

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 467 865**

51 Int. Cl.:

C07C 213/00 (2006.01)

C07C 213/06 (2006.01)

C07C 213/10 (2006.01)

C07C 215/54 (2006.01)

C07C 219/28 (2006.01)

C07C 227/42 (2006.01)

C07C 229/38 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **26.05.2007 E 07725601 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **05.03.2014 EP 1940774**

54 Título: **Nueva síntesis de hidroximetilfenoles sustituidos**

30 Prioridad:

31.05.2006 EP 06011294

31.05.2006 IE 20060415

31.05.2006 EP 06011293

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

13.06.2014

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**BROWNE, ROISIN y
KILKELLY, MICHAEL**

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 467 865 T3

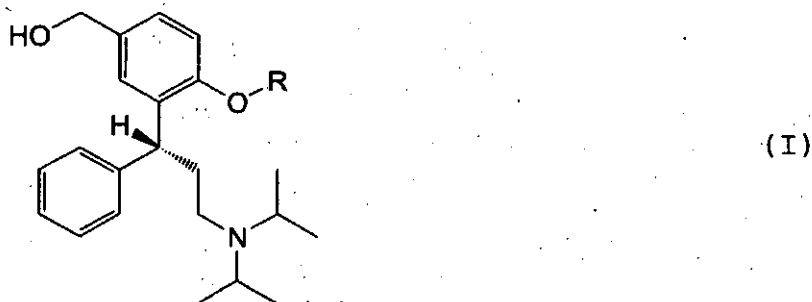
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar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

Nueva síntesis de hidroximetilfenoles sustituidos

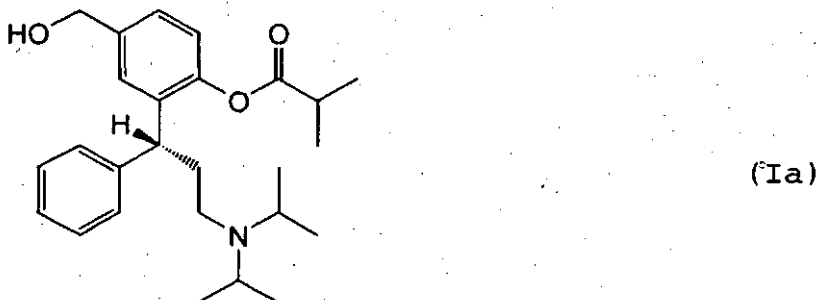
Campo

- 5 Se describe actualmente un procedimiento para la preparación de 2-(3-diisopropilamino-1-fenilpropil)-4-(hidroximetil)fenol que es conocido como el metabolito activo de tolterodina (en lo sucesivo denominado como el "Metabolito Activo") y sus monoésteres fenólicos mediante una ruta sintética más corta vía una reacción de Grignard. Los compuestos diana tienen la siguiente fórmula (I):



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

Un ejemplo particularmente preferido de los monoésteres fenólicos de fórmula (I) es Fesoterodina, que se puede definir químicamente como éster de 2-(3-diisopropilamino-1-fenilpropil)-4-(hidroximetil)fenol del ácido R-(+)-isobutírico. La Fesoterodina se representa mediante la fórmula (Ia) representada más abajo.



- 15 Los compuestos de fórmula (I), incluyendo el Metabolito Activo y sus monoésteres fenólicos de fórmula (I) son conocidos desde el documento WO 99/058478.

También se describe aquí un procedimiento para la preparación de sales de los compuestos de fórmula (I), incluyendo específicamente la preparación de sales de Fesoterodina, y más particularmente la preparación de la sal de hidrogenofumarato de Fesoterodina.

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

Antecedentes

- 25 En el hombre, las contracciones de la vejiga urinaria normal están mediadas, en parte, a través de la estimulación del receptor muscarínico colinérgico. Los receptores muscarínicos no sólo median, en parte, las contracciones de la vejiga normal, sino que también pueden mediar la parte principal de las contracciones en la vejiga sobreactiva, dando como resultado síntomas tales como frecuencia urinaria, tenesmo vesical e incontinencia urinaria imperiosa.

- 30 Después de la administración de Fesoterodina y otros monoésteres fenólicos de fórmula (I) a mamíferos, tales como seres humanos, estos compuestos se escinden mediante esterazas para formar el Metabolito Activo en el cuerpo. Se sabe que el Metabolito Activo es un potente y competitivo antagonista del receptor muscarínico (documento WO 94/11337). La Fesoterodina y otros ésteres fenólicos de la fórmula (I) representan así profármacos potenciales para el Metabolito Activo. En particular, se ha demostrado que la Fesoterodina es un fármaco eficaz para el tratamiento de vejiga sobreactiva con síntomas de incontinencia urinaria imperiosa, tenesmo vesical, y frecuencia urinaria, así

como hiperactividad del detrusor (como se describe en los documentos US 6.713.464 y EP-B-1.077.912).

En el documento US 6.713.464 se ha descrito un enfoque sintético para la producción del Metabolito Activo y monoésteres del grupo hidroxifenólico del Metabolito Activo, tal como Fesoterodina, según lo siguiente:

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

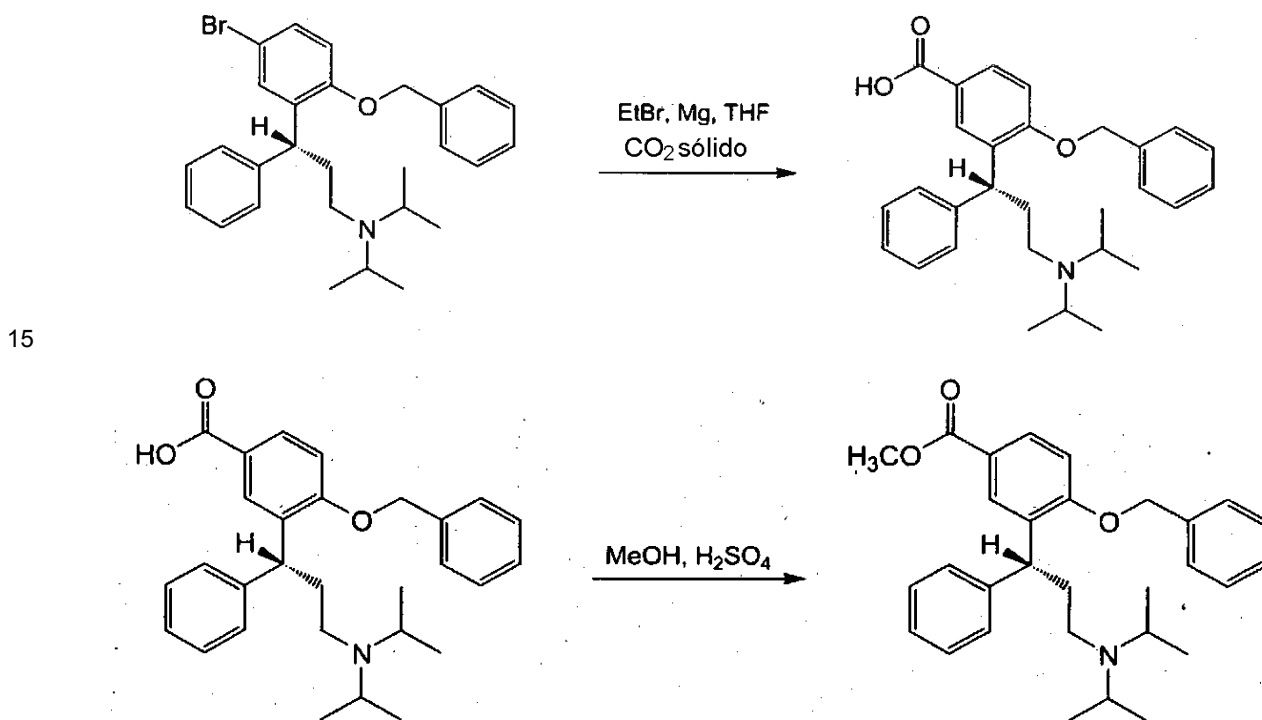
En una segunda etapa, se añade dióxido de carbono sólido en polvo en pequeñas porciones, y la mezcla de reacción se calienta hasta la temperatura ambiente.

En una tercera etapa, la reacción se paraliza con una disolución acuosa de cloruro de amonio.

10 En una cuarta etapa, la fase acuosa de la mezcla de reacción paralizada se ajusta hasta pH 0,95.

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

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



El documento US 6.713.464 describe además la conversión del éster metílico en el Metabolito Activo, y después la esterificación del Metabolito Activo en un monoéster fenólico, tal como Fesoterodina.

20 El documento WO 94/11337 también describe un procedimiento de múltiples etapas para sintetizar el precursor hasta el Metabolito Activo.

Los métodos descritos previamente para producir el Metabolito Activo requieren numerosas etapas que dan como resultado procedimientos de purificación complejos, retraso en el tiempo, y mayor posibilidad de error humano, prohibiendo de ese modo la eficiencia óptima y la eficacia de costes. También, el dióxido de carbono sólido usado en la técnica es difícil de manipular a gran escala debido a la necesidad de trabajar a temperaturas muy bajas y de añadir el hielo seco triturado en porciones, y debido a las dificultades para controlar la naturaleza muy exotérmica de la reacción.

25

La presente descripción pretende resolver estos problemas y desventajas. Se ha encontrado que el uso de un carbonato de di(alquilo de C₁-C₆), preferiblemente carbonato de dimetilo, o el uso de un carbonato de alquileo de C₁-C₆ cíclico, en la reacción de Grignard, da como resultado un producto muy puro, a la vez que al mismo tiempo elimina la producción del ácido benzoico y su purificación.

30

Los métodos descritos aquí son inesperados y son sorprendentes, puesto que los actuales libros de texto bien conocidos enseñan que la adición de reactivos de Grignard a carbonatos y otros ésteres produce alcoholes terciarios como producto predominante. Por ejemplo, en F.A. Carey, R.J. Sundberg, "Advanced Organic Chemistry", Springer Media, 2001, se enseña que la adición de reactivos de Grignard a ésteres (incluyendo carbonatos) se usa habitualmente para producir alcoholes terciarios (páginas 447-448). Igualmente, el compendio bien conocido "March's Advanced Organic Chemistry", Wiley-Interscience Publication, John Wiley & Sons, Inc., 5ª edición, 2001, página 1214, enseña que en las reacciones de Grignard los "carbonatos dan alcohol terciario en el que los tres grupos R son iguales" (página 1214).

Sorprendentemente, sin embargo, en el método descrito actualmente la reacción de un carbonato con un reactivo de Grignard, que se forma tras la adición de magnesio y un iniciador de Grignard a un compuesto de fórmula (II), conduce a un éster alquílico de fórmula (III) como producto predominante, mientras que el alcohol terciario se forma solamente como subproducto. Típicamente, entre alrededor de 60% y alrededor de 70% de los productos de reacción directa de la reacción de Grignard actualmente descrita es un compuesto de fórmula (III).

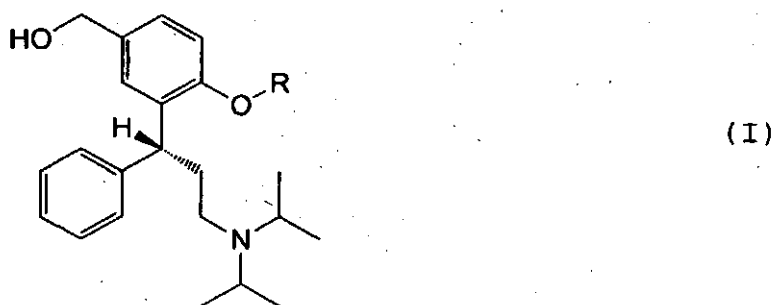
También, resultó, sorprendentemente, que el alcohol terciario y otras impurezas formadas durante los métodos actualmente descritos se pueden eliminar fácilmente y de forma muy eficaz durante la cristalización del éster de fórmula (III) en isopropanol. Esto no era predecible a partir del estado de la técnica.

En consecuencia, el uso de carbonatos, tales como carbonato de dimetilo o un homólogo superior del mismo, en la reacción de Grignard permite un enfoque sintético más corto y más eficaz desde el punto de vista del coste a compuestos de fórmula (I) al eliminar la producción del intermedio de ácido benzoico y su purificación. Además, los métodos actuales son mucho más adecuados para un procedimiento a gran escala que la reacción que requiere dióxido de carbono sólido conocida de la técnica.

Además, se ha encontrado sorprendentemente que el uso de cloruro de metilmagnesio como iniciador de Grignard es particularmente ventajoso. La pureza de la fórmula (III) tras la cristalización en isopropanol está típicamente entre alrededor de 96,1 y 97,4% cuando se usa cloruro de metilmagnesio para comenzar la reacción de Grignard, mientras que la pureza del compuesto de fórmula (III) no superó alrededor de 94% en tres lotes producidos con bromuro de isopropilmagnesio como iniciador de Grignard.

Sumario

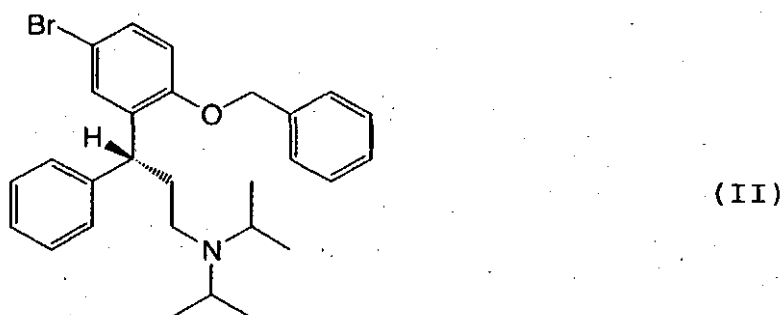
Se describe aquí un procedimiento más corto para la preparación de compuestos de fórmula (I):



en la que R es hidrógeno, un grupo alquilcarbonilo de C₁-C₆ lineal o ramificado o un grupo fenilcarbonilo, incluyendo el Metabolito Activo y sus monoésteres fenólicos, tales como Fesoterodina y sus sales, y más particularmente la sal de hidrogenofumarato de Fesoterodina.

La síntesis más corta de compuestos de fórmula (I) se puede caracterizar mediante las siguientes etapas:

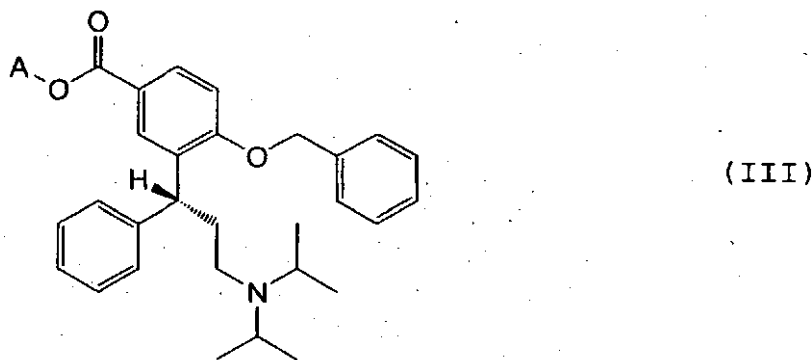
a) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (II)



con una mezcla de Mg y un iniciador de Grignard, preferiblemente en un disolvente, para formar un reactivo de Grignard,

b) opcionalmente, reducir la temperatura del reactivo de Grignard hasta una temperatura menor que en la etapa a), y

- 5 c) hacer reaccionar el reactivo de Grignard con un carbonato, tal como carbonato de di(alquilo de C₁-C₆) o un carbonato de alqueno de C₁-C₆ cíclico, y preferiblemente con carbonato de dimetilo, para obtener un compuesto de fórmula (III):



en la que A es un grupo alquilo de C₁-C₆, y preferiblemente un grupo metilo.

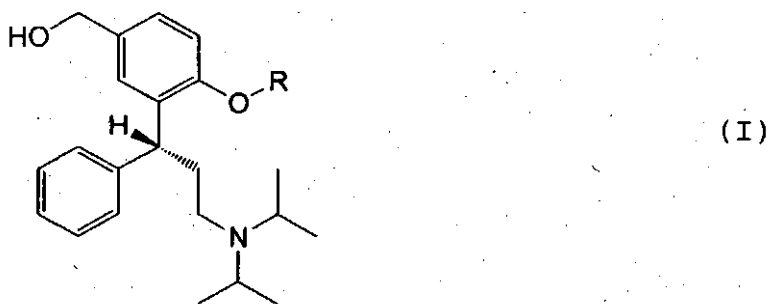
- 10 En el método descrito anteriormente, preferiblemente se usa MeMgCl como el iniciador de Grignard.

Como se usa en esta solicitud, el término "carbonato" incluye carbonatos de di(alquilo de C₁-C₆), tales como por ejemplo carbonato de dimetilo y carbonato de dietilo, así como carbonatos de alqueno de C₁-C₆ cíclicos, tales como carbonato de etileno o carbonato de propileno.

- 15 Como se usa en esta solicitud, la expresión "alquilo de C₁-C₆" se refiere a cualquier cadena de hidrocarburo saturada lineal, ramificada o cíclica, que tiene entre uno y seis átomos de carbono.

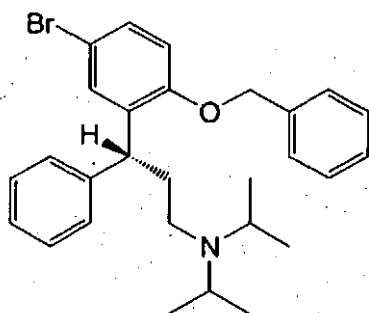
- 20 Como se usa en esta solicitud, la expresión "iniciador de Grignard" se refiere a un compuesto de fórmula general R¹MgX, en la que R¹ representa alquilo de C₁-C₁₂, alqueno de C₂-C₆, alquino de C₂-C₆, fenilo sustituido o no sustituido o fenilalquilo de (C₁-C₆), en el que dicho fenilo puede estar sustituido, por ejemplo, con alquilo de (C₁-C₆), alcoxi de (C₁-C₆) o CF₃, y en el que X se selecciona de bromuro, cloruro y yoduro. R¹ se selecciona preferiblemente de alquilo de C₁-C₆, vinilo, alilo, propenilo, etinilo, fenilo o bencilo, y es más preferiblemente alquilo de C₁-C₄. Los ejemplos específicos de iniciadores de Grignard son bromuro de isopropilmagnesio, cloruro de butilmagnesio terciario, o, de forma particularmente preferible, cloruro de metilmagnesio.

También se describe aquí un procedimiento más corto para la preparación de compuestos de fórmula (I):



- 25 en la que R es hidrógeno, un grupo alquilcarbonilo de C₁-C₆ lineal o ramificado o un grupo fenilcarbonilo, incluyendo el Metabolito Activo y sus monoésteres fenólicos, tales como Fesoterodina y sus sales, y más particularmente las sales de hidrogenofumarato y de hidrato de hidrocloreto de Fesoterodina, en el que dicho procedimiento más corto para la preparación de compuestos de fórmula (I) se puede caracterizar por las siguientes etapas:

a) combinar un compuesto de fórmula (II):

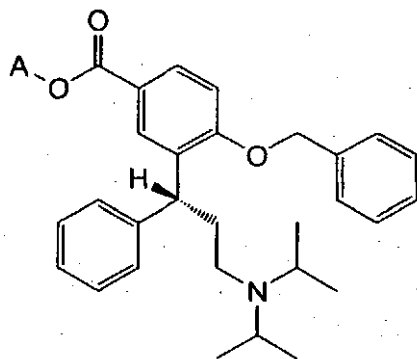


(II)

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

5 b) opcionalmente, reducir la temperatura de la mezcla de reacción de la etapa a) hasta una temperatura menor que en la etapa a), y

c) combinar la mezcla de reacción de la etapa a) con un carbonato, preferiblemente un carbonato de di(alquilo de C₁-C₆) o un carbonato de alqueno de C₁-C₆ cíclico, e incluso más preferiblemente con carbonato de dimetilo, para obtener un compuesto de fórmula (III):



(III)

10 en la que A es un alquilo de C₁-C₆, y preferiblemente un grupo metilo.

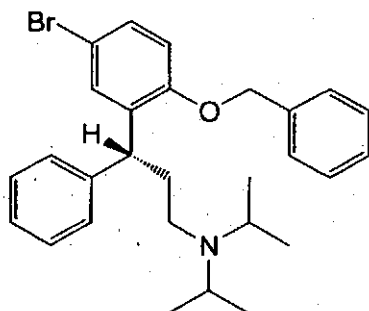
Con la cristalización, el compuesto de fórmula (III) se puede hacer reaccionar posteriormente de manera conocida para obtener un compuesto de fórmula (I) o una sal del mismo. La mayoría de las impurezas que quedan, si las hay, que resultan de la reacción de Grignard descrita aquí se pueden eliminar posteriormente durante un tratamiento según el estado de la técnica (por ejemplo según el documento US 6.858.650) para producir el Metabolito Activo con una pureza de alrededor de 99%.

15

Se describen aquí además compuestos de fórmula (I) o fórmula (III), que se obtienen mediante cualquiera de los procedimientos descritos aquí. Incluso se describen adicionalmente composiciones farmacéuticas que contienen compuestos de fórmula (I) o fórmula (III), que se obtienen mediante cualquiera de los procedimientos descritos aquí.

También se describe aquí un método para producir compuestos de fórmula (III) de al menos alrededor de 93% de pureza, y más preferiblemente de al menos alrededor de 96% a alrededor de 99,5% de pureza, y más específicamente de al menos alrededor de 96,1% a alrededor de 97,4% de pureza, combinando un compuesto de fórmula (II):

20



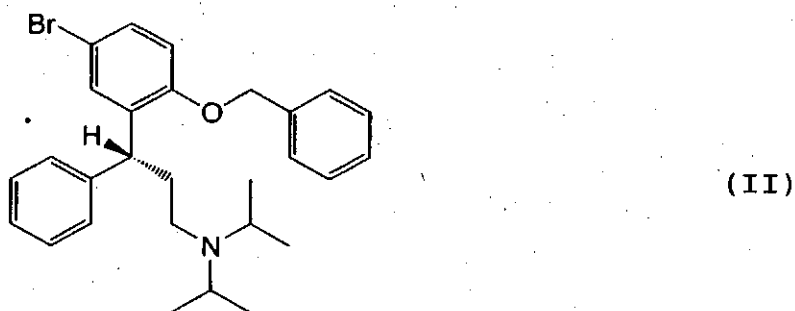
(II)

con Mg y un iniciador de Grignard, preferiblemente una mezcla de Mg y MeMgCl en un disolvente, y haciendo reaccionar entonces preferiblemente el compuesto resultante con un carbonato como se define adicionalmente más arriba.

Descripción detallada

- 5 La síntesis más corta vía una reacción de Grignard con un iniciador de Grignard (preferiblemente MeMgCl), Mg y un carbonato, preferiblemente carbonato de dimetilo que se puede usar en la preparación del Metabolito Activo y sus monoésteres fenólicos del tipo descrito por la fórmula (I), tales como Fesoterodina, y más particularmente hidrogenofumarato de Fesoterodina, se describe ahora con más detalle con referencia a realizaciones preferidas.

En la etapa a) del procedimiento según la presente descripción, un compuesto de fórmula (II)



- 10 se hace reaccionar con una mezcla de Mg y un iniciador de Grignard en un disolvente para formar un reactivo de Grignard.

- 15 La relación molar del iniciador de Grignard (por ejemplo de MeMgCl) a Mg es preferiblemente entre 1:2 y 2:1, lo más preferible alrededor de 1:1, y la relación molar de cada uno del iniciador de Grignard, y Mg al compuesto de fórmula (II) está preferiblemente entre 1:1 y 2:1, lo más preferible 1:1 a 1,5:1.

En una realización particular, todo o parte del Mg se puede preparar recientemente, por ejemplo mediante reacción de cloruro de magnesio con un naftaluro de metal alcalino, preferiblemente naftaluro de litio (denominado Mg de Rieke).

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

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

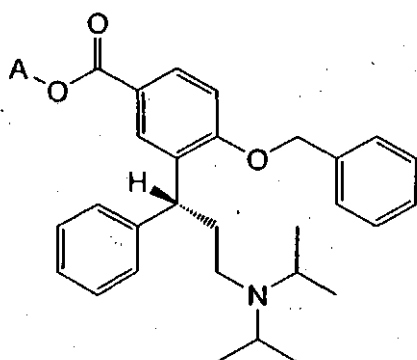
- 25 Un disolvente preferido para disolver el compuesto (II) en la etapa de reacción a1) es tolueno, aunque se pueden usar otros disolventes adecuados. Preferiblemente, el contenido de agua en la disolución que contiene el compuesto (II) no es mayor que alrededor de 0,05%.

Un disolvente preferido para disolver el iniciador de Grignard, preferiblemente MeMgCl, en la etapa de reacción a2) es preferiblemente THF; sin embargo, se pueden usar otros éteres adecuados conocidos por los expertos en la técnica, incluyendo éter dietílico y butil terciario-metil-éter.

- 30 La formación del reactivo de Grignard como se describe en la etapa a) se lleva a cabo preferiblemente en un intervalo de temperatura de alrededor de 40-55°C, y lo más preferible en un intervalo de temperatura de alrededor de 40 a alrededor de 50°C. La reacción se puede realizar con agitación (por ejemplo agitación mecánica) hasta la terminación.

- 35 En una realización preferida, el Grignard se puede enfriar entonces hasta la temperatura ambiente, por ejemplo hasta alrededor de 20-25°C, y se puede mantener, preferiblemente con agitación, para las siguientes etapas del procedimiento.

- 40 En la etapa c), el reactivo de Grignard resultante se hace reaccionar con un carbonato adecuado, tal como carbonato de di(alquilo de C₁-C₆), y preferiblemente con carbonato de dimetilo, para obtener el compuesto de fórmula (III) representado más abajo, en la que A es un alquilo de C₁-C₆, y preferiblemente un grupo metilo. Se prefiere un exceso de un carbonato, preferiblemente carbonato de dimetilo, en comparación con un compuesto de fórmula (II), siendo más preferido un exceso de 1,1 veces a 50 veces de un carbonato, y siendo particularmente preferible un exceso de 5 veces a 50 veces.



(III)

El carbonato de dimetilo es el carbonato más preferido.

Otros carbonatos adecuados incluyen carbonatos de di(alquilo de C₁-C₆), tales como por ejemplo carbonato de dietilo, y carbonatos de alquileno de C₁-C₆ cíclicos, tales como carbonato de etileno o carbonato de propileno.

- 5 El carbonato se puede disolver en un disolvente en la etapa c). Un disolvente preferido para uso para disolver el carbonato es hexano; sin embargo, se puede usar cualquier disolvente inerte con un punto de ebullición por debajo del punto de ebullición del carbonato usado, por ejemplo el carbonato de dimetilo preferido, y que es capaz de formar un azeótropo con agua, incluyendo octano, isómeros de hexano, y mezclas adecuadas de los mismos.

- 10 Una parte del hexano usado para disolver el carbonato, preferiblemente carbonato de dimetilo, se puede eliminar por destilación, tal como destilación azeotrópica, antes de añadir el reactivo de Grignard. Esta destilación puede eliminar hasta alrededor de 90 a alrededor de 95% del hexano. La destilación del disolvente también elimina agua de la mezcla del disolvente de carbonato, lo que puede minimizar la formación de una impureza amínica desbromada cuando se combina con el reactivo de Grignard. Preferiblemente, el contenido de agua de la mezcla de disolvente de carbonato destilada no debería ser mayor que alrededor de 0,1% en peso, y más preferiblemente no mayor que alrededor de 0,05% en peso, incluso más preferiblemente no mayor que alrededor de 0,01% en peso.

En la realización más preferida de la presente invención, la reacción del reactivo de Grignard con carbonato, preferiblemente con carbonato de dimetilo, se lleva a cabo a una temperatura por debajo de alrededor de 10°C, en condiciones agitadas.

- 20 Una opción preferida es añadir el reactivo de Grignard (por ejemplo el MeMgCl) lentamente a la mezcla de disolvente de carbonato agitada, para permitir una dilución rápida y homogénea del éster formado de fórmula (III) en la disolución de la reacción. La velocidad de agitación durante la adición y la reacción subsiguiente del reactivo de Grignard con el carbonato es preferiblemente tan alta como sea posible, por ejemplo al menos alrededor de 75 rpm, y preferiblemente al menos alrededor de 90 rpm.

- 25 Otra opción es añadir la mezcla de disolvente de carbonato al reactivo de Grignard, preferiblemente con agitación. El tiempo de agitación preferido es alrededor de 2-3 h.

La etapa c) se termina paralizando la mezcla de reacción con un reactivo adecuado. Un reactivo de paralización preferido es cloruro de amonio acuoso, aunque se pueden usar otros agentes paralizantes conocidos por los expertos en la técnica, incluyendo acetato de etilo acuoso, cloruro de sodio acuoso o disolución acuosa de ácido clorhídrico.

- 30 Otra realización preferida es un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (I) como se describe adicionalmente antes, o una sal del mismo, caracterizado por que dicho procedimiento comprende la etapa de cristalizar un compuesto de fórmula (III), y preferiblemente éster metílico del ácido R-(-)-4-benciloxi-3-(3-diisopropilamino-1-fenilpropil)-benzoico en isopropanol.

Las etapas de tratamiento adecuadas tras la adición del reactivo paralizante son, por ejemplo,

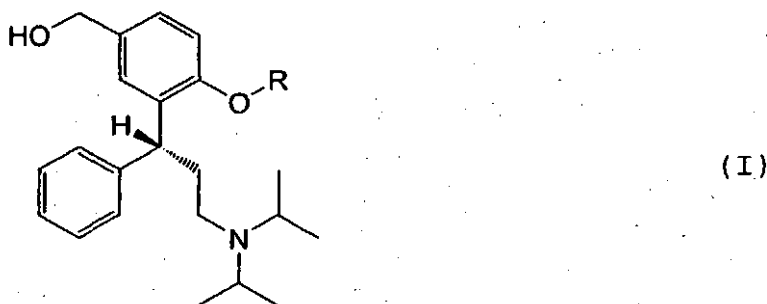
- 35 - lavado con agua;
- eliminación del agua de la fase orgánica, por ejemplo mediante secado azeotrópico;
- eliminación de la fase orgánica mediante destilación;
- cristalización en isopropanol; y
- opcionalmente, lavado en un disolvente adecuado, tal como alcohol isopropílico, y secado.

- 40 Después, se puede aislar un compuesto de fórmula (III) con buena pureza (habitualmente entre alrededor de 96% y

alrededor de 99,5%) y rendimiento.

El procedimiento descrito anteriormente se describe con más detalle en el % en peso 1 de la parte experimental de esta solicitud.

Otra realización preferida de la presente invención es un método para la preparación de un compuesto de fórmula (I)



5

en la que R es hidrógeno, un grupo alquilcarbonilo de C₁-C₆ lineal o ramificado o un grupo fenilcarbonilo, o una sal del mismo, o un precursor de un compuesto de fórmula (I), que comprende la etapa de cristalizar un compuesto de fórmula (III) como se define además anteriormente, y preferiblemente de éster metílico del ácido R-(-)-4-benciloxi-3-(3-diisopropilamino-1-fenilpropil)-benzoico en isopropanol.

10 El compuesto de fórmula (III) se puede hacer reaccionar posteriormente entonces para obtener un compuesto de fórmula (I).

Una realización particularmente preferida de la presente invención es un procedimiento para la preparación del Metabolito Activo, y, si se desea, sus monoésteres fenólicos, incluyendo particularmente Fesoterodina o una sal de la misma, preferiblemente una sal farmacéuticamente aceptable de Fesoterodina, y muy preferiblemente la sal de hidrogenofumarato de Fesoterodina, procedimiento el cual incluye las etapas de:

15

a1) disolver el compuesto de fórmula (II) en un disolvente, tal como tolueno, para formar una mezcla de reacción,

20

a2) añadir dicha mezcla de reacción a una mezcla del iniciador de Grignard, preferiblemente MeMgCl, Mg y THF para formar un reactivo de Grignard, en el que la reacción se puede llevar a cabo a una temperatura de reacción de alrededor de 40°C a alrededor de 50°C,

b) opcionalmente reducir la temperatura del reactivo de Grignard hasta una temperatura por debajo de la temperatura de la etapa a2), y más preferiblemente en el intervalo de alrededor de 20 a alrededor de 25°C, y mantener el reactivo de Grignard a la temperatura más baja, opcionalmente con agitación, y

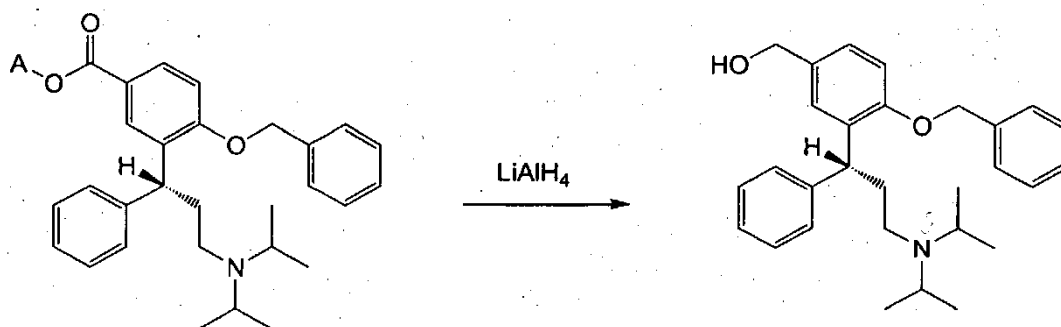
25

c) hacer reaccionar el reactivo de Grignard resultante con un exceso de carbonato, preferiblemente carbonato de dimetilo, en hexano, a una temperatura de reacción por debajo de alrededor de 10°C y a una velocidad de agitación de al menos alrededor de 90 rpm, seguido de la paralización de la mezcla así obtenida con una disolución acuosa de cloruro de amonio para obtener un compuesto de fórmula (III). Este compuesto se puede aislar entonces y purificar como se describe anteriormente.

30

Tras la formación del compuesto de fórmula (III), una opción es hacer reaccionar adicionalmente el compuesto de fórmula (III) para obtener un compuesto de fórmula (I). Esto se puede lograr, por ejemplo, como sigue:

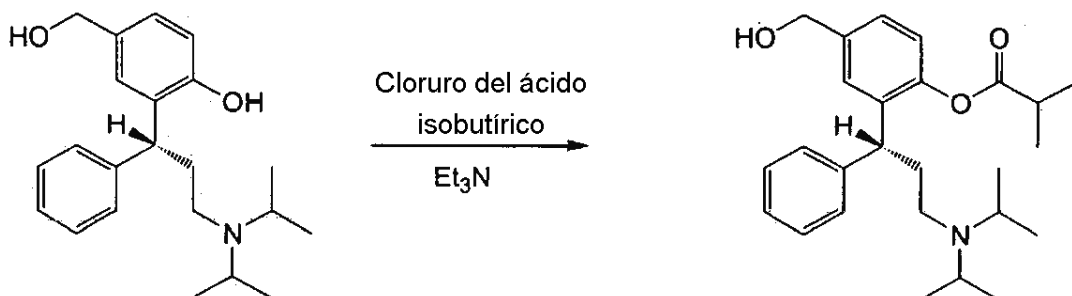
d) reduciendo el éster metílico hasta el alcohol metílico correspondiente, y



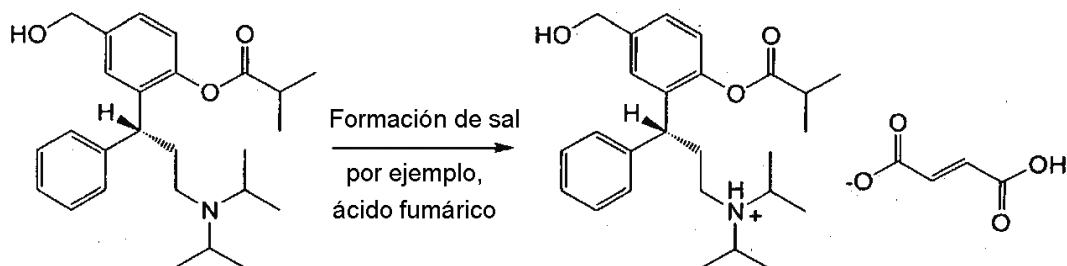
e) desbencilando el alcohol protegido para formar el Metabolito Activo mencionado anteriormente.

Otra opción es convertir el Metabolito Activo en un éster del mismo, tal como Fesoterodina o una sal de Fesoterodina, preferiblemente la sal de hidrogenofumarato de Fesoterodina, mediante:

f) monoacilación fenólica, y



g) formación de sal

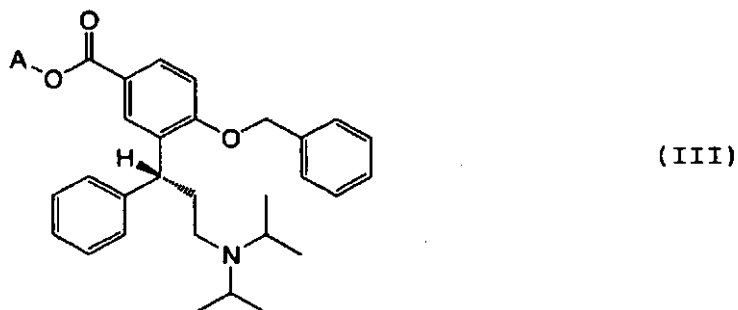


Los ejemplos de las etapas d) a g) se describen por ejemplo en el documento US 6.858.650.

10 La formación de otros monoésteres fenólicos del Metabolito Activo es posible usando otros haluros de ácidos orgánicos en la etapa f) del esquema anterior.

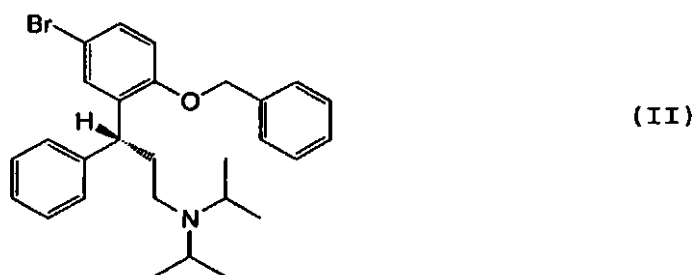
El compuesto final (I) o (Ia) (monoésteres fenólicos del Metabolito Activo, incluyendo Fesoterodina o sales farmacéuticamente aceptables de la misma) se pueden formular entonces de manera conocida para obtener un medicamento oral, parenteral o transdérmico.

15 Otro aspecto de la presente invención es un procedimiento para la preparación de un precursor de los compuestos de fórmula (I), incluyendo el Metabolito Activo o Fesoterodina, que comprende la etapa de hacer reaccionar carbonatos, tales como carbonato de dimetilo, con un reactivo de Grignard para obtener un compuesto de fórmula (III)



en la que A es un grupo alquilo de C₁-C₆, y

20 en el que el reactivo de Grignard se forma haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (II)

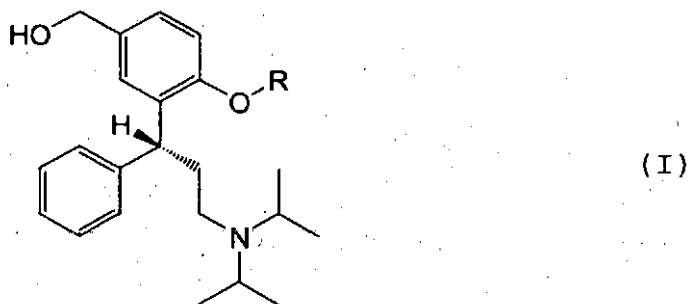


con una mezcla del iniciador de Grignard, preferiblemente MeMgCl y Mg en un disolvente.

5 La presente descripción se ilustra adicionalmente mediante los siguientes ejemplos no exhaustivos. Los ejemplos no pretenden limitar el alcance de esta descripción como se define en las reivindicaciones más abajo. El compuesto de partida de fórmula (II) se puede preparar de manera conocida, por ejemplo tal como se describe en la Parte Experimental del documento US 6.713.464.

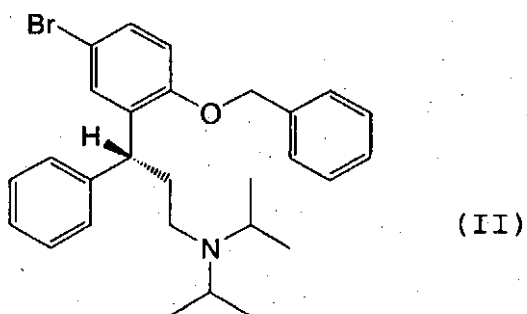
Otras realizaciones preferidas de la presente invención son:

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



10 en la que R es hidrógeno, un grupo alquilcarbonilo de C₁-C₆ lineal o ramificado o un grupo fenilcarbonilo, o una sal del mismo, caracterizado por las etapas de

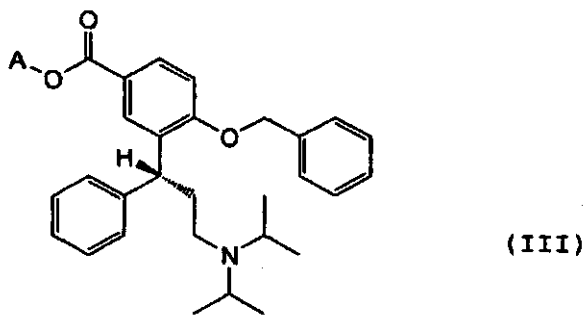
a) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (II)



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

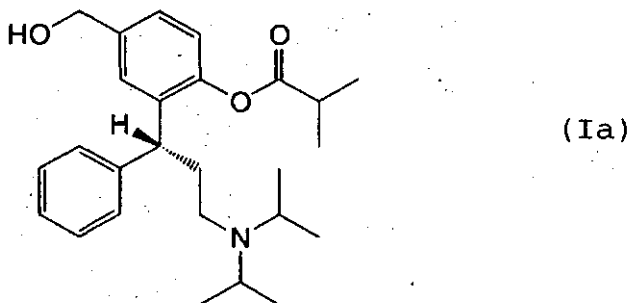
15 b) opcionalmente reducir la temperatura del reactivo de Grignard hasta una temperatura por debajo de la temperatura de la etapa a), y

c) hacer reaccionar el reactivo de Grignard con un exceso de carbonato de dimetil para obtener un compuesto de fórmula (III)



en la que A es un grupo metilo, y después hacer reaccionar adicionalmente el compuesto de fórmula (III) de manera conocida para obtener un compuesto de fórmula (I), y opcionalmente formación de sal.

- 5 D) El procedimiento según cualquiera de las realizaciones A)-C), en el que el compuesto de fórmula (I) es Fesoterodina que tiene la fórmula (Ia)



o una sal de la misma.

- E) El procedimiento según la realización D), en el que la sal de Fesoterodina es el hidrogenofumarato.
- 10 F) El procedimiento según una cualquiera de las realizaciones A)-E), caracterizado por que en la etapa c) se usa carbonato de dimetilo en un exceso de 5 veces a 50 veces.
- G) El procedimiento según una cualquiera de las realizaciones A)-F), caracterizado por que en la etapa c) se usa un disolvente, preferiblemente hexano.
- 15 H) El procedimiento según la realización G), caracterizado por que en la etapa c) el carbonato de dimetilo se disuelve en hexano y después se destila para reducir el contenido de agua hasta 0,01% o inferior, y después se añade el reactivo de Grignard.
- I) El procedimiento según una cualquiera de las realizaciones A)-H), en el que la etapa de reacción c) es seguida de la paralización de la mezcla con un reactivo adecuado.
- J) El procedimiento según la realización I, en el que el reactivo es NH_4Cl acuoso.
- 20 K) El procedimiento según una cualquiera de las realizaciones A)-J), en el que la relación molar de MeMgCl a Mg está entre 1:2 y 2:1, y la relación molar de MeMgCl al compuesto de fórmula (II) está entre 1:1 y 2:1.
- L) El procedimiento según cualquiera de las realizaciones A)-K), caracterizado por que la etapa a) se lleva a cabo
- a1) disolviendo el compuesto de fórmula (II) en un disolvente adecuado para formar una disolución, y
- a2) añadiendo dicha disolución a una mezcla de MeMgCl y Mg en un disolvente adecuado.
- 25 M) El procedimiento según la realización L), en el que el disolvente en la etapa a1) usado para disolver el compuesto de fórmula (II) es tolueno.
- N) El procedimiento según cualquiera de las realizaciones L) o M), caracterizado porque el disolvente en la etapa a2) es THF.
- O) El procedimiento según cualquiera de las realizaciones L) a N), en el que

- en la etapa a1), el compuesto de fórmula (II) se disuelve en tolueno,
- en la etapa a2), dicha disolución se añade a una mezcla de MeMgCl y Mg en THF y se agita hasta terminar la reacción,
- en la etapa b), la mezcla según se obtiene en la etapa a2) se mantiene con agitación,
- en la etapa c), la mezcla se añade a un exceso de carbonato de dimetilo en hexano, seguido de la paralización con NH₄Cl acuoso.

5 P) El procedimiento según una cualquiera de las realizaciones A) a O), caracterizado por que la temperatura de reacción de la etapa a) está entre 40 y 50°C.

10 Q) El procedimiento según una cualquiera de las realizaciones A) a P), caracterizado por que la temperatura de reacción de la etapa b) está entre 20 y 25°C.

R) El procedimiento según una cualquiera de las realizaciones A) a Q), caracterizado por que la temperatura de reacción de la etapa c) está por debajo de 10°C.

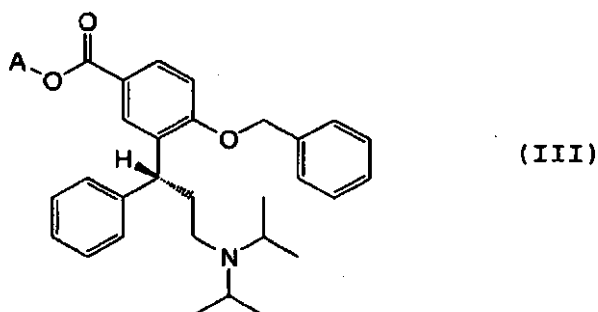
S) El procedimiento según una cualquiera de las realizaciones A) a R), caracterizado por que en la etapa c) la mezcla de reacción se agita a una velocidad de agitación de ≥ 90 rpm.

15 T) Un procedimiento para la preparación de una composición farmacéutica que contiene hidrogenofumarato de Fesoterodina, que comprende las etapas de

(i) preparar hidrogenofumarato de Fesoterodina mediante un procedimiento según cualquiera de las realizaciones anteriores, y

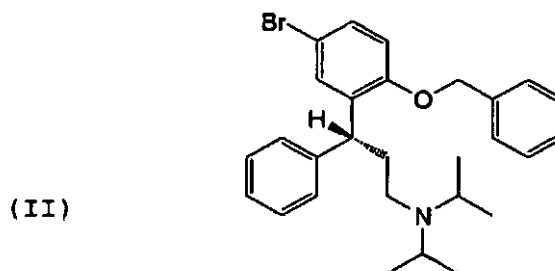
20 (ii) formular de manera conocida el hidrogenofumarato de Fesoterodina así obtenido para obtener una composición farmacéutica.

U) Un procedimiento para la preparación de un precursor de o intermedio de la producción del Metabolito Activo o de Fesoterodina, que comprende la etapa de hacer reaccionar carbonato de dimetilo con un reactivo de Grignard para obtener un compuesto de fórmula (III)



25 en la que A es un grupo metilo, y

en el que el reactivo de Grignard se forma haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (II)



con una mezcla de MeMgCl y Mg en un disolvente.

Ejemplos

30 Ejemplo 1

Preparación de éster metílico del ácido R-(-)-4-benciloxi-3-(3-diisopropilamino-1-fenilpropil)-benzoico de fórmula (III)

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

5 Se cargó en una vasija adecuada una mezcla de magnesio (18 kg, 741 moles) y THF (1066 kg), seguido de la adición de cloruro de metilmagnesio (3M en THF, 246 kg, 743 moles). Después, se añadió la disolución de R-(-)-[3-(2-benciloxi-5-bromofenil)-3-fenilpropil]-diisopropilamina (fórmula (II)), preparada a partir de 486 moles de ácido R-(-)-3-(2-benciloxi-5-bromofenil)-3-fenilpropiónico mediante el procedimiento descrito en el documento US-B-6.713.464), mientras se mantenía una temperatura de reacción de alrededor de 40°C a alrededor de 50°C. Tras la terminación de la reacción, el reactivo de Grignard de R-(-)-[3-(2-benciloxi-5-bromofenil)-3-fenilpropil]-diisopropilamina (fórmula (II)) se mantuvo a una temperatura de alrededor de 20°C a alrededor de 25°C. En una vasija forrada de vidrio, un exceso de carbonato de dimetilo (1312 kg, 14 kmoles) en hexano (1846 kg) se destiló a presión atmosférica hasta un intervalo de volumen establecido de 1200-1260 l, y se analizó el contenido de agua hasta que se alcanzó un contenido de agua igual a o menor que 0,01% (en peso). Después, el reactivo de Grignard se cargó a la disolución de carbonato de dimetilo, vía un filtro, a fin de eliminar cualquier magnesio residual, mientras se mantenía la temperatura por debajo de 10°C. La velocidad de agitación durante esta adición y la reacción subsiguiente fue ≥ 90 rpm.

10 La mezcla del reactivo de Grignard y disolvente de carbonato se paralizó con cloruro de amonio acuoso (660 kg) en una vasija de acero inoxidable. Tras agitar, la mezcla bifásica se dejó sedimentar, y las capas se separaron. Opcionalmente, se puede añadir un exceso de agua antes de la separación de fases, para disolver las sales de Mg que pueden precipitar durante la paralización con cloruro de hidrógeno amónico. Después de la carga adicional de agua, las capas se pueden separar, la capa acuosa se extrajo con tolueno, y las fases orgánicas se combinaron. La capa orgánica se lavó dos veces con agua (2 x 600 kg).

15 La fase orgánica se destiló hasta un intervalo de volumen entre alrededor de 1400-17,50 l en una vasija de acero inoxidable, y después se transfirió a una vasija forrada de vidrio antes de que se llevase a cabo un intercambio de disolventes con una carga de isopropanol y se repitiese la destilación. Si se requiere, se puede llevar a cabo un intercambio adicional de disolventes con isopropanol. Al eliminar el exceso de carbonato de dimetilo y tolueno, la disolución orgánica se redujo hasta un intervalo de volumen de 400 a 800 l.

20 La mezcla se envejeció entonces a alrededor de 20°C a alrededor de 25°C hasta que se produjo la precipitación, después se enfrió, y se envejeció adicionalmente a alrededor de 0°C a alrededor de 5°C durante un mínimo de alrededor de 2 horas. La mezcla se centrifugó entonces para separar el precipitado, que se lavó entonces con isopropanol helado (63 kg). El éster metílico del ácido R-(-)-4-benciloxi-3-(3-diisopropilamino-1-fenilpropil)-benzoico (fórmula (III)) se secó a alrededor de 40°C a alrededor de 50°C y se obtuvo en forma cristalina.

25 Seis lotes de éster metílico del ácido R-(-)-4-benciloxi-3-(3-diisopropilamino-1-fenilpropil)-benzoico preparado con las siguientes purezas representativas fueron:

30 Lote 1: 96,5%
 35 Lote 2: 97,4%
 Lote 3: 96,9%
 Lote 4: 96,4%
 Lote 5: 96,4%
 Lote 5: 96,9%
 40 Lote 6: 96,1%

(b) Estequiometría MeMgCl:Mg:R-(-)-[3-(2-benciloxi-5-bromofenil)-3-fenilpropil]-diisopropilamina = 1:1:1

El Grignard se llevó a cabo como se describe en (a), con la única diferencia de que la estequiometría cambió como se indica anteriormente.

45 Como resultado se obtuvo éster metílico del ácido R-(-)-4-benciloxi-3-(3-diisopropilamino-1-fenilpropil)-benzoico con una pureza de 99,4%.

Ejemplo 2

Preparación de R-(+)-[4-benciloxi-3-(3-diisopropilamino-1-fenilpropil)-fenil]-metanol (Reducción).

50 Una disolución de éster metílico del ácido R-(-)-4-benciloxi-3-(3-diisopropilamino-1-fenilpropil)-benzoico (28 g) se disolvió en éter dietílico seco (230 ml). Esta disolución se hizo gotear lentamente (alrededor de 2 h) en una atmósfera de nitrógeno a una suspensión de hidruro de litio y aluminio (1,8 g) en éter (140 ml) a una temperatura por

debajo de alrededor de 20°C. Después de agitar durante alrededor de 18 horas, la reacción se paralizó mediante la adición de agua (4,7 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se evaporó hasta sequedad para proporcionar R-(+)-[4-benciloxi-3-(3-diisopropilamino-1-fenilpropil)-fenil]-metanol (26 g, 98,9% de rendimiento) como un aceite que cristalizó gradualmente.

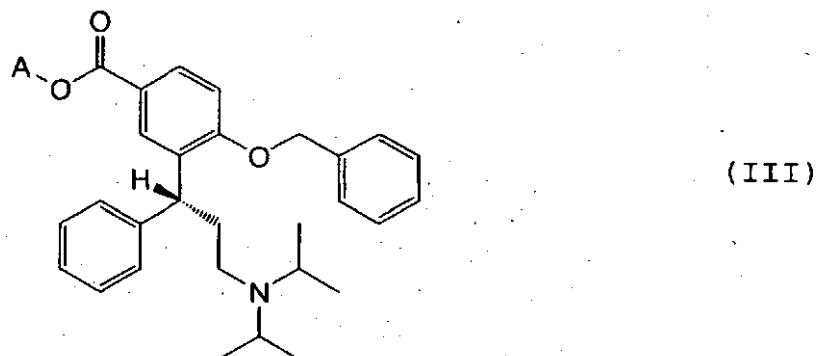
5 Ejemplo 3

Preparación de R-(+)-2-(3-diisopropilamino-1-fenilpropil)-4-hidroximetilfenol (Desbencilación)

Una disolución de R-(+)-[4-benciloxi-3-(3-diisopropilamino-1-fenilpropil)-fenil]-metanol (9,1 g) en metanol (100 ml) se hidrogenó sobre níquel Raney (4,5 g) en condiciones ambiente. Después de que la hidrogenolisis estaba terminada, según se determina mediante la cromatografía de capa fina realizada a alrededor de 4-5 horas, el catalizador se separó por filtración, y la disolución se evaporó hasta sequedad para dejar un aceite (6,95 g, 96,5% de rendimiento) que después se disolvió en acetato de etilo. Esta disolución se lavó entonces con una disolución acuosa de hidrogenocarbonato de sodio (5% en peso). La fase orgánica se separó y se secó mediante destilación azeotrópica en acetato de etilo. La disolución de acetato de etilo se destiló entonces adicionalmente hasta un volumen en el que 1 parte (en peso) de R-(+)-2-(3-diisopropilamino-1-fenilpropil)-4-hidroximetilfenol se disolvió en 1,5 partes (en volumen) de acetato de etilo. Después, esta disolución se enfrió hasta alrededor de -10°C y se agitó durante alrededor de 30-60 min. El R-(+)-2-(3-diisopropilamino-1-fenilpropil)-4-hidroximetilfenol se puede aislar entonces como el precipitado, y se puede lavar posteriormente con un pequeño volumen de acetato de etilo frío.

REIVINDICACIONES

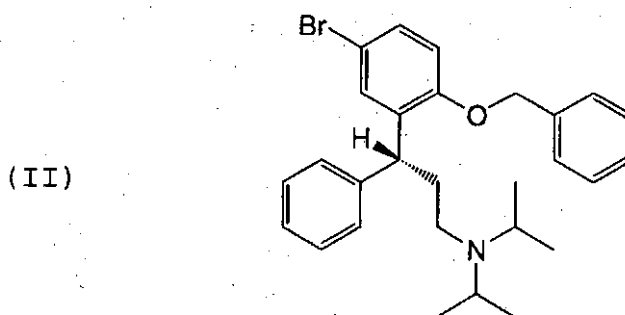
1. Un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (III)



en la que A es un grupo alquilo de C₁-C₆,

5 caracterizado por las etapas de

a) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (II)



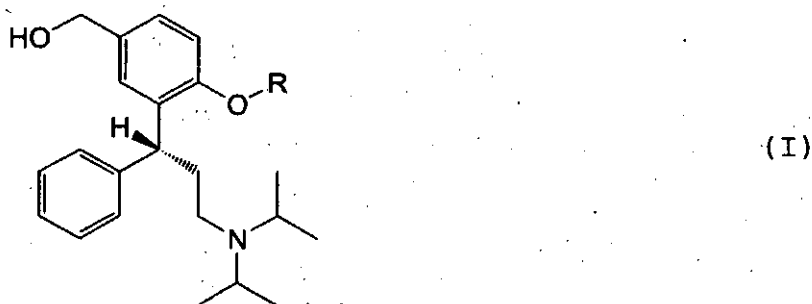
10

con una mezcla de Mg y un iniciador de Grignard de la fórmula R¹MgX, en la que R¹ representa alquilo de C₁-C₁₂, alqueno de C₂-C₆, alquino de C₂-C₆, fenilo sustituido o no sustituido o fenilalquilo de (C₁-C₆), y en el que X se selecciona de bromuro, cloruro y yoduro, para formar un reactivo de Grignard,

b) opcionalmente, reducir la temperatura del reactivo de Grignard hasta una temperatura por debajo de la temperatura de la etapa a), y

c) hacer reaccionar el reactivo de Grignard con un exceso de un carbonato seleccionado del grupo de carbonatos de di(alquilo de C₁-C₆) y carbonatos de alqueno de C₁-C₆ cíclicos.

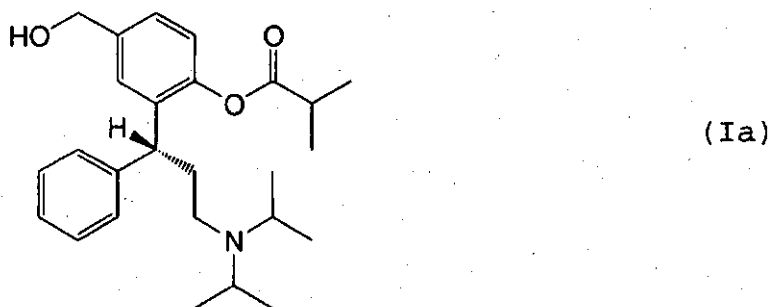
15 2. Un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (I)



20

en la que R es hidrógeno, un grupo alquilcarbonilo de C₁-C₆ lineal o ramificado o un grupo fenilcarbonilo, o una sal del mismo, caracterizado por las etapas según la reivindicación 1, y después hacer reaccionar adicionalmente el compuesto de fórmula (III) de manera conocida para obtener un compuesto de fórmula (I), y opcionalmente formación de sal.

3. El procedimiento según cualquier reivindicación precedente, en el que el iniciador de Grignard es cloruro de metilmagnesio (MeMgCl).
4. El procedimiento según cualquier reivindicación precedente, en el que el carbonato es carbonato de dimetilo.
5. El procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 2-4, en el que el compuesto de fórmula (III) se cristaliza antes de su reacción con la fórmula (I).
6. El procedimiento según la reivindicación 1, en el que el compuesto de fórmula (III) se cristaliza en isopropanol.
7. El procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 2-5, en el que el compuesto de fórmula (I) es Fesoterodina, que tiene la fórmula (Ia)



- 10 o una sal de la misma.
8. El procedimiento según la reivindicación 7, en el que la sal de Fesoterodina es el hidrogenofumarato.
9. El procedimiento según cualquier reivindicación precedente, caracterizado por que en la etapa c) el carbonato se usa en un exceso de 5 veces a 50 veces.
10. El procedimiento según cualquier reivindicación precedente, caracterizado por que en la etapa c) se usa un disolvente, preferiblemente hexano.
11. El procedimiento según la reivindicación 10, caracterizado por que en la etapa c) el carbonato se disuelve en hexano, y después se destila para reducir el contenido de agua hasta 0,01% o inferior, y después se añade el reactivo de Grignard.
12. El procedimiento según cualquier reivindicación precedente, caracterizado por que la etapa de reacción c) es seguida de la paralización de la mezcla con un reactivo adecuado.
13. El procedimiento según la reivindicación 12, en el que el reactivo es cloruro de amonio acuoso.
14. El procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que la relación molar del iniciador de Grignard a Mg está entre 1:2 y 2:1, y la relación molar del iniciador de Grignard al compuesto de fórmula (II) está entre 1:1 y 2:1.
15. El procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado por que la etapa a) se lleva a cabo
- a1) disolviendo el compuesto de fórmula (II) en un disolvente adecuado para formar una disolución, y
- a2) añadiendo dicha disolución a una mezcla de iniciador de Grignard y Mg en un disolvente adecuado.
16. El procedimiento según la reivindicación 15, en el que el disolvente en la etapa a1) usado para disolver el compuesto de fórmula (II) es tolueno.
17. El procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 15 ó 16, caracterizado porque el disolvente en la etapa a2) es THF.
18. El procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 15 a 17, en el que
- en la etapa a1), el compuesto de fórmula (II) se disuelve en tolueno,
 - en la etapa a2), dicha disolución se añade a una mezcla de iniciador de Grignard y Mg en THF y se agita hasta terminar la reacción,
 - en la etapa b), la mezcla según se obtiene en la etapa a2) se mantiene con agitación,

- en la etapa c), la mezcla se añade a un exceso de carbonato de dimetilo en hexano, seguido de la paralización con NH₄Cl acuoso.
19. El procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado por que la temperatura de reacción de la etapa a) está entre 40 y 50°C.
- 5 20. El procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado por que la temperatura de reacción de la etapa b) está entre 20 y 25°C.
21. El procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado por que la temperatura de reacción de la etapa c) está por debajo de 10°C.
- 10 22. El procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado por que en la etapa c) la mezcla de reacción se agita a una velocidad de agitación de ≥ 90 rpm.
23. Un procedimiento para la preparación de una composición farmacéutica que contiene hidrogenofumarato de Fesoterodina, que comprende las etapas de
- (a) preparar hidrogenofumarato de Fesoterodina mediante un procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, y
- 15 (b) formular de manera conocida el hidrogenofumarato de Fesoterodina así obtenido para obtener una composición farmacéutica.