(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 464 868**

(51) Int. Cl.:

C07D 311/20 (2006.01)
A61K 31/353 (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **06.06.2007** **E 07725866 (3)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **26.02.2014** **EP 2027103**

(54) Título: **Nuevo producto intermedio quiral, procedimiento para su preparación y su uso en la fabricación de tolterodina, fesoterodina o de su metabolito activo**

(30) Prioridad:

12.06.2006 EP 06012052

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
04.06.2014

(73) Titular/es:

UCB PHARMA GMBH (100.0%)
ALFRED-NOBEL-STRASSE 10
40789 MONHEIM, DE

(72) Inventor/es:

MEESE, CLAUS

(74) Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 464 868 T3

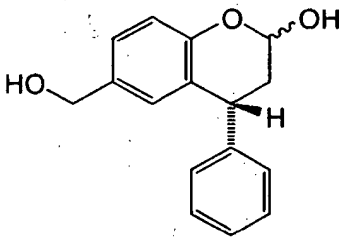
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar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

Nuevo producto intermedio quiral, procedimiento para su preparación y su uso en la fabricación de tolterodina, fesoterodina o de su metabolito activo

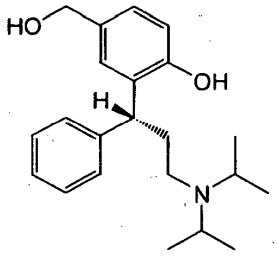
Campo técnico

La presente descripción se refiere a un nuevo producto intermedio quiral que es el compuesto representado por la siguiente fórmula (I), y un método para producir el mismo.



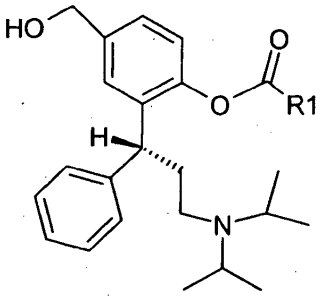
(I)

También se refiere a un procedimiento abreviado para la preparación de (R)-2-(3-diisopropilamino-1-fenilpropil)-4-(hidroximetil)fenol que se conoce como el metabolito activo (en lo sucesivo denominado aquí el "metabolito activo") de tolterodina y fesoterodina. El compuesto diana tiene la siguiente fórmula (II):



(II)

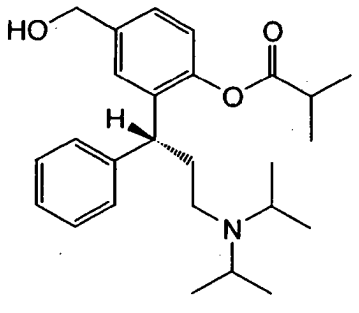
Este procedimiento también se puede emplear en la síntesis de tolterodina o los monoésteres fenólicos de fórmula (III):



(III),

en donde R1 es hidrógeno, un grupo alquilo C_1-C_6 lineal, ramificado o cíclico, o un grupo arilo que puede estar opcionalmente sustituido.

Un ejemplo preferido particular de los monoésteres fenólicos de fórmula (III) es fesoterodina que se define químicamente como éster 2-(3-diisopropilamino-1-fenilpropil)-4-(hidroximetil)fenílico del ácido R-(+)-isobutírico. Tiene la fórmula (IIIa) que se representa a continuación.



(IIIa)

Tolterodina, el metabolito activo, y sus monoésteres fenólicos de fórmula (III), incluida fesoterodina, se conocen, p. ej., por los documentos WO 89/06644, WO 94/11337 y US 6.713.464, respectivamente.

Antecedentes

En el hombre, las contracciones normales de la vejiga urinaria son mediadas (entre otros) a través de la estimulación de los receptores muscarínicos colinérgicos. Los receptores muscarínicos no sólo median en las contracciones normales de la vejiga, sino también pueden mediar en la parte principal de las contracciones en la vejiga hiperactiva, dando como resultado síntomas tales como frecuencia urinaria, urgencia y la incontinencia de urgencia urinaria.

Tras la administración de fesoterodina y otros monoésteres fenólicos de fórmula (III) a mamíferos tales como seres humanos, estos compuestos se escinden para formar el metabolito activo. El metabolito activo es conocido por ser un antagonista del receptor muscarínico potente y competitivo (documento WO 94/11337). Por lo tanto, fesoterodina y otros ésteres fenólicos de fórmula (III) representan potenciales profármacos para el metabolito activo, y son fármacos que son eficaces en el tratamiento de la vejiga hiperactiva con síntomas de incontinencia urinaria de urgencia, urgencia y frecuencia urinaria, así como hiperactividad del detrusor (según se describe, p. ej., en el documento US 6.713.464). La tolterodina es otro fármaco bien conocido para el tratamiento de la vejiga hiperactiva.

Dos vías diferentes para la síntesis de los monoésteres fenólicos de fórmula (III) tal como fesoterodina se han descrito previamente en los documentos US 6.713.464 y WO 01/96279, respectivamente. El documento WO 01/49649 describe un cierto método para la producción de tolterodina.

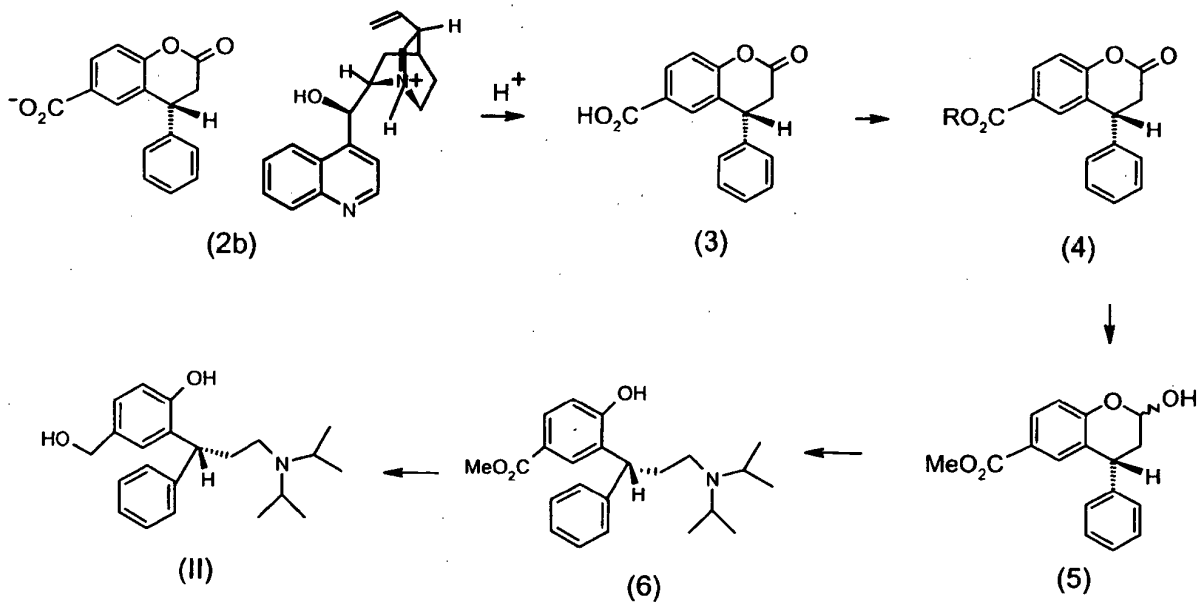
La síntesis del metabolito activo también se conoce en la técnica anterior. Los documentos WO 94/11337 y WO 98/43942 describen ambos un procedimiento de múltiples etapas para sintetizar el metabolito activo.

Sin embargo, todos estos procedimientos de la técnica anterior son inconvenientes, debido a que comprenden un gran número de etapas, p. ej. de acuerdo con la síntesis descrita en el documento WO 94/11337 son necesarias 11 etapas para la obtención del metabolito activo. Del mismo modo, son necesarias 12 etapas de reacción diferentes para producir los monoésteres fenólicos de fórmula (III) (véase el documento US 6.713.464).

Una primera estrategia para acortar la síntesis de los monoésteres fenólicos de fórmula (III) se da a conocer en el documento WO 01/96279. En el procedimiento de acuerdo con el documento WO 01/96279, el enantiómero R preferido de los compuestos de fórmula (II) o (III) se obtiene utilizando la sal de cinconidina diastereomérica del ácido (R,S)-4-fenil-2-cromanona-6-carboxílico ((2b), Esquema 1). Si se cristaliza esta sal, el enantiómero R del ácido 4-fenil-2-cromanona-6-carboxílico predomina como el componente ácido (más de 95% de ee). Por recristalización, la pureza enantiomérica se puede aumentar hasta el 99% de ee. La lactona ópticamente pura (etapa 3, (3)) es entonces liberada por acidificación y subsiguientemente se convierte en su éster metílico (4). La lactona (4) se reduce a continuación con un equivalente molar de un hidruro, obteniendo con ello el lactol (5). El compuesto intermedio lactol (5) se utiliza a continuación para preparar el metabolito activo (II) en 2 etapas adicionales, primero por aminación reductora del lactol (5) y en una segunda etapa por la reducción del sustituyente éster para dar la función hidroxilo bencílico del metabolito activo (II), que se puede entonces acilar para dar un compuesto de fórmula (III).

A pesar de la reducción significativa en el número de operaciones necesarias en comparación con las vías anteriores, la síntesis del metabolito activo de fórmula (II) todavía requiere 8 etapas en total, y 5 etapas a partir de ácido 4-fenil-2-cromanona-6-carboxílico.

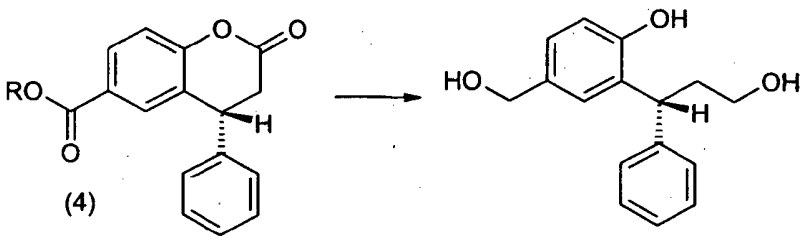
Esquema 1



Debido al gran número de etapas implicadas, todos los procedimientos de la técnica anterior son complejos, y el rendimiento global del metabolito activo es insatisfactorio. Como consecuencia, existe la necesidad de un acortamiento adicional de la síntesis de los compuestos de fórmula (II) o (III), mediante el cual se puedan evitar las desventajas anteriores.

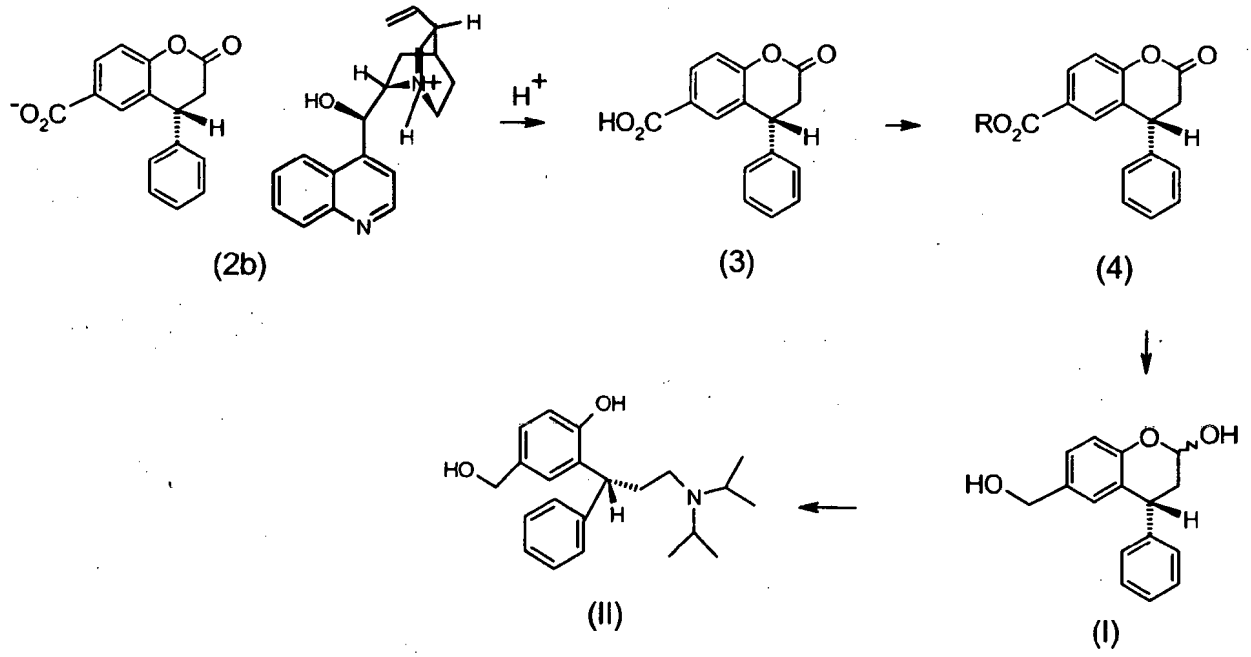
En el documento WO 01/96279 la reducción de la lactona (4) se llevó a cabo en condiciones suaves y con una estequiometria [agente reductor/compuesto de fórmula (4)] de aproximadamente 1: 1 o menos, debido a la preocupación de que las condiciones de reducción más duras conducirían a una apertura del anillo de lactona. Basado en el estado de la técnica, habría sido de esperar que las condiciones de reducción más duras dieran como resultado una reducción de más del compuesto intermedio lactol, de manera que tanto la lactona como las funciones éster benzoato se reducirían totalmente, conduciendo así al alcohol primario sintéticamente no deseado que se representa a continuación (Organic Chemistry de marzo, 5ª Ed., Wiley Publication, 2001, veánse, en particular, las tablas 19-3 y 19-5; Walker, Chem Soc Rev 5, 1976, 23; véase particularmente la Tabla 7; Soai et al, J Org Chem 51, 1986, 4000).

Reacción de reducción prevista:



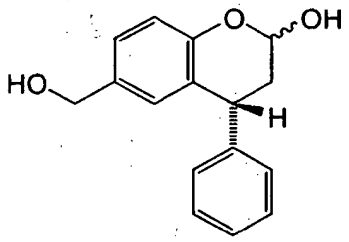
El problema era, por lo tanto, lograr la reducción de la función éster de benzoato o la función ácido benzoico en el alcohol primario, mientras que al mismo tiempo detener la reducción del éster lactónico en la fase aldehído (lactol), con el desafío particular de que las lactonas son generalmente más susceptibles a la reducción que los ácidos o ésteres carboxílicos (véase, p. ej., Organic Chemistry de marzo, 5ª Ed., Wiley Publication, 2001, tablas 19-3 y 19-5). Sorprendentemente, se ha encontrado ahora que, bajo condiciones apropiadas, de hecho el éster de benzoato del compuesto (4) se puede reducir selectivamente sin reducción del lactol. El compuesto resultante de fórmula (I) se puede convertir entonces en una etapa en el metabolito activo de la fórmula (II), ahorrando así una etapa en el procedimiento general de producción (Esquema 2).

Esquema 2



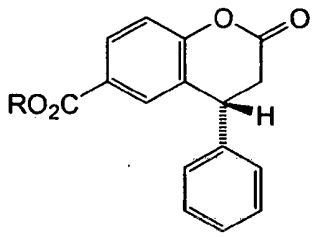
Sumario:

La presente descripción proporciona el compuesto de fórmula (I):



(I)

así como un procedimiento para su producción, en el que un compuesto de fórmula (IV) se somete a una reacción de reducción quimio-selectiva:

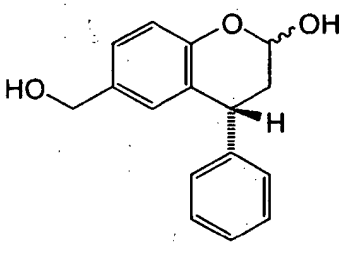


(IV)

en donde R representa hidrógeno o un grupo alquilo C_1-C_6 lineal o ramificado, preferiblemente metilo o isopropilo.

Descripción detallada

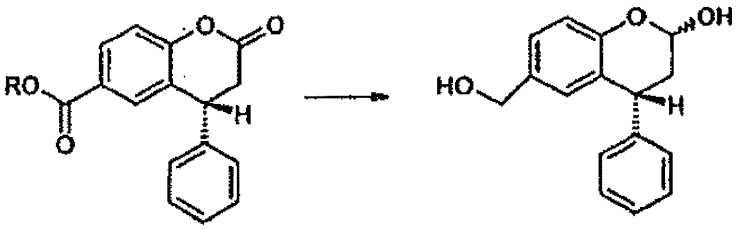
En el primer aspecto, la presente descripción se refiere a un compuesto de fórmula (I) y a un método para producir el mismo:



(I)

Es claro para la persona experta que el compuesto de fórmula (I) también puede estar presente en forma de un 5-hidroxi-aldehído de cadena abierta.

En el procedimiento de la presente descripción, el compuesto de fórmula (IV) se somete a una reacción de reducción, obteniendo de este modo el compuesto de fórmula (I).



fórmula IV fórmula I

La reducción se lleva a cabo con la ayuda de un agente reductor en una relación molar [agente reductor/compuesto de fórmula (IV)] de aproximadamente 2 o más, y particularmente de manera preferida de aproximadamente 3 o más.

Si R en la fórmula IV es un grupo alquilo C_1-C_6 lineal o ramificado, hidruros de aluminio, más preferiblemente hidruro de litio-tri-(terc-butoxi)-aluminio o hidruros de dialquil-aluminio se utilizan como agentes reductores, y de manera particularmente preferida, hidruro de diisobutilaluminio. En una realización específica de la presente descripción, hidruro de diisobutilaluminio se utiliza como agente reductor y la relación molar de hidruro de diisobutilaluminio al compuesto de fórmula (IV) es de entre 2 y 4, preferiblemente entre 2,5 y 3,5, e incluso más preferiblemente la relación molar es de aproximadamente 3.

Si R en la fórmula IV representa hidrógeno, se utilizan preferentemente borano o diborano. En esos casos los equivalentes molares del agente reductor [en comparación con un compuesto de fórmula (IV)] referenciados más arriba se refieren a los equivalentes molares de hidruros disponibles. Por ejemplo, si BH3 se utiliza como agente de hidrogenación, la relación molar [BH3/compuesto de fórmula (IV)] puede ser de aproximadamente 1 o más, o de aproximadamente 1,5 o más, o incluso a veces de aproximadamente 2 o más.

La reacción se puede realizar en condiciones que pueden ser adecuadamente determinadas por la persona experta.

En una realización particularmente preferida, la reacción se lleva a cabo utilizando el agente reductor tal como el hidruro de diisobutilaluminio o el borano a una temperatura por debajo de aproximadamente 0ºC, preferiblemente alrededor de -25°C a 0°C o alrededor de -20ºC a 0ºC, de manera particularmente preferida a una temperatura entre aproximadamente -25°C y -5°C, o incluso más preferiblemente entre -20ºC y -10ºC.

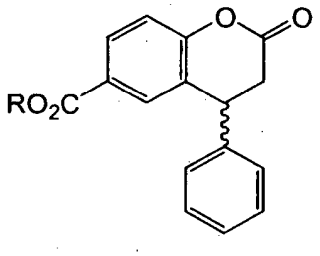
Convenientemente, la reacción se lleva a cabo en un disolvente adecuado, tal como un éter (p. ej. THF) o, preferiblemente, en un hidrocarburo aromático (p. ej. tolueno).

De acuerdo con una realización de la presente descripción, se añade el agente reductor a una disolución de un compuesto de fórmula (4) en tolueno, preferiblemente gota a gota, a una temperatura de aproximadamente -5ºC a aproximadamente -20ºC.

El compuesto de fórmula (I) se puede obtener convenientemente en forma cristalina, p. ej., por cristalización en tolueno, o por recristalización en acetato de etilo o tolueno como disolvente y, si es necesario, hexano como agente de cristalización.

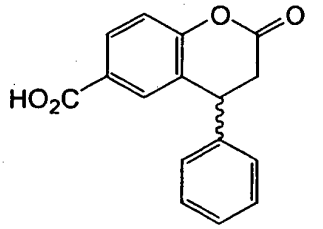
El compuesto de fórmula (IV) que se utiliza como material de partida en la presente descripción, se puede obtener como se describe en el documento WO 01/96279.

En particular, el ácido 4-hidroxibenzoico o un éster de alquilo inferior del mismo (éster de PHB; para-hidroxibenzoato), preferiblemente su éster de metilo (1), se hace reaccionar con ácido cinámico para formar un compuesto de la fórmula general (2).



(2)

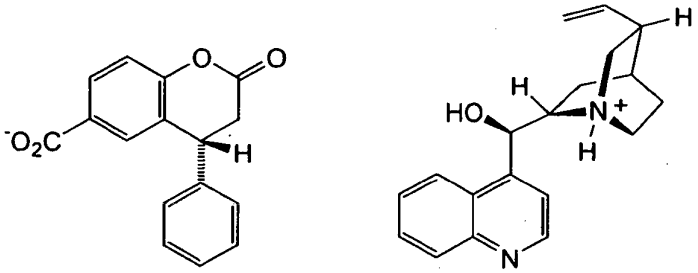
en donde R tiene el significado de hidrógeno, alquilo C_1-C_6 lineal o ramificado, preferiblemente metilo o isopropilo. Al utilizar un 4-hidroxibenzoato como material de partida, se puede obtener el ácido libre, cristalino representado por la fórmula (2a).



(2a)

La reacción tiene lugar a una temperatura elevada en presencia de un catalizador. El disolvente preferido es ácido acético. Catalizadores adecuados son los ácidos protónicos, tales como ácido sulfúrico o ácido clorhídrico. Convenientemente, la temperatura de reacción está en el intervalo de entre 50ºC y 117°C, preferiblemente 100ºC. Si la reacción se lleva a cabo en las condiciones como se ha mencionado anteriormente, el compuesto de fórmula (2a) puede obtenerse en forma de un sólido cristalino con un rendimiento y pureza satisfactorios (rendimiento: aproximadamente 70-78%; pureza >90%). Si es necesario, cualesquiera impurezas restantes pueden separarse mediante recristalización, utilizando, p. ej., 2-butanona, ácido acético o N-metilpirrolidin-2-ona como disolvente.

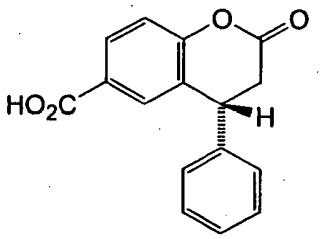
El compuesto de fórmula (2a) forma sales por adición de ácidos cristalinas con bases inorgánicas u orgánicas. Bases orgánicas quirales proporcionan sales diastereoméricas. En estas sales diastereoméricas un enantiómero del compuesto de fórmula (2a) está contenido en un exceso enantiomérico significativo. Si se utiliza la amina terciaria quiral cinconidina en la formación de la sal diastereomérica, se obtiene la sal cristalina de acuerdo con la fórmula 2b en un 90% de pureza.



(2b)

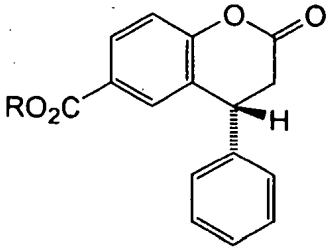
El enantiómero R del componente ácido predomina en esta forma cristalina, y el exceso enantiomérico puede ser tan alto como 95% o más. Mediante recristalización ulterior, la pureza enantiomérica se puede aumentar hasta el 99% de ee.

El ácido libre del compuesto de fórmula 3 se puede aislar de una solución acuosa o suspensión de la sal diastereomérica de fórmula (2b) por acidificación y extracción con un disolvente adecuado. El acetato de etilo se emplea preferiblemente como el agente de extracción.



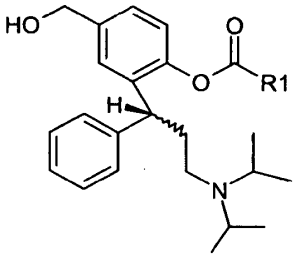
(3)

El compuesto dextrógiro de fórmula (3) se activa y se convierte en un éster de la fórmula general (4), en que R tiene el significado de alquilo C_1-C_6 lineal o ramificado, preferiblemente metilo o isopropilo.



(4)

En otro aspecto, la presente descripción se refiere al uso del compuesto de fórmula (I) en una síntesis reducida de tolterodina, teniendo el metabolito activo de tolterodina la fórmula (II) y sus monoésteres fenólicos de fórmula (III):



(III)

en donde R1 es hidrógeno, un grupo alquilo C_1-C_6 lineal, ramificado o cíclico, o un grupo arilo. Estos grupos alquilo o arilo pueden estar opcionalmente sustituidos. Monoésteres preferidos de fórmula (II), que se pueden producir utilizando el procedimiento de la presente descripción, son los descritos en el documento US 6.713.464, tales como:

éster 2-(3-diisopropilamino-1-fenilpropil)-4-hidroximetilfenílico de ácido (±)-fórmico,
éster 2-(3-diisopropilamino-1-fenilpropil)-4-hidroximetilfenílico de ácido (±)-acético,
éster 2-(3-diisopropilamino-1-fenilpropil)-4-hidroximetilfenílico de ácido (±)-propiónico,
éster 2-(3-diisopropilamino-1-fenilpropil)-4-hidroximetilfenílico de ácido (±)-n-butírico,
éster 2-(3-diisopropilamino-1-fenilpropil)-4-hidroximetilfenílico de ácido (±)-isobutírico,
éster 2-(3-diisopropilamino-1-fenilpropil)-4-hidroximetilfenílico de ácido (R)-(±)-isobutírico,
éster 2-(3-diisopropilamino-1-fenilpropil)-4-hidroximetilfenílico de ácido (±)-2,2-dimetilpropiónico,
éster 2-(3-diisopropilamino-1-fenilpropil)-4-hidroximetilfenílico de ácido (±)-2-acetamidoacético,
éster 2-(3-diisopropilamino-1-fenilpropil)-4-hidroximetilfenílico de ácido (±)-ciclopentanocarboxílico,
éster 2-(3-diisopropilamino-1-fenilpropil)-4-hidroximetilfenílico de ácido (±)-ciclohexanocarboxílico,
éster 2-(3-diisopropilamino-1-fenilpropil)-4-hidroximetilfenílico de ácido (±)-benzoico,
éster 2-(3-diisopropilamino-1-fenilpropil)-4-hidroximetilfenílico de ácido (R)-(±)-benzoico,
éster 2-(3-diisopropilamino-1-fenilpropil)-4-hidroximetilfenílico de ácido (±)-4-metilbenzoico,
éster 2-(3-diisopropilamino-1-fenilpropil)-4-hidroximetilfenílico de ácido (±)-2-metilbenzoico,
éster 2-(3-diisopropilamino-1-fenilpropil)-4-hidroximetilfenílico de ácido (±)-2-acetoxibenzoico,
éster 2-(3-diisopropilamino-1-fenilpropil)-4-hidroximetilfenílico de ácido (±)-1-naftoico,
éster 2-(3-diisopropilamino-1-fenilpropil)-4-hidroximetilfenílico de ácido (±)-2-naftoico,
éster 2-(3-diisopropilamino-1-fenilpropil)-4-hidroximetilfenílico de ácido (±)-4-clorobenzoico,
éster 2-(3-diisopropilamino-1-fenilpropil)-4-hidroximetilfenílico de ácido (±)-4-metoxibenzoico,
éster 2-(3-diisopropilamino-1-fenilpropil)-4-hidroximetilfenílico de ácido (±)-2-metoxibenzoico,
éster 2-(3-diisopropilamino-1-fenilpropil)-4-hidroximetilfenílico de ácido (±)-4-nitrobenzoico,

éster 2-(3-diisopropilamino-1-fenilpropil)-4-hidroximetilfenílico de ácido (±)-2-nitrobenzoico.

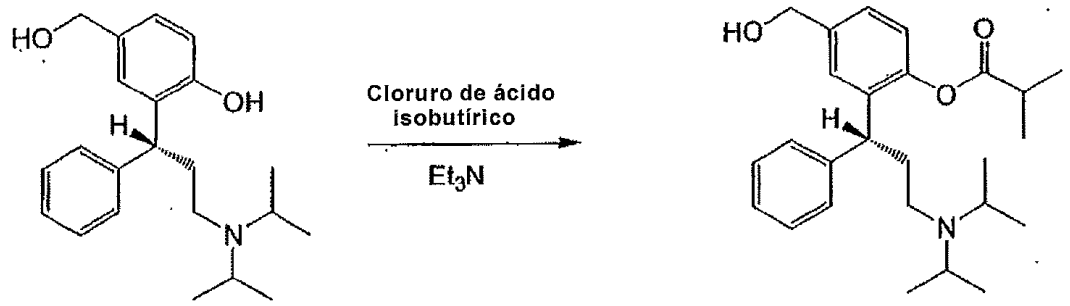
Una realización particular preferida del compuesto de fórmula (III) es fesoterodina o sus sales, especialmente su fumarato de hidrógeno o su hidrato de hidrocloruro. En esta realización preferida, R en la fórmula (III) representa un grupo isopropilo.

En la síntesis más corta de acuerdo con la presente descripción, el compuesto de fórmula (IV) se reduce para obtener el compuesto de fórmula (I) que se puede convertir subsiguientemente en tolterodina, el metabolito activo de tolterodina o los monoésteres fenólicos de fórmula (III), respectivamente, como sigue.

El compuesto de fórmula (I) es adecuado para la aminación reductora y, por lo tanto, se puede utilizar para la producción del metabolito activo (fórmula II), que luego puede ser procesado adicionalmente para formar los correspondientes monoésteres fenólicos de fórmula (III).

Los compuestos de fórmula (II) se pueden producir a partir del compuesto de fórmula (I) tal como se describe en el documento WO 01/96279: en síntesis, será procesado por aminación reductora con aminas primarias o, preferentemente, secundarias tales como isopropilamina o *N,N*-diisopropilamina, respectivamente. La aminación reductora puede llevarse a cabo bajo condiciones que son similares a los procesos de la técnica anterior (véanse, p. ej., los documentos US 6.713.464; WO 01/96279) y puede ser adecuadamente elegido por la persona experta. En particular, la aminación reductora se puede realizar en presencia de un donante de transferencia de hidrógeno tales como ácido fórmico o, preferiblemente, gas hidrógeno, y un catalizador adecuado tal como, p. ej., un catalizador de metal noble. Un catalizador preferido es paladio, en particular de Pd/C. Este procedimiento se ejemplifica adicionalmente en la parte experimental de esta solicitud.

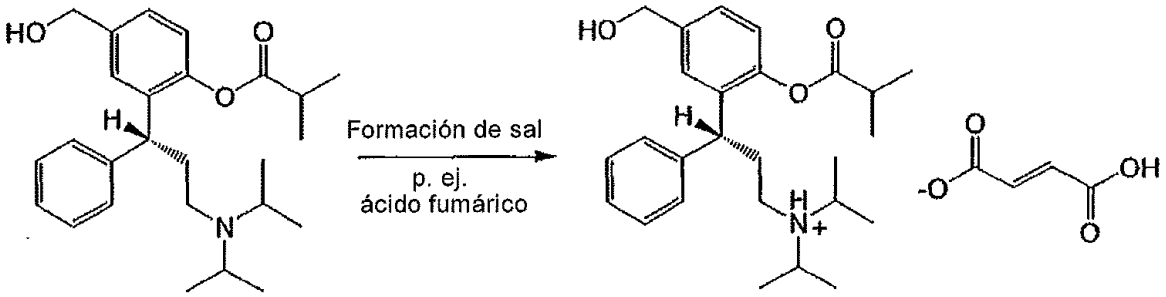
Los compuestos de fórmula (II) se pueden acilar, a continuación, para obtener los monoésteres fenólicos de la fórmula general (III) tales como, específicamente, fesoterodina. Ejemplos de esta acilación se describen, p. ej., en los documentos US 6.713.464 y US 6.858.650. Específicamente, fesoterodina se puede producir a partir del compuesto de fórmula (II) como sigue:



Fórmula (II) **(Fesoterodina)**

La formación de otros monoésteres fenólicos del metabolito activo es posible mediante el uso de otros haluros de ácido orgánicos en el esquema anterior.

Los compuestos de fórmula (III), p. ej. fesoterodina, se puede utilizar, a continuación, para formar sales adecuadas tales como la sal de hidrógeno-fumarato tal como se representa a continuación



Fesoterodina **Hidrógeno-fumarato de Fesoterodina**

El compuesto (III) (monoésteres fenólicos del metabolito activo, incluida fesoterodina o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos) puede entonces ser formulado de una manera conocida para obtener un medicamento oral, parenteral o transdérmica.

El metabolito activo de fórmula (II) también se puede transformar en tolterodina por desoxigenación reductora. Después de la acilación del metabolito activo utilizando cloruro de acetilo, el diéster resultante puede ser reductivamente desoxigenado utilizando gas hidrógeno y ácido acético en presencia de Pd/C, seguido de tratamiento con una disolución alcalina acuosa. Por supuesto, el compuesto intermedio de fórmula (I) proporcionado por la presente descripción también se puede utilizar en la síntesis de otros productos químicos quirales.

La presente descripción se explicará ahora con mayor detalle con referencia a los siguientes ejemplos que no pretenden limitar el alcance de la presente descripción.

Ejemplos de referencia (véase el documento WO 01/96279)

Espectroscopía de RMN

Todos los compuestos descritos se caracterizaron por espectroscopía de ^{1}H y/o de ^{13}C-RMN (Instrumento: Bruker DPX 200). Los desplazamientos químicos están indicados para los espectros de ^{13}C-RMN (50 MHz, valores en ppm) basados en los disolventes $CDCl_3$ (77,10 ppm), CD_3OD (49,00 ppm) o hexadeuteriodimetil-sulfóxido (DMSO-d_6, 39,70 ppm) como patrones internos. Los datos de ^{1}H-RMN (200 MHz, ppm) se basan en tetrametilsilano como patrón interno (0,00 ppm).

Determinación de la pureza enantiomérica

a) HPLC:
Las separaciones se realizaron en una columna de Daicel (Chiralpak AD, 250 x 4,6 mm), el eluyente era n-heptano/etanol/ácido trifluoroacético (92,5/7,5/0,1% v/v), el caudal era 1 ml/min, y la detección era por espectroscopía UV (250 nm). Se encontró que los tiempos de retención típicos, p. ej. para los enantiómeros de (3), eran 18,0 y 19,5 min.

b) Electroforesis Capilar (EC):
Las separaciones se realizaron en un dispositivo de Beckman-Coulter modelo MDQ en capilares de 60 cm (DI: 75 pm), con un campo de 500 V/cm en un tampón de tris-tampón/ácido bórico 100 mM/100 nM, pH 8,5, en presencia de modificador de hidroxipropil-β-ciclodextrina al 3% p/v. La detección se realiza utilizando espectroscopía UV a 200 nm. Tiempos de retención típicos de los enantiómeros, p. ej., los diácidos formados por hidrólisis alcalina de los enantiómeros de (3), son 6,6 y 6,8 minutos.

Métodos adicionales para el análisis

Las rotaciones ópticas se determinaron a 589,3 nm y temperatura ambiente utilizando un polarímetro Perkin Elmer tipo 241.

Los puntos de fusión (p.f.) descritos se indican como valores no corregidos y se registraron utilizando un instrumento Mettler FP 1 y, a veces, también por análisis térmico diferencial (DSC).

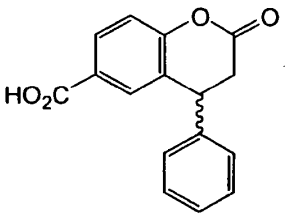
Los espectros de IR se registraron en un espectrómetro Perkin-Elmer serie FTIR 1610 con una resolución de 4 cm^{-1}.

Cromatografía de gases-espectroscopía de masas (GC-MS): los espectros (relaciones de masa/carga y la intensidad relativa (%)) se registraron en un espectrómetro de masas Finnigan TSQ 700 Triole en el modo de ionización química positiva (P-CI) o negativa (N-CI), utilizando metano o amoníaco como gas reaccionante. Compuestos de hidroxilo se analizaron como derivados de trimetilsilil-éter.

Cromatografía líquida acoplada a espectrómetro de masas (LC-MS): Waters Integrity System, detector de masas Thermabeam (EI, 70 eV), se reseñan relaciones masa/carga e intensidad relativa.

Los análisis elementales fueron preparados por Pascher.

1. Ácido (R, S)-4-fenil-2-cromanona-6-carboxílico (Fórmula 2a)



Una mezcla de ácido cinámico (100 g, 0,68 mol), 4-hidroxibenzoato de metilo (108 g, 0,71 mol) y ácido acético (80 ml) se calienta a 100ºC. Se añaden 80 ml de ácido sulfúrico al 96% a la disolución transparente resultante al tiempo que se agita. Después de 2 horas, el cristal se empieza a formar. Se continúa la agitación a la misma temperatura durante 16 horas, la mezcla se enfría a temperatura ambiente y se diluye con 500 ml de agua. Los cristales precipitados se separan por filtración, se lavan con éter dietílico y se secan en vacío.

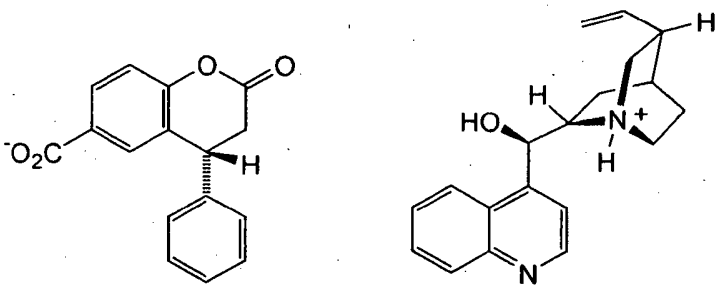
Producto bruto: 142 g (rendimiento 78% del teórico), cristales de color beige pálido.
P.f. 246 º C.
^{1}H-RMN (DMSO-d_6): 3,18 (d, 2H, J = 6,6 Hz, CH_2), 4,62 (t, 1H, J = 6,6 Hz, CH), 7,14-7,43 (m, 6H), 7,62 (s, 1 H), 7,90 (d, 1H, J = 8,6 Hz)
^{13}C-RMN (DMSO-d_6): 35,93, 39,26, 117,20, 126,81, 127,13, 127,65, 127,70, 129,24, 129,95, 130,25, 140,91, 154,80, 166,66, 167,30

Evidencia para la determinación de la estructura:

La titulación con una disolución acuosa de NaOH 0,1 *N* en dioxano/agua contra fenolftaleina da un equivalente de ácido carboxílico/mol. En la electroforesis capilar, el electroferograma muestra un pico principal (> 90%) de un anión con una sola carga. Después de la hidrólisis alcalina, este pico desapareció, y apareció un nuevo pico que tiene la misma intensidad con un tiempo de retención correspondiente a un di-anión. Un exceso de trietilamina se añade a una disolución metanólica del ácido, y la mezcla de reacción se deja reposar a temperatura ambiente durante varios días. Utilizando cromatografía de capa fina, se confirma que se convirtió el producto de partida. El producto exhibe una resonancia de éster monometílico en los espectros de RMN, indicando la formación de ácido (R,S)-4-hidroxi-3-(2-metoxi-carboxil-1-feniletil)-benzoico.

Por lo tanto, (R,S)-2a es la lactona de ácido monobásico y no el diácido fenólico de cadena abierta.

2. Sal de cinconidina del ácido (R)-4-fenil-2-cromanona-6-carboxílico (Fórmula 2b)



Ácido (R,S)-4-fenil-2-cromanona-6-carboxílico (2,28 g, 8,5 mmol) y 2,36 g (8 mmol) de cinconidina se disuelven en 40 ml de 2-butanona hirviendo. La disolución se agita a temperatura ambiente durante 18 horas y los cristales precipitados se separan por filtración y se secan en vacío.

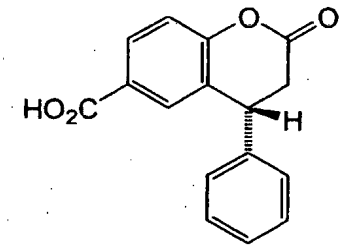
Rendimiento: 2,13 g de cristales de color amarillo pálido de la sal de cinconidina del ácido (R)-4-fenil-2-cromanona-6-carboxílico (90% del teórico, 90% de ee (HPLC)). La recristalización en el mismo disolvente proporciona una sal cristalina con 99,3% de ee.

P.f.: 197,5ºC.

^{13}C-RMN ($CDCl_3$/CD_3OD): 18,17, 24,39, 26,90, 36,86, 37,21, 40,53, 43,32, 54,12, 60,03, 66,23, 116,51, 118,60, 122,70, 124,73, 127,29, 127,41, 128,07, 129,01, 129,31, 129,78, 130,09, 133,02, 137,70, 140,35, 147,20, 149,57, 153,37, 167,64, 172,87.

$[\alpha]_D^{20}$ = -38,7 (c = 1,0, MeOH).

3. Ácido (R)-4-fenil-2-cromanona-6-carboxílico (Fórmula 3)



Se añade un exceso de ácido clorhídrico acuoso a una suspensión agitada de la sal de fórmula (2) en acetato de etilo a temperatura ambiente. Después de una hora, la fase orgánica se separa, se lava con agua y se seca sobre sulfato de sodio. Después de la filtración, se evapora hasta sequedad, y el residuo cristalino se recristaliza en 2-butanona/ciclohexano. Se obtienen cristales incoloros en un rendimiento casi cuantitativo (99,2% de ee.).

P.f.: 224,9°C
^{13}C-RMN ($CDCl_3/CD_3OD$): 36,43, 40,19, 116,92, 125,54, 126,96, 127,10, 127,57, 128,98, 130,29, 130,59, 139,64, 154,71, 167,28, 167,50.
$[\alpha]_D^{20}$ = +45,7 (c = 1,0, MeOH).

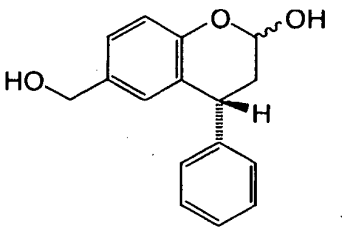
4. Éster metílico del ácido (R,S)-2-oxo-4-fenilcroman-6-carboxílico (fórmula 4)

a) Cuatro gotas de piridina y 17,7 ml (0,24 mol) de cloruro de tionilo se añaden a una mezcla de ácido (R)-4-fenil-2-cromanona-6-carboxílico (21,5 g, 0,08 mol) en 80 ml de tolueno. Después de agitar durante 30 min a temperatura ambiente, la mezcla se calienta a 90 – 100ºC durante 2 horas, se enfría y se evapora a sequedad en un evaporador rotatorio. El residuo oleoso se recoge en tolueno y se evapora en vacío. Se obtiene cloruro de (R)-4-fenil-2-cromanona-6-carbonilo en forma de un aceite de color amarillo pálido en un rendimiento cuantitativo.

b) Se añaden 3 g (0,094 mol) de metanol y 16 ml (0,12 mol) de trietilamina en 20 ml de THF a una disolución de cloruro de R-4-fenil-2-cromanona-6-carbonilo (22,9 g, 0,08 mol) en tetrahidrofurano absoluto (100 ml) a 0ºC, al tiempo que se agita. Después de agitar durante 18 horas a temperatura ambiente, la mezcla se filtra, y el filtrado se evapora a sequedad. Después de recristalización en éster dietílico hirviendo, se obtienen 13,7 g (65% del teórico) de éster metílico del ácido (R)-2-oxo-4-fenilcroman-6-carboxílico en forma de cristales incoloros.

Ejemplo 1:

(*R*)-6-hidroximetil-4-fenilcroman-2-(*R,S*)-ol (fórmula I)



Se añade gota a gota y con agitación una disolución de hidruro de diisobutilaluminio 1,5 M (100 ml, 150 mmol) en tolueno a una disolución enfriada (temperatura por debajo de -10ºC) de éster metílico del ácido (R)-2-oxo-4-fenilcroman-6-carboxílico (4) (14,11 g, 50,0 mmol) en 200 ml de tolueno seco. La mezcla agitada se deja reposar durante 2 horas a una temperatura de -20°C. Subsiguientemente, se enfrió bruscamente con metanol, y agua. El precipitado inorgánico se separó por filtración, y la fase líquida se extrajo varias veces con tolueno. Las fases orgánicas reunidas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se evaporaron a sequedad, obteniendo de este modo un aceite de color amarillo pálido que solidificó gradualmente.

Rendimiento: 8,28 g (64,6%).
Punto de fusión: 106,5ºC.

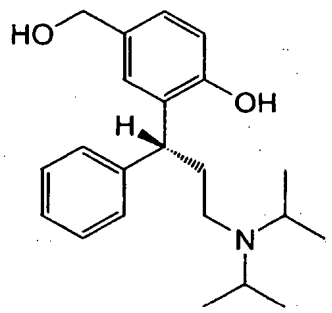
Cromatografía en capa fina (gel de sílice, mezcla de disolventes EtOAc:n-heptano, 1:1/% en vol):
Material de partida (compuesto de fórmula I) R_f: 0,71.

Producto (compuesto de fórmula I) R_f: 0,37.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$, picos característicos): 4,4 ppm (s, 2H, HO-C<u>H$_2$</u>-), 5,4/5,6 ppm (d/s, relación 1:4, O-C<u>H</u>-OH).
^{13}C-RMN ($CDCl_3$, picos característicos): 64,77/65,13 ppm (relación 4:1, HO-<u>C</u>H$_2$), 91,27/94,43 (relación 4:1, O-<u>C</u>H-OH).
MS (PI, API, m/z): 239 $[M + H - H_2O]^+$. PM 256,30, $C_{16}H_{16}O_3$.

<u>Ejemplo 2</u>

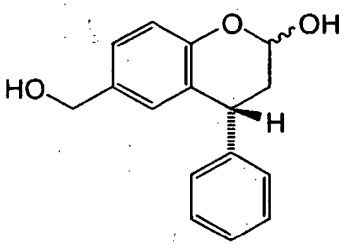
<u>(*R*)-4-hidroximetil-2-(3-diisopropilamino-1-fenilpropil)-fenol</u>



Una mezcla que consiste en metanol, catalizador de Pd/C, (*R*)-6-hidroximetil-4-fenilcroman-2-(*R*)-ol, y un exceso de diisopropilamina se hidrogena a temperatura ambiente a una presión de 4 bar. Después de al menos 18 horas, la mezcla de reacción se filtra y se evapora a sequedad. Subsiguientemente, se trata con 1 equivalente molar de una disolución de hidruro de litio y aluminio en tetrahidrofurano para escindir cualquier hemiaminal cíclico. La reacción se enfría bruscamente con agua, y el producto se extrae con acetato de etilo. La separación del disolvente y el secado en vacío proporciona (R)-4-hidroximetil-2-(3-diisopropilamino-1-fenilpropil)-fenol en forma de un aceite incoloro.

REIVINDICACIONES

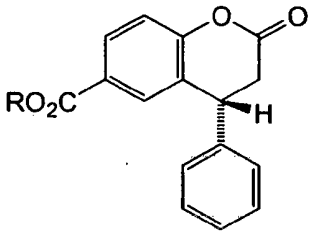
1. Un compuesto de fórmula (I)



(I)

2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 en forma cristalina.

3. Un procedimiento para producir el compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1, en el que un compuesto de fórmula (IV) se somete a una reacción de reducción:



(IV)

en donde R representa hidrógeno o un grupo alquilo C_1-C_6 lineal o ramificado, y la reducción se realiza con un agente reductor en una relación molar [agente reductor/compuesto de fórmula (IV)] de 2 o más.

4. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 3, en el que R es alquilo C_1-C_6 lineal o ramificado y el agente reductor es un reactivo de hidruro de aluminio.

5. El procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 3 a 4, en el que el agente reductor es un hidruro de dialquilaluminio, y la reducción se realiza con un agente reductor en una relación molar [agente reductor/compuesto de fórmula (IV)] de 3 o más.

6. El procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 3 a 5, en el que el agente reductor es un hidruro de diisobutilaluminio.

7. El procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 3 a 6 precedentes, en el que el agente reductor es hidruro de diisobutilaluminio y la reacción se efectúa a una temperatura de -20ºC a 0ºC.

8. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 7, en el que el agente reductor es hidruro de diisobutilaluminio y la reacción se efectúa a una temperatura de -20ºC a -5ºC.

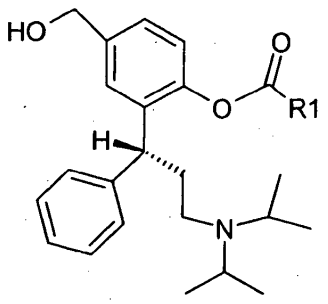
9. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 3, en el que R es hidrógeno y el agente reductor es BH_3 o B_2H_6.

10. El procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 3-9, en el que la reducción se lleva a cabo en tolueno.

11. El procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 3-10, en el que el agente reductor se añade gota a gota a una disolución de un compuesto de fórmula (4) en tolueno a una temperatura de -5ºC a -20ºC.

12. El procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que el compuesto de fórmula (I) se obtiene en forma cristalina.

13. Un procedimiento para producir (*R*)-2-(3-diisopropilamino-1-fenilpropil)-4-(hidroximetil)fenol o los monoésteres fenólicos de fórmula (III):



(III),

en donde R1 es hidrógeno, un grupo alquilo C_1-C_6 lineal, ramificado o cíclico, o un grupo arilo que puede estar opcionalmente sustituido,
o un sal del mismo, que comprende el procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 3 a 12, y que comprende, además, la aminación reductora del compuesto de fórmula (I).

14. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 13, en el que la aminación reductora se realiza en presencia de *N,N*-diisopropilamina.

15. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 13 ó 14, en el que para la aminación reductora se emplean gas hidrógeno y Pd/C.

16. El procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 13 a 15, para producir fesoterodina o una sal de la misma, preferiblemente hidrógeno-fumarato de fesoterodina.

17. Un procedimiento para la preparación de una composición farmacéutica que contiene hidrógeno-fumarato de fesoterodina, que comprende las etapas de

(i) preparar hidrógeno-fumarato de fesoterodina mediante un procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 13 a 16, y
(ii) formular el hidrógeno-fumarato de fesoterodina, así obtenido, de una manera conocida para obtener una composición farmacéutica.