



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 361 330**

51 Int. Cl.:
C07C 213/02 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **06002234 .0**

96 Fecha de presentación : **03.02.2006**

97 Número de publicación de la solicitud: **1693361**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **23.08.2006**

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

30 Prioridad: **18.02.2005 IT MI05A0249**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
16.06.2011

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
16.06.2011

73 Titular/es: **DIPHARMA FRANCIS S.R.L.**
Via Bissone, 5
20021 Baranzate, MI, IT

72 Inventor/es: **Razzetti, Gabriele;**
Mantegazza, Simone;
Rossi, Roberto y
Allegrini, Pietro

74 Agente: **Lazcano Gainza, Jesús**

ES 2 361 330 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

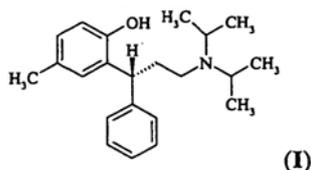
Procedimiento para la preparación de tolterodina

5 **Campo de la invención**

La presente invención se refiere a un procedimiento novedoso para la preparación de tolterodina, es decir N,N-diisopropil-3-(2-hidroxi-5-metilfenil)-3-fenilpropanamina, en la forma racémica, así como productos intermedios útiles para su preparación.

10

La tolterodina, que tiene la fórmula (I),



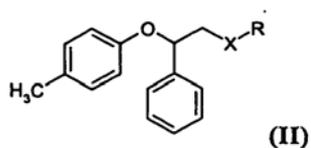
15 es un medicamento útil en el tratamiento de la incontinencia urinaria, dado a conocer en el documento EP 325 571.

Antecedentes tecnológicos

20 Se conocen varios procedimientos para la preparación de tolterodina. Muchos de ellos hacen uso de productos de partida poco disponibles o cuya síntesis requiere varias etapas, de manera que su preparación es problemática. A modo de ejemplo, los documentos US 5922914 y EP 325 571 utilizan el producto intermedio 4-fenil-croman-2-ol. El documento CN 1626504 da a conocer un procedimiento para preparar tolterodina, que comprende tratar éster de alcohol trans-cinámico con p-cresol y entonces acoplar el compuesto obtenido con diisopropilamina. El documento US 5.382.600 da a conocer la preparación de tolterodina haciendo uso de un producto intermedio de 3,3-difenil-propanol, de 3,3-difenil-propionamida o de 3,3-difenil-propilamina. El documento EP 1927585, fecha de prioridad de 25 de agosto de 2005, entre los diversos métodos para preparar tolterodina describe también un método que comprende hacer reaccionar N,N-diisopropil-3-fenil-2-propenammina con p-cresol en medio ácido. Por tanto existe la necesidad de un procedimiento alternativo para la preparación de tolterodina racémica, que haga uso de productos de partida que puedan obtenerse o disponibles fácilmente y condiciones operativas muy adecuadas para la 30 producción industrial, reduciendo así los costes.

Sumario de la invención

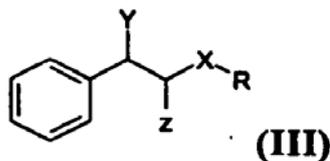
35 Sorprendentemente se ha encontrado ahora que un compuesto que tiene la fórmula (II)



en la que X es -CH₂- y R es -N(isopropilo)₂; o

40 X es C=O y R es -N(isopropilo)₂ u -OR₁ en el que R₁ es un arilo o un grupo alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado, opcionalmente sustituido con fenilo, que puede prepararse a partir de productos fácilmente disponibles, puede transformarse en tolterodina o productos intermedios útiles para su preparación mediante reacción con un agente ácido. De manera similar, la tolterodina o los mismos productos intermedios anteriores pueden obtenerse haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (III)

45



en la que Y es un grupo que puede proporcionar un carbocatión bencílico y Z es hidrógeno o Y y Z, tomados juntos, completan un doble enlace; y X y R son tal como se definieron anteriormente, con p-cresol y un agente ácido.

El procedimiento novedoso para la preparación de tolterodina racémica permite evitar el uso de productos de partida poco disponibles, reactivos y condiciones de reacción problemáticos para la producción industrial. Las principales ventajas del procedimiento de la invención resultarán evidentes a partir de la siguiente descripción.

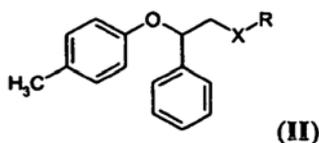
5

Descripción detallada de la invención

El objeto de la invención es un procedimiento para la preparación de tolterodina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, que comprende:

10

A) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (II)

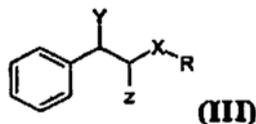


15

en la que cuando X es $-\text{CH}_2-$ entonces R es $-\text{N}(\text{isopropilo})_2$; o cuando X es $\text{C}=\text{O}$ entonces R es $-\text{N}(\text{isopropilo})_2$ u $-\text{OR}_1$, en el que R_1 es un arilo o un grupo alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ lineal o ramificado, opcionalmente sustituido con fenilo; con un agente ácido; o

20

B) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (III)

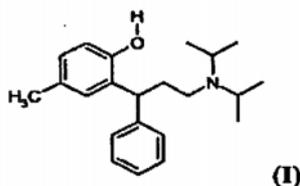


25

en la que Y es un grupo hidroxilo, un derivado reactivo del mismo elegido de un alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ o aril éter, un alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ o aril-carboxilato, un alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ o aril-sulfonato, un trifluorometanosulfonato, un sulfato, un nitrato, un fosfato, un alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ o aril-fosfonato; o un átomo de halógeno, Z es hidrógeno y X y R son tal como se definieron anteriormente; o Y y Z, tomados juntos, completan un doble enlace, X es $=\text{CO}$ y R es $-\text{N}(\text{isopropilo})_2$ u $-\text{OR}_1$, en el que R_1 es tal como se definió anteriormente; con p-cresol y un agente ácido; para obtener, respectivamente, cuando en un compuesto de fórmula (II) o (III)

30

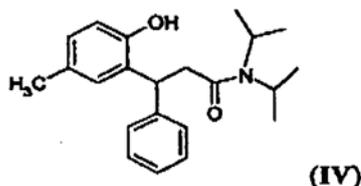
a) X es $-\text{CH}_2-$ y R es $-\text{N}(\text{isopropilo})_2$, un compuesto de fórmula (I)



35

es decir base libre de tolterodina; o cuando

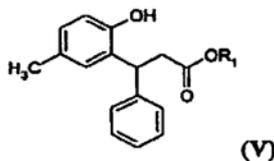
b) X es $\text{C}=\text{O}$ y R es $-\text{N}(\text{isopropilo})_2$, un compuesto de fórmula (IV)



40

que mediante reducción produce base libre de tolterodina; o cuando

c) X es $\text{C}=\text{O}$ y R es un grupo $-\text{OR}_1$ en el que R_1 es tal como se definió anteriormente, un compuesto de fórmula (V)



5 en el que R₁ es tal como se definió anteriormente, que se convierte en base libre de tolterodina; y, si se desea, convertir la base libre de tolterodina en una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

Un grupo arilo es por ejemplo fenilo o naftilo, preferiblemente fenilo.

10 Un grupo alquilo C₁-C₆ es preferiblemente un grupo alquilo C₁-C₄, tal como metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo o terc-butilo. Cuando está sustituido con fenilo, éste es por ejemplo bencilo o feniletilo.

15 Y, como grupo que puede proporcionar un carbocatión bencílico, es por ejemplo un grupo hidroxilo o un derivado reactivo del mismo, tal como un alquil C₁-C₆ o aril éter, un alquil C₁-C₆ o aril-carboxilato, un alquil C₁-C₆ o aril-sulfonato, un trifluorometanosulfonato, un sulfato, un nitrato, un fosfato, un alquil C₁-C₆ o aril-fosfonato; un átomo de halógeno, por ejemplo cloro, bromo, flúor o yodo.

Una sal farmacéuticamente aceptable de tolterodina puede ser una sal con un ácido orgánico o inorgánico fisiológicamente aceptable, tal como ácidos clorhídrico, bromhídrico, fumárico o tartárico.

20 Un agente ácido es normalmente un ácido de Lewis, preferiblemente un ácido orgánico o mineral o una disolución acuosa del mismo, tal como ácidos clorhídrico, bromhídrico, fosfórico, sulfúrico, polifosfórico, trifluoroacético, metanosulfónico, etanosulfónico o p-toluenosulfónico; preferiblemente ácidos polifosfórico, sulfúrico, metanosulfónico o p-toluenosulfónico; en particular ácido polifosfórico o disolución acuosa de ácido sulfúrico a aproximadamente el 60%.

25 La transposición de un compuesto de fórmula (II) o la variante B) de procedimiento anterior, para obtener, según las alternativas a), b) o c), base libre de tolterodina, un compuesto de fórmula (IV) o de fórmula (V) tal como se definió anteriormente, respectivamente, puede efectuarse opcionalmente en presencia de un disolvente. Un disolvente puede ser un disolvente orgánico, normalmente, un hidrocarburo aromático tal como tolueno o xileno; un disolvente clorado, tal como diclorometano, dicloroetano, tetracloroetileno, clorobenceno o diclorobenceno; o una mezcla de dos o más, preferiblemente dos o tres, de dichos disolventes orgánicos; o una mezcla de uno o dos de los mismos con agua. Un exceso de la propia disolución del agente ácido puede actuar como disolvente. La razón estequiométrica de un compuesto de fórmula (II) o (III) con respecto al agente ácido oscila aproximadamente desde 0,5 hasta 50, de manera preferible aproximadamente desde 1 hasta 5. La reacción puede llevarse a cabo a una temperatura que oscila aproximadamente desde 0°C hasta la temperatura de reflujo de la mezcla de reacción, preferiblemente desde 20°C hasta 30°C.

40 La razón estequiométrica entre un compuesto de fórmula (III), tal como se definió anteriormente, y p-cresol es aproximadamente de desde 1:1 hasta 1:2, preferiblemente desde 1:1 hasta aproximadamente 1:1,5.

La reducción de un compuesto de fórmula (IV) para obtener base libre de tolterodina puede llevarse a cabo según métodos conocidos, por ejemplo con un complejo de hidruro metálico, tal como LiAlH₃ tal como se da a conocer en el documento EP 325 571.

45 La conversión de un compuesto de fórmula (V) en base libre de tolterodina puede llevarse a cabo con métodos conocidos, por ejemplo según el documento EP 325 571, mediante un procedimiento que comprende:

a') protección del grupo fenol,

50 b') reducción de la función éster para dar alcohol primario y su conversión en un grupo saliente; y

c') reacción con diisopropilamina y escisión del grupo protector.

55 Un grupo saliente puede ser por ejemplo cloro, bromo, yodo, metanosulfonilo, p-toluenosulfonilo, preferiblemente metanosulfonilo y p-toluenosulfonilo.

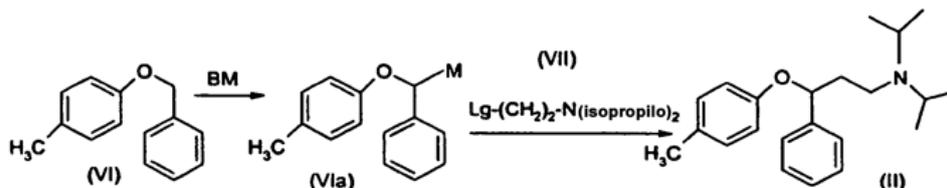
El procedimiento de la invención para obtener tolterodina se lleva a cabo preferiblemente según la variante A), alternativa a) del procedimiento descrito anteriormente, en particular en ausencia de disolvente, preferiblemente mediante reacción con un agente ácido seleccionado de disolución acuosa de ácido sulfúrico a aproximadamente el

60%, ácidos polifosfórico, metanosulfónico y p-toluenosulfónico, en particular de disolución acuosa de ácido sulfúrico a aproximadamente el 60% y ácido polifosfórico.

5 La conversión de base libre de tolterodina en una sal farmacéuticamente aceptable de la misma puede llevarse a cabo según métodos conocidos.

10 Un compuesto de fórmula (II) en la que X es $-\text{CH}_2-$ y R es $-\text{N}(\text{isopropilo})_2$, que puede aislarse opcionalmente, puede obtenerse haciendo reaccionar p-toliloxibencil éter, que tiene la fórmula (VI), con un agente de metalación y una amina de fórmula (VII) $\text{Lg}-(\text{CH}_2)_2-\text{N}(\text{isopropilo})_2$ en la que Lg es un grupo saliente.

La reacción puede esquematizarse tal como sigue:



15 Un agente de metalación es por ejemplo un compuesto de fórmula B-M, en la que M es un metal alcalino o alcalinotérreo, tal como sodio, litio, potasio o magnesio y B es una base inorgánica u orgánica fuerte. Ejemplos preferidos de tales bases son butil-litio, diisopropilamida de magnesio, diisopropilamida de litio, hexametildisilazida de litio, terc-butóxido de potasio, hidruro de potasio o sodio, más preferiblemente butil-litio.

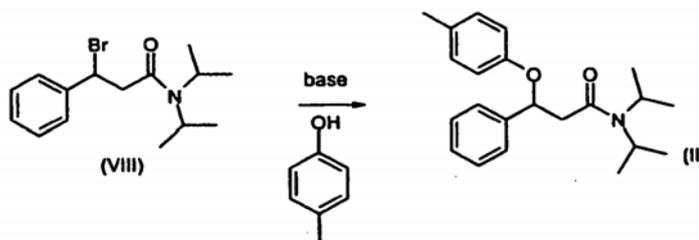
20 En una amina de fórmula (VII) el grupo saliente Lg puede ser, por ejemplo, cloro, bromo, yodo, metanosulfonilo, p-toluenosulfonilo, preferiblemente cloro.

25 La reacción puede llevarse a cabo en presencia de disolvente, preferiblemente un disolvente orgánico anhidro, normalmente un hidrocarburo, tal como hexano, tolueno; éter de petróleo; un éter, tal como tetrahidrofurano, dioxano, dietil éter, metil-t-butil éter; un disolvente clorado, tal como diclorometano, dicloroetano, tetracloroetileno, clorobenceno o diclorobenceno; o una mezcla de dos o más, preferiblemente dos o tres, de dichos disolventes. La reacción se lleva a cabo preferiblemente en un disolvente de éter, en particular tetrahidrofurano o metil-t-butil éter.

30 La razón estequiométrica de p-toliloxibencil éter de fórmula (VI) con respecto al agente de metalación puede oscilar aproximadamente desde 0,5 hasta 10 preferiblemente desde 1 hasta 1,5. La reacción puede llevarse a cabo a una temperatura que oscila aproximadamente desde -80°C hasta 10°C , preferiblemente desde -15°C hasta 0°C .

35 La razón estequiométrica de la amina de fórmula (VII) con respecto al derivado de sal del p-toliloxibencil éter de fórmula (VIa) puede oscilar desde 0,5 hasta 10, preferiblemente desde 1 hasta 1,5. La reacción puede llevarse a cabo a una temperatura que oscila aproximadamente desde -80°C hasta la temperatura de reflujo de la mezcla de reacción, preferiblemente desde 25°C hasta 50°C .

40 Un compuesto de fórmula (II), en el que X es $\text{C}=\text{O}$ y R es $-\text{N}(\text{isopropilo})_2$, que puede aislarse opcionalmente, puede obtenerse haciendo reaccionar p-cresol, o una sal del mismo, y un compuesto de fórmula (VIII). La reacción que puede esquematizarse tal como sigue



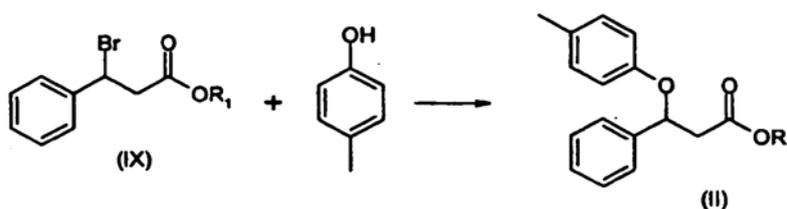
45 se lleva a cabo preferiblemente en presencia de un agente básico, tal como hidróxidos de sodio, potasio, litio o calcio; carbonatos de sodio o potasio; una amina terciaria orgánica tal como trietilamina o etil-diisopropilamina o un alcóxido alcalino tal como metóxido de sodio o etóxido de sodio. El agente básico es preferiblemente hidróxido de sodio o potasio, o etóxido de sodio. Una sal de p-cresol es por ejemplo una sal con una de las bases inorgánicas o aminas terciarias orgánicas mencionadas anteriormente.

50 La razón estequiométrica del compuesto de fórmula (VIII) con respecto al p-cresol o a una sal del mismo puede oscilar aproximadamente desde 0,5 hasta 10, preferiblemente desde 1 hasta 1,5.

5 La reacción entre un compuesto de fórmula (VIII) y p-cresol o una sal del mismo puede llevarse a cabo opcionalmente en presencia de disolvente, por ejemplo un disolvente orgánico o mezclas del mismo con agua, normalmente un éter, tal como tetrahidrofurano, dioxano, dietil éter; un disolvente clorado, tal como diclorometano, dicloroetano, tetracloroetileno, clorobenceno o diclorobenceno; un alcohol, tal como metanol, etanol o isopropanol, o una mezcla de dos o más, preferiblemente dos o tres, de dichos disolventes o con agua. Se prefieren particularmente las reacciones llevadas a cabo en alcoholes, más particularmente en etanol o una mezcla de agua/etanol.

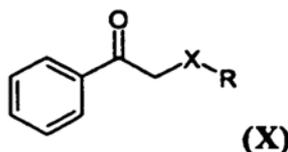
10 La reacción puede llevarse a cabo a una temperatura que oscila aproximadamente desde 0°C hasta la temperatura de reflujo de la mezcla de reacción, preferiblemente desde 25°C hasta 50°C.

15 Un compuesto de fórmula (II), en la que X es C=O y R es un grupo OR₁, tal como se definió anteriormente, que puede aislarse opcionalmente, puede obtenerse haciendo reaccionar p-cresol, o una sal del mismo, y un derivado de ácido cinámico de fórmula (IX). La reacción, que puede esquematizarse tal como sigue



20 se lleva a cabo preferiblemente en presencia de un agente básico, sustancialmente tal como se notificó anteriormente con respecto a la reacción entre un compuesto de fórmula (VIII) y p-cresol, o una sal del mismo.

Un compuesto de fórmula (III) en la que Y es hidroxilo y Z es hidrógeno puede prepararse reduciendo un compuesto de fórmula (X)

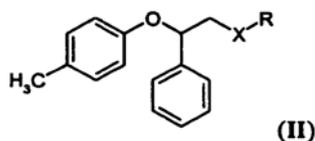


25 en la que X y R son tal como se definieron anteriormente, con un borohidruro de metal alcalino o alcalinotérreo, según métodos conocidos.

30 Un compuesto de fórmula (III) en la que Y, tal como se definió anteriormente, es distinto de hidroxilo y Z es hidrógeno o Y y Z, tomados juntos completan un doble enlace, puede obtenerse de un compuesto de fórmula (III) en la que Y es hidroxilo y Z es hidrógeno según métodos conocidos.

35 Un compuesto de fórmula (X), en la que X es -CH₂- y R es -N(isopropilo)₂ puede obtenerse por ejemplo según Izvestiya Akademii Nauk SSSR, Seriya Khimicheskaya (1966), (4), 752-3. Un compuesto de fórmula (X), en la que X es C=O y R es -N(isopropilo)₂ puede obtenerse por ejemplo según Tetrahedron Letters, ((2003) 44(43), 7957-9. Un compuesto de fórmula (X), en la que X es C=O y R es -OR₁, en el que R₁ es tal como se definió anteriormente, es un producto comercialmente disponible o puede obtenerse fácilmente a partir del mismo. Los compuestos de fórmula (VI), (VII), (VIII) y (IX) son reactivos habituales o pueden obtenerse de todas formas con métodos conocidos a partir de productos comercialmente disponibles.

40 Un compuesto de fórmula (II)



45 en la que cuando X es -CH₂- entonces R es -N(isopropilo)₂; o cuando X es C=O entonces R es -N(isopropilo)₂ u -OR₁, en el que R₁ es un arilo o un grupo alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado, opcionalmente sustituido con fenilo, es un compuesto novedoso y es un objeto adicional de la presente invención.

Ejemplos de compuestos preferidos de fórmula (II) son:

5 diisopropil-(3-fenil-3-p-toliloxi-propil)-amina;
 diisopropil-(3-fenil-3-p-toliloxi-propil)-amida; y
 (3-fenil-3-p-toliloxi)-propionato de metilo.

10 Los siguientes ejemplos ilustran la invención.

Ejemplo 1: Preparación de p-toliloxi-bencil éter (VI)

15 Se carga un matraz de fondo redondo de tres bocas equipado con condensador, agitador magnético, termómetro, con p-cresol (100 g; 0,925 moles) y tetrahidrofurano (300 ml) bajo corriente de nitrógeno. Se añade carbonato de sodio (166 g; 1,20 moles), manteniendo la suspensión con agitación. Entonces se somete la mezcla resultante a reflujo mientras se añade gota a gota cloruro de bencilo (158,1 g; 0,925 moles) a la misma en 30 minutos. Tras 18 horas, se añade agua (300 ml), se separan las fases y se extrae la fase acuosa con tolueno (3 x 200 ml). Se secan las fases orgánicas combinadas sobre sulfato de sodio y se evaporan hasta sequedad. Se obtienen 156,1 g
 20 de p-toliloxi-bencil éter como un producto bruto sólido, que se seca a vacío a 50°C.

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 7,49-7,31 (m, 5H), 7,12 (d, 2H), 6,91 (d, 2H), 5,07 (s, 2H), 2,29 (s, 3H)

Ejemplo 2: Diisopropil-(3-fenil-3-p-toliloxi-propil)-amina [(II) X es CH₂; R es N(isopropilo)₂]

25 Se carga un matraz de fondo redondo de tres bocas equipado con condensador, agitador magnético, termómetro, bajo corriente de nitrógeno con p-toliloxi-bencil éter (11,2 g; 0,0589 moles), tetrametilendiamina (6,8 g; 0,0589 moles) y tetrahidrofurano (50 ml), entonces se enfría hasta 15°C con agitación. Se añade gota a gota una disolución de butil-litio 2,5 M (24 ml; 0,0589 moles) en hexano al mismo, manteniendo la temperatura inferior a 0°C. Tras la finalización de la adición, se mantiene la temperatura a 0°C durante una hora más y se añade una disolución de cloroetildiisopropilamina (9,6 g; 0,0589 moles) en tetrahidrofurano (10 ml). Se deja la mezcla calentar hasta temperatura ambiente, entonces tras una hora se vierte en una disolución saturada de cloruro de amonio (50 ml), se separan las fases y se extrae la fase acuosa con tolueno (3 x 30 ml). Se secan las fases orgánicas combinadas sobre sulfato de sodio y se evaporan hasta sequedad. Se purifica la diisopropil-(3-fenil-3-p-toliloxi-propil)-amina
 30 resultante mediante cromatografía ultrarrápida. Se obtienen 9,9 g de producto, como un aceite amarillo pálido.

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 7,36-7,17 (m, 5H), 6,96 (d, 2H), 6,74 (d, 2H), 5,22 (dd, 1H), 3,05 (m, 2H), 2,65 (m, 2H), 2,21 (s, 3H), 2,15-1,85 (m, 2H), 1,0 (m, 12H).

Ejemplo 3: Base libre de tolterodina a partir de diisopropil-(3-fenil-3-p-toliloxi-propil)-amina [a partir de (II) en la que X es CH₂ y R es N(isopropilo)₂]

40 Se carga un matraz de fondo redondo de tres bocas equipado con condensador, agitador mecánico, termómetro, con diisopropil-(3-fenil-3-p-toliloxi-propil)-amina (1,0 g; 0,0031 moles) y ácido polifosfórico (16,5 g). Tras tres horas con agitación a temperatura ambiente, se completa la reacción. Se vierte la mezcla de reacción en hielo/agua (10 g), se alcaliniza hasta pH 9-10 con NaOH al 50% p/p y se deja con agitación durante 30 minutos, entonces se diluye con tolueno (30 ml). Se separan las fases y se extrae la fase acuosa con tolueno (2 x 30 ml). Se secan las fases orgánicas combinadas sobre sulfato de sodio y se evaporan hasta sequedad. Se cristaliza el sólido resultante en hexano (3 ml), se filtra y se seca a vacío a 50°C en una secadora estática, para obtener 0,53 g de producto.
 45

Ejemplo 4: Preparación de diisopropil-(3-fenil-3-p-toliloxi-propil)-amida. [(II) en la que X es CO y R es N(isopropilo)₂]

55 A una disolución 1 M de etóxido de sodio en etanol (6,6 ml) a presión de nitrógeno y enfriada hasta 0°C, se le añade gota a gota lentamente p-cresol (6,6 mmoles, 0,72 g). Tras la finalización de la adición, se hace reaccionar la mezcla durante 15 min. a temperatura ambiente, entonces se le añade gota a gota una disolución de diisopropil-(3-fenil-3-bromo-propil)-amida (VIII) (6,6 mmoles, 2,0 g) a temperatura ambiente comprobando que la temperatura no supera los 30°C. Se hace reaccionar la mezcla durante 4 h. Se comprueba la finalización de la reacción mediante HPLC, se acidifica la mezcla con ácido acético hasta pH 6-7 y se elimina el disolvente mediante destilación a presión reducida. Se disuelve el aceite resultante en cloruro de metileno (5,0 ml) y se lava con agua (3 x 5 ml). Entonces se seca la fase orgánica separada sobre sulfato de sodio y se elimina el disolvente mediante evaporación a presión reducida. Se purifica el aceite amarillo pálido resultante mediante cromatografía ultrarrápida (hexano/acetato de etilo 8:2) para producir 0,5 g de producto.
 60

65 Siguiendo el mismo procedimiento, partiendo de un compuesto de fórmula (IX) en la que R₁ es CH₃, se obtiene (3-fenil-3-p-toliloxi)-propionato de metilo [(II) en la que X es C=O y R es -OCH₃].

Ejemplo 5: Preparación de 3-(2-hidroxi-5-metil-fenil)-N,N-diisopropil-3-fenil-propionamida (IV) [a partir de (II) en la que X es CO y R es N(isopropilo)₂]

5 Se carga un matraz de fondo redondo de tres bocas equipado con condensador, agitador mecánico, termómetro, con N,N-diisopropil-3-fenil-3-p-toliloxi-propionamida (1,0 g; 0,0029 moles) y ácido polifosfórico (16,5 g). Tras cuatro horas con agitación a temperatura ambiente se completa la reacción. Se vierte la mezcla de reacción en hielo/agua (10 g), se alcaliniza hasta pH 9-10 con NaOH al 50% p/p y se deja con agitación durante 30 minutos, entonces se diluye con tolueno (30 ml). Se separan las fases y se extrae la fase acuosa con tolueno (2 x 30 ml). Se secan las fases orgánicas combinadas sobre sulfato de sodio y se evaporan hasta sequedad. Se purifica el aceite resultante mediante cromatografía ultrarrápida (hexano/acetato de etilo 7:3). Se obtienen 0,59 g de producto, como un aceite amarillo pálido.

Ejemplo 6: Preparación de éster metílico del ácido 3-(2-hidroxi-5-metil-fenil)-3-fenilpropiónico (V). [a partir de (II) en la que X es CO y R es OCH₃]

15 Se carga un matraz de fondo redondo de tres bocas equipado con condensador, agitador mecánico, termómetro, con éster metílico del ácido 3-p-toliloxi-3-fenilpropiónico (1,0 g; 0,0037 moles) y ácido polifosfórico (16,5 g). Tras cuatro horas con agitación a temperatura ambiente se completa la reacción. Se vierte la mezcla de reacción en hielo/agua (10 g), se alcaliniza hasta pH 9-10 con NaOH al 50% p/p y se deja con agitación durante 30 minutos, entonces se diluye con tolueno (30 ml). Se separan las fases y se extrae la fase acuosa con tolueno (2 x 30 ml). Se secan las fases orgánicas combinadas sobre sulfato de sodio y se evaporan hasta sequedad. Se purifica el aceite resultante mediante cromatografía ultrarrápida (hexano/acetato de etilo 7:3). Se obtienen 0,41 g de producto, como un aceite amarillo pálido.

Ejemplo 7: Preparación de base libre de tolterodina a partir de 3-(2-hidroxi-5-metil-fenil)-N,N-diisopropil-3-fenil-propionamida (IV)

25 A una suspensión de hidruro de aluminio y litio (3 g, 0,08 moles) en 350 ml de éter anhidro se le añaden 0,5 g de 3-(2-hidroxi-5-metil-fenil)-N,N-diisopropil-3-fenil-propionamida en porciones. Se somete a reflujo la mezcla mientras que se agita durante 4 días. Después, se añade cuidadosamente agua para destruir el exceso de hidruro de aluminio y litio, se acidifica la mezcla hasta pH 5 con ácido acético, se separa la fase de éter y se seca sobre sulfato de sodio. Se evapora el disolvente para obtener un aceite que se purifica mediante cromatografía ultrarrápida (eluyente hexano - acetato de etilo 7:3). Se obtienen 0,1 g de base libre de tolterodina.

Ejemplo 8: Preparación de tolterodina a partir de éster metílico del ácido 3-(2-hidroxi-5-metil-fenil)-3-fenilpropiónico (V)

30 Se somete a reflujo el compuesto éster metílico del ácido 3-(2-hidroxi-5-metil-fenil)-3-fenilpropiónico (44 g, 0,163 moles) durante 24 horas en una mezcla que consiste en 75 ml de metanol, 75 ml de acetona que contiene yoduro de metilo (25 g, 0,175 moles) y carbonato de potasio (13,75 g, 0,1 moles). Después, se elimina el sólido mediante filtración y se elimina el disolvente mediante evaporación. Se disuelve el residuo en éter y se lava con agua. Se elimina el disolvente mediante evaporación para obtener 40 g de un aceite que se disuelve de nuevo en éter (75 ml) y se añade gota a gota lentamente a una disolución de hidruro de aluminio y litio (5,6 g, 0,147 g) en 150 ml de éter anhidro. Se deja la mezcla con agitación durante la noche. Después se destruye el exceso de hidruro de aluminio y litio con agua e hidróxido de sodio al 15%. Se elimina el precipitado mediante filtración y se elimina el disolvente mediante evaporación para obtener 35 g de un aceite que corresponde al derivado de propanol. Se disuelve el aceite resultante en 50 ml de cloroformo que contiene 15 ml de piridina y se enfría la mezcla hasta -10°C. Se añade gota a gota cloruro de p-toluenosulfonilo (14 g, 0,07 moles) al mismo y se hace reaccionar la mezcla a -5/0°C durante la noche, entonces se vierte en hielo/agua. Se separa la fase orgánica, se lava con ácido clorhídrico diluido y se destila a vacío a una temperatura inferior a 50°C. Se coloca el sólido de bajo punto de fusión resultante, que es el derivado de tosilo, en autoclave junto con 50 ml de acetonitrilo y 50 g de diisopropilamina. Tras calentar la mezcla a 80°C durante una semana, se eliminan los disolventes volátiles mediante evaporación. Se trata el residuo con hidróxido de sodio 2 N y se extrae con éter. Se extrae el producto de la fase de éter con una disolución de HCl 2 N. Tras lavados adicionales con éter, se ajusta la fase ácida a pH básico con hidróxido de sodio y se extrae de nuevo el producto con éter. Entonces se evapora la disolución orgánica para dar un aceite (20 g) que corresponde a tolterodina protegida con fenol como el metil éter. Finalmente se disuelve dicho aceite en diclorometano (75 ml), se enfría hasta 0°C y se trata con una disolución 1 N de tribromuro de boro en diclorometano (32 ml, 0,032 moles). Se mantiene la mezcla una semana con agitación en termocriostato a temperaturas que oscilan desde 0 hasta 5°C. Después, se elimina el disolvente mediante evaporación y se reparte el residuo en una mezcla de agua/éter básica. Se elimina el disolvente orgánico mediante evaporación para obtener un aceite que se purifica mediante cromatografía ultrarrápida (eluyente hexano - acetato de etilo 7:3) y es la base libre de tolterodina.

Ejemplo 9: Base libre de tolterodina a partir de diisopropil-(3-fenil-3-hidroxi-propil)-amina [a partir de (III) en la que X es CH₂ y R es N(isopropilo)₂]

Se carga un matraz de fondo redondo de tres bocas equipado con condensador, agitador mecánico, termómetro, con diisopropil-(3-fenil-3-hidroxi-propil)-amina (1,0 g; 0,0042 moles), p-cresol (0,51 g; 0,0046 moles) y ácido sulfúrico acuoso al 60% (16,5 g). Tras tres horas con agitación a una temperatura de 40°C, se completa la reacción. Se vierte la mezcla de reacción en hielo/agua (10 g), se alcaliniza hasta pH 9-10 con NaOH al 50% p/p y se deja con agitación durante 30 minutos, entonces se diluye con tolueno (30 ml). Se separan las fases y se extrae la fase acuosa con tolueno (2 x 30 ml). Se secan las fases orgánicas combinadas sobre sulfato de sodio y se evaporan hasta sequedad. Se cristaliza el sólido resultante en hexano (3 ml), se filtra y se seca a vacío a 50°C en una secadora estática, para obtener 1,1 g de producto (rendimiento: 80%).

5
10 **Ejemplo 10: Preparación de 3-(2-hidroxi-5-metil-fenil)-N,N-diisopropil-3-fenil-propionamida (IV) [a partir de (III) en la que X es CO y R es N(isopropilo)₂]**

Se carga un matraz de fondo redondo de tres bocas equipado con condensador, agitador mecánico, termómetro, con N,N-diisopropil-3-fenil-3-hidroxi-propionamida (1,0 g; 0,0041 moles), p-cresol (0,48 g; 0,0044 moles) y ácido polifosfórico (16,5 g). Tras cinco horas con agitación a temperatura ambiente se completa la reacción. Se vierte la mezcla de reacción en hielo/agua (10 g), se alcaliniza hasta pH 9-10 con NaOH al 50% p/p y se deja con agitación durante 30 minutos, entonces se diluye con tolueno (30 ml). Se separan las fases y se extrae la fase acuosa con tolueno (2 x 30 ml). Se secan las fases orgánicas combinadas sobre sulfato de sodio y se evaporan hasta sequedad. Se purifica el aceite resultante mediante cromatografía ultrarrápida (hexano/acetato de etilo 7:3). Se obtienen 0,48 g de producto, como un aceite amarillo pálido.

Análogamente partiendo de un compuesto de fórmula (III), en la que X es C=O y R es un grupo -OR₁ tal como se definió anteriormente, puede obtenerse un respectivo compuesto de fórmula (IV).

15
20
25 **Ejemplo 11: Base libre de tolterodina a partir de diisopropil-(3-fenil-3-p-toliloxi-propil)-amina [a partir de (II) en la que X es CH₂ y R es N(isopropilo)₂]**

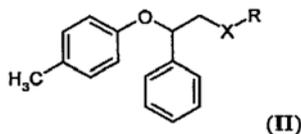
Se carga un matraz de fondo redondo de tres bocas equipado con condensador, agitador mecánico, termómetro, con diisopropil-(3-fenil-3-p-toliloxi-propil)-amina (10 g; 0,031 moles) y ácido sulfúrico acuoso al 60% (50 g). Tras tres horas con agitación a temperatura ambiente, se completa la reacción. Se vierte la mezcla de reacción en hielo/agua (50 g), se alcaliniza hasta pH 9-10 con NaOH al 50% p/p y se deja con agitación durante 30 minutos, entonces se diluye con tolueno (50 ml). Se separan las fases y se extrae la fase acuosa con tolueno (2 x 50 ml). Se secan las fases orgánicas combinadas sobre sulfato de sodio y se evaporan hasta sequedad. Se cristaliza el sólido resultante en hexano (30 ml), se filtra y se seca a vacío a 50°C en una secadora estática, para obtener 8,2 g de producto (rendimiento 82%).

REIVINDICACIONES

1. Procedimiento para la preparación de tolterodina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, que comprende:

5

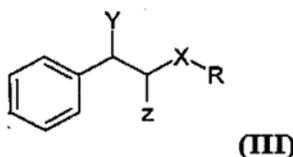
- A) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (II)



- 10 en la que cuando X es -CH₂- entonces R es -N(isopropilo)₂; o cuando X es =CO entonces R es -N(isopropilo)₂ u -OR₁, en el que R₁ es un arilo o un grupo alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado, opcionalmente sustituido con fenilo; con un agente ácido; o

15

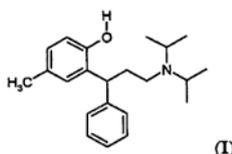
- B) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (III)



- 20 en la que Y es un grupo hidroxilo, un derivado reactivo del mismo elegido de un alquil C₁-C₆ o aril éter, un alquil C₁-C₆ o aril-carboxilato, un alquil C₁-C₆ o aril-sulfonato, un trifluorometanosulfonato, un sulfato, un nitrato, un fosfato, un alquil C₁-C₆ o aril-fosfonato; o un átomo de halógeno, Z es hidrógeno y X y R son tal como se definieron anteriormente; o Y y Z, tomados juntos, completan un doble enlace, X es =CO y R es -N(isopropilo)₂ u -OR₁, en el que R₁ es tal como se definió anteriormente; con p-cresol y un agente ácido; para obtener, respectivamente, cuando en un compuesto de fórmula (II) o (III)

25

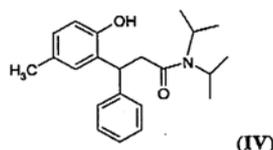
- a) X es -CH₂- y R es -N(isopropilo)₂, un compuesto de fórmula (I)



30

es decir base libre de tolterodina; o cuando

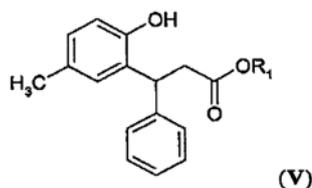
- b) X es =CO y R es -N(isopropilo)₂, un compuesto de fórmula (IV)



35

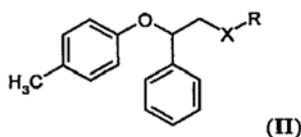
que mediante reducción produce base libre de tolterodina; o cuando

- c) X es =CO y R es un grupo -OR₁ en el que R₁ es tal como se definió anteriormente, un compuesto de fórmula (V)



en la que R₁ es tal como se definió anteriormente, que se convierte en base libre de tolterodina; y, si se desea, la conversión de base libre de tolterodina en una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

- 5
2. Procedimiento según la reivindicación 1, en el que el agente ácido es un ácido de Lewis.
3. Procedimiento según la reivindicación 2, en el que el ácido de Lewis es un ácido orgánico o mineral.
- 10 4. Procedimiento según la reivindicación 3, en el que el ácido se selecciona de ácidos clorhídrico, bromhídrico, fosfórico, sulfúrico, polifosfórico, trifluoroacético, metanosulfónico, etanosulfónico y p-toluenosulfónico.
5. Procedimiento según la reivindicación 4, en el que el ácido se selecciona de disolución acuosa de ácido sulfúrico a aproximadamente el 60% y ácido polifosfórico.
- 15 6. Procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que la razón estequiométrica de un compuesto de fórmula (II) o (III) con respecto al agente ácido oscila desde 0,5 hasta 50.
7. Procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que la preparación de tolterodina se lleva a cabo según la variante A), alternativa a) según la reivindicación 1.
- 20 8. Procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que la razón estequiométrica entre un compuesto de fórmula (III) y p-cresol oscila desde 1:1 hasta 1:2.
- 25 9. Compuesto de fórmula (II)



- 30 en el que cuando X es -CH₂- entonces R es -N(isopropilo)₂; o cuando X es =CO entonces R es -N(isopropilo)₂ u -OR₁, en el que R₁ es un arilo o un grupo alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado, opcionalmente sustituido con fenilo.
10. Compuesto según la reivindicación 9, que se selecciona de
- 35 diisopropil-(3-fenil-3-p-toliloxi-propil)-amina;
 diisopropil-(3-fenil-3-p-toliloxi-propil)-amida; y
 (3-fenil-3-p-toliloxi)-propionato de metilo.