



Clarke, Modet & Co.

COLOMBIA
E-MAIL: clarke@clarke.com
SANTAFÉ DE BOGOTÁ, /

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Folios: 50

SEÑORES
DIVISION DE SIGNOS DISTINTIVOS
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
E. S. D.

Radicación: 00098240 00000001

Fecha (HMS): 2001-01-30 15:40:47

Trámite: 1 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 329 COMPLETES
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

COD:08

REF.: EXPEDIENTE: 00098240
PATENTE: PROCESO E INTERMEDIARIOS NOVEDOSOS
SOLICITANTE: PHARMACIA AB
FECHA DE SOLICITUD: DICIEMBRE 28 DE 2.000

ASUNTO: PRESENTACIÓN PRIORIDAD

DILIA RODRIGUEZ D'ALEMAN, en mi condición de apoderada de la sociedad solicitante, por el presente escrito me permito presentar:

- Copia certificada de la prioridad Sueca reivindicada N° SE9904850-6 de Diciembre 30 de 1999.
- Traducción al español de la mencionada prioridad

Esta prioridad esta siendo presentada dentro del término de 3 meses que exige el Convenio de Paris, toda vez que la solicitud fue presentada el 28 de Diciembre de 2000.

Señor Jefe,

DILIA RODRIGUEZ D'ALEMAN
CCR/srr
P-398

PRV

PATENT- OCH REGISTRERINGSVERKET
Patentavdelningen

P 378 26
K
30



**Intyg
Certificate**

Härmed intygas att bifogade kopior överensstämmer med de handlingar som ursprungligen ingivits till Patent- och registreringsverket i nedannämnda ansökan.

This is to certify that the annexed is a true copy of the documents as originally filed with the Patent- and Registration Office in connection with the following patent application.

(71) *Sökande* *Pharmacia & Upjohn AB, Stockholm SE*
Applicant (s)

(21) *Patentansökningsnummer* *9904850-6*
Patent application number

(86) *Ingivningsdatum* *1999-12-30*
Date of filing

Stockholm, 2000-12-18

För Patent- och registreringsverket
For the Patent- and Registration Office

Therese Friberger
Therese Friberger

Avgift
Fee *170:-*

**PATENT- CH
REGISTRERINGSVERKET
SWEDEN**

**Postadress/Address
Box 5055
S-102 42 STOCKHOLM**

**Telefon/Phone
+46 8 782 25 00
Vx 06-782 25 00**

**Telex
17878
PATOREG S**

**Telefax
+46 8 688 02 88
06-688 02 88**

27
31

NOVEL PROCESS AND INTERMEDIATES

Field of the invention

The present invention relates to a novel process of preparing tolterodine and
5 analogues thereof, as well as to novel intermediates prepared in the process.

Background of the invention

Tolterodine, i.e. (R)-N,N-diisopropyl-3-(2-hydroxy-5-methylphenyl)-3-
phenylpropanamine, is useful for treating urinary incontinence. The major, active
10 metabolite of tolterodine, i.e. (R)-N,N-diisopropyl-3-(2-hydroxy-5-
hydroxymethylphenyl)-3-phenylpropanamine, contributes significantly to the
therapeutic effect of tolterodine. Tolterodine and analogues thereof, including the
corresponding (S)-enantiomer, as well as processes for the preparation thereof are
disclosed in US-A-5,382,600. The active metabolite and analogues are disclosed in
15 US-A-5,559,269. The (S)-enantiomer and its use in the treatment of urinary and
gastrointestinal disorders is further described in WO 98/03067.

One of the processes described in US-A-5,382,600 comprises the steps of
preparing the lactone 3,4-dihydro-6-methyl-4-phenyl-2H-benzopyran-2-one, reductively
ring-opening the lactone to prepare the corresponding alcohol, reacting the alcohol with
20 isopropylamine, and resolving the racemate formed to isolate tolterodine.

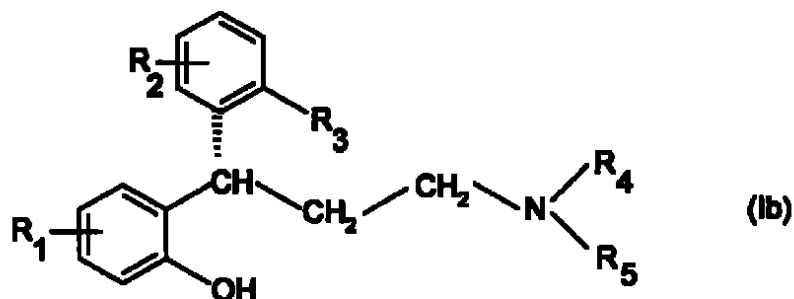
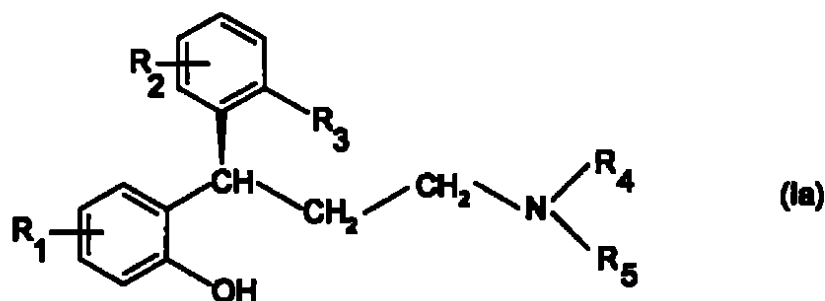
US-A-5,922,914 discloses a modified process for preparing tolterodine by
reducing the above-mentioned lactone to the corresponding alcohol, 3,4-dihydro-6-
methyl-4-phenyl-2H-benzopyran-2-ol, reductively aminating the alcohol, and resolving
the racemate formed to isolate tolterodine.

25 While the above prior art methods thus produce a racemate which has to be
resolved to obtain the desired tolterodine enantiomer, Andersson, Pher G. et al., J. Org.
Chem. 1998, 63, 8067-8070 discloses an enantioselective synthesis of tolterodine which
obviates the need of the enantiomer separation step. This method comprises a copper
bromide catalyzed asymmetric addition of 2-methoxy-5-methylphenylmagnesium
30 bromide to a 3-phenyl-prop-2-enoyl-oxazolidinone to produce the (5S)-phenyl-(3R)-(2-
benzyloxy-5-methylphenyl)-3-phenylpropanoyl-2-oxazolidinone, hydrolyzation of the
oxazolidinone to the corresponding propanoic acid, reaction with diisopropylamine to
form the amide, and reduction of the amide to tolterodine.

28
~~28~~
27**Summary of the invention**

The present invention provides an alternate enantioselective synthesis of tolterodine which is more convenient to perform than the prior art method outlined above and which gives a final product of high enantiomeric purity. A key step of the present method is the preparation of the above-mentioned lactone, 3,4-dihydro-6-methyl-4-phenyl-2H-benzopyran-2-one (also referred to as 6-methyl-4-phenyl-chroman-2-one), in an enantiomerically enriched form by enantioselective reactions.

Thus, in a first aspect the present invention provides a process for the enantioselective preparation of a compound of the general formula (Ia) or (Ib):



wherein R_1 , R_2 and R_3 independently of each other are hydrogen, methyl, methoxy, hydroxy, hydroxymethyl, carbamoyl, sulphamoyl or halogen, and R_4 and R_5 independently of each other are C_{1-6} -alkyl, or a salt thereof, which process comprises the steps of:

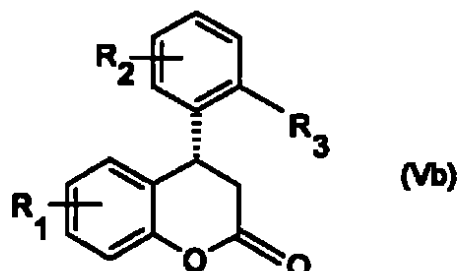
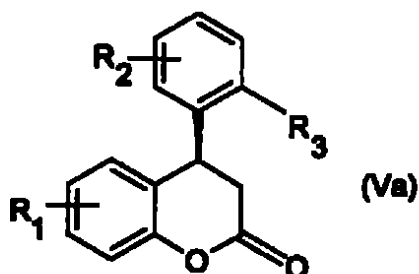
a) enantioselectively reducing the carbonyl function in a compound of formula (II):

30
34

4

wherein R_1 , R_2 and R_3 are as defined above, or a salt thereof;

- c) subjecting the compound of formula (IVa) or (IVb) to a Baeyer-Villiger oxidation to form a corresponding enantiomerically enriched compound of the general formula (Va) or (Vb):



5

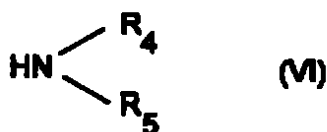
wherein R_1 , R_2 and R_3 are as defined above or a salt thereof;

- d) converting the compound of formula (Va) or (Vb) to form the corresponding enantiomerically enriched compound of formula (Ia) or (Ib), or a salt thereof; and
e) optionally converting a compound of formula (Ia) or (Ib) in base form to a salt thereof, or converting a salt form to the free base.

10

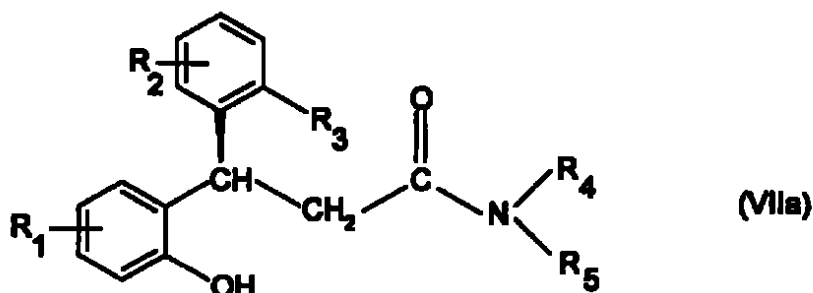
In one embodiment of the first aspect of the invention, step d) comprises:

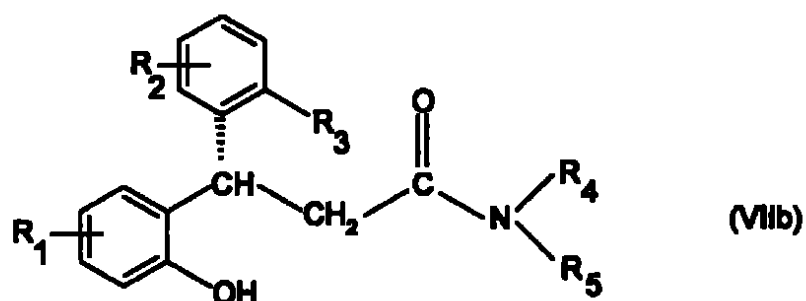
- d1) reacting the compound of formula (Va) or (Vb) with an amine of the general formula (VI):



15

wherein R_4 and R_5 are as defined above, to form a corresponding enantiomerically enriched compound of the general formula (VIIa) or (VIIb):





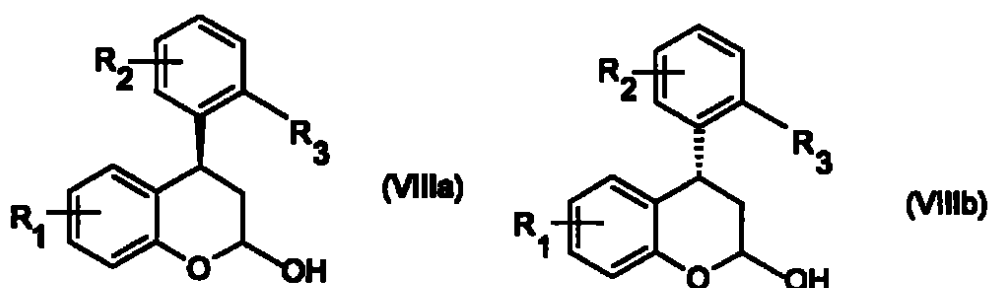
wherein R_1 , R_2 , R_3 , R_4 and R_5 are as defined above; and

- d2) reducing the carbonyl function in the compound of formula (VIIa) or (VIIb) to form the corresponding enantiomerically enriched compound of formula (Ia) or (Ib).

Optionally, steps d1) and d2) are performed simultaneously in a single step.

In an alternative embodiment, step d) comprises:

- d1') reducing the compound of formula (Va) or (Vb) to form a corresponding enantiomerically enriched hydroxy compound of the general formula (VIIIa) or (VIIIb):

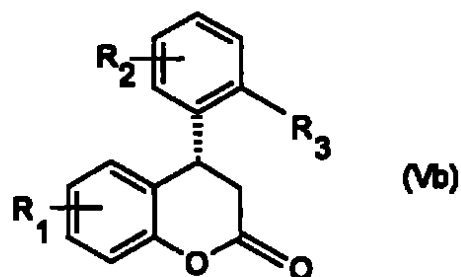
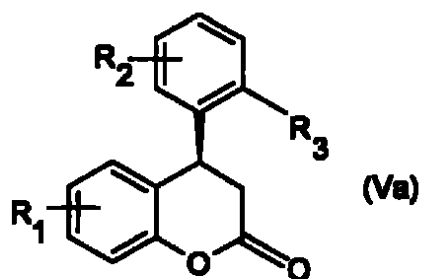


wherein R_1 , R_2 and R_3 are as defined in claim 1; and

- d2') reductively aminating the hydroxy compound of formula (VIIIa) or (VIIIb) with the amine of formula (VI) to form the corresponding enantiomerically enriched compound of formula (Ia) or (Ib).

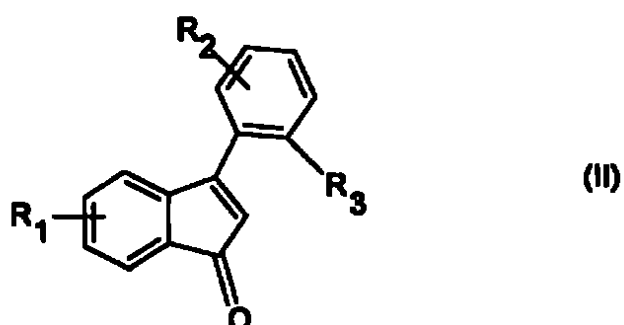
In second aspect, the present invention provides a process for the enantioselective preparation of a compound of the general formula (Va) or (Vb):

32
B
B6

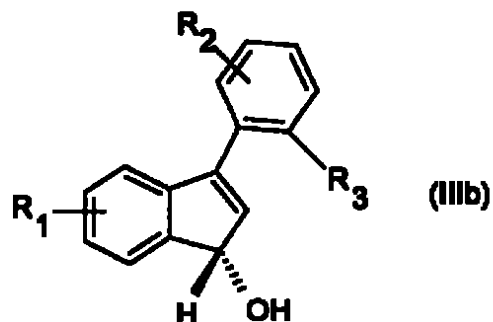
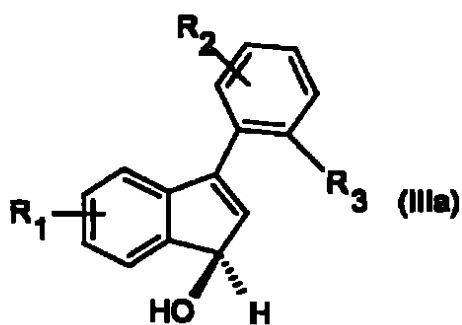


wherein R_1 , R_2 and R_3 are as defined above, or a salt thereof, which process comprises the steps of:

- a) enantioselectively reducing the carbonyl function in a compound of formula (II):



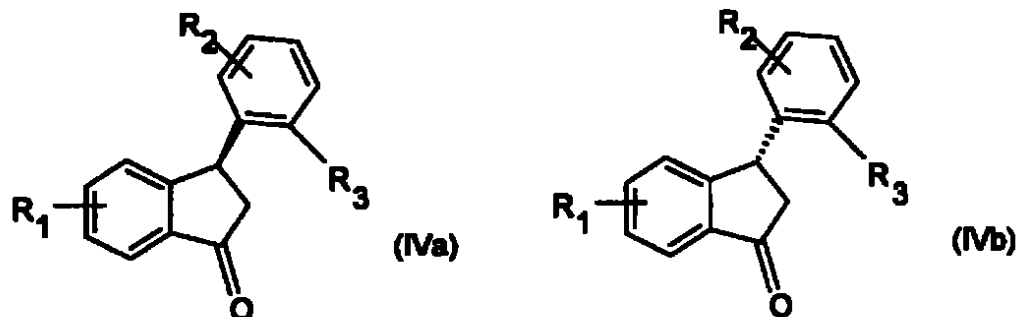
wherein R_1 , R_2 and R_3 are as defined above, or a salt thereof, to form an enantiomerically enriched compound of formula (IIIa) or (IIIb):



wherein R_1 , R_2 and R_3 are as defined above, or a salt thereof;

33
37

b) subjecting the compound of formula (IIIa) or (IIIb) to a sigmatropic rearrangement to form a corresponding enantiomerically enriched compound of formula (IVa) or (IVb):

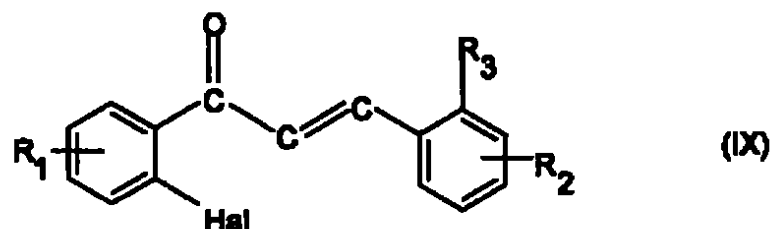


5

wherein R_1 , R_2 and R_3 are as defined above, or a salt thereof; and

c) subjecting the compound of formula (IVa) or (IVb) to a Baeyer-Villiger oxidation to form the corresponding enantiomerically enriched compound of the general formula (Va) or (Vb), or salt thereof.

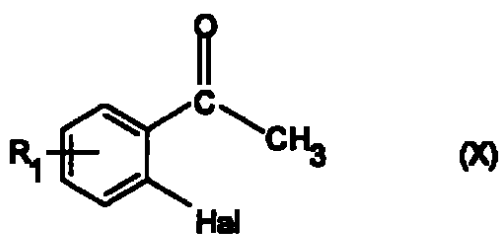
10 The compound of formula (II) may be prepared by subjecting a compound of the general formula (IX):



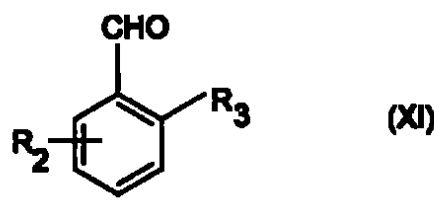
15 wherein R_1 , R_2 , and R_3 are as defined in claim 1, and Hal is halogen (preferably bromine), or a salt thereof, to a reductive ring closure reaction.

The compound of formula (IX) may be prepared by reacting a compound of the general formula (X):

20



wherein R₁ and Hal are as defined above, with a compound of the general formula (XI):



5

wherein R₂ and R₃ are as defined above.

Preferably, compounds of formula Ia or Ib are prepared in which R₁ is methyl or hydroxymethyl in 5-position, R₂ and R₃ are hydrogen, and R₄ and R₅ are both isopropyl.

10 In a third aspect, the present invention provides novel compounds of the above formulae (II), (IIIa), (IIIb), (IVa), (IVb), (Va), (Vb), and (IX), respectively.

Detailed description of the invention

A basic concept behind the present invention is the enantioselective reduction of the compound of formula (II) to a compound of formula (IIIa) or (IIIb) in enantiomerically enriched form, which is then rearranged to form the lactone (Va) or (Vb). The respective lactone enantiomers may then be reacted further to tolterodine by methods known *per se* in the art, e.g. as described in the above-mentioned US-A-5,382,600 and US-A-5,922,914.

20 The enantioselective reduction of the compound (II) to a compound of formula (IIIa) or (IIIb) may be performed in an organic solvent with a variety of reducing agents and reaction conditions as are known *per se* in the art for enantioselective reduction of carbonyl groups. Such methods are described in, for example, Houben-Weyl, Stereoselective Synthesis, Ed: Günter Helmchen et al., Vol. 7, Chapter 2.3, Thime,

Stuttgart-New York 1996. Preferably, the reaction is carried out at from about 0°C to about room temperature. An exemplary method includes the use of a chiral catalyst, such as (R)- or (S)-MeCBS (3,3-diphenyl-1-methyltetrahydro-1H,3H-pyrrolo-[1,2-c][1,3,2]oxazaborole) which is commercially available, a borane complex and a base. The stereochemistry can be directed by using either the R or S enantiomer of the MeCBS oxazaborolidine catalyst in the asymmetric borane reduction of the compound (II). The reduction of a similar substrate is described in, for example, WO 97/17341. The enantioselectivity of asymmetric borane reductions is not very sensitive to stereoelectronic effects.

10 The sigmatropic 1,3-rearrangement (hydride shift) of the compound (IIIa) or (IIIb) to a compound of formula (IVa) or (IVb) may be carried out by treatment with a base, such as triethylamine, and a palladium catalyst, such as Pd(dppe)Cl₂ ([1,2-bis(diphenylphosphino)ethane]palladium (II) chloride) in an organic solvent (see e.g. the above WO 97/17341). Alternatively, the rearrangement reaction may be carried out
15 by treatment with DABCO (1,4-diazabicyclo[2.2.2]octane) and a base, such as triethylamine, in an organic solvent (see Example 1 below). The indanone (IVa) or (IVb) obtained is generally a highly crystalline solid which makes it possible to raise the enantiomeric purity, if desired, by recrystallization from a suitable solvent (for example, an enantiomeric excess (as defined below) of 99% or more may be obtained).

20 The Baeyer-Villiger oxidation of compounds (IVa) and (IVb) may be performed by a variety of oxidizing agents as is well known in the art, e.g. hydrogen peroxide or a peroxy acid, such as 3-chloro-peroxybenzoic acid, preferably in the presence of an acid catalyst, such as p-tolylsulphonic acid (TsOH). The reaction is preferably carried out in an organic solvent and at e.g. from about 0°C to about room temperature.

25 Enantiomeric purity, or enantiomeric enrichment, is usually expressed as "enantiomeric excess", below abbreviated as "ee", and defined as (R-S)/(R+S), where R and S are the amounts of the R- and S-enantiomers, respectively. For the purposes of the present invention, the enantiomeric purity in the enantioselective process steps is usually at least about 50%, preferably at least about 85%.

30 Since tolterodine is an amine, it may form salts with both organic and inorganic acids. The pharmaceutically acceptable salts may, depending on the pharmaceutical formulation, be preferred over the corresponding free amines since they produce compounds which are more water soluble and more crystalline. Exemplary

36
XL
710

pharmaceutically acceptable salts include salts with acids such as methane sulphonic, hydrochloric, hydrobromic, sulphuric, phosphoric, nitric, benzoic, citric, tartaric, fumaric, and maleic acids.

The invention will now be illustrated further by the following non-limiting

5 Example.

In the Example:

TLC refers to thin-layer chromatography.

MeCBS refers to 3,3-diphenyl-1-methyltetrahydro-1H,3H-pyrrolo-
[1,2-c][1.3.2]oxazaborole.

10 DABCO refers to 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octane.

ChiralCel OD-H (trademark) refers to a chiral stationary phase for liquid chromatography consisting of cellulose tris(3,5-dimethylphenyl carbamate) on a silica gel substrate (Daicel Chemical Industries, Ltd).

mCPBA refers to 3-chloroperoxybenzoic acid.

15 "ee" refers to enantiomeric excess as defined above.

EXAMPLE 1:

1-(2-Bromo-4-methyl-phenyl)-3-phenyl-propenone

20 To a solution of 2-bromo-4-methylacetophenone (7.20 g, 34.0 mmol) and benzaldehyde (3.65 g, 34.0 mmol) in dry methanol (50 ml) was added freshly prepared sodium methoxide (35.7 mmol) in dry methanol (30 ml) at 0°C. The resulting mixture was stirred at 0°C for 5 h and raised to room temperature over night. 10 ml of HCl (10%) were added slowly and the mixture was evaporated to near dryness under
25 reduced pressure. The residue was suspended in saturated NaHCO₃ (50 ml) and extracted with 3x50 ml diethyl ether, washed with brine and dried over MgSO₄. Purification by flash chromatography eluting with diethyl ether: pentane 5:95, gave 10.1 g (95%) of the title compound. *R_f* 0.66 (diethyl ether: pentane 20:80). ¹H NMR δ: 2.25 (s, 3H), 6.96 (d, *J* = 10.2Hz, 1H), 7.15 (d, *J* = 10.2Hz, 1H), 7.05 (dd, *J* = 7.6Hz, 2.6Hz,
30 1H), 7.24 (m, 3H), 7.34 (m, 2H), 7.40 (m, 3H). ¹³C NMR δ: 21.4, 112.5, 117.3, 122.5, 122.8, 123.7, 124.9, 128.4, 132.2, 133.6, 133.9, 143.6, 145.3, 186.6.

37
12
21

5-Methyl-3-phenyl-inden-1-one

To a suspension of anhydrous K_2CO_3 (9.76 g, 70.6 mmol) in dry DMF (100 ml) was added 1-(2-bromo-4-methyl-phenyl)-3-phenyl-propenone (8.40 g, 28.3 mmol), and the mixture was deaerated with dry argon for 15 min. Triphenylphosphine (0.73 g, 2.83 mmol) was added followed by $PdCl_2$ (0.20 g, 1.13 mmol). The mixture was heated at 80°C until NMR sample indicated disappearance of starting material (5 h). The mixture was reduced to half volume under reduced pressure and poured on ice:water (200 ml). Extractive work-up with CH_2Cl_2 followed by flash chromatography eluting with diethyl ether:pentane 5:95 gave 4.2 g (72%) of the title compound. R_f 0.62 (diethyl ether: pentane 20:80). IR (neat cm^{-1}): 1704, 1606, 1355, 1101, 815, 743. 1H NMR δ : 2.40 (s, 3H), 5.99 (s, 1H), 7.11 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.18 (s, 1H), 7.43 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.53 (m, 3H), 7.66 (m, 2H). ^{13}C NMR δ : 22.1, 122.7, 122.9, 123.5, 127.4, 128.6, 128.9, 129.2, 129.9, 130.3, 133.2, 143.7, 144.4, 162.4. MS (EI 70 eV) m/z (rel. intensity): 220 (100) [M^+], 205 (75), 191 (51), 177 (10), 165 (15).

5-Methyl-3-phenyl-(S)-1H-inden-1-ol

(R)-MeCBS catalyst (0.22 ml, 1 M, 0.22 mmol) was mixed in 5 ml of dry THF, and stirred for 1 h at room temperature. After cooling to 0°C, 2.5 ml of 2 M $BH_3 \cdot Me_2S$ (4.99 mmol) in THF were added. 5-Methyl-3-phenyl-inden-1-one (1.00 g, 4.54 mmol) was added as a solution in toluene (2 ml) over 2 h via a syringe pump. The reaction was followed by TLC. After completeness, methanol (0.6 ml, 17 mmol) was added at 0°C and the mixture was evaporated to dryness. Flash chromatography eluting with ethyl acetate:pentane 10:90 gave 0.96 g (95%) of the title compound. R_f 0.35 (ethyl acetate:pentane 20:80) (ChiralCel OD-H) 0.5 ml/min of hexane/isopropanol: 95/5 (S)-isomer 24.53 min, (R)-isomer 27.22 min, 93% ee. IR (neat cm^{-1}): 3300, 1605, 1446, 949, 813. 1H NMR δ : 1.40 (s, 1H), 2.40 (s, 3H), 5.27 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 6.43 (d, $J = 2$ Hz, 1H), 7.18 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.47 (m, 4H), 7.59 (m, 2H). ^{13}C NMR δ : 21.6, 76.2, 121.6, 123.6, 126.9, 127.6, 128.2, 128.6, 134.1, 134.9, 138.2, 142.1, 143.7, 145.6. MS (EI 70 eV) m/z (rel. intensity): 220 (100) [M^+], 207 (71), 178 (66), 144 (42), 116 (23).

5-Methyl-3-(S)-phenyl-indan-1-one

5-Methyl-3-phenyl-(S)-1H-inden-1-ol (750 mg, 3.41 mmol) and DABCO (190 mg, 1.71 mmol) were dissolved in dry THF:triethylamine 20:1 (15 ml) and refluxed for 3 h. The reaction mixture was evaporated to dryness. Flash chromatography eluting with ethyl acetate:pentane 5:95 gave 690 mg (92%) of the title compound. R_f 0.62 (ethyl acetate:pentane 20:80) (ChiralCel OD-H) 0.5 ml/min of hexane/isopropanol: 95/5 (S)-isomer 19.12 min, (R)-isomer 22.33 min, 89% ee. IR (neat cm^{-1}): 3027, 2361, 1710, 1605, 1280, 1238, 1040. ^1H NMR δ : 2.39 (s, 3H), 2.69 (dd, $J = 3.0, 19.2\text{Hz}$, 1H), 3.23 (dd, $J = 8.0, 19.2\text{Hz}$, 1H), 4.53 (q, $J = 4\text{Hz}$, 1H), 7.07 (s, 1H), 7.14 (d, $J = 8.4\text{Hz}$, 1H), 7.15 (s, 1H), 7.26 (m, 2H), 7.33 (m, 2H), 7.72 (d, $J = 7.6\text{Hz}$, 1H). ^{13}C NMR δ : 22.1, 44.3, 46.9, 123.2, 126.9, 127.0, 127.6, 128.9, 134.5, 143.8, 146.3, 158.4, 205.5. MS (EI 70 eV) m/z (rel. intensity): 220 (100) [M^+], 207 (55), 194 (19), 178 (60), 144 (10).

6-Methyl-4-(S)-phenyl-chroman-2-one

5-Methyl-3-(S)-phenyl-indan-1-one (400 mg, 1.8 mmol) and *m*CPBA (98%, 485 mg, 2.8 mmol) were suspended in dry CH_2Cl_2 (6 ml) at 0°C followed by $\text{TsOH}:\text{H}_2\text{O}$ (20 mg). The reaction was kept at 4°C for 48 h. The mixture was diluted with 10 ml of CH_2Cl_2 and washed with 2x10 ml of saturated Na_2SO_3 , saturated NaHCO_3 and brine. Flash chromatography eluting with ethyl acetate:pentane 10:90 gave 390 mg (90%) of the title compound. R_f 0.83 (ethyl acetate:pentane 20:80) (ChiralCel OD-H) 0.5 ml/min of hexane/isopropanol 95/5 (S)-isomer 15.18 min, (R)-isomer 17.42 min, 89% ee. IR (neat cm^{-1}): 2900, 2360, 1769, 1495, 1208, 1145. ^1H NMR δ : 2.28 (s, 3H), 3.05 (m, 1H), 4.32 (t, $J = 6.8\text{Hz}$, 1H), 6.98 (s, 1H), 7.04 (d, $J = 8.4\text{Hz}$, 1H), 7.11 (dd, $J = 2.0, 8.4\text{Hz}$, 1H), 7.18 (d, $J = 8.4\text{Hz}$, 1H), 7.19 (s, 1H), 7.33 (m, 3H). ^{13}C NMR δ : 20.7, 37.1, 40.7, 116.8, 125.3, 127.5, 127.6, 128.6, 129.1, 129.3, 134.3, 140.5, 149.6, 167.8. MS (EI 70 eV) m/z (rel. intensity): 238 (55) [M^+], 220 (57), 195 (100), 181(10), 165 (12), 152 (9).

(R)-N,N-diisopropyl-3-(2-hydroxy-5-methylphenyl)-3-phenylpropanamine (tolterodine)

Tolterodine may be prepared from 6-methyl-4-(S)-phenyl-chroman-2-one as obtained above by method steps corresponding to Examples 3 and 4 of the above-

mentioned US 5,922,914 (the full disclosure of which is incorporated by reference herein), i.e. by (i) reducing the lactone 6-methyl-4-(S)-phenyl-chroman-2-one with diisobutylaluminumhydride in toluene solution at -20 to -25°C to the corresponding hydroxy compound, 6-methyl-4-(S)-phenyl-chroman-2-ol; (ii) reductively aminating the 6-methyl-4-(S)-phenyl-chroman-2-ol in methanol by reaction with diisopropylamine and hydrogenation with palladium on carbon at 45-50 psi and 48°C, and subsequent filtration (solka floc) to obtain the title compound (tolterodine) in substantially enantiomerically pure form.

- 3



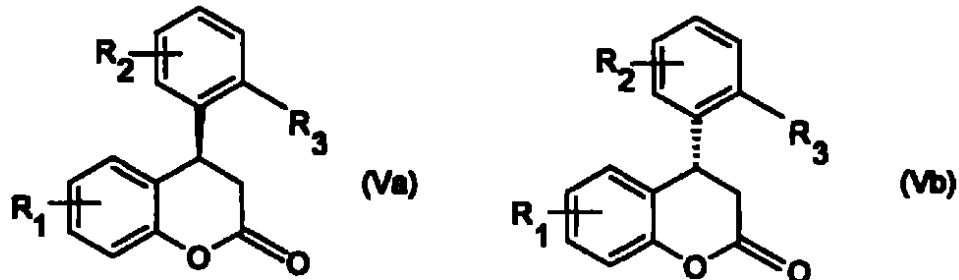
10

- 15

42
7/6

wherein R_1 , R_2 and R_3 are as defined above;

- c) subjecting the compound of formula (IVa) or (IVb) to a Baeyer-Villiger oxidation to form a corresponding enantiomerically enriched compound of the general formula (Va) or (Vb):



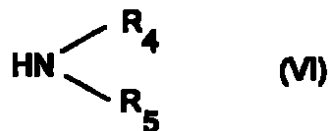
wherein R_1 , R_2 and R_3 are as defined above;

- d) converting the compound of formula (Va) or (Vb) to form the corresponding enantiomerically enriched compound of formula (Ia) or (Ib); and
- e) optionally converting the compound of formula (Ia) or (Ib) to a salt thereof.

15

2. The process according to claim 1, wherein step d) comprises:

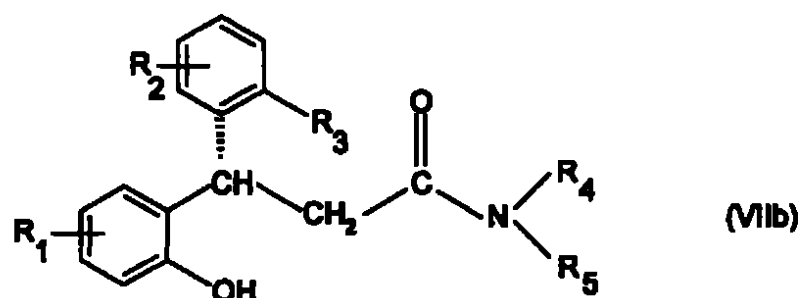
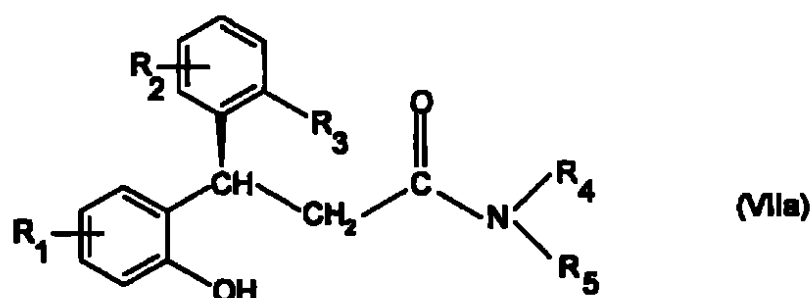
- d1) reacting the compound of formula (Va) or (Vb) with an amine of the general formula (VI):



20

wherein R_4 and R_5 are as defined in claim 1, to form a corresponding enantiomerically enriched compound of the general formula (VIIa) or (VIIb):

43
47



5 wherein R_1 , R_2 , R_3 , R_4 and R_5 are as defined above; and

d2) reducing the carbonyl function in the compound of formula (VIIa) or (VIIb) to form the corresponding enantiomerically enriched compound of formula (Ia) or (Ib).

10

3. The process according to claim 2, wherein steps d1) and d2) are performed simultaneously in a single step.

15

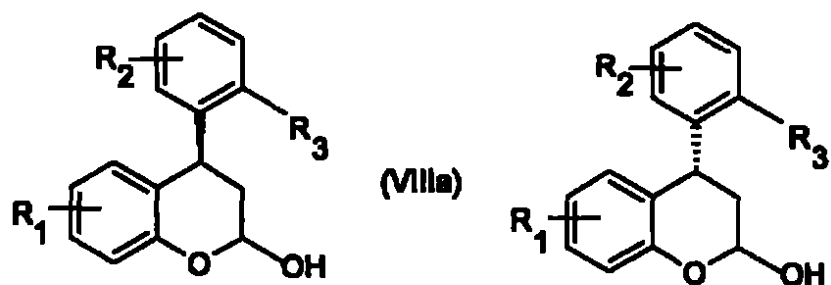
4. The process according to claim 1, wherein step d) comprises:

d1') reducing the compound of formula (Va) or (Vb) to form a corresponding enantiomerically enriched hydroxy compound of the general formula (VIIIa) or (VIIIb):

20

44
70
78

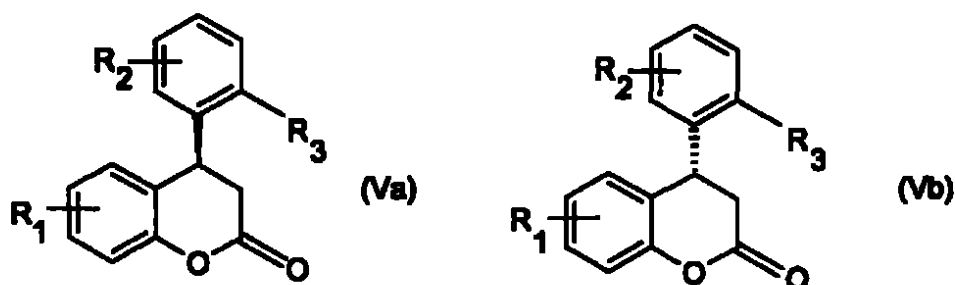
18



wherein R_1 , R_2 and R_3 are as defined in claim 1; and

- d2') reductively aminating the hydroxy compound of formula (VIIIa) or (VIIIb) with the amine of formula (VI) to form the corresponding enantiomerically enriched compound of formula (Ia) or (Ib).

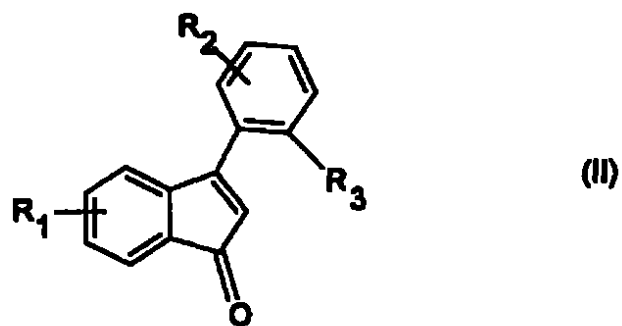
5. A process for the enantioselective preparation of a compound of the general formula (Va) or (Vb):



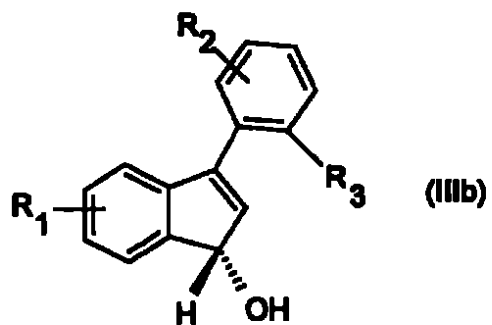
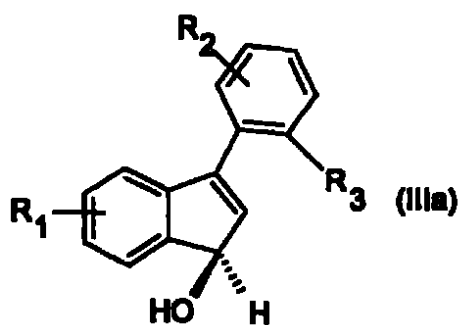
wherein R_1 , R_2 and R_3 are as defined in claim 1, or a salt thereof, which process comprises the steps of:

- a) enantioselectively reducing the carbonyl function in a compound of formula (II):

45
28
7/4



wherein R_1 , R_2 and R_3 are as defined above, or a salt thereof, to form an enantiomerically enriched compound of formula (IIIa) or (IIIb):

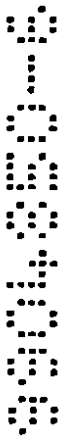


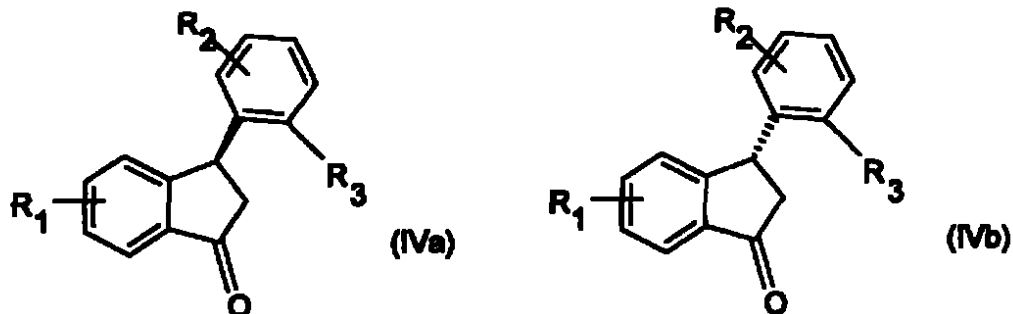
5

wherein R_1 , R_2 and R_3 are as defined above, or a salt thereof;

- b) subjecting the compound of formula (IIIa) or (IIIb) to a sigmatropic rearrangement to form a corresponding enantiomerically enriched compound of formula (IVa) or (IVb):

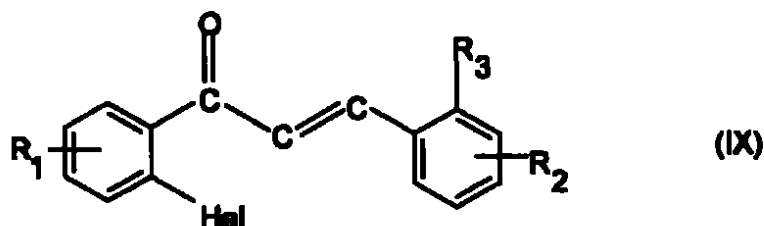
10





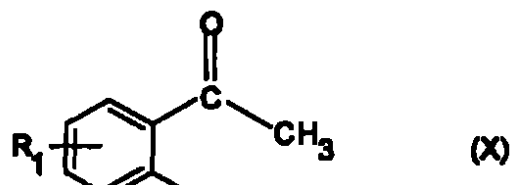
wherein R_1 , R_2 and R_3 are as defined above, or a salt thereof; and

- c) 5 subjecting the compound of formula (IVa) or (IVb) to a Baeyer-Villiger oxidation to form the corresponding enantiomerically enriched compound of the general formula (Va) or (Vb), or salt thereof.
6. 10 The process according to any one of claims 1 to 5, which further comprises preparing the compound of formula (II) by subjecting a compound of the general formula (IX):

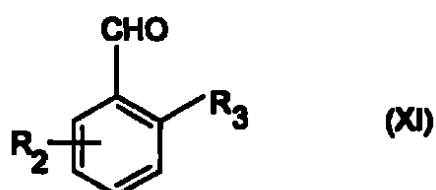


15 wherein R_1 , R_2 , and R_3 are as defined in claim 1, and Hal is halogen, or a salt thereof, to a reductive ring closure reaction.

7. The process according to claim 6, further comprising preparing the compound of formula (IX) by reacting a compound of the general formula (X):



wherein R_1 and Hal are as defined above, with a compound of the general formula (XI):



5 wherein R_2 and R_3 are as defined in claim 1.

8. The process according to any one of claims 1 to 7, wherein R_1 is methyl or hydroxymethyl in 5-position, R_2 and R_3 are hydrogen, and R_4 and R_5 are both
10 iso-propyl.

9. The process according to any one of claims 1 to 4 and 6 to 8, wherein tolterodine
15 is prepared.

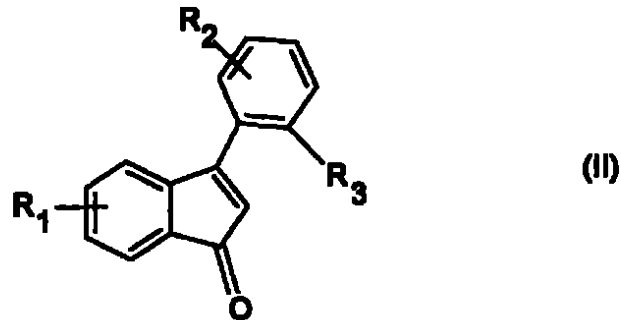
10. Compounds of the formulae (II), (IIIa), (IIIb), (IVa), (IVb), (Va), (Vb), and (IX)
20 as defined in claims 1 to 8.



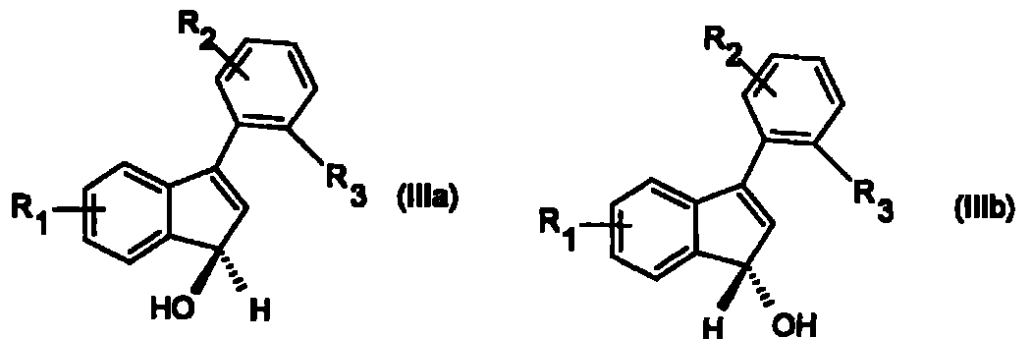
ABSTRACT

The invention relates to a process for the enantioselective preparation of tolterodine and analogues and salts thereof comprises the steps of:

- 5 a) enantioselectively reducing the carbonyl function in a compound of formula (II):



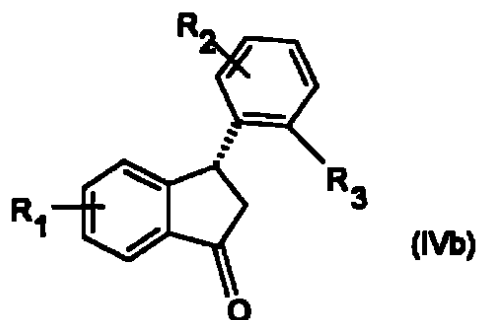
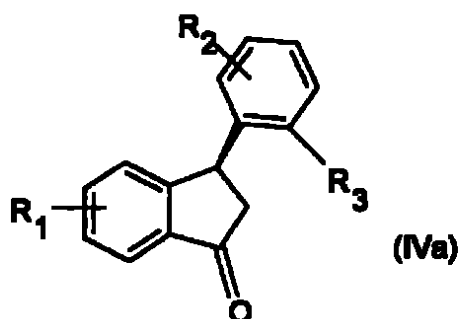
- 10 wherein R₁, R₂ and R₃ independently of each other are hydrogen, methyl, methoxy, hydroxy, hydroxymethyl, carbamoyl, sulphamoyl or halogen, to form an enantiomerically enriched compound of formula (IIIa) or (IIIb):



wherein R₁, R₂ and R₃ are as defined above;

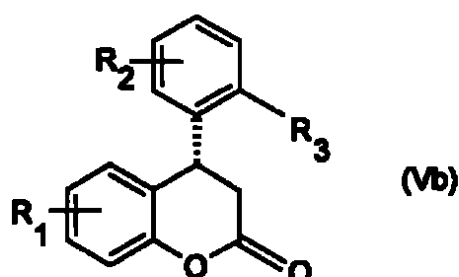
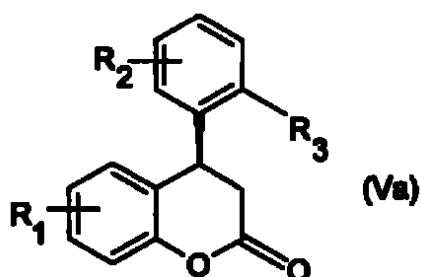
- 15 b) subjecting the compound of formula (IIIa) or (IIIb) to a sigmatropic rearrangement to form a corresponding enantiomerically enriched compound of formula (IVa) or (IVb):

49 3



wherein R_1 , R_2 and R_3 are as defined above;

- c) subjecting the compound of formula (IVa) or (IVb) to a Baeyer-Villiger oxidation to form a corresponding enantiomerically enriched compound of the general formula (Va) or (Vb):



wherein R_1 , R_2 and R_3 are as defined above;

- d) converting the compound of formula (Va) or (Vb) to form the corresponding enantiomerically enriched compound of tolterodine or analogue, and
- e) optionally converting a compound obtained in base form to a salt thereof, or converting a salt form to the free base.

The invention also relates to novel starting materials and intermediates used in the process.

SO
TB
FR

TRADUCCIÓN

PRV

OFICINA DE PATENTES

Certificado

Se certifica que el documento adjunto es copia fiel del documento original presentado en la Oficina de Patentes y Marcas con referencia a la siguiente solicitud de patente.

(71) Solicitante(s): Pharmacia & Upjohn AB, Estocolmo SE

(21) Solicitud de Patente Número 9904850-6

(88) Fecha de presentación: 30 de diciembre de 1999

Estocolmo, 18 de diciembre de 2000

Por la Oficina de Patentes y Marcas

(Firmado) Therese Friberger

Arancel: 170.-

PRV99 12 30

PROCESO E INTERMEDIARIOS NOVEDOSOS**Campo de la invención**

La presente invención se relaciona con un proceso novedoso para preparar tolterodina y análogos de la misma, así como los nuevos intermediarios preparados en el proceso.

Antecedentes de la invención

La tolterodina, es decir (R)-N,N-diisopropil-3-(2-hidroxi-5-metilfenil)-3-fenilpropanamina, es de utilidad en el tratamiento de la incontinencia urinaria. El metabolito activo más importante de la tolterodina, es decir (R)-N,N-diisopropil-3-(2-hidroxi-5-hidroximetilfenil)-3-fenilpropanamina, contribuye significativamente con el efecto terapéutico de la tolterodina. La tolterodina y los análogos de la misma, incluyendo el correspondiente enantiómero (S), así como los procesos para la preparación de la misma se describen en la publicación US-A-5.382.600. El metabolito activo y los análogos se describen en la publicación US-A-5.559.269. El enantiómero (S) y su uso en el tratamiento de trastornos urinarios y gastrointestinales se describen además en la publicación WO 98/03067.

Uno de los procesos que se describen en la publicación US-A-5.382.600 comprende los pasos de preparar la lactona 3,4-dihidro-6-metil-4-fenil-2H-benzopiran-2-ona, abrir de forma reductora el anillo de la lactona para preparar el correspondiente alcohol, hacer reaccionar el alcohol con isopropilamina y resolver el racemato formado con el fin de aislar tolterodina.

En la publicación US-A-5.922.914 se describe un proceso modificado para preparar tolterodina en el cual se reduce la lactona mencionada recién en el

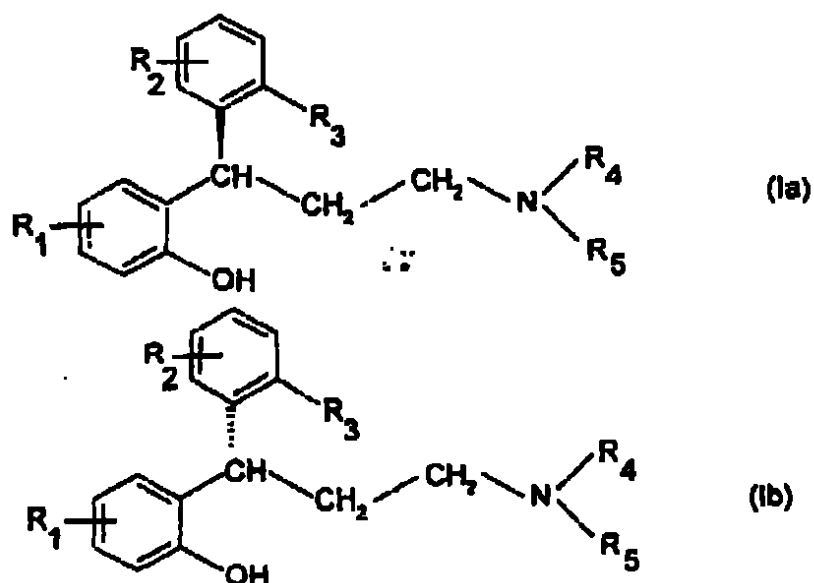
alcohol correspondiente, 3,4-dihidro-6-metil-4-fenil-2H-benzopirán-2-ol, aminor de forma reductora al alcohol y resolver el racemato formado con el fin de aislar tolterodina.

En tanto los métodos del arte anterior producen entonces un racemato que se deberá resolver para obtener el enantiómero tolterodina deseado, Andersson, Pher G. et al, J. Org. Chem. 1998, 63, 8067-8070, describen una síntesis enantioselectiva de tolterodina que evita la necesidad del paso de separación de enantiómeros. Este método comprende una adición asimétrica catalizada con cobre de bromuro de 2-metoxi-5-metilfenilmagnesio en una 3-fenil-prop-2-enól-oxazolidinona para producir la (5S)-fenil-(3R)-(2-benciloxi-5-metilfenil)-3-fenilpropanol-2-oxazolidinona, la hidrolización de la oxazolidinona en el correspondiente ácido propanoico, la reacción con diisopropilamina para formar la amida y la reducción de la amida en tolterodina.

Resumen de la invención

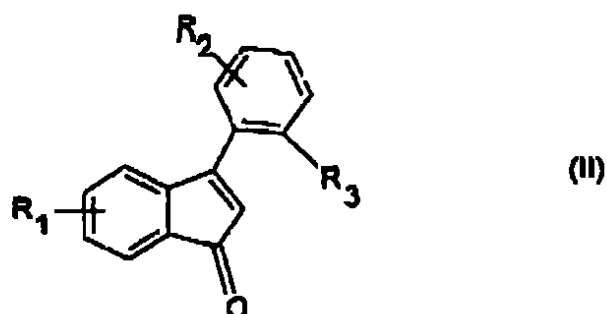
La presente invención provee una síntesis enantioselectiva alternativa de tolterodina, que es más sencilla de utilizar que el método del arte anterior descrito anteriormente y que permite obtener un producto final de gran pureza enantiomérica. Un paso clave en el presente método es la preparación de la lactona mencionada anteriormente, 3,4-dihidro-6-metil-4-fenil-2H-benzopirán-2-ona (también denominada 6-metil-4-fenil-croman-2-ona), en una forma enantioméricamente enriquecida por medio de reacciones enantioselectivas.

Por consiguiente, en un primer aspecto la presente invención provee un proceso para preparar enantioselectivamente un compuesto de fórmula general (Ia) o (Ib):

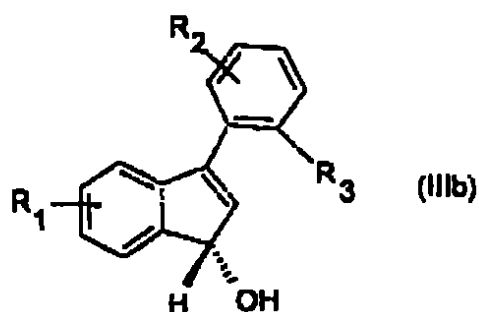
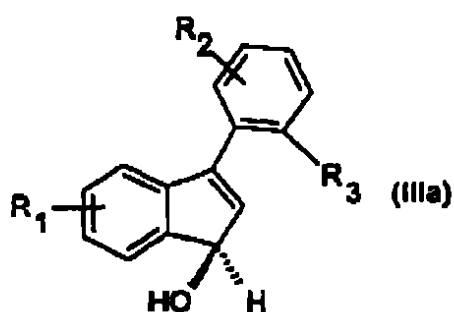


donde R₁, R₂ y R₃ son, independientemente entre sí, hidrógeno, metilo, metoxi, hidroxilo, hidroximetilo, carbamilo, sulfamilo o halógeno, y R₄ y R₅ son, independientemente entre sí, alquilo-C₁₋₅ o una sal del mismo, donde dicho proceso comprende los pasos de:

a) reducir de forma enantioselectiva la función carbocilo en un compuesto de fórmula (II);

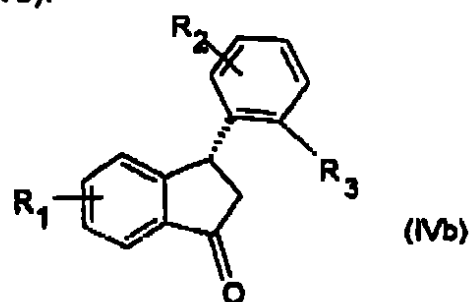
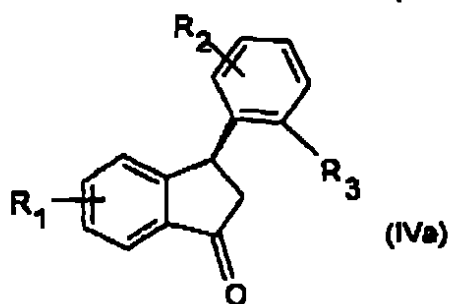


donde R₁, R₂ y R₃ tienen los valores definidos anteriormente, para formar un compuesto enriquecido enantioméricamente de fórmula (IIIa) o (IIIb):



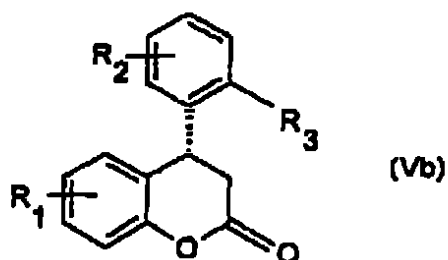
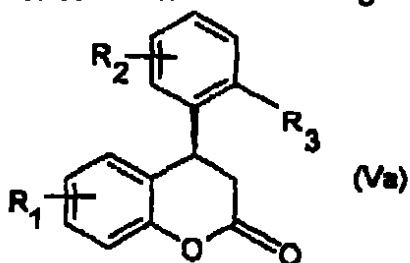
donde R_1 , R_2 y R_3 tienen los valores definidos anteriormente, o una sal del mismo;

b) someter al compuesto de fórmula (IIIa) o (IIIb) a un reordenamiento sigmatrópico para formar el correspondiente compuesto enriquecido enantioméricamente de fórmula (IVa) o (IVb):



donde R_1 , R_2 y R_3 tienen los valores definidos anteriormente, o una sal del mismo;

c) someter al compuesto de fórmula (IVa) o (IVb) a una oxidación de Baeyer-Villiger para formar el correspondiente compuesto enriquecido enantioméricamente de fórmula general (Va) o (Vb):



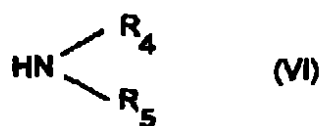
donde R_1 , R_2 y R_3 tienen los valores definidos anteriormente o una sal del mismo;

d) convertir el compuesto de fórmula (Va) o (Vb) para formar el correspondiente compuesto enriquecido enantioméricamente de fórmula (Ia) o (Ib), o una sal del mismo; y

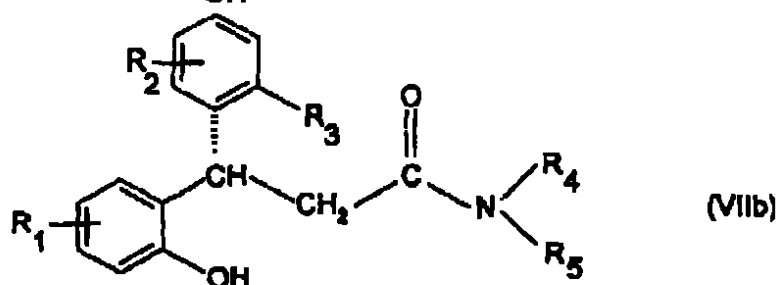
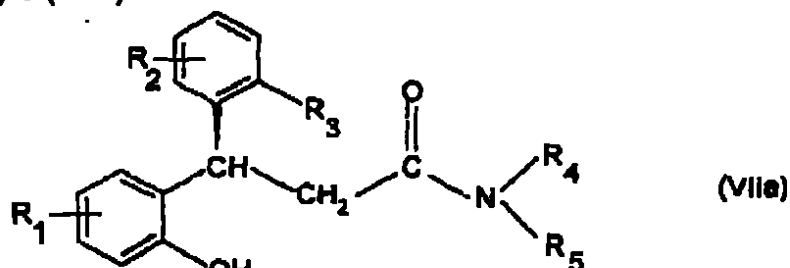
e) optativamente, convertir un compuesto de fórmula (Ia) o (Ib) en su forma básica en la sal del mismo, o convertir la forma salina en la base libre.

En una realización del primer aspecto de la invención, el paso d) comprende:

d1) hacer reaccionar el compuesto de fórmula (Va) o (V b) con una amina de fórmula general (VI):



donde R_4 y R_5 tienen los valores definidos anteriormente, para formar el correspondiente compuesto enriquecido enantioméricamente de fórmula general (VIIa) o (VIIb):



donde R_1 , R_2 , R_3 , R_4 y R_5 tienen los valores definidos anteriormente; y

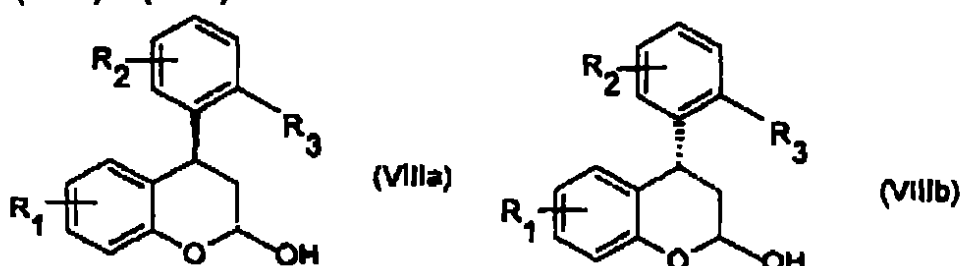
d2) reducir la función carbonilo en el compuesto de fórmula (VIIa) o (VIIb)

para formar el correspondiente compuesto enriquecido enantioméricamente de fórmula (Ia) o (Ib).

Optativamente, los pasos d1) y d2) se llevan a cabo de forma simultánea en un solo paso.

En una realización alternativa, el paso d) comprende:

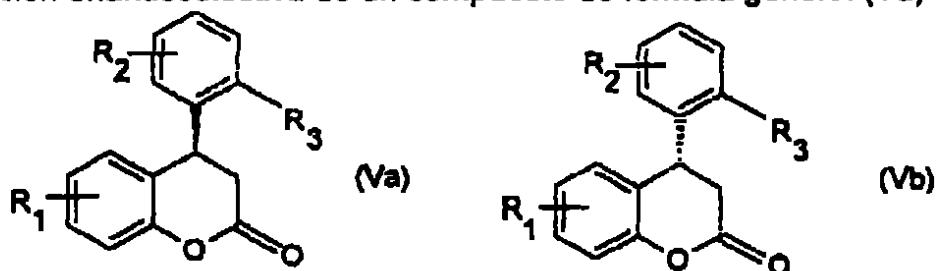
d1') reducir un compuesto de fórmula (Va) o (Vb) para formar el correspondiente compuesto hidroxil enriquecido enantioméricamente de fórmula general (VIIIa) o (VIIIb):



donde R_1 , R_2 y R_3 son como se definen en la cláusula 1; y

d2') aminor de forma reductora el compuesto hidroxil de fórmula (VIIIa) o (VIIIb) con la amina de fórmula (VI) para formar el correspondiente compuesto enriquecido enantioméricamente de fórmula (Ia) o (Ib).

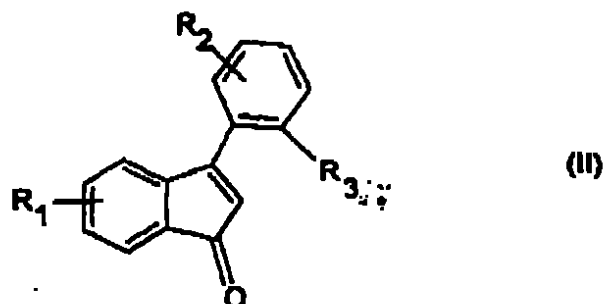
En un segundo aspecto, la presente invención provee un proceso para la preparación enantioselectiva de un compuesto de fórmula general (Va) o (Vb):



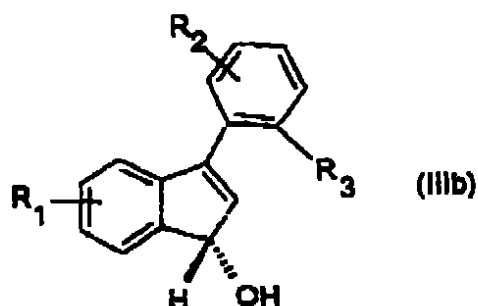
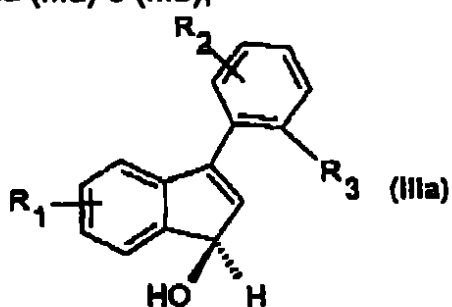
donde R_1 , R_2 y R_3 tienen los valores definidos anteriormente, o una sal del mismo, donde dicho proceso comprende los pasos de:

a) reducir enantioselectivamente la función carbonilo en un compuesto de

fórmula (II):

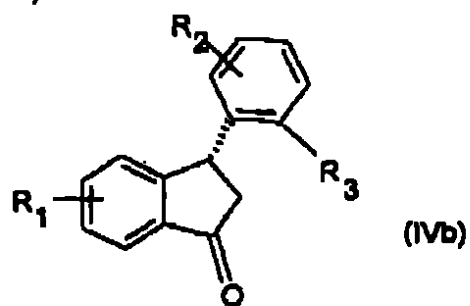
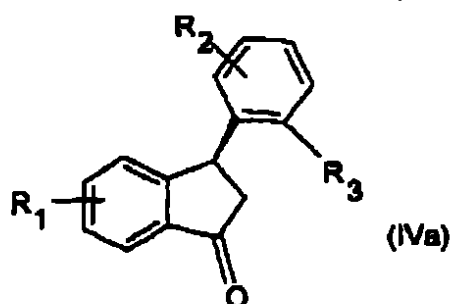


donde R_1 , R_2 y R_3 tienen los valores definidos anteriormente, o una sal del mismo, para formar un compuesto enriquecido enantioméricamente de fórmula (IIIa) o (IIIb);



donde R_1 , R_2 y R_3 tienen los valores definidos anteriormente, o una sal del mismo;

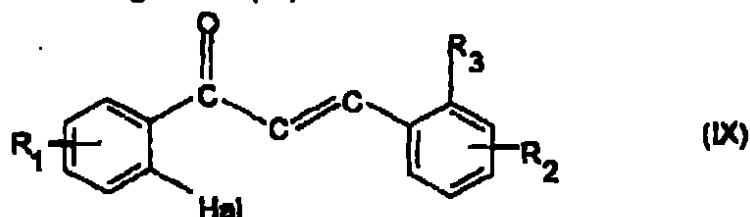
b) someter al compuesto de fórmula (IIIa) o (IIIb) a un reordenamiento sigmatrópico para formar el correspondiente compuesto enriquecido enantioméricamente de fórmula (IVa) o (IVb):



donde R_1 , R_2 y R_3 tienen los valores definidos anteriormente, o una sal del mismo, y

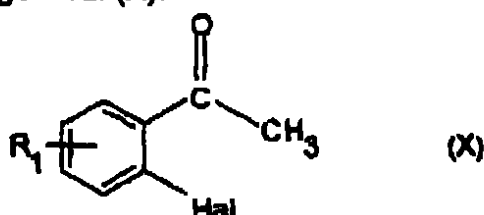
c) someter al compuesto de fórmula (IVa) o (IVb) a una oxidación de Baeyer-Villiger para formar el correspondiente compuesto enriquecido enantioméricamente de fórmula general (Va) o (Vb), o una sal del mismo.

El compuesto de fórmula (II) se puede preparar sometiendo un compuesto de fórmula general (IX):

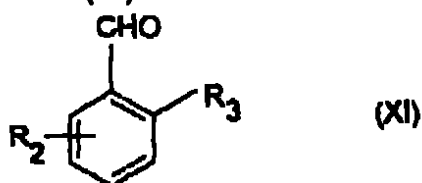


donde R_1 , R_2 , y R_3 son como se definen en la cláusula 1, y Hal es halógeno (preferentemente bromo), o una sal del mismo, a una reacción de cierre de anillo reductor.

El compuesto de fórmula (IX) se puede preparar haciendo reaccionar un compuesto de fórmula general (X):



donde R_1 y Hal tienen los valores definidos anteriormente, con un compuesto de fórmula general (XI):



donde R_2 y R_3 tienen los valores definidos anteriormente.

Preferentemente, se preparan compuestos de fórmula Ia o Ib en los cuales R_1 es metilo or hidroximetilo en la posición 5, R_2 y R_3 son hidrógeno y R_4 y R_5 son, ambos, isopropilo.

En un tercer aspecto, la presente invención provee nuevos compuestos de las fórmulas (II), (IIIa), (IIIb), (IVa), (IVb), (Va), (Vb) y (IX) respectivamente.

Descripción detallada de la invención

El concepto básico que fundamenta la presente invención es la reducción enantioselectiva de un compuesto de fórmula (II) en un compuesto de fórmula (IIIa) o (IIIb) en una forma enantioméricamente enriquecida, que luego es reordenada para formar la lactona (Va) o (Vb). Los respectivos enantiómeros de lactona se pueden hacer reaccionar entonces para obtener tolterodina mediante métodos conocidos *per se* en el arte, por ejemplo como se describe en las publicaciones US-A-5.382.600 y US-A-5.922.914, citadas anteriormente.

La reducción enantioselectiva de un compuesto (II) en un compuesto de fórmula (IIIa) o (IIIb) se puede llevar a cabo en un solvente orgánico con diversos agentes reductores y las condiciones de reacción son como se conocen *per se* en el arte para la reducción enantioselectiva de grupos carbonilo. Dichos métodos se describen, por ejemplo, en Houben-Weyl, Stereoselective Synthesis, Ed: Günter Helmchen et al., Vol. 7, Capítulo 2.3, Thime, Stuttgart-Nueva York 1996. Preferentemente, la reacción se lleva a cabo a una temperatura de aproximadamente 0 °C a aproximadamente temperatura ambiente. Un ejemplo de método incluye el uso de un catalizador quiral, tal como (R)- o (S)-MeCBS(3,3-difenil-1-metiltetrahidro-1H,3H-pirrol-[1,2-c][1.3.2]oxazaborol) que se encuentra disponible comercialmente, un complejo de boro y una base. Es posible dirigir la estereoquímica usando el enantiómero R o S del catalizador MeCBS oxazaborolidina en la reducción asimétrica de boro del compuesto (II). La reducción de un sustrato similar se

describe, por ejemplo, en WO 97/17341. La enantioselectividad de las reducciones asimétricas de boro no es muy sensible a los efectos estereoelectrónicos.

El reordenamiento sigmatrópico en 1,3 (desplazamiento del hidruro) del compuesto (IIIa) o (IIIb) en un compuesto de fórmula (IVa) o (IVb) se puede llevar a cabo mediante tratamiento con una base, tal como trietilamina, y un catalizador de paladio, tal como Pd(dppe)Cl₂(cloruro de [1,2-bis(difenilfosfin)etan]paladio (II)) en un solvente orgánico (véase, por ejemplo la publicación WO 97/17341 citada anteriormente). Como alternativa, la reacción de reordenamiento se puede llevar a cabo mediante tratamiento con DABCO (1,4-diazabicyclo(2.2.2)octano) y una base, tal como trietilamina, en un solvente orgánico (véase el Ejemplo 1, más adelante). La indanona (IVa) o (IVb) obtenida es, en general, un sólido muy cristalino que permite elevar la pureza enantiomérica, si se desea, por recristalización a partir de un solvente adecuado (por ejemplo, se puede lograr un exceso enantiomérico (definido más adelante) del 99% o más).

La oxidación de Baeyer-Villiger de los compuestos (IVa) y (IVb) se puede llevar a cabo mediante diversos agentes oxidantes, como es bien conocido en el arte, por ejemplo peróxido de hidrógeno o un peroxiácido, tal como ácido 3-cloro-peroxibenzoico, preferentemente en presencia de un catalizador ácido, tal como ácido p-tolilsulfónico (TsOH). La reacción se lleva a cabo preferentemente en un solvente orgánico y a una temperatura, por ejemplo, de aproximadamente 0 °C a aproximadamente temperatura ambiente.

La pureza enantiomérica o el enriquecimiento enantiomérico, se expresa habitualmente como "exceso enantiomérico", abreviado más adelante como

"ee", y definido como $(R-S)/(R+S)$, donde R y S son las cantidades de enantiómeros R y S, respectivamente. A los fines de la presente invención, la pureza enantiomérica en los pasos del proceso enantioselectivo es habitualmente de por lo menos un 50% aproximadamente, con preferencia de por lo menos un 85% aproximadamente.

Dado que la tolterodina es una amina, puede formar sales tanto con ácidos orgánicos como inorgánicos. Puede ser preferible emplear las sales aceptables para uso farmacéutico pueden, según la formulación farmacéutica, antes que las correspondientes aminas libres, dado que producen compuestos que son más solubles en agua y más cristalinos. Los ejemplos de sales aceptables para uso farmacéutico incluyen sales con ácidos tales como los ácidos metansulfónico, clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, fosfórico, nítrico, benzoico, cítrico, tartárico, fumárico y maleico.

La invención se ilustrará adicionalmente con el siguiente ejemplo no limitante.

En el ejemplo:

TLC significa cromatografía en capa delgada;

McCBS significa 3,3-difenil-1-metiltetrahydro-1H,3H-pirrol-[1,2-c][1.3.2]oxozaborol.

DABCO significa 1,4-diazabicyclo(2.2.2)octano.

ChiralCel OD-H (marca comercial) es una fase estacionaria quiral para cromatografía líquida que consiste de tris(3,5-dimetilfenilcarbamato) de celulosa sobre un sustrato de gel de sílice (Daicel Chemical Industries, Ltd).

mCPBA significa ácido 3-cloroperoxibenzoico.

"ee" significa un exceso enantiomérico, definido anteriormente.

62-78
96**EJEMPLO 1:****1-(2-bromo-4-metil-fenil)-3-fenil-propenona**

A una solución de 2-bromo-4-metilacetofenona (7.20 g, 34.0 mmol) y benzaldehído (3.65 g, 34.0 mmol) en metanol seco (50 ml) se agregó metóxido de sodio (35.7 mmol) recién preparado en metanol seco (30 ml) a 0 °C. La mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 5 h y se elevó hasta temperatura ambiente durante la noche. Se agregaron lentamente 10 ml de HCl (10%) y la mezcla se evaporó hasta cerca de sequedad bajo presión reducida. El residuo se suspendió en NaHCO₃ saturado (50 ml) y se extrajo con 3 x 50 ml de éter dietílico, se lavó con salina y se secó sobre MgSO₄. La purificación por cromatografía instantánea eluyendo con éter dietílico:pentano 5:95, permitió obtener 10.1 g (95%) del compuesto del título. *R_f* 0.66 (éter dietílico:pentano 20:80). ¹H NMR δ: 2.25 (s, 3H); 6.96 (d; J = 10.2 Hz; 1H); 7.15 (d; J = 10.2 Hz; 1H); 7.05 (dd; J = 7.6 Hz 2.6 Hz; 1H); 7.24 (m; 3H); 7.34 (m; 2H); 7.40 Hz; 3H). ¹³C NMR δ: 21.4; 112.5; 117.3; 122.5; 122.8; 123.7; 124.9; 128.4; 132.2; 133.6; 133.9; 143.6; 145.3; 186.6.

5-metil-3-fenil-inden-1-ona

A una suspensión de K₂CO₃ anhidro (9.76 g, 70.6 mmol) en DMF seca (100 ml) se agregó 1-(2-bromo-4-metil-fenil)-1-fenil-propenona (8.40 g, 28.3 mmol) y la mezcla fue sometida a un flujo de argón seco durante 15 min. Se agregó trifenilfosfina (0.73 g, 2.83 mmol) seguido de PdCl₂ (0.20 g, 1.13 mmol). La mezcla se calentó a 80 °C hasta que una muestra para NMR indicó que había desaparecido todos el material inicial (5 h). La mezcla se redujo hasta la mitad de su volumen bajo presión reducida y se vertió sobre agua helada (200 ml). La posterior elaboración de extracción con CH₂Cl₂ seguido de

cromatografía instantánea, eluyendo con éter dietílico-pentano 5:95, permitió obtener 4.2 g (72%) del compuesto del título. R_f 0.62 (éter dietílico:pentano 20:80). IR (cm^{-1} neto): 1704, 1606, 1355, 1101, 815, 743. ^1H NMR δ : 2.40 (s, 3H), 5.99 (s; 1H), 7.11 (d., $J = 7.21$ Hz, 1H), 7.18 (s, 1 H), 7.43 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.53 (m, 3H), 7.66 (m, 2H). ^{13}C NMR δ : 22.1, 122.7, 122.9, 123.5, 127.4, 128.6, 128.9, 129.2, 129.9, 130.3, 133.2, 143.7, 144.4, 162.4. MS (EI 70 eV) m/z (rel. intensidad): 220 (100) [M^+], 205 (75); 191 (51), 177 (10), 165 (15).

5-metil-3-fenil-(S)-1H-inden-1-ol

El catalizador (R)-MeCBS (0.22 ml, 1 M, 0.22 mmol) se mezcló en 5 ml de THF seco y se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. Después de enfriar hasta 0 °C, se agregaron 2.5 ml de 2 M $\text{BH}_3\text{:Me}_2\text{S}$ (4.99 mmol) en THF. Se agregó 5-metil-3-fenil-inden-1-ona (1.00 g, 4.54 mmol) como una solución en tolueno (2 ml) sobre un período de 2 h mediante una bomba de jeringa. La reacción fue seguida de TLC. Una vez completada la reacción, se agregó metanol (0.6 ml, 17 mmol) a 0 °C y la mezcla se evaporó hasta sequedad. La cromatografía instantánea, eluyendo con acetato de etilo:pentano 10:90 permitió obtener 0.96 g (95%) del compuesto del título. R_f 0.35 (acetato de etilo:pentano 20:80) (ChiralCel OD-H) 0.5 ml/min de hexano-isopropanol: 95:5 isómero (S) 24.53 min, isómero (R) 27.22 min, ee 93%. IR (cm^{-1} neto) 3300, 1605, 1446; 949, 813. ^1H NMR δ : 1.40 (s, 1H), 2.40 (s, 3H), 5.27 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 6.43 (d, $J = 2$ Hz, 1H), 7.18 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.47 (m, 4H), 7.59 (m, 2H), ^{13}C NMR δ : 21.6, 76.2, 121.6, 123.6, 126.9, 127.6, 128.2, 128.6, 134.1, 134.9, 138.2, 142.1, 143.7, 145.6. MS (EI 70 eV) m/z (intensidad rel.): 220 (100) [M^+], 207 (71), 178 (66), 144 (42), 116 (23).

5-metil-3-(S)-fenil-indan-1-ona

64 ~~40~~ ~~98~~

Se disolvió 5-metil-3-fenil-(S)-1H-inden-1-ona (750 mg, 3,41 mmol) y DABCO (190 mg, 1,71 mmol) en THF seco:triethylamina 20:1 (15 ml) y fue sometido a reflujo durante 3 h. La mezcla de reacción se evaporó hasta sequedad. La cromatografía instantánea, eluyendo con acetato de etilo:pentano 5:95, permitió obtener 690 mg (92%) del compuesto del título. R_f 0.62 (acetato de etilo:pentano 20:80) (ChiralCel OD-H) 0,5 ml/min de hexano:isopropanol: 95:5; isómero (S) 19.12 min, isómero (R) 22.33 min, ee 89%. IR, (cm^{-1} neto): 3027, 2361, 1710, 1605, 1280, 1238, 1040. ^1H NMR δ : 2.39 (s, 3H), 2.69 (dd, $J = 3.0, 19.2$ Hz, 1H), 3.23 (dd, $J = 8.0, 19.2$ Hz, 1H), 4.53 (q, $J = 4$ Hz, 1H), 7.07 (s, 1H), 7.14 (d, $J = 9.4$ Hz, 1H), 7.15 (s, 1H), 7.26 (m, 2H), 7.33 (m, 2H), 7.72 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H). ^{13}C NMR δ : 22.1, 44.3, 46.9, 123.2, 126.9, 127.0, 127.6, 128.9, 134.5, 143.8, 146.3, 158.4, 205.5. MS (EI 70 eV) m/z (intensidad rel.): 220 (100) [M^+], 207 (55); 194 (19), 178 (60), 144 (10).

6-metil-4-(S)-fenil-croman-2-ona

Se suspendió 5-metil-3-(S)-fenil-indan-1-ona (400 mg, 1.8 mmol) y mCPBA (98%, 485 mg, 2.8 mmol) en CH_2Cl_2 seco (6 ml) a 0 °C seguido de $\text{TsOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$ (20 mg). La reacción se mantuvo a 4 °C durante 48 h. La mezcla se diluyó con 10 ml de CH_2Cl_2 y se lavó con 2 x 10 ml de Na_2SO_3 saturado, N_2HCO_3 saturado y salina. La cromatografía instantánea, eluyendo con acetato de etilo:pentano 10:90, permitió obtener 390 mg (90%) del compuesto del título. R_f 0.83 (acetato de etilo:pentano 20:80) (ChiralCel OD-H) 0.5 ml/min de hexano/isopropanol 95/5; isómero (S) 15.18 min, isómero (R) 17.42 min, ee 89%. IR (cm^{-1} neto): 2900, 2360, 1769, 1495, 1208, 1145, ^1H NMR δ : 2.28 (s, 3H), 3.05 (m, 1H), 4.32 (t, $J = 6.5$ Hz, 1H), 6.98 (s, 1H), 7.04 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.11 (dd, $J = 2.0, 8.4$ Hz, 1H), 7.18 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.19 (s, 1H), 7.33 (m,

65 ~~AA~~
98

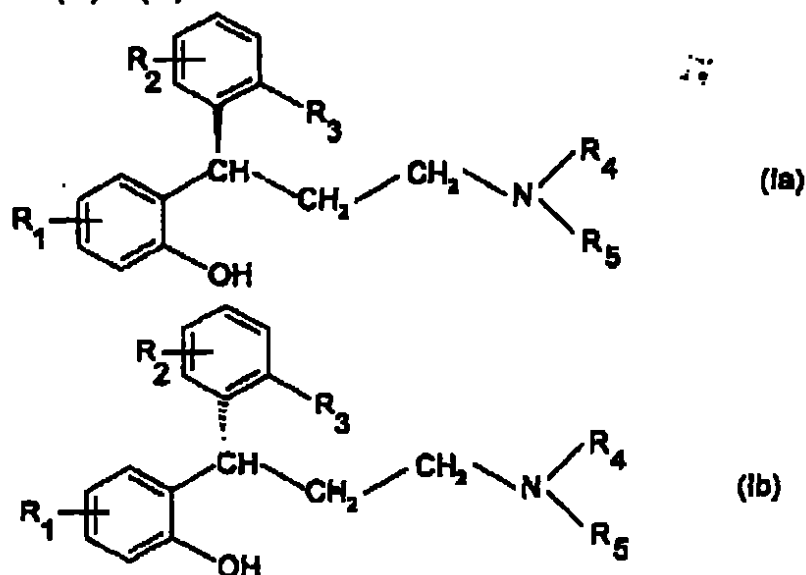
3H). ^{13}C NMR δ : 20.7, 37.1, 40.7, 116.8, 125.3, 127.5, 127.6, 128.6, 129.1, 129.3, 134.3, 140.5, 149.5, 167.8. MS (EI 70 eV) m/z (intensidad rel.): 238 (55) [M^+], 220 (57), 195 (100), 181 (10), 165 (12), 152 (9).

**(R)-N,N-diisopropil-3-(2-hidroxi-5-metilfenil)-3-fenilpropanamina
(tolterodina)**

La tolterodina se puede preparar a partir de 6-metil-4-(S)-fenil-croman-2-ona, obtenida con los pasos del método correspondiente a los Ejemplos 3 y 4 de la publicación US 5.922.914 citada anteriormente (cuyo contenido se incorpora por completo en este documento a modo de referencia), es decir, mediante (i) reducción de la lactona 6-metil-4-(S)-fenil-croman-2-ona con hidruro de diisobutilaluminio en una solución de tolueno a una temperatura de -20 a -25 °C en el correspondiente compuesto hidroxilado, 6-metil-4-(S)-fenil-croman-2-ol; (ii) aminación reductora del 6-metil-4-(S)-fenil-croman-2-ol en metanol por reacción con diisopropilamina e hidrogenación con paladio sobre carbón a 45-50 psi y 48 °C y subsiguiente filtración (Solka Floc) para obtener el compuesto del título (tolterodina) en una forma substancialmente enantiomérica pura.

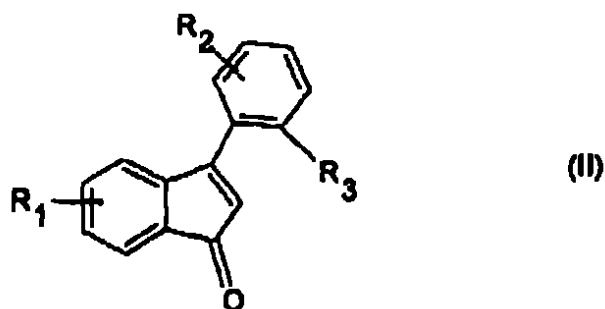
REIVINDICACIONES:

1. Un proceso para la preparación enantioselectiva de un compuesto de fórmula general (Ia) o (Ib):

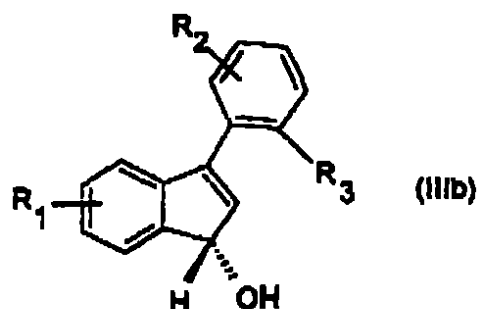
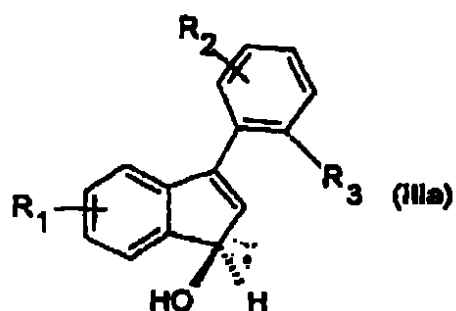


donde R₁, R₂ y R₃ son, independientemente entre sí, hidrógeno, metilo, metoxi, hidroxilo, hidroximetilo, carbamilo, sulfamilo o halógeno, y R₄ y R₅ son, independientemente entre sí, C₁₋₅-alquilo, o una sal del mismo, en el cual dicho proceso comprende los pasos de:

a) reducir enantioselectivamente la función carbonilo en un compuesto de fórmula (II):

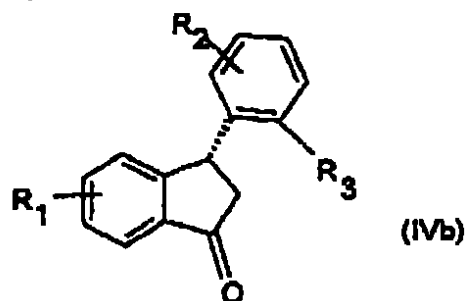
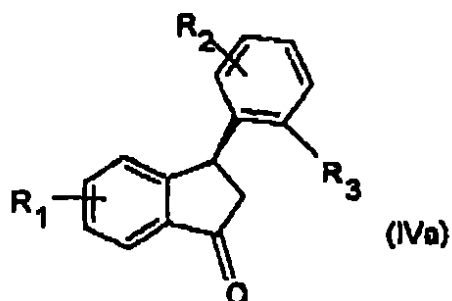


donde R₁, R₂ y R₃ tienen los valores definidos anteriormente, para formar un compuesto enriquecido enantioméricamente de fórmula (IIIa) o (IIIb);



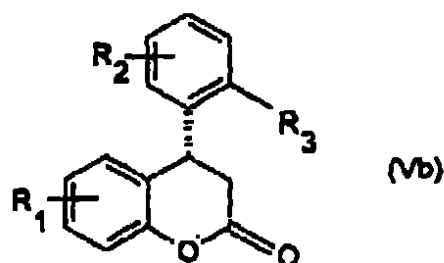
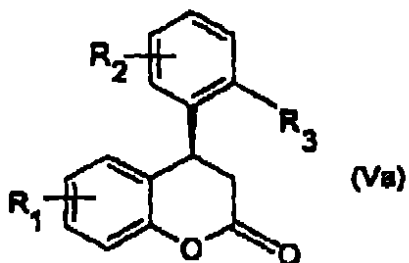
donde R_1 , R_2 y R_3 tienen los valores definidos anteriormente;

- b) someter al compuesto de fórmula (IIIa) o (IIIb) a un reordenamiento sigmatrópico para formar el correspondiente compuesto enriquecido enantioméricamente de fórmula (IVa) o (IVb):



donde R_1 , R_2 y R_3 tienen los valores definidos anteriormente;

- c) someter al compuesto de fórmula (IVa) o (IVb) a una oxidación de Baeyer-Villiger para formar el correspondiente compuesto enriquecido enantioméricamente de fórmula general (Va) de (Vb):



donde R_1 , R_2 y R_3 tienen los valores definidos anteriormente;

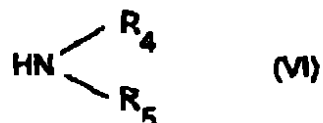
- d) convertir el compuesto de fórmula (Va) o (Vb) para formar el correspondiente compuesto enriquecido enantioméricamente de fórmula (Ia) o

(lb), y

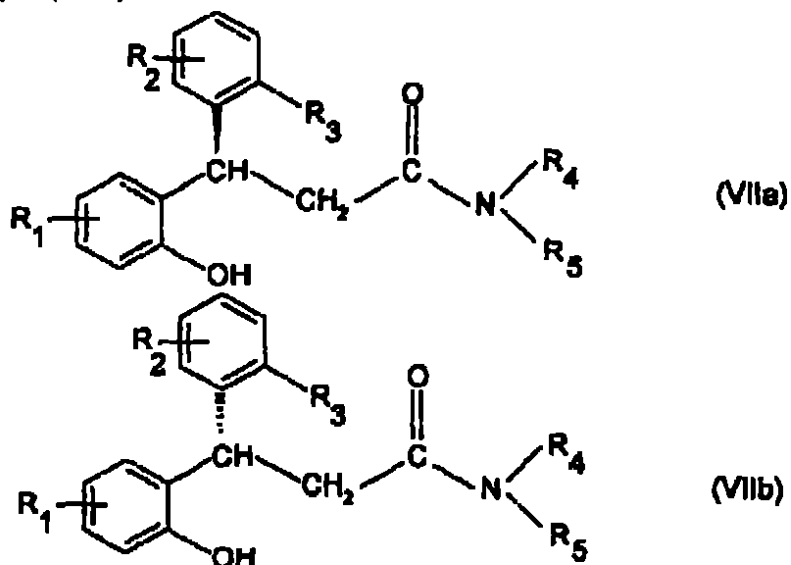
e) optativamente, convertir el compuesto de fórmula (la) o (lb) en una sal del mismo.

2. El proceso acorde con la cláusula 1, en el cual el paso d) comprende:

d1) hacer reaccionar el compuesto de fórmula (Va) o (Vb) con una amina de fórmula general (VI):



donde R_4 y R_5 son como se definen en la cláusula 1, para formar el correspondiente compuesto enriquecido enantioméricamente de fórmula general (VIIa) o (VIIb):



donde R_1 , R_2 , R_3 , R_4 y R_5 tienen los valores definidos anteriormente; y

d2) reducir la función carbonilo en el compuesto de fórmula (VIIa) o (VIIb) para formar el correspondiente compuesto enriquecido enantioméricamente de fórmula (la) o (lb).

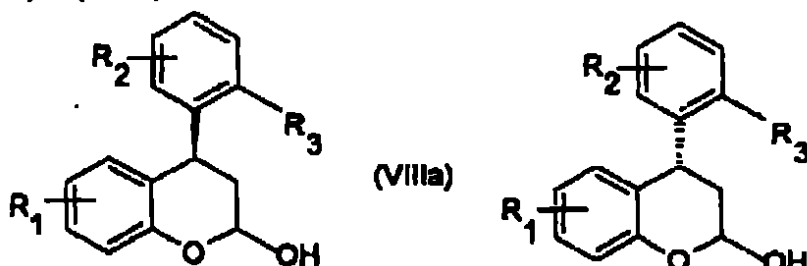
3. El proceso acorde con la cláusula 2, en el cual los pasos d1) y d2) se llevan a cabo de forma simultánea en un solo paso.

69

4. El proceso acorde con la cláusula 1, en el cual el paso d) comprende:

d1') reducir el compuesto de fórmula (Va) o (Vb) para formar el correspondiente compuesto hidroxil enriquecido enantioméricamente de fórmula

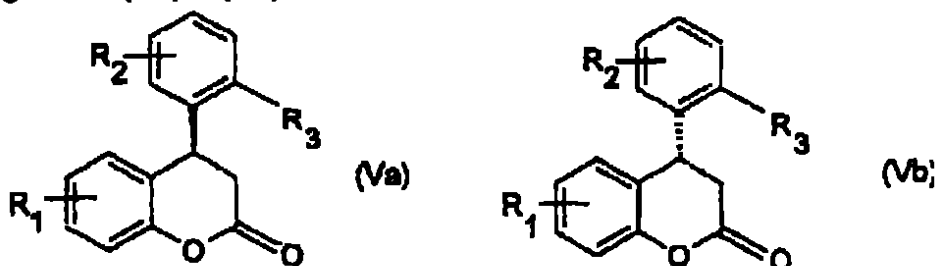
general (VIIIa) o (VIIIb):



donde R_1 , R_2 y R_3 son como se definen en la cláusula 1; y

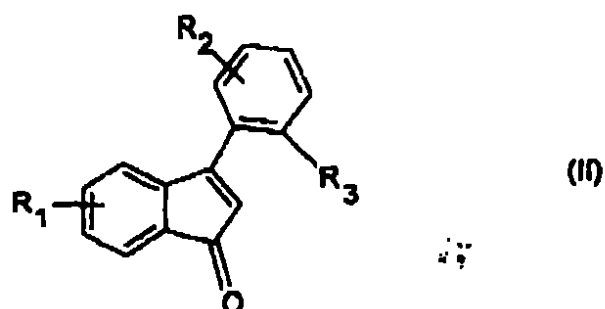
d2') aminor de forma reductora el compuesto hidroxil de fórmula (VIIIa) o (VIIIb) con la amina de fórmula (VI) para formar el correspondiente compuesto enriquecido enantioméricamente de fórmula (Ia) o (Ib).

5. Un proceso para la preparación enantioselectiva de un compuesto de fórmula general (Va) o (Vb):

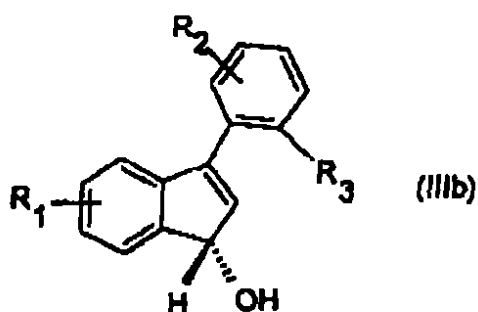
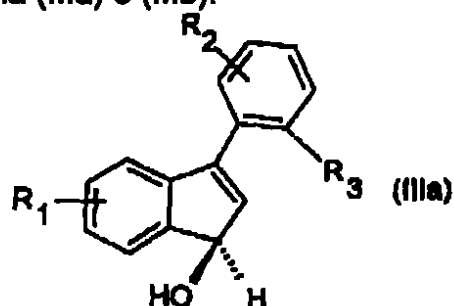


donde R_1 , R_2 y R_3 son como se definen en la cláusula 1, o una sal del mismo, donde dicho proceso comprende los pasos de:

a) reducir enantioselectivamente la función carbonilo en un compuesto de fórmula (II):

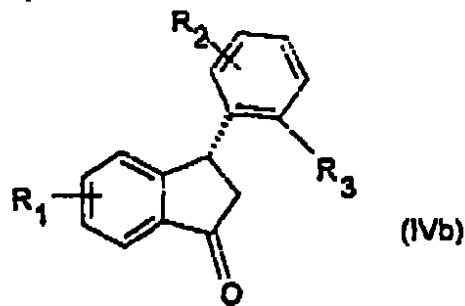
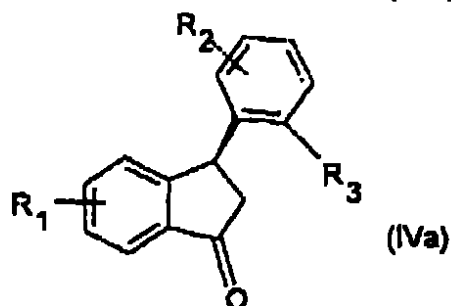
70
46
70

donde R_1 , R_2 y R_3 tienen los valores definidos anteriormente, o una sal del mismo, para formar un compuesto enriquecido enantioméricamente de fórmula (IIIa) o (IIIb):



donde R_1 , R_2 y R_3 tienen los valores definidos anteriormente, o una sal del mismo;

b) someter al compuesto de fórmula (IIIa) o (IIIb) a un reordenamiento sigmatrópico para formar el correspondiente compuesto enriquecido enantioméricamente de fórmula (IVa) o (IVb):



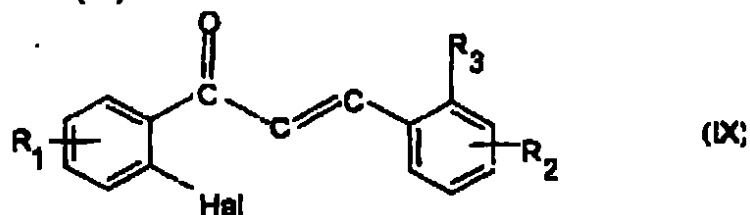
donde R_1 , R_2 y R_3 tienen los valores definidos anteriormente, o una sal del mismo; y

c) someter al compuesto de fórmula (IVa) o (IVb) a una oxidación de

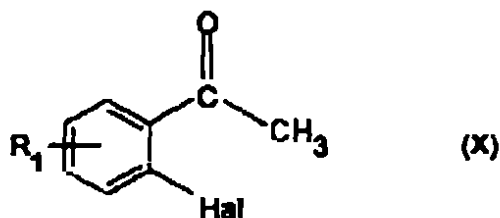
71
~~42~~
~~5~~

Baeyer-Villiger para formar el correspondiente compuesto enriquecido enantioméricamente de fórmula general (Va) o (Vb), o una sal del mismo.

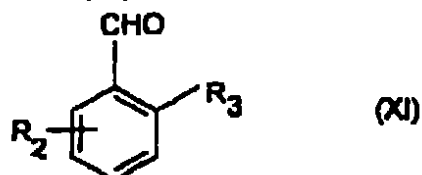
6. El proceso acorde con cualquiera de las cláusulas 1 a 5, que además comprende preparar un compuesto de fórmula (II) sometiendo un compuesto de fórmula general (IX):



donde R_1 , R_2 y R_3 son como se definen en la cláusula 1 y Hal es halógeno, o una sal del mismo, a una reacción reductora de cierre de anillo. que PORQUE además comprende preparar un compuesto de fórmula (IX) haciendo reaccionar un compuesto de fórmula general (X):



donde R_1 y Hal tienen los valores definidos anteriormente, con un compuesto de fórmula general (XI):



donde R_2 y R_3 son como se definen en la cláusula 1.

8. El proceso acorde con cualquiera de las cláusulas 1 a 7, en el cual R_1 es metilo o hidroximetilo en la posición 5, R_2 y R_3 son hidrógeno y R_4 y R_5 son, ambos, isopropilo.

9. El proceso acorde con cualquiera de las cláusulas 1 a 4 y 6 a 8, que

72
~~10~~
6

permite preparar tolterodina.

10. Compuestos, que son de fórmula (II), (IIIa), (IIIb), (IVa), (IVb), (Va) (Vb) y (IX) definidas en las cláusulas 1 a 8.

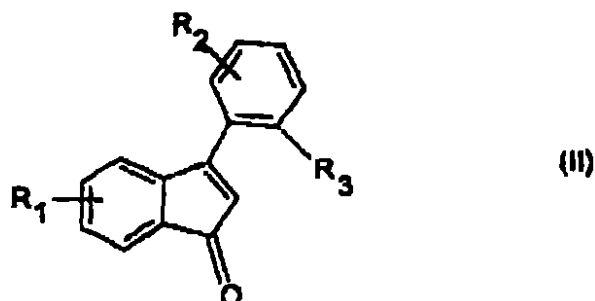
∴

PROCESO E INTERMEDIARIOS NOVEDOSOS

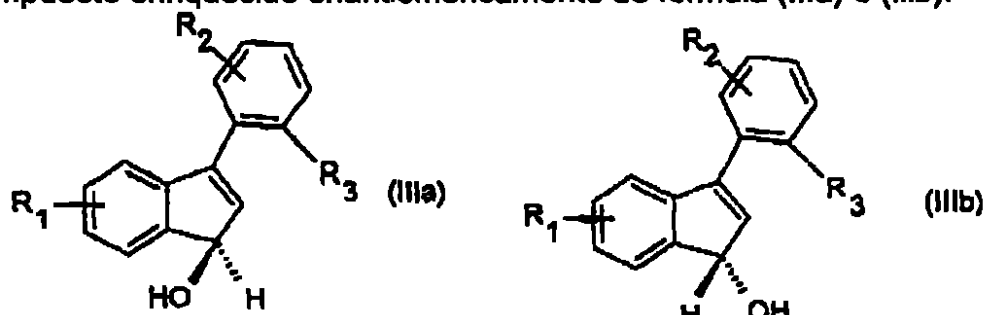
RESUMEN

Un proceso para la preparación enantioselectiva de tolterodina y análogos y sales de la misma que comprende los pasos de:

a) reducir enantioselectivamente la función carbonilo en un compuesto de fórmula (II):



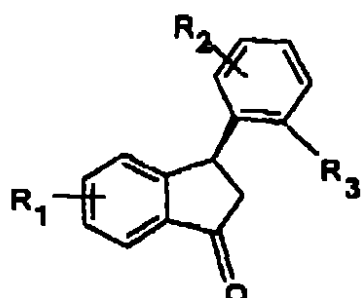
donde R_1 , R_2 y R_3 son, independientemente entre sí, hidrógeno, metilo, metoxi, hidroxilo, hidroximetilo, carbamilo, sulfamilo o halógeno, para formar un compuesto enriquecido enantioméricamente de fórmula (IIIa) o (IIIb):



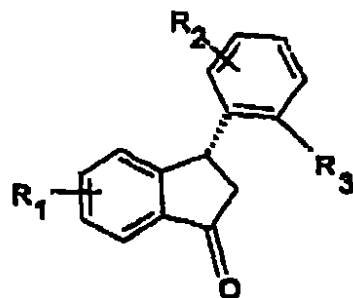
donde R_1 , R_2 y R_3 son como se definió anteriormente;

b) someter al compuesto de fórmula (IIIa) o (IIIb) a un reordenamiento sigmatrópico para formar el correspondiente compuesto enriquecido enantioméricamente de fórmula (IV a) o (IVb):

74 270 75



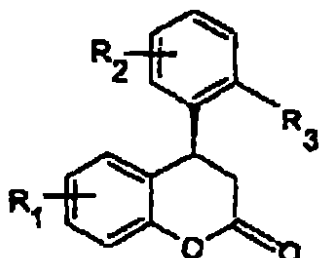
(IVa)



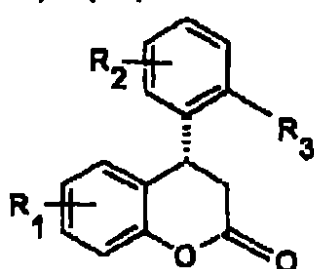
(IVb)

donde R_1 , R_2 y R_3 tienen los valores definidos anteriormente;

c) someter al compuesto de fórmula (IVa) o (IVb) a una oxidación de Baeyer-Villiger para formar el correspondiente compuesto enriquecido enantioméricamente de fórmula general (Va) o (Vb):



(Va)



(Vb)

donde R_1 , R_2 y R_3 tienen los valores definidos anteriormente;

d) convertir el compuesto de fórmula (Va) o (Vb) para formar el correspondiente compuesto enriquecido enantioméricamente de tolterodina o análogos; y

e) optativamente, convertir el compuesto obtenido en su forma básica en una sal del mismo o convertir la forma salina en la base libre.

La invención también se relaciona con nuevos materiales iniciales e intermediarios usados en el proceso.