

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 436 279**

51 Int. Cl.:

C07C 213/00 (2006.01)

C07C 213/06 (2006.01)

C07C 215/54 (2006.01)

C07C 219/28 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **04.06.2007 E 07725797 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **21.08.2013 EP 2029523**

54 Título: **Síntesis acelerada de hidroximetil-fenoles sustituidos**

30 Prioridad:

08.06.2006 EP 06011838

08.06.2006 IE 20060424

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

30.12.2013

73 Titular/es:

**SCHWARZ PHARMA LTD. (100.0%)
INDUSTRIAL ESTATE SHANNON
COUNTY CLARE, IE**

72 Inventor/es:

**ENNIS, SETH y
KENNEDY, BRYAN**

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 436 279 T3

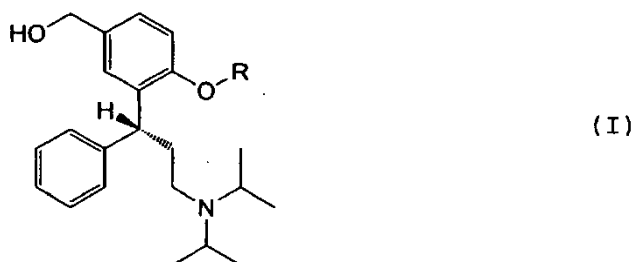
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar 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

Síntesis acelerada de hidroximetil-fenoles sustituidos

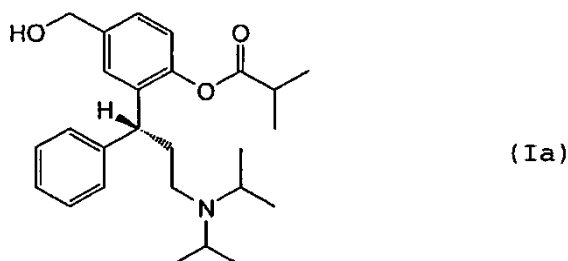
Campo

5 En este texto se describe un procedimiento para la preparación de 2-(3-diisopropilamino-1-fenilpropil)-4-(hidroximetil)fenol que es conocido como el metabolito activo de tolterodina (de aquí en adelante denominado el "metabolito activo") y sus monoésteres fenólicos por una vía sintética mejorada mediante una reacción llamada reacción "Turbo Grignard". Los compuestos deseados tienen la siguiente fórmula (I):



10 en la que R es hidrógeno, un grupo alquilcarbonilo C₁-C₆ lineal o ramificado o un grupo fenilcarbonilo. Si R en la fórmula (I) es hidrógeno, la fórmula representa el metabolito activo.

Un ejemplo particular preferido de un monoéster de la fórmula (I), en la que R es un grupo isopropilcarbonilo, es la fesoterodina que se puede definir químicamente como el éster de ácido R-(+)-isobutírico y 2-(3-diisopropilamino-1-fenilpropil)-4-(hidroximetil)fenol. Tiene la fórmula (Ia) representada a continuación.



15 El metabolito activo y sus monoésteres fenólicos de la fórmula (I) son conocidos por el documento WO 99/058478.

Se describe también aquí un procedimiento para la preparación de sales de los compuestos de la fórmula (I), que incluye específicamente la preparación de sales de fesoterodina de la fórmula (I), y más particularmente la preparación de la sal hidrogenofumarato de fesoterodina.

20 Se describe además la preparación de formulaciones farmacéuticas que contienen compuestos de la fórmula (I), tal como fesoterodina, y la preparación de formulaciones farmacéuticas que contienen una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los compuestos de la fórmula (I), incluyendo, por ejemplo, las sales hidrogenofumarato o hidrocloreuro hidrato de fesoterodina.

Antecedentes

25 En el hombre, las contracciones de la vejiga urinaria normal están mediadas, en parte, por la estimulación de los receptores muscarínicos colinérgicos. Los receptores muscarínicos no sólo median, en parte, en las contracciones de la vejiga normal sino que también pueden mediar en la parte principal de las contracciones de la vejiga hiperactiva dando como resultado síntomas tales como frecuencia urinaria, tenesmo vesical e incontinencia urinaria de urgencia.

30 Después de la administración de fesoterodina y otros monoésteres fenólicos de la fórmula (I) a los mamíferos, tales como los seres humanos, estos compuestos se escinden para formar el metabolito activo dentro del cuerpo. Se sabe que el metabolito activo es un antagonista potente y competitivo de los receptores muscarínicos (patente internacional WO 94/11337). Por lo tanto la fesoterodina y otros ésteres fenólicos de la fórmula (I) representan profármacos potenciales para el metabolito activo, y son fármacos eficaces para el tratamiento de la vejiga hiperactiva con síntomas de incontinencia urinaria de urgencia, tenesmo vesical, y frecuencia urinaria, así como de la hiperactividad del detrusor (como se describe en los documentos US 6.713.464 y EP-B-1.077.912).

35 Un método sintético para la producción del metabolito activo y de los monoésteres del grupo hidroxifenólico del metabolito activo tal como la fesoterodina ha sido descrito en el documento US 6.713.464 como sigue:

En una primera etapa, se prepara una solución etérea a partir de R-(-)-[3-(2-benciloxi-5-bromofenil)-3-fenilpropil]-diisopropilamina, bromuro de etilo y magnesio; esta solución se diluye con THF seco y se enfría a -60 °C.

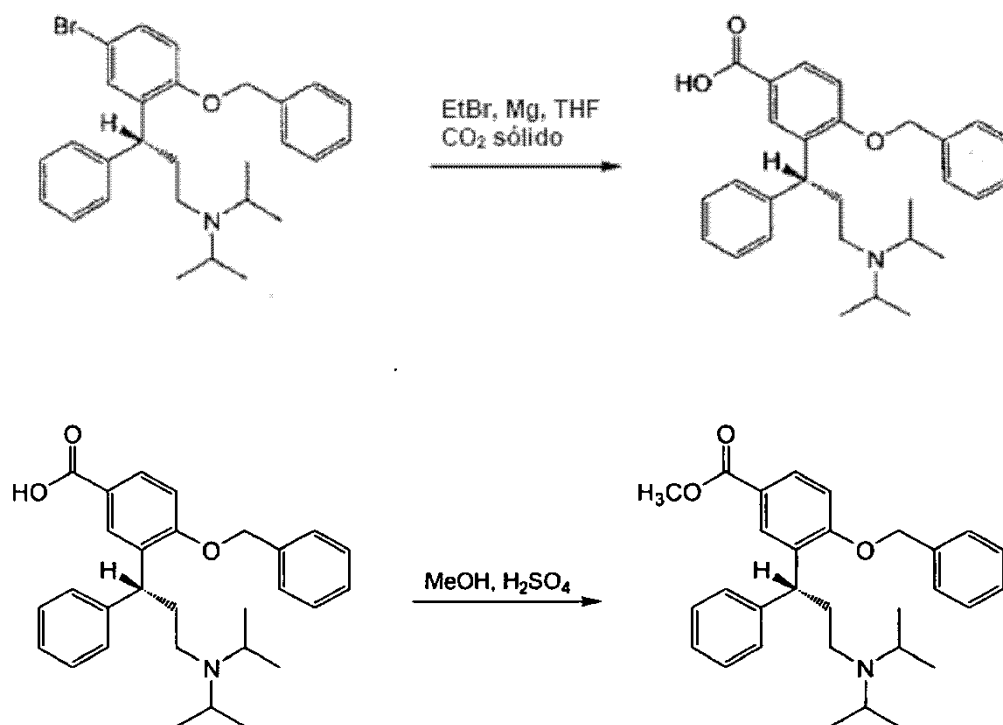
En una segunda etapa, se añade dióxido de carbono sólido pulverizado, en pequeñas porciones y se calienta la mezcla de reacción a temperatura ambiente.

5 En una tercera etapa, se sofoca la reacción con una solución acuosa de cloruro de amonio.

En una cuarta etapa, la fase acuosa de la mezcla de reacción sofocada se ajusta a pH 0,95.

En una quinta etapa, se filtra la fase con pH ajustado y se puede recuperar del sólido el hidrocloreto de ácido R-(-)-4-benciloxi-3-(3-diisopropilamino-1-fenilpropil)-benzoico.

10 En una sexta etapa, el ácido benzoico purificado resultante se esterifica hasta su correspondiente éster metílico. A continuación se muestra un diagrama que resume esta síntesis de multi-etapas.



El documento US 6.713.464 describe además la conversión del éster metílico en el metabolito activo, y después la esterificación del metabolito activo hasta un monoéster fenólico, tal como la fesoterodina.

15 El documento WO 94/11337 describe también un procedimiento de multi-etapas para sintetizar el precursor del metabolito activo.

20 Estos métodos descritos previamente para producir el metabolito activo requieren numerosas etapas que dan como resultado procedimientos de purificación complejos, empleo de mucho tiempo, y aumento de la posibilidad de error humano, de tal modo que quedan eliminadas una eficiencia y rentabilidad óptimas. También, el dióxido de carbono sólido utilizado en la técnica es difícil de manejar a gran escala debido a la necesidad de trabajar a temperaturas muy bajas y a añadir el hielo seco pulverizado en porciones, y debido a las dificultades para controlar la naturaleza muy exotérmica de la reacción.

25 La presente descripción intenta superar estos problemas y desventajas. Se ha encontrado, y esto forma un aspecto de la presente descripción, que el uso de un carbonato de di(alquilo C₁-C₆), preferiblemente carbonato de dimetilo, en la reacción de Grignard da como resultado un producto muy puro, y al mismo tiempo elimina la producción del ácido benzoico y la purificación del mismo.

30 Esto es sorprendente puesto que libros de texto actuales y bien conocidos enseñan que la adición de reactivos de Grignard a los carbonatos y otros ésteres produce alcoholes terciarios como un producto predominante. Por ejemplo, en F. A. Carey, R.J. Sundberg, "Advanced Organic Chemistry", Springer Media, 2001, se enseña que la adición de reactivos de Grignard a los ésteres (incluyendo los carbonatos) se utiliza habitualmente para producir alcoholes terciarios (páginas 447-448). Asimismo, el compendio bien conocido "March's Advanced Organic Chemistry", Wiley-

Interscience Publication, John Wiley & Sons, Inc., 5th edition, 2001, página 1214, enseña que en las reacciones de Grignard "los carbonatos dan un alcohol terciario en el que los tres grupos R son iguales" (página 1214).

5 En un segundo aspecto del método descrito en esta memoria, se consigue además un aumento en la velocidad de reacción, en el rendimiento y en la pureza utilizando una combinación del llamado reactivo Turbo Grignard y magnesio extra en dicha reacción de Grignard.

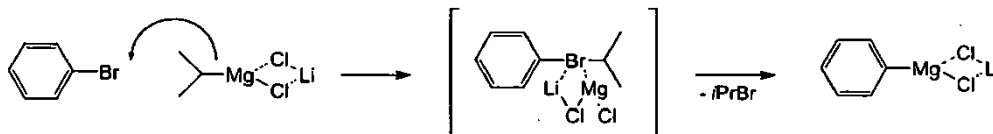
Recientemente, Knochel y colaboradores (EP 1 582 523) han descrito un reactivo para uso en la preparación de compuestos de organomagnesio, cuyo reactivo se denomina "reactivo Turbo Grignard" en esta solicitud. Ellos han encontrado que utilizando un compuesto organometálico mixto de la siguiente fórmula (II)



10 en la que n es 1 o 2; R¹ es un arilo C₄₋₂₄ o heteroarilo C₃₋₂₄ sustituido o no sustituido, que contiene uno o más heteroátomos tales como B, O, N, S, Se o P; alquilo C₁₋₂₀, alqueno C₁₋₂₀, alquino C₁₋₂₀, lineal o ramificado, sustituido o no sustituido; o cicloalquilo C₃₋₂₀ sustituido o no sustituido; o un derivado de los mismos; X e Y son independientemente o son ambos Cl, Br o I, preferiblemente Cl;

15 tiene lugar una reacción de intercambio rápido que lleva a los reactivos de Grignard deseados con altos rendimientos en condiciones suaves y que permite la preparación de muchos compuestos de Grignard funcionalizados que previamente sólo estaban disponibles mediante reacciones de intercambio Br/Mg con rendimientos mediocres.

20 Las conversiones que se realizaron p.ej. con iPrMgCl·LiCl produjeron mejores rendimientos y en un tiempo de reacción más corto con alta pureza. Aunque el mecanismo de la catálisis no está claro, Knochel et al. asumieron que el papel del cloruro de litio es activar el iPrMgCl aumentando el carácter nucleófilo del grupo isopropilo formando un compuesto magnesiato que mediante un intermedio lleva finalmente a los compuestos de organomagnesio PhMgCl·LiCl.

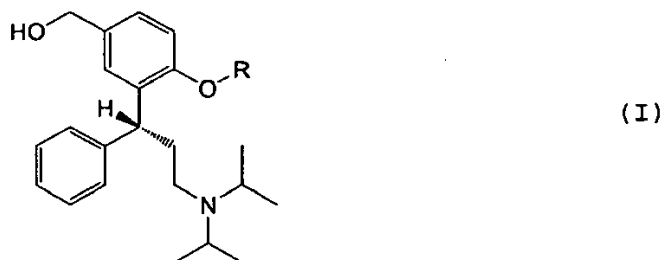


25 El acomplejamiento del arilmagnesio puede ser responsable del aumento de la reactividad de estos compuestos organometálicos de magnesio.

30 La presente solicitud describe que el uso de iPrMgCl·LiCl junto con Mg adicional en el procedimiento de preparación de 2-(3-diisopropilamino-1-fenilpropil)-4-(hidroximetil)-fenol ("metabolito activo") y sus monoésteres fenólicos de la fórmula (I) da como resultado un aumento del rendimiento y de la pureza en comparación con los reactivos de Grignard convencionales o en comparación con el uso exclusivo de reactivos Turbo Grignard sin Mg extra. Cuando se utilizó exclusivamente el reactivo Turbo Grignard, se necesitaron tiempos de reacción largos y por lo tanto hubo un gran riesgo de formación de impurezas, en particular debidas al acceso de humedad y la subsiguiente formación de un producto secundario sin bromo. Sorprendentemente, la adición de magnesio produjo un aumento notable tanto en la velocidad de reacción como en el subsiguiente rendimiento global de la reacción y en la pureza y por lo tanto proporciona un método sintético más eficiente para los compuestos de la fórmula (I).

35 Sumario

Se describe aquí un procedimiento mejorado para la preparación del metabolito activo y sus monoésteres fenólicos de la fórmula (I) incluyendo particularmente la fesoterodina y sus sales, particularmente su sal hidrogenofumarato:



en la que R es hidrógeno, un grupo alquilcarbonilo C₁₋₆ lineal o ramificado o un grupo fenilcarbonilo.

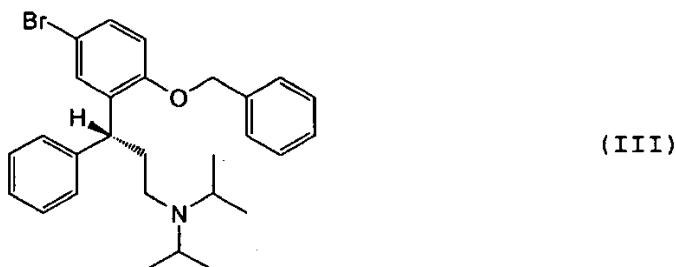
40 La síntesis de la invención se caracteriza por las etapas de:

a) añadir a una suspensión de Mg un compuesto de la fórmula (II)



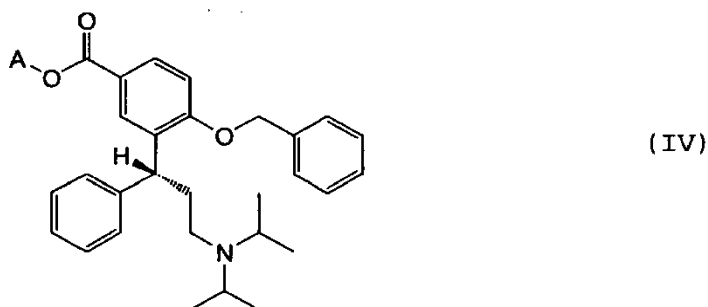
en la que n es 1 o 2; R¹ es un grupo orgánico aromático, alifático, carbocíclico o heterocíclico que tiene 1 a 24 átomos de carbono; X e Y se seleccionan independientemente de Cl, Br y I,

5 b) hacer reaccionar dicha mezcla de reacción con un compuesto de la fórmula (III)



en un disolvente para formar un reactivo de Grignard,

10 c) hacer reaccionar dicho reactivo de Grignard con un carbonato adecuado lineal, ramificado o cíclico, preferiblemente con un carbonato de di(alquilo C₁₋₆), y lo más preferiblemente con carbonato de dimetilo para obtener un compuesto de la fórmula (IV)



en la que A es un grupo alquilo C₁₋₆ lineal, ramificado o cíclico, y preferiblemente un grupo metilo,

y después hacer reaccionar además el compuesto de la fórmula (IV) de una manera conocida para obtener un compuesto de la fórmula (I) y opcionalmente formar una sal.

15 Según un aspecto de la presente descripción, se encontró sorprendentemente que la adición de Mg al reactivo Turbo Grignard de la fórmula (II) produce un rendimiento mejor, un tiempo de reacción más corto y una pureza más alta en comparación con el uso del reactivo Turbo Grignard solo.

Descripción detallada

20 La síntesis mejorada de los compuestos de la fórmula (I) mediante un reactivo Turbo Grignard en presencia de Mg adicional, se describe ahora en más detalle con referencia a las realizaciones preferidas.

En la etapa a) un compuesto de la fórmula (II)



25 se añade a una suspensión de Mg en un disolvente adecuado. La suspensión puede estar en la forma de limaduras de Mg o polvo de Mg en un disolvente inerte. Los disolventes preferidos para esta etapa son éteres tales como éter dietílico, éter diisopropílico o éteres cíclicos. El más preferido es el tetrahydrofurano (THF).

30 En la fórmula (II), R¹ es un grupo orgánico aromático, alifático, carbocíclico o heterocíclico que tiene 1 a 24 átomos de carbono. Preferiblemente R¹ es un grupo arilo C₄₋₂₄ o heteroarilo C₃₋₂₄ sustituido o no sustituido, que contiene uno o más heteroátomos seleccionados de B, O, N, S, Se o P; un grupo alquilo C₁₋₂₀, alquenilo C₁₋₂₀, alquinilo C₁₋₂₀, lineal o ramificado, sustituido o no sustituido; o un grupo cicloalquilo C₃₋₂₀ sustituido o no sustituido; o un derivado de los mismos; Los sustituyentes en los grupos mencionados antes se pueden seleccionar de grupos alquilo, cicloalquilo, alquenilo, alcoxi, arilo, pero en general se deben evitar los sustituyentes que pudieran interferir con la reacción de Grignard (tales como grupos OH- o NH- o grupos que se puedan reducir). En otro aspecto preferido, R¹ es un alquilo C₁₋₆ no sustituido.

Compuestos particulares de la fórmula (II) son los aductos de cloruro de metilmagnesio y cloruro de litio, y los aductos de cloruro de isopropilmagnesio y cloruro de litio ($iPrMgCl \cdot LiCl$), siendo el más preferido $iPrMgCl \cdot LiCl$.

Preferiblemente, la etapa de reacción a) se realiza en una atmósfera inerte, preferiblemente una atmósfera de nitrógeno o de argón. La etapa a) se puede dividir en:

5 a1) preparar una suspensión de Mg en un disolvente adecuado, y

a2) añadir a dicha suspensión un compuesto de la fórmula (II), preferiblemente en una cantidad de 1,0 a 5,0 equivalentes molares, más preferiblemente 1,0 a 2,0 equivalentes, particularmente en aproximadamente 1,5 equivalentes, basado en el compuesto de la fórmula (II).

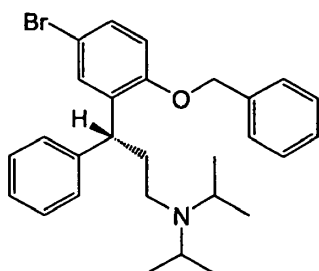
10 La relación entre Mg y el compuesto de la fórmula (II) puede variar en un intervalo de 1:5 a 50:1, más preferiblemente 1:2 a 10:1, aún más preferiblemente 1:1,5 a 2:1, y lo más preferiblemente la relación es aproximadamente 1:1 (en equivalentes molares).

15 Una parte del disolvente usado para suspender el Mg en la etapa a1), se puede separar por destilación, tal como destilación azeotrópica, antes de añadir el reactivo de Grignard. Esta destilación puede separar desde aproximadamente el 50 % hasta aproximadamente el 60 % del disolvente. La destilación del disolvente también separa el agua, lo que puede minimizar la formación de una impureza des-bromo-amina.

En una realización preferida, la etapa a1) se realiza por tanto a temperatura elevada para separar parte del disolvente por destilación, seguida por una disminución de la temperatura, preferiblemente por debajo de 50 °C, más preferiblemente por debajo de 40 °C, y lo más preferiblemente a una temperatura entre 30 °C y 35 °C. La mezcla de reacción entonces se puede envejecer durante 2-5 horas, preferiblemente 1-2 horas.

20 En una realización preferida de la presente descripción la adición del compuesto de la fórmula (II) en la etapa a2) se realiza gota a gota. Además se prefiere aumentar la temperatura de reacción hasta aproximadamente 45-55 °C después de la adición completa de la solución que contiene un compuesto de la fórmula (II).

En la etapa b) se hace reaccionar la mezcla de reacción con un compuesto de la fórmula (III)



(III)

25 en un disolvente para formar un reactivo de Grignard.

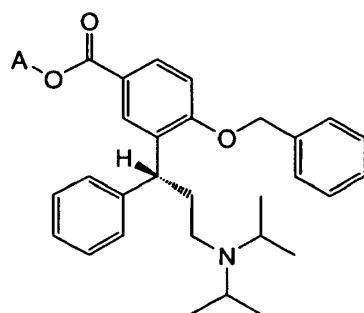
En una realización preferida la adición de una solución que comprende un compuesto de la fórmula (III) se realiza gota a gota.

30 La formación del reactivo de Grignard como se describe en la etapa b) se lleva a cabo preferiblemente en un intervalo de temperatura de aproximadamente 40 a 80 °C y lo más preferiblemente en un intervalo de temperatura de aproximadamente 60 a aproximadamente 70 °C. La reacción se puede llevar a cabo con agitación (p.ej. agitando) hasta que sea completa.

35 Un disolvente preferido en la reacción de la etapa b) es el tolueno, pero se pueden utilizar también otros disolventes orgánicos adecuados conocidos por los expertos en la técnica. Preferiblemente el contenido en agua de la solución que contiene el compuesto (III) no es más de aproximadamente 0,1 % en peso y lo más preferiblemente no es más de aproximadamente 0,05 % en peso.

40 En la etapa c) se hace reaccionar el reactivo de Grignard con un carbonato adecuado tal como un carbonato de alquilo C_1-C_6 cíclico o un carbonato de dialquilo (en el que la cadena de alquilo puede ser ramificada, lineal o cíclica), preferiblemente un carbonato de di(alquilo C_1-C_6), y preferiblemente con carbonato de dimetilo para obtener un compuesto de la fórmula (IV) representado más adelante en donde A es una cadena de alquilo C_{1-6} lineal, ramificado o cíclico, y preferiblemente un grupo metilo.

Se prefiere un exceso de carbonato en comparación con un compuesto de la fórmula (III), p.ej. un exceso molar de carbonato de aproximadamente 1.1 veces a aproximadamente 50 veces, y es particularmente preferido un exceso molar de aproximadamente 5 veces a aproximadamente 50 veces.



(IV)

El carbonato de dimetilo es el carbonato más preferido.

Sin embargo, se pueden utilizar también otros carbonatos de di(alquilo C_{1-6}), en los que los residuos "alquilo" pueden representar una cadena de hidrocarburo saturado lineal, ramificado o cíclico, tal como por ejemplo carbonato de dietilo. Otros carbonatos adecuados incluyen carbonatos de alquileo C_{1-6} cíclico tal como carbonato de etileno o carbonato de propileno.

Un disolvente preferido para la etapa c) es el hexano, sin embargo, se puede usar cualquier disolvente inerte con un punto de ebullición inferior al punto de ebullición del carbonato y que sea capaz de formar una mezcla azeotrópica con el agua, incluyendo heptano, isómeros de hexano y mezclas adecuadas de los mismos.

Una parte del hexano usado para disolver el carbonato de dimetilo, se puede separar por destilación, tal como destilación azeotrópica, antes de añadir el reactivo de Grignard. Esta destilación puede separar desde aproximadamente el 90 % hasta aproximadamente el 95 % del hexano. La destilación del disolvente también separa el agua, lo que puede minimizar la formación de una impureza des-bromo-amina. Preferiblemente, el contenido en agua de la mezcla destilada de disolvente con carbonato de di(alquilo C_{1-6}) no debería ser más de aproximadamente 0,1 % en peso y más preferiblemente no más de aproximadamente 0,05 % en peso, aún más preferiblemente no más de aproximadamente 0,01 % en peso.

En la realización más preferida de la presente descripción, la reacción del reactivo de Grignard con carbonato de dimetilo se lleva a cabo a una temperatura por debajo de aproximadamente 10 °C, en condiciones de agitación. Después de completar la adición de carbonato de dimetilo la solución resultante se calienta preferiblemente a temperatura ambiente con agitación. El tiempo de agitación preferido es de aproximadamente 1 hora.

La etapa c) se completa sofocando la mezcla de reacción con un reactivo adecuado. Un reactivo preferido para la sofocación es NH_4Cl , aunque se pueden usar otros agentes de sofocación conocidos por los expertos en la técnica, incluyendo acetato de etilo acuoso, $NaCl$ acuoso o solución acuosa de hidrócloruro ácido. Después de procedimientos adecuados de elaboración que comprenden por ejemplo las etapas de separación de sales inorgánicas insolubles (p.ej. por centrifugación o filtración); lavado con agua para separar las sales inorgánicas disueltas; después secado azeotrópico; separación de la fase orgánica por destilación y cristalización en 2-propanol, se puede aislar un compuesto de la fórmula (IV), típicamente después de cristalización en un disolvente adecuado tal como alcohol isopropílico.

El compuesto de la fórmula (IV) se puede hacer reaccionar entonces adicionalmente, si se desea, para obtener un compuesto de la fórmula (I).

Una realización particularmente preferida de la presente descripción es un procedimiento para la preparación de un compuesto de la fórmula (I) incluyendo el metabolito activo, y, si se desea, sus monoésteres fenólicos incluyendo particularmente fesoterodina o una de sus sales, preferiblemente una sal farmacéuticamente aceptable de fesoterodina, y lo más preferiblemente la sal hidrogenofumarato de fesoterodina, cuyo procedimiento incluye las etapas de:

a1) preparar una solución de 1-2 equivalentes molares, preferiblemente 1,5 equivalentes molares de Mg, (basado en el compuesto de la fórmula (III)) en tetrahidrofurano, y

a2) añadir a dicha solución 1-2, preferiblemente 1,5 equivalentes molares de $iPrMgCl \cdot LiCl$ (basado en el compuesto de la fórmula (III)),

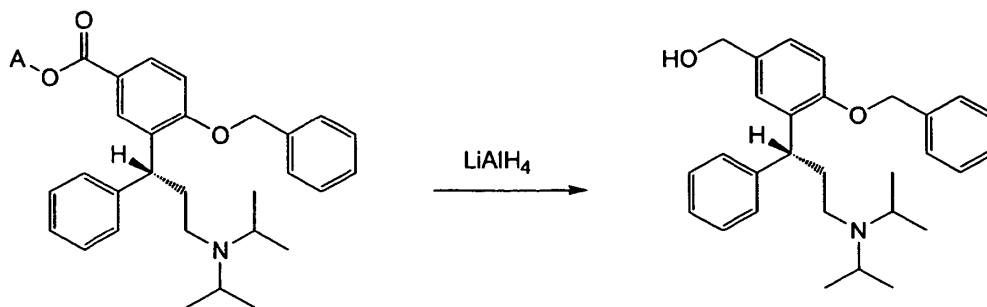
b) hacer reaccionar la mezcla de reacción de la etapa a2) con un compuesto de la fórmula (III), y opcionalmente subir la temperatura de dicha mezcla de reacción a una temperatura de 40 - 50 °C, y

c) hacer reaccionar el reactivo de Grignard resultante con un exceso de carbonato de dimetilo en hexano, a una temperatura de reacción por debajo de aproximadamente 10 °C y a una velocidad de agitación de aproximadamente ≥ 90 rpm, seguido por la sofocación de la mezcla obtenida de este modo con una solución acuosa de NH_4Cl para

obtener un compuesto de la fórmula (IV). Este compuesto se puede aislar y purificar entonces como se ha descrito anteriormente.

Después de la formación del compuesto de la fórmula (IV), una opción es hacer reaccionar además el compuesto de la fórmula (IV) para obtener un compuesto de la fórmula (I). Esto se puede conseguir, por ejemplo, como sigue:

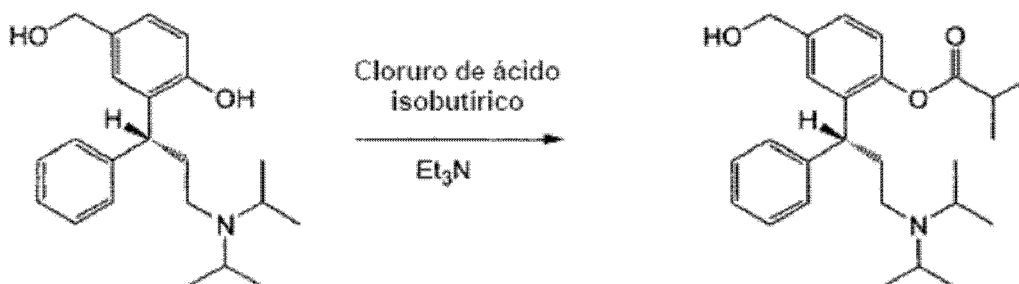
- 5 d) reducir el éster metílico hasta el correspondiente alcohol metílico, y



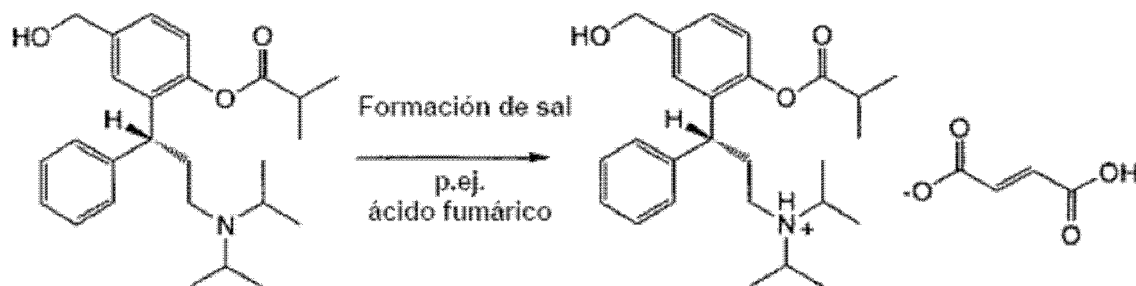
- e) desbencilar el alcohol protegido para formar el metabolito activo mencionado antes.

Otra opción es convertir el metabolito activo en uno de sus ésteres tal como fesoterodina o una sal de fesoterodina, preferiblemente la sal hidrogenofumarato de fesoterodina, mediante:

- 10 f) monoacilación fenólica, y



- g) formación de sal



- 15 Es posible la formación de otros monoésteres fenólicos del metabolito activo utilizando los respectivos haluros de otros ácidos orgánicos en la etapa f) del esquema anterior. Ejemplos de las etapas d) a g) se describen p.ej. en el documento US 6.858.650.

El compuesto final (I) o (Ia) (monoésteres fenólicos del metabolito activo incluyendo fesoterodina o sus sales farmacéuticamente aceptables) se pueden formular después de una manera conocida para obtener un medicamento oral, parenteral, o transdérmico.

- 20 La presente descripción se refiere también a los compuestos de la fórmula (I) y (IV) que se obtienen por cualquiera de los procedimientos descritos aquí. También se describen además composiciones farmacéuticas que contienen compuestos de la fórmula (I), y más específicamente de la fórmula (Ia) que se obtienen por cualquiera de los procedimientos descritos en esta memoria.

La presente descripción se ilustra adicionalmente por los siguientes ejemplos no exhaustivos. Los ejemplos no pretenden limitar el alcance de esta descripción definido en las reivindicaciones que siguen. El compuesto de partida de la fórmula (III) se puede preparar de una manera conocida, p.ej. tal como se describe en la Parte Experimental del documento US 6.713.464.

5 Ejemplos

Ejemplo 1

Preparación del éster metílico de R-(-)-4-benciloxi-3-(3-diisopropilamino-1-fenilpropil)-benzoico (IV) con una mezcla de 1,5 equivalentes de Mg y 1,5 equivalentes de iPrMgCl·LiCl

10 Se cargaron limaduras de magnesio (1,15 g, 47,3 mmol) y THF (120 ml) en un matraz de fondo redondo de 250 ml con un agitador, un embudo de adición, termómetro, entrada de nitrógeno y aparato de destilación aplicado. Se purgó el sistema con nitrógeno y se destiló la mezcla hasta un volumen objetivo de 55 ml a 60 ml. Se enfriaron los contenidos del matraz de 30 °C a 35 °C en una atmósfera de nitrógeno y se envejecieron durante 1 a 2 horas. Se cargó iPrMgCl·LiCl (37,5 ml, 47,3 mmol) mediante una jeringa al matraz. Se ajustó la temperatura a 50 °C y se cargó a la mezcla de reacción la solución en tolueno de R-(-)-[3-(2-benciloxi-5-bromofenil)-3-fenilpropil]-diisopropilamina (III) (15 ml, 31.22 mmol) (preparada a partir de ácido R-(-)-3-(2-benciloxi-5-bromofenil)-3-fenilpropiónico por el procedimiento descrito en el documento US-B-6.713.464) gota a gota mediante un embudo con igualador de presión. No se observó ningún exotermo. Se ajustó la temperatura del matraz a temperatura de reflujo (66 °C). Se agitó la reacción durante 2 horas en cuyo punto el análisis indicó que la reacción era completa (NMT 0,5 % (III) con respecto a la des-bromoamina).

20 Se cargaron hexano (200 ml) y carbonato de dimetilo (80 ml) en un matraz de fondo redondo de 500 ml equipado con un aparato de destilación y un termómetro. Se redujo el volumen de la solución a 160 ml. Se enfrió después la solución de 0 °C a 5 °C bajo nitrógeno. Se enfrió la solución de reacción de 0 °C a 5 °C y se cargó a la solución de carbonato de dimetilo y hexano utilizando una jeringa, manteniendo la temperatura por debajo de 10 °C. La suspensión verde resultante se calentó de 25 °C a 30 °C y se agitó durante 1 hora. Se tomó muestra de la mezcla para comprobar la terminación de la reacción. Se enfrió la mezcla de reacción de 10 °C a 15 °C y se cargó cloruro de amonio al 10 % (38 ml) manteniendo la temperatura entre 10 °C y 15 °C con agitación. Se agitó la mezcla resultante durante un mínimo de 30 minutos.

30 La mezcla bifásica se transfirió a un embudo de separación y la capa acuosa inferior se desprecó después de confirmar que su pH era superior a 7. Se lavó la capa orgánica dos veces con agua (2 x 38 ml). Se transfirió la capa orgánica a un matraz de 2 L equipado con un agitador, termómetro, aparato de Dean-Stark, y condensador y se mantuvo a lo largo de todo el equipo en atmósfera de nitrógeno. Se calentó la solución a reflujo y se secó azeotrópicamente hasta que dejó de recogerse agua. El volumen de la solución se redujo a un volumen entre 50 y 54 ml por destilación atmosférica. Se cargó isopropanol al matraz y se repitió la destilación hasta un volumen entre 50 ml y 54 ml. Se realizó otra carga de isopropanol y se destiló de nuevo la solución hasta un volumen de 50 ml a 54 ml. La solución en agitación se enfrió lentamente de 20 °C a 25 °C y se envejeció durante 2 horas en cuyo punto se observó la precipitación de producto. Se agitó la suspensión durante 2 horas más después de la precipitación. Se enfrió la suspensión de 0 °C a 5 °C y se envejeció durante 2 horas.

40 Se aisló el producto por filtración en un embudo Buchner y se lavaron el matraz y el producto dos veces con isopropanol frío (0 °C, 6 ml). Se obtuvo el éster metílico de R-(-)-4-benciloxi-3-(3-diisopropilamino-1-fenilpropil)-benzoico (IV) que se secó en una estufa a vacío a 40 °C hasta peso constante (12 horas). Se obtuvo el producto con un rendimiento del 61 % y una pureza del 99,13 %.

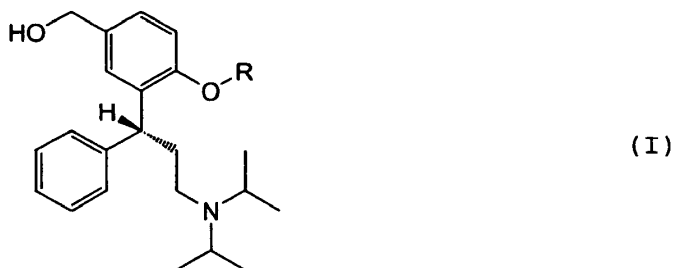
Ejemplo 2

Preparación de éster metílico de R-(-)-4-benciloxi-3-(3-diisopropilamino-1-fenilpropil)-benzoico (IV) con 3,0 equivalentes de iPrMgCl·LiCl

45 Se llevó a cabo un experimento según el procedimiento del Ejemplo 1, pero utilizando 3,0 equivalentes del reactivo Turbo Grignard pero sin Mg extra. No se observó ninguna mejora adicional de rendimiento ni de calidad en comparación con el Ejemplo 1.

REIVINDICACIONES

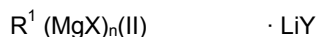
1. Un procedimiento para la preparación de un compuesto de la fórmula (I)



en la que R es hidrógeno, un grupo alquilcarbonilo C₁-C₆ lineal o ramificado o un grupo fenilcarbonilo.

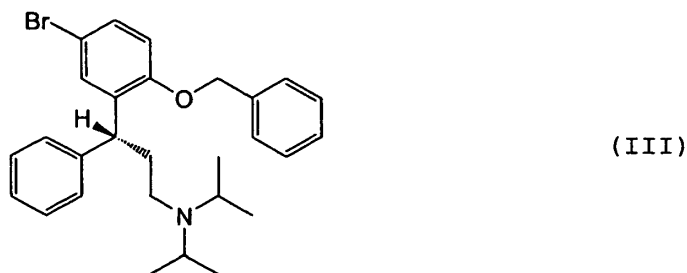
5 o una de sus sales, que comprende las siguientes etapas:

a) añadir a una suspensión de Mg un compuesto de la fórmula (II)



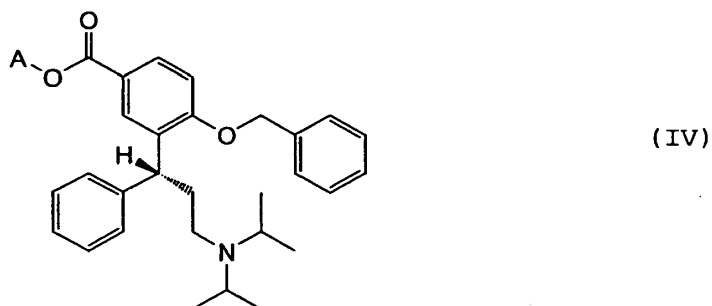
en la que n es 1 o 2; R¹ es un grupo orgánico aromático, alifático, carbocíclico o heterocíclico que tiene 1 a 24 átomos de carbono; X e Y se seleccionan independientemente de Cl, Br y I,

10 b) hacer reaccionar dicha mezcla de reacción con un compuesto de la fórmula (III)



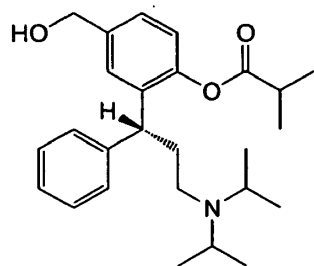
en un disolvente para formar un reactivo de Grignard,

c) hacer reaccionar dicho reactivo de Grignard con un carbonato lineal, ramificado o cíclico para obtener un compuesto de la fórmula (IV)



15 en la que A es un grupo alquilo C₁-C₆ lineal, ramificado o cíclico, y preferiblemente un grupo metilo, y después hacer reaccionar además el compuesto de la fórmula (IV) de una manera conocida para obtener un compuesto de la fórmula (I) y opcionalmente formar una sal.

20 2. El procedimiento según la reivindicación 1, en el que el compuesto de la fórmula (I) es fesoterodina que tiene la fórmula (Ia)



(Ia)

- o una sal de la misma.
3. El procedimiento según la reivindicación 2, en el que la sal de fesoterodina es el hidrogenofumarato.
4. El procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que se utiliza en la etapa c) un carbonato de alquileo C_1-C_6 cíclico o un carbonato de dialquilo C_1-C_6 .
5. El procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, caracterizado porque en la etapa c) se utiliza carbonato de dimetilo en un exceso molar de aproximadamente 1,1 veces a 50 veces en comparación con la cantidad del compuesto de la fórmula III.
6. El procedimiento según las reivindicaciones 4 o 5, caracterizado porque en la etapa c) se utiliza un disolvente, preferiblemente hexano.
7. El procedimiento según la reivindicación 6, caracterizado porque en la etapa c) se disuelve el carbonato de dimetilo en hexano y después se destila para reducir el contenido de agua al 0,01 % o por debajo y después se añade el reactivo de Grignard.
8. El procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que la reacción de la etapa c) va seguida por una sofocación de la mezcla con un reactivo adecuado.
9. El procedimiento según la reivindicación 8, en el que el reactivo es NH_4Cl acuoso.
10. El procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, caracterizado porque la etapa a) se realiza mediante
- a1) preparar una suspensión de Mg en un disolvente adecuado, y
- a2) añadir a dicha suspensión un compuesto de la fórmula (II).
11. El procedimiento según la reivindicación 10, en el que el disolvente de la etapa a1) es THF.
12. El procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 10 u 11, caracterizado porque el compuesto (II) se añade en una cantidad de 1,0 a 5,0 equivalentes, más preferiblemente 1,0 a 2,0 equivalentes, lo más preferiblemente 1,5 equivalentes, basado en el compuesto de la fórmula (III).
13. El procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que el compuesto de la fórmula (II) es $iPrMgCl \cdot LiCl$.
14. Un procedimiento para la preparación de una composición farmacéutica que contiene hidrogenofumarato de fesoterodina que comprende las etapas de
- (i) preparar hidrogenofumarato de fesoterodina por un procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, y
- (ii) formular el hidrogenofumarato de fesoterodina así obtenido de una manera conocida para obtener una composición farmacéutica.