

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 436 280**

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: **05.06.2007 E 07725842 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **21.08.2013 EP 2032522**

54 Título: **Síntesis acortada usando paraformaldehído o trioxano**

30 Prioridad:

12.06.2006 EP 06012053

12.06.2006 IE 20060435

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;
FUCHS, CORNELIA;
KANZLER, RALF y
JOHNSON, DEAN A.**

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 436 280 T3

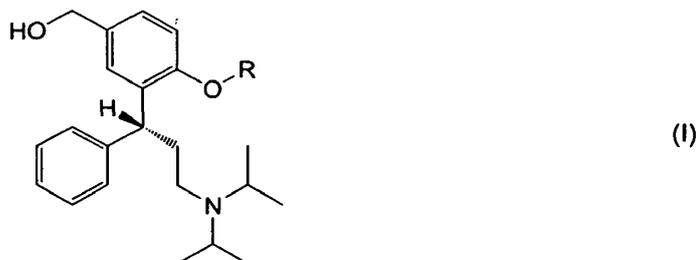
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar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

DESCRIPCION

Síntesis acortada usando paraformaldehído o trioxano

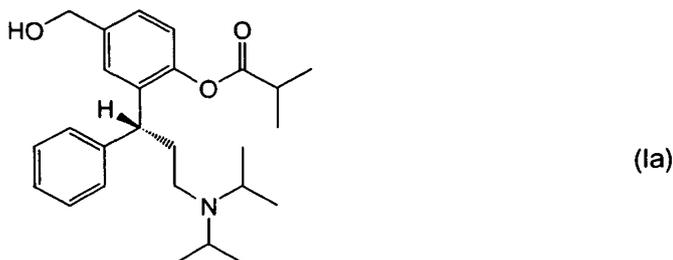
Campo técnico

- 5 Se describe en la presente memoria un procedimiento para preparar 2-(3-diisopropilamino-1-fenilpropil)-4-(hidroximetil)fenol que es conocido como el metabolito activo de tolterodina (denominado en lo sucesivo el "metabolito activo") y sus monoésteres fenólicos por una vía sintética acortada a través de una reacción de Grignard. Los compuestos objetivo tienen la siguiente fórmula (I):



- 10 en donde R es hidrógeno, formilo, un grupo alquil(C₁-C₆)-carbonilo lineal, ramificado o cíclico, o un grupo fenilcarbonilo. Si R de la fórmula (I) es hidrógeno, la fórmula representa el metabolito activo.

Un ejemplo preferido particular de los monoésteres fenólicos de fórmula (I) es fesoterodina que puede definirse químicamente como 2-(3-diisopropilamino-1-fenilpropil)-4-(hidroximetil)fenol éster de ácido R-(+)-isobutírico. La fesoterodina se representa por la fórmula (Ia) dibujada a continuación.



- 15 Los compuestos de fórmula (I), con inclusión del metabolito activo y sus monoésteres fenólicos de fórmula (I), son conocidos a partir del documento WO 99/058478.

También se describe en la presente memoria un procedimiento para preparar sales de los compuestos de fórmula (I), que incluye específicamente la preparación de sales de fesoterodina, y más particularmente la preparación de la sal de hidrogenofumarato de fesoterodina.

- 20 Se divulga además la preparación de formulaciones farmacéuticas que contienen compuestos de fórmula (I), tales como fesoterodina, y la preparación de formulaciones farmacéuticas que contienen una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los compuestos de fórmula (I), con inclusión de, por ejemplo, las sales de hidrogenofumarato o de hidrocloreto de fesoterodina.

Antecedentes

- 25 En el hombre, en las contracciones normales de la vejiga urinaria interviene, en parte, la estimulación de receptores muscarínicos colinérgicos. Los receptores muscarínicos no sólo intervienen, en parte, en las contracciones normales de la vejiga, sino que también intervienen en la mayor parte de las contracciones de la vejiga hiperactiva, dando como resultado síntomas tales como la frecuencia urinaria, la urgencia y la incontinencia urinaria por urgencia.

- 30 Después de la administración de fesoterodina y otros monoésteres fenólicos de fórmula (I) a mamíferos, por ejemplo seres humanos, estos compuestos son escindidos por esterases para formar el metabolito activo dentro del organismo. Se sabe que el metabolito activo es un potente y competitivo antagonista de receptores muscarínicos (documento WO 94/11337). La fesoterodina y otros ésteres fenólicos de fórmula (I) representan así profármacos potenciales del metabolito activo. Se ha demostrado que la fesoterodina, en particular, es un fármaco eficaz para el tratamiento de la vejiga hiperactiva con síntomas de incontinencia urinaria por urgencia, urgencia y frecuencia urinaria, así como hiperactividad del detrusor (tal como se describe en los documentos US 6,713,464 y EP-B-1.077.912).
- 35

En el documento US 6,713,464 se describe una estrategia sintética para la producción del metabolito activo y monoésteres del grupo hidroxilo fenólico del metabolito activo tales como fesoterodina de la manera siguiente:

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

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

En una tercera etapa, se desactiva la reacción con una disolución acuosa de cloruro amónico.

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

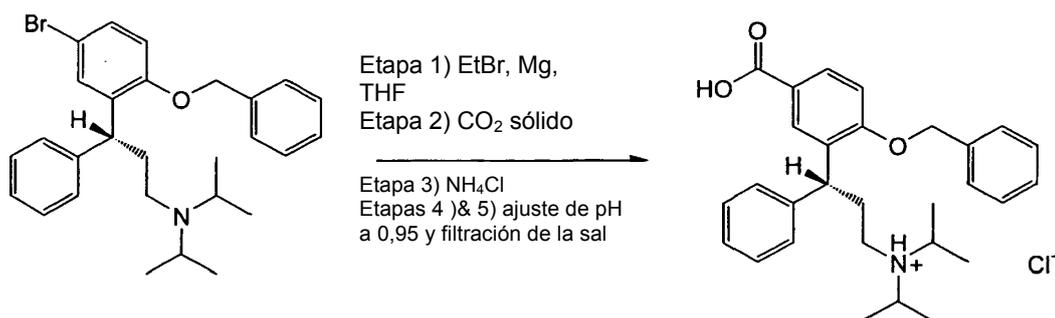
- 10 En una quinta etapa, se filtra la fase acuosa con pH ajustado, y del sólido se puede recuperar hidrocloreto de ácido R-(-)-4-benciloxi-3-(3-diisopropilamino-1-fenilpropil)-benzoico.

En una sexta etapa, se esterifica el ácido benzoico purificado resultante para dar su correspondiente éster metílico.

- 15 En una séptima etapa, se reduce el éster metílico de la sexta etapa mediante la adición de hidruro de litio y aluminio. Después de reaccionar durante 18 horas, se desactiva con agua la reacción y se seca sobre sulfato sódico la fase orgánica, se filtra y se evapora hasta sequedad para proporcionar el alcohol que gradualmente cristaliza desde un aceite.

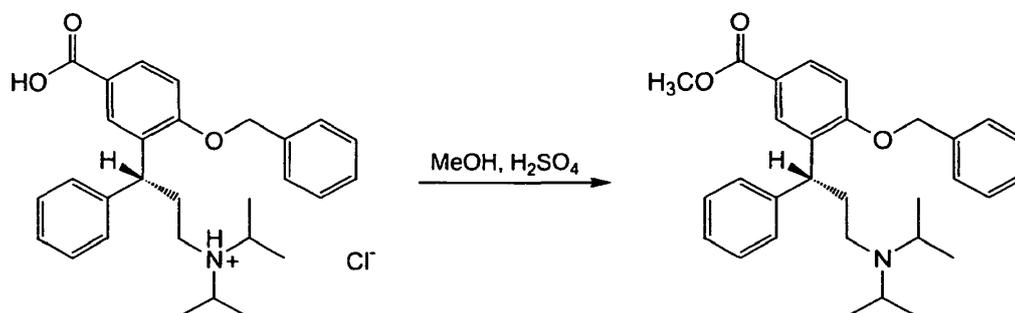
A continuación se muestra un diagrama que resume esta síntesis de varias etapas.

Etapas 1 a 5:

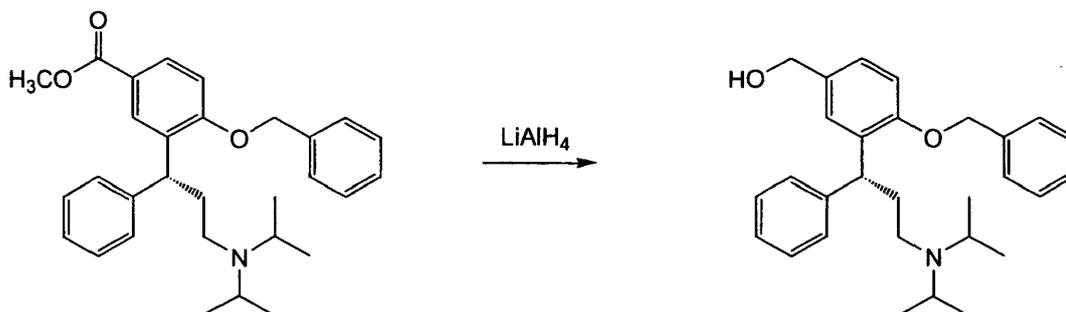


20

Etapa 6:



Etapa 7:



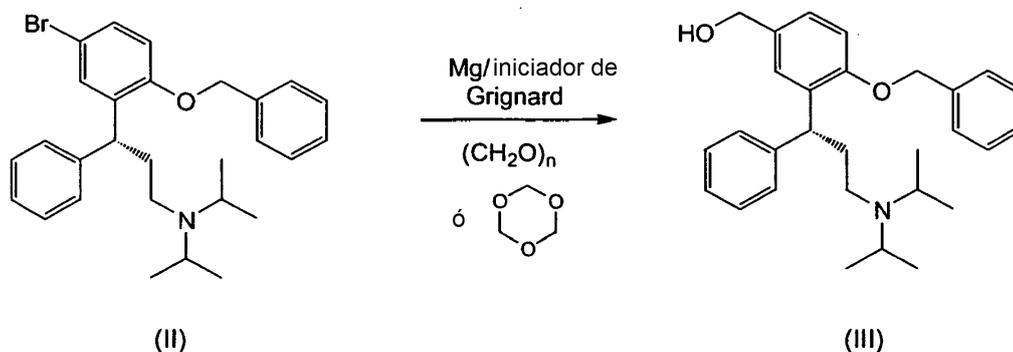
El documento US 6,713,464 describe además la conversión del éster metílico en el metabolito activo, y la esterificación posterior para proporcionar un monoéster fenólico, tal como fesoterodina.

- 5 El documento WO 94/11337 describe también un procedimiento en varias etapas para sintetizar el precursor del metabolito activo.

Estos métodos descritos con anterioridad para producir el metabolito activo requieren numerosas etapas, lo que da como resultado complicados procedimientos de purificación, retrasos, y una mayor posibilidad de error humano, impidiendo por tanto la consecución de una eficacia y rentabilidad óptimas. Además, el dióxido de carbono sólido utilizado en la técnica es difícil de manipular a gran escala debido a la necesidad de trabajar a muy bajas temperaturas y de añadir en porciones el hielo seco triturado, y a las dificultades para controlar la naturaleza sumamente exotérmica de la reacción. Además, la etapa de reducción con hidruro de litio y aluminio utilizado en la técnica anterior genera una cantidad significativa de residuos a gran escala, lo que resulta inconveniente tanto desde un punto de vista económico como ecológico.

15 La presente descripción pretende superar estos problemas e inconvenientes. Sorprendentemente, se ha hallado ahora que el empleo de paraformaldehído o trioxano en la reacción de Grignard mediante el empleo de un iniciador de Grignard en presencia de un exceso de Mg, es adecuado para obtener directamente un compuesto de fórmula (III) sin sintetizar previamente el éster correspondiente. El empleo de paraformaldehído o trioxano da como resultado una ruta sintética acortada hacia fesoterodina a través de un compuesto de fórmula (III) al eliminar la producción de los intermedios de ácido benzoico y éster metílico, y proporciona un rendimiento global incrementado.

20

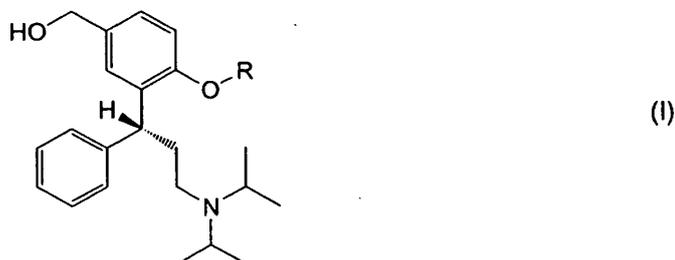


En consecuencia, el empleo de paraformaldehído o trioxano en la reacción de Grignard iniciada mediante el empleo de un iniciador de Grignard en presencia de un exceso de Mg permite una estrategia sintética directa y más rentable para obtener compuestos de fórmula (I) a través de un compuesto de fórmula (III), eliminando así subproductos indeseados, tales como los derivados de ácido benzoico, que a menudo se forman cuando se utiliza una estrategia que discurre a través del éster correspondiente seguida de una etapa de reducción.

25

Sumario

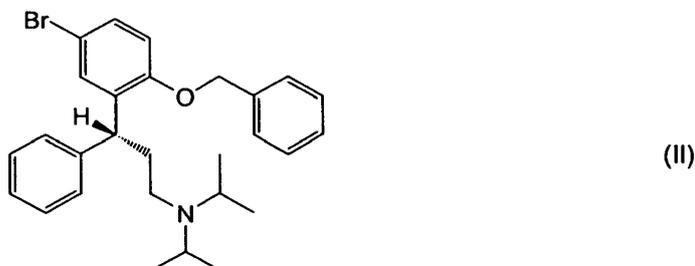
En la presente memoria se describe un procedimiento acortado para preparar compuestos de fórmula (I):



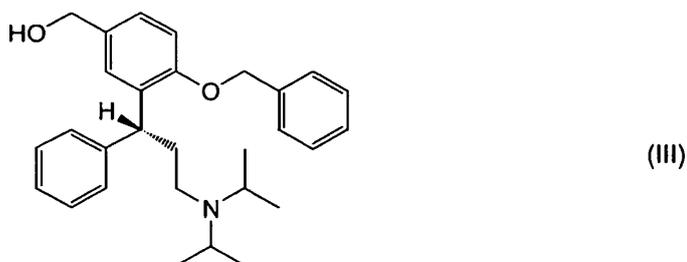
- 5 en donde R es hidrógeno, un grupo formilo, un grupo alquil(C₁-C₆)-carbonilo lineal, ramificado o cíclico o un grupo fenilcarbonilo, con inclusión del metabolito activo y sus monoésteres fenólicos, tales como fesoterodina y sus sales, y más particularmente la sal de hidrogenofumarato de fesoterodina.

La síntesis acortada de compuestos de fórmula (I) se puede caracterizar por las etapas siguientes:

a) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (II)

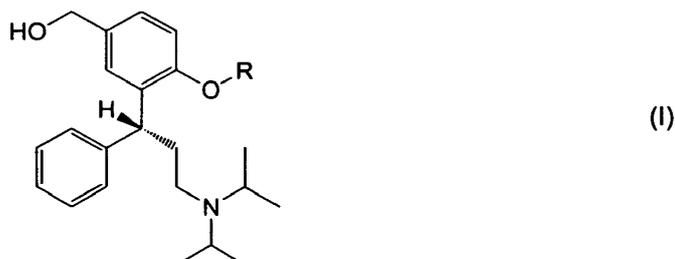


- 10 con un iniciador de Grignard y Mg, preferiblemente en un disolvente, para formar un reactivo de Grignard,
 b) opcionalmente, reducir la temperatura del reactivo de Grignard a una temperatura inferior a la de la etapa a), y
 c) hacer reaccionar el reactivo de Grignard con paraformaldehído o trioxano para obtener un compuesto de fórmula (III)



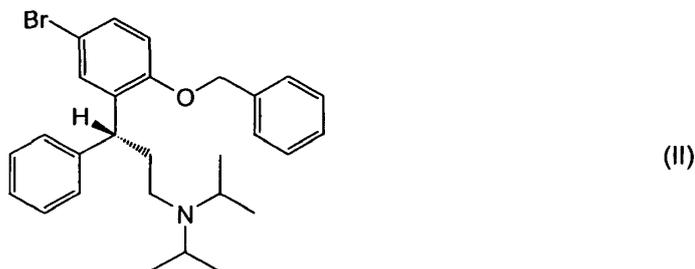
- 15 y después hacer reaccionar ulteriormente el compuesto de fórmula (III) de una manera conocida para obtener un compuesto de fórmula (I) y opcionalmente formar una sal.

También se describe en la presente memoria un procedimiento acortado para preparar compuestos de fórmula (I):



- 20 en donde R es hidrógeno, formilo, un grupo alquil(C₁-C₆)-carbonilo lineal, ramificado o cíclico, o un grupo fenilcarbonilo, con inclusión del metabolito activo y sus monoésteres fenólicos, tales como fesoterodina y sus sales, y más particularmente las sales de hidrogenofumarato y de hidrocloreuro de fesoterodina, en donde dicho procedimiento acortado para preparar compuestos de fórmula (I) se puede caracterizar por las etapas siguientes:

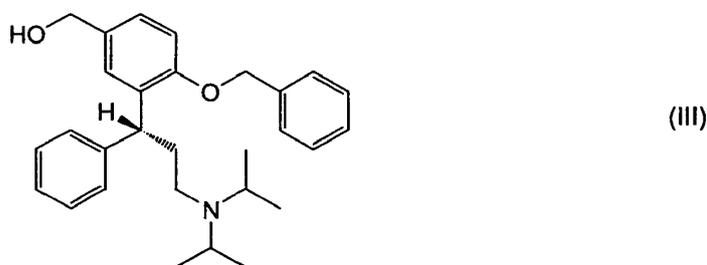
a) combinar un compuesto de fórmula (II)



con MeMgCl y Mg en un disolvente para formar una mezcla de reacción,

5 b) opcionalmente, reducir la temperatura de la mezcla de reacción de la etapa a) a una temperatura inferior a la temperatura de la etapa a), y

c) combinar la mezcla de reacción de la etapa a) con paraformaldehído o trioxano, preferiblemente paraformaldehído, para obtener un compuesto de fórmula (III):

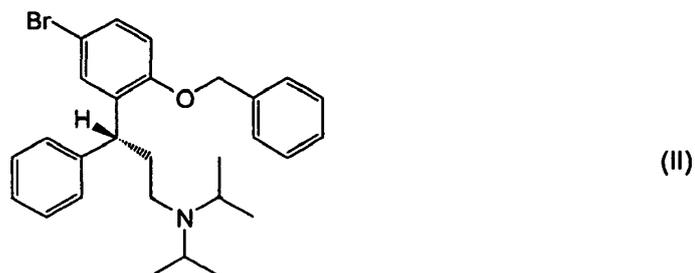


10 y después hacer reaccionar ulteriormente el compuesto de fórmula (III) de una manera conocida para obtener un compuesto de fórmula (I) y opcionalmente formar una sal.

Descripción detallada

15 La síntesis acortada a través de una reacción de Grignard con un iniciador de Grignard, Mg y paraformaldehído o trioxano que se puede utilizar en la preparación del metabolito activo y sus monoésteres fenólicos del tipo descrito por la fórmula (I), tales como fesoterodina, y más particularmente hidrogenofumarato de fesoterodina, se describirá ahora con mayor detalle haciendo referencia a realizaciones preferidas.

En e la etapa a) del procedimiento de acuerdo con la presente descripción, se hace reaccionar un compuesto de fórmula (II)



20 con un iniciador de Grignard en presencia de Mg en un disolvente para formar un reactivo de Grignard, en donde la expresión "iniciador de Grignard", tal como se utiliza a lo largo de esta solicitud, se refiere a compuestos de fórmula general R^1MgX , o bien $R^1MgX/LiCl$ (véase, por ejemplo, el documento EP 1.582.523), en donde R^1 representa alquilo C_1-C_{12} , alqueno C_2-C_6 , alquino C_2-C_6 , fenilo o fenil-alquilo (C_1-C_6) sustituido o sin sustituir, en donde dicho fenilo puede estar sustituido, por ejemplo, con alquilo (C_1-C_6), alcoxi (C_1-C_6) ó CF_3 ; y en donde X se selecciona de bromuro, cloruro y yoduro. R^1 se selecciona preferiblemente de alquilo C_1-C_6 , vinilo, alilo, propenilo, etinilo, fenilo o bencilo, y más preferiblemente es alquilo C_1-C_4 .

25

Son ejemplos específicos de iniciadores de Grignard: $iPrMgCl$, $iPrMgCl/LiCl$, $t-BuMgCl$, $t-BuMgCl/LiCl$, $MeMgCl/LiCl$ o bien, de manera particularmente preferible, $MeMgCl$.

30 La proporción molar de un iniciador de Grignard respecto a Mg se sitúa preferiblemente entre aproximadamente 1:2 y aproximadamente 2:1, muy preferiblemente aproximadamente 1:1, y la proporción molar de cada uno de un

iniciador de Grignard y Mg con respecto al compuesto de fórmula (II) se sitúa preferiblemente entre aproximadamente 1:1 y aproximadamente 2:1, muy preferiblemente de aproximadamente 1:1 a aproximadamente 1.5:1. Si se utiliza MeMgCl o un iniciador similar en combinación con LiCl, MeMgCl y LiCl, se utiliza en cantidades aproximadamente equimolares.

- 5 En una realización preferida, se utiliza MeMgCl como iniciador de Grignard. En una realización especialmente preferida, la proporción molar de MeMgCl con respecto al compuesto de fórmula (II) se sitúa en aproximadamente 1:1 hasta aproximadamente 1,5:1.

Preferiblemente, la etapa a) se puede llevar a cabo:

- 10 a1) disolviendo un compuesto de fórmula (II) en un disolvente adecuado para formar una disolución, y
a2) añadiendo dicha disolución a una mezcla de un iniciador de Grignard y Mg en un disolvente adecuado para formar un reactivo de Grignard.

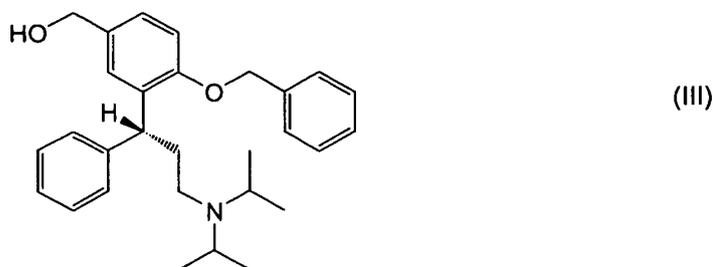
15 Un disolvente preferido para disolver el compuesto (II) en la etapa a1) de reacción es tolueno, aunque se pueden utilizar otros disolventes adecuados. Preferiblemente, el contenido de agua en la disolución que contiene compuesto (II) no es mayor de aproximadamente 0,1 % en peso, y muy preferiblemente no mayor de aproximadamente 0,05 % en peso.

Un disolvente preferido para disolver un iniciador de Grignard en la etapa de reacción a2) es THF, pero se pueden utilizar otros éteres adecuados conocidos por los especialistas en la técnica, entre ellos dietiléter y t-butilmetiléter.

20 La formación del reactivo de Grignard tal como se describe en la etapa a) se lleva a cabo preferiblemente en un intervalo de temperatura de aproximadamente 40 a aproximadamente 55°C y muy preferiblemente en un intervalo de temperatura de aproximadamente 40 a aproximadamente 50°C. La reacción se puede llevar a cabo con agitación (por ejemplo removiendo) hasta que se complete.

En una realización preferida se puede enfriar después el Grignard hasta la temperatura ambiente, por ejemplo hasta aproximadamente 20 a aproximadamente 25°C y mantenerlo en condiciones anhidras, preferiblemente con agitación, para las ulteriores etapas del procedimiento.

- 25 En la etapa c) se hace reaccionar el reactivo de Grignard resultante con una suspensión de paraformaldehído o trioxano en THF para obtener el compuesto de fórmula (III) dibujado a continuación.



- 30 Se prefiere un exceso de paraformaldehído o trioxano en comparación con un compuesto de fórmula (II), siendo particularmente preferible un exceso de paraformaldehído o trioxano de aproximadamente 1,1 veces a aproximadamente 50 veces, y un exceso de aproximadamente 5 veces a aproximadamente 50 veces.

El reactivo más preferido es paraformaldehído.

En una realización de la presente invención, la reacción del reactivo de Grignard con paraformaldehído o trioxano, preferiblemente con paraformaldehído, se lleva a cabo a una temperatura por debajo de la temperatura ambiente, preferiblemente por debajo de 10°C, en condiciones agitadas.

- 35 Una opción consiste en añadir lentamente el reactivo de Grignard a paraformaldehído o trioxano, opcionalmente con agitación, para permitir una mezcladura rápida y homogénea de la disolución de reacción.

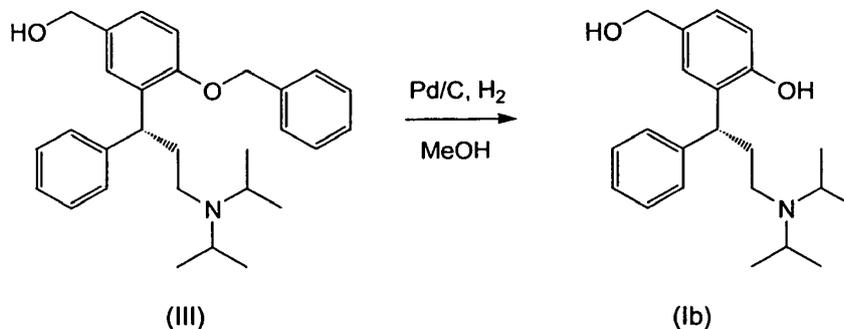
Otra opción consiste en añadir el paraformaldehído o trioxano al reactivo de Grignard, opcionalmente con agitación, a temperatura ambiente hasta que la reacción se complete.

- 40 La etapa c) se completa desactivando la mezcla de reacción con un agente desactivante adecuado. Un agente desactivante preferido es cloruro amónico acuoso, aunque se pueden utilizar otros agentes desactivantes conocidos por los especialistas en la técnica, entre ellos acetato de etilo acuoso, cloruro sódico acuoso o disolución acuosa de ácido clorhídrico.

Posteriormente se puede realizar un cambio de disolvente del disolvente de Grignard (por ejemplo tolueno y/o THF) a un disolvente adecuado para la hidrogenación (por ejemplo metanol).

Después de la formación del compuesto de fórmula (III), una opción es hacer reaccionar ulteriormente el compuesto de fórmula (III) para obtener un compuesto de fórmula (I). Esto se puede conseguir, por ejemplo, de la manera siguiente:

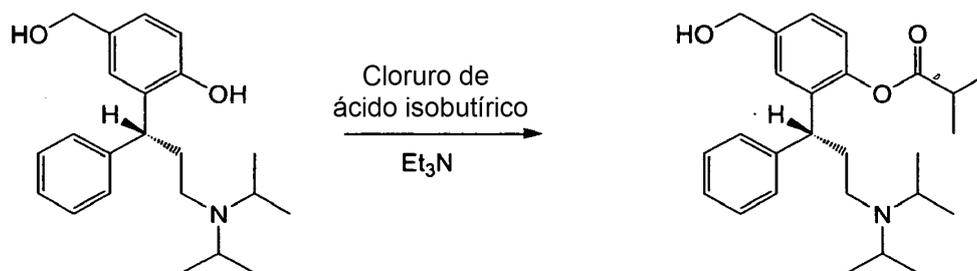
d) desbencilando el alcohol protegido, para formar el metabolito activo antes mencionado.



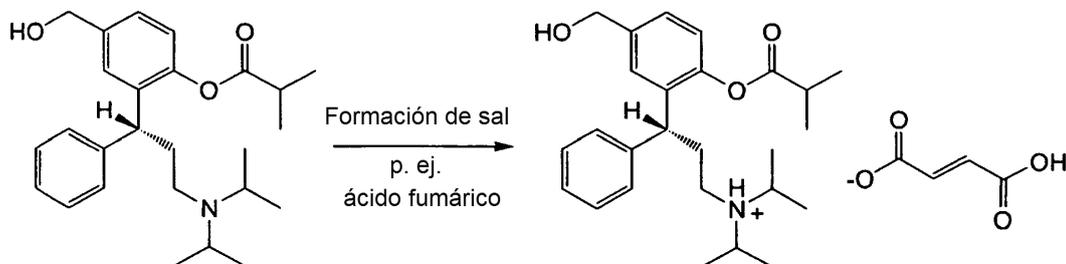
5

Otra opción es convertir el metabolito activo en un éster del mismo tal como fesoterodina o una sal de fesoterodina, preferiblemente la sal de hidrogenofumarato de fesoterodina, mediante:

e) monoacilación fenólica, y



10 f) formación de sal



Se describen ejemplos de las etapas d) a f) en, por ejemplo, el documento US 6,858,650.

La formación de otros monoésteres fenólicos del metabolito activo es posible mediante el empleo de otros haluros de ácido orgánicos en la etapa e) del esquema precedente.

15 Después, el compuesto final (I) (monoésteres fenólicos del metabolito activo, entre ellos fesoterodina (Ia) o sales farmacéuticamente aceptables de la misma), y sales del mismo, se pueden formular de una manera conocida para obtener un medicamento que puede ser útil, por ejemplo, para la administración por vía oral, parenteral o transdérmica.

20 La presente descripción se ilustra adicionalmente mediante los siguientes ejemplos no exhaustivos. Los ejemplos no pretenden limitar el alcance de esta descripción tal como se define en las reivindicaciones que siguen. El compuesto de partida de fórmula (II) se puede preparar de una manera conocida, por ejemplo tal como se describe en la Parte Experimental del documento US 6,713,464.

Ejemplos

Ejemplo 1

Preparación de R-(-)-4-benciloxi-3-(3-diisopropilamino-1-fenilpropil)-fenil metanol de fórmula (III)

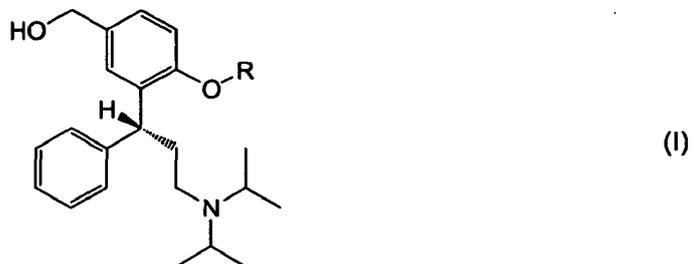
5 (a) Estequiometría MeMgCl:Mg: R-(-)-[3-(2-benciloxi-5-bromofenil)-3-fenilpropil]-diisopropilamina (fórmula II) = 1:5:1:5:1,0

10 Se cargaron virutas de magnesio (2,25 g, 0,09 mol) y THF (150 ml) en un matraz de fondo redondo de 500 ml al que se habían acoplado un agitador, embudo de adición, termómetro, entrada de nitrógeno y aparato de destilación. Se purgó con nitrógeno el sistema y se destiló la mezcla hasta un volumen deseado de 100 ml. Se enfrió hasta 30°C a 35°C el contenido del matraz en una atmósfera de nitrógeno y se añadió cloruro de metilmagnesio (30,4 ml, 0,09 mol) al matraz por medio de una jeringa. Se dejó envejecer la mezcla a 30 °C durante 1 hora. Se calentó a reflujo la mezcla y se añadió gota a gota la disolución toluénica de R-(-)[3-(2-benciloxi-5-bromofenil)-3-fenilpropil]-diisopropilamina (fórmula (II)) (50 ml, 0,06 mol) por medio de un embudo igualador de presiones a la mezcla de reacción. Se agitó la reacción durante 3 horas, tras de las cuales el análisis indicó que la reacción se había completado (HPLC). Se cargaron paraformaldehído (9,05 g, 0,30 mol) y THF (200 ml) en un matraz de fondo redondo de 500 ml al que se habían acoplado un agitador, embudo de adición, termómetro, entrada de nitrógeno y aparato de destilación.

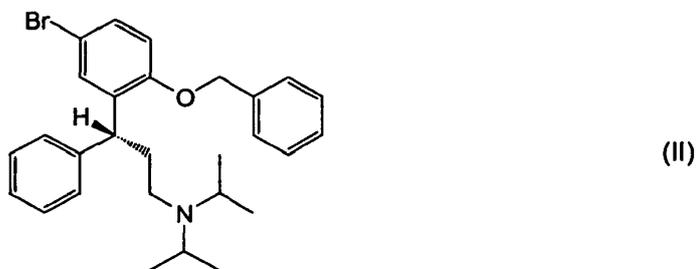
20 Se purgó con nitrógeno el sistema y se destiló la mezcla hasta un volumen deseado de 100 ml. Se enfrió la mezcla hasta 0°C a 5°C. Se añadió la disolución de reacción a la disolución de paraformaldehído y THF utilizando una jeringa y manteniendo la temperatura por debajo de 10°C, con agitación. Se agitó durante al menos 1 hora la mezcla resultante. Se añadió a la mezcla de reacción cloruro amónico al 10% (75 ml) y se agitó durante 2 horas. Se transfirió la mezcla bifásica a un embudo de decantación, se separó la capa acuosa inferior y se lavó con agua (2 x 100 ml) la capa orgánica. Se secaron azeotrópicamente las capas orgánicas combinadas utilizando un aparato Dean-Stark. Al concentrar bajo vacío se aisló el producto oleoso. Se disolvió en metanol (400 ml) el producto y a la disolución resultante se añadieron 3,0 g de paladio sobre carbono al 5% peso/peso (con 50% peso/peso de agua). Se cargó la mezcla en un matraz de hidrogenación de 2 litros. Después se agitó la mezcla a 20 a 25°C durante 25 6 horas bajo una presión de hidrógeno de 3,45 - 3,79 bar. Se añadió la mezcla de reacción desde el reactor a un matraz de 1 litro que contenía 40 ml de tolueno, y se lavó el reactor con metanol (60 ml). Las mezcla combinadas se filtraron a través de un lecho de Celite. El lecho filtrante se lavó con metanol (60 ml). Se transfirieron los filtrados combinados a un matraz de 2 L equipado con un agitador, termómetro y aparato de destilación. Se separó por 30 destilación a vacío el disolvente, mientras se mantenía una temperatura de la masa por debajo de 25°C, hasta que se obtuvo un volumen de residuo de 60 a 90 ml. Se añadió tolueno (450 ml) a la disolución concentrada. Se aplicó nuevamente vacío y se volvió a concentrar por destilación el conjunto hasta un volumen de 146 a 180 ml mientras se mantenía una temperatura de la masa inferior a 25°C. Después se continuó concentrando por destilación el conjunto hasta que se obtuvo un volumen de residuo de 46 a 60 ml, mientras se mantenía una temperatura de la masa por 35 debajo de 45°C. Se añadió tolueno (250 ml) y se concentró por destilación el conjunto hasta 25 ml a 30 ml. Se dejó enfriar la mezcla hasta 20 a 25°C y que envejeciese durante una noche. Se filtró el R-(-)-4-benciloxi-3-(3-diisopropilamino-1-fenilpropil)-fenil metanol (fórmula (III)) cristalino resultante, se lavó con tolueno (40 ml) y se secó bajo vacío a 40°C.

REIVINDICACIONES

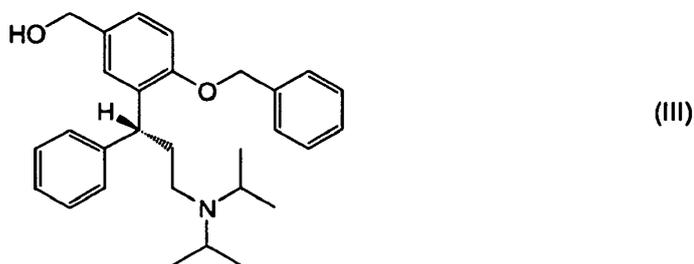
1. Un procedimiento para preparar un compuesto de fórmula (I)



5 en donde R es hidrógeno, un grupo formilo, un grupo alquil(C₁-C₆)-carbonilo lineal, ramificado o cíclico, o un grupo fenilcarbonilo, o una sal del mismo, caracterizado por las etapas de
a) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (II)

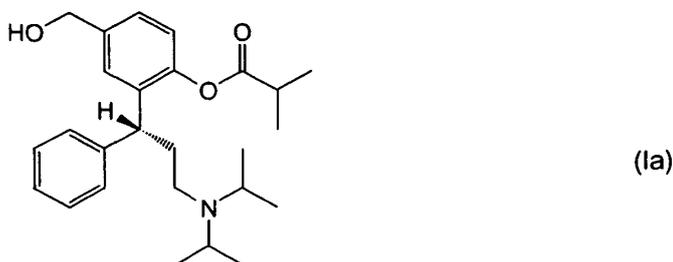


10 con una mezcla de Mg y un iniciador de Grignard de la fórmula R¹MgX ó R¹MgX/LiCl, en donde R¹ representa alquilo C₁-C₁₂, alqueno C₂-C₆, alquino C₂-C₆, fenilo o fenil-alquilo(C₁-C₆) sustituido o sin sustituir, en donde dicho fenilo está opcionalmente sustituido, preferiblemente con alquilo(C₁-C₆), alcoxi(C₁-C₆) ó CF₃, y en donde X se selecciona de bromuro, cloruro y yoduro, en un disolvente para formar un reactivo de Grignard,
b) opcionalmente reducir la temperatura del reactivo de Grignard a una temperatura por debajo de la temperatura de la etapa a) y
15 c) hacer reaccionar el reactivo de Grignard con paraformaldehído o trioxano para obtener un compuesto de fórmula (III)



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

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



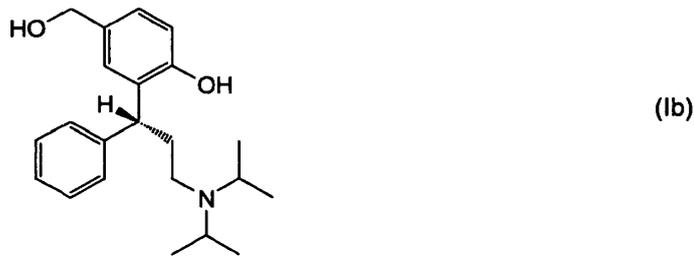
o una sal de la misma.

- 5 3. El procedimiento según la reivindicación 2 en donde la sal de fesoterodina es el hidrogenofumarato.
4. El procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde el iniciador de Grignard se selecciona de un grupo de compuestos de fórmula general R^1MgX ó $R^1MgX/LiCl$, en donde R^1 se selecciona de alquilo C_1-C_6 , vinilo, alilo, propenilo, etinilo, fenilo y bencilo, y es preferiblemente alquilo C_1-C_4 , y en donde X se selecciona de bromuro, cloruro y yoduro.
- 10 5. El procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde el iniciador de Grignard se selecciona del grupo consistente en $MeMgCl$, $MeMgCl/LiCl$, $t-BuMgCl/LiCl$ e $iPrMgCl/LiCl$.
6. El procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde el iniciador de Grignard es $MeMgCl$.
- 15 7. El procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, caracterizado porque en la etapa c) se emplea paraformaldehído en un exceso molar de 1,1 veces a 50 veces en comparación con el compuesto de fórmula (II).
8. El procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, caracterizado porque en la etapa c) se emplea un disolvente, preferiblemente THF.
- 20 9. El procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde la etapa c) de reacción es seguido de la desactivación de la mezcla con un reactivo adecuado.
10. El procedimiento según la reivindicación 9 en donde el reactivo es NH_4Cl acuoso.
11. El procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, caracterizado porque en la etapa c) se hace reaccionar paraformaldehído con el reactivo de Grignard para obtener un compuesto de fórmula (III).
- 25 12. El procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde la proporción molar de dicho iniciador de Grignard con respecto a Mg se sitúa entre 1:2 y 2:1, y la proporción molar de dicho iniciador de Grignard con respecto al compuesto de fórmula (II) se sitúa entre 1:1 y 2:1.
13. El procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde la proporción molar de un $MeMgCl$ con respecto a Mg se sitúa entre 1:2 y 2:1, y la proporción molar de un $MeMgCl$ con respecto al compuesto de fórmula (II) se sitúa entre 1:1 y 2:1.
- 30 14. El procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, caracterizado porque la etapa a) se lleva a cabo
a1) disolviendo el compuesto de fórmula (II) en un disolvente adecuado para formar una disolución, y
a2) añadiendo dicha disolución a dicho iniciador de Grignard y Mg en un disolvente adecuado.
- 35 15. El procedimiento según la reivindicación 14, en donde el disolvente de la etapa a1) utilizado para disolver el compuesto de fórmula (II) es tolueno y el disolvente de la etapa a2) es THF.
16. El procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 13 a 15, en donde
- en la etapa a1) se disuelve en tolueno el compuesto de fórmula (II),
- en la etapa a2) se añade dicha disolución a $MeMgCl$ y Mg en THF y se agita hasta que se completa la reacción,
40 - en la etapa b) se mantiene con agitación la mezcla tal como se ha obtenido en la etapa a2),
- en la etapa c) se añade la mezcla a paraformaldehído en THF, seguido de la adición de un reactivo desactivante adecuado, preferiblemente NH_4Cl acuoso.
17. El procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, caracterizado porque la temperatura de reacción de la etapa a) se sitúa entre 40 y 50°C.

18. El procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde la temperatura de reacción de la etapa b) se reduce a una temperatura entre 20 y 25°C.

19. El procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, caracterizado porque la temperatura de reacción de la etapa c) se sitúa por debajo de 10 °C.

- 5 20. El procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, caracterizado porque la etapa c) es seguido por una etapa de desbencilación para obtener un compuesto de fórmula (Ib)



21. El procedimiento según la reivindicación 20, caracterizado porque la etapa de desbencilación se lleva a cabo con Pd/C, H₂ en un disolvente adecuado.

- 10 22. El procedimiento según la reivindicación 21, caracterizado porque el disolvente es metanol.

23. Un procedimiento para preparar una composición farmacéutica que contiene hidrogenofumarato de fesoterodina, que comprende las etapas de

(i) preparar hidrogenofumarato de fesoterodina mediante un procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, y

- 15 (ii) formular el hidrogenofumarato de fesoterodina así obtenido de una manera conocida para obtener una composición farmacéutica.