

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 537 378**

51 Int. Cl.:

C07C 217/56 (2006.01)
C07C 217/62 (2006.01)
C07C 227/36 (2006.01)
C07C 57/15 (2006.01)
C07C 213/08 (2006.01)
C07C 219/28 (2006.01)
C07B 57/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **11.11.2011** **E 11796817 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **25.03.2015** **EP 2686288**

54 Título: **Un proceso para preparar Fesoterodina**

30 Prioridad:

07.04.2011 IN MM11722011

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

08.06.2015

73 Titular/es:

ALEMBIC PHARMACEUTICALS LIMITED (100.0%)
Alembic Research Centre (arc), Patent Cell,
Alembic Road, Gujarat
Vadodara 390003, IN

72 Inventor/es:

RAMAN, JAYARAMAN VENKAT;
PATEL, SAMIR;
THAKOR, INDRAJIT;
LADANI, MAHESH;
PATIL, CHETAN;
PATEL, RONAK;
RAVAL, PRASHANT;
PAREKH, VIRAL y
SHAH, HIRAL

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 537 378 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

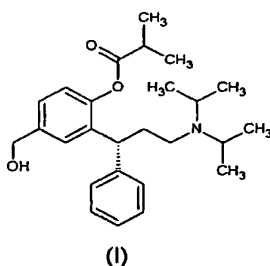
Un proceso para preparar Fesoterodina

5 Campo de la invención

La presente invención se refiere a un proceso mejorado, comercialmente viable e industrialmente ventajoso para la preparación de Fesoterodina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma con alto rendimiento y pureza. Más específicamente, la presente invención se refiere a un método de separación óptica mejorado e industrialmente ventajoso de bencil tolterodina racémica y también se refiere a los compuestos intermedios nuevos, su preparación y su uso en el proceso para la preparación de Fesoterodina y su compuesto relacionado.

Antecedentes de la invención

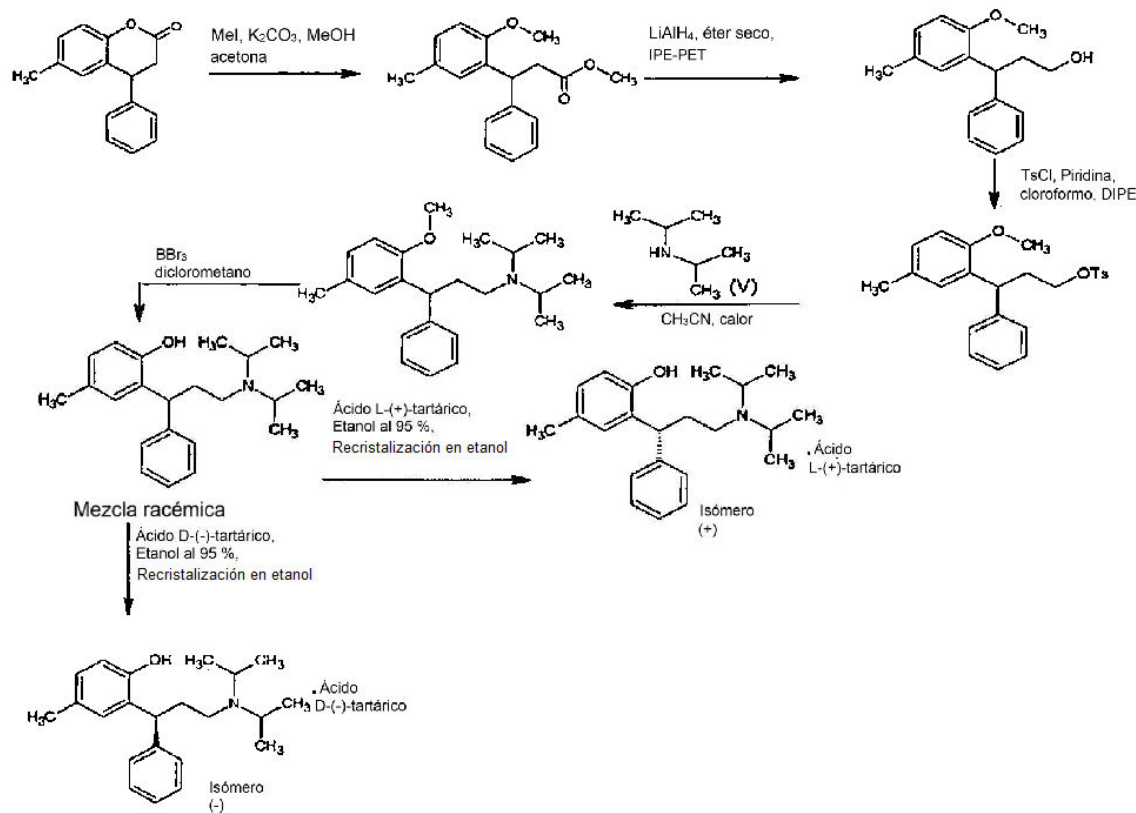
La Fesoterodina es [2-[(1*R*)-3-(Di(propan-2-il)amino)-1-fenilpropil]-4-(hidroximetil)fenil] 2-metilpropanoato y se representa por la fórmula (I).



El producto se comercializa en la forma de una sal fumarato. El producto farmacéutico actual que contiene este fármaco lo comercializa Pfizer usando el nombre comercial Toviaz, en la forma de comprimidos orales de liberación prolongada. La Fesoterodina es un antagonista colinérgico y un antagonista muscarínico. La Fesoterodina se desesterifica rápidamente en su metabolito activo, (R)-2-(3-diisopropilamino-1-fenilpropil)-4-hidroximetil-fenol, o 5-hidroxi metil tolterodina, que es un antagonista del receptor muscarínico. La fesoterodina se usa como Productos para la Incontinencia Urinaria. Se usa para tratar la vejiga hiperactiva.

Se han descrito en las referencias bibliográficas pocos procesos para la síntesis de los derivados de 3,3-difenilpropilamina (documento EP 2 2 81 801).

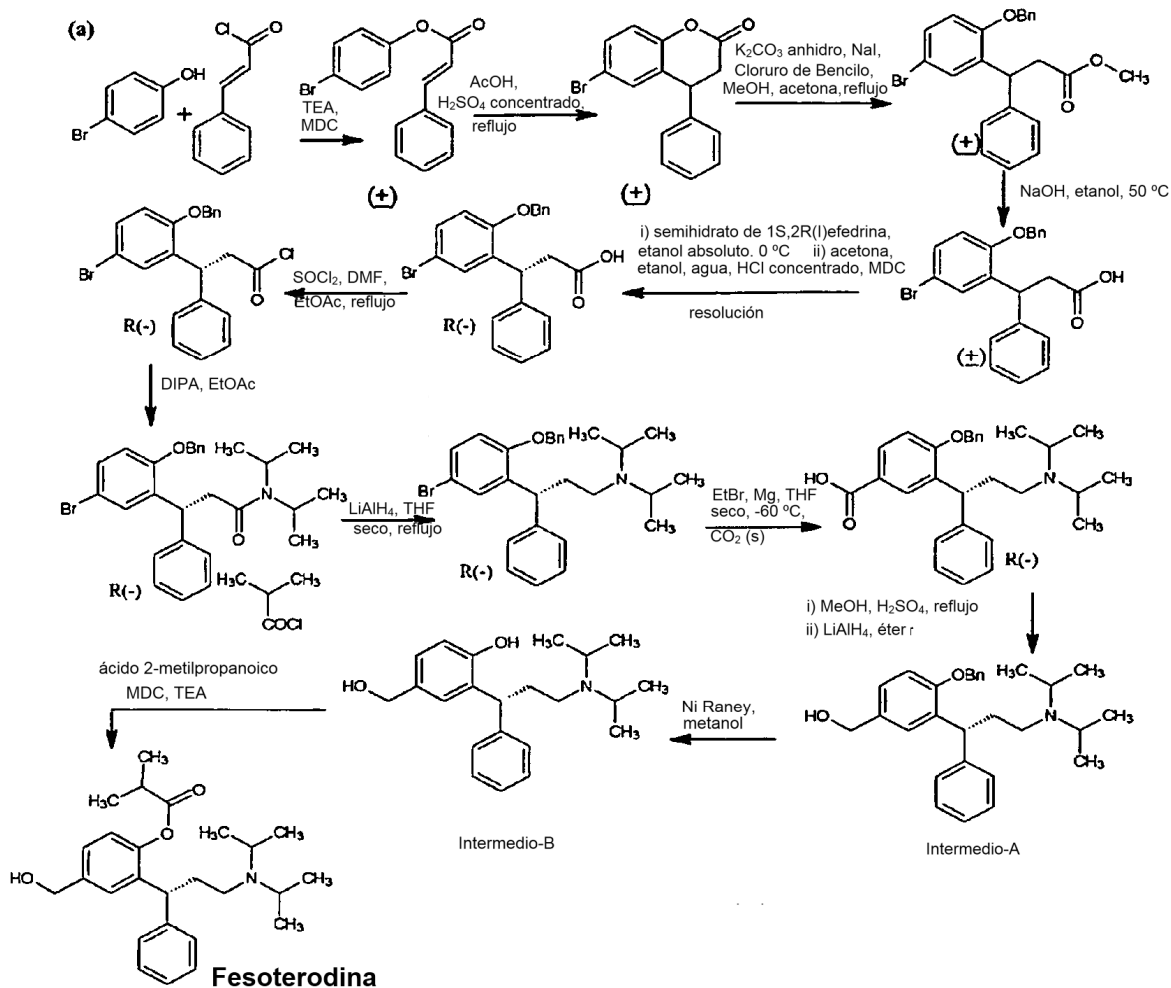
La tolterodina y otros análogos de 3,3-difenilpropilamina se describieron por primera vez en la patente de EE.UU. N° 5.382.600. Dicha patente describía varios métodos para preparar tolterodina y sus análogos generalmente basados en un proceso para la preparación de Tolterodina que se muestra en el Esquema-I.



Esquema-I

El problema principal asociado con este proceso es que implica el uso de reactivos menos económicos y que requiere una habilidad de manejo específica cuando se usa. Además, algunos de los reactivos como el Hidruro de litio y aluminio deberían evitarse cuando se usan en una planta debido a que reaccionan peligrosamente hacia el agua y a que son más higroscópicos en la naturaleza en comparación con otros reactivos reductores como el borohidruro de sodio. Adicionalmente el uso de la piridina es a veces propenso a ser peligroso y biológicamente no degradable y por lo tanto no es favorable al medio ambiente. Adicionalmente el uso del tribromuro de boro tampoco es apropiado. Todos estos inconvenientes hacen al proceso menos económico e inadecuado a nivel industrial.

La patente de EE.UU. N° 6.713.464 desveló una diversidad de derivados de 3,3-difenilpropilamina, procesos para su preparación, composiciones farmacéuticas en que están presentes y métodos para usar los mismos. Se muestra un proceso para la preparación de Fesoterodina en el Esquema-II.



Esquema-II

Los procesos anteriores para la preparación de Fesoterodina requieren un gran número de etapas e implican reactivos desfavorables. El proceso es menos económico, relativamente menos seguro y consume tiempo. Por lo tanto, tal tecnología no es fácilmente adecuada para la producción comercial.

El documento WO2005012227 describe el proceso para la preparación de Fesoterodina a partir de Tolterodina. Sin embargo, este proceso implica la preparación de Tolterodina resuelta y después su bencilación aumenta el número de etapas tales como desbencilación para preparar tolterodina, la separación de la tolterodina y después una bencilación adicional para convertirla en R (+) bencil tolterodina. Lo que la convierte adicionalmente en Fesoterodina.

Debido a los inconvenientes citados, los procesos de la técnica anterior resultan inadecuados para la preparación de la Fesoterodina a escala de laboratorio y en operaciones a escala comercial. Por lo tanto, todavía queda una necesidad de un proceso mejorado y comercialmente viable para preparar Fesoterodina pura o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma que resolverá los problemas citados asociados con los procesos descritos en la técnica anterior y que será adecuada para la preparación a gran escala, a menor tiempo de reacción, en términos de simplicidad, pureza y rendimiento del producto.

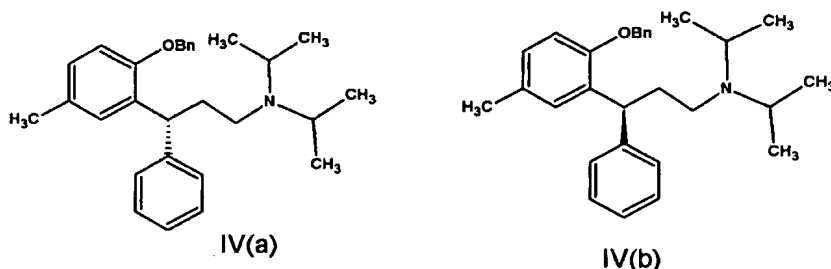
Sumario de la invención

Los presentes inventores se han centrado en los problemas asociados con los procesos de la técnica anterior y han desarrollado un proceso mejorado para la preparación de Fesoterodina, un metabolito de la Tolterodina.

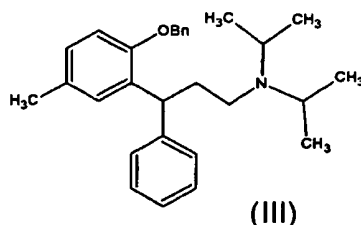
En su totalidad, un proceso tal como el uno proporcionado por la presente invención tiene la ventaja de reducir considerablemente el número de etapas de síntesis con respecto a los procesos del estado de la técnica, mientras que al mismo tiempo se consiguen altos rendimientos con etapas muy sencillas. De forma análoga, dicho proceso no es tóxico y permite partir desde reactivos baratos y no peligrosos, proporcionando 3,3-difenilpropilaminas y, particularmente, Fesoterodina, con un buen rendimiento y calidad farmacéutica. Todo esto contribuye a reducir el coste global del proceso, haciéndolo comercialmente interesante y permitiendo que se ponga en práctica a un nivel

industrial.

Por lo tanto, en un aspecto la presente invención proporciona un proceso para preparar Fesoterodina o su enantiómero, o una sal de la misma, que comprende una etapa de obtener un compuesto de fórmula IV(a) o de

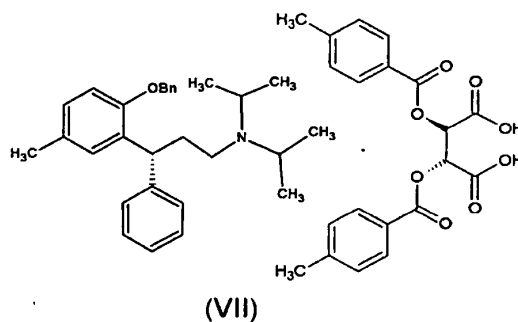


En el que Bn es un grupo bencilo, por la separación del compuesto racémico correspondiente de fórmula (III):



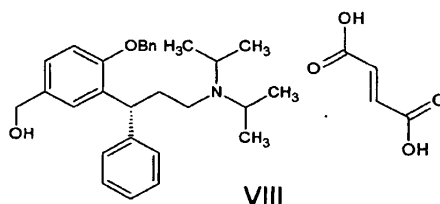
Los presentes inventores desarrollan un nuevo proceso que implica la separación de bencil tolterodina racémica en R (+) bencil tolterodina que se convierte adicionalmente en fesoterodina. Un proceso de los presentes inventores reduce las etapas tales como la desbencilación para preparar tolterodina, la separación de la tolterodina y después la bencilación adicional para convertirla en R (+) bencil tolterodina.

En otro aspecto la presente invención proporciona un nuevo compuesto de fórmula VII,



En el que Bn es un grupo bencilo.

En otro aspecto adicional la presente invención también proporciona una sal fumarato de R(+)-[4-benzyloxi-3-(3-diisopropilamino-1-fenilpropil)-fenil]-metanol.

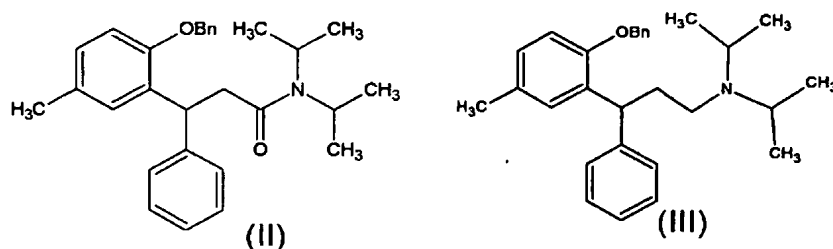


En su totalidad, un proceso tal como el uno proporcionado por la presente invención se refiere a un proceso mejorado para la preparación de fesoterodina y de las sales farmacéuticamente aceptables de la misma que implican el uso y la preparación de R (+) bencil tolterodina y la sal fumarato de R(+)-[4-benzyloxi-3-(3-diisopropilamino-1-fenilpropil)-fenil]-metanol. Los presentes inventores han encontrado sorprendentemente que emplear intermedios de la presente invención en el proceso para la preparación de Fesoterodina supera los inconvenientes de la técnica anterior y pueden prepararse y convertirse posteriormente en Fesoterodina con alto

rendimiento y pureza.

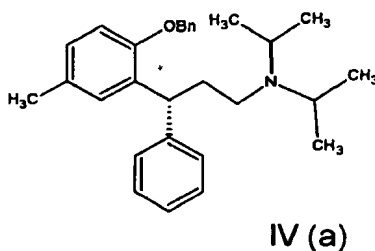
Descripción detallada de la invención

La presente invención proporciona un proceso para la preparación de fesoterodina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, que comprende: hacer reaccionar N,N-diisopropil-3-(2-benciloxi-5-metilfenil)-3-fenilpropanamida de fórmula (II) con un agente reductor tal como borohidruro de sodio, borohidruro de potasio y ciano borohidruro de sodio en presencia de un ácido de Lewis tal como cloruro de aluminio, cloruro de calcio, trifluoruro de boro y cloruro de cinc para dar N,N-diisopropil-3-(2-benciloxi-5-metilfenil)-3-fenilpropanamina de fórmula (III).

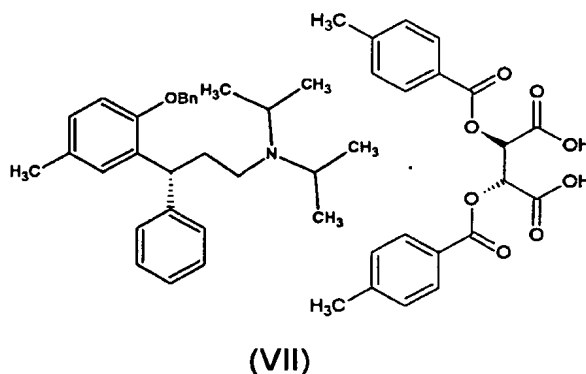


Una realización de la presente invención proporciona un proceso para la preparación de N,N-diisopropil-3-(2-benciloxi-5-metilfenil)-3-fenilpropanamina de fórmula (III).

Otra realización de la presente invención proporciona un proceso para separar el compuesto de fórmula (III) usando un ácido ópticamente activo adecuado tal como ácido (+) tartárico, ácido (-) tartárico, ácido (+) 2,3-dibenzoil-D-tartárico, ácido (-) 2,3-dibenzoil-L-tartárico, ácido mandélico, ácido 3-cloro mandélico, ácido abiético, ácido S-(+)-alcanforsulfónico, ácido di-p-tolil-D-tartárico y ácido di-p-tolil-L-tartárico para dar (R) N,N-diisopropil-3-(2-benciloxi-5-metilfenil)-3-fenilpropanamina de fórmula IV(a).



En otra realización de la presente invención se proporciona un compuesto nuevo de fórmula VII y el proceso para la preparación de este compuesto.



El proceso para convertir el compuesto de fórmula IV (a) en R-(+)-[4-benciloxi-3-(3-diisopropilamino-1-fenil-propil)-fenil]-metanol de fórmula (V) implica la oxidación del grupo metilo usando un agente oxidante tal como cloruro de rutenio/ peryodato de sodio, ácido nítrico fumante, perácidos, reactivo de Dess-Martin, óxido de cromo 4, peróxido de níquel, dicromato de sodio, dióxido de manganeso, permanganato potásico, óxido de plata activado, clorocromato de piridinio, nitrato de amonio cérico o citrato de amonio cérico. Después la reducción del grupo aldehído se lleva a cabo usando un agente reductor tal como borohidruro de sodio, borohidruro de potasio, Vitride, borohidruro de tetralquilamonio, borohidruro de calcio, borohidruro de cinc, cianoborohidruro de sodio, hidruro de litio y aluminio o mezclas de los mismos.

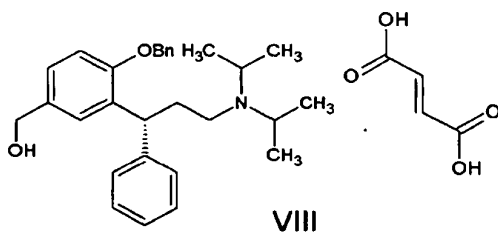
Se desbencila el compuesto de fórmula (V) usando un catalizador de hidrogenación tal como níquel Raney, paladio sobre carbono, acetato de paladio, óxido de platino, negro de platino, óxido de platino adsorbido sobre carbono, rodio sobre carbono, rutenio y sus sales adsorbidos sobre un soporte sólido para obtener R-(+)-[4-hidroxi-3-(3-diisopropilamino-1-fenil-propil)-fenil]-metanol de fórmula (VI).

Se condensa el compuesto de fórmula (VI) con cloruro de isobutirilo en un disolvente adecuado, opcionalmente en presencia de una base adecuada, para producir fesoterodina sustancialmente pura y opcionalmente se convierte la fesoterodina formada en una sal de adición de ácidos fisiológicamente aceptable de fesoterodina.

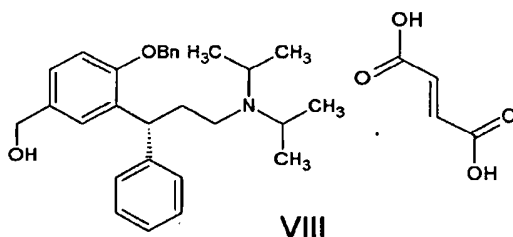
En otro objeto más de la presente invención se proporciona un proceso de separación para la preparación del compuesto (R)-N,N-diisopropil-3-(2-(benciloxi-5-halofenil)-3-fenilpropilamina de fórmula IV(a) o una sal del mismo, que comprende: hacer reaccionar ($\pm$)N,N-diisopropil-3-(2-(benciloxi-5-halofenil)3-fenilpropilamina racémica de fórmula III con un ácido di-p-tolil-D-tartárico en una mezcla de agua e isopropanol, para producir un exceso diastereomérico de sal de ácido di-p-tolil-D-tartárico del compuesto de fórmula VII; separar los diastereómeros de fórmula VII; y neutralizar los diastereómeros separados con una base en un disolvente adecuado para proporcionar el compuesto enantioméricamente puro de fórmula IV(a).

En una realización de la presente invención se proporciona una sal de adición de ácidos de un compuesto de fórmula V; que comprende dicho compuesto de fórmula V y un ácido seleccionado de ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido metansulfónico, ácido fosfórico, ácido nítrico, ácido benzoico, ácido tartárico, ácido fumárico o ácido málico.

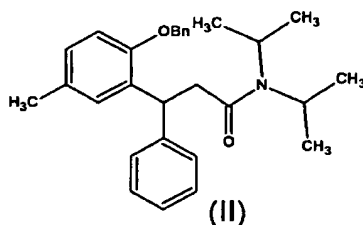
En una realización de la presente invención se proporciona un compuesto nuevo de fórmula



En una realización más de la presente invención se proporciona un proceso para la preparación de fesoterodina o de su sal fisiológicamente aceptable que comprende el uso de la sal fumarato del compuesto de fórmula VIII.



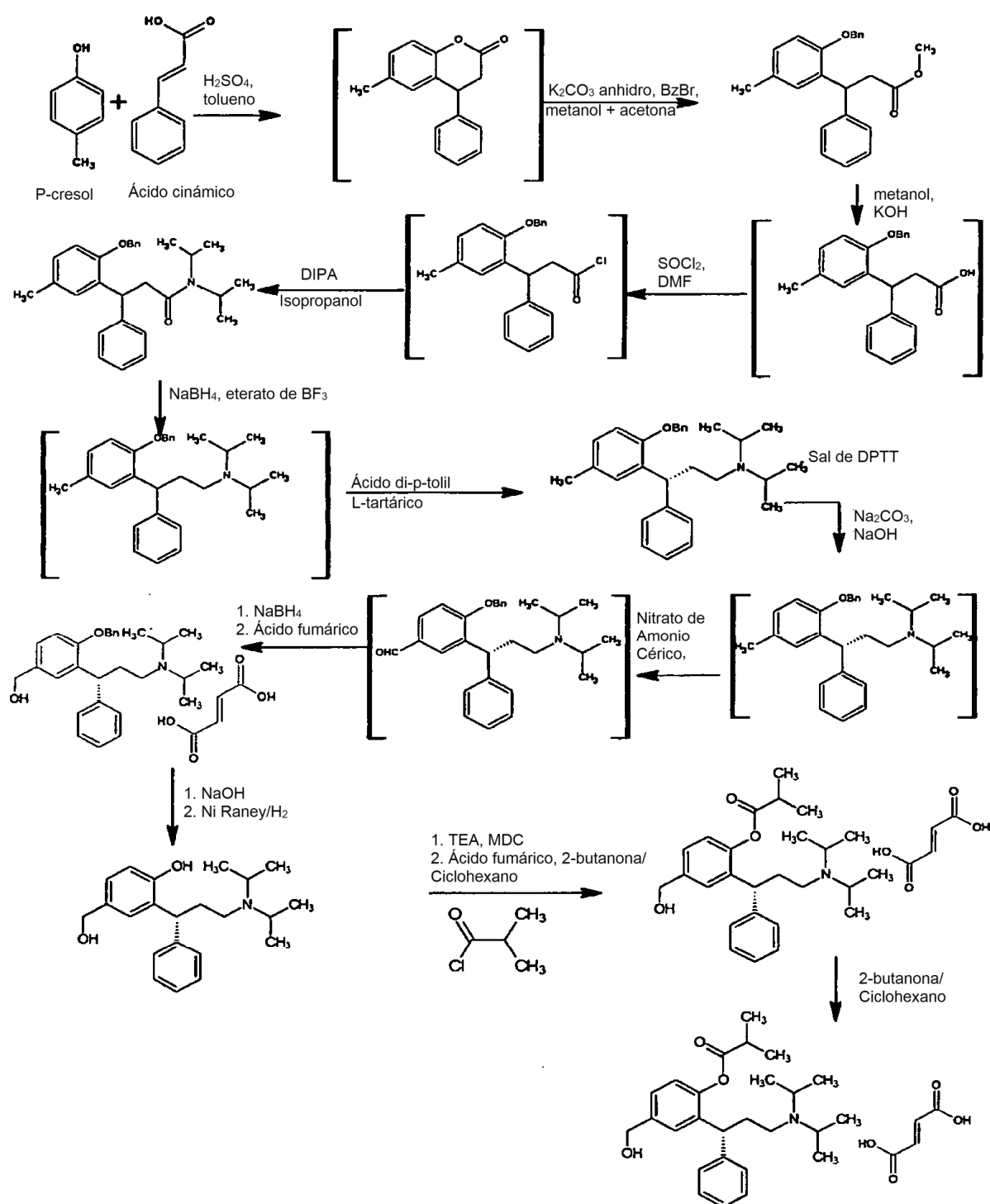
En una realización más de la presente invención se proporciona un proceso para la preparación de fesoterodina o de su sal fisiológicamente aceptable que comprende una etapa de cristalización del compuesto de fórmula II en isopropanol.



En otra realización de la presente invención se proporciona una forma sólida de N,N-diisopropil-3-(2-benciloxi-5-metil-fenil)-3-fenil propanamida.

Las realizaciones de la presente invención se muestran en el esquema dado a continuación.

El proceso para la preparación de fumarato de Fesoterodina se muestra en el esquema III.



Esquema-III

Ejemplos

5 Ejemplo-1

Preparación de propionato de metil 3-(2-benciloxi-5-metil-fenil)-3-fenilo:

10 Se añadió ácido trans-cinámico (1,0 kg) a un matraz de fondo redondo de 4 bocas de 1 l equipado con un agitador mecánico, un termopar y una entrada de nitrógeno. Se precalentó para-cresol (0,766 kg) en un baño de agua a 60 °C y se añadió al ácido cinámico (II) seguido de ácido sulfúrico concentrado (13,0 ml, 243 mmol). La reacción se calentó inmediatamente a un punto de referencia de 127 °C y se agitó a 120 °C - 125 °C durante 6-7 horas. Cuando

la reacción se completó la mezcla se enfrió a 90 °C y se añadieron tolueno (3,0 l) y agua (0,5 l) al producto en bruto. Las capas se separaron y la capa orgánica se concentró a presión reducida. Se añadió metanol (1,0 l) y se continuó la destilación para dar 3,4-dihidro-6-metil-4-fenil-2H-benzopirán-2-ona como una masa oleaginosa.

Se cargaron en la mezcla bromuro de bencilo (1,372 kg), carbonato potásico (1,275 kg), acetona (5,0 l) y metanol (5,0 l). Los contenidos se calentaron a la temperatura de reflujo durante aproximadamente 4-5 horas y después se destiló el disolvente de la masa de reacción. Se añadieron 13 l de agua al resto y se extrajo la solución dos veces con acetato de etilo (5,0 l). Se combinaron las capas orgánicas y se destiló el disolvente completamente al vacío. Se añadió metanol (5,3 l) al resto y se calentó durante 30 a 45 min a 55±5 °C para obtener una solución transparente, después se agitó la solución a 0-5 °C durante aproximadamente 2 horas. El sólido formado se filtró y se lavó con metanol (1,6 l) y el material se secó para dar 1,8 kg de propionato de metil 3-(2-benciloxi-5-metil-fenil)-3-fenilo. Rendimiento del 74 %.

Ejemplo-2

Preparación de N,N-diisopropil-3-(2-benciloxi-5-metil-fenil)-3-fenil propanamida (II):

Se disolvió propionato de metil 3-(2-benciloxi-5-metil-fenil)-3-fenilo (1,0 kg) en Metanol (4,0 l) en un matraz de fondo redondo de 4 bocas de 1 l equipado con un agitador mecánico, un termopar y una entrada de nitrógeno. La solución de hidróxido de potasio (0,232 kg) en Agua de proceso (0,550 l) se añadió y se puso a reflujo la mezcla de reacción durante 3 a 4 horas. Después de completarse la reacción el disolvente se destiló y se agitó la masa de reacción con Agua de proceso (3,6 l) y Diclorometano (4,0 l). Después se ajustó el pH a 1-2 usando HCl concentrado (0,5-0,8 l). Se separó la capa orgánica y se destiló el disolvente completamente para dar aceite.

Se añadieron a la masa de reacción Tolueno (3,0 l), Dimetilformamida (0,01 l) y Cloruro de tionilo (0,411 kg) y se calentó la masa de reacción a 62±3°C durante 2-3 horas. Después de completarse la reacción se destiló el Tolueno completamente y de nuevo se cargó Tolueno (3,0 l) en el residuo por debajo de 60 °C y se enfrió la masa de reacción a 2±3 °C. Mientras tanto se preparó una solución de Diisopropilamina (0,70 kg) en Tolueno (3,0 l) y se añadió lentamente a la masa de reacción a 5±5 °C. Se agitó la masa de reacción durante 3-4 horas a 30±5 °C. Se añadió Agua de proceso (5,0 l) y se separó de la capa orgánica. Se destiló el Tolueno completamente y se cargó Alcohol isopropílico (1,0 l) que también se destiló al vacío por debajo de 60 °C y de nuevo se añadió Alcohol isopropílico (4,0 l) al residuo. Se calentó a 55±5 °C para conseguir una solución transparente y después se enfrió la masa a 2±3 °C. Se filtró el sólido en atmósfera de nitrógeno y se lavó con Alcohol isopropílico enfriado. El material se secó al vacío para obtener 0,98 kg de N,N-diisopropil-3-(2-benciloxi-5-metil-fenil)-3-fenil propanamida sólida. Rendimiento del 82 %.

Ejemplo-3

Preparación de sal de R-(+)-N,N-diisopropil-3-(2-benciloxi-5-metilfenil)-3-fenil propanamina de Ácido di-p-toluoil L-tartárico (VII):

Se llevaron N,N-diisopropil-3-(2-benciloxi-5-metil-fenil)-3-fenil propanamida (1,0 kg), Tetrahidrofurano (5,0 l) y Borohidruro de sodio (0,43 kg) al matraz de fondo redondo. Los contenidos se enfriaron a 2±3 °C seguido de la adición gota a gota de Eterato de trifluoruro de boro (1,93 kg). La mezcla de reacción se agitó durante 10-12 horas a 33±2 °C. Después de completarse la reacción se añadió una solución de Ácido clorhídrico concentrado (2,83 l) en Agua de proceso (2,83 l) a la masa de reacción a 40±10 °C y se agitó durante 2-3 horas a 62±3 °C. El producto se extrajo en diclorometano (4,0 l). El diclorometano se destiló completamente al vacío por debajo de 50 °C. Esto se siguió de la adición de Alcohol isopropílico (1,0 l) y se destiló completamente para dar (±) N,N-diisopropil-3-(2-benciloxi-5-metilfenil)-3-fenil propanamina.

Se añadieron alcohol isopropílico (8,0 l), agua (0,8 l) y Ácido di-p-toluoil-L-tartárico (0,901 kg) a la mezcla de reacción y se dejó a reflujo durante 50-60 min. Se enfrió gradualmente la masa de reacción a 32±3 °C en 5-6 horas y se agitó durante 2,0-3,0 horas. Se filtró el sólido y se lavó con Alcohol isopropílico (1,11 l). El sólido obtenido se recrystalizó varias veces en Alcohol isopropílico y agua para dar 0,64 kg de sal de R-(+)-N,N-diisopropil-3-(2-benciloxi-5-metilfenil)-3-fenil propanamina de Ácido di-p-toluoil L-tartárico. Rendimiento del 34 %.

RMN ¹H (CDCl₃) 300 MHz δ (ppm): 1,10-1,21 (12H, m); 2,10-2,32 (9H, d); 2,43-2,59 (2H, m); 2,59-2,76 (2H, m); 4,21-4,26 (1H, t); 4,96 (2H, s); 5,91 (2H, s); 6,77-6,80 (1H, d); 6,94-6,95 (1H, dd); 7,06-7,09 (5H, d); 7,17-7,38 (10H, m); 7,85-7,88 (4H, d). IR: 2966, 1719, 1704, 1611, 1499, 1246.

Ejemplo-4

Preparación de sal fumarato de R-(+)-[4-benciloxi-3-(3-diisopropilamino-1-fenil-propil)-fenil]-metanol (VIII):

Se añadieron sal de R-(+)-N,N-diisopropil-3-(2-benciloxi-5-metilfenil)-3-fenil propanamina de Ácido di-p-toluoil L-tartárico (100 g), Diclorometano (400 ml) y agua de proceso (300 ml) a un Matraz de FR. Se siguió por la adición de una solución de carbonato de sodio (50 g) en Agua de proceso (500 ml) y se agitó durante 25-30 min. Se separó la

capa orgánica y se destiló el Diclorometano para dar amina. Se cargaron Acetonitrilo (500 ml) y Agua de proceso (250 ml) en la masa de reacción y se enfrió la masa de reacción a 5 ± 3 °C. Se añadió lentamente una solución de Nitrato de amonio cérico (230 g) en Agua de proceso (250 ml). Los contenidos se agitaron a 17 ± 3 °C durante 3-4 horas seguido de la adición por lotes de Borohidruro de Sodio (71 g) a 5 ± 3 °C. Se añadió ácido clorhídrico y se agitó la masa de reacción durante 90-120 min a 35 ± 3 °C. El producto se extrajo en Diclorometano (200 ml) y se destiló el Diclorometano completamente para dar una masa oleaginosa. Se añadieron Diclorometano (450 ml) y Ácido fumárico (20,54 g) a la Masa oleaginosa y se calentó a reflujo. Se enfrió la solución y se filtró el sólido para dar 65,0 g de sal fumarato de R-(+)-[4-benciloxi-3-(3-diisopropilamino-1-fenil-propil)-fenil]-metanol. Rendimiento del 95 %.

RMN ^1H (CDCl_3) 300 MHz δ (ppm): 1,20-1,21 (12H, d), 2,43-2,5 (2H, m), 2,96-3,02 (2H, m), 3,59-3,66 (2H, m), 4,42-4,44 (1H, t), 4,3 (2H, s), 5,04-5,08 (2H, s), 6,80 (2H, s), 7,00-7,32 (13H, m), IR: 3419, 3027, 2994, 2874, 1703, 1611, 1500, 1246.

Ejemplo-5

Preparación de R-(+)-2-(3-diisopropilamino-1-fenilpropil)-hidroximetil fenol.

Se agitaron sal fumarato de R-(+)-[4-benciloxi-3-(3-diisopropilamino-1-fenil-propil)-fenil]-metanol (100 g), Diclorometano (400 ml), Agua de proceso (200 ml) y una solución de carbonato de sodio (50 g) en Agua de proceso (500 ml) en un matraz de fondo redondo. Se siguió de la adición de Hidróxido de sodio (3,2 g) a la masa de reacción y se agitó durante 25-30 min. La capa orgánica se separó y se destiló el Diclorometano completamente para dar R-(+)-[4-benciloxi-3-(3-diisopropilamino-1-fenil-propil)-fenil]-metanol. El aceite obtenido, Níquel Raney (30 g) y Metanol (100 ml) se llevaron a un hidrogenador y se mantuvieron a una presión de hidrógeno de 392,27-490,33 kPa (4-5 kg/cm^2) durante 30-60 min. La mezcla se filtró después y el disolvente se retiró al vacío por debajo de 50 °C. Esto se cristalizó en acetato de etilo (60 ml) para dar 37,0 g de R-(+)-[4-hidroxi-3-(3-diisopropilamino-1-fenil-propil)-fenil]-metanol. Rendimiento del 59 %.

Ejemplo-6

Preparación de éster de R-(+)-2-(3-diisopropilamino-1-fenilpropil)-4-hidroximetil-fenilisobutirato

Una solución de R-(+)-2-(3-diisopropilamino-1-fenilpropil)-4-hidroximetilfenol (65,0 g) y trietilamina (20,4 g) en 750 ml de diclorometano se añadió a una solución de cloruro de isobutirato (23,4 g) en 250 ml de diclorometano en agitación y enfriamiento. Siguiendo a la adición tiene lugar la agitación durante unos 15 minutos adicionales a 0 °C, después durante 30 minutos a temperatura ambiente y después se lava con agua (250 ml) y una solución de carbonato de hidrógeno de sodio acuoso al 5 % una tras otra. La fase orgánica se separa y se concentra en el evaporador rotatorio hasta que se seca. El éster de R-(+)-2-(3-diisopropilamino-1-fenilpropil)-4-hidroximetil-fenilisobutirato se obtiene como un aceite viscoso incoloro; rendimiento: 77,1 g.

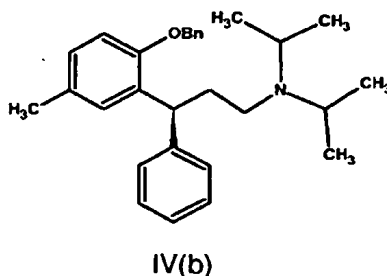
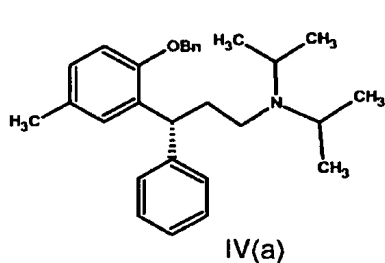
Ejemplo-7

Preparación de hidrógeno fumarato de éster de R-(+)-2-(3-diisopropilamino-1-fenilpropil)-4-hidroximetil-fenilisobutirato

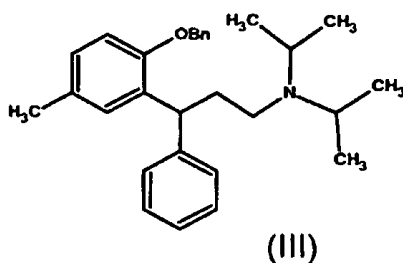
A una solución de 41,87 g (102 mmol) de éster de R-(+)-2-(3-diisopropilamino-1-fenilpropil)-4-hidroximetil-fenilisobutirato en 90 ml de 2-butanona se le añadió ácido fumárico (11,81 g, 102 mmol) mientras se calentaba. Siguiendo a la disolución del ácido, se añade lentamente ciclohexano (20-30 ml) en agitación hasta la aparición de turbidez. El depósito incoloro homogéneo se deja inicialmente durante 18 horas a temperatura ambiente y después durante varias horas a 0 °C. Los cristales incoloros que han precipitado se succionan, se lavan con un poco de ciclohexano/2-butanona (90:10, % en volumen) y se secan al vacío a 30 °C. Se obtienen 44,6 g (83,1 % del teórico) de sal de hidrógeno fumarato de éster de R-(+)-2-(3-diisopropilamino-1-fenilpropil)-4-hidroximetilfenil-isobutirato.

REIVINDICACIONES

1. Un proceso para preparar Fesoterodina o su enantiómero, o una sal de la misma, que comprende una etapa de obtener un compuesto de fórmula IV(a) o de fórmula IV(b) o una sal del mismo,



en las que Bn es un grupo bencilo, mediante separación del compuesto racémico correspondiente de fórmula (III):

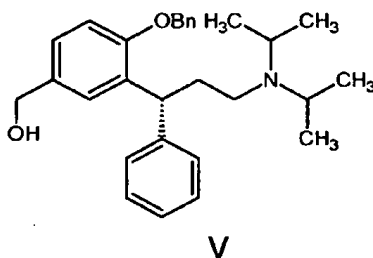


2. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que la separación del compuesto racémico de fórmula (III) se realiza a través de la formación de la sal diastereomérica del mismo con un ácido ópticamente activo, en donde el ácido ópticamente activo puede seleccionarse de un ácido carboxílico o un ácido sulfónico ópticamente activos.

3. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 2, en el que un ácido ópticamente activo se selecciona de ácido (+) tartárico, ácido (-) tartárico, ácido (+) 2,3-dibenzoil-D-tartárico, ácido (-) 2,3-dibenzoil-L-tartárico, ácido mandélico, ácido 3-cloro mandélico, ácido abiético, ácido S-(+)-alcanforsulfónico, ácido di-p-tolil-D-tartárico y ácido di-p-tolil-L-tartárico.

4. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que la separación del compuesto racémico de fórmula (III) se lleva a cabo en un disolvente seleccionado de agua, un disolvente aprótico dipolar, una cetona C3-C8, un éter cíclico o acíclico, un éster, un disolvente clorado y un disolvente polar prótico, o una mezcla de dos o más, normalmente dos, de dichos disolventes, más preferentemente alcohol isopropílico.

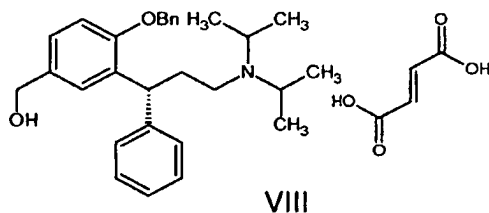
5. Una sal de adición de ácidos de un compuesto de fórmula V, comprendiendo dicho compuesto de fórmula V un ácido



en la que Bn es un grupo bencilo.

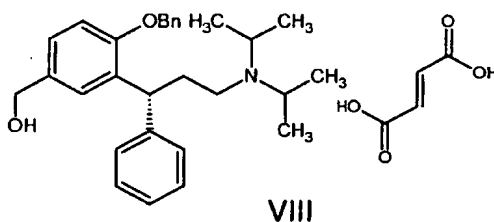
6. Una sal de adición de ácidos de acuerdo con la reivindicación 5, en donde dicha sal de adición se selecciona de clorhidrato, bromhidrato, sulfato, metanosulfonato, fosfato, nitrato, benzoato, citrato, tartrato, fumarato o maleato.

7. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 5 que es de fórmula VIII



5 en la que Bn es un grupo bencilo.

8. Un proceso para preparar Fesoterodina o su enantiómero, o una sal de la misma, que comprende el uso de sal fumarato del compuesto de fórmula VIII

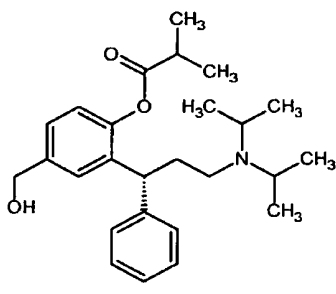


10

en la que Bn es un grupo bencilo.

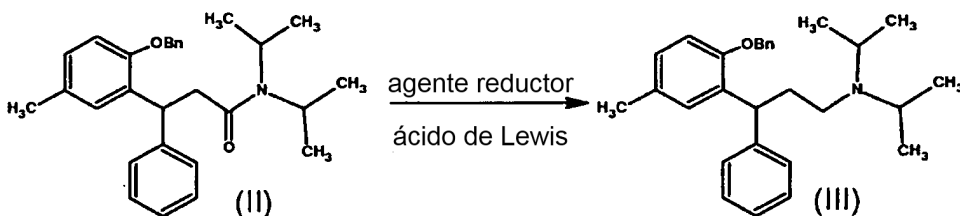
9. Un proceso para la preparación de fesoterodina de fórmula I:

15



o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, **caracterizado por** las etapas de:

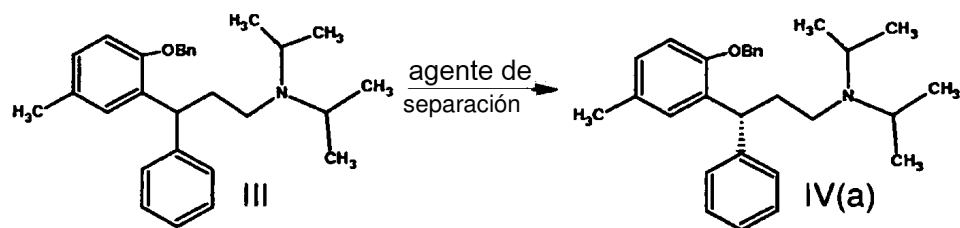
20 a. Hacer reaccionar N,N-diisopropil-3-(2-benciloxi-5-metilfenil)-3-fenil-propanamida de fórmula (II) con un agente reductor en presencia de un ácido de Lewis para dar N,N-diisopropil-3-(2-benciloxi-5-metilfenil)-3-fenil propanamina de fórmula (III);



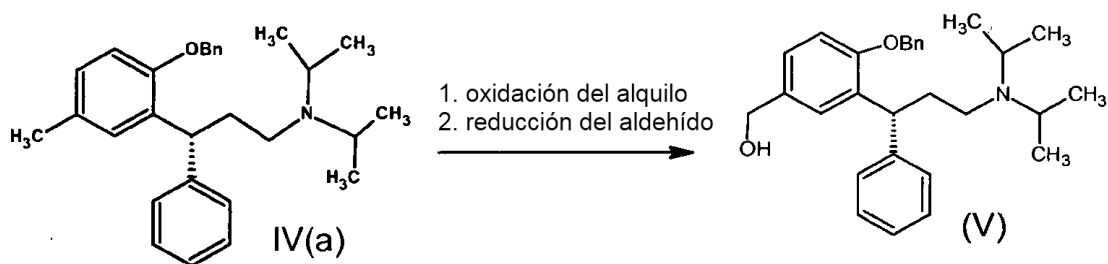
25

en las que Bn es un grupo bencilo.

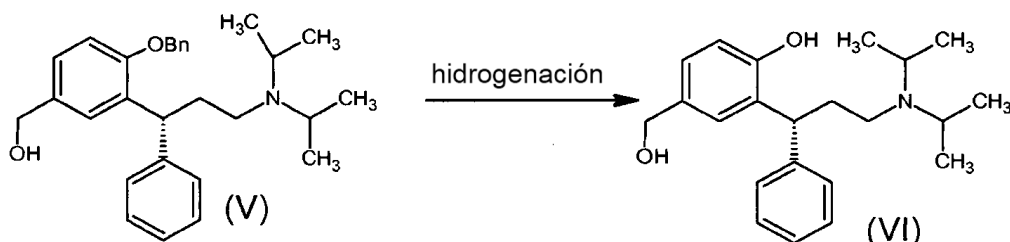
b. Separar el compuesto de fórmula (III) usando un ácido ópticamente activo adecuado para dar (R) N,N-diisopropil-3-(2-benciloxi-5-metilfenil)-3-fenil propanamina de fórmula IV(a)



c. Convertir el compuesto de fórmula IV(a) en R-(+)-[4-benciloxi-3-(3-diisopropilamino-1-fenil-propil)-fenil]-metanol de fórmula (V)



d. Desbencilar el compuesto de fórmula (V) mediante hidrogenación para obtener R-(+)-[4-hidroxi-3-(3-diisopropilamino-1-fenil-propil)-fenil]-metanol de fórmula (VI)



e. Condensar el compuesto de fórmula (VI) con cloruro de isobutirilo en un disolvente adecuado, opcionalmente en presencia de una base adecuada, para producir Fesoterodina sustancialmente pura y opcionalmente convertir la Fesoterodina formada en una sal de adición de ácidos de Fesoterodina fisiológicamente aceptable.

10. El proceso de la reivindicación 9, en el que el agente reductor usado en la etapa (a) es un hidruro metálico, con la condición de que el hidruro metálico no incluya hidruro de litio y aluminio, seleccionado del grupo que comprende borohidruro de sodio, borohidruro de potasio y ciano borohidruro de sodio; en donde el ácido de Lewis se selecciona del grupo que comprende cloruro de aluminio, cloruro de calcio, trifluoruro de boro y cloruro de cinc, más preferentemente el agente reductor es borohidruro de sodio y el ácido de Lewis es trifluoruro de boro.

11. El proceso de la reivindicación 9, en el que el agente de separación usado en la etapa (b) se selecciona de ácido (+) tartárico, ácido (-) tartárico, ácido (+) 2,3-dibenzoil-D-tartárico, ácido (-) 2,3-dibenzoil-L-tartárico, ácido mandélico, ácido 3-cloro mandélico, ácido abiético, ácido S-(+)-alcanforsulfónico, ácido di-p-tolil-D-tartárico y ácido di-p-tolil-L-tartárico en donde más preferentemente el agente de separación usado en la etapa (b) es ácido di-p-tolil-D-tartárico.

12. El proceso de la reivindicación 9, en el que el agente oxidante usado en la etapa (c) se selecciona del grupo que consiste en cloruro de rutenio/peryodato sódico, ácido nítrico fumante, perácidos, reactivo de Dess-Martin, óxido de cromo 4, peróxido de níquel, dicromato de sodio, dióxido de manganeso, permanganato potásico, óxido de plata activado, clorocromato de piridinio, nitrato de amonio cérico o citrato de amonio cérico, en donde más preferentemente el agente oxidante usado en la etapa (c) es nitrato de amonio cérico.

13. El proceso de la reivindicación 9, en el que el agente reductor usado en la etapa (c) se selecciona del grupo que consiste en borohidruro de sodio, borohidruro de potasio, Vitride, borohidruro de tetralquilamonio, borohidruro de calcio, borohidruro de cinc, cianoborohidruro de sodio, hidruro de litio y aluminio o mezclas de los mismos, en donde más preferentemente el agente reductor usado en la etapa (c) es borohidruro de sodio.

14. El proceso de la reivindicación 9, en el que la desbencilación se lleva a cabo por hidrogenación del compuesto de fórmula (V) usando un gas hidrógeno y un catalizador de hidrogenación seleccionado de Ni Raney, paladio sobre carbono, acetato de paladio, óxido de platino, negro de platino, óxido de platino adsorbido sobre carbono, rodio sobre carbono, rutenio y sus sales adsorbidos en un soporte sólido, en donde más preferentemente el catalizador de hidrogenación usado en la etapa (d) es Níquel Raney.
- 5