



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



① Número de publicación: **2 268 987**

② Número de solicitud: 200501990

⑤ Int. Cl.:

C07C 215/54 (2006.01)

C07C 217/62 (2006.01)

C07C 211/28 (2006.01)

C07C 209/04 (2006.01)

A61K 31/135 (2006.01)

A61P 13/10 (2006.01)

⑫

PATENTE DE INVENCION

B1

② Fecha de presentación: **05.08.2005**

④ Fecha de publicación de la solicitud: **16.03.2007**

Fecha de la concesión: **26.11.2007**

④ Fecha de anuncio de la concesión: **01.02.2008**

④ Fecha de publicación del folleto de la patente:
01.02.2008

⑦ Titular/es: **RAGACTIVES, S.L.**
Parque Tecnológico de Boecillo, Parc. 2 y 3
47151 Boecillo, Valladolid, ES
INTERQUIM, S.A.

⑦ Inventor/es: **Lorente Bonde-Larsen, Antonio;**
Martín Pascual, Pablo;
Martín Juárez, Jorge y
Armengol Montserrat, Miquel

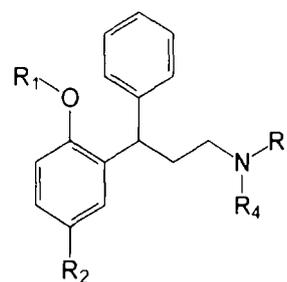
⑦ Agente: **Arias Sanz, Juan**

⑤ Título: **Procedimiento para la obtención de 3,3-difenilpropilaminas.**

⑤ Resumen:

Procedimiento para la obtención de 3,3-difenilpropilaminas.

El procedimiento para la obtención de 3,3-difenilpropilaminas (I), donde R₁ es H, alquilo, haloalquilo o alcoxilquilo, R₂ es alquilo, alcoxi, halógeno, NO₂, CN, CHO libre o protegido, CH₂OH o COOR₆, y R₃ y R₄, independientemente, se seleccionan entre H y alquilo o juntos forman un anillo de 3 a 7 miembros con el nitrógeno al que están unidos, comprende hacer reaccionar una propilfenilamina y un hidrocarburo aromático disustituido y, si se desea, separar el enantiómero deseado, o la mezcla de enantiómeros, y/o convertir el compuesto (I) en una sal. Los compuestos (I) son antagonistas de los receptores muscarínicos, útiles en el tratamiento de la incontinencia urinaria y de otros síntomas de hiperactividad de la vejiga urinaria. Entre dichos compuestos se encuentra la tolterodina.



(I)

ES 2 268 987 B1

Aviso: Se puede realizar consulta prevista por el art. 37.3.8 LP.

DESCRIPCIÓN

Procedimiento para la obtención de 3,3-difenilpropilaminas.

5 **Campo de la invención**

La invención se refiere a un procedimiento para la obtención de 3,3-difenilpropilaminas, sus enantiómeros o mezclas de los mismos, o sus sales, incluidas las sales farmacéuticamente aceptables.

10 **Antecedentes de la invención**

Se conocen 3,3-difenilpropilaminas que actúan como antagonistas de los receptores muscarínicos y son útiles en el tratamiento de la incontinencia urinaria y de otros síntomas de hiperactividad de la vejiga urinaria. Entre dichos compuestos se encuentra el compuesto N,N-diisopropil-3-(2-hidroxi-5-metilfenil)-3-fenilpropilamina, cuyo enantiómero (R) es la tolterodina, denominación común internacional del compuesto (R)-(+)-N,N-diisopropil-3-(2-hidroxi-5-metilfenil)-3-fenilpropilamina [(R)-tolterodina]. El enantiómero (S), (S)-(-)-N,N-diisopropil-3-(2-hidroxi-5-metilfenil)-3-fenilpropilamina o (S)-tolterodina, y su empleo en el tratamiento de alteraciones urinarias y gastrointestinales ha sido descrito en la solicitud de patente internacional WO 98/03067. El empleo de la tolterodina y algunos de sus derivados en el tratamiento del asma en mamíferos ha sido descrito en la patente norteamericana US 6.538.035.

La tolterodina y otros análogos 3,3-difenilpropilaminas fueron descritos por primera vez en la patente norteamericana US 5.382.600. En dicha patente se describen varios métodos para la preparación de tolterodina y de sus análogos basados, en general, en el desplazamiento de un tosilato con diisopropilamina. Dicho procedimiento presenta varios inconvenientes. La reacción de desplazamiento transcurre muy lentamente, por lo que se necesitan varios días para llevar a cabo dicha reacción, y los rendimientos totales son bajos. Algunos de los reactivos empleados, tales como el yoduro de metilo o el hidruro de litio y aluminio, son caros y su uso conlleva peligro. Todo ello encarece el procedimiento total y lo hace poco productivo.

Un procedimiento alternativo para la obtención de tolterodina se describe en la patente norteamericana US 5.922.914. Dicho procedimiento comprende la reducción de 3,4-dihidro-6-metil-4-fenil-2H-benzopirán-2-ona con DIBAL (hidruro de diisobutilo y aluminio) en tolueno para dar el correspondiente hemicetal 6-metil-4-fenil-3,4-dihidro-2H-1-benzopirán-2-ol que, a continuación, se somete a aminación reductora para rendir tolterodina racémica. Este procedimiento también presenta algunas desventajas ya que se emplea el reactivo DIBAL, que resulta caro y peligroso, por lo que su puesta en práctica no resulta conveniente a nivel industrial.

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

Una aproximación diferente para la preparación del enantiómero (R)-tolterodina lo constituyen diversas síntesis enantioselectivas tales como las descritas en la patente norteamericana US 6.310.248 o por Andersson *et al.* en J. Org. Chem. 1998, 63, 8067-8070, que describen procedimientos en los que es necesaria la participación de inductores de asimetría o auxiliares quirales, respectivamente, que, por lo general, suelen ser reactivos muy costosos.

Un procedimiento alternativo a la síntesis de tolterodina que permite reducir el coste del procedimiento a la vez que consigue buenos rendimientos y el empleo de reactivos menos peligrosos se describe en la solicitud de patente española ES 2.235.648. En ella se detalla la obtención de tolterodina mediante una ruta sintética que comprende una reacción de aminación reductora entre un derivado 3,3-difenilpropanal y diisopropilamina en presencia de un agente reductor. No obstante, la obtención del aldehído de partida requiere varias etapas sintéticas que alargan considerablemente el procedimiento global.

Existe, por tanto, la necesidad de solucionar los problemas asociados con los procedimientos pertenecientes al estado de la técnica y proporcionar un procedimiento alternativo para la obtención de tolterodina y otros análogos 3,3-difenilpropilaminas que mejore la economía del proceso empleando reactivos y materiales de partida más económicos que permitan además reducir el número de etapas de la ruta sintética que conduce a su obtención. Ventajosamente dicho procedimiento debe ser susceptible de aplicación a escala industrial y debe proporcionar el producto deseado con buen rendimiento y calidad.

Compendio de la invención

La invención se enfrenta con el problema de proporcionar un procedimiento alternativo para la obtención de 3,3-difenilpropilaminas, y de forma particular de tolterodina, que supere los problemas existentes en las diferentes síntesis del estado de la técnica mencionados anteriormente.

ES 2 268 987 B1

La solución proporcionada por la invención se basa en que los inventores han observado que es posible obtener 3,3-difenilpropilaminas de fórmula (I) (definidas más adelante), sus enantiómeros o mezclas de los mismos, sus solvatos, hidratos o sus sales (incluyendo las sales farmacéuticamente aceptables y las sales farmacéuticamente no aceptables), a partir de la reacción de una propilfenilamina de fórmula (II) (definida más adelante) con un hidrocarburo aromático disustituido de fórmula (III) (definido más adelante), mediante una reacción de sustitución electrófila aromática tipo Friedel-Crafts, proporcionando dichos compuestos con muy buenos rendimientos. Dicho compuesto de fórmula (II) puede obtenerse a partir de compuestos de partida comerciales y económicos.

Un procedimiento como el proporcionado por la presente invención presenta la ventaja de que se reduce considerablemente el número de etapas sintéticas con respecto a los procedimientos del estado de la técnica, a la vez que se consiguen altos rendimientos con pasos muy simples. Asimismo, dicho procedimiento no es tóxico y permite partir de reactivos muy baratos y no peligrosos proporcionando 3,3-difenilaminas, y, en particular, N,N-diisopropil-3-(2-hidrox-5-metilfenil)-3-fenilpropil-amina, sus enantiómeros o mezclas de los mismos, sus solvatos, hidratos o sus sales, en particular, sus sales farmacéuticamente aceptables, con buen rendimiento y calidad farmacéutica. Todo ello contribuye a reducir el coste global del procedimiento, lo que hace que el mismo resulte interesante comercialmente y permita su puesta en práctica a nivel industrial.

Por tanto, en un aspecto la invención se relaciona con un procedimiento para la obtención de 3,3-difenilpropilaminas de fórmula (I) que comprende hacer reaccionar una propilfenilamina de fórmula (II) con un hidrocarburo aromático disustituido de fórmula (III), y, a continuación, si se desea, separar el enantiómero (R) o (S) deseado, o la mezcla de enantiómeros, y/o convertir el compuesto de fórmula (I) en una sal del mismo.

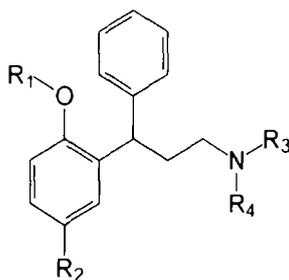
El compuesto de fórmula (II), útil en la síntesis del compuesto de fórmula (I), puede ser obtenido fácilmente a partir de compuestos de partida comerciales y económicos. Por tanto, en otro aspecto, la invención se relaciona con un procedimiento para la obtención de 3,3-difenilaminas de fórmula (I) a partir de un compuesto de fórmula (II) obtenido mediante un procedimiento que comprende la reacción entre un compuesto de fórmula (IV) (definido más adelante) con una amina primaria o secundaria de fórmula (V) (definida más adelante) mediante una reacción de sustitución nucleófila.

El procedimiento para la obtención de dicho compuesto de fórmula (II) constituye un objeto adicional de esta invención.

En otro aspecto, la invención se relaciona con sales de adición de ácido del compuesto de fórmula (II).

Descripción detallada de la invención

En un aspecto, la invención se relaciona con un procedimiento, en adelante, *procedimiento de la invención [1]*, para la obtención de una 3,3-difenilpropilamina de fórmula (I):



(I)

donde

R₁ es hidrógeno, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆ o alcoxilquilo de fórmula -(CH₂)_n-O-R₅, donde n es un número entero comprendido entre 1 y 3 y R₅ es alquilo C₁-C₆;

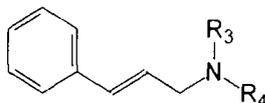
R₂ es alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, halógeno, NO₂, CN, CHO libre o protegido, CH₂OH o COOR₆, donde R₆ es H o un grupo alquilo C₁-C₆;

R₃ y R₄, independientemente, se seleccionan entre H y alquilo C₁-C₈ o juntos forman un anillo de 3 a 7 miembros con el nitrógeno al que están unidos;

sus enantiómeros o mezclas de los mismos, sus solvatos, hidratos, o sales, que comprende:

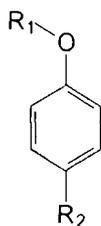
ES 2 268 987 B1

a) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (II)



(II)

donde R_3 y R_4 tienen el significado previamente indicado,
con un compuesto de fórmula (III)



(III)

donde R_1 y R_2 tienen el significado previamente indicado; y

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

Tal como aquí se utiliza, el término "haloalquilo" se refiere a un grupo alquilo, lineal o ramificado, sustituido por uno o más halógenos, tales como flúor, cloro, bromo o yodo.

El término "CHO protegido" se refiere a un grupo carbonilo funcionalizado o protegido por grupos comúnmente empleados para bloquear la funcionalidad de dicho grupo carbonilo mientras reaccionan otros grupos funcionales del compuesto. Dichos grupos pueden ser opcionalmente eliminados para desenmascarar el grupo carbonilo. Los grupos protectores adecuados de un grupo carbonilo son conocidos en el estado de la técnica e incluyen aquellos descritos en Green, T.W., "Protective Groups in Organic Síntesis" John Wiley & Sons, New York 1999. Ejemplos de grupos protectores de grupo carbonilo incluyen, entre otros, un éster tal como un alquil éster, por ejemplo, metil éster, etil éster, tert-butil éster o bencil éster, un grupo alcoxi tal como dimetoxi, dietoxi u otro dialcoxi C_1-C_6 , difenoxi, cetales cíclicos tales como dioxolanos, 1,3-dioxanos o catecoles.

El producto de fórmula (II) puede obtenerse por métodos descritos en el estado de la técnica o bien mediante un procedimiento alternativo proporcionado por esta invención que será descrito detalladamente más adelante. Los compuestos de fórmula (III) son conocidos y están disponibles comercialmente.

La reacción de la propilfenilamina de fórmula (II) con el hidrocarburo aromático disustituido de fórmula (III) constituye una reacción de sustitución electrófila de la posición orto del anillo aromático presente en el compuesto de fórmula (III), de tipo Friedel-Crafts, y se lleva a cabo en un medio de reacción que comprende un ácido que actúa como catalizador de dicha reacción de sustitución electrófila aromática de tipo Friedel-Crafts. Prácticamente cualquier tipo de ácido puede ser utilizado para la realización de esta reacción. En general, esta reacción transcurre con un alto rendimiento, típicamente comprendido entre 85% y 90%, contribuyendo de este modo al elevado rendimiento global del procedimiento de obtención del compuesto de fórmula (I) proporcionado por esta invención.

En una realización particular, dicho ácido es un ácido inorgánico. Ejemplos ilustrativos, no limitativos, de ácidos inorgánicos que pueden utilizarse incluyen los ácidos bromhídrico, perclórico, sulfúrico, clorhídrico, fosfórico, etc., y mezclas de los mismos. Dichos ácidos inorgánicos pueden utilizarse en forma de soluciones o suspensiones acuosas.

En otra realización particular, dicho ácido es un ácido orgánico, ventajosamente, un ácido orgánico fuerte. Ejemplos ilustrativos, no limitativos, de ácidos orgánicos que pueden utilizarse incluyen ácidos sulfónicos, tales como el ácido *p*-toluensulfónico, metansulfónico, etc., el ácido acético, el ácido trifluoroacético, etc., o mezclas de los mismos.

En otra realización particular, el medio de reacción comprende uno o más ácidos inorgánicos y uno o más ácidos orgánicos. Ejemplos ilustrativos, no limitativos, de dichos ácidos inorgánicos y orgánicos que pueden utilizarse ya han sido mencionados previamente. En una realización particular, el medio de reacción comprende un ácido inorgánico

ES 2 268 987 B1

seleccionado del grupo formado por ácido bromhídrico, ácido perclórico, ácido sulfúrico, ácido clorhídrico, ácido fosfórico y mezclas de los mismos y un ácido orgánico, tal como, por ejemplo, ácido acético.

5 En otra realización particular, dicho ácido es un ácido de Lewis, tal como, por ejemplo, AlCl_3 , SnCl_4 , ZnCl_2 , BF_3 , etc., o mezclas de los mismos.

La reacción de sustitución electrófila aromática se puede llevar a cabo en distintas condiciones dependiendo de la reactividad del compuesto de fórmula (III).

10 Cuando R_1 en el compuesto de fórmula (III) es hidrógeno, la reacción de sustitución electrófila aromática se puede llevar a cabo de diversas maneras, por ejemplo:

15 - utilizando entre 1 y 4 equivalentes del fenol derivado de fórmula (III) [$R_1 = \text{H}$] por equivalente de compuesto de fórmula (II) en un medio de reacción que comprende un ácido inorgánico, por ejemplo, ácido bromhídrico, perclórico, sulfúrico, clorhídrico, fosfórico o mezclas de los mismos, acuosos, y, opcionalmente, un ácido orgánico, por ejemplo, ácido acético, a una temperatura comprendida entre 60°C y la temperatura de reflujo, preferentemente entre 80°C y la temperatura de reflujo; o bien

20 - utilizando un ácido de Lewis, en cuyo caso, esta reacción de sustitución electrófila aromática puede llevarse a cabo, preferentemente, utilizando entre 1 y 4 equivalentes del fenol derivado de fórmula (III) [$R_1 = \text{H}$] por equivalente de compuesto de fórmula (II) en un medio de reacción que comprende, además, de un ácido de Lewis, un disolvente orgánico, tal como diclorometano, 1,2-dicloroetano, ácido acético, etc., a una temperatura comprendida entre la temperatura ambiente (típicamente entre 18°C y 22°C) y la temperatura de reflujo, preferentemente entre la temperatura ambiente y 60°C ; como ácido de Lewis puede utilizarse, preferentemente, AlCl_3 , aunque pueden utilizarse otros ácidos de Lewis, e.g., SnCl_4 , ZnCl_2 , BF_3 , etc.; o bien

25 - utilizando entre 1 y 4 equivalentes del fenol derivado de fórmula (III) [$R_1 = \text{H}$] por equivalente de compuesto de fórmula (II) en un medio de reacción que comprende un ácido orgánico, por ejemplo, ácido trifluoroacético, ácido *p*-toluensulfónico, ácido metansulfónico, etc., y, opcionalmente, un disolvente de alto punto de ebullición, tal como tolueno, xileno, etc., y/u otro ácido (orgánico o inorgánico), por ejemplo, ácido acético, a una temperatura comprendida entre la temperatura ambiente (típicamente entre 18°C y 22°C) y la temperatura de reflujo, preferentemente entre 40°C y la temperatura de reflujo.

30 Cuando R_1 en el compuesto de fórmula (III) es distinto de hidrógeno, es decir, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ o haloalquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, o alcoialquilo de fórmula $-(\text{CH}_2)_n\text{-O-R}_5$, donde n y R_5 son los definidos previamente, la reacción de sustitución electrófila aromática se puede llevar a cabo de distintas maneras, por ejemplo:

35 - utilizando entre 4 y 16 equivalentes del alcoxi derivado de fórmula (III) [$R_1 \neq \text{H}$] por equivalente de compuesto de fórmula (II), en un medio de reacción que comprende un ácido inorgánico (a excepción del ácido bromhídrico), por ejemplo, ácido perclórico, sulfúrico, clorhídrico, fosfórico o mezclas de los mismos, generalmente acuosos, a una temperatura comprendida entre 80°C y la temperatura de reflujo, preferentemente a la temperatura de reflujo; o bien

40 - utilizando entre 4 y 16 equivalentes del alcoxi derivado de fórmula (III) [$R_1 \neq \text{H}$] por equivalente de compuesto de fórmula (II), en un medio de reacción en el que dicho compuesto de fórmula (II) actúa también como disolvente, y comprende un ácido de Lewis, e.g., AlCl_3 , SnCl_4 , ZnCl_2 , BF_3 , etc., a una temperatura comprendida entre 20°C y 100°C , preferentemente entre 40°C y 60°C ; o bien

45 - utilizando entre 4 y 12 equivalentes del alcoxi derivado de fórmula (III) [$R_1 \neq \text{H}$] por equivalente de compuesto de fórmula (II), y un ácido orgánico, por ejemplo, ácido *p*-toluensulfónico, ácido metansulfónico, etc., y, opcionalmente, otro u otros ácidos orgánicos) e.g., ácido acético, etc., a una temperatura comprendida entre 80°C y la temperatura de reflujo, preferentemente entre 100°C y la temperatura de reflujo.

50 El compuesto de fórmula (I) tiene un carbono quiral y, por tanto, existe bien en forma de sus enantiómeros (R) o (S) aislados o bien en forma de mezclas de dichos enantiómeros. Tal como se utiliza en esta descripción el término "mezclas de enantiómeros" o "mezclas enantioméricas" incluye tanto las mezclas racémicas como las mezclas enriquecidas en uno cualquiera de los enantiómeros. Los enantiómeros (R) y (S) del compuesto de fórmula (I) obtenidos pueden separarse por métodos convencionales de resolución de mezclas de enantiómeros, por ejemplo, mediante cristalización fraccionada, métodos cromatográficos convencionales, etc. En una realización particular, el compuesto de fórmula (I) obtenido mediante el procedimiento proporcionado por esta invención se obtiene en forma de una mezcla de enantiómeros, por ejemplo, en forma de una mezcla racémica. Por tanto, si se desea, la mezcla de enantiómeros obtenida puede resolverse en sus enantiómeros correspondientes para obtener el enantiómero deseado. En una realización particular, dicho enantiómero es el enantiómero (R) [(+)-N,N-diisopropil-3-(2-hidroxi-5-metilfenil)-3-fenilpropilamina], o tolterodina, también conocido como (R)-tolterodina, farmacéuticamente útil. En otra realización particular, dicho enantiómero es el enantiómero (S) [(-)-N,N-diisopropil-3-(2-hidroxi-5-metilfenil)-3-fenilpropilamina], o (S)-tolterodina, que también presenta aplicaciones terapéuticas.

ES 2 268 987 B1

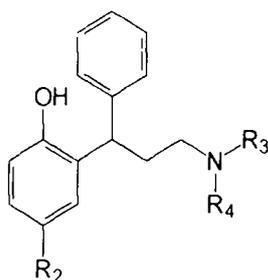
La resolución de la mezcla de enantiómeros puede realizarse por cualquier método convencional, por ejemplo, utilizando columnas cromatográficas quirales o bien mediante cristalización fraccionada de sales de los enantiómeros correspondiente con los ácidos ópticamente activos (quirales) apropiados. En una realización particular, la separación del enantiómero (R) del compuesto de fórmula (I) se realiza mediante resolución óptica tratando la mezcla de enantiómeros con el ácido L-tartárico. La sal (R)-tolterodina L-tartrato o cualquier otra sal correspondiente con un ácido quiral apropiado se puede recrystalizar las veces necesarias hasta obtener el enantiómero (R) del compuesto de fórmula (I) con la pureza deseada. Asimismo, si se desea, el enantiómero obtenido puede ser transformado en una sal, tal como en una sal farmacéuticamente aceptable o en una sal farmacéuticamente no aceptable, del mismo mediante procedimientos convencionales conocidos por los expertos en la materia.

El compuesto de fórmula (I) es una amina y puede formar sales de adición con ácidos orgánicos o inorgánicos cuando reacciona con los ácidos apropiados. Dichas sales incluyen tanto sales farmacéuticamente aceptables como sales que no sean farmacéuticamente aceptables (es decir, sales farmacéuticamente no aceptables), las cuales, en ocasiones, pueden ser útiles en la síntesis, aislamiento o purificación del compuesto de fórmula (I) deseado o de la sal farmacéuticamente deseada. Ejemplos ilustrativos, no limitativos, de dichas sales incluyen clorhidrato, bromhidrato, sulfato, metansulfonato, fosfato, nitrato, benzoato, citrato, tartrato, fumarato, maleato, aunque no se limitan a ellas. Dichas sales pueden obtenerse por métodos convencionales haciendo reaccionar la amina libre con el ácido en cuestión. En una realización particular, dicha sal es una sal farmacéuticamente aceptable, por ejemplo, el bromhidrato o el tartrato. Dicha sal puede obtenerse bien por reacción de la amina libre con ácido bromhídrico o bien como resultado de efectuar la reacción de adición por tratamiento con ácido bromhídrico en presencia de ácido acético, o bien por reacción con ácido tartárico. Opcionalmente, si se desea, dicha sal de adición puede ser transformada en la correspondiente amina libre por métodos convencionales, por ejemplo, variando el pH de una disolución que comprende dicha sal hasta obtener la amina libre.

El compuesto de fórmula (I) se puede obtener en forma de base libre o de sal. En ambos casos se puede obtener en forma cristalina, tanto como compuestos libres o como solvatos (por ejemplo, hidratos) quedando ambas formas incluidas dentro del ámbito de la presente invención. Los métodos de solvatación son generalmente conocidos en el estado de la técnica.

El procedimiento de la invención [1] proporciona compuestos de fórmula (I), sus enantiómeros, hidratos, solvatos y sales. En una realización particular, dicho procedimiento proporciona compuestos de fórmula (I) en los cuales R_1 es H o metilo, R_2 es metilo y R_3 y R_4 son ambos isopropilo, preferentemente, compuestos de fórmula (I) en los cuales R_1 es H, R_2 es metilo y R_3 y R_4 son ambos isopropilo, así como sus enantiómeros o mezclas de los mismos y sus sales (incluyendo las sales farmacéuticamente aceptables y las sales farmacéuticamente no aceptables). En una realización particular, dicho procedimiento proporciona el compuesto N,N-diisopropil-3-(2-metoxi-5-metilfenil)-3-fenilpropilamina, sus enantiómeros, o sus sales. En una realización concreta y preferida, el procedimiento de la invención [1] proporciona el compuesto (R)-(+)-N,N-diisopropil-3-(2-metoxi-5-metilfenil)-3-fenilpropilamina o una sal del mismo, tal como el bromhidrato o el tartrato.

En otro aspecto, la invención se relaciona con un procedimiento para la obtención de una 3,3-difenilpropilamina de fórmula (I')



(I')

donde

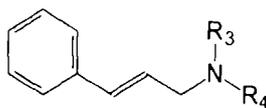
R_2 es alquilo C_1 - C_6 , alcoxi C_1 - C_6 , halógeno, NO_2 , CN, CHO libre o protegido, CH_2OH o $COOR_6$, donde R_6 es H o alquilo C ,- C_6 ;

R_3 y R_4 , independientemente, se seleccionan entre H, alquilo C_1 - C_8 , o juntos forman un anillo de 3 a 7 miembros con el nitrógeno al que están unidos;

sus enantiómeros o mezclas de los mismos, sus solvatos, hidratos, o sales, que comprende:

ES 2 268 987 B1

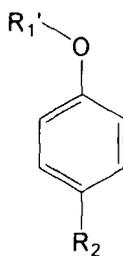
a) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (II)



(II)

donde R_3 y R_4 tienen el significado previamente indicado,

con un compuesto de fórmula (III')



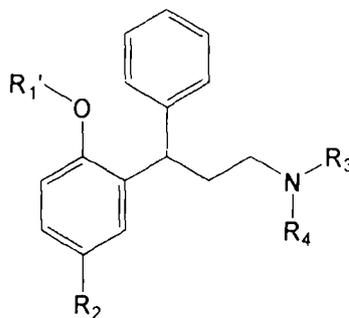
(III')

donde

R'_1 es alquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 o alcoxilalquilo de fórmula $-(CH_2)_n-O-R_5$, donde n es un número entero comprendido entre 1 y 3 y R_5 es alquilo C_1-C_6 ; y

R_2 tiene el significado previamente indicado,

para dar lugar a un compuesto de fórmula (I'')



(I'')

donde R'_1 , R_2 , R_3 y R_4 tienen el significado previamente indicado;

b) transformar R'_1 en hidrógeno para obtener el compuesto de fórmula (I'); y

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

El producto de fórmula (II) puede obtenerse por métodos descritos en el estado de la técnica o bien mediante un procedimiento alternativo proporcionado por esta invención que será descrito detalladamente más adelante. Los compuestos de fórmula (III') son conocidos y están disponibles comercialmente.

La reacción de la propilfenilamina de fórmula (II) con el hidrocarburo aromático disustituido de fórmula (III') constituye una reacción de sustitución electrófila de la posición orto del anillo aromático presente en el compuesto de fórmula (III'), de tipo Friedel-Crafts, y se lleva a cabo en un medio de reacción que comprende un ácido que actúa como catalizador de dicha reacción de sustitución electrófila aromática de tipo Friedel-Crafts. No obstante, a diferencia del procedimiento de la invención [1], en este procedimiento, esta etapa no puede llevarse a cabo empleando ácido

ES 2 268 987 B1

bromhídrico acuoso dado que desalquilaría el grupo alcóxido de la molécula, por lo que se recurre a otros ácidos, por ejemplo, ácidos inorgánicos, tales como el ácido sulfúrico, perclórico, etc., acuosos, y mezclas de los mismos; ácidos orgánicos, tales como el ácido *p*-toluensulfónico, el ácido metansulfónico, el ácido trifluoroacético, etc., y mezclas de los mismos, o ácidos de Lewis, tales como el AlCl_3 , SnCl_4 , ZnCl_2 , BF_3 , etc.

5

En una realización particular, dicho ácido es un ácido inorgánico a excepción del ácido bromhídrico por las razones mencionadas previamente. Ejemplos ilustrativos, no limitativos, de ácidos inorgánicos que pueden utilizarse incluyen los ácidos perclórico, sulfúrico, etc., y mezclas de los mismos, generalmente, acuosos.

10

En otra realización particular, dicho ácido es un ácido orgánico, ventajosamente, un ácido orgánico fuerte. Ejemplos ilustrativos, no limitativos, de ácidos orgánicos que pueden utilizarse incluyen ácidos sulfónicos, tales como el ácido *p*-toluensulfónico, metansulfónico, etc., el ácido acético, el ácido trifluoroacético, etc., o mezclas de los mismos.

15

En otra realización particular, el medio de reacción comprende uno o más ácidos inorgánicos, a excepción del ácido bromhídrico, y uno o más ácidos orgánicos. Ejemplos ilustrativos, no limitativos, de dichos ácidos inorgánicos y orgánicos que pueden utilizarse ya han sido mencionados previamente. En una realización particular, el medio de reacción comprende un ácido inorgánico seleccionado del grupo formado por ácido perclórico, ácido sulfúrico y sus mezclas, y un ácido orgánico, tal como, por ejemplo, ácido acético.

20

En otra realización particular, dicho ácido es un ácido de Lewis, tal como, por ejemplo, AlCl_3 , SnCl_4 , ZnCl_2 , BF_3 , etc., o sus mezclas.

25

La reacción de sustitución electrófila aromática se puede llevar a cabo en distintas condiciones dependiendo de la reactividad del compuesto de fórmula (III'). A modo ilustrativo, dicha reacción de sustitución electrófila aromática se puede llevar a cabo:

30

- utilizando entre 4 y 16 equivalentes del alcoxi derivado de fórmula (III') por equivalente de compuesto de fórmula (II), en un medio de reacción que comprende un ácido inorgánico (a excepción de ácido bromhídrico), por ejemplo, ácido sulfúrico, perclórico, etc., generalmente acuoso, a una temperatura comprendida entre 80°C y la temperatura de reflujo, preferentemente a la temperatura de reflujo; o bien

35

- utilizando entre 4 y 16 equivalentes del alcoxi derivado de fórmula (III') por equivalente de compuesto de fórmula (II), el cual puede actuar también como disolvente, en un medio de reacción que comprende un ácido de Lewis, e.g., AlCl_3 , SnCl_4 , ZnCl_2 , BF_3 , etc., a una temperatura comprendida entre 20°C y 100°C, preferentemente entre 40°C y 60°C; o bien

40

- utilizando de 4 a 12 equivalentes del alcoxi derivado de fórmula (III') por equivalente de compuesto de fórmula (II), y un ácido orgánico, por ejemplo, ácido *p*-toluensulfónico, metansulfónico, etc., y, opcionalmente, otro u otros ácidos orgánicos, e.g., ácido acético, etc., a una temperatura comprendida entre 80°C y la temperatura de reflujo, preferentemente entre 100°C y la temperatura de reflujo.

45

La etapa b) de transformación de R'_1 [alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, haloalquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ o alcóxialquilo $-(\text{CH}_2)_n\text{-O-R}_5$] en hidrógeno se puede llevar a cabo mediante cualquier procedimiento conocido en el estado de la técnica; no obstante, en una realización particular, dicha transformación se realiza mediante una reacción de desalquilación por tratamiento del compuesto con un ácido, por ejemplo, con ácido bromhídrico acuoso opcionalmente junto con un ácido orgánico, tal como ácido acético. En una realización particular, la reacción de desalquilación se lleva a cabo por tratamiento con una mezcla de ácido bromhídrico acuoso y ácido acético.

50

El compuesto de fórmula (I') tiene un carbono quiral y, por tanto, existe bien en forma de sus enantiómeros (R) o (S) aislados o bien en forma de mezclas de dichos enantiómeros. Los enantiómeros (R) y (S) del compuesto de fórmula (I') obtenidos pueden separarse por métodos convencionales de resolución de mezclas de enantiómeros, por ejemplo, mediante cristalización fraccionada, métodos cromatográficos convencionales, etc. En una realización particular, el compuesto de fórmula (I') obtenido mediante el procedimiento proporcionado por esta invención se obtiene en forma de una mezcla de enantiómeros, por ejemplo, en forma de una mezcla racémica. Por tanto, si se desea, la mezcla de enantiómeros obtenida puede resolverse en sus enantiómeros correspondientes para obtener el enantiómero deseado. En una realización particular, dicho enantiómero es el enantiómero (R) [(R)-(+)-N,N-diisopropil-3-(2-hidroxi-5-metilfenil)-3-fenilpropilamina], o tolterodina, también conocido como (R)-tolterodina, farmacéuticamente útil. En otra realización particular, dicho enantiómero es el enantiómero (S) [(S)-(-)-N,N-diisopropil-3-(2-hidroxi-5-metilfenil)-3-fenilpropilamina], o (S)-tolterodina, que también presenta aplicaciones terapéuticas.

55

60

65

La resolución de la mezcla de enantiómeros puede realizarse por cualquier método convencional, por ejemplo, utilizando columnas cromatográficas quirales o bien mediante cristalización fraccionada de sales de los enantiómeros correspondiente con los ácidos ópticamente activos (quirales) apropiados. En una realización particular, la separación del enantiómero (R) del compuesto de fórmula (I') se realiza mediante resolución óptica tratando la mezcla de enantiómeros con el ácido L-tartárico. La sal (R)-tolterodina L-tartrato o cualquier otra sal correspondiente con un ácido quiral apropiado se puede recristalizar las veces necesarias hasta obtener el enantiómero (R) del compuesto de fórmula (I') con la pureza deseada. Asimismo, si se desea, el enantiómero obtenido puede ser transformado en una sal farmacéuticamente aceptable del mismo mediante procedimientos convencionales conocidos por los expertos en la materia.

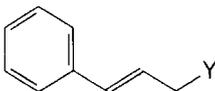
ES 2 268 987 B1

El compuesto de fórmula (I') es una amina y puede formar sales de adición con ácidos orgánicos o inorgánicos cuando reacciona con los ácidos apropiados. Dichas sales incluyen tanto sales farmacéuticamente aceptables como sales que no sean farmacéuticamente aceptables, las cuales, en ocasiones, pueden ser útiles en la síntesis, aislamiento o purificación del compuesto de fórmula (I') deseado o de la sal farmacéuticamente deseada. Ejemplos ilustrativos, no limitativos, de dichas sales incluyen clorhidrato, bromhidrato, sulfato, metansulfonato, fosfato, nitrato, benzoato, citrato, tartrato, fumarato, maleato, aunque no se limitan a ellas. Dichas sales pueden obtenerse por métodos convencionales haciendo reaccionar la amina libre con el ácido en cuestión. En una realización particular, dicha sal es una sal farmacéuticamente aceptable, por ejemplo, el bromhidrato o el tartrato. Dicha sal puede obtenerse bien por reacción de la amina libre con ácido bromhídrico o bien como resultado de efectuar la reacción de adición por tratamiento con ácido bromhídrico en presencia de ácido acético, o bien por reacción con ácido tartárico. Opcionalmente, si se desea, dicha sal de adición puede ser transformada en la correspondiente amina libre por métodos convencionales, por ejemplo, variando el pH de una disolución que comprende dicha sal hasta obtener la amina libre.

El compuesto de fórmula (I') se puede obtener en forma de base libre o de sal. En ambos casos se puede obtener en forma cristalina, tanto como compuestos libres o como solvatos (por ejemplo, hidratos) quedando ambas formas incluidas dentro del ámbito de la presente invención. Los métodos de solvatación son generalmente conocidos en el estado de la técnica.

Este procedimiento proporciona compuestos de fórmula (I'), sus enantiómeros, hidratos, solvatos y sales. En una realización particular, dicho procedimiento proporciona compuestos de fórmula (I') en los que R₂ es metilo y R₃ y R₄ son ambos isopropilo, así como sus enantiómeros o mezclas de los mismos y sus sales (incluyendo las sales farmacéuticamente aceptables y las sales farmacéuticamente no aceptables). En una realización particular, dicho procedimiento proporciona el compuesto N,N-diisopropil-3-(2-metoxi-5-metilfenil)-3-fenilpropilamina, sus enantiómeros, o sus sales. En una realización concreta y preferida, este procedimiento proporciona el compuesto (R)-(+)-N,N-diisopropil-3-(2-metoxi-5-metilfenil)-3-fenilpropilamina o una sal del mismo, tal como el bromhidrato o el tartrato.

El compuesto de fórmula (II), producto de partida del procedimiento de la invención o del compuesto de fórmula (I'), puede ser obtenido mediante un procedimiento que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula (IV)



(IV)

donde Y es un grupo saliente,

con una amina primaria o secundaria de fórmula (V)



(V)

donde R₃ y R₄, independientemente, se seleccionan entre hidrógeno y alquilo C₁-C₈ lineal o ramificado o juntos forman un anillo de 3 a 7 miembros con el nitrógeno al que están unidos.

Esta reacción consiste en una sustitución nucleófila del grupo saliente Y por parte de una amina de fórmula (V), la cual se encuentra en una proporción que varía entre 1 y 8 equivalentes, preferentemente entre 2 y 6 equivalentes, por equivalente de compuesto de fórmula (IV). Aunque se podrían emplear compuestos de fórmula (IV) que presentaran cualquier grupo saliente, ventajosamente, cualquier buen grupo saliente, se prefiere que Y sea un halógeno, un tosilato o un mesilato, preferentemente, Y es Br o Cl, y, por razones económicas, se prefiere que Y sea Cl. La reacción se lleva a cabo en un disolvente. Como disolventes pueden emplearse alcoholes, tolueno, xileno, acetonitrilo, acetona, dimetilformamida (DMF), 1,2-dicloroetano, etc., preferentemente alcoholes, tolueno o xileno, más preferentemente aún alcoholes de cinco o menos átomos de carbono, por ejemplo, etanol o isopropanol, preferentemente etanol. La reacción se lleva a cabo a una temperatura comprendida entre la temperatura ambiente (típicamente entre 18°C y 22°C) y la temperatura de reflujo, preferentemente entre 30°C y 78°C, más preferentemente aún entre 40°C y 70°C.

En el caso particular de emplear disolventes alcohólicos, e.g., etanol o isopropanol, la reacción se lleva a cabo a una temperatura comprendida entre 0°C y la temperatura de ebullición del disolvente. Por su parte, cuando se emplean como disolventes tolueno o xileno, la reacción se lleva a cabo a una temperatura comprendida entre 80°C y la temperatura de ebullición del disolvente.

ES 2 268 987 B1

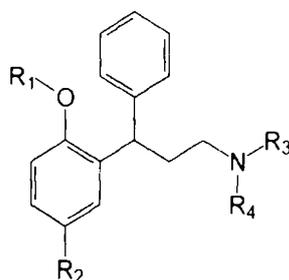
En el estado de la técnica se describe la obtención de compuestos comprendidos dentro de la fórmula (II) mediante un reactivo de partida como el compuesto de fórmula (IV) que contiene un grupo OH como grupo saliente (Masuyama, Y. *et al.*, *Chemistry Lett.*, 1995, 12, 1120); no obstante, es necesaria la actuación de un catalizador, tal como Pd(PPh₃)₄ en presencia de SnCl₂ para impedir que la amina reaccione con el doble enlace. A diferencia de lo que podría esperarse, en el procedimiento de obtención del compuesto de fórmula (II) proporcionado por esta invención, la amina primaria o secundaria de fórmula (V) no ataca al doble enlace de la parte propénica sino que sustituye al grupo saliente Y sin ser necesaria la presencia de ningún compuesto que desactive dicho doble enlace.

En una realización particular este procedimiento permite obtener compuestos de fórmula (II) donde R₃ y R₄ son ambos isopropilo.

El compuesto de fórmula (II) es una amina y puede formar sales de adición con ácidos orgánicos o inorgánicos cuando reacciona con los ácidos apropiados. Ejemplos ilustrativos, no limitativos, de dichas sales incluyen el clorhidrato, bromhidrato, sulfato, metansulfonato, fosfato, nitrato, benzoato, citrato, tartrato, fumarato, maleato, aunque no se limitan a ellas. Dichas sales pueden obtenerse por métodos convencionales haciendo reaccionar la amina libre con el ácido en cuestión. Opcionalmente, si se desea, dicha sal de adición puede ser transformada en la correspondiente amina libre por métodos convencionales, por ejemplo, variando el pH de una disolución que comprende dicha sal hasta obtener la amina libre.

Las sales de adición de ácido del compuesto de fórmula (II) constituyen en sí mismas un aspecto adicional de la presente invención. Por tanto, en otro aspecto, la invención se relaciona con una sal de adición de ácido de un compuesto de fórmula (II) que comprende dicho compuesto de fórmula (II) y un ácido. Dicho ácido puede ser un ácido orgánico o inorgánico. A modo ilustrativo, no limitativo, el anión de dicho ácido puede ser clorhidrato, bromhidrato, sulfato, metansulfonato, fosfato, nitrato, benzoato, citrato, tartrato, fumarato, maleato, etc. En una realización particular, R₃ y R₄ son ambos isopropilo. En otra realización particular, dicha sal es el clorhidrato o el bromhidrato del compuesto de fórmula (II), preferentemente el clorhidrato de N,N-diisopropil-3-fenil-2-propenammina o el bromhidrato de N,N-diisopropil-3-fenil-2-propenammina.

En otro aspecto, la invención se relaciona con un procedimiento, en adelante *procedimiento de la invención* [2], para la obtención de una 3,3-difenilpropilamina de fórmula (I):



donde

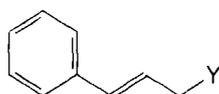
R₁ es alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆ o alcoxilquilo de fórmula -(CH₂)_n-O-R₅, donde n es un número entero comprendido entre 1 y 3 y R₅ es alquilo C₁-C₆;

R₂ es alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, halógeno, NO₂, CN, CHO libre o protegido, CH₂OH o COOR₆, donde R₆ es H o un grupo alquilo C₁-C₆;

R₃ y R₄, independientemente, se seleccionan entre H y alquilo C₁-C₈ o juntos forman un anillo de 3 a 7 miembros con el nitrógeno al que están unidos;

sus enantiómeros o mezclas de los mismos, sus solvatos, hidratos, o sales, que comprende:

a) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (IV)



donde Y es un grupo saliente,

ES 2 268 987 B1

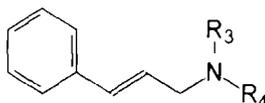
con una amina primaria o secundaria de fórmula (V)



(V)

donde R₃ y R₄, independientemente, se seleccionan entre hidrógeno y alquilo C₁-C₈ lineal o ramificado o juntos forman un anillo de 3 a 7 miembros con el nitrógeno al que están unidos;

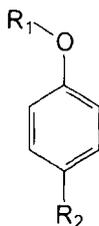
para obtener un compuesto de fórmula (II)



(II)

donde R₃ y R₄ tienen el significado previamente indicado,

b) hacer reaccionar dicho compuesto de fórmula (II) con un compuesto de fórmula (III)



(III)

donde R₁ y R₂ tienen el significado previamente indicado; y

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

La etapa a) del procedimiento de la invención [2] corresponde a la etapa previamente descrita en relación con el procedimiento de obtención del compuesto de fórmula (II), mientras que las etapas b) y c) corresponden a las etapas a) y b) del procedimiento de la invención [1] y han sido descritas previamente.

Los compuestos de fórmula (I) que pueden obtenerse mediante el procedimiento de la invención [2], así como sus enantiómeros o mezclas de los mismos, sus solvatos, hidratos, o sales, corresponden a los descritos previamente en relación con el procedimiento de la invención [1], cuyo contenido se da por reproducido.

Los siguientes ejemplos ilustran la invención y no deben ser considerados limitativos del alcance de la misma.

Ejemplo 1

Obtención de *N,N'*-diisopropil-3-fenil-2-propenamina [compuesto de fórmula (II) en el que R₃ y R₄ son isopropilo]

A) A partir de bromuro de cinamilo

Sobre una disolución de 28,5 ml de diisopropilamina (0,2 moles, 4 equivalentes) en 30 ml de etanol calentada a 30°C, se añade en el intervalo de una hora, una disolución de 10 g de bromuro de cinamilo (0,05 moles, 1 equivalente) en 10 ml de etanol. Al cabo de aproximadamente una hora, se da la reacción por terminada y se elimina el disolvente y restos de diisopropilamina por destilación a presión reducida. Sobre el residuo, se incorporan 100 ml de tolueno y 150 ml de agua y se adiciona HCl concentrado hasta pH entre 1 y 2, se separan las fases; la fase acuosa se basicifica por adición de hidróxido sódico hasta pH entre 10 y 11, se extrae con 150 ml de heptano y se lava con agua. El extracto orgánico se somete a destilación a presión reducida para dar lugar a un aceite de peso 8,6 g (rendimiento del 90%) correspondiente al producto del título.

ES 2 268 987 B1

^{13}C -NMR (CDCl_3 , δ en ppm): 137,82 (C), 132,12 (CH), 130,17 (CH), 128,71 (CH), 127,17 (CH), 126,37 (CH), 48,46 (CH), 47,90 (CH_2) y 20,98 (CH_3)

B) A partir de cloruro de cinamilo

5 Sobre una disolución de 185 ml de diisopropilamina (1,30 moles, 2,5 equivalentes) en 240 ml de etanol calentada a 50°C, se añade, en el intervalo de una hora, una disolución de 73 ml de cloruro de cinamilo (0,52 moles, 1 equivalente) en 80 ml de etanol. La reacción se mantiene 7 horas a 50°C y 14 horas a 60°C, dándose por terminada y se elimina el disolvente y restos de diisopropilamina por destilación a presión reducida. Sobre el residuo, se incorporan 160 ml de
10 tolueno y 240 ml de agua, se adiciona HCl concentrado hasta pH entre 1 y 2, se separan las fases, y la fase acuosa se basifica por adición de hidróxido sódico hasta pH entre 12 y 13, se extrae con 250 ml de heptano y se lava con agua. El extracto orgánico se somete a destilación a presión reducida para dar lugar a un aceite de peso 76,71 g (rendimiento del 67%) correspondiente al producto del título.

15 El producto se puede aislar como clorhidrato por disolución en etanol y adición de una disolución de CHI(g) en etanol, precipitando en forma de sólido blanco.

Ejemplo 2

20 *Obtención de N,N-diisopropil-3-(2-hidroxi-5-metilfenil)-3-fenilpropilamina [compuesto de fórmula (I) en el que R_1 es hidrógeno, R_2 es metilo y R_3 , R_4 son isopropilo]*

A) Utilizando ácido bromhídrico acuoso (BrH aq)/ácido acético (AcOH)

25 Sobre una disolución de 13 ml de ácido acético, se incorporan 5 g de N,N-diisopropil-3-fenil-2-propenammina (0,023 moles, 1 equivalente) y 6 g de p-cresol (0,055 moles, 2,4 equivalentes). Sobre la disolución formada, se añaden 15 ml de HBr al 48% en agua y se calienta hasta la temperatura de reflujo. Una vez acabada la reacción, se enfría y se filtra el sólido formado, lavándolo con agua. El sólido obtenido constituye N,N-diisopropil-3-(2-hidroxi-5-metilfenil)-3-fenilpropilamina (tolterodina) en forma de bromhidrato bruto, que se puede recrystalizar en etanol, metanol o
30 isopropanol para dar N,N-diisopropil-3-(2-hidroxi-5-metilfenil)-3-fenilpropilamina bromhidrato purificado.

Cantidad obtenida de N,N-diisopropil-3-(2-hidroxi-5-metilfenil)-3-fenilpropilamina bruta: 6,56 g.

Cantidad obtenida de N,N-diisopropil-3-(2-hidroxi-5-metilfenil)-3-fenilpropil-amina purificada: 4,8 g.

35 Alternativamente, la reacción se puede llevar a cabo utilizando HClO_4 al 70% en agua o ácido sulfúrico acuoso y calentando a 100-110°C.

B) Utilizando ácido p-toluensulfónico TsOH/ácido acético (AcOH)

40 Sobre una disolución de ácido acético, se incorporan 5 g de N,N-diisopropil-3-fenil-2-propenammina (0,023 moles, 1 equivalente) y 12 g de p-cresol (0,055 moles, 4,8 equivalentes). Sobre dicha disolución, se incorporan, en 30 minutos, 21,86 g de ácido p-toluensulfónico, se calienta a 50°C durante 8 horas y finalmente a 100°C hasta concluir la reacción. Se destilan a presión reducida los volátiles y la mezcla de reacción se distribuye entre 100 ml de agua y 100 ml de
45 tolueno, la suspensión formada se lleva a pH 9-10 y se separa la fase orgánica. El disolvente se destila a presión reducida y se purifica la masa de reacción obtenida mediante cromatografía en columna, obteniendo el producto del título en forma de aceite. Se obtuvieron 2 g de N,N-diisopropil-3-(2-hidroxi-5-metilfenil)-3-fenilpropilamina base purificada.

Ejemplo 3

Obtención de N,N-diisopropil-3-(2-metoxi-5-metilfenil)-3-fenilpropilamina [compuesto de fórmula (I) en el que R_1 y R_2 son metilo y R_3 y R_4 son isopropilo]

A) Utilizando AlCl_3

55 Sobre un matraz de 50 ml, se incorporan 8 ml de anisol (0,065 moles, 8,2 equivalentes) y 2 g de clorhidrato de N,N-diisopropil-3-fenil-2-propenammina. Sobre la mezcla de reacción enfriada, se adicionan, cuidando la exotermia, 2,1 g de AlCl_3 (0,0157 moles, 2 equivalentes) sin que la temperatura suba de 40°C. La suspensión obtenida se va calentando hasta llegar a los 40°C y se mantiene así durante 15-30 horas, hasta que la reacción se da por terminada. Por cromatografía de líquidos de alta resolución (HPLC) se observa la presencia mayoritaria de N,N-diisopropil-3-(2-metoxi-5-metilfenil)-3-fenilpropilamina junto con N,N-diisopropil-3-(2-hidroxi-5-metilfenil)-3-fenilpropilamina como impureza principal. La mezcla de reacción se trata por adición de 60 ml de agua y extracción con 100 ml de
65 diclorometano. Al extracto orgánico se le añaden otros 100 ml de agua y se neutraliza hasta pH 9-10, se separan las fases y se guarda la fase orgánica. El disolvente se elimina a presión reducida y el residuo obtenido consistente en anisol sobrante y el producto del título (principalmente) se pasan por una columna cromatográfica, aislándose el producto del título como un aceite.

ES 2 268 987 B1

B) Utilizando ácido sulfúrico

Sobre un matraz de fondo redondo, se añaden 46,8 ml de anisol (0,367 moles, 4 equivalentes) y 18 ml de agua. La suspensión obtenida se enfría en un baño de hielo/agua y se cargan, controlando que la temperatura esté por debajo de 40°C, 24,8 ml de ácido sulfúrico al 98% tardando aproximadamente 30 minutos. La mezcla de reacción se calienta a 100°C, y a esa temperatura se adicionan 20 g de N,N-diisopropil-3-fenil-2-propenammina en forma de base tardando, al menos, 30 minutos. El avance de la reacción se monitoriza por HPLC hasta su conclusión en aproximadamente 1-4 horas. Una vez finalizada, se añaden 150 ml de agua y 150 ml de tolueno, quedando el producto en la fase acuosa y el anisol en la fase orgánica. La fase acuosa separada, libre de anisol, se neutraliza hasta pH 12-13 y se extrae con 150 ml de heptano. La fase orgánica se destila a presión reducida y se cambia por acetato de etilo, se gotea sobre la disolución BrH en acético, precipitando la N,N-diisopropil-3-(2-metoxi-5-metilfenil)-3-fenilpropilamina en forma de bromhidrato que se puede filtrar y lavar con mas acetato de etilo. Las aguas madres se neutralizan y se pasan por columna cromatográfica para obtener una segunda fracción del producto del título en forma de aceite. Rendimiento aproximado: 50%.

C) Utilizando ácido perclórico

Sobre un matraz de fondo redondo, se introducen 11,7 ml de anisol (0,092 moles, 4 equivalentes) y 1,5 ml de agua. Sobre esta mezcla, enfriada en un baño de hielo, se gotean 9,9 ml de ácido perclórico al 70% tardando unos 30 minutos. La mezcla de reacción se calienta a 80°C y se comienza a adicionar 5 g de N,N-diisopropil-3-fenil-2-propenammina tardando unos 30 minutos. La reacción se sigue por HPLC en intervalos de una hora; al cabo de 5-6 horas, aparece como pico muy mayoritario el correspondiente al producto del título (pureza mayor del 80% una vez restado el anisol sobrante).

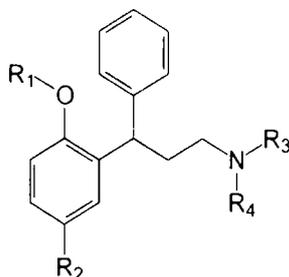
Ejemplo 4

Obtención de (R)-(+)-N,N-diisopropil-3-(2-metoxi-5-metilfenil)-3-fenilpropilamina tartrato [compuesto de fórmula (I) en el que R₁ y R₂ son metilo R₃ y R₄ son isopropilo]

Sobre una suspensión de N,N-diisopropil-3-(2-metoxi-5-metilfenil)-3-fenilpropilamina bromhidrato (53 g, 0,131 moles) en 750 ml de CH₂Cl₂ y 375 ml de agua, se adicionaron 5,2 ml de NaOH (50%) ajustando el pH a 9,5 con ácido acético si fuese necesario. Una vez alcanzado ese pH se mantuvo agitando durante 45 minutos y se extrajo con CH₂Cl₂, obteniéndose 42,55 g de la amina libre. A continuación, sobre dicha amina disuelta en 140 ml de etanol, a 60°C, se adicionó una disolución de 29,43 g de ácido L-tartárico disuelto en 280 ml de etanol a 60°C. Se mantuvo la reacción a una temperatura comprendida entre 60°C y 70°C, durante 1 hora, y se enfrió lentamente hasta 0°C manteniéndola a dicha temperatura durante otra hora. El precipitado blanco resultante se filtró y secó a vacío durante 14 horas, obteniéndose 31,08 g de producto. A continuación, se mezclaron 1.200 ml de etanol con los 31,08 g de producto obtenido y se calentó a 80°C durante 30 minutos; se concentró el volumen de etanol a la mitad por destilación y se enfrió gradualmente a temperatura ambiente y posteriormente durante 1 hora a 0°C. Se obtuvo (R)-tolterodina L-tartrato por filtración y se secó a vacío a 60°C durante 14 horas, obteniéndose 27,51 g de producto. Este procedimiento se repitió en una segunda ocasión con los 27,51 g de (R)-tolterodina L-tartrato recristalizada para dar 22,23 g con una pureza del 99,80% del compuesto ópticamente activo.

REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para la obtención de una 3,3-difenilpropilamina de fórmula (I):



(I)

20 donde

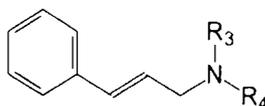
R_1 es hidrógeno, alquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 o alcoxilquilo de fórmula $-(CH_2)_n-O-R_5$, donde n es un número entero comprendido entre 1 y 3 y R_5 es alquilo C_1-C_6 ;

25 R_2 es alquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , halógeno, NO_2 , CN, CHO libre o protegido, CH_2OH o $COOR_6$, donde R_6 es H o un grupo alquilo C_1-C_6 ;

30 R_3 y R_4 , independientemente, se seleccionan entre H y alquilo C_1-C_8 o juntos forman un anillo de 3 a 7 miembros con el nitrógeno al que están unidos;

sus enantiómeros o mezclas de los mismos, sus solvatos, hidratos, o sales, que comprende:

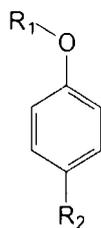
a) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (II)



(II)

donde R_3 y R_4 tienen el significado previamente indicado,

con un compuesto de fórmula (III)



(III)

donde R_1 y R_2 tienen el significado previamente indicado; y

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

2. Procedimiento según la reivindicación 1, en el que la reacción del compuesto de fórmula (II) con el compuesto de fórmula (III) se lleva a cabo en un medio de reacción que comprende un ácido.

3. Procedimiento según la reivindicación 2, en el que dicho ácido es un ácido inorgánico.

ES 2 268 987 B1

4. Procedimiento según la reivindicación 3, en el que dicho ácido inorgánico se selecciona entre ácido bromhídrico, ácido perclórico, ácido sulfúrico, ácido clorhídrico, ácido fosfórico y sus mezclas.

5. Procedimiento según la reivindicación 2, en el que dicho ácido es un ácido orgánico.

6. Procedimiento según la reivindicación 5, en el que dicho ácido orgánico se selecciona entre ácido *p*-toluensulfónico, ácido metansulfónico, ácido acético, ácido trifluoroacético, y sus mezclas.

7. Procedimiento según la reivindicación 2, en el que dicho medio de reacción comprende uno o más ácidos inorgánicos y uno o más ácidos orgánicos.

8. Procedimiento según la reivindicación 7, en el que dicho medio de reacción comprende un ácido inorgánico seleccionado del grupo formado por ácido bromhídrico, ácido perclórico, ácido sulfúrico, ácido clorhídrico, ácido fosfórico y mezclas de los mismos y un ácido orgánico, preferentemente, ácido acético.

9. Procedimiento según la reivindicación 2, en el que dicho ácido es un ácido de Lewis.

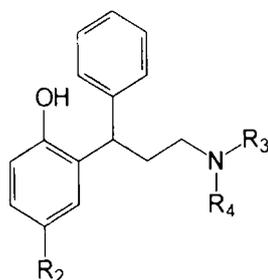
10. Procedimiento según la reivindicación 9, en el que dicho ácido de Lewis es AlCl_3 , SnCl_4 , ZnCl_2 , BF_3 , o mezclas de los mismos.

11. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en el que en el compuesto de fórmula (I) obtenido R_1 es H o metilo, R_2 es metilo y R_3 y R_4 son ambos isopropilo, o una sal del mismo.

12. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en el que el compuesto de fórmula (I) obtenido es (R)-(+)-N,N-diisopropil-3-(2-metoxi-5-metilfenil)-3-fenilpropilamina o una sal del mismo.

13. Procedimiento según la reivindicación 12, en el que el compuesto de fórmula (I) obtenido es (R)-(+)-N,N-diisopropil-3-(2-metoxi-5-metilfenil)-3-fenilpropilamina bromhidrato o (R)-(+)-N,N-diisopropil-3-(2-metoxi-5-metilfenil)-3-fenilpropilamina tartrato.

14. Un procedimiento para la obtención de una 3,3-difenilpropilamina de fórmula (I')



(I')

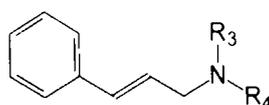
donde

R_2 es alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_6$, halógeno, NO_2 , CN, CHO libre o protegido, CH_2OH o COOR_6 , donde R_6 es H o alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$;

R_3 y R_4 , independientemente, se seleccionan entre H, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_8$, o juntos forman un anillo de 3 a 7 miembros con el nitrógeno al que están unidos;

sus enantiómeros o mezclas de los mismos, sus solvatos, hidratos, o sales, que comprende:

a) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (II)

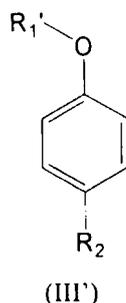


(II)

donde R_3 y R_4 tienen el significado previamente indicado,

ES 2 268 987 B1

con un compuesto de fórmula (III')

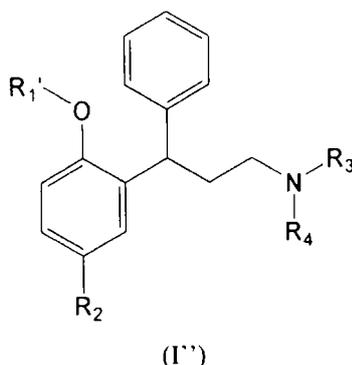


15 donde

R₁' es alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆ o alcoxialquilo de fórmula -(CH₂)_n-O-R₅, donde n es un número entero comprendido entre 1 y 3 y R₅ es alquilo C₁-C₆; y

R₂ tiene el significado previamente indicado,

para dar lugar a un compuesto de fórmula (I''):



40 donde R₁', R₂, R₃ y R₄ tienen el significado previamente indicado;

b) transformar R₁' en hidrógeno para obtener el compuesto de fórmula (I'); y

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

15. Procedimiento según la reivindicación 14, en el que la reacción del compuesto de fórmula (II) con el compuesto de fórmula (III') se lleva a cabo en un medio de reacción que comprende un ácido.

50 16. Procedimiento según la reivindicación 15, en el que dicho ácido es un ácido inorgánico, a excepción de ácido bromhídrico.

17. Procedimiento según la reivindicación 16, en el que dicho ácido inorgánico se selecciona entre ácido perclórico, ácido sulfúrico, y sus mezclas.

55 18. Procedimiento según la reivindicación 15, en el que dicho ácido es un ácido orgánico.

19. Procedimiento según la reivindicación 18, en el que dicho ácido orgánico se selecciona entre ácido *p*-toluensulfónico, ácido metansulfónico, ácido acético, ácido trifluoroacético, y sus mezclas.

60 20. Procedimiento según la reivindicación 15, en el que dicho medio de reacción comprende uno o más ácidos inorgánicos, a excepción del ácido bromhídrico, y uno o más ácidos orgánicos.

65 21. Procedimiento según la reivindicación 20, en el que dicho medio de reacción comprende un ácido inorgánico seleccionado del grupo formado por ácido perclórico, ácido sulfúrico y mezclas de los mismos y un ácido orgánico, preferentemente, ácido acético.

ES 2 268 987 B1

22. Procedimiento según la reivindicación 15, en el que dicho ácido es un ácido de Lewis.

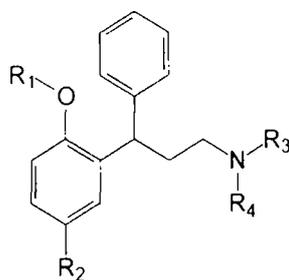
23. Procedimiento según la reivindicación 22, en el que dicho ácido de Lewis es AlCl_3 , SnCl_4 , ZnCl_2 , BF_3 , o mezclas de los mismos.

24. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 14 a 23, en el que en el compuesto de fórmula (I') obtenido R_2 es metilo y R_3 y R_4 son ambos isopropilo, o una sal del mismo.

25. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 14 a 23, en el que el compuesto de fórmula (I') obtenido es (R)-(+)-N,N-diisopropil-3-(2-metoxi-5-metilfenil)-3-fenilpropilamina o una sal del mismo.

26. Procedimiento según la reivindicación 25, en el que el compuesto de fórmula (I') obtenido es (R)-(+)-N,N-diisopropil-3-(2-metoxi-5-metilfenil)-3-fenilpropilamina bromhidrato o (R)-(+)-N,N-diisopropil-3-(2-metoxi-5-metilfenil)-3-fenilpropilamina tartrato.

27. Un procedimiento para la obtención de una 3,3-difenilpropilamina de fórmula (I):



donde

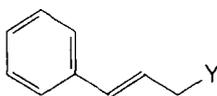
R_1 es hidrógeno, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, haloalquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ o alcoxilquilo de fórmula $-(\text{CH}_2)_n\text{-O-R}_5$, donde n es un número entero comprendido entre 1 y 3 y R_6 es alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$;

R_2 es alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_6$, halógeno, NO_2 , CN, CHO libre o protegido, CH_2OH o COOR_6 , donde R_6 es H o alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$;

R_3 y R_4 , independientemente, se seleccionan entre H y alquilo $\text{C}_1\text{-C}_8$ o juntos forman un anillo de 3 a 7 miembros con el nitrógeno al que están unidos;

son enantiómeros o mezclas de los mismos, sus solvatos, hidratos, o sales, que comprende:

a) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (IV)



(IV)

donde Y es un grupo saliente,

con una amina primaria o secundaria de fórmula (V)



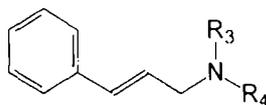
(V)

donde R_3 y R_4 , independientemente, se seleccionan entre hidrógeno y alquilo $\text{C}_1\text{-C}_8$ lineal o ramificado o juntos forman un anillo de 3 a 7 miembros con el nitrógeno al que están unidos;

ES 2 268 987 B1

para obtener un compuesto de fórmula (II)

5



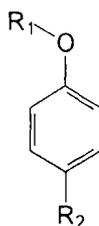
(II)

10

donde R_3 y R_4 tienen el significado previamente indicado,

b) hacer reaccionar dicho compuesto de fórmula (II) con un compuesto de fórmula (III)

15



20

(III)

25

donde R_1 y R_2 tienen el significado previamente indicado; y

30

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

28. Procedimiento según la reivindicación 27, en el que en el compuesto de fórmula (I) obtenido R_1 es H o metilo, R_2 es metilo y R_3 y R_4 son ambos isopropilo, o una sal del mismo.

35

29. Procedimiento según la reivindicación 27, en el que el compuesto de fórmula (I) obtenido es (R)-(+)-N,N-diisopropil-3-(2-metoxi-5-metilfenil)-3-fenilpropilamina o una sal del mismo.

40

30. Procedimiento según la reivindicación 27, en el que el compuesto de fórmula (I) obtenido es (R)-(+)-N,N-diisopropil-3-(2-metoxi-5-metilfenil)-3-fenilpropilamina bromhidrato o (R)-(+)-N,N-diisopropil-3-(2-metoxi-5-metilfenil)-3-fenilpropilamina tartrato.

31. Una sal de adición de ácido de un compuesto de fórmula (II) que comprende dicho compuesto de fórmula (II) y un ácido.

45

32. Sal de adición según la reivindicación 31, en la que dicho ácido es un ácido orgánico o inorgánico.

33. Sal de adición según cualquiera de las reivindicaciones 31 ó 32, seleccionada entre clorhidrato, bromhidrato, sulfato, metansulfonato, fosfato, nitrato, benzoato, citrato, tartrato, fumarato o maleato del compuesto de fórmula (II).

50

34. Sal de adición según cualquiera de las reivindicaciones 31 a 33, en la que R_3 y R_4 son ambos isopropilo.

35. Sal de adición según cualquiera de las reivindicaciones 31 a 34, seleccionada entre clorhidrato de N,N-diisopropil-3-fenil-2-propenammina y bromhidrato de N,N-diisopropil-3-fenil-2-propenammina.

55

60

65



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

① ES 2 268 987

② Nº de solicitud: 200501990

③ Fecha de presentación de la solicitud: **05.08.2005**

④ Fecha de prioridad:

INFORME SOBRE EL ESTADO DE LA TÉCNICA

⑤ **Int. Cl.:** Ver hoja adicional

DOCUMENTOS RELEVANTES

Categoría	Documentos citados	Reivindicaciones afectadas
X	MASUYAMA, Y. et al. Palladium-Catalyzed Allylic Amination of Allylic Alcohols with Tin(II) Chloride and Triethylamine. Chemistry Letters, 1995, páginas 1121-1122. Ver tabla 3.	31-34
X	MANNINEN, K. & KARJALAINEN, A. Hydride Transfer Reaction Products in the Aminomethylation of Styrene. Acta Chemica Scandinavica, Series B: Organic Chemistry and Biochemistry, 1995, Volumen 40, Nº 3, páginas 190-195. Ver compuestos 9 y 14.	31-34
X	GÓMEZ-GALLEGO, M. et al. On the Reduction of α,β -Unsaturated (Group 6) Carben Complexes by NaBH ₄ . Tetrahedron, 2000, Volumen 56, páginas 4893-4905. Ver esquema 8.	31-33
A	ASOYAN, E.L. et al. Derivatives of arylalkylamines. XXVII. Synthesis and pharmacological activity of several derivatives of [3-(2-hydroxy-5-carboxy)phenyl]-3-phenylpropionic acid. Armyanskii Khimicheskii Zhurnal, 1990, Volumen 43, Nº 11, páginas 719-23. (resumen). HCAPLUS [en línea] [recuperado el 28.01.2007]. Recuperado de STN International, Columbus, Ohio (EE.UU.). Nº de acceso: 1991:408210.	1-30
A	US 5922914 A (GAGE, J.R. & CABAJ, J.E.) 13.07.1999, esquema.	1-30

Categoría de los documentos citados

X: de particular relevancia

Y: de particular relevancia combinado con otro/s de la misma categoría

A: refleja el estado de la técnica

O: referido a divulgación no escrita

P: publicado entre la fecha de prioridad y la de presentación de la solicitud

E: documento anterior, pero publicado después de la fecha de presentación de la solicitud

El presente informe ha sido realizado

para todas las reivindicaciones

para las reivindicaciones nº:

Fecha de realización del informe

30.01.2007

Examinador

G. Esteban García

Página

1/2

CLASIFICACIÓN DEL OBJETO DE LA SOLICITUD

C07C 215/54 (2006.01)

C07C 217/62 (2006.01)

C07C 211/28 (2006.01)

C07C 209/04 (2006.01)

A61K 31/135 (2006.01)

A61P 13/10 (2006.01)