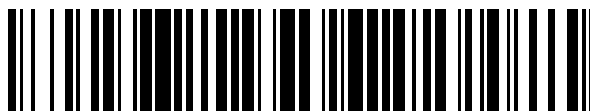


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 394 565**

51 Int. Cl.:

C07C 213/06 (2006.01)

C07C 219/28 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **19.04.2010** **E 10160257 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la solicitud europea: **17.11.2010** **EP 2251317**

54 Título: **Método de preparación de fesoterodina y/o fumarato de fesoterodina**

30 Prioridad:

15.05.2009 IT MI20090843

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

01.02.2013

73 Titular/es:

CHEMI S.P.A. (100.0%)
Via dei Laboratori, 54
20092 Cinisello Balsamo (Milano), IT

72 Inventor/es:

CIAMBECCHINI, UMBERTO;
ULLUCCI, ELIO;
TURCHETTA, STEFANO y
ZENONI, MAURIZIO

74 Agente/Representante:

ARIAS SANZ, Juan

ES 2 394 565 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).

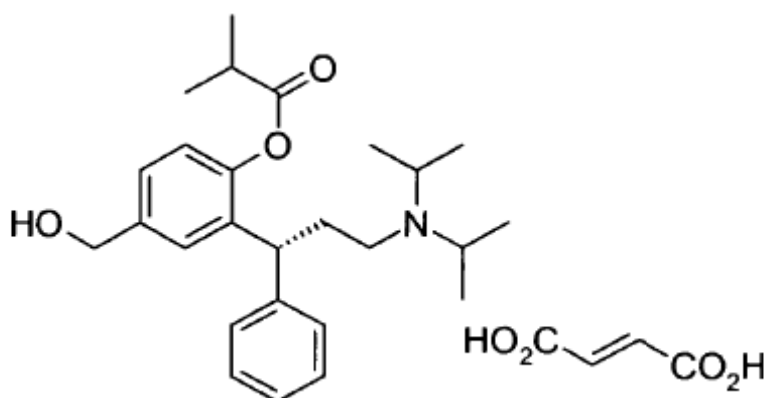
DESCRIPCIÓN

Método de preparación de fesoterodina y/o fumarato de fesoterodina

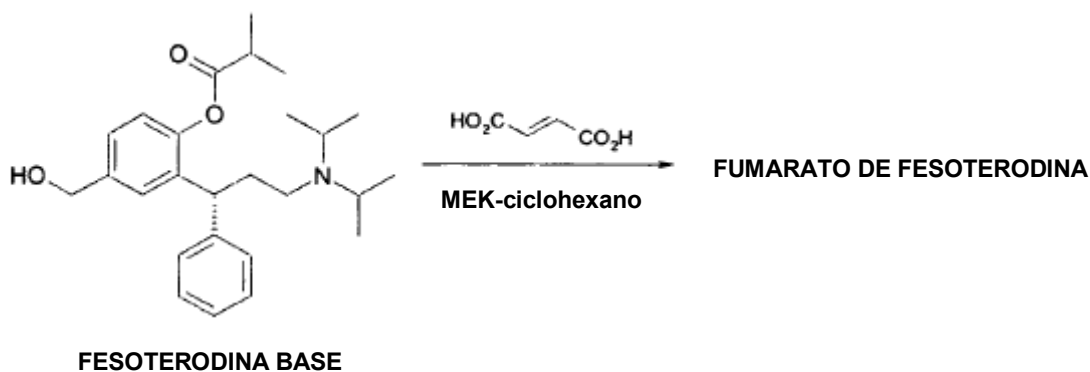
La presente invención tiene como objeto un procedimiento para preparar fesoterodina y/o fumarato de fesoterodina que comprende la esterificación de (R)-fesodeacilo con ácido isobutírico o con un precursor del mismo, en una mezcla de agua a pH alcalino y/o al menos un disolvente orgánico.

Estado de la técnica

Fumarato de fesoterodina es la denominación común internacional (INN) del principio activo isobutirato de hidrógeno fumarato de 2-((R)-3-diisopropilamonio-1-fenilpropil)-4-(hidroximetil)fenilo, cuya fórmula estructural se comunica a continuación.

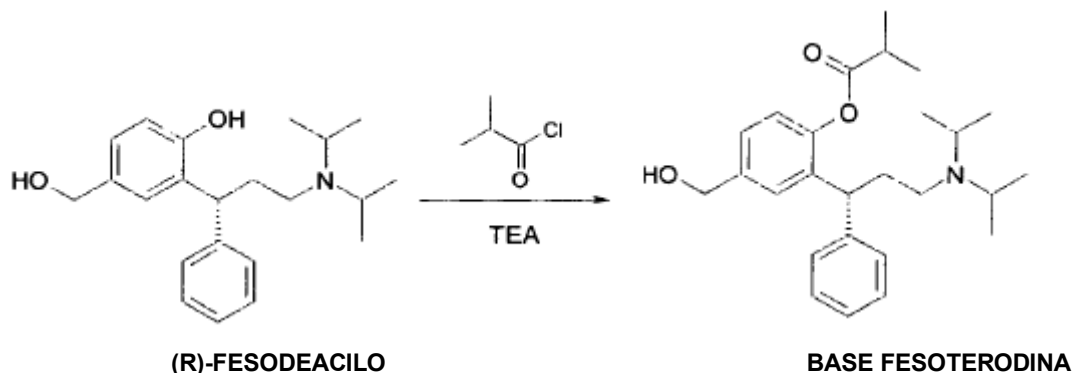


El fumarato de fesoterodina se aprobó en Europa y en los EE.UU. para el tratamiento del síndrome de la vejiga hiperactiva con el nombre comercial de TOVIAZ®. El fumarato de fesoterodina se describió por primera vez en el documento US6858650, que comunica la preparación del ingrediente activo para la salificación de fesoterodina con ácido fumárico, de acuerdo con el esquema 1 comunicado a continuación.

Esquema 1

A su vez, fesoterodina (también llamada base fesoterodina) se describe en el documento US6713464, donde ello se prepara comenzando a partir de un precursor deacilado, (R)-fesodeacilo, es decir (R)-2-[3-(diisopropilamino)-1-fenilpropil]-4-(hidroximetil)fenol, de acuerdo con el esquema 2 comunicado a continuación.

Esquema 2



La preparación de (R)-fesodeacilo se describe en lugar de ello en el documento US5559269. Según es deducible a partir del esquema 2, la transformación de (R)-fesodeacilo en fesoterodina estipula la esterificación selectiva de un hidroxilo fenólico en presencia de un hidroxilo alcohólico; en la técnica anterior (documento US6713464 y documento de los EE.UU. 6858650) tal esterificación selectiva se lleva a cabo a 0 °C, con una cantidad exactamente estequiométrica de agente esterificante (cloruro de isobutilo) y trietilamina, como secuestrante de HCl generado por la reacción de esterificación. La fesoterodina así obtenida contiene normalmente dos impurezas típicas, es decir el producto de diesterificación, cuyo nombre químico es isobutirato de (R)-2-[3-(diisopropilamino)-1-fenilpropil]-4-isobutirolloximetil-fenilo; y el producto de partida, es decir (R)-fesodeacilo.

El documento W02007140986 describe un procedimiento mejorado de esterificación con respecto al documento US 6713464 en el que, en lugar de trietilamina, alguien usa diisopropiletilamina (base de Hünig), cuyo uso permite mejorar la selectividad de esterificación. A partir de la tabla 1 del documento W02007140986, alguien observa sin embargo que, incluso en las mejores condiciones propuestas (ejemplo 2), alguien forma una cantidad de diéster igual a 1,73 %, mientras que en las condiciones sugeridas por el documento US6713464 (ejemplo 3) se forma diéster al 5,90 % y en ausencia de bases secuestrantes de HCl (ejemplo 4) se forma diéster al 2,90 %, mientras que el producto de partida (Metabolito) permanece sin reaccionar en un porcentaje igual al 2,9 %. Hay por lo tanto la necesidad de un procedimiento de acilación selectiva de (R)-fesodeacilo que conduzca a fesoterodina (y así a fumarato de fesoterodina) con rendimientos altos y con un grado mayor de pureza y en particular con un contenido inferior de diéster y de (R)-fesodeacilo.

Descripción de la invención

Durante los experimentos orientados a mejorar las condiciones de selectividad de la reacción de esterificación de (R)-fesodeacilo, se encontró inesperadamente que el uso de una mezcla constituida por agua alcalina y al menos un disolvente orgánico permite llevar a cabo la esterificación deseada en una manera muy selectiva.

El procedimiento descubierto también permite evitar el uso de aminas tales como trietilamina (TEA) o diisopropiletilamina (DIPEA) que, compartiendo características comunes con fesoterodina en términos de basicidad y solubilidad en los disolventes orgánicos, siguen al producto en las etapas extractivas de procesamiento y pueden constituir fuentes de impurezas en el producto finalizado.

Además, tal procedimiento permite sobre todo obtener un producto (fesoterodina y/o fumarato de fesoterodina) que tiene características de pureza mejoradas definitivamente con respecto a aquellos de la técnica anterior. En particular, el procedimiento de la presente invención permite obtener un producto que tiene un contenido en diéster de menos del 1 % por mol, preferentemente de menos del 0,5 % y un contenido de (R)-fesodeacilo de menos del 0,05 % por mol, preferentemente de menos del 0,02 %.

Por lo tanto, formar un objeto de la presente invención es un procedimiento para preparar fesoterodina y/o fumarato de fesoterodina que comprende la esterificación de (R)-fesodiácilo con ácido butírico o un precursor del mismo, para dar fesoterodina, en agua o en una mezcla de agua y al menos un disolvente orgánico; de acuerdo con un aspecto preferido, tal procedimiento se lleva a cabo en una mezcla de agua y pH alcalino y al menos un disolvente orgánico.

(R)-fesodeacilo usable en el procedimiento de la presente invención se puede obtener de acuerdo con uno de los procedimientos comunicados en la bibliografía, por ejemplo de acuerdo con el procedimiento comunicado en el documento US5559269.

De acuerdo con un aspecto de la invención, el agua que tiene pH alcalino usada en la mezcla mencionada anteriormente tiene un pH comprendido entre 7 y 9, preferentemente entre 8 y 8,5. Dicho pH alcalino se obtiene preferentemente por medio de carbonato, bicarbonato, fosfato monobásico, fosfato dibásico, fosfato tribásico, borato y/o metal alcalino y/o carboxilato de metal alcalinotérreo, aún más preferentemente carboxilato de sodio y/o de potasio; en la realización preferida de la invención, el agente alcalinizante es bicarbonato de sodio.

De acuerdo con un aspecto adicional de la invención, dicho precursor de ácido isobutírico es un haluro de isobutirilo o el anhídrido de ácido isobutírico; en su realización preferida, la reacción de esterificación se lleva a cabo con cloruro de isobutirilo.

De acuerdo con un aspecto adicional de la invención, el al menos un disolvente usado en la mezcla bifásica mencionada anteriormente tiene un número de átomos de carbono comprendidos entre 1 y 12, preferentemente entre 1 y 6. Se selecciona preferentemente entre hidrocarburos alifáticos, hidrocarburos aromáticos, éteres, ésteres, cetonas, disolventes halogenados y nitrilos; aún más preferentemente, dicho hidrocarburo alifático es ciclohexano; dicho hidrocarburo aromático es tolueno; dicho éter es tetrahidrofurano; dicho éster está seleccionado de acetato de isopropilo y acetato de butilo; dicha cetona es metiletilcetona; dicho disolvente halogenado es diclorometano; dicho nitrilo es acetonitrilo.

De acuerdo con un aspecto adicional de la invención, se usa ácido butírico o un precursor del mismo en proporciones molares que comprenden entre 0,9 y 1,5 (preferentemente entre 1,0 y 1,1), con respecto a (R)-fesodeacilo; (R)-fesodeacilo se usa en una proporción peso/volumen (g/l) comprendida entre 1 y 10, preferentemente entre 3 y 7, con respecto al agua; (R)-fesodeacilo se usa en una proporción peso/volumen (g/l) comprendida entre 5 y 100, preferentemente entre 20 y 30, con respecto a dicho al menos un disolvente orgánico.

En detalle, el procedimiento de acuerdo con la presente invención proporciona la esterificación de (R)-fesodeacilo usando:

1) una solución de agua de pH alcalino, que se pone en contacto con una solución de (R)-fesodeacilo en al menos un disolvente orgánico, con ácido butírico o un precursor del mismo añadido a ello, o;

2) disolver (R)-fesodeacilo en al menos un disolvente orgánico, añadiendo ácido butírico o un precursor del mismo a la solución y añadiendo a la solución así obtenida una solución acuosa a pH alcalino.

La mezcla obtenida tanto en caso 1) como en caso 2) se mantiene preferentemente a una temperatura comprendida entre 0 y +10 °C, aún más preferentemente entre +3 y +7 °C, en agitación.

La esterificación selectiva se completa en aproximadamente dos horas, preferentemente en aproximadamente una hora, al final de la que la mezcla de reacción se trató separando las fases, lavando la fase orgánica y evaporándola a un residuo; se obtiene así fesoterodina en bruto, que puede transformarse después en fumarato de fesoterodina sin purificación adicional de acuerdo con los procedimientos conocidos en la técnica, por ejemplo de acuerdo con el procedimiento descrito en el documento US68586501.

De acuerdo con un aspecto de la invención, el residuo se recoge con una cetona, preferentemente metiletilcetona y se añade ácido fumárico en una cantidad comprendida preferentemente entre 1 y 1,5 equivalentes, aún más preferentemente entre 1 y 1,1 equivalentes, con respecto al (R)-fesodeacilo cargado, a una temperatura no mayor de +40 °C y preferentemente comprendida entre +20 °C y +40 °C. Una vez se enfría la muestra, el fumarato de fesoterodina se filtra, se lava con una cetona, preferentemente con una metiletilcetona y se seca a vacío, se obtiene un producto que reúne las especificaciones de calidad de ICH.

Los siguientes ejemplos aclaran en detalle las condiciones usadas para obtener fesoterodina y fumarato de fesoterodina a pureza alta de acuerdo con la presente invención; tales ejemplos se desean como ejemplificantes y no limitantes de la presente invención.

Ejemplo 1

Preparación de fumarato de fesoterodina.

En un reactor de 2 litros, se cargan 31,2 g de bicarbonato de sodio y 1.250 ml de agua desionizada (pH 8,1). La agitación se lleva a cabo hasta solución completa de la sal. En un reactor de 10 litros, se cargan 250 g de (R)-fesodeacilo y 7.500 ml de diclorometano. La agitación se lleva a cabo hasta que se obtiene la solución completa. Después, se añade la solución de bicarbonato acuoso a la solución orgánica y la mezcla bifásica se enfría a 5 °C. Se añaden gota a gota 86 g de cloruro de isobutirilo en la mezcla y la mezcla se agita de nuevo durante una hora desde el extremo de la adición. Después, se añaden 1.250 ml de una solución de bicarbonato de sodio al 5 % p/p en agua a la mezcla de reacción y la mezcla se calienta a 20 °C, aún después de agitar. La fase orgánica inferior se separa y primero se lava con 2.500 ml de una solución de bicarbonato de sodio al 5 % p/p en agua y después dos veces con 2 x 2.500 ml de agua desionizada. La fase orgánica obtenida se concentra a un volumen pequeño y se añaden a ello 1.000 ml de 2-butanona. La mezcla se evapora una vez de nuevo a la mitad del volumen inicial, después se añaden 1.000 ml de 2-butanona de nuevo y se añaden a la solución 80,4 g de ácido fumárico. La suspensión se calienta a 35 °C hasta solución completa. Se enfría a 20 °C y la cristalización se activa con iniciadores de fumarato de fesoterodina cristalino. La agitación se mantiene durante 1 hora a 20 °C y durante 2 horas a 0 °C. Después, la suspensión se filtra sobre filtro de Buchner y el lecho se lava con 600 ml de 2-butanona. Se obtienen 621 g de producto húmedo, que se secan a t = 35 °C durante 15 horas, obteniéndose 331 g de fumarato de fesoterodina cristalino (rendimiento del 85,7 %). La pureza del producto final, es decir el fumarato de fesoterodina, es del 99,8 % por mol, con (R)-fesodeacilo no detectable e impureza de diéster al 0,10 % por mol. Además, se llevaron a cabo diferentes análisis sobre la

fesoterodina intermedia; tales análisis mostraron un contenido en diéster menor que o igual al 40 % por mol y un contenido de (R)-fesodeacilo de menos de o igual a 0,01 % por mol.

Ejemplo 2

Preparación de fumarato de fesoterodina.

- 5 En un matraz de 250 mililitros, se cargan 3,0 g de (R)-fesodeacilo y 60 ml de diclorometano. La agitación se lleva a cabo hasta que se obtiene la solución completa. La temperatura de la solución se lleva a 0-5 °C. Se añaden 1,02 g de cloruro de isobutirilo disueltos en 30 ml de diclorometano gota a gota en la mezcla y la mezcla se agita de nuevo durante diez minutos a partir del extremo de la adición. Después, se añaden 15 ml de una solución de bicarbonato de sodio al 2,5 % p/p en agua (pH 8,1) a la mezcla de reacción y la mezcla se agita a 0-5 °C durante otras 2 horas. Ello se
- 10 deja después calentarse a temperatura ambiente y se separa la fase orgánica inferior, lavando ello primero con 30 ml de una solución de bicarbonato de sodio al 5 % p/p en agua después dos veces con 2 x 50 ml de agua desionizada. La fase orgánica obtenida se concentra a un volumen pequeño y se añaden 30 ml de 2-butanona. La mezcla se evapora una vez más a la mitad del volumen inicial, después se añaden otros 30 ml de 2-butanona y se añaden 0,9 g de ácido fumárico. La suspensión se calienta a 35 °C hasta que se obtiene solución completa. Se enfria a 20 °C y la
- 15 cristalización se activa con iniciadores de fumarato de fesoterodina cristalino. La agitación se mantiene durante 1 hora a 20 °C y durante dos horas a 0 °C. La suspensión se filtra sobre filtro de Buchner y el lecho se lava con 10 ml de 2-butanona. Se obtienen 3,41 g de producto húmedo que se secan a $t = 35\text{ °C}$ durante 15 horas, obteniéndose 3,13 g de fumarato de fesoterodina cristalino (rendimiento del 85,7 %). La pureza del producto es 99,8 % por mol, con (R)-fesodeacilo al 0,12 % por mol e impureza de diéster al 0,07 % por mol.

20

REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para preparar fesoterodina que comprende la esterificación de (R)-2-[3-(diisopropilamino)-1-fenilpropil]-1-4-(hidroximetil)fenol con ácido isobutírico, o un precursor del mismo, en agua o en una mezcla de agua y al menos un disolvente orgánico, caracterizado porque dicha agua tiene un pH alcalino y dicha esterificación se lleva a cabo en ausencia de aminas.
2. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado por llevarse a cabo en una mezcla de agua a pH alcalino y al menos un disolvente orgánico.
3. Procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, caracterizado porque dicha agua tiene un pH comprendido entre 7 y 9.
4. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 3, caracterizado porque dicha agua tiene un pH comprendido entre 8 y 8,5.
5. Procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 2 a 4, caracterizado porque dicho pH alcalino se obtiene por medio de adición de carbonato, bicarbonato, fosfato monobásico, fosfato dibásico, fosfato tribásico, borato y/o carboxilato de metal alcalino y/o carboxilato de metal alcalinotérreo.
6. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 5, caracterizado porque dicho pH alcalino se obtiene por medio de adición de bicarbonato de sodio.
7. Procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, caracterizado porque dicho precursor del ácido isobutírico es un haluro de isobutirilo o el anhídrido de ácido isobutírico.
8. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 7, caracterizado porque dicho haluro de isobutirilo es cloruro de isobutirilo.
9. Procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, caracterizado porque dicho al menos un disolvente orgánico tiene un número de átomos de carbono comprendido entre 1 y 12, preferentemente entre 1 y 6.
10. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 9, caracterizado porque dicho disolvente orgánico se selecciona de hidrocarburos alifáticos, hidrocarburos aromáticos, éteres, ésteres, cetonas, disolventes halogenados y nitrilos.
11. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 10, caracterizado porque dicho hidrocarburo alifático es ciclohexano; dicho hidrocarburo aromático es tolueno; dicho éter es tetrahidrofurano, dicho éster se selecciona de acetato de isopropilo y acetato de butilo; dicha cetona es metiletilcetona; dicho disolvente halogenado es diclorometano; dicho nitrilo es acetonitrilo.
12. Procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, caracterizado porque ácido isobutírico o el precursor del mismo se usan en proporciones molares comprendidas entre 0,9 y 1,5 con respecto a [(diisopropilamino)-1-fenilpropil]-4-(hidroximetil)fenol, preferentemente entre 1,0 y 1,1.
13. Procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, caracterizado porque [(diisopropilamino)-1-fenilpropil]-4-(hidroximetil)fenol se usa en una proporción peso/volumen comprendida entre 1 y 10, preferentemente entre 3 y 7, con respecto al agua y/o porque [(diisopropilamino)-1-fenilpropil]-4-(hidroximetil)fenol se usa en una proporción peso/volumen comprendida entre 5 y 100, preferentemente entre 20 y 30, con respecto a dicho al menos un disolvente orgánico.
14. Procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, caracterizado porque la mezcla de reacción se mantiene a una temperatura comprendida entre 0 y +10 °C, preferentemente entre +3 y +7 °C.
15. Procedimiento para preparar fumarato de fesoterodina que comprende un procedimiento para preparar fesoterodina de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14.