

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 456 866**

51 Int. Cl.:

C07C 229/38 (2006.01)

C07C 213/08 (2006.01)

C07C 219/28 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **27.07.2009** **E 09382123 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **08.01.2014** **EP 2281801**

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

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
23.04.2014

73 Titular/es:

CRYSTAL PHARMA, S.A.U. (100.0%)
Parque Tecnológico de Boecillo, Parcela 105A
47151 Boecillo - Valladolid , ES

72 Inventor/es:

LORENTE BONDE-LARSEN, ANTONIO;
MARTÍN PASCUAL, PABLO;
LADERAS MUÑOZ, MARIO y
GUTIÉRREZ FUENTES, LUIS GERARDO

74 Agente/Representante:

ARIAS SANZ, Juan

ES 2 456 866 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 obtención de 3,3-difenilpropilaminas

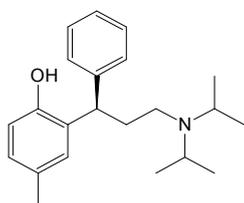
Campo de la invención

- 5 La invención se refiere a un procedimiento para la obtención de 3,3-difenil-propilaminas, en particular Fesoterodina, así como sus enantiómeros, solvatos y sales.

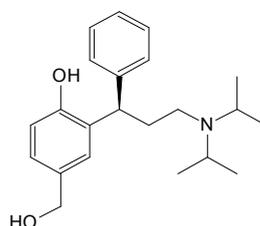
Antecedentes de la invención

- 10 Se conocen 3,3-difenilpropilaminas que actúan como antagonistas de los receptores muscarínicos y son útiles en el tratamiento de la incontinencia urinaria y de otros síntomas de hiperactividad de la vejiga urinaria. Entre dichos compuestos se encuentra la *N,N*-diisopropil-3-(2-hidroxi-5-metilfenil)-3-fenilpropilamina, cuyo enantiómero (*R*) es conocido como Tolterodina.

Otro compuesto de estructura similar es la 5-hidroximetil tolterodina, que constituye el metabolito principal de la Tolterodina (Nilvebrant et al. *Pharmacol. Toxicol*, **1997**, 81(4), 169-172), un potente antagonista del receptor muscarínico (WO 94/11337).

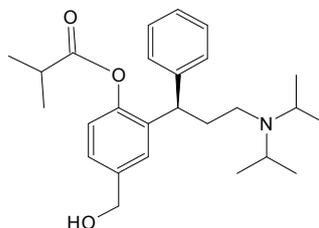


Tolterodina



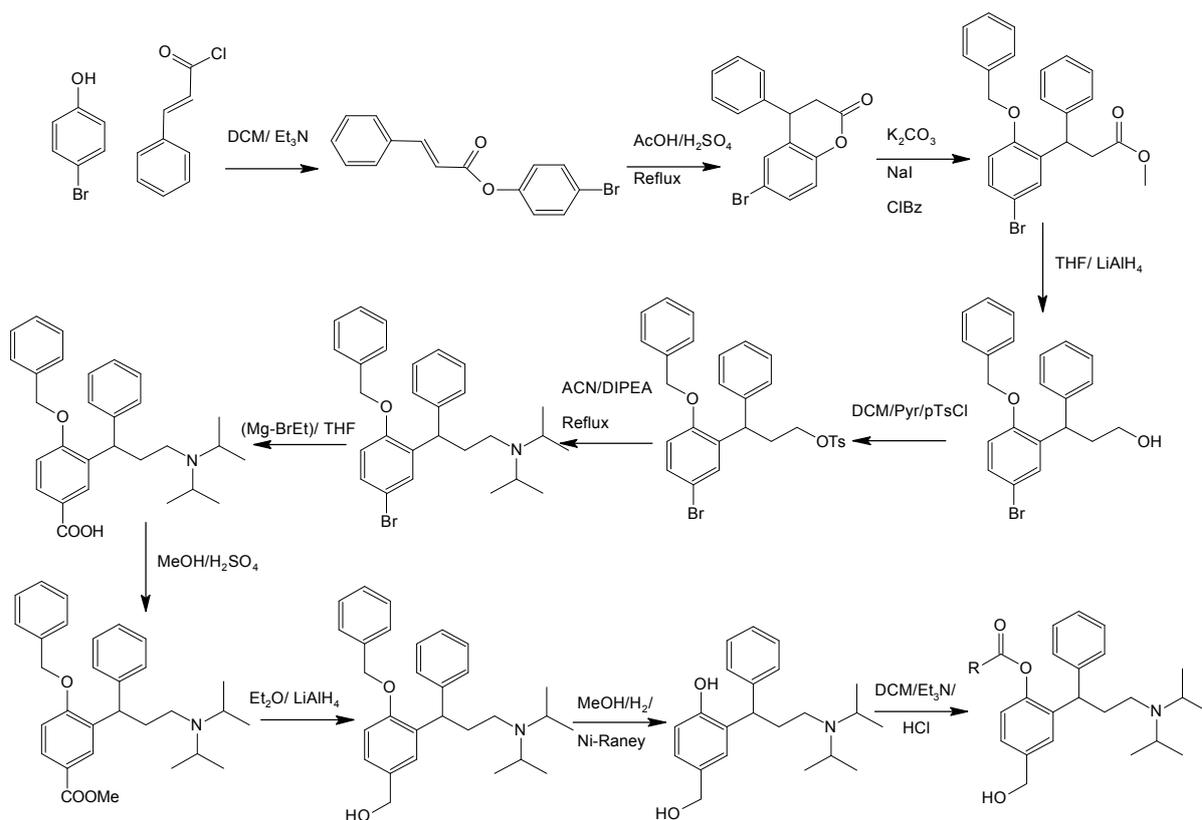
5-hidroximetil Tolterodina

- 15 WO 99/058478 describe la utilidad terapéutica de ésteres fenólicos de dicho metabolito principal de Tolterodina, especialmente del éster 2-((*R*)-3-*N,N*-diisopropilamino-1-fenilpropil)-4-(hidroximetil)fenilo del ácido isobutírico, conocido como Fesoterodina. Dicho documento describe también la formación de sus sales, en particular, la formación de la Fesoterodina fumarato.



Fesoterodina

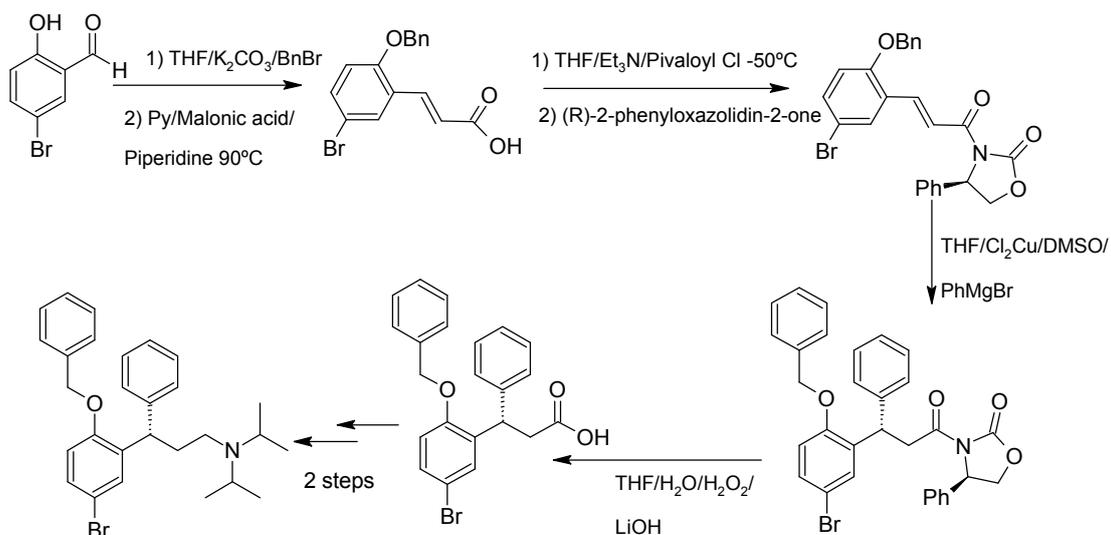
- 20 Entre los procedimientos sintéticos descritos en el documento WO 94/11337 para la síntesis de Fesoterodina se encuentra el representado en el Esquema de Reacción 1. Dicho procedimiento comprende la formación de un intermedio dihidrocomarina por acoplamiento en medio ácido, transformación que transcurre con un rendimiento bajo; posteriormente tiene lugar la introducción del grupo hidroximetilo mediante reacción de un bromo derivado con un magnesiano, seguido de reducción hasta hidroxilo:



Esquema de Reacción 1

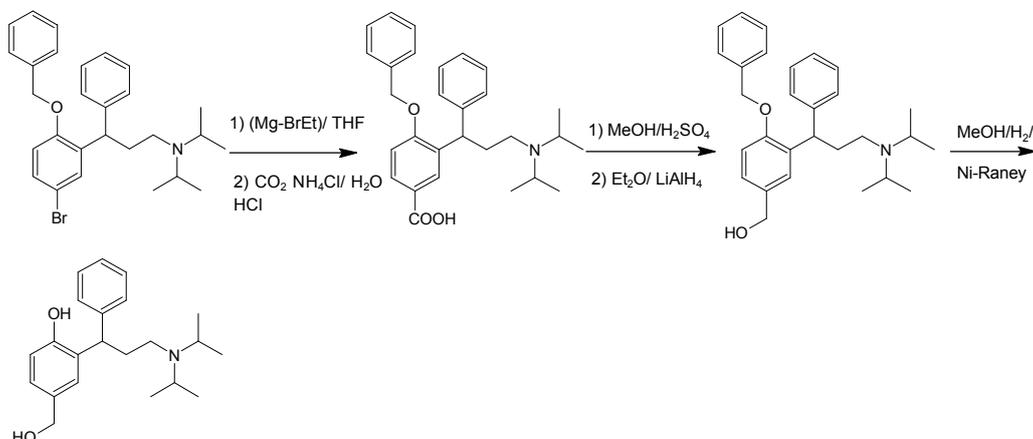
El procedimiento anterior presenta numerosos inconvenientes, ya que es una síntesis larga y costosa, que además utiliza reactivos de difícil manejo como magnesianos y Ni-Raney.

- 5 Un procedimiento alternativo para la obtención de Fesoterodina se describe en la solicitud de patente WO 99/58478, como se muestra en los Esquemas de Reacción 2 y 3. Dicho procedimiento comprende la formación de una amida quiral, sobre la que se adiciona un magnesiano de fenilo para dar lugar, después de la hidrólisis del grupo amida, a un derivado quiral del ácido difenil propanoico, que mediante la formación de una amida terciaria y posterior reducción da lugar al intermedio 3,3-difenilpropilamino derivado (Esquema de Reacción 2).



Esquema de Reacción 2

La conversión del bromo derivado en el grupo hidroximetilo se realiza a través de un proceso de metalación, carbonatación y posterior reducción del grupo carboxilo obtenido. Finalmente, la desprotección del fenol por hidrogenación del grupo bencilo y su posterior esterificación dan lugar a la Fesoterodina (Esquema de Reacción 3).



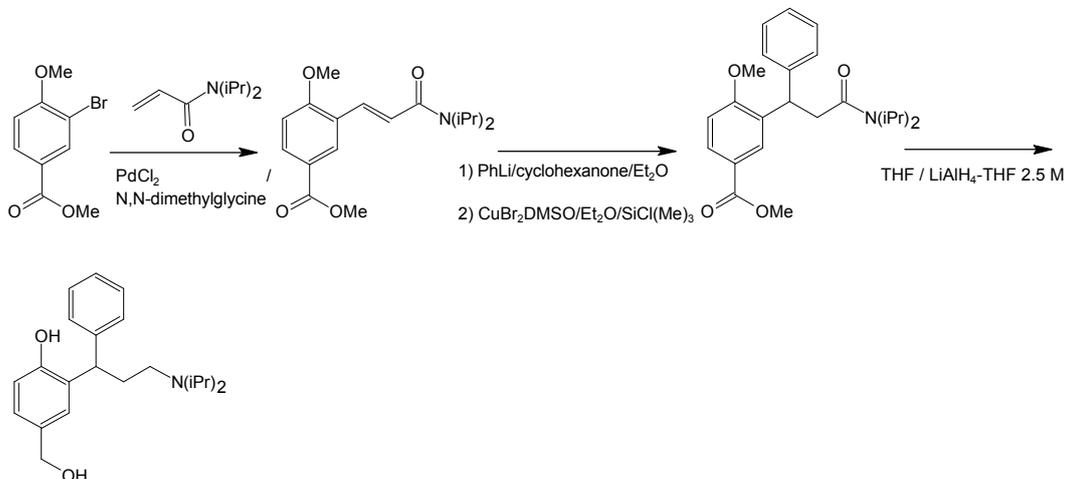
5

Esquema de Reacción 3

Esta síntesis de nuevo utiliza un gran número de pasos sintéticos y emplea reactivos quirales, que suelen tener elevados precios, de modo que el procedimiento es difícilmente aplicable de manera industrial.

10

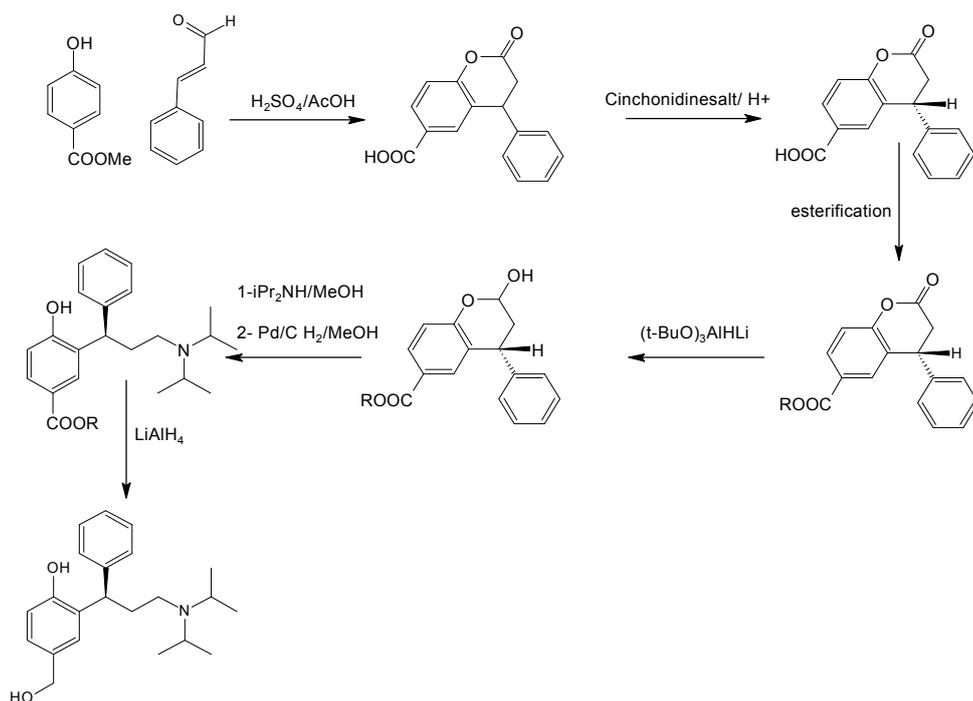
En esta misma solicitud de patente WO 99/58478, también se describe una síntesis que presenta menos pasos de reacción para llegar a la Fesoterodina. El procedimiento comprende una reacción de Heck y la adición de fenil-Li en una adición tipo Michael. Sin embargo, el 2-bromoanisol derivado constituye una materia prima no muy accesible, siendo necesaria además la utilización de reactivos de Pd que dificultan su industrialización. Adicionalmente, el proceso global tiene rendimientos bajos o moderados (Esquema de Reacción 4).



Esquema de Reacción 4

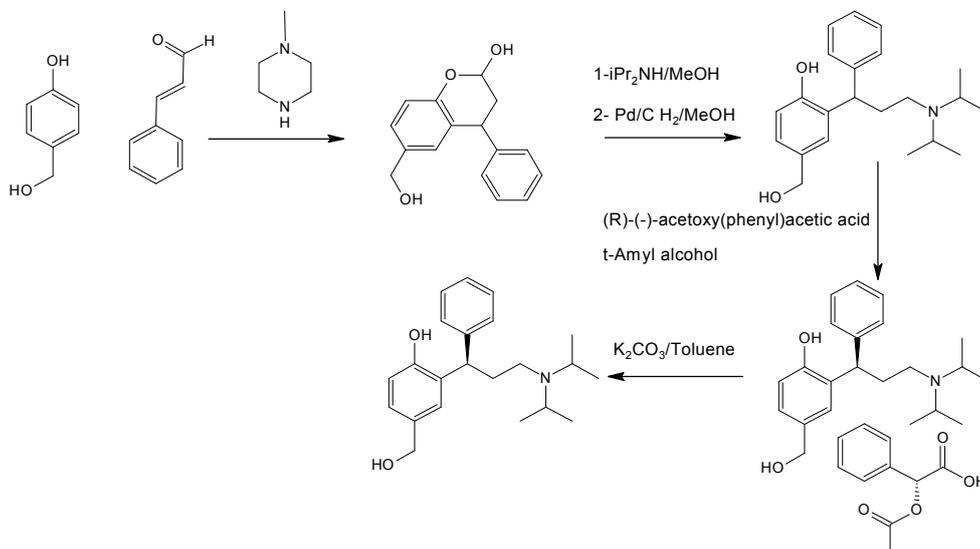
15 Una aproximación diferente se describe en la patente europea EP 1289929 B1, mediante una ruta sintética en la que se realiza inicialmente un acoplamiento en medio ácido formando una dihidrocurarina como intermedio racémico. A continuación, dicho intermedio se somete a un proceso de resolución estereoselectiva para obtener el enantiómero adecuado. Posteriormente, éste se reduce a un lactol derivado, en el que se introduce una diisovalquilamina mediante una aminación reductora. Aunque el proceso es más corto, siguen requiriéndose muchos pasos de síntesis. Por otra parte, el empleo del *tert*-butóxido de aluminio como agente reductor constituye un importante problema de toxicidad y coste añadido al proceso (Esquema de Reacción 5).

20



Esquema de Reacción 5

5 WO 2007/138440 describe una ruta de síntesis a través de la formación de un intermedio dihidrocumarina, mediante una reacción que necesita condiciones de reflujo en tolueno y tolueno/clorhídrico durante largos periodos de tiempo y con un rendimiento bajo (Esquema de Reacción 6).



Esquema de Reacción 6

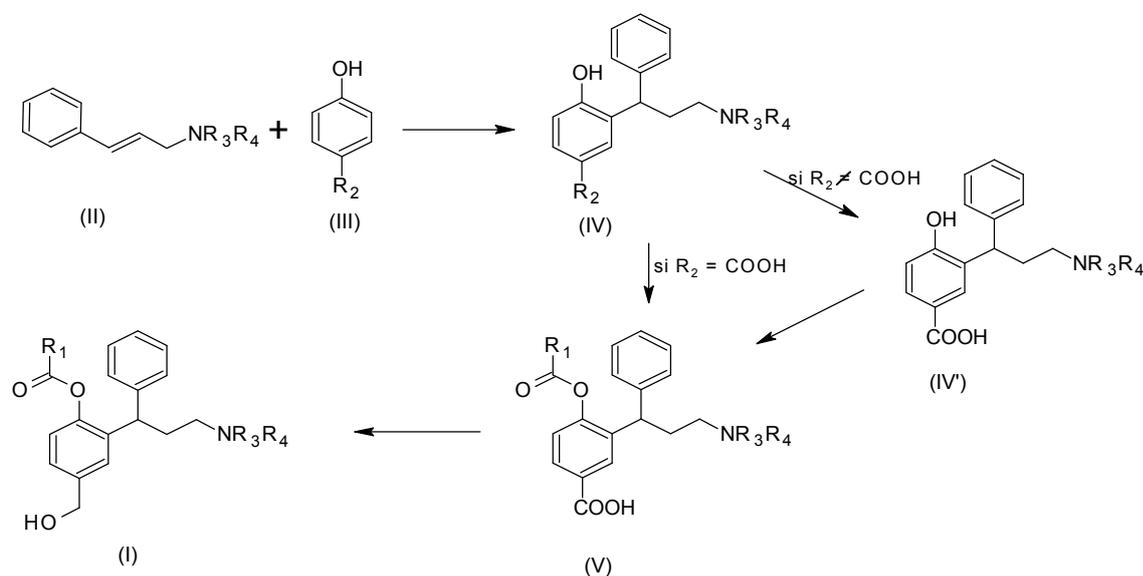
10 Existe, por tanto, la necesidad de solucionar los problemas asociados con los procedimientos pertenecientes al estado de la técnica y proporcionar un procedimiento alternativo para la obtención de Fesoterodina y análogos de 3,3-difenilpropilaminas que mejore la síntesis del proceso empleando reactivos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

Sumario de la invención

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

La solución proporcionada por la presente invención se basa en que los inventores han observado que es posible, sorprendentemente, obtener de forma eficiente 3,3-difenilpropilaminas de fórmula general (I) (definidas más adelante), sus enantiómeros, solvatos o sales, mediante reducción quimioselectiva del grupo ácido frente al grupo éster en compuestos de fórmula general (V) (definidos más adelante). Además, la obtención de dichos compuestos de fórmula general (V) se puede llevar a cabo convenientemente mediante una reacción de esterificación.

Asimismo, la presente invención también proporciona un procedimiento para la obtención de 3,3-difenilpropilaminas de fórmula general (I) (definidas más adelante), sus enantiómeros, solvatos o sales, a partir de productos comerciales o fácilmente accesibles, que comprende: en primer lugar, una reacción de sustitución electrófila aromática de tipo Friedel-Crafts entre un compuesto de fórmula general (II) (definido más adelante) con un compuesto de fórmula general (III) (definido más adelante), con lo que se obtiene un compuesto de fórmula general (IV) (definido más adelante); si es necesario, hidrolizar el compuesto de fórmula general (IV) para dar el ácido de fórmula general (IV') (definido más adelante); a continuación, someter el compuesto de obtenido en el paso anterior a una reacción de esterificación del grupo hidroxilo para dar lugar al compuesto de fórmula general (V); y finalmente, someter el compuesto de fórmula general (V) a una reducción quimioselectiva para dar el compuesto de fórmula general (I), entre los que se incluye la Fesoterodina. Las transformaciones anteriormente indicadas se muestran en el Esquema de Reacción 7.



Esquema de Reacción 7

donde

20 R_1 es alquilo C_1-C_8 ;

R_2 se selecciona entre CN, COOR_5 y CONR_6R_7 ; donde

R_5 se selecciona entre H, Cl y alquilo C_1-C_8 ; y

R_6 y R_7 , independientemente entre sí, se seleccionan entre H y alquilo C_1-C_8 ;

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

En conjunto, un procedimiento como el proporcionado por la presente invención presenta la ventaja de que reduce considerablemente el número de etapas sintéticas con respecto a los procedimientos del estado de la técnica, a la vez que se consiguen altos rendimientos con pasos muy simples. Asimismo, dicho procedimiento no es tóxico y permite partir de reactivos baratos y no peligrosos, proporcionando 3,3-difenilpropilaminas, y, en particular, Fesoterodina, con buen rendimiento y calidad farmacéutica. Todo ello contribuye a reducir el coste global del procedimiento, lo que hace que el mismo resulte interesante comercialmente y permita su puesta en práctica a nivel industrial.

Por tanto, en un aspecto, la invención se relaciona con un procedimiento para la obtención de 3,3-difenilpropilaminas de fórmula general (I), sus enantiómeros, solvatos o sales, que comprende someter un compuesto de fórmula general (V) a una reducción quimioselectiva del grupo ácido frente al grupo éster. En una realización particular preferida, dicho procedimiento se dirige a la obtención de Fesoteradina.

En otro aspecto, la invención se relaciona con un procedimiento para la obtención de 3,3-difenilpropilaminas de fórmula general (I) (definidas más adelante), sus enantiómeros, solvatos o sales, a partir de dichos compuestos de fórmula general (II) y (III) (definidos más adelante), tal como se ha mencionado previamente.

- 5 En otro aspecto adicional, la invención se relaciona con los compuestos de fórmula general (V), sus enantiómeros, solvatos o sales, útiles en la obtención de 3,3-difenilpropilaminas de fórmula general (I). En una realización preferida, la invención se relaciona con los compuestos de fórmula (Va) (definida más adelante), sus enantiómeros, solvatos o sales, particularmente útiles en la obtención de Fesoteradina.

Descripción detallada de la invención

Definiciones

- 10 Tal como aquí se utiliza, el término "alquilo C₁-C₈" se refiere a un radical derivado de un alcano, lineal o ramificado, de 1 a 8 átomos de carbono, por ejemplo, metilo, etilo, propilo, butilo, isopropilo, isobutilo, etc.

- 15 La invención también proporciona "sales" de los compuestos descritos en la presente descripción. A modo ilustrativo, dichas sales pueden ser sales de adición de ácido, sales de adición de base o sales metálicas, y se pueden sintetizar a partir de los compuestos parentales que contengan un resto básico o ácido mediante procedimientos químicos convencionales conocidos por los técnicos en la materia. Generalmente, tales sales se preparan, por ejemplo, haciendo reaccionar la formas ácido o base libre de dichos compuestos con una cantidad estequiométrica de la base o el ácido apropiado en agua o en un disolvente orgánico o en una mezcla de los dos. Generalmente, se prefieren medios no acuosos tales como éter, acetato de etilo, etanol, acetona, isopropanol o acetonitrilo. Ejemplos ilustrativos de dichas sales de adición de ácido incluyen sales de adición de ácidos inorgánicos tales como, por ejemplo, clorhidrato, bromhidrato, yodohidrato, sulfato, nitrato, fosfato, etc., sales de adición de ácidos orgánicos tales como, por ejemplo, acetato, maleato, fumarato, citrato, oxalato, succinato, tartrato, malato, mandelato, metanosulfonato, *p*-toluensulfonato, camforsulfonato, etc. Ejemplos ilustrativos de sales de adición de base incluyen sales de bases inorgánicas tales como, por ejemplo, sales de amonio y sales de bases orgánicas tales como, por ejemplo, etilendiamina, etanolamina, *N,N*-dialquilenetanolamina, trietanolamina, glutamina, sales básicas de aminoácidos, etc. Ejemplos ilustrativos de sales metálicas incluyen, por ejemplo, sales de sodio, potasio, calcio, magnesio, aluminio y litio.

Las sales pueden ser farmacéuticamente aceptables o no. Las sales que no son farmacéuticamente aceptables pueden ser utilizadas como medios para obtener sales farmacéuticamente aceptables.

- 30 Asimismo, los compuestos descritos en la presente descripción se pueden obtener en forma de base o ácido libre o, alternativamente, en forma de sal. En ambos casos pueden obtenerse en forma cristalina, tanto como compuestos libres o como solvatos (e.g., hidratos, alcoholatos, etc.), quedando ambas formas incluidas dentro del ámbito de la presente invención. Los métodos de solvatación son generalmente conocidos en el estado de la técnica.

- 35 Unos compuestos son "estereoisómeros" cuando están formados por los mismos átomos unidos por la misma secuencia de enlaces, pero con diferentes estructuras tridimensionales que no son intercambiables, como por ejemplo, enantiómeros o diastereoisómeros.

- 40 Como puede apreciarse en el esquema anterior, los compuestos de fórmulas generales (IV), (IV'), (V), (Va) y (I) comprenden al menos un centro asimétrico, y, por lo tanto, pueden dar lugar a enantiómeros con la configuración espacial (*R*) o (*S*). Todos los enantiómeros individuales de dichos compuestos así como sus mezclas, e.g., sus mezclas racémicas, quedan incluidos dentro del ámbito de la presente invención. Dichos enantiómeros individuales pueden separarse mediante técnicas convencionales. Aunque la invención puede transcurrir utilizando mezclas de enantiómeros de dichos compuestos de fórmulas generales (IV), (IV'), (V), (Va) y (I), por ejemplo, sus mezclas racémicas, en la práctica se prefiere obtener un único enantiómero de fórmula (I). Por tanto, el procedimiento comprende de manera preferida una separación de enantiómeros a partir de una mezcla de los mismos; dicha separación puede tener lugar en cualquiera de los intermedios del procedimiento (compuestos de fórmulas generales (IV), (IV'), (V) o (Va)) o bien sobre el producto final (compuestos de fórmula general (I)).

- 45 Asimismo, en función de los sustituyentes, los compuestos de fórmulas generales (IV), (IV'), (V), (Va) y (I) pueden presentar más de un centro asimétrico, y, por tanto, pueden dar lugar a diastereoisómeros. Todos los diastereoisómeros individuales de dichos compuestos así como sus mezclas, e.g., sus mezclas racémicas, quedan incluidos dentro del ámbito de la presente invención. Los diastereoisómeros individuales pueden separarse mediante técnicas convencionales.

- 50 El término "farmacéuticamente aceptable" se refiere a que las entidades moleculares y composiciones son fisiológicamente tolerables y normalmente no producen una reacción alérgica o adversa similar, tal como malestar gástrico, mareos y similares, cuando se administran a un ser humano. Preferentemente, tal como se usa en esta descripción, el término "farmacéuticamente aceptable" significa aprobado por una agencia reguladora del gobierno o listado en la farmacopea de los EE.UU. u otra farmacopea reconocida de manera general para su uso en animales, y más particularmente en humanos. Las sales farmacéuticamente aceptables pueden ser obtenidas a partir de sales que no sean farmacéuticamente aceptables.

A menos que se indique lo contrario, los compuestos de la invención también incluyen compuestos que difieren en la presencia de uno o más átomos isotópicamente enriquecidos. A modo ilustrativo, compuestos que tienen las estructuras aquí definidas, a excepción de la sustitución de al menos un hidrógeno por un deuterio o por tritio, o la sustitución de al menos un carbono por un carbono enriquecido en ^{13}C o ^{14}C , o al menos un nitrógeno por un nitrógeno enriquecido en ^{15}N , están dentro del alcance de esta invención.

Obtención de un compuesto de fórmula general (IV)

Los compuestos de fórmula general (II) pueden obtenerse fácilmente siguiendo el ejemplo 1 de la solicitud WO 2007/017544 o por métodos descritos en el estado de la técnica tales como: *Chemistry Letters*, **1995**, 1121-2; *Organic Chemistry and Biochemistry*, **1995**, 40 (3), 190-5 y *Tetrahedron*, **2000**, 56, 4893-4905.

10 Los compuestos de fórmula general (III) son conocidos y están disponibles comercialmente.

La reacción de la propilfenilamina de fórmula general (II) con el hidrocarburo aromático disustituido de fórmula general (III) constituye una reacción de sustitución electrófila de la posición orto del anillo aromático presente en el compuesto de fórmula (III), de tipo Friedel-Crafts, y se lleva a cabo en un medio de reacción que comprende un ácido que actúa como catalizador de dicha reacción de sustitución electrófila aromática de tipo Friedel-Crafts. 15 Prácticamente cualquier tipo de ácido puede ser utilizado. En general, esta reacción transcurre con un alto rendimiento, típicamente comprendido entre 70% y 90%, contribuyendo de este modo al elevado rendimiento global del procedimiento de obtención del compuesto de fórmula (I) proporcionado por esta invención cuando se lleva a cabo a partir de dichos compuestos de fórmulas generales (II) y (III).

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

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

30 En otra realización particular, el medio de reacción comprende uno o más ácidos inorgánicos y uno o más ácidos orgánicos. En una realización más particular, el medio de reacción comprende un ácido inorgánico seleccionado del grupo formado por ácido bromhídrico, ácido perclórico, ácido sulfúrico, ácido clorhídrico, ácido fosfórico y mezclas de los mismos, y un ácido orgánico, tal como, por ejemplo, ácido acético, trifluoroacético, metansulfónico, etc., y sus mezclas.

La reacción se lleva a cabo en un medio de reacción apropiado. En una realización particular, dicho medio de reacción comprende, además del ácido que actúa como catalizador, un disolvente, por ejemplo, ácido acético o un alcohol, tal como un alcohol de 1 a 5 átomos de carbono.

35 En una realización particular, el medio de reacción comprende ácido acético como disolvente y ácido sulfúrico como catalizador. En otra realización particular, el medio de reacción comprende un alcohol como disolvente, e.g., etanol o isopropanol, y ácido sulfúrico como catalizador.

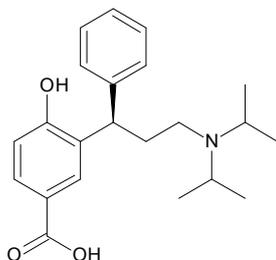
La reacción de sustitución electrófila aromática entre el compuesto de fórmula general (II) y el compuesto de fórmula general (III) se puede llevar a cabo en distintas condiciones.

40 Así, en una realización particular, la reacción de sustitución electrófila aromática entre los compuestos de fórmulas generales (II) y (III) se lleva a cabo utilizando entre 1 y 6 equivalentes del compuesto de fórmula general (III) por equivalente de compuesto de fórmula general (II), en un medio de reacción que comprende un ácido inorgánico, por ejemplo, ácido perclórico, sulfúrico, clorhídrico, fosfórico o mezclas de los mismos, preferentemente ácido sulfúrico, a una temperatura comprendida entre 80°C y la temperatura de reflujo, preferentemente a la temperatura de reflujo, en presencia de un disolvente, por ejemplo, un alcohol (e.g., etanol o isopropanol), o preferentemente, ácido acético.

45 En otra realización particular, la reacción de sustitución electrófila aromática entre los compuestos de fórmulas generales (II) y (III) se lleva a cabo utilizando entre 1 y 6 equivalentes del compuesto de fórmula general (III) por equivalente de compuesto de fórmula general (II), y un ácido orgánico, por ejemplo, ácido *p*-toluensulfónico, ácido metansulfónico, ácido trifluorometansulfónico, etc., preferentemente ácido trifluorometansulfónico, y un disolvente, tal como ácido acético, a una temperatura comprendida entre 60°C y la temperatura de reflujo, preferentemente entre 50 60°C y 90°C.

55 El compuesto de fórmula general (IV) tiene un carbono quiral y, por tanto, puede existir, bien en forma de sus enantiómeros (*R*) o (*S*) aislados, o bien en forma de mezclas de dichos enantiómeros. Tal como se utiliza en esta descripción el término "mezclas de enantiómeros" o "mezclas enantioméricas" incluye tanto las mezclas racémicas como las mezclas enriquecidas en uno cualquiera de los enantiómeros. Los enantiómeros (*R*) y (*S*) del compuesto de fórmula general (IV) obtenidos pueden separarse si se desea, por métodos convencionales de resolución de

mezclas de enantiómeros, por ejemplo, mediante cristalización fraccionada, métodos cromatográficos convencionales, etc. En una realización particular, el compuesto de fórmula general (IV) obtenido mediante el procedimiento proporcionado por esta invención se puede obtener en forma de una mezcla de enantiómeros, por ejemplo, en forma de una mezcla racémica. Por tanto, si se desea, la mezcla de enantiómeros obtenida puede resolverse en sus enantiómeros correspondientes para obtener el enantiómero deseado. En una realización particular, dicho enantiómero es el enantiómero 2-[(1*R*)-3-*N,N*-diisopropilamina-1-fenilpropil]-4-carboxifenol ((*R*)-IV'a):

((*R*)-IV'a)

La resolución de la mezcla de enantiómeros puede realizarse de forma preferente mediante el uso de ácidos ópticamente activos, que sean capaces de formar una sal con el grupo amino presente en los compuestos de fórmula general (IV), dichas sales formadas, al ser diastereómeras, pueden presentar distintas solubilidades entre sí que permitan su separación por cristalización y posterior recuperación del enantiómero deseado por filtración de la sal diastereómera precipitada y neutralización de la misma en medio básico o ácido, o bien mediante la recuperación de las aguas madres (si la sal formada con el enantiómero de interés es la que se queda en disolución) y posterior neutralización.

En principio, se puede utilizar cualquier ácido ópticamente activo capaz de formar sales diastereómeras con la amina de fórmula general (IV). Ejemplos ilustrativos, no limitativos, de dichos ácidos comprenden la utilización por ejemplo de ácido L-tartárico, ácido D-10-canforsulfónico, ácido D-ditoluilitartárico, ácido (*R*)-(-)-acetoxifenilacético, etc.

En ciertas condiciones la reacción entre los compuestos de fórmulas generales (II) y (III) transcurre con la hidrólisis del sustituyente R_2 . Así, se puede partir de un compuesto de fórmula (III) en el que R_2 es COOR_5 , donde R_5 es Cl o alquilo $\text{C}_1\text{-C}_8$, o bien R_2 es CONR_6R_7 , donde R_6 y R_7 , independientemente entre sí pueden ser H o alquilo $\text{C}_1\text{-C}_8$, para dar lugar a un compuesto de fórmula general (IV) en el que R_2 es un grupo ácido carboxílico (COOH). También se puede partir de un compuesto de fórmula general (III) en el que R_2 es CN, para dar lugar a un producto de fórmula general (IV) en el que R_2 es un grupo ácido carboxílico o una amida primaria, dependiendo de las condiciones de reacción.

Obtención de un compuesto de fórmula general (IV')

Los compuestos de fórmula general (IV) en los que R_2 es un grupo CN o COOR_5 , donde R_5 es Cl o alquilo $\text{C}_1\text{-C}_8$, o en los que R_2 es CONR_6R_7 , donde R_6 y R_7 independientemente entre sí pueden ser H o alquilo $\text{C}_1\text{-C}_8$, necesitan ser transformados inicialmente a un compuesto en el que R_2 es un grupo COOH como paso previo a la esterificación comentada anteriormente. Estos compuestos son susceptibles de ser transformados en los correspondientes compuestos de fórmula general (IV') (compuestos de fórmula general (IV) donde R_2 es COOH) en condiciones de hidrólisis básica o ácida.

Condiciones de hidrólisis básica incluyen, a modo ilustrativo no limitativo, el uso de bases tales como NaOH o KOH, en un medio acuoso o en un medio que comprende una mezcla agua/disolvente, donde el disolvente puede ser un alcohol, tal como un alcohol, por ejemplo, un alcohol de 1 a 5 átomos de carbono, e.g., metanol (MeOH), etanol (EtOH), etc., un glicol (e.g., etilenglicol, etc.), un éter, e.g., tetrahidrofurano (THF), etc., a una temperatura comprendida entre la temperatura ambiente (18-22°C aproximadamente) y la temperatura de reflujo del disolvente elegido.

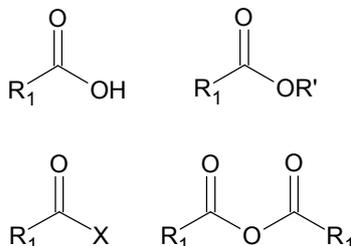
Condiciones de hidrólisis ácida incluyen, a modo ilustrativo no limitativo, el uso de ácidos tales como ácido clorhídrico, sulfúrico, etc., en un medio acuoso o en un medio que comprende una mezcla agua/disolvente, donde el disolvente puede ser un alcohol, tal como un alcohol, por ejemplo, un alcohol de 1 a 5 átomos de carbono, e.g., metanol (MeOH), etanol (EtOH), etc., un éter, e.g., tetrahidrofurano (THF), etc., y, en general, cualquier disolvente total o parcialmente miscible con el agua y que no tenga grupos susceptibles de hidrolizarse, a una temperatura comprendida entre la temperatura ambiente y la temperatura de reflujo del disolvente elegido.

Obtención de un compuesto de fórmula general (V)

Los compuestos de fórmula general (IV) en los que R_2 es COOH , es decir, los compuestos de fórmula general (IV') se pueden someter a una reacción de esterificación para dar los compuestos de fórmula general (V). La

esterificación se puede realizar tanto en medio ácido o como en medio básico por métodos convencionales conocidos por los técnicos en la materia.

- 5 Dicha reacción de esterificación se puede realizar utilizando ácidos carboxílicos, ésteres, cloruros de ácido, anhídridos de ácido u otros derivados de ácido activados que reaccionen con el grupo fenólico para dar un éster. Reactivos útiles para la reacción de esterificación incluyen, a modo ilustrativo no limitativo, los representados a continuación:



donde

R_1 y R' , independientemente entre sí, son alquilo C_1 - C_8 ; y

- 10 X es un grupo saliente tal como Cl, Br, imidazo, tioderivado, etc.

La esterificación en medio ácido, comprende, por ejemplo, el empleo de un ácido carboxílico, un catalizador tal como el ácido *p*-toluensulfónico, y un disolvente que permita la eliminación del agua formada durante la reacción mediante destilación, o bien, un disolvente y un agente deshidratante tal como sulfato sódico, tamiz molecular, etc. Dichas reacciones generalmente transcurren a temperaturas de reflujo del disolvente.

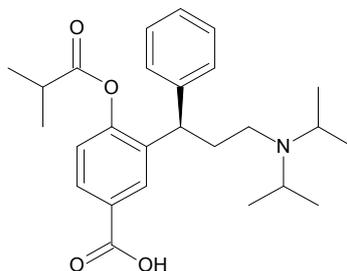
- 15 Preferentemente la esterificación se realiza en medio básico, utilizando bases orgánicas como trietilamina, diisopropilamina, piridina, etc., en presencia de un ácido activado tal como un cloruro de ácido, un anhídrido, etc., en un disolvente orgánico no prótico tal como un hidrocarburo halogenado (e.g., diclorometano (DCM), etc.), un éter (e.g., THF, etc.), un hidrocarburo aromático (e.g., tolueno, etc.), etc.

- 20 En una realización preferida, la reacción de esterificación se realiza con trietilamina y un cloruro de ácido, en DCM a temperatura ambiente, donde se utilizan entre 1 y 3 equivalentes de cloruro de ácido.

Otra forma preferida de esterificación comprende el empleo de bases inorgánicas, tales como NaOH, KOH, carbonato sódico, carbonato potásico, etc., en un disolvente polar no prótico tal como dimetilsulfóxido (DMSO), dimetilformamida (DMF), THF, etc., y un cloruro de ácido, también a temperatura ambiente.

- 25 Durante el transcurso de la reacción, se pueden detectar tanto el éster de fórmula general (V) buscado, como otro derivado que es el resultado de la formación del éster con el grupo hidroxilo y la formación del anhídrido con el grupo carboxilo. Este último intermedio de tipo éster-anhídrido en condiciones acuosas evoluciona íntegramente al éster de fórmula general (V).

- 30 El compuesto de fórmula general (V) tiene un carbono quiral, y, por tanto, puede existir, bien en forma de sus enantiómeros (*R*) o (*S*) aislados, o bien en forma de mezclas de dichos enantiómeros. Los enantiómeros (*R*) y (*S*) del compuesto de fórmula (V) obtenidos pueden separarse, si se desea, por métodos convencionales de resolución de mezclas de enantiómeros, por ejemplo, mediante cristalización fraccionada, métodos cromatográficos convencionales, etc. En una realización particular, el compuesto de fórmula general (V) obtenido mediante el procedimiento proporcionado por esta invención se puede obtener en forma de una mezcla de enantiómeros, por ejemplo, en forma de una mezcla racémica o, alternativamente, en forma de una mezcla enriquecida en uno de dichos enantiómeros. Por tanto, si se desea, la mezcla de enantiómeros obtenida puede resolverse en sus enantiómeros correspondientes para obtener el enantiómero deseado. En una realización particular, dicho enantiómero es el enantiómero isobutirato de 2-[(1*R*)-3-*N,N*-diisopropilamina-1-fenilpropil]-4-carboxi-fenol ((*R*)-Va):



((*R*)-Va)

La resolución de la mezcla de enantiómeros puede realizarse por métodos convencionales conocidos por los técnicos en la materia, preferentemente mediante el uso de ácidos ópticamente activos que sean capaces de formar una sal con el grupo amino presente en los compuestos de fórmula general (V); las sales así formadas, al ser diastereómeras, pueden presentar distintas solubilidades entre sí que permitan su separación por cristalización y posterior recuperación del enantiómero deseado por filtración de la sal diastereómera precipitada y neutralización de la misma en medio básico o ácido, o bien mediante la recuperación de las aguas madres (si la sal formada con el enantiómero de interés es la que se queda en disolución) y posterior neutralización.

En principio, se puede utilizar cualquier ácido ópticamente activo capaz de formar sales diastereómeras con la amina de fórmula general (V). Ejemplos ilustrativos, no limitativos de dichos ácidos comprenden la utilización por ejemplo de ácido L-tartárico, ácido D-10-canforsulfónico, ácido D-ditoluilitartárico, ácido (*R*)-(-)-acetoxifenilacético, etc.

Obtención de un compuesto de fórmula general (I)

El compuesto de fórmula general (V) puede ser sometido a una reducción quimioselectiva para dar lugar al compuesto de fórmula general (I) mediante el empleo de un agente reductor capaz de (es decir, eficaz para) reducir de forma selectiva al grupo carboxilo (-COOH) presente en el compuesto de fórmula general (V).

El compuesto de fórmula general (V) contiene un grupo carboxilo (-COOH) y un grupo éster ($R_1-C(O)O-$) susceptibles de ser reducidos mediante un agente reductor. La reacción de reducción sobre el compuesto de fórmula general (V) para dar lugar al compuesto de fórmula general (I) debe ser quimioselectiva, de tal manera que se reduzca preferentemente el grupo carboxilo sin afectar sustancialmente al grupo éster. De este modo, se consigue un proceso de obtención de 3,3 difenilpropilaminas de fórmula general (I) con menor número de etapas de síntesis que las que se describen en el estado de la técnica.

Por tanto, en el sentido utilizado en esta descripción, una reducción es quimioselectiva cuando el agente reductor reduce de forma preferencial al grupo carboxilo frente al grupo éster; a modo ilustrativo, la selectividad del agente reductor hacia el grupo carboxilo es igual o superior al 80%, ventajosamente, igual o superior al 85%, preferentemente, igual o superior al 90%, más preferentemente, igual o superior al 95%, aún más preferentemente, igual o superior al 96%, 97%, 98% ó 99%.

Esta reacción de reducción quimioselectiva puede llevarse a cabo con diferentes reductores, entre los que se encuentran los hidruros, tal como el hidruro de aluminio (AlH_3), etc., o, preferentemente, borano (compuesto de boro e hidrógeno), sus derivados o precursores; ejemplos ilustrativos no limitativos de dichos derivados de borano incluyen diborano (B_2H_6), complejos borano-tetrahidrofurano (BH_3-THF) [N. M. Yoon, C. S. Pak, H. C. Brown, S. Krishnamurthy, and T. P. Stocky, J. Org. Chem., 38, 2786 (1973)], complejos borano-sulfuro de dimetilo (BH_3-Me_2S) [L. M. Braun, R. A. Braun, H. R. Crissman, M. Opperman, and R. M. Adams, J. Org. Chem., 36, 2388 (1971)], etc. Asimismo, ejemplos ilustrativos, no limitativos, de precursores de borano incluyen compuestos que generen borano o diborano en el medio de reacción, tal como, por ejemplo, $NaBH_4/I_2$, $NaBH_4/BF_3(OEt)_2$, $NaBH_4/HCl$, etc., y, en definitiva, cualquier reductor que genere borano o diborano en el medio de reacción.

La reacción de reducción quimioselectiva se lleva a cabo convenientemente en un disolvente apropiado, tal como un éter, por ejemplo, un éter alifático (e.g., dimetoxietano (DME), etc.), un éter cíclico (e.g., tetrahidrofurano (THF), metil-THF, dioxano, etc.), un disolvente aromático (e.g., tolueno, etc.), o mezclas de tales disolventes, por ejemplo, mezclas de éteres con disolventes aromáticos (e.g., THF/tolueno, etc.).

Dicha reacción de reducción quimioselectiva puede llevarse a cabo a una temperatura comprendida entre -75°C y 66°C, durante un periodo de tiempo igual o superior a 15 minutos, típicamente comprendido entre 30 minutos y 12 horas. Estas condiciones colaboran en que la reducción del grupo carboxilo se lleva a cabo de forma selectiva sin afectar sustancialmente al grupo éster presente en el compuesto de fórmula general (V).

En una realización preferida la reacción de reducción quimioselectiva se realiza utilizando $NaBH_4/I_2$ en THF como disolvente, a una temperatura inicial de 0°C y calentando posteriormente la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente o reflujo.

El compuesto de fórmula general (I) tiene un carbono quiral, y, por tanto, puede existir, bien en forma de sus enantiómeros (*R*) o (*S*) aislados, o bien en forma de mezclas de dichos enantiómeros. Los enantiómeros (*R*) y (*S*) del compuesto de fórmula (I) obtenidos pueden separarse, si se desea, por métodos convencionales de resolución de mezclas de enantiómeros, por ejemplo, mediante cristalización fraccionada, métodos cromatográficos convencionales, etc. En una realización particular, el compuesto de fórmula general (I) obtenido mediante el procedimiento proporcionado por esta invención se puede obtener en forma de una mezcla de enantiómeros, por ejemplo, en forma de una mezcla racémica o de una mezcla enriquecida en uno de los enantiómeros. Por tanto, si se desea, la mezcla de enantiómeros obtenida puede resolverse en sus enantiómeros correspondientes para obtener el enantiómero deseado. En una realización particular, dicho enantiómero es el enantiómero isobutirato de *R*-(+)-2-(3-diisopropilamino-1-fenilpropil)-4-hidroxi metilfenilo, conocido como Fesoterodina.

5 La resolución de la mezcla de enantiómeros puede realizarse por métodos convencionales, preferentemente, mediante el uso de ácidos ópticamente activos, que sean capaces de formar una sal con el grupo amino presente en los compuestos de fórmula general (I); las sales formadas, al ser diastereómeras, pueden presentar distintas solubilidades entre sí que posibilitan su separación por cristalización y posterior recuperación del enantiómero deseado por filtración de la sal diastereómera precipitada y neutralización de la misma en medio básico o ácido, o bien mediante la recuperación de las aguas madres (si la sal formada con el enantiómero de interés es la que se queda en disolución) y posterior neutralización.

10 En principio, se puede utilizar cualquier ácido ópticamente activo capaz de formar sales diastereómeras con la amina de fórmula general (I); ejemplos ilustrativos, no limitativos, de dichos ácidos comprenden la utilización por ejemplo de ácido L-tartárico, ácido D-10-canforsulfónico, ácido D-ditoluilitartárico, ácido (R)-(-)-acetoxifenilacético, etc.

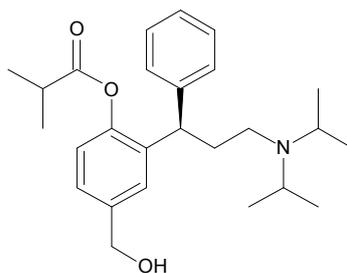
La Fesoterodina fumarato es un compuesto preferido de fórmula (I) según el procedimiento de la presente invención.

Según una realización particular del procedimiento de la presente invención, R₁ es alquilo C₁-C₄, es decir, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo o terc-butilo; preferentemente, R₁ es isopropilo.

15 Según otra realización particular del procedimiento de la presente invención, R₂ es -COOR₅, donde R₅ se selecciona entre H, Cl y alquilo C₁-C₈; preferentemente R₅ es H.

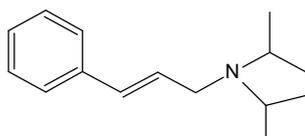
Según otra realización particular del procedimiento de la presente invención, R₃ y R₄, independientemente entre sí, se seleccionan entre H y alquilo C₁-C₄, es decir, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo o terc-butilo; preferentemente, R₃ y R₄ son isopropilo.

Según una realización preferida, la invención se relaciona con un procedimiento para la obtención de Fesoterodina:



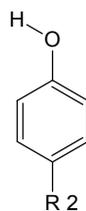
20 sus solvatos o sales, que comprende:

a) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (IIa)



(IIa)

25 con un compuesto de fórmula general (III)



(III)

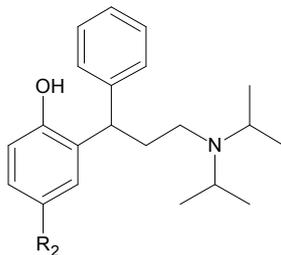
donde

R₂ se selecciona entre CN, COOR₅ y CONR₆R₇; donde

30 R₅ se selecciona entre H, Cl y alquilo C₁-C₈; y

R₆ y R₇, independientemente entre sí, se seleccionan entre H y alquilo C₁-C₈;

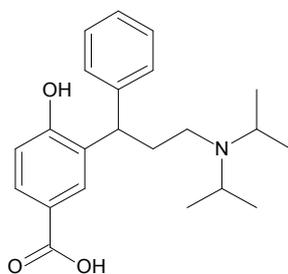
para dar un compuesto de fórmula general (IVa)



(IVa)

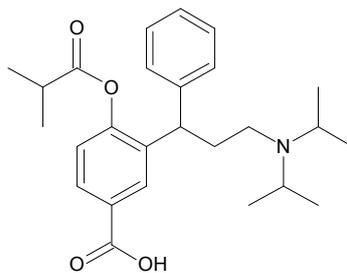
donde R₂ tiene el significado previamente indicado;

- 5 b) si se desea, separar el enantiómero (*R*) de la mezcla de enantiómeros del compuesto de fórmula general (IVa);
 c) si R₂ es distinto de COOH en el compuesto de fórmula general (IVa), someter dicho compuesto de fórmula general (IVa) a una hidrólisis para dar lugar al compuesto de fórmula (IV'a)



(IV'a)

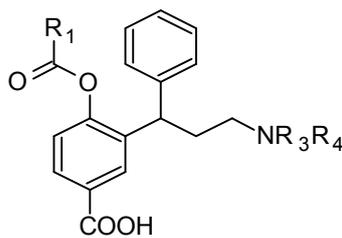
- 10 d) si se desea, separar el enantiómero (*R*) de la mezcla de enantiómeros del compuesto de fórmula (IV'a);
 e) someter el compuesto obtenido en el paso anterior a una reacción de esterificación del grupo hidroxilo para dar lugar al compuesto de fórmula (Va)



(Va)

- 15 f) si se desea, separar el enantiómero (*R*) de la mezcla de enantiómeros del compuesto de fórmula general (Va);
 g) someter dicho compuesto de fórmula (Va) a una reducción quimioselectiva para dar Fesoterodina; y
 h) si se desea, separar el enantiómero (*R*) de la mezcla de enantiómeros de Fesoterodina y convertir la Fesoterodina en una sal o solvato de la misma.

En otro aspecto, la invención se relaciona con un compuesto de fórmula general (V)



(V)

donde

R₁ es alquilo C₁-C₈;

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

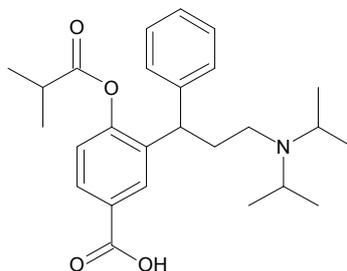
sus enantiómeros, solvatos o sales.

Los compuestos de fórmula general (V) son útiles para la obtención de los compuestos de fórmula general (I).

- 10 En una realización particular de los compuestos de fórmula general (V), R₁ es alquilo C₁-C₄, es decir, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo o terc-butilo; preferentemente R₁ es isopropilo.

En otra realización particular de los compuestos de fórmula general (V), R₃ y R₄, independientemente entre sí, se seleccionan entre H y alquilo C₁-C₄, es decir, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo o terc-butilo; preferentemente, R₃ y R₄ son isopropilo.

El compuesto de fórmula (Va) [isobutirato de 2-(3-*N,N*-diisopropilamina-1-fenilpropil)-4-carboxifenol]



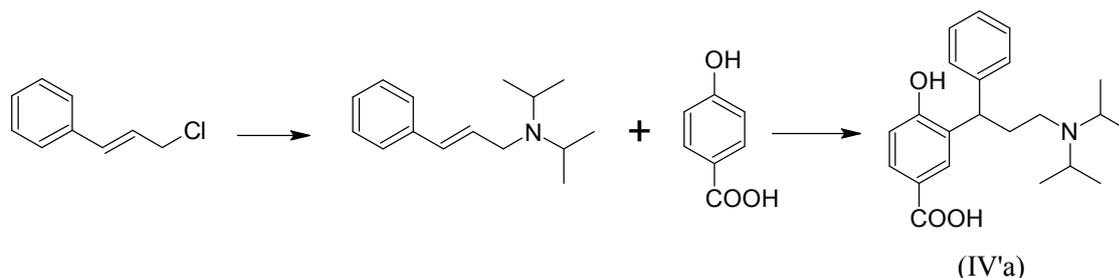
(Va)

- 15 puede ser utilizado en la elaboración de Fesoterodina y constituye un aspecto adicional de esta invención
- En una realización particular, el compuesto de fórmula (Va) tiene la configuración espacial (*R*) [es decir, es el enantiómero isobutirato de *R*-(+)-2-(3-*N,N*-diisopropilamino-1-fenilpropil)-4-carboxifenol].

- 20 Los siguientes ejemplos ilustran la invención y no deben ser considerados en sentido limitativo de la misma.

Ejemplo 1

Obtención de 2-(3-*N,N*-diisopropilamina-1-fenilpropil)-4-carboxifenol (IV'a)



Sobre una disolución de cloruro de cinamilo (1 kg, 6,55 mol) en etanol (3 l/kg) a 20/25°C se cargó diisopropilamina (2,77 l, 19,65 mol) y yoduro sódico (16,95 g, 0,13 mol). La mezcla se calentó a 80-85°C internos, manteniéndose las condiciones de reacción durante 3-4 horas hasta finalización de la misma.

5 La mezcla se enfrió a 40-45°C y se destiló hasta un volumen interno de 1,3 l. A continuación, se enfrió a 20-25°C, se añadió agua (4 l) y tolueno (3 l) y se ajustó el pH hasta 1,0-1,5. Se decantaron las fases y sobre la fase acuosa se cargó diclorometano (4 l), ajustando de nuevo el pH hasta 11,5-12,0. Se decantaron las fases y la fase orgánica se lavó con agua (4 l). Una vez decantadas las fases, la fase orgánica se destiló a presión atmosférica hasta un volumen interno de 1,3 l para a continuación cargar heptano (0,5 l). De nuevo, se destiló hasta 1,3 l y se cargó heptano (2 l).

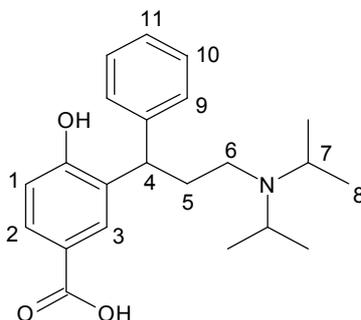
10 La suspensión que se obtuvo se filtró por precapa, que se lavó con heptano (0,5 l). La fase orgánica filtrada se destiló a presión atmosférica hasta un volumen interno de 1,3 l.

El contenido de amina de la mezcla de reacción se determinó por valoración potenciométrica de la misma.

15 Sobre la mezcla se cargó ácido acético (1,2 l/kg de amina), ácido 4-hidroxibenzoico (0,63 kg/kg amina, 1 equivalente), y, a continuación, ácido sulfúrico (1,1 l/kg de amina, 4,5 equivalentes). Se calentó a 80-85°C internos, manteniéndose las condiciones de reacción durante 5-6 horas hasta fin de reacción.

La mezcla de reacción se enfrió hasta los 35-40°C y se cargó agua (10 l/kg de amina) y acetato de etilo (10 l/kg de amina). Se decantaron las fases y la fase orgánica se agotó con agua (5 l/kg). Se reunieron las fases acuosas; se cargó tolueno (5 l/kg de amina), se decantaron las fases y sobre la fase acuosa se cargó *n*-butanol (10 l/kg de amina), se ajustó el pH a 7 y se decantó.

20 La fase orgánica se destiló hasta un volumen interno de 1,5-2,0 l/kg de amina y a continuación se cargó heptano (8 l/kg de amina). El producto que cristalizó se enfrió a 5-10°C, se filtró y se lavó con heptano (5 l/kg de amina). A continuación, el producto se secó en estufa de aire forzado 10-12 horas, obteniendo un producto con un rendimiento molar global del 40% y con una pureza mayor del 90%.

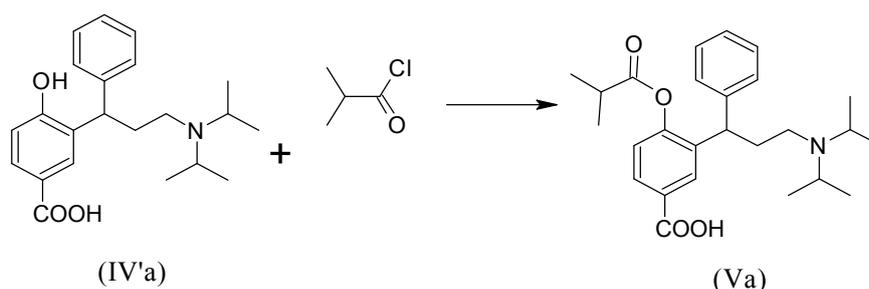


25 RMN (¹H) DMSO: H₈: doblete 0,8-0,9 ppm 12H, H₅: multiplete 2,0-2,1 ppm 2H, H₆: multiplete 2,3 ppm 2H, H₇: multiplete 2,8-3,0 ppm 2H, H₄: triplete 4,3 ppm 1H, H₁: doblete 6,8 ppm 1H, H₁₁: multiplete 7,1 ppm 1H, H₁₀₋₉: multiplete 7,1-7,3 ppm 4H, H₂: doblete 7,5 ppm 1H, H₃: singlete 7,8 ppm 1H.

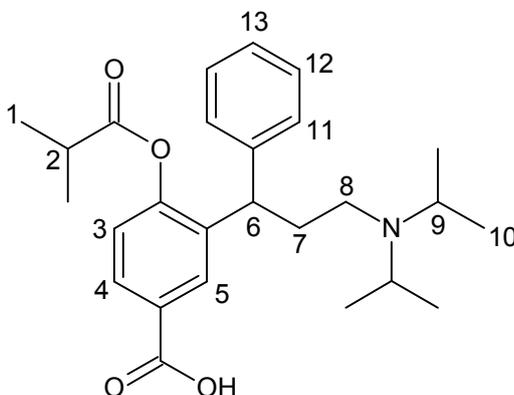
30 RMN (¹³C) DMSO: 20,52; 20,57; 30,74; 36,11; 39,72; 48,04; 114,35; 125,56; 126,43; 128,59; 128,68; 129,02; 129,47; 129,77; 145,34; 157,76; 169,90.

Ejemplo 2

Obtención de isobutirato de 2-(3-*N,N*-diisopropilamina-1-fenilpropil)-4-carboxifenol (Va)



- 5 Sobre una suspensión del aminoácido obtenido en el Ejemplo 1 (IV'a) (1 kg) en diclorometano (5 l) se cargó trietilamina (0,80 l, 2,05 equivalentes). A continuación, sin que la temperatura de reacción superara los 25-30°C, se cargó cloruro de isobutirilo (0,32 l, 1,1 equivalentes). Se mantuvieron las condiciones de reacción hasta finalización de la misma (1-2 horas). La mezcla de reacción se enfrió y se cargó una disolución de NH₄Cl (10%) (5 l), ajustándose el pH a 7. El producto se concentró a sequedad, obteniendo un residuo con una pureza mayor del 85% y un rendimiento molar del 95-100%.

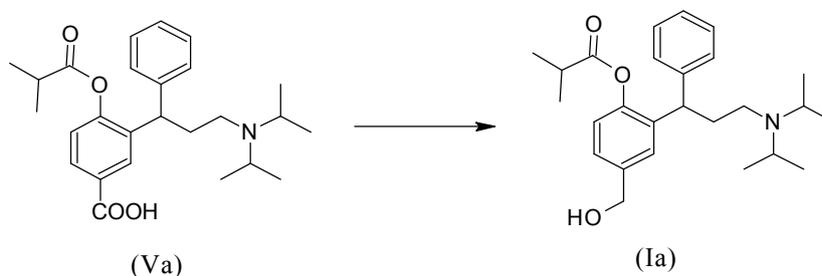


- 10 RMN (¹H) DMSO: H₁₀: doblete 0,9-1,1 ppm 12H, H₁: dd 1,2-1,3 ppm 6H, H₇: multiplete 2,2-2,4 ppm 2H, H₈: multiplete 2,6 ppm 2H, H₂: heptuplete 2,9 ppm 1H, H₉: multiplete 3,2 ppm 2H, H₆: triplete 4,2 ppm 1H, H₃: doblete 7,1 ppm 1H, H₁₃: multiplete 7,2 ppm 1H, H₁₁₋₁₂: multiplete 7,2-7,3 ppm 4H, H₄: doblete 7,8 ppm 1H, H₅: singlete 8,1 ppm 1H.

RMN (¹³C) DMSO: 18,65; 18,79; 19,08; 19,25; 33,47; 34,22; 40,75; 43,54; 50,14; 122,50; 126,37; 127,71; 128,27; 128,47; 128,98; 132,55; 135,90; 143,19; 150,59; 167,80; 174,60.

Ejemplo 3

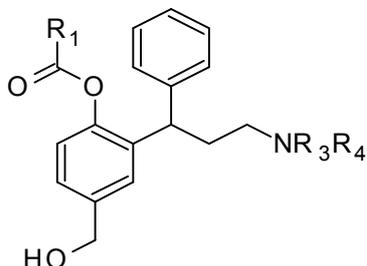
- 15 **Obtención del éster 2-(3-*N,N*-diisopropilamino-1-fenilpropil)-4-(hidroximetil)fenilo del ácido isobutírico (Ia)**



- 20 Sobre una suspensión a 20-25°C del éster obtenido en el Ejemplo 2 (Va) (1 kg) en THF (5 l) se cargó lentamente una disolución 2 M de borano en THF (2,4 l, 2,0 equivalentes). Una vez se finalizó la carga, se aumentó la temperatura de la reacción a 60-65°C, manteniendo las condiciones hasta fin de reacción (3-5 h). La mezcla de reacción se enfrió y se cargó una disolución de NH₄Cl (10%) (5 l), ajustándose el pH a 7. A continuación, se cargó acetato de etilo (5 l) y se decantó. La fase orgánica se concentró a sequedad obteniendo un residuo con una pureza mayor del 85% y un rendimiento molar del 95-100%.

REIVINDICACIONES

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



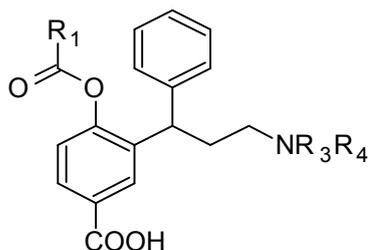
(I)

5 donde

R₁ es alquilo C₁-C₈; y

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

sus enantiómeros, solvatos o sales, que comprende someter un compuesto de fórmula general (V)



(V)

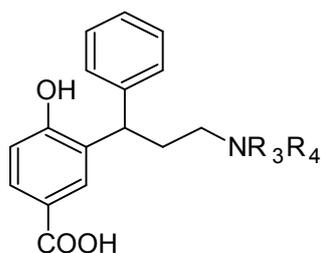
10

donde

R₁, R₃ y R₄ tienen el significado previamente indicado,

a una reducción quimioselectiva

- 15 2. Procedimiento según la reivindicación 1, en el que la reducción quimioselectiva se lleva a cabo con un agente reductor seleccionado entre un hidruro, borano, un derivado de borano o un precursor de borano.
3. Procedimiento según la reivindicación 2, en el que dicho agente reductor se selecciona del grupo formado por AlH₃, BH₃·THF, BH₃·Me₂S, NaBH₄/I₂, NaBH₄/BF₃(OEt)₂ y NaBH₄/HCl.
- 20 4. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones anteriores 1 a 3, que adicionalmente comprende someter un compuesto de fórmula general (IV')



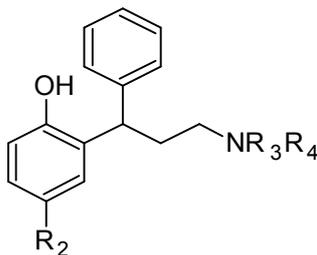
(IV')

donde

R₃ y R₄ tienen el significado definido en la reivindicación 1;

a una reacción de esterificación del grupo hidroxilo con un ácido carboxílico, un éster, un cloruro de ácido, un anhídrido o cualquier otro derivado carboxilado apropiado, para obtener un compuesto de fórmula general (V) como se define en la reivindicación 1.

- 5 5. Procedimiento según la reivindicación 4, en el que la reacción de esterificación se lleva a cabo en un medio de reacción que comprende un medio básico.
6. Procedimiento según la reivindicación 5, en el que el medio básico comprende trietilamina, diisopropilamina o piridina.
7. Procedimiento según la reivindicación 6, en el que la reacción de esterificación se lleva a cabo en un medio de reacción que comprende trietilamina, un cloruro de ácido y diclorometano.
- 10 8. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, que adicionalmente comprende someter un compuesto de fórmula general (IV)



(IV)

donde

- 15 R_2 se selecciona entre CN, COOR₅ y CONR₆R₇; donde

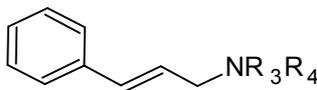
R_5 se selecciona entre H, Cl y alquilo C₁-C₈; y

R_6 y R_7 , independientemente entre sí, se seleccionan entre H y alquilo C₁-C₈; y

R_3 y R_4 tienen el significado definido en la reivindicación 1;

- 20 a una reacción de hidrólisis, para obtener un compuesto de fórmula general (IV') como se define en la reivindicación 4.

9. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, que adicionalmente comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula general (II)

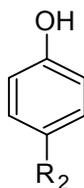


(II)

- 25 donde

R_3 y R_4 tienen el significado definido en la reivindicación 1;

con un compuesto de fórmula general (III)



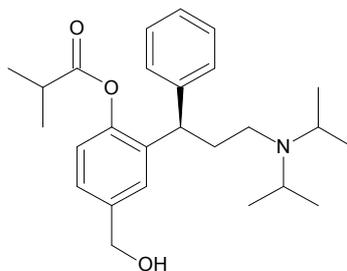
(III)

- 30 donde

R_2 tiene el significado definido en la reivindicación 8;

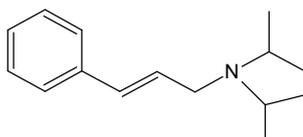
para dar un compuesto de fórmula general (IV) como se define en la reivindicación 8.

10. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que adicionalmente comprende la separación de un enantiómero del compuesto de fórmula general (IV), (IV'), (V) ó (I), como se define en las reivindicaciones 8, 4 y 1, respectivamente.
- 5 11. Procedimiento según la reivindicación 10, en el que dicho enantiómero es el enantiómero (*R*).
12. Un procedimiento para la obtención de Fesoterodina



sus solvatos, o sales, que comprende:

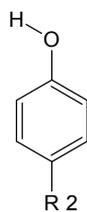
a) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (IIa)



10

(IIa)

con un compuesto de fórmula general (III)



(III)

15

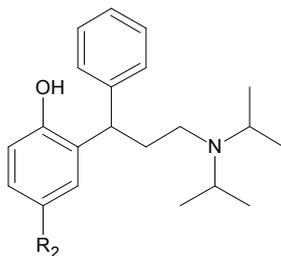
donde

R_2 se selecciona entre CN, COOR₅ y CONR₆R₇; donde

R_5 se selecciona entre H, Cl y alquilo C₁-C₈; y

R_6 y R_7 , independientemente entre sí, se seleccionan entre H y alquilo C₁-C₈;

para dar el compuesto de fórmula (IVa)



20

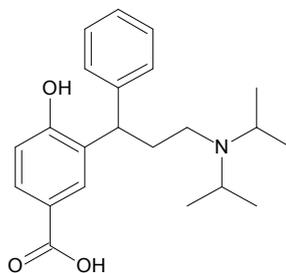
(IVa)

donde R_2 tiene el significado previamente indicado;

b) si se desea, separar el enantiómero (*R*) de la mezcla de enantiómeros del compuesto de fórmula general (IVa);

c) si R₂ es distinto de COOH en el compuesto de fórmula general (IVa), someter dicho compuesto de fórmula (IVa) a una hidrólisis para dar lugar al compuesto de fórmula (IV'a)

5

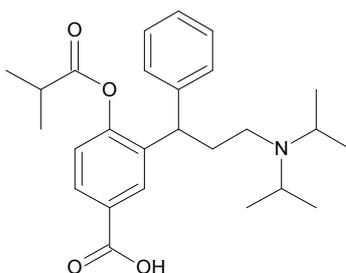


(IV'a)

d) si se desea, separar el enantiómero (*R*) de la mezcla de enantiómeros del compuesto de fórmula general (IV'a);

10

e) someter el compuesto obtenido en el paso anterior a una esterificación del grupo hidroxilo para dar lugar al compuesto (Va)

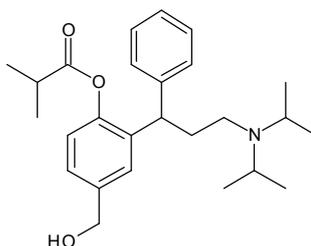


(Va)

f) si se desea, separar el enantiómero (*R*) de la mezcla de enantiómeros del compuesto de fórmula general (Va);

15

g) someter dicho compuesto de fórmula (Va) a una reducción quimioselectiva para dar el compuesto de fórmula (Ia); y

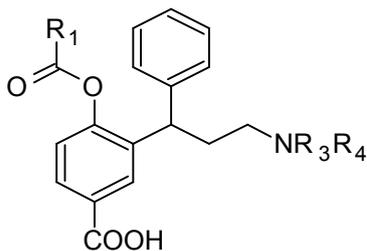


(Ia)

20

h) si se desea, separar el enantiómero (*R*) de la mezcla de enantiómeros de Fesoterodina y convertir la Fesoterodina en una sal o solvato de la misma.

13. Un compuesto de fórmula general (V)



(V)

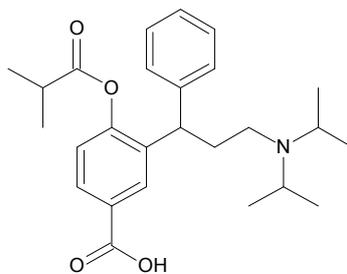
donde

R₁ es alquilo C₁-C₈;

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

sus enantiómeros, solvatos o sales.

14. Un compuesto según la reivindicación 13 de fórmula (Va)



(Va)

10

sus enantiómeros,