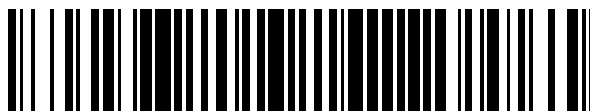


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 590 027**

51 Int. Cl.:

**C07C 227/16** (2006.01)

**C07C 59/40** (2006.01)

**C07C 219/28** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **19.04.2010 E 10160276 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **08.06.2016 EP 2251318**

54 Título: **Método para preparar fumarato de fesoterodina**

30 Prioridad:

**15.05.2009 IT MI20090845**

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

**17.11.2016**

73 Titular/es:

**CHEMI SPA (100.0%)  
Via Dei Laboratori, 54  
20092 Cinisello Balsamo (MI), IT**

72 Inventor/es:

**CIAMBECCHINI, UMBERTO;  
ULLUCCI, ELIO;  
TURCHETTA, STEFANO y  
ZENONI, MAURIZIO**

74 Agente/Representante:

**ARIAS SANZ, Juan**

ES 2 590 027 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).

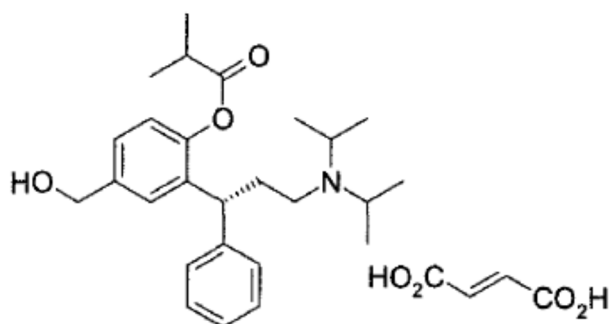
**DESCRIPCIÓN**

Método para preparar fumarato de fesoterodina

5 La presente invención tiene como objeto un procedimiento para preparar fumarato de fesoterodina que comprende la reacción de salificación de fesoterodina con ácido fumárico en al menos una cetona que tiene de tres a seis átomos de carbono a una temperatura de entre 30 y 45°C.

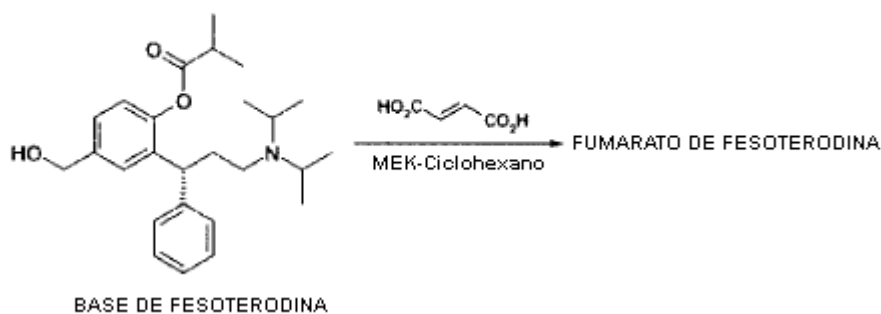
**Estado de la técnica**

Fumarato de fesoterodina es denominación común internacional (INN) del principio activo hidrogenofumarato de isobutirato de 2-((R)-3-diisopropilamonio-(1-fenilpropil)-4-(hidroximetil)fenilo, cuya fórmula estructural se notifica a continuación en el presente documento.



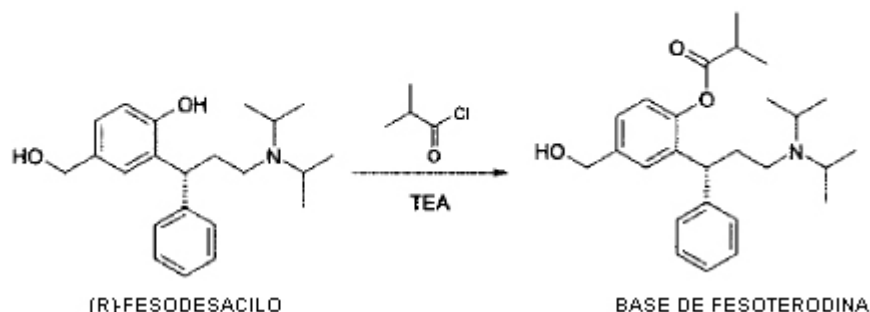
10 El fumarato de fesoterodina se aprobó en Europa y en Estados Unidos para el tratamiento del síndrome de vejiga hiperactiva con el nombre comercial de TOVIAZ®.

15 El fumarato de fesoterodina se describió por primera vez en el documento US6858650, que notifica la preparación del principio activo mediante la salificación de fesoterodina con ácido fumárico, según el esquema 1 notificado a continuación.

**Esquema 1**

A su vez, la fesoterodina (también denominada base de fesoterodina) se describe en el documento US6713464, en el que se prepara partiendo de un precursor desacilado, (R)-fesodesacilo, es decir, (R)-2-[3-(diisopropilamino)-1-fenilpropil]-4-(hidroximetil)fenol, según el esquema 2 notificado a continuación en el presente documento.

## ESQUEMA 2

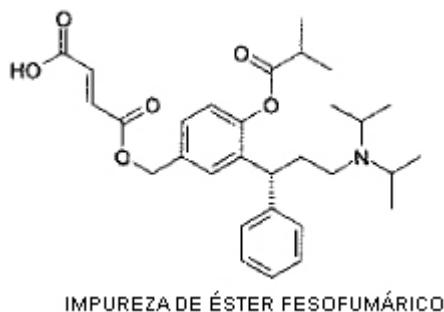


La preparación de (R)-fesodesacilo se describe en cambio en el documento US55597269.

El documento WO2009/044278 da a conocer fumarato de fesoterodina amorfo y métodos para la fabricación del mismo.

## 5 Descripción de la invención

Durante los experimentos de salificación de fesoterodina con ácido fumárico, se encontró que en la reacción de salificación pueden formarse cantidades variables de un subproducto que no se notifica en la bibliografía. Tal subproducto se identificó como monofumarato de fesoterodina, es decir, ácido (2E)-4-[(3-(3-diisopropilamino-1-fenilpropil)-4-(2-isobutiroiloxifenil)metoxi]-4-oxobut-2-enoico, cuya fórmula estructural se notifica a continuación en el presente documento.



Tal impureza, denominada impureza de "éster fesofumárico" por comodidad, puede aumentar hasta valores superiores al 1% si las condiciones de salificación no se controlan de manera adecuada.

La impureza de éster fesofumárico se ha sintetizado y caracterizado, y se han identificado condiciones de salificación de fesoterodina con ácido fumárico (constituyendo el objeto de la presente invención) tales que la cantidad de impureza de éster fesofumárico en el producto terminado se mantiene por debajo de los límites de la ICH permitidos para impurezas conocidas ( $\leq 0,15\%$  en moles).

Tanto el procedimiento para la preparación de fumarato de fesoterodina a través de la salificación de fesoterodina con ácido fumárico como el fumarato de fesoterodina así obtenido constituyen el objeto de la presente invención; y en particular, un fumarato de fesoterodina que tiene un contenido en impureza de éster fesofumárico por debajo del 0,15% en moles.

El procedimiento según la presente invención comprende la reacción de salificación de fesoterodina con ácido fumárico en al menos una cetona que tiene de tres a seis átomos de carbono a una temperatura comprendida entre 30 y 45°C, preferiblemente a una temperatura comprendida entre 30 y 40°C, aún más preferiblemente a aproximadamente 35°C.

En la práctica, tal reacción de salificación se lleva a cabo calentando una mezcla de fesoterodina y ácido fumárico a la temperatura mencionada anteriormente en la al menos una cetona que tiene de tres a seis átomos de carbono mencionada anteriormente, hasta la disolución completa; tal operación requiere desde 10 minutos hasta dos horas, preferiblemente desde 30 minutos hasta una hora. La disolución así obtenida se enfría entonces a una temperatura inferior a 25°C, preferiblemente comprendida entre 5 y 20°C, aún más preferiblemente entre 15 y 20°C.

Entonces se precipita el fumarato de fesoterodina así obtenido. La precipitación de la sal puede desencadenarse con métodos conocidos en la técnica, por ejemplo, a través de la adición de una simiente de fumarato de fesoterodina cristalino o por medio de la adición de fumarato de fesoterodina sólido obtenido a través de la liofilización de una disolución acuosa de fumarato de fesoterodina.

5 La fesoterodina que puede usarse en el procedimiento de la presente invención puede obtenerse según uno de los métodos notificados en la bibliografía, por ejemplo, según el método notificado en el documento US6713464, incorporado al presente documento a modo de referencia; también puede usarse o bien en forma pura o bien en forma bruta.

10 Según un aspecto de la invención, la cetona que tiene de tres a seis átomos de carbono es metiletilcetona (es decir, 2-butanona).

Según un aspecto adicional de la invención, se usa ácido fumárico en razones molares comprendidas entre 0,9 y 1,5 (preferiblemente entre 1,0 y 1,1) con respecto a fesoterodina; a su vez, se usa fesoterodina en una razón en peso/volumen (g/l) comprendida entre 2 y 50, preferiblemente entre 3 y 10, con respecto a dicho al menos un disolvente orgánico.

15 El fumarato de fesoterodina así obtenido puede aislarse entonces con métodos convencionales; preferiblemente se filtra, se lava (generalmente con el mismo disolvente usado en la reacción de salificación) y entonces se seca a vacío.

20 El producto así obtenido, por tanto se microniza preferiblemente usando técnicas convencionales, hasta que se obtiene una PSD con  $d(0,9) \leq 20$  micrómetros, es decir una distribución del tamaño de partícula en la que el 90% de las partículas tienen un tamaño que no supera los 20 micrómetros.

En las siguientes tablas, se notifican los resultados de dos pruebas de estabilidad que se llevaron a cabo en muestras de fumarato de fesoterodina obtenidas siguiendo las enseñanzas del ejemplo 1.

25 En detalle, el experimento relacionado con la tabla 1 consiste en disolver fumarato de fesoterodina en metiletilcetona a 40°C, tomar muestras de la disolución recién disuelta (tiempo 0), tras 1, 3 y 20 horas de mantenimiento a 40°C y analizarlas en HPLC con el fin de verificar su pureza.

Tabla 1 - Estabilidad de la disolución en metiletilcetona a T= 40°C

	% de área de pureza mediante HPLC	(R)-feso-desacilo	Impureza RRt = 1,05	Impureza RRt = 1,34	Impureza de éster fesofumárico	Impureza de diéster	RRt = 1,86
t = 0	99,87	n.d.	n.d.	0,06	0,07	-	-
t = 1 hora	99,85	n.d.	n.d.	0,06	0,09	-	-
t = 3 horas	99,77	0,01	n.d.	0,06	0,12	0,04	-
t = 20 horas	99,70	0,02	n.d.	0,08	0,14	0,06	n.d.

RRt = Tiempo de retención relativo (HPLC)

n.d. = no detectable

30 A partir de la prueba llevada a cabo, se observó que la impureza de éster fesofumárico aumenta a lo largo del tiempo hasta que se estabiliza a aproximadamente el 0,14% en moles, es decir, por debajo del límite de especificación, tras 20 horas.

35 En confirmación de lo mismo, se llevó a cabo otra prueba de estabilidad a 60°C en el producto sólido cristalizado, cuyos resultados se notifican en la tabla 2. En detalle, el experimento consiste en introducir una muestra de fumarato de fesoterodina en un horno capaz de mantener una temperatura de 60°C y el 60% de humedad relativa, tomar muestras de la sustancia recién introducida (tiempo 0) tras 24, 48, 72 y 144 horas permaneciendo en tales condiciones, y analizarlas en HPLC con el fin de verificar su pureza.

Tabla 2 - Estabilidad del sólido a T=60°C en atmósfera con el 60% de humedad relativa

	% de área de pureza mediante HPLC	(R)-feso-desacilo	Impureza RRt = 1,05	Impureza RRt = 1,34	Impureza de éster fesofumárico	Impureza de diéster	RRt = 1,86
t = 0	99,85	0,02	n.d.	n.d.	0,09	0,04	n.d.

t = 24 h	99,83	0,02	n.d.	n.d.	0,11	0,04	n.d.
t = 48 h	99,74	0,02	n.d.	0,08	0,12	0,04	n.d.
t = 72 h	99,72	0,03	0,02	0,06	0,13	0,04	n.d.
t = 144 h	99,64	0,05	0,03	0,07	0,14	0,04	0,03

RRt = Tiempo de retención relativo (HPLC)

n.d. = no detectable

Además, a partir de esta prueba de estabilidad, se confirma que el fumarato de fesoterodina cristalino mantenido a 60°C pierde pureza a lo largo del tiempo a través de la formación de la impureza de éster fesofumárico, que se estabiliza tras 144 horas (6 días) a aproximadamente el 0,14% en moles.

Los siguientes ejemplos aclaran en detalle las condiciones usadas para obtener fumarato de fesoterodina de alta pureza según la presente invención; se pretende que tales ejemplos sean no limitativos y que ejemplifiquen la presente invención.

### Ejemplo 1

#### Preparación de fumarato de fesoterodina.

En un reactor de 2 litros, se cargan 31,2 g de bicarbonato de sodio y 1250 ml de agua desionizada (pH 8,1). Se realiza agitación hasta la disolución completa de la sal. En un reactor de 10 litros, se cargan 250 g de (R)-fesodesacilo y 7500 ml de diclorometano. Se realiza agitación hasta que se obtiene una disolución completa. Entonces, se añade la disolución de bicarbonato acuosa a la disolución orgánica y se enfría la mezcla bifásica a 5°C. Entonces se añaden 86 g de cloruro de isobutirilo gota a gota a la mezcla, que se agita de nuevo durante una hora desde el fin de la adición. Entonces, se añaden 1250 ml de una disolución de bicarbonato de sodio al 5% en p/p en agua a la mezcla de reacción y se calienta la mezcla a 20°C, aún con agitación. Se separa la fase orgánica inferior y se lava en primer lugar con 2500 ml de una disolución de bicarbonato de sodio al 5% en p/p en agua, después dos veces con 2 x 2500 ml de agua desionizada. Se concentra la fase orgánica obtenida hasta un volumen pequeño y se añaden a la misma 1000 ml de 2-butanona. De nuevo se evapora la mezcla hasta la mitad del volumen inicial, entonces se añaden de nuevo 1000 ml de 2-butanona y se añaden 80,4 g de ácido fumárico a la disolución. Se calienta la suspensión a 35°C hasta que se obtiene una disolución completa. Se enfría a 20°C; se desencadena la cristalización con simientes de fumarato de fesoterodina cristalino. Se mantiene la agitación durante 1 hora a 20°C y durante 2 horas a 0°C. Entonces se filtra la suspensión sobre un embudo Buchner y se lava el lecho con 600 ml de 2-butanona. Se obtienen 621 g de producto húmedo, que se secan a t = 35°C durante 15 horas, obteniendo 331 g de fumarato de fesoterodina cristalino (rendimiento del 85,7%). La pureza del producto es del 99,8%, con (R)-fesodesacilo no detectable, el 0,10% de impureza de diéster y el 0,07% de impureza de éster fesofumárico.

### Ejemplo 2

#### Preparación de fumarato de fesoterodina.

En un matraz de 250 mililitros, se cargan 3,0 g de (R)-fesodesacilo y 60 ml de diclorometano. Se realiza agitación hasta que se obtiene una disolución completa. Se lleva la temperatura de la disolución hasta 0 - 5°C. Se añaden 1,02 g de cloruro de isobutirilo disuelto en 30 ml de diclorometano gota a gota en la mezcla y se agita de nuevo la mezcla durante diez minutos desde el final de la adición. Entonces, se añaden 15 ml de una disolución de bicarbonato de sodio al 2,5% en p/p en agua (pH 8,1) a la mezcla de reacción y se agita la mezcla a 0 - 5°C durante otras 2 horas. Entonces se deja calentar a temperatura ambiente y se separa la fase orgánica inferior, lavándola en primer lugar con 30 ml de una disolución de bicarbonato de sodio al 5% en p/p en agua y después dos veces con 2 x 50 ml de agua desionizada. Se concentra la fase orgánica obtenida hasta un volumen pequeño y se añaden a la misma 30 ml de 2-butanona y se añaden 0,9 g de ácido fumárico a la disolución. Se calienta la suspensión a 35°C hasta que se obtiene una disolución completa. Se enfría a 20°C; se desencadena la cristalización con simientes de fumarato de fesoterodina cristalino. Se mantiene la agitación durante 1 hora a 20°C y durante 2 horas a 0°C. Entonces, se filtra la suspensión sobre un filtro Buchner y se lava el lecho con 10 ml de 2-butanona. Se obtienen 3,41 g de producto húmedo, que se secan a t = 35°C durante 15 horas, obteniendo 3,13 g de fumarato de fesoterodina cristalino (rendimiento del 85,7%). La pureza del producto es del 99,8%, con el 0,12% de (R)-fesodesacilo, el 0,07% de impureza de diéster y el 0,02% de impureza de éster fesofumárico.

La fesoterodina así obtenida puede recrystalizarse disolviéndola en 21 ml de metiletilcetona, llevando la mezcla hasta 40°C (con disolución del material suspendido), enfriando la disolución a 20°C y sembrando la disolución con 2 mg de fumarato de fesoterodina cristalino. Tras enfriar adicionalmente a 0 - 5°C y manteniendo tales condiciones durante dos horas, se filtra el sólido obtenido y se lava con metiletilcetona, obteniendo 3,03 g de fumarato de fesoterodina húmedo, que se seca a 35°C durante 15 horas, obteniendo 2,75 g de fumarato de fesoterodina (rendimiento del 89%), que tiene una pureza mediante HPLC igual al 99,9%, que contiene el 0,09% de (R)-fesodesacilo, impureza de diéster no detectable y el 0,03% de impureza de éster fesofumárico.

**Ejemplo 3**Preparación de fumarato de fesoterodina micronizado.

5 Se insertan 30 g de fumarato de fesoterodina preparado según el ejemplo 1 en un aparato de micronización Mc One® Fluid Jet Mill a una presión de nitrógeno de la cámara de micronización de 4 atmósferas y a una presión de nitrógeno del tubo de Venturi de 6 atmósferas. Se somete el producto recuperado a análisis de distribución del tamaño de partícula usando un instrumento Malvern Mastersizer 2000 Ver. 5,22, Tegiloxan 3 como agente dispersante y una velocidad de dispersión en el instrumento de 3000 rpm. La d(0,9) del producto es igual a 24 micrómetros. Se analiza el producto para determinar la pureza mediante HPLC y tiene una pureza idéntica a la del producto de partida (del 99,8%, con (R)-fesodesacilo no detectable, el 0,10% de impureza de diéster y el 0,07% de impureza de éster fesofumárico). También se analiza el producto obtenido por medio de difracción de rayos X de polvos y el análisis confirma que el material micronizado tiene la misma forma cristalina que el material de partida.

15 Se microniza una segunda alícuota de 30 g del producto preparado según el ejemplo 1 en el mismo aparato descrito anteriormente, a una presión de nitrógeno de la cámara de micronización de 6 atmósferas y a una presión de nitrógeno del tubo de Venturi de 8 atmósferas. Se somete el producto recuperado a análisis de distribución del tamaño de partícula usando un instrumento Malvern 2000. La d(0,9) del producto es igual a 15 micrómetros y la pureza del producto permanece sin cambios con respecto al material insertado en el micronizador. También se analiza el producto obtenido por medio de difracción de rayos X de polvos y el análisis confirma que el material micronizado tiene la misma forma cristalina que el material de partida.

**Ejemplo 4**20 Preparación de impureza de éster fumárico de fesoterodina

Se disuelven 5 g de fumarato de fesoterodina preparado como en el ejemplo 1 en 150 ml de metiletilcetona y se calienta la mezcla a reflujo durante una semana. Al final, el análisis de HPLC detecta muestra un contenido de impureza de éster fesofumárico del 15%. Se evapora el disolvente y se realiza cromatografía del residuo sobre columna de gel de sílice, eluyendo con una fase móvil constituida por el 80% de diclorometano y el 20% de metanol. 25 Se recogen las fracciones de columna que contienen la impureza deseada secando las fracciones combinadas, se obtienen 600 mg de la impureza deseada. Los datos espectroscópicos notificados a continuación, relacionados con la impureza aislada, confirman la identidad del producto obtenido.

<sup>1</sup>H-RMN: δ (DMSOd<sup>6</sup>): 6,60-7,45 (m, 10H); 5,15 (d, 2H); 4,01 (m, 1H); 3,59-3,52 (m, 4H); 2,87-2,71 (m, 5H); 1,35-1,24 (m, 18H).

30 <sup>13</sup>C-RMN: δ (DMSOd<sup>6</sup>): 175,86, 169,55, 166,25, 148,68, 142,19, 141,28, 135,42, 134,79, 129,05, 128,99, 128,08, 127,87, 127,69, 127,17, 123,05, 65,86, 54,54, 46,17, 41,74, 34,37, 31,91, 19,38, 19,23, 18,04, 17,83.

EM (ionización positiva): (M + 1) 510,54 (100%), 511,40 (36%), 512,35 (7%). Calculado para C<sub>30</sub>H<sub>39</sub>NO<sub>6</sub>: 510,29 (100), 511,29 (36%), 510,29 (7%).

35

## REIVINDICACIONES

1. Procedimiento para preparar fumarato de fesoterodina que comprende: la reacción de salificación de fesoterodina con ácido fumárico en al menos una cetona que tiene de tres a seis átomos de carbono a una temperatura de entre 30 y 45°C, en el que una mezcla de fesoterodina y ácido fumárico se calienta en la al menos una cetona que tiene de tres a seis átomos de carbono mencionada anteriormente, hasta la disolución completa durante un periodo comprendido entre 10 minutos y dos horas, y la disolución se enfría entonces a una temperatura inferior a 25°C; y la precipitación del fumarato de fesoterodina así obtenido.
2. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque dicha temperatura está comprendida entre 30 y 40°C.
3. Procedimiento según la reivindicación 2, caracterizado porque dicha temperatura es de aproximadamente 35°C.
4. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque dicho calentamiento se lleva a cabo durante un periodo comprendido entre 30 minutos y una hora.
5. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque dicho enfriamiento se lleva a cabo a una temperatura comprendida entre 5 y 20°C, preferiblemente entre 15 y 20°C.
6. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque dicha cetona es metiletilcetona.
7. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque se usa ácido fumárico en razones molares comprendidas entre 0,9 y 1,5, preferiblemente entre 1,0 y 1,1, con respecto a fesoterodina.
8. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque se usa fesoterodina en una razón en peso/volumen comprendida entre 2 y 50, preferiblemente entre 3 y 10, con respecto a dicho al menos un disolvente orgánico aprótico polar.
9. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque el fumarato de fesoterodina así obtenido se filtra, se lava, se seca a vacío y/o se microniza.
10. Procedimiento según la reivindicación 9, caracterizado porque se microniza fumarato de fesoterodina hasta que se obtiene una PSD con  $d(0,9) \leq 20$  micrómetros.
11. Procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el fumarato de fesoterodina así obtenido tiene un contenido de ácido (2E)-4-[(3-(3-diisopropilamino-1-fenilpropil)-4-(2-isobutiroiloxifenil)metoxi]-4-oxobut-2-enoico inferior o igual al 0,15% en moles.