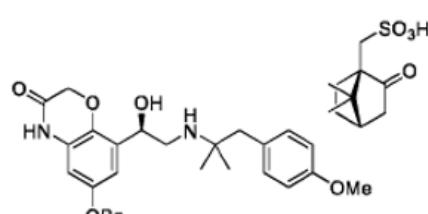
15

(4) ácido alcanforsulfónico

20

El ácido alcanforsulfónico que forma la sal de la invención puede ser el (R)-ácido alcanforsulfónico, el ácido (S)-alcanforsulfónico o mezclas de los mismos. En una modalidad preferida, la sal es la sal de (R)-alcanforsulfonato del intermedio (4). En otra modalidad, la sal es la sal de (S)-alcanforsulfonato del intermedio (4). En una modalidad preferida, la sal es la sal de (R)-alcanforsulfonato del intermedio (4), en donde PG es bencilo, cuya estructura se muestra más abajo.

25



30

(4) (R)-ácido alcanforsulfónico

35

En una modalidad, la relación molar del intermedio (4) al ácido alcanforsulfónico es 1:1.

En una modalidad particular, la sal de alcanforsulfonato del intermedio (4) está en forma sólida. Preferentemente, la sal de alcanforsulfonato del intermedio (4) está en forma sólida cristalina. En una modalidad alternativa, la sal de alcanforsulfonato del intermedio (4) está en forma sólida no cristalina (es decir, amorfa). Con mayor preferencia, la sal de alcanforsulfonato del intermedio (4) es la sal de (R)-alcanforsulfonato, en donde PG es bencilo, en forma sólida cristalina. Con mayor preferencia, la sal de (R)-alcanforsulfonato del intermedio (4), en donde PG es bencilo, es una forma sólida anhidra. En aún otra modalidad, la sal de (R)-alcanforsulfonato del intermedio (4), en donde PG es bencilo, abarca solvatos (incluidos los hidratos).

45

En una modalidad, una forma sólida cristalina de la sal de alcanforsulfonato del intermedio (4), en donde PG es bencilo, se caracteriza por al menos uno de los siguientes:

a) un termograma DSC que muestra un pico endotérmico con un inicio a 163-166 °C, o

50

b) un espectro de IR que muestra las siguientes bandas en 2955, 1745, 1702, 1617, 1513, 1470, 1369, 1329, 1250, 1162, 1051, 1038, 852, 746, 700 cm⁻¹.

En una modalidad adicional, la sal de (R)-alcanforsulfonato del intermedio (4), en donde PG es bencilo, se caracteriza por un termograma de DSC que muestra un pico endotérmico con un inicio a 163-166 °C.

55

Otra modalidad, la sal de (R)-alcanforsulfonato del intermedio (4), en donde PG es bencilo, se caracteriza por un espectro de IR que muestra las siguientes bandas en 2955, 1745, 1702, 1617, 1513, 1470, 1369, 1329, 1250, 1162, 1051, 1038, 852, 746, 700 cm⁻¹.

60

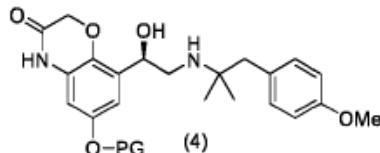
En una modalidad adicional, la sal de (R)-alcanforsulfonato del intermedio (4), en donde PG es bencilo, se caracteriza porque proporciona un espectro de IR sustancialmente de acuerdo con la Figura 4.

En una modalidad alternativa, la sal es el (S)-alcanforsulfonato del intermedio (4), en donde PG es bencilo.

65

Un segundo aspecto de la presente invención proporciona un proceso para preparar la sal de alcanforsulfonato del intermedio (4) como se define en el primer aspecto, que comprende las etapas de:

a) tratar el intermedio de fórmula (4), en donde PG es un grupo protector de hidroxilo como se definió previamente, con ácido alcanforsulfónico en presencia de un solvente o una mezcla de solventes,



preferentemente PG es alquilo C₁-C₁₀ sustituido por un grupo arilo C₆-C₁₀, con mayor preferencia bencilo o *p*-metoxibencilo y

a) aislar la sal de alcanforsulfonato obtenida en la etapa a).

15 La relación molar de ácido alcanforsulfónico al intermedio (4) usada en la etapa a) del proceso mencionado anteriormente es preferentemente de al menos 1:1, preferentemente de 1:1 a 2:1, aún con mayor preferencia de 1:1 a 1:1:1.

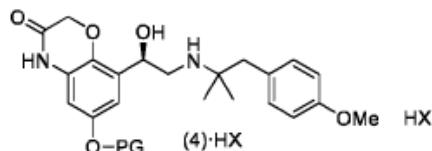
20 Los solventes adecuados en la etapa a) son solventes orgánicos como se definieron anteriormente. Preferentemente, el solvente comprende un solvente orgánico, agua o mezclas de los mismos. El solvente orgánico adecuado es un solvente polar. Preferentemente, el solvente comprende una mezcla de dos solventes polares. Los solventes polares adecuados son solventes de éter y éster. Éteres adecuados son dietil éter, dipropil éter, difenil éter, isopropil éter, terc-butilmetyl éter, tetrahidrofurano y 1,4-dioxano y mezclas de los mismos. Los ésteres adecuados son formiato de etilo, acetato de metilo, acetato de etilo, malonato de etilo y mezclas de los mismos. Con 25 mayor preferencia, el solvente polar comprende una mezcla de un éter y un éster. Con mayor preferencia, el solvente orgánico es una mezcla de éster (en particular acetato de etilo) y tetrahidrofurano, preferentemente, en una relación de 15:1 a 1:15 (v/v). Con mayor preferencia, el solvente comprende una mezcla de un éster (en particular acetato de etilo) y tetrahidrofurano en una relación de 15:1 a 1:1 (v/v). También con mayor preferencia, un éster (en particular acetato de etilo) y tetrahidrofurano en una relación de 15:1 a 10:1 (v/v) a medida que aumenta el rendimiento.

La etapa b), el aislamiento de la sal obtenida en la etapa a), puede llevarse a cabo por medios convencionales, como por filtración seguida opcionalmente de lavado. Preferentemente, el lavado se realiza con una mezcla de éster (en particular acetato de etilo) y tetrahidrofurano, preferentemente en una relación de 6:1 a 4:1 (v/v).

35 En una modalidad particular, la sal de alcanforsulfonato puede purificarse por medio de técnicas de purificación convencionales. En una modalidad preferida, la sal de alcanforsulfonato puede purificar por cristalización. En una modalidad aún más preferida, la sal de (*R*)-alcanforsulfonato del intermedio (4), preferentemente en donde PG es bencilo, se purifica por cristalización. En otra modalidad preferida, la sal de (*S*)-alcanforsulfonato del intermedio (4), preferentemente en donde PG es bencilo, se purifica por cristalización.
40

Un tercer aspecto de la presente invención proporciona un proceso para fabricar olodaterol o una sal farmacéutica del mismo, preferentemente el *R*-enantiómero de clorhidrato de olodaterol, que comprende las etapas de:

45 a) proporcionar la sal de alcanforsulfonato del compuesto (4) de acuerdo con el primer aspecto de la invención
b) tratar opcionalmente la sal de alcanforsulfonato del compuesto (4) con ácido clorhídrico, para proporcionar el compuesto de la fórmula (4) HX, en donde HX es ácido clorhídrico



c) eliminar el grupo protector de hidroxilo PG de los productos de las etapas a) o b), mediante hidrogenación en presencia de un catalizador y un solvente orgánico para proporcionar olodaterol o una sal farmacéutica del mismo, preferentemente el *R*-enantiómero de clorhidrato de olodaterol. v

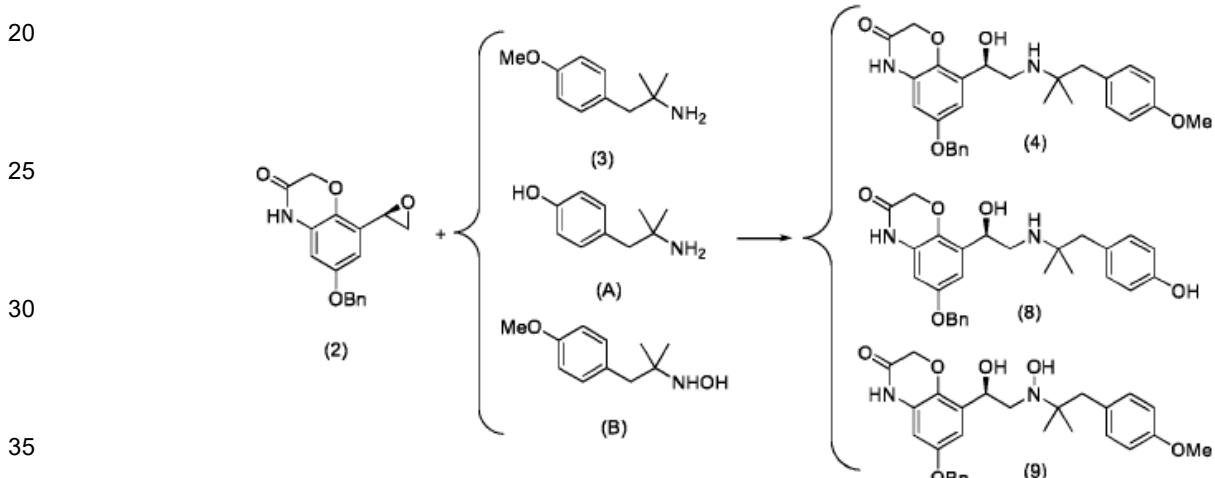
60 opcionalmente, tratar el olodaterol obtenido en la etapa d) con un ácido aceptable farmacéuticamente para proporcionar una sal aceptable farmacéuticamente del mismo, preferentemente el *R*-enantiómero de clorhidrato de olodaterol.

65 La presente invención también abarca un proceso para la purificación de olodaterol o una sal del mismo, preferentemente el *R*-enantiómero de clorhidrato de olodaterol, dicho proceso comprende preparar la sal de

alcanforsulfonato del intermedio (4) de acuerdo con el primer aspecto de la invención, preferentemente la sal de (*R*)-alcanforsulfonato, de acuerdo con el proceso del segundo aspecto y convertirlo en olodaterol o sal del mismo, preferentemente el *R*-enantiómero de clorhidrato de olodaterol.

5 Sal L-tartrato de 1,1-dimetil-2- (4-metoxifenil) etil amina (no incluida en la invención)

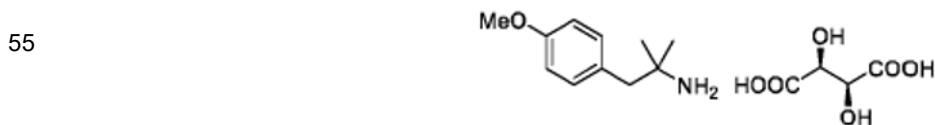
Los inventores de la presente invención se han dado cuenta de que la sal clorhidrato de 1,1-dimetil-2-(4-metoxifenil)etil amina de la técnica anterior absorbe rápidamente agua hasta un 4 % en peso, después de permanecer en condiciones ambientales, y se transforma rápidamente en un hemihidrato. Este comportamiento no solo implica problemas de manipulación sino que también el agua absorbida puede reaccionar con el intermedio de amina para generar más impurezas. Además, la sal clorhidrato de 1,1-dimetil-2-(4-metoxifenil)etil amina proporcionada al reproducir la técnica anterior contiene al menos dos impurezas significativas, que son compuestos de la fórmula A y fórmula B, ver Esquema 6. Estas impurezas reaccionan como nucleófilos de manera similar a como lo hace la 1,1-dimetil-2-(4-metoxifenil)etil amina (3) en su reacción de abertura de epóxido con (*R*)-6-benciloxi-8-oxiranil-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona (2), para proporcionar compuestos de impureza (8) y (9), que son difíciles de separar del intermedio de olodaterol (4) y del producto final de olodaterol, lo que da como resultado una disminución notable del rendimiento de olodaterol.



Esquema 6

40 La purificación de la sal clorhidrato de 1,1-dimetil-2-(4-metoxifenil)etil amina, el compuesto (3) HCl, mediante técnicas de purificación convencionales en varios solventes no tuvo éxito. Ver el ejemplo 1 de prueba en la sección experimental. Por otro lado, los presentes inventores han descubierto sorprendentemente que la sal L-tartrato de 1,1-dimetil-2-(4-metoxifenil)etil amina (no incluida en la invención) se prepara con alta pureza, con bajo contenido de impurezas A y B, y con alto rendimiento de manera reproducible. Adicionalmente, la sal L-tartrato de 1,1-dimetil-2-(4-metoxifenil)etil amina (no incluida en la invención) no es higroscópica y estable en el tiempo, lo que hace que este intermedio sea fácil de manipular en la producción a escala industrial.

50 Así, la sal L-tartrato de 1,1-dimetil-2-(4-metoxifenil)etil amina, no incluida en la invención, se describe en la presente descripción, compuesto de la fórmula (3) ácido L-tartárico, en donde la relación molar de 1,1-dimetil-2-(4-metoxifenil)etil amina a ácido L-tartárico es 1:1, no incluida en la invención, también se describe en la presente descripción. Alternativamente, la relación molar de 1,1-dimetil-2-(4-metoxifenil)etil amina a ácido L-tartárico es 2:1, no incluida en la invención, también se describe en la presente descripción.



60 (3)ácido-L-tartárico

65 La sal L-tartrato de 1,1-dimetil-2-(4-metoxifenil)etil amina no incluida en la invención se obtiene con alta pureza química y alto rendimiento, y tiene buena estabilidad. Ventajosamente, la sal L-tartrato de 1,1-dimetil-2-(4-metoxifenil)etil amina no incluida en la invención se usa para preparar olodaterol o una sal aceptable farmacéuticamente del mismo, preferentemente clorhidrato de olodaterol, con alta pureza y alto rendimiento de manera reproducible, que tiene bajas concentraciones de impurezas no deseadas de fórmula (8) y (9).

Las formas sólidas de la sal L-tartrato de 1,1-dimetil-2-(4-metoxifenil)etil amina no incluidas en la invención se describen en la presente descripción.

5 Preferentemente, la sal L-tartrato de 1,1-dimetil-2-(4-metoxifenil)etil amina, no incluida en la invención, está en forma sólida cristalina. Con mayor preferencia, la forma sólida cristalina de la sal L-tartrato, no incluida en la invención, está en forma anhidra.

10 Además, la sal L-tartrato de 1,1-dimetil-2-(4-metoxifenil)etil amina, no incluida en la invención, está en una forma sólida no cristalina (amorfa).

10 Además, la sal L-tartrato de 1,1-dimetil-2-(4-metoxifenil)etil amina, no incluida en la invención, tiene forma de solvato (incluidos los hidratos).

15 Además, la sal L-tartrato de 1,1-dimetil-2-(4-metoxifenil)etil amina, no incluida en la invención, se caracteriza por un termograma de DSC que muestra un pico endotérmico con un inicio a 209-211 °C.

20 Además, la sal L-tartrato de 1,1-dimetil-2-(4-metoxifenil)etil amina, no incluida en la invención, se caracteriza porque proporciona un termograma de DSC sustancialmente de acuerdo con la Figura 1.

25 Además, la sal L-tartrato de 1,1-dimetil-2-(4-metoxifenil)etil amina, no incluida en la invención, se caracteriza porque proporciona un termograma de TG sustancialmente de acuerdo con la Figura 2.

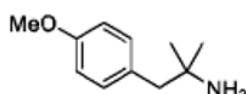
25 La sal L-tartrato de 1,1-dimetil-2-(4-metoxifenil)etil amina, no incluida en la invención, se caracteriza por un espectro de IR que muestra las siguientes bandas a 3386, 3283, 3207, 2995, 2956, 2908, 1648, 1507, 1252, 1121 y 823 cm⁻¹.

30 Además, la sal L-tartrato de 1,1-dimetil-2-(4-metoxifenil)etil amina, no incluida en la invención, se caracteriza porque proporciona un espectro IR sustancialmente de acuerdo con la Figura 3.

30 Además, la sal L-tartrato de 1,1-dimetil-2-(4-metoxifenil)etil amina, no incluida en la invención, puede estar en forma pura o cuando se mezcla con otros materiales, por ejemplo, otros polimorfos, solvatos o restos solventes de reacción o productos secundarios o subproductos.

35 Un proceso para preparar sal L-tartrato de 1,1-dimetil-2-(4-metoxifenil)etil amina como se define anteriormente, que no está abarcado por la invención, se describe en la presente descripción, que comprende las etapas de:

35 a) tratar 1,1-dimetil-2-(4-metoxifenil)etil amina, compuesto de la fórmula (3), con ácido L-tartárico en presencia de un solvente, preferentemente en presencia de una mezcla de un solvente orgánico y agua



45 (3)

; y

45 b) aislar la sal de L-tartrato obtenida en la etapa a).

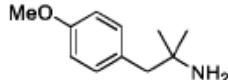
50 La relación molar de 1,1-dimetil-2-(4-metoxifenil)etil amina a ácido L-tartárico usada en el proceso mencionado anteriormente es de al menos 1:1. Alternativamente, la relación molar de 1,1-dimetil-2-(4-metoxifenil)etil amina a ácido L-tartárico usada en el proceso mencionado anteriormente es 2:1.

55 Los solventes adecuados en la etapa a) son solventes orgánicos como se definieron anteriormente. Preferentemente, el solvente comprende un solvente orgánico, agua o mezclas de los mismos. El solvente orgánico adecuado es un solvente polar. Preferentemente, el solvente comprende una mezcla de un solvente polar y agua. Los solventes polares adecuados son alcoholes, solventes de ésteres y cetonas. Con mayor preferencia, el solvente comprende una mezcla de un alcohol y agua. Los alcoholes adecuados son alcoholes C1-C6 lineales o ramificados, tales como metanol, etanol, 1-propanol, isopropanol y mezclas de los mismos. Preferentemente, el solvente comprende una mezcla de un alcohol y agua en una relación de 10:1 a 1:10 (v/v). Con mayor preferencia, el solvente comprende una mezcla de un alcohol y agua en una relación de 10:1 a 1:1 (v/v). También con mayor preferencia, el solvente comprende una mezcla de un alcohol y agua en una proporción de 7:1 a 3:1 (v/v) a medida que aumenta el rendimiento.

60 La etapa b), el aislamiento de la sal obtenida en la etapa a), puede llevarse a cabo por medios convencionales, como por filtración seguida opcionalmente de lavado.

La sal de L-tartrato puede purificarse mediante técnicas de purificación convencionales. Preferentemente, la sal de L-tartrato puede purificarse por cristalización.

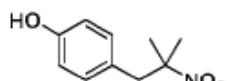
5 En el proceso descrito anteriormente, puede prepararse la 1,1-dimetil-2-(4-metoxifenil)etil amina de fórmula (3) que comprende las etapas de:



10 (3)

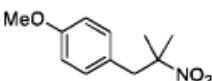
a) tratar el compuesto de la fórmula (6) con un agente de metilación en presencia de una base y un solvente orgánico

15 (6)



20 para proporcionar el compuesto de la fórmula (7)

25 (7)



30 y

35 b) convertir el compuesto de la fórmula (7) obtenido en la etapa a) en la amina de fórmula (3) mediante hidrogenación en presencia de un catalizador y un solvente orgánico.

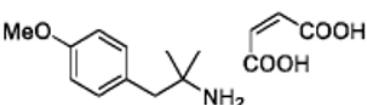
40 Ventajosamente, la sal L-tartrato de 1,1-dimetil-2-(4-metoxifenil)etil amina no incluida en la invención que puede obtenerse mediante el proceso descrito anteriormente, contiene menos del 0,1 % (p/p) de impureza de fórmula (A) y/o menos del 0,1 % (p/p) de impureza de fórmula (B), con relación a relación con la cantidad de sal L-tartrato de 1,1-dimetil-2-(4-metoxifenil)etil amina medida por HPLC. Preferentemente, la sal L-tartrato de 1,1-dimetil-2-(4-metoxifenil)etil amina no incluida en la invención contiene menos del 0,05 % (p/p) de impureza de fórmula (A) y/o menos del 0,05 % (p/p) de impureza de fórmula (B), con relación a la cantidad de sal L-tartrato de 1,1-dimetil-2-(4-metoxifenil)etil amina medida por HPLC.

Sal maleato de 1,1-dimetil-2-(4-metoxifenil)etil amina (no incluida en la invención)

45 Como se explica con respecto a la sal L-tartrato de 1,1-dimetil-2-(4-metoxifenil)etil amina, usar la sal de clorhidrato en la síntesis de olodaterol conlleva varias dificultades debido a su higroscopidad, incluido el escaso efecto de purificación de impurezas, tales como compuestos de la fórmula (A) y (B) representados en el Esquema 6 y también otra impureza (C) cuya naturaleza química no ha sido establecida. Los inventores han descubierto sorprendentemente que usar la sal maleato de 1,1-dimetil-2-(4-metoxifenil)etil amina, no incluida en la invención, permite reducir o incluso eliminar la impureza mencionada anteriormente. Así, usar esta sal es ventajoso en la producción de olodaterol o sales aceptables farmacéuticamente del mismo con muy bajo contenido de impurezas.

50 Así, la sal maleato de 1,1-dimetil-2-(4-metoxifenil)etil amina, el compuesto de la fórmula (3) -ácido maleico y formas sólidas del mismo, no abarcadas por la invención, se describen en la presente descripción.

55 (3)-ácido maleico



60 (3)-ácido maleico

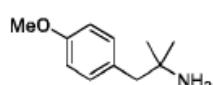
La sal maleato de 1,1-dimetil-2-(4-metoxifenil)etil amina, no incluida en la invención, se obtiene con alta pureza química y alto rendimiento, y tiene buena estabilidad.

65 La relación molar de 1,1-dimetil-2-(4-metoxifenil)etil amina a ácido maleico puede ser 2:1. Alternativamente, la relación molar de 1,1-dimetil-2-(4-metoxifenil)etil amina a ácido maleico puede ser 1:1.

La sal maleato de 1,1-dimetil-2-(4-metoxifenil)etil amina, no incluida en la invención, puede estar en forma sólida. Preferentemente, la sal maleato de 1,1-dimetil-2-(4-metoxifenil)etil amina, no incluida en la invención, está en forma sólida cristalina. Alternativamente, la sal maleato de 1,1-dimetil-2-(4-metoxifenil)etil amina, no incluida en la invención, está en una forma sólida no cristalina (es decir, amorfa).

5 En la presente descripción se describe un proceso para preparar la sal de maleato como se definió anteriormente, que no está incluido en la invención, el proceso comprende las etapas de:

10 a) tratar la amina de fórmula (3) con ácido maleico en presencia de un solvente



15 (3)

y

20 b) aislar la sal de maleato obtenida en la etapa a).

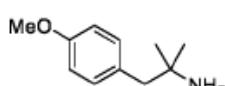
25 20 La relación molar de 1,1-dimetil-2-(4-metoxifenil)etil amina a ácido maleico usada en la etapa a) del proceso mencionado anteriormente es preferentemente de al menos 1:1, con mayor preferencia de 1:1 a 2:1, aún con mayor preferencia de 1:1 a 1,5:1, incluso con mayor preferencia de 1:1 a 1,1:1.

30 25 Los solventes adecuados en la etapa a) son solventes orgánicos como se definieron anteriormente. Preferentemente, el solvente comprende un solvente orgánico, agua o mezclas de los mismos. El solvente orgánico adecuado es un solvente polar. Preferentemente, el solvente comprende un solvente orgánico, agua o mezclas de los mismos. Los solventes polares adecuados son alcoholes, ésteres, éteres y solventes. Preferentemente, los solventes polares son ésteres y éteres. Los ésteres adecuados pueden ser formiato de etilo, acetato de metilo, acetato de etilo, acetato de isopropilo, acetato de butilo, acetato de isobutilo y malonato de etilo y mezclas de los mismos. Los éteres adecuados pueden ser dietil éter, dipropil éter, difenil éter, isopropil éter, terc-butil metil éter, tetrahidrofurano y 1,4-dioxano y mezclas de los mismos. Con mayor preferencia, el solvente usado en la etapa a) es un solvente éster tal como acetato de metilo, acetato de etilo, acetato de isopropilo y mezclas de los mismos a medida que aumenta el rendimiento.

35 35 La etapa b), el aislamiento de la sal obtenida en la etapa a), puede llevarse a cabo por medios convencionales, como por filtración seguida opcionalmente de lavado.

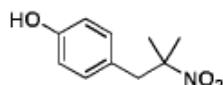
40 La sal de maleato puede purificarse por medio de técnicas de purificación convencionales. Preferentemente, la sal de maleato puede purificarse mediante cristalización.

45 40 En el proceso descrito anteriormente, puede prepararse la 1,1-dimetil-2-(4-metoxifenil)etil amina de fórmula (3) que comprende las etapas de:



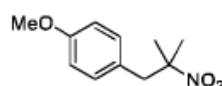
50 (3)

50 a) tratar el compuesto de la fórmula (6) con un agente de metilación en presencia de una base y un solvente orgánico



55 (6)

55 para proporcionar el compuesto de la fórmula (7)



60 y

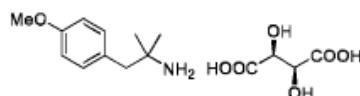
(7)

65 60 b) convertir el compuesto de la fórmula (7) obtenido en la etapa a) en la amina de fórmula (3) mediante hidrogenación en presencia de un catalizador y un solvente orgánico.

Proceso para la fabricación de una sal aceptable farmacéuticamente de olodaterol que comprende la sal L-tartrato de 1,1-dimetil-2-(4-metoxifenil)etil amina (no incluida en la invención), la sal maleato de 1,1-dimetil-2-(4-metoxifenil)etil amina (no incluida en la invención) y/o la sal de alcanforsulfonato del intermedio (4) de acuerdo con la invención

5 Un proceso para preparar olodaterol o una sal aceptable farmacéuticamente del mismo, preferentemente el enantiómero R del clorhidrato de olodaterol, que comprende al menos las etapas de:

10 a1) tratar la sal de L-tartrato, compuesto de la fórmula (3) ácido L-tartárico, o como se definió anteriormente, que puede obtenerse a través de un proceso como se definió anteriormente,



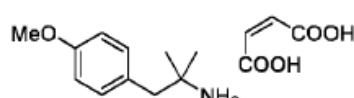
15 (3)-ácido-L-tartárico

con una base en presencia de una mezcla de un solvente orgánico y agua para proporcionar la amina de fórmula (3)



20 o (3),

25 a2) tratar la sal de maleato, compuesto de la fórmula (3) -ácido maleico, como se definió anteriormente, que puede obtenerse mediante el proceso como se definió anteriormente,

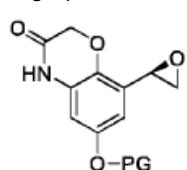


30 (3)-ácido maleico

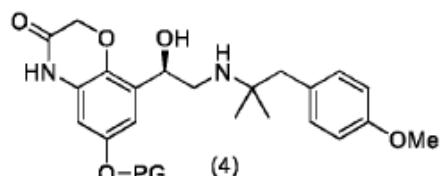
35 con una base en presencia de una mezcla de un solvente orgánico y agua para proporcionar la amina de fórmula (3)



40 b) hacer reaccionar la amina de fórmula (3) obtenida en la etapa a1) o a2) con epóxido de fórmula (2), en donde PG es alquilo C₁-C₁₀ sustituido por un grupo arilo C₆-C₁₀, en presencia de un solvente orgánico

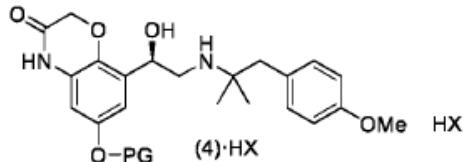


45 (2) para proporcionar el compuesto de la fórmula (4)



55 c) tratar el compuesto de la fórmula (4) obtenido en la etapa b) con un ácido HX aceptable farmacéuticamente, en donde el ácido HX es ácido alcanforsulfónico para proporcionar el compuesto de la fórmula (4) HX, en el

que PG es un grupo protector de hidroxilo como se definió anteriormente



- 10 d) eliminar el grupo protector de hidroxilo PG de los productos obtenidos en la etapa b) o c), cuando esté presente mediante hidrogenación en presencia de un catalizador y un solvente orgánico para proporcionar olodaterol o una sal farmacéutica del mismo, preferentemente clorhidrato de olodaterol, y
- 15 e) opcionalmente, tratar el olodaterol obtenido en la etapa d) con un ácido aceptable farmacéuticamente para proporcionar una sal aceptable farmacéuticamente del mismo.

Un proceso no abarcado por la invención puede avanzar a través de la etapa a1), preferentemente a través de la etapa a1) y en donde HX en la etapa c) es ácido clorhídrico. Alternativamente, un proceso no abarcado por la invención puede avanzar a través de la etapa a2), preferentemente a través de la etapa a2) y en donde HX en la etapa c) es ácido clorhídrico.

20 Las bases adecuadas para la etapa a1) y para la etapa a2) pueden ser bases inorgánicas seleccionadas entre hidróxidos, carbonatos y bicarbonatos de calcio, sodio, magnesio, potasio, litio y cesio y mezclas de los mismos. La cantidad de base usada puede ser al menos en una relación molar de 1:1 de base a la sal de L-tartrato, preferentemente en una proporción molar de 1:1 a 10:1, con mayor preferencia de 1:1 a 5:1, aún con mayor preferencia de 1:1 a 2,5:1. La cantidad de base usada puede ser al menos en una relación molar de 1:1 de base a la sal de maleato, en particular en una relación molar de al menos 2:1, preferentemente en una relación molar de 1:1 a 10:1, con mayor preferencia de 1:1 a 5:1, aún con mayor preferencia de 1:1 a 2,5:1.

30 PG es un grupo protector de hidroxilo comúnmente conocido en la técnica para proteger grupos fenol. Como ejemplo, su introducción y eliminación se discuten en TW Greene y GM Wuts, *Protecting groups in Organic Synthesis*, Tercera Edición, Wiley, Nueva York, 1999. Los grupos protectores de hidroxilo adecuados son aquellos que son estables en condiciones alcalinas. Con mayor preferencia, el grupo protector de hidroxilo puede desprotegerse mediante hidrogenación, tales como grupos aralquilo y grupos heteroaralquilo y similares. En la 35 presente invención PG es alquilo C₁-C₁₀ sustituido por un grupo arilo C₆-C₁₀.

40 Alquilo significa un radical de cadena de hidrocarburo de cadena lineal o ramificada que no contiene insaturación y tiene de 1 a 10 átomos de carbono, representado como alquilo C₁-C₁₀. Dichos grupos alquilo pueden seleccionarse entre metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo lineal o ramificado, hexilo lineal o ramificado, heptilo lineal o ramificado, nonilo lineal o ramificado o decilo lineal o ramificado. Preferentemente, el grupo alquilo es alquilo C₁-C₄.

45 Arilo significa un radical hidrocarbonado aromático que tiene de 6 a 10 átomos de carbono, como fenilo o naftilo. El radical arilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes tales como OH, SH, halo, alquilo, fenilo, alcoxi, haloalquilo, nitró, ciano, acilo como se define en la presente descripción.

50 Aralquilo significa alquilo C₁-C₁₀ como se definió anteriormente sustituido con arilo C₆-C₁₀ como se definió anteriormente. Preferentemente, el grupo aralquilo es un grupo alquilo C₁-C₄, sustituido por un grupo arilo C₆-C₁₀ tal como fenilo, tolilo, xililo y naftilo. Los grupos arilo C₆-C₁₀ también pueden estar sustituidos con uno o más sustituyentes en el anillo. Los sustituyentes adecuados se seleccionan entre alquilo, alcoxi, halógeno, como se definió en la presente descripción y nitró. Los sustituyentes preferidos son los grupos alquilo y alcoxi. Los grupos aralquilo preferidos son 4-metilbencilo, 2-metilbencilo, 4-metoxibencilo o p-metoxibencilo, 2-metoxibencilo, 2,4-dimetoxibencilo, 3,4-dimetoxibencilo, 2,6-dimetoxibencilo, 4-nitrobencilo, 2-nitrobencilo u o-nitrobencilo, 2,4-dinitrobencilo, 4-clorobencilo y 2-clorobencilo. Con mayor preferencia, el aralquilo es bencilo o p-metoxibencilo. Aún 55 con mayor preferencia, el aralquilo es bencilo.

60 Heteroaralquilo significa aralquilo de cadena lineal o ramificada como se definió anteriormente, que puede incluir uno de los grupos arilo C₆-C₁₀-alquilo C₁-C₁₀ mencionados anteriormente, sustituidos con uno o más grupos heterocíclicos. Preferentemente, el grupo aralquilo es arilo C₆-C₁₀-alquilo C₁-C₄ sustituido con uno o más grupos heterocíclicos.

65 En una modalidad, los grupos protectores de hidroxilo PG son aquellos que pueden desprotegerse por hidrogenación tales como 4-metilbencilo, 2-metilbencilo, 4-metoxibencilo, 2-metoxibencilo, 2,4-dimetoxibencilo, 3,4-dimetoxibencilo, 2,6-dimetoxibencilo, 4-nitrobencilo, 2-nitrobencilo, 2,4-dinitrobencilo, 4-clorobencilo y 2-clorobencilo. Preferentemente, el grupo protector de hidroxilo PG es bencilo y 4-metoxibencilo. Con mayor preferencia, el grupo protector de hidroxilo PG es bencilo.

El compuesto de la fórmula intermedio (2) se conoce en la técnica. Preferentemente, el compuesto de la fórmula (2) en donde el grupo protector de hidroxilo es bencilo, (R)-6-benciloxi-8-oxirani-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona, se prepara de acuerdo con el documento de la técnica anterior núm. WO 2008/090193 A2.

- 5 El solvente orgánico de la etapa b) es como se definió anteriormente. Preferentemente, el solvente orgánico se selecciona del grupo que consiste en un solvente de éter (por ejemplo, dietil éter, dipropil éter, difenil éter, isopropil éter, terc-butil metil éter, tetrahidrofurano, 2-metiltetrahidrofurano, 1,4-dioxano, metil fenil éter o anisol), un solvente de hidrocarburo aromático (por ejemplo, benceno, tolueno, o-xileno, m-xileno y p-xileno), solventes de alcohol (por ejemplo, metanol, etanol, isopropanol, 1- propanol, 2-metil-1-propanol, 1-butanol, 2-butanol, 1-pentanol, 3-metil-1-butanol, terc-butanol, 1-octanol, alcohol bencílico, fenol, trifluoroetanol, glicerol, etilenglicol, propilenglicol, m-cresol), solventes de cetona (por ejemplo, acetona, metiletilectona o 2-butanona, metil isobutil cetona, ciclohexanona, ciclopantanona, 3-pantanona), solventes de éster (por ejemplo, formato de etilo, acetato de metilo, acetato de etilo, acetato de isopropilo, acetato de butilo, acetato de isobutilo, malonato de etilo) y N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, dimetilsulfóxido y acetonitrilo, propionitrilo y butironitrilo. Con mayor preferencia, el solvente orgánico de la etapa b) se selecciona entre 2-metiltetrahidrofurano, 1,4-dioxano, anisol, tolueno, etilenglicol y acetonitrilo.

En otra modalidad, la etapa b) puede realizarse sin la presencia de un solvente orgánico.

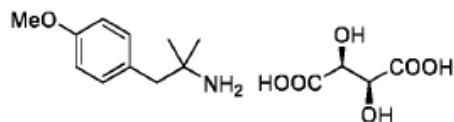
- 20 El ácido HX aceptable farmacéuticamente de la etapa c) abarcado por el proceso de la invención es ácido alcanforsulfónico.

En una modalidad preferida, la sal aceptable farmacéuticamente de olodaterol es la sal de clorhidrato, preparada mediante el proceso de la invención, que puede purificarse adicionalmente. Con mayor preferencia, la sal aceptable farmacéuticamente de olodaterol, preferentemente clorhidrato de olodaterol, puede purificarse por recristalización.

- 30 En el proceso de la invención, se lleva a cabo la etapa c) y el ácido HX es ácido alcanforsulfónico, que proporciona la sal de alcanforsulfonato del intermedio (4) como se define en el primer aspecto. Preferentemente, la etapa c) comprende, además, convertir la sal de alcanforsulfonato del intermedio (4) (es decir, HX es ácido alcanforsulfónico) en la sal de clorhidrato del intermedio (4) (es decir, HX es ácido clorhídrico). Esto implica tratar la sal de alcanforsulfonato del compuesto (4), en donde PG es un grupo protector de hidroxilo como se definió anteriormente, con ácido clorhídrico (que puede estar presente como gas o como una solución acuosa o generarse in situ, por ejemplo a partir de un halogenuro de alquilsililo en presencia de un solvente prótico (como un alcohol; es decir, metanol, etanol, isopropanol, 1-propanol y 1-butanol) en presencia de un solvente orgánico adecuado o mezclas de solventes. Los solventes orgánicos adecuados pueden seleccionarse de alcoholes, éteres, ésteres, hidrocarburos clorados y mezclas de los mismos o mezclas acuosas de los mismos. Preferentemente, el solvente orgánico se selecciona del grupo que consiste en alcoholes, éteres y ésteres. En una modalidad más preferida, la sal de alcanforsulfonato del intermedio (4) se convierte en la base libre (es decir, compuesto de la fórmula (4)), por ejemplo mediante tratamiento con una base adecuada (que pueden ser bases inorgánicas seleccionadas de hidróxidos, 40 carbonatos y bicarbonatos de calcio, sodio, magnesio, potasio, litio y cesio y mezclas de los mismos), preferentemente en presencia de un solvente orgánico adecuado como se definió previamente, preferentemente un solvente polar tal como un éster y éter o mezclas de los mismos. El compuesto de la fórmula (4) base libre se hace reaccionar luego con ácido clorhídrico (que puede estar presente como gas o como una solución acuosa o generarse in situ, por ejemplo, a partir de un halogenuro de alquilsililo en presencia de un solvente prótico (como un alcohol; es decir, metanol, etanol, isopropanol, 1-propanol y 1-butanol) en presencia de un solvente orgánico como se definió anteriormente, para proporcionar la sal correspondiente del intermedio (4). Con mayor preferencia, la sal del intermedio (4) se aísla, por ejemplo por filtración seguida opcionalmente de lavado (tal como lavado con un éster, preferentemente acetato de etilo).

- 50 La etapa de hidrogenación d) se realiza en presencia de un catalizador y un solvente orgánico. Los catalizadores adecuados se seleccionan de catalizadores de Pd, Pt, Rh, Ru, Ni, Fe, Zn e Ir. Preferentemente, el catalizador adecuado se selecciona de paladio (0) (Pd(0)), hidróxido de paladio (Pd(OH)₂), paladio sobre carbón activado (Pd/C), paladio sobre alúmina, paladio sobre carbón en polvo, platino, platino sobre carbón activado y níquel Raney™. También puede usarse una combinación de catalizadores. Con la máxima preferencia, el catalizador es paladio sobre carbón activado e hidróxido de paladio (Pd(OH)₂). La cantidad de catalizador no es crítica y puede ser igual o menor al 10 % en peso de la cantidad de compuesto de la fórmula (4). Además, la hidrogenación tiene lugar en un intervalo de presión de hidrógeno de 0,5 a 10 atm. Con la máxima preferencia, la presión de hidrógeno es de 0,5 a 5 atm ya que se generan menos impurezas.
- 60 En una modalidad particular del tercer aspecto de la presente invención, el proceso para preparar el enantiómero R del clorhidrato de olodaterol comprende al menos las etapas de:

- a1) tratar la sal de L-tartrato, compuesto de la fórmula (3) ácido L-tartárico, como se definió anteriormente, que puede obtenerse a través del proceso que se definió anteriormente,



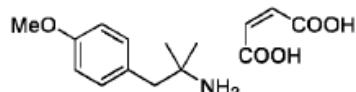
(3)ácido-L-tartárico

10 con una base en presencia de una mezcla de un solvente orgánico y agua para proporcionar la amina de fórmula (3)



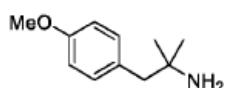
(3), O

20 a2) tratar la sal de maleato, compuesto de la fórmula (3) -ácido maleico, o como se definió anteriormente, que puede obtenerse a través del proceso que se definió anteriormente,



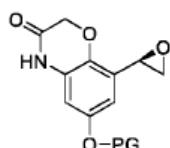
(3)-ácido maleico

30 con una base en presencia de una mezcla de un solvente orgánico y agua para proporcionar la amina de fórmula (3)



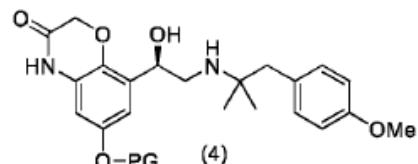
(3)

40 b) hacer reaccionar la amina de fórmula (3) obtenida en la etapa a1) o a2) con epóxido de fórmula (2), en donde PG es alquilo C1-C10 sustituido por un grupo arilo C6-C10, en presencia de un solvente orgánico,



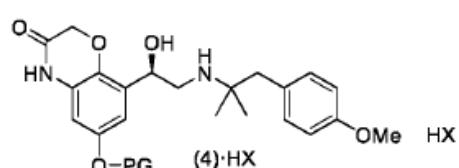
(2)

50 para proporcionar el compuesto de la fórmula (4)

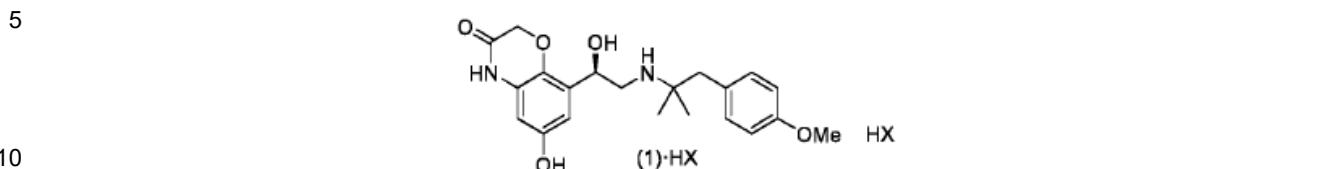


(4)

60 c) tratar el compuesto de fórmula (4) obtenido en la etapa b) con un ácido HX aceptable farmacéuticamente que es ácido alcanforsulfónico, para proporcionar el compuesto de la fórmula (4) HX, en donde PG es un grupo protector de hidroxilo como se definió anteriormente



d) eliminar el grupo protector de hidroxilo PG del producto obtenido en la etapa c) mediante hidrogenación en presencia de un catalizador y un solvente orgánico para proporcionar olodaterol o una sal farmacéutica del mismo, el compuesto de la fórmula (1) HX



d) eliminar el grupo protector de hidroxilo PG de los productos obtenidos en la etapa b) o c), mediante hidrogenación en presencia de un catalizador y un solvente orgánico para proporcionar olodaterol o una sal farmacéutica del mismo, preferentemente el enantiómero R del clorhidrato de olodaterol, y

5 e) opcionalmente, tratar el olodaterol obtenido en la etapa d) con un ácido aceptable farmacéuticamente para proporcionar una sal aceptable farmacéuticamente del mismo, preferentemente el enantiómero R- del clorhidrato de olodaterol.

10 Particularmente, el ácido alcanforsulfónico, preferentemente el ácido (R)-alcanforsulfónico, es ventajoso para la purificación del intermedio avanzado (4) a partir de impurezas IMP-1, IMP-2, IMP-3 e IMP-4, y así, para proporcionar olodaterol final o la sal del mismo, preferentemente el R-enantiómero de clorhidrato de olodaterol, de alta pureza química y enantiomérica.

15 El compuesto de amina (3) puede obtenerse de acuerdo con cualquiera de los procesos descritos anteriormente.

16 En el proceso descrito anteriormente, preferentemente PG es bencilo.

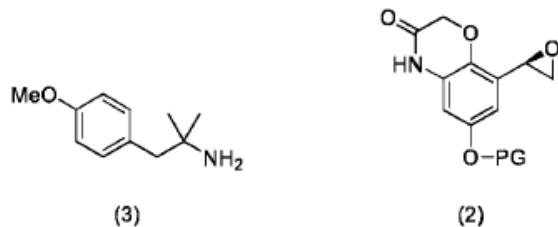
La etapa b) se lleva a cabo preferentemente como se describió en el segundo aspecto de la presente invención.

20 La etapa c) es opcional. Así, en una modalidad se lleva a cabo la etapa c). En una modalidad alternativa, la etapa c) no se lleva a cabo. Esta etapa implica tratar la sal de alcanforsulfonato del compuesto (4), en donde PG es un grupo protector de hidroxilo como se definió anteriormente, con ácido clorhídrico (es decir, HX es ácido clorhídrico). En una modalidad particular, la sal de alcanforsulfonato del intermedio (4) se convierte en la base libre (es decir, el compuesto (4)), por ejemplo mediante tratamiento con una base adecuada tal como hidróxido de sodio acuoso, preferentemente en presencia de un solvente orgánico adecuado como se definió previamente, tal como un éster, preferentemente acetato de etilo. La base libre del compuesto (4) se convierte luego en la sal de clorhidrato mediante tratamiento con ácido clorhídrico (es decir, HX es ácido clorhídrico), preferentemente en presencia de un solvente orgánico adecuado como se definió previamente, tal como un éster, preferentemente acetato de etilo. Con mayor preferencia, la sal de clorhidrato se aísla, por ejemplo, mediante filtración seguida opcionalmente de lavado (tal como lavado con un éster, preferentemente acetato de etilo).

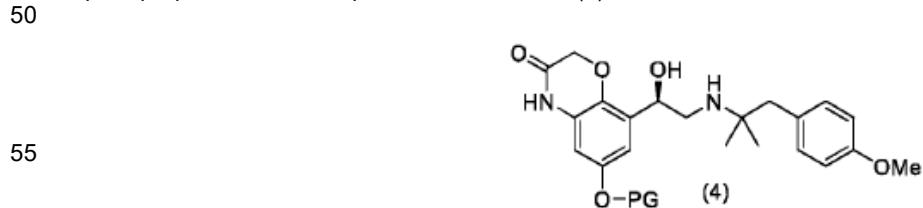
30 Las etapas d) y e) pueden llevarse a cabo como se describió previamente en la presente descripción.

35 En una modalidad aún más preferida del tercer aspecto de la presente invención se proporciona un proceso para preparar el R-enantiómero de clorhidrato de olodaterol, que comprende al menos las etapas de:

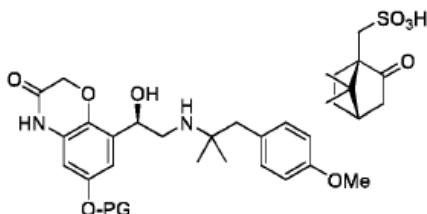
a) hacer reaccionar una amina de fórmula (3) con epóxido de fórmula (2), en donde PG es alquilo C₁-C₁₀ sustituido por un grupo arilo C₆-C₁₀, en presencia de un solvente orgánico



50 para proporcionar el compuesto de la fórmula (4)

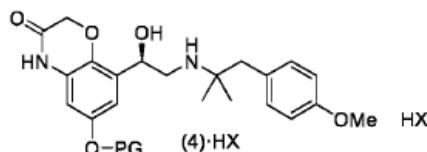


60 b) tratar el compuesto de la fórmula (4) obtenido en la etapa a) con ácido (R)-alcanforsulfónico, para proporcionar la sal de (R)-alcanforsulfonato del intermedio (4), en donde PG es un grupo protector de hidroxilo como se definió anteriormente,



10 (4)-(R)-ácido alcanforsulfónico

15 c) tratar la sal de (*R*)-alcanforsulfonato del compuesto (4) con ácido clorhídrico, para proporcionar el compuesto de la fórmula (4) HX, en donde PG es un grupo protector de hidroxilo como se definió anteriormente y HX es ácido clorhídrico,



25 d) eliminar el grupo protector de hidroxilo PG del producto obtenido en la etapa c), mediante hidrogenación en presencia de un catalizador y un solvente orgánico para proporcionar el *R*-enantiómero de clorhidrato de olodaterol

El compuesto de amina (3) puede obtenerse de acuerdo con cualquiera de los procesos descritos anteriormente. En el proceso descrito anteriormente, preferentemente PG es bencilo.

30 Las etapas a), b) c) y d) pueden llevarse a cabo como se describió previamente en la presente descripción.

35 El uso de la sal L-tartrato de 1,1-dimetil-2-(4-metoxifenil)etil amina como se definió anteriormente para preparar olodaterol o una sal aceptable farmacéuticamente del mismo se describe en la presente descripción, preferentemente el *R*-enantiómero de clorhidrato de olodaterol.

40 El uso de la sal maleato de 1,1-dimetil-2-(4-metoxifenil)etil amina como se definió anteriormente para preparar olodaterol o una sal aceptable farmacéuticamente del mismo se describe en la presente descripción, preferentemente el *R*-enantiómero de clorhidrato de olodaterol.

45 A continuación, la presente invención se ilustra adicionalmente mediante ejemplos. En ningún caso deben interpretarse como una limitación del alcance de la invención tal como se define en las reivindicaciones.

Experiments

Métodos generales

50 Los análisis de Resonancia Magnética Nuclear de Protones (¹H RMN) se registraron en un solvente deuterado (*d*6-DMSO) en un espectrómetro de RMN de transformada de Fourier (FT) Varian Gemini 200 y los desplazamientos químicos se dan en partes por millón (ppm) campo abajo del pico residual de solvente como patrón interno. Las constantes de acoplamiento se dan en Hz. Los espectros se adquirieron mediante disolución de 5-10 mg de muestra en 0,7 mL de solvente deuterado.

55 Los análisis de Calorimetría Diferencial de Barrido (DSC) se registraron en un calorímetro Mettler Toledo DSC822e. Condiciones experimentales: Crisoles de aluminio 40 μ L; atmósfera de nitrógeno seco a un régimen de flujo de 50 mL/min; velocidad de calentamiento de 10 °C/min entre 30 y 300 °C. La recogida de datos y evaluación de datos se realizó con el software STArte.

60 Los análisis termogravimétricos (TG) se registraron en una termobalanza Mettler Toledo SDTA851e. Condiciones experimentales: Crisoles de aluminio 40 μ L; atmósfera de nitrógeno seco a un régimen de flujo de 80 mL/min; velocidad de calentamiento de 10 °C/min entre 30 y 300 °C. La recogida de datos y evaluación de datos se realizó con el software STArte.

Los análisis de espectrometría de infrarrojos (IR) se registraron en un aparato de espectro One FT-IR de Perkin Elmer mediante el uso de un accesorio ATR de Perkin Elmer.

5 Los análisis de Karl Fischer (KF) se realizaron en un Metrohm 701 KF Titrino, equipado con un electrodo Metrohm 6.0338.100 y coulómetro 684/737 (celda con diafragma), mediante el uso de AQUAMETRIC Composite 5 como reactivo.

Ejemplos

10 Ejemplo 1. Clorhidrato de 1,1-dimetil-2-(4-metoxifenil)etil amina

A una suspensión de 4-(2-metil-2-nitropropil)fenol (50,0 g, 256,1 mmol), K_2CO_3 (38,9 g, 281,7 mmol, 1,1 equiv) en acetona (200 mL) a temperatura ambiente, se añade cuidadosamente gota a gota dimetil sulfato (26,7 mL, 35,5 g, 281,7 mmol, 1,1 equiv) bajo atmósfera inerte. La mezcla resultante se agitó a 58 °C durante 4 horas en atmósfera inerte y se enfrió hasta temperatura ambiente. Se añadió una solución acuosa 1 M de NaOH (120 mL) y la mezcla resultante se agitó durante 90 min a temperatura ambiente. Luego, se añadió tolueno (150 mL) y se separaron las fases. La fase acuosa se extrajo con tolueno y las fases orgánicas se unieron y se lavaron con agua. El solvente de la fase orgánica se eliminó por destilación a presión reducida a una temperatura máxima de 45 °C. Posteriormente, se añadió etanol (150 mL) y se eliminó por destilación a una temperatura máxima de 45 °C. El aceite marrón obtenido se mezcló con etanol (400 mL) y se hidrogenó a 15 atm de presión de hidrógeno con Raney Ni (10,0 g) a 50 °C durante 5 horas. La mezcla resultante se filtró a través de un lecho de celite y se lavó con etanol. El filtrado se eliminó por destilación a presión reducida a una temperatura máxima de 45 °C. Luego, se añadió acetato de etilo (250 mL) y se eliminó por destilación parcialmente a presión atmosférica. Luego, la mezcla resultante se enfrió hasta 70 °C y se añadió una solución 4 M de ácido clorhídrico en acetato de etilo (71,5 mL) durante 5 min. La mezcla resultante se enfrió hasta temperatura ambiente durante 2 horas y se agitó durante 2 horas más. El sólido blanco obtenido se filtró y se lavó con acetato de etilo.

Rendimiento: 41,3 g (72 %)

30 KF: 3,7-4 %

DSC (10 °C/min): Primer pico endotérmico amplio con inicio a 86 °C, debido a la evaporación del agua, segundo pico endotérmico agudo con inicio a 170 °C, debido a la fusión.

35 TG (10 °C/min): Pérdida de peso del 3,9 % en peso de 30 °C a 100 °C debido a la evaporación del agua y pérdida de peso adicional a partir de 180 °C debido a la descomposición.

40 Pureza (HPLC): 98,0 %. Impurezas significativas: 0,05 % (compuesto A), 1,03 % (compuesto B), 0,84 % (compuesto C no caracterizado).

45 Ejemplo de prueba 1. Efecto de purificación del clorhidrato de 1,1-dimetil-2-(4-metoxifenil)etil amina

50 La sal de clorhidrato obtenida del ejemplo 1 se trató con varios solventes con el fin de rechazar la presencia de impurezas significativas (compuestos A y B). Los resultados obtenidos se recogen en la tabla más abajo, que demuestra el escaso efecto de purificación de la sal clorhidrato de 1,1-dimetil-2-(4-metoxifenil)etil amina.

Entrada	Solvente	Tipo	Pureza (HPLC)	Impurezas importantes		
				A	B	C
1	Sólido del ejemplo 1	N.A.	98,0 %	0,05 %	1,03 %	0,84 %
2	Acetona	Mezcla espesa	99,4 %	N.D	0,23 %	0,26 %
3	Metil etil cetona	Solución	98,0 %	0,04 %	0,98 %	0,75 %
4	Acetato de etilo	Mezcla espesa	98,0 %	0,05 %	0,99 %	0,79 %
5	Isopropanol	Solución	98,5 %	N.D	0,88 %	0,62 %
6	Acetonitrilo	Solución	98,2 %	N.D	0,96 %	0,83 %
7	Acetona y agua (10:0,2)	Solución	98,9 %	N.D	0,73 %	0,38 %

N.A.: No aplicable. N.D.: No detectado. La impureza C no se caracterizó.

65 Procedimiento general de la mezcla espesa: se suspendió clorhidrato de 1,1-dimetil-2-(4-metoxifenil)etil amina (5,0 g) en 50 ml de solvente, se calentó a la temperatura de reflujo del solvente y se agitó durante 45 min. Luego, la

suspensión resultante se enfrió hasta temperatura ambiente y se agitó durante 2 horas. El sólido obtenido se eliminó por filtración se lavó con solvente y se secó a 45 °C bajo presión atmosférica.

Procedimiento general de cristalización: Se disolvió clorhidrato de 1,1-dimetil-2-(4-metoxifenil)etil amina (5,0 g) en la cantidad mínima de solvente y se calentó a la temperatura de reflujo del solvente hasta que se obtuvo una solución. Luego, la solución resultante se enfrió hasta temperatura ambiente y se agitó durante 2 horas. El sólido resultante se eliminó por filtración, se lavó con solvente y se secó a 45°C bajo presión atmosférica.

Ejemplo 2. L-tartrato de 1,1-dimetil-2-(4-metoxifenil)etil amina

A una suspensión de 4-(2-metil-2-nitropropil)fenol (10,0 g, 51,2 mmol), K_2CO_3 (7,8 g, 56,3 mmol, 1,1 equiv.) en acetona (40 mL) a temperatura ambiente se añade cuidadosamente gota a gota sulfato de dimetilo (5,3 ml, 7,1 g, 56,3 mmol, 1,1 eq) en atmósfera inerte. La mezcla resultante se agitó a 58 °C durante 4 horas en atmósfera inerte y se enfrió hasta temperatura ambiente. Se añadió una solución acuosa 1 M de NaOH (24 mL) y la mezcla resultante se agitó durante 90 min a temperatura ambiente. Luego, se añadió tolueno (30 mL) y se separaron las fases. La fase acuosa se extrajo con tolueno y las fases orgánicas se unieron y se lavaron con agua. El solvente de la fase orgánica se eliminó por destilación a presión reducida a una temperatura máxima de 45 °C. Posteriormente, se añadió etanol (30 mL) y se eliminó por destilación a una temperatura máxima de 45 °C. El aceite marrón obtenido se mezcló con etanol (80 mL) y se hidrogenó a 15 atm de presión de hidrógeno con Raney Ni (2,0 g), a 50 °C y durante 5 horas. La suspensión resultante se filtró a través de un lecho de celite, se lavó con etanol y se eliminó por destilación a presión reducida a una temperatura máxima de 45 °C. Luego, el aceite pardusco obtenido se disolvió en etanol (50 mL) a 50 °C y se añadió gota a gota una solución de ácido L-tartárico (7,7 g, 1,0 equiv.) en agua (10 mL). La suspensión blanca resultante se agitó a 40-45 °C durante 1 hora, se enfrió hasta temperatura ambiente durante 1 hora y se agitó adicionalmente durante 1 hora. Los cristales obtenidos se eliminaron por filtración y se lavaron con una mezcla de etanol y agua (5: 1; v/v).

Rendimiento: 14,0 g (83 %)

KF: 0,5 %

Pureza (HPLC): 98,8 %. Impurezas significativas: 0,14 % (compuesto A), 0,11 % (compuesto B), 0,04 % (compuesto C no caracterizado).

Ejemplo 3. Recristalización de L-tartrato de 1,1-dimetil-2-(4-metoxifenil)etil amina

El L-tartrato de 1,1-dimetil-2-(4-metoxifenil)etil-amina obtenido en el ejemplo 2 (1 g) se suspendió en etanol (5 mL) y se calentó a temperatura de reflujo. Luego, se añadió agua (2 mL) gota a gota con la temperatura de reflujo mantenida. La solución resultante se sembró, se enfrió hasta temperatura ambiente durante 1 hora y se agitó adicionalmente durante 1 hora y, finalmente, se enfrió hasta 0-5 °C durante 1 hora. La suspensión resultante se filtró y se lavó con una mezcla fría de etanol y agua (5:2; v/v) para dar el L-tartrato de 1,1-dimetil-2-(4-metoxifenil)etil amina como un sólido color blanquecino.

Rendimiento: 0,9 g (90 %)

Pureza (HPLC): 99,5 %. Impurezas significativas: 0,02 % (compuesto A), 0,03 % (compuesto B).

DSC (10 °C/min): Pico endotérmico agudo con inicio a 209-211 °C.

TG (10 °C/min): Pérdida de peso a partir de 180-190 °C por descomposición.

1H -NMR (200 MHz, d_6 -DMSO): δ /ppm 8,00-7,00 (s, 6H, NH, OH), 7,14 (d, J 10 Hz, 2H, aromático H), 6,90 (d, J 10 Hz, 2H, aromático H), 3,96 (s, 2H, CH_2OH), 3,73 (s, 3H, OCH_3), 2,78 (s, 2H, CH_2), 1,17 (s, 6H, 2 CH_3).

Ejemplo 4. Preparación de clorhidrato de (*R*)-6-(benciloxi)-8-[1-hidroxi-2-[2-(4-metoxifenil)-1,1-dimetiletilamino]etil]-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona

La sal L-tartrato de 1,1-dimetil-2-(4-metoxifenil)etil amina (1,66 g, 5 mmol) obtenida del ejemplo 3 se repartió entre tolueno (10 mL) y una solución acuosa 1 M de NaOH (11 mL, 2,2 equiv). La fase acuosa se extrajo con tolueno y las fases orgánicas obtenidas se unieron y se lavaron con agua. El solvente de la fase orgánica se eliminó por destilación a presión reducida para dar 1,1-dimetil-2-(4-metoxifenil)etil amina en forma de un aceite parduzco. Luego, se añadió (*R*)-6-benciloxi-8-oxiranil-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona (1,0 g, 3,4 mmol) y 1,4-dioxano (10 ml) y la mezcla resultante se calentó a 97°C °C durante 17 horas. Posteriormente, la mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y el solvente se eliminó por destilación a presión reducida. Luego, se agregaron 1,4-dioxano (2 mL) y etanol (10 mL) al residuo resultante y se añadió gota a gota una solución acuosa de ácido clorhídrico al 37 % p/v (410 μ L, 1,4 equiv.). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, se filtró, se lavó con etanol y se secó a 40-50°C bajo presión atmosférica.

Rendimiento: 85-90 %

Pureza (HPLC): 95,0-99,9 %

5 Pureza enantiomérica (HPLC quiral): 97,0-99,9 %

Ejemplo 5. Preparación de clorhidrato de (*R*)-6-hidroxi-8-[1-hidroxi-2-[2-(4-metoxifenil)-1, 1-dimetiletilaminoetil]- 2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-ona

10 Una mezcla de clorhidrato de (*R*) -6-(benciloxi)-8 [1-hidroxi-2-[2-(4-metoxifenil)-1,1-dimetiletilaminoetil]-4H-benzo[1,4,]oxazin-3-ona (600 mg, 1,2 mmol) obtenido a partir del ejemplo 4, paladio sobre carbón vegetal al 5 % (40 mg) y metanol (40 mL) se hidrogenó a 3 atm de presión de hidrógeno a 40°C durante 5 horas. La suspensión resultante se filtró a través de un lecho de Celite. El filtrado se destiló a presión reducida y el residuo resultante se recristalizó en una mezcla de metanol e isopropanol. La suspensión se filtró, se lavó con etanol frío y se secó.

15 Rendimiento: 85-90 %

Pureza (HPLC): 95,0-99,9 %

20 Pureza enantiomérica (método de HPLC quiral): 97,0-99,9 %

Ejemplo 6. Purificación de R -6-(benciloxi)-8-[1-hidroxi-2-[2-(4-metoxifenil)-1,1-dimetiletilamino]etil]-4H-benzo[1,4,]oxazin-3-ona

25 Se agitó clorhidrato de (*R*)-6-(benciloxi)-8-[1-hidroxi-2-[2-(4-metoxifenil)-1,1-dimetiletilamino]etil]-4H-benzo[1,4,]oxazin- 3-ona (5,6 g, 10,9 mmol; 95,0 % de pureza; 98,3 % de pureza enantiomérica) como se obtuvo en el ejemplo 4 con acetato de etilo (50 mL) y una solución acuosa 1 M de hidróxido de sodio (50 mL). La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo y las fases orgánicas obtenidas se unieron y se lavaron con agua. El solvente de la fase orgánica se eliminó por destilación a presión reducida para dar un aceite pardusco. Se añadió acetato de etilo (25 mL) al aceite obtenido y se añadió una suspensión de ácido (*R*)-(-)-10-alcanforsulfónico (2,8 g, 12 mmol, 1,0 equiv.) en acetato de etilo (5,6 mL) y THF (2,8 mL). La suspensión resultante se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas, se filtró y se lavó con una mezcla de acetato de etilo y THF (5:1) para dar la correspondiente sal de (*R*)-(-)-10-alcanforsulfonato como un sólido blanquecino.

35 Rendimiento: 6,4 g

Pureza (HPLC): 99,3 %. Impurezas importantes: 0,10 % (IMP-1), 0,20 % (IMP-2) y 0,50 %

(IMP-4). Pureza enantiomérica (HPLC quiral): 100 % (ND IMP-3)

40 El sólido se recristalizó en una mezcla de acetato de etilo y THF (13:4). Rendimiento: 93 %. Pureza (HPLC): 99,8 %. Pureza enantiomérica (HPLC quiral): 100 %.

45 $^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, d6-DMSO): δ/ppm 9,21 (s, 1H), 9,03 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,31-7,26 (m, 5H, OCH_2Ph), 7,12 (d, J 10 Hz, 1H, aromático H), 6,94 (d, J 4 Hz, 1H, aromático H), 6,82 (d, J 10 Hz, 1H, aromático H), 6,54 (d, J 4 Hz, 1H, aromático H), 6,14 (s, 1H), 5,44 (s, 1H, CHOH), 4,90 (s, 2H, OCH_2Ph), 4,42 (d, J 28 Hz, 1H, COCH_aH_b), 4,35 (d, J 28 Hz, 1H, COCH_aH_b), 3,76 (s, 3H, OCH_3), 3,45 (d, J 16 Hz, 1H, $\text{CHOHCH}_a\text{H}_b\text{NH}$), 2,92 (d, J 16 Hz, 1H, $\text{CHOHCH}_a\text{H}_b\text{NH}$), 3,36-1,70 (m, 11H, 1,33 (s, 3H), 1,10 (s, 3H, CH_3), 0,83 (s, 3H, CH_3).

50 $^{13}\text{C-NMR}$ (50 MHz, d6-DMSO): δ/ppm 216,65, 166,03, 158,92, 154,53, 126,95-137,05, 113,95, 107,03, 103,54, 70,53, 67,36, 64,57, 60,94, 58,66, 55,33, 42,83-48,06, 27,14, 24,86, 22,94, 22,80, 20,17, 19,98.

DSC (10 °C/min): Pico endotérmico agudo con inicio a 163-167 °C.

55 TG (10 °C/min): Pérdida de peso a partir de 210 °C por descomposición.

IR (cm^{-1}): 2955,7, 1745,4, 1702,1, 1617,9, 1513,7, 1470,4, 1369,7, 1329,5, 1250,0, 1162,2, 1051,5, 1038,3, 852,0, 746,7, 700,4.

60 Ejemplo 7. Preparación de clorhidrato de (*R*)-6-(benciloxi)-8-[1-hidroxi-2-[2-(4-metoxifenil)-1,1-dimetiletil- amino]etil]- 4H-benzo[1,4,]oxazin-3-ona purificado

65 La sal de (*R*)-(-)-10-alcanforsulfonato (1,4 g, 1,97 mmol) obtenida en el ejemplo 6 se agitó con acetato de etilo (14 mL) y una solución acuosa 1 M de hidróxido de sodio (5 mL). Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas se unieron y se lavaron con salmuera. Se añadió una solución acuosa 4 N de HCl en acetato de etilo hasta que el pH fue 1-2. La suspensión resultante se agitó a temperatura ambiente durante

30 min y a 0-5 °C durante 30 min más, se filtró, se lavó con acetato de etilo enfriado y se secó.

Rendimiento: 1,0 g

5 Pureza (HPLC): 99,3 %

Pureza enantiomérica (HPLC quiral): 100 %

10 Ejemplo 8. Preparación de clorhidrato de (*R*)-6-hidroxi-8-[1-hidroxi-2-[2-(4-metoxifenil)-1,1-dimetiletilaminoetil]-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-ona purificado

15 Se hidrogenó una suspensión de la sal de clorhidrato (913 mg, 1,77 mmol), como se obtuvo en el ejemplo 7, y paladio sobre carbón JM 452 (5%) en metanol (40 mL) con H₂ a 3 atm de presión de hidrógeno a 40 °C durante 5 horas. La suspensión resultante se filtró a través de un lecho de Celite. El filtrado se destiló a presión reducida y el residuo resultante se recristalizó en una mezcla de metanol e isopropanol. La suspensión se filtró, se lavó con etanol frío y se secó.

Rendimiento: 85-90 %

20 Pureza (HPLC): 99,0 - 99,9 %

Pureza enantiomérica (método de HPLC quiral): 99,0-100 %

25 Ejemplo 9. Preparación de maleato de 1,1-dimetil-2-(4-metoxifenil)etil amina

30 A una suspensión de 4-(2-metil-2-nitropropil)fenol 100 g, 512 mmol, K₂CO₃ (77,8 g, 563 mmol, 1,1 equiv.) en acetona (300 mL) a temperatura ambiente se añadió cuidadosamente gota a gota sulfato de dimetilo (53,3 mL, 562 mmol, 1,1 equiv.) en atmósfera inerte. La línea de adición de sulfato de dimetilo se enjuagó con acetona (100 mL) y se añadió a la reacción. La mezcla resultante se agitó a la temperatura de reflujo durante 4 horas y se enfrió a temperatura ambiente. Luego se añadió una solución acuosa 1 M de NaOH (240 mL) y el sistema se agitó durante 90 minutos. Posteriormente, se añadió tolueno (300 mL) y se separaron las fases. La fase acuosa se extrajo con tolueno y las fases orgánicas se unieron y se lavaron con agua. El aceite pardusco (97,8 % de pureza) obtenido se disolvió en etanol (800 mL). La mitad de la solución se hidrogenó a 15 atm de presión de hidrógeno con Raney Ni (10,0 g) a 50 °C durante 12 horas. La mezcla resultante se filtró a través de un lecho de celite y se usó 1/3 de la solución y se eliminó por filtración. El aceite pardusco obtenido se mezcló con ácido maleico (9,9 g, 85,3 mmol, 1,0 equiv.) y acetato de etilo (113 mL). La suspensión resultante se calentó a 50 °C y se agitó hasta que se obtuvo la solución y se enfrió hasta temperatura ambiente durante 12 horas. El sólido obtenido se filtró y se lavó con acetato de etilo.

40 Rendimiento: 17,5 g (74 %)

Pureza (HPLC): 99,2 %. Impurezas significativas: 0,04 % (compuesto A), ND (compuesto B), ND (compuesto C no caracterizado).

45 1H-NMR (200 MHz, d6-DMSO), δ/ppm 7,78 (s ancho, 3H, NH,OH), 7,14 (d, J 8 Hz, 2H, H aromático), 6,92 (d, J 8 Hz, 2H, aromático), 6,03 (s, 2H, CH=COOH), 3,74 (s, 3H, OCH₃), 2,76 (s, 2H, CH₂Ph), 1,18 (s, 6H, 2 CH₃).

DSC (10 °C/min): Pico endotérmico agudo con inicio a 96-99 °C.

50 TG (10 °C/min): Pérdida de peso a partir de 130 °C por descomposición.

Ejemplo 10. Preparación de hemimaleato de 1,1-dimetil-2-(4-metoxifenil)etil amina

55 La segunda mitad de la solución obtenida en el ejemplo 9 se hidrogenó a 15 atm de presión de hidrógeno con Ni Raney (10,0 g) a 50 °C durante 12 horas. La mezcla resultante se filtró a través de un lecho de celite y se destiló 1/2 de la solución. El aceite pardusco obtenido se mezcló con ácido maleico (7,4 g, 63,8 mmol, 0,5 equiv.) y acetato de etilo (125 mL). La suspensión resultante se calentó hasta 50 °C y se agitó hasta que se obtuvo la solución y se enfrió a temperatura ambiente durante 2 horas. El sólido obtenido se filtró y se lavó con acetato de etilo.

60 Rendimiento: 23 g (76 %)

Pureza (HPLC): 99,3 % Impurezas significativas: 0,09 % (compuesto A), ND (compuesto B), 0,05 % (compuesto C no caracterizado).

65 1H-NMR (200 MHz, d6-DMSO), δ/ppm 7,11 (d, J 8 Hz, 2H, H aromático), 6,88 (d, J 8 Hz, 2H, aromático), 6,03 (s, 1H, CH=COOH), 4,5-4,0 (s ancho, 3H, NH,OH), 3,73 (s, 3H, OCH₃), 2,63 (s, 2H, CH₂Ph), 1,07 (s, 6H, 2 CH₃).

Ejemplo 11. Preparación de 4-(2-metil-2-nitropropil)fenol

Se preparó una suspensión de alcohol 4-hidroxibencílico (1 kg, 8,06 mol), hidróxido de potasio (0,23 kg, 4,03 mol, 0,5 equiv.) Y bromuro de tetrabutilamonio (TBAB) (0,01 Kg, 1 % p/v) en tolueno (3,0 L) calentado a 85-90 °C durante 5 48 horas. La mezcla resultante se enfrió hasta temperatura ambiente y se añadió una solución acuosa 1 N de HCl hasta que se observó un pH de 6-7. El solvente se eliminó por destilación. Luego, se añadieron acetato de etilo y agua al residuo resultante y se separaron las fases. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo y las fases orgánicas se unieron y se lavaron con agua. Las fases orgánicas se eliminaron por destilación para proporcionar 10 4-(2-metil-2-nitropropil)fenol como un sólido marrón, que se recristalizó en una mezcla de acetato de etilo y metilciclohexano.

Rendimiento: 1,42 g (78 %)

Pureza (HPLC): 97,0-98,0 %

15 Ejemplo 12. Preparación de (*R*)-alcanforsulfonato de (*R*)-6-(benciloxi)-8-[1-hidroxi-2-[2-(4-metoxifenil)-1,1-dimetiletilamino]etil]-4H-benzo[1,4,]oxazin-3-ona

20 La sal de L-tartrato de 1,1-dimetil-2-(4-metoxifenil)etil amina (4,9 g, 14,9 mmol) se repartió entre tolueno (50 mL) y una solución acuosa 1 M de NaOH (50 mL). La fase acuosa se extrajo con tolueno y las fases orgánicas obtenidas se unieron y se lavaron con agua y salmuera. El solvente de la fase orgánica se eliminó por destilación a presión reducida para dar 1,1-dimetil-2-(4-metoxifenil)etil amina en forma de un aceite parduzco. Luego, se añadieron (*R*)-6-benciloxi-8-oxirani-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona (3,4 g, 11,4 mmol) y 1,4-dioxano (20 mL) y la mezcla resultante se calentó a 97 °C durante 16 horas en atmósfera inerte. Posteriormente, la mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y el solvente se eliminó por destilación a presión reducida para proporcionar un residuo. Luego, se añadieron acetato de etilo (47 mL) y una solución de (*R*) -ácido alcanforsulfónico (3,4 g, 15,0 mmol) en 25 tetrahidrofurano (28 mL). La solución resultante se sembró, se agitó a temperatura ambiente, se filtró, se lavó con una mezcla de acetato de etilo y tetrahidrofurano (5: 1) y se secó.

30 Rendimiento: 4,0 g (48 %)

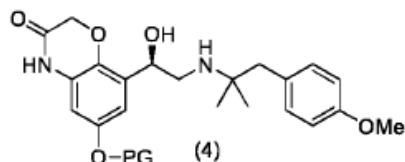
Pureza (HPLC): 99,5 %

Pureza enantiomérica (HPLC quiral): 99,9 %

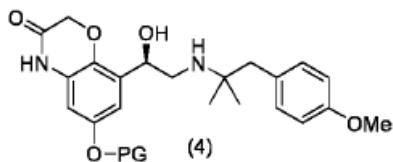
35

REIVINDICACIONES

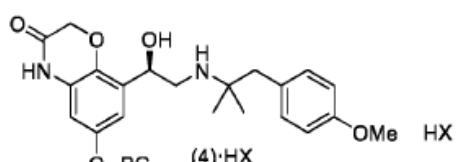
1. Una sal de alcanforsulfonato del intermedio (4), en donde el PG es alquilo C₁-C₁₀ sustituido por un grupo arilo C₆-C₁₀



2. La sal de alcanforsulfonato de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el PG es bencilo o *p*-metoxibencilo.
- 15
3. La sal de alcanforsulfonato de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 o 2, en donde la relación molar del intermedio (4) al ácido alcanforsulfónico es 1:1.
- 20
4. La sal de alcanforsulfonato de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde el ácido alcanforsulfónico es el ácido (*R*)(-)-alcanforsulfónico.
- 25
5. La sal de alcanforsulfonato de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde el ácido alcanforsulfónico es el ácido (*S*)(+)-alcanforsulfónico.
- 30
6. La sal de alcanforsulfonato de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, que se encuentra en forma sólida cristalina.
- 35
7. Una forma sólida cristalina de la sal de alcanforsulfonato de acuerdo con la reivindicación 6, **caracterizada por** al menos uno de los siguientes:
- a) un termograma DSC que muestra un pico endotérmico con un inicio a 163-166 °C, o
- b) un espectro de IR que muestra las siguientes bandas en 2955, 1745, 1702, 1617, 1513, 1470, 1369, 1329, 1250, 1162, 1051, 1038, 852, 746, 700 cm⁻¹.
- 40
8. Un proceso para preparar la sal de alcanforsulfonato como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, que comprende las etapas de:
- 45
- a) tratar el intermedio de fórmula (4) en donde PG es como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 o 2 con ácido alcanforsulfónico en presencia de un solvente o una mezcla de solventes



- y
- b) aislar la sal de alcanforsulfonato obtenida en la etapa a).
- 50
9. Un proceso para la fabricación de olodaterol o una sal aceptable farmacéuticamente del mismo que comprende las etapas de:
- 55
- a) proporcionar la sal de alcanforsulfonato del compuesto (4) como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7
- b) tratar opcionalmente la sal de alcanforsulfonato del compuesto (4) con ácido clorhídrico, para proporcionar el compuesto de la fórmula (4) HX, en donde PG es un grupo protector de hidroxilo como se define en la etapa a) y HX es ácido clorhídrico



sal aceptable farmacéuticamente del mismo, y

d) opcionalmente, tratar el olodaterol obtenido en la etapa c) con un ácido aceptable farmacéuticamente para proporcionar una sal aceptable farmacéuticamente del mismo.

5 10. El proceso de acuerdo con la reivindicación 9, en donde la etapa b) se lleva a cabo y comprende las etapas adicionales de:

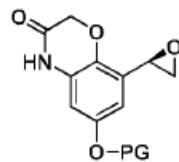
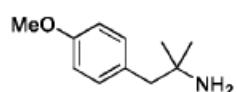
10 b1) convertir la sal de alcanforsulfonato del compuesto (4), como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en la base libre en presencia de una base y un solvente y

b2) tratar la base libre obtenida en la etapa b1), con ácido clorhídrico, para proporcionar el compuesto de la fórmula (4) HX, en donde HX es ácido clorhídrico.

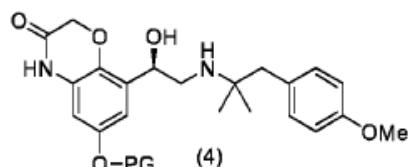
15 11. El proceso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 9 a 10, en donde la sal de alcanforsulfonato en la etapa a) es la sal de (*R*)-(-)-alcanforsulfonato.

15 12. El proceso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 9 a 11, en donde la sal de alcanforsulfonato del compuesto (4) se obtiene mediante un proceso que comprende las etapas de:

20 a) hacer reaccionar una amina de fórmula (3) o una sal de la misma con un epóxido de fórmula (2), en donde PG es un grupo protector de hidroxilo como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 o 2, en presencia de un solvente orgánico



30 para proporcionar el compuesto de la fórmula (4)



40 b) tratar el compuesto de la fórmula (4) obtenido en la etapa a) con ácido alcanforsulfónico en presencia de un solvente o una mezcla de solventes, en donde PG es un grupo protector de hidroxilo como se define en la etapa a).

45 13. El proceso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 9 a 12, en donde la sal aceptable farmacéuticamente de olodaterol es el *R*-enantiómero de clorhidrato de olodaterol.

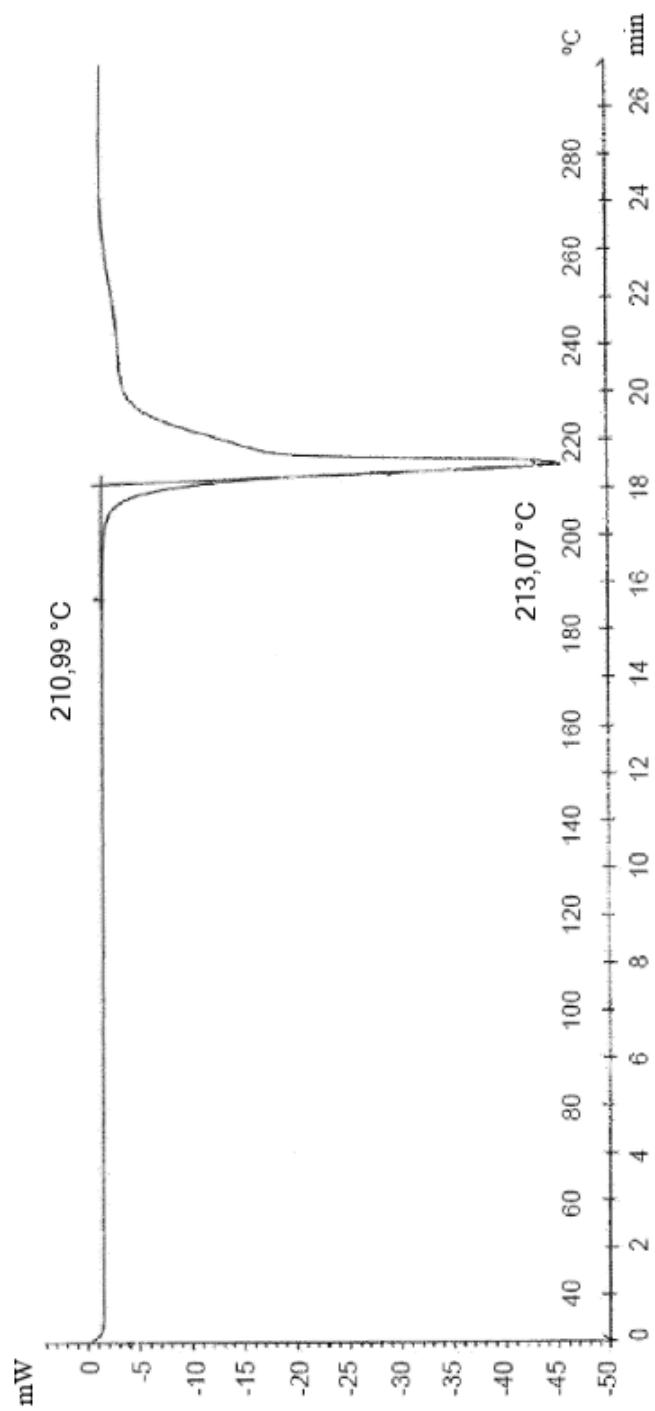


Figura 1

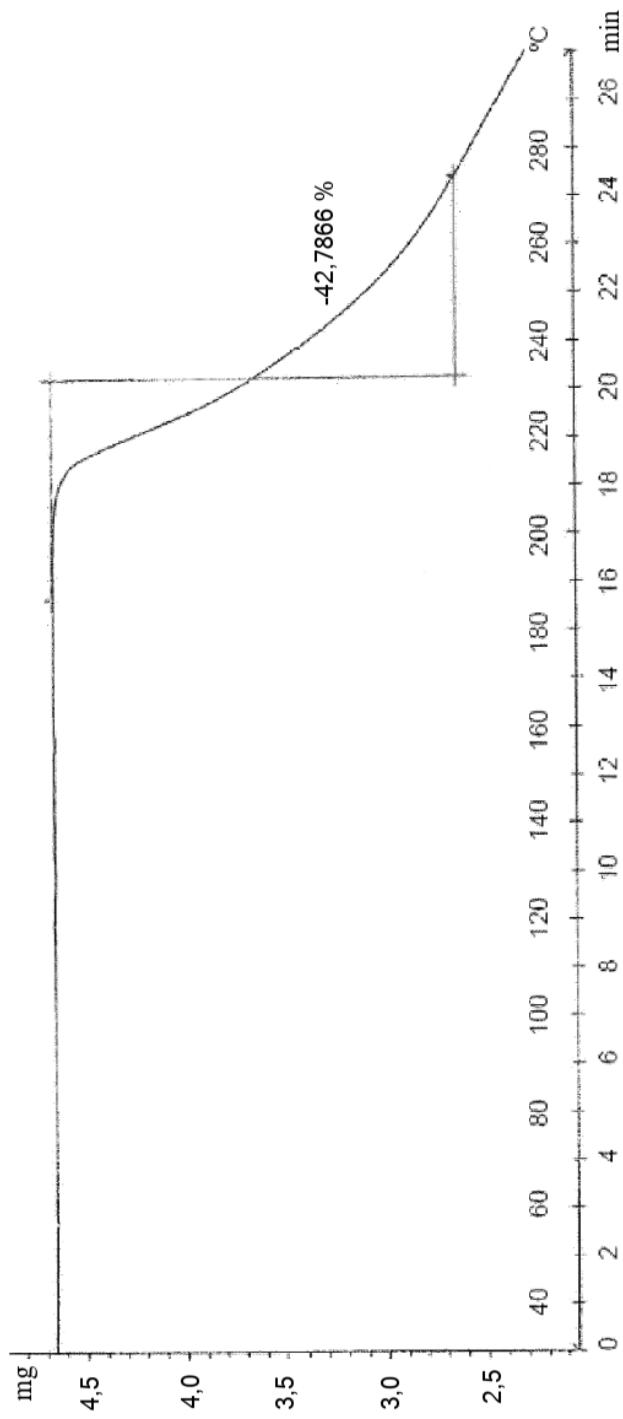


Figura 2

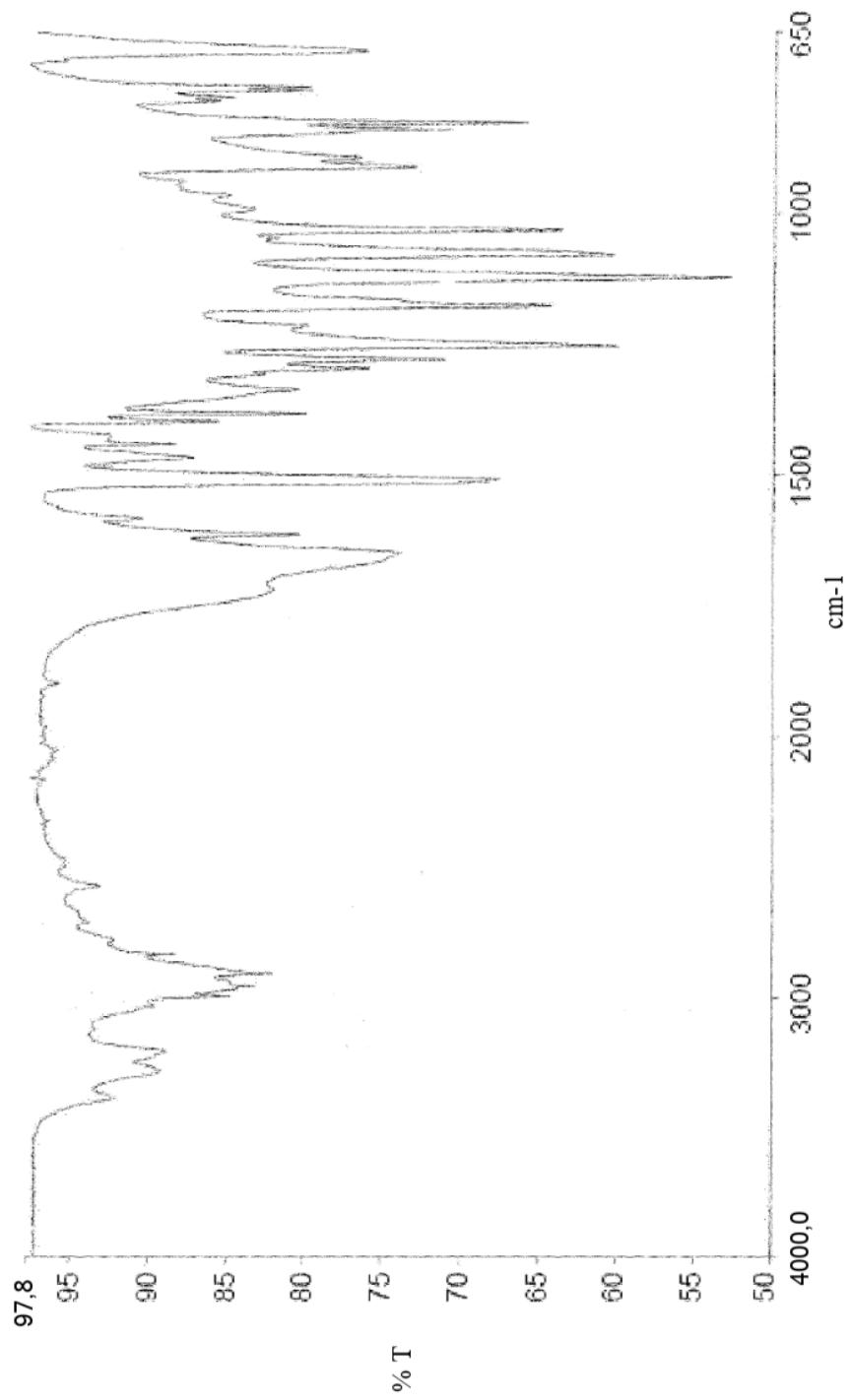


Figura 3

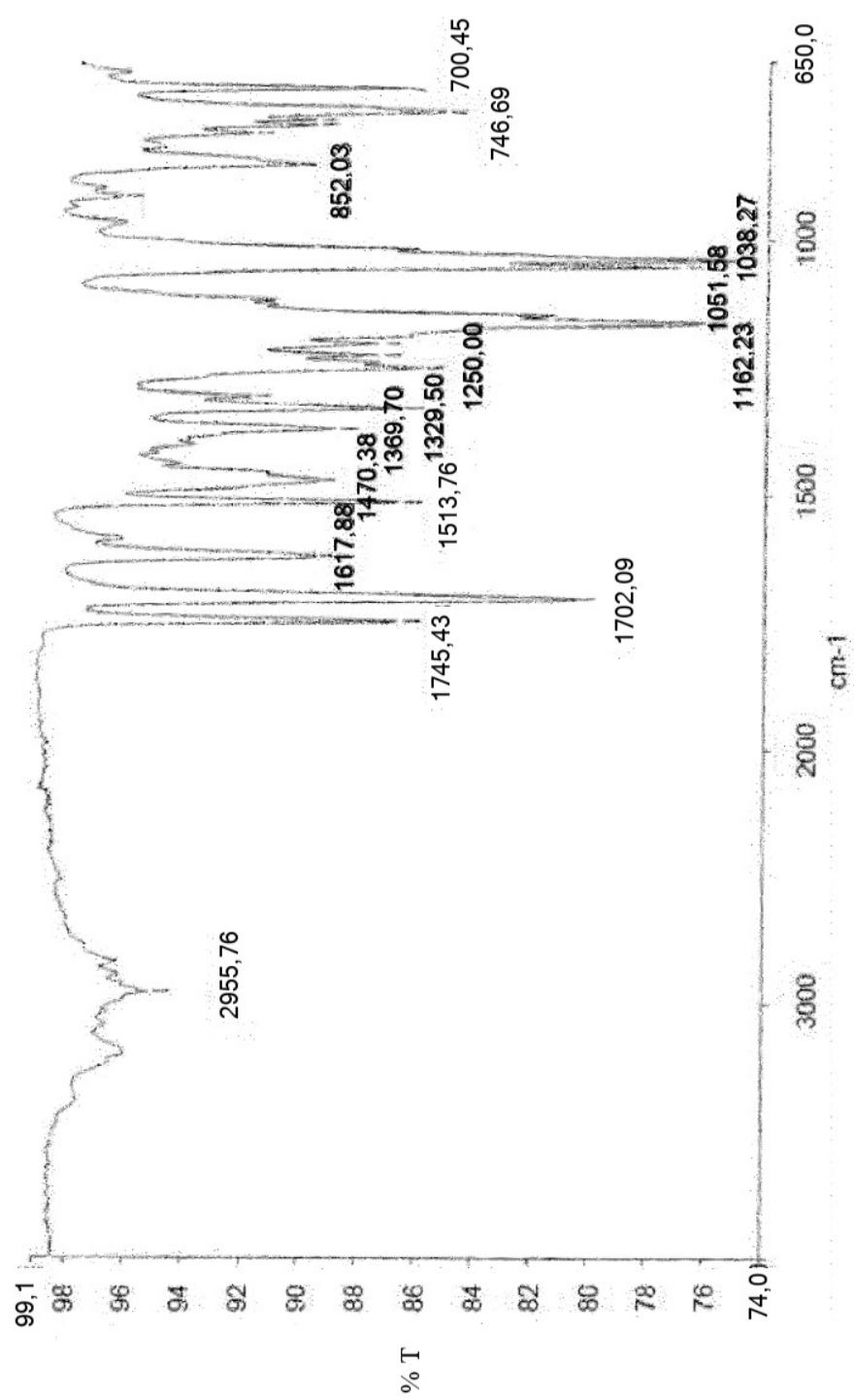


Figura 4