

REPUBLICA DE COLOMBIA

SIC

SUPERINTENDENCIA

DE INDUSTRIA Y COMERCIO

SOL
P



00 88240

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Radicación : 00098240 00000000

Folios: 27

Fecha (MD): 2000-12-28 18:05:45

Trámite : 002 PATENTES 9 1 REGISTRO/ 411 PRESENTA

Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

DATOS DEL SOLICITANTE

(71) Nombre y Apellidos o Razón Social

Pharmacia AB ✓

Nº de Identificación

Representante Legal (Persona Jurídica)

País de Domicilio

SUECIA ✓

Departamento o Estado

Ciudad

ESTOCOLMO

Dirección

SE.112 87 Stockholm, Suecia ✓

(74) DATOS DEL APODERADO

Nombre

DILIA MARIA RODRIGUEZ D'ALEMAN ✓

Dirección

Carrera 11 numero 93-43 oficina 404, Santafe de Bogotá, S.A.

DATOS DEL INVENTOR Son (2) Inventores

Nacionalidad

(72) Nombre del Inventor (es)

1) ANDERSSON, Pher G. - SUIZO ✓

2) HEDBERG, Christian - SUIZO

Dirección y Domicilio

1) Bredmansgatan 10ª SE.752 24 Uppsala, Suecia ✓

2) Rundelagård 6ª, SE-752 20 Uppsala, Suecia

Identificación

DATOS DE LA PATENTE DE INVENCION

(54) Título de la Invención PROCESO E INTERMEDIARIOS NOVEDOSOS

PRIORIDAD REIVINDICADA

Sí ☒

No ☐

(33) SUECIA

(32) DIC. 30, 1999

(31) Nº Solicitud SE9904850-6

Fuente Normativa: Convenio de París Art.4º

CLASIFICACION INTERNACIONAL

A61K31/135 // C07C 217/62

SOLPA398

CCR/LSC



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

NIT : 030176009-2

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 00090240 00000000 Folios: 27
Fecha (AMD): 2000-12-28 18:05:45
Tramite : 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 411 PRESENTA
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 77,400
FECHA : DICIEMBRE 27 DE 2000

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	SUCURSAL	CUENTA	No. PAGO	Vr. PAGO
CLARKE NODET Y CO. COLOMBIA	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	BOGOTA	050-00110-6	429019	3,647,500.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01	SOLICITUDES	
1		TRANITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	668,000.00
		TOTAL :	668,000.00

SOM: SEISCIENTOS OCHO MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

Carrera 13 No. 27-00 Pisos 5, 7 y 10
Conmutador: 382 0840
Fax: 350 5220
e-mail: info@sic.gov.co
www.sic.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia

RESUMEN CON EL OBJETO Y LA FINALIDAD DE LA INVENCION

VER AL RESPALDO

ANEXOS DE LA SOLICITUD

Certificado de Existencia y Representación Legal cuando el solicitante sea Persona Jurídica	☐
Poderes debidamente otorgados, o mención de su protocolización ante la S.I.C.	☐
Copio de la tasa respectiva	☒
Si se reivindica prioridad, el certificado respectivo (copia legalizada)	☐
Traducción oficial	☐
Capítulo descriptivo	☒
Dibujos, planos necesarios	☒
Capítulo reivindicatorio	☒
Tarjeta archivo propietario según formato	☒
Tarjeta archivo temático según formato	☒
Extracto para resumen o para publicación según formato	☒
Arte final 12 x 12 cms	☒

SOLICITO LA CONCESION DE LA PATENTE DE INVENCION Y DECLARO QUE LA INVENCION ES NUEVA Y DE MI PROPIEDAD



FIRMA DEL APODERADO

C.C. 41.854.882

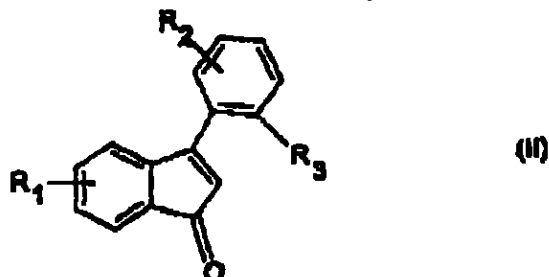
TP N° 20824 CSJ

PROCESO E INTERMEDIARIOS NOVEDOSOS

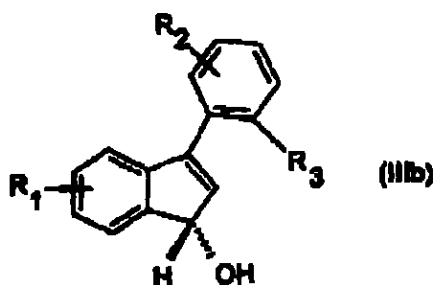
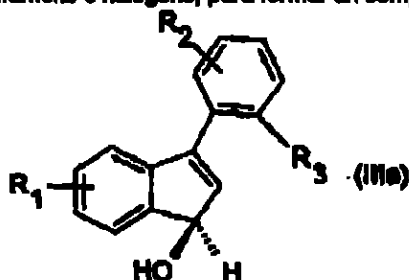
RESUMEN

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):

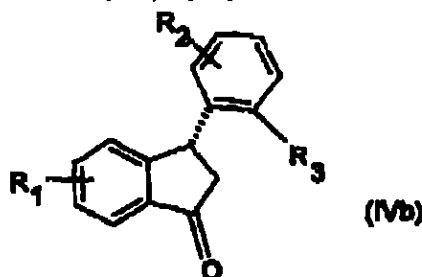
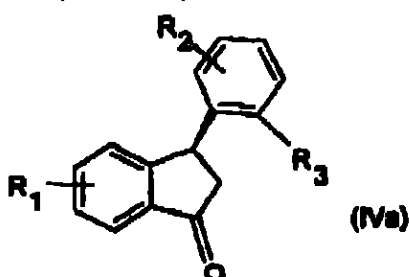


donde R_1 , R_2 y R_3 son, independientemente entre sí, hidrógeno, metilo, metoxi, hidroxilo, hidroximetilo, carbamilo, sulfamilo o halógeno, para formar un compuesto enriquecido enantioméricamente de fórmula (IIIa) o (IIIb):



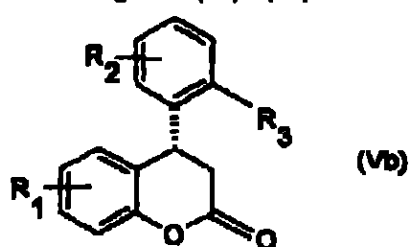
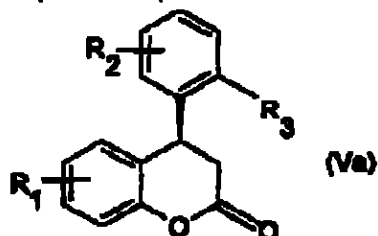
donde R_1 , R_2 y R_3 tienen los valores definidos anteriormente;

- 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) o (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

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-benzopiran-2-ol, aminor de forma reductora al alcohol y resolver el racemato formado con el fin de aislar tolterodina.

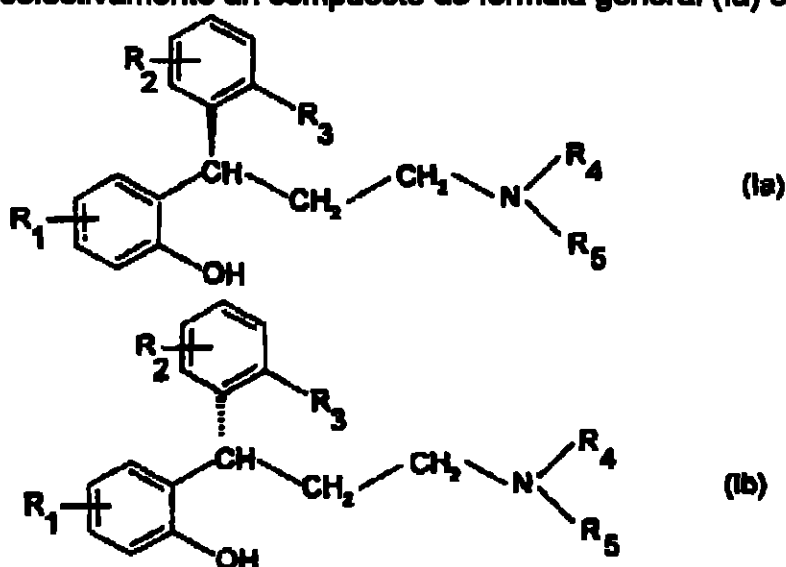
En tanto los métodos del arte anterior producen entonces un racemato que se

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-enoil-oxazolidinona para producir la (5S)-fenil-(3R)-(2-benciloxi-5-metilfenil)-3-fenilpropanoíl-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 descripto 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.

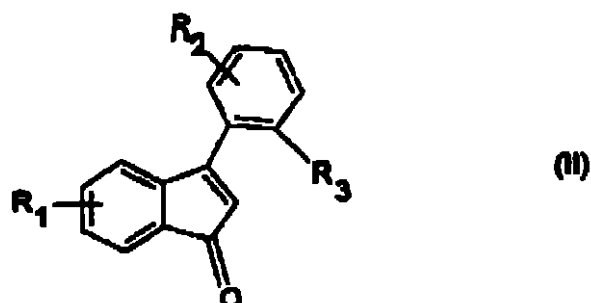
Por consiguiente, en un primer aspecto la presente invención provee un proceso para preparar enantioselectivamente un compuesto de fórmula general (Ia) o (Ib):



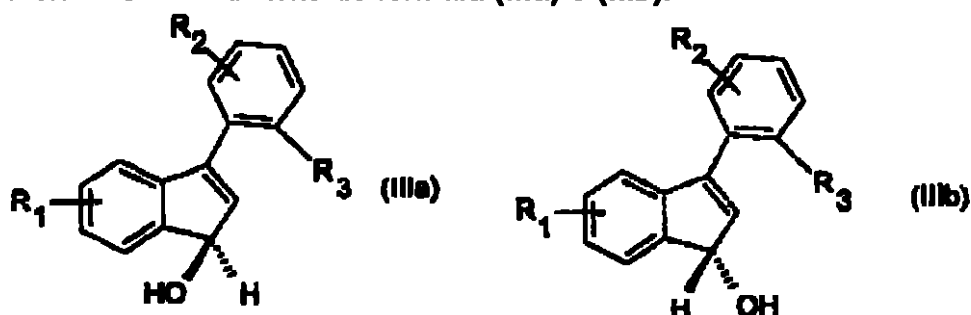
donde R_1 , R_2 y R_3 son, independientemente entre sí, hidrógeno, metilo, metoxi, hidroxi, hidroximetilo, carbamilo, sulfamilo o halógeno, y R_4 y R_5 son, independientemente

entre sí, alquilo- C_{1-6} 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);

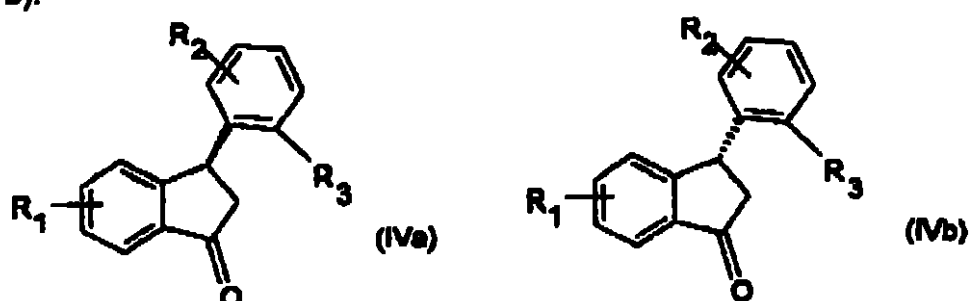


donde R_1 , R_2 y R_3 tienen los valores definidos anteriormente, para formar un compuesto enriquecido enantioméricamente de fórmula (IIIa) o (IIIb):



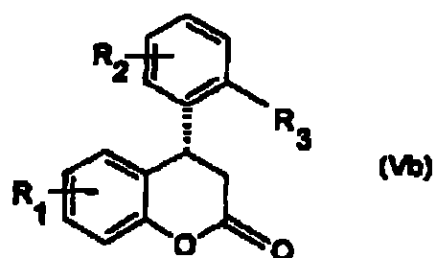
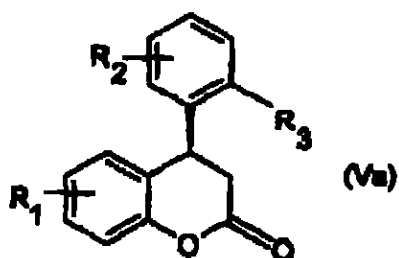
donde R_1 , R_2 y R_3 tienen los valores definidos anteriormente, o una sal del mismo;

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;

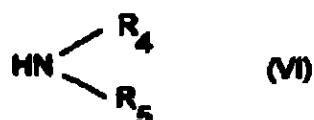
d) convertir el compuesto de fórmula (Va) o (Vb) para formar el correspondiente compuesto enriquecido enantioméricamente de fórmula (Ia) o (Ib), o una sal del mismo;

y

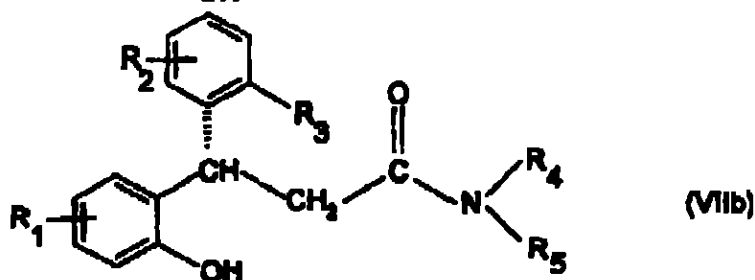
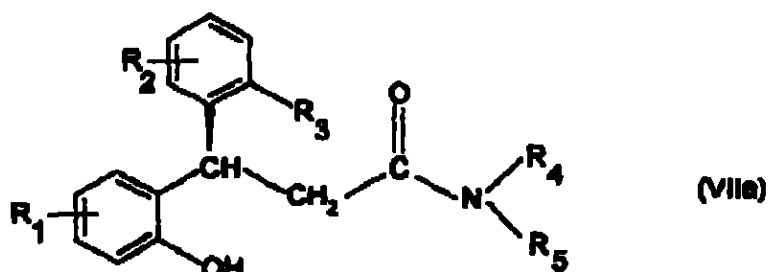
e) optativamente, convertir un compuesto de fórmula (Ia) o (Ib) en su forma básica en la sal del mismo, o convertir la forma salina en la base libre.

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

d1) hacer reaccionar el compuesto de fórmula (Va) o (Vb) 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

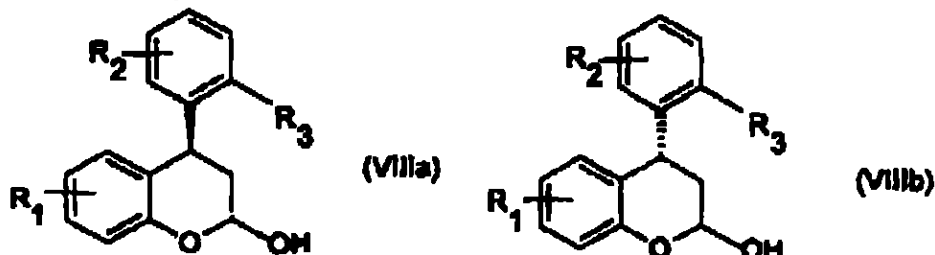
d2) reducir la función carbonilo en el compuesto de fórmula (VIIa) o (VIIb) para formar el correspondiente compuesto enriquecido enantioméricamente de fórmula (Ia) o

(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:

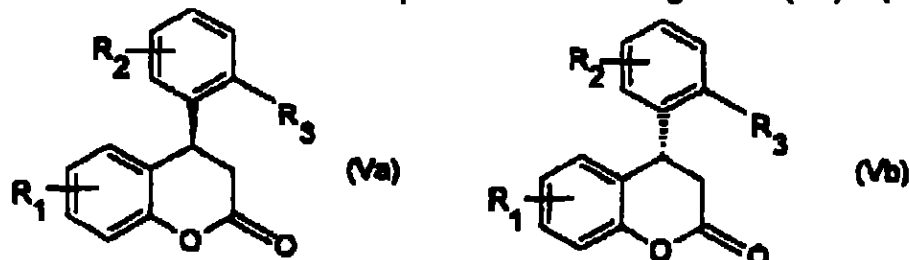
d1') reducir un compuesto de fórmula (Va) o (Vb) para formar el correspondiente compuesto hidróxi enriquecido enantioméricamente de fórmula general (VIIIa) o (VIIIb):



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

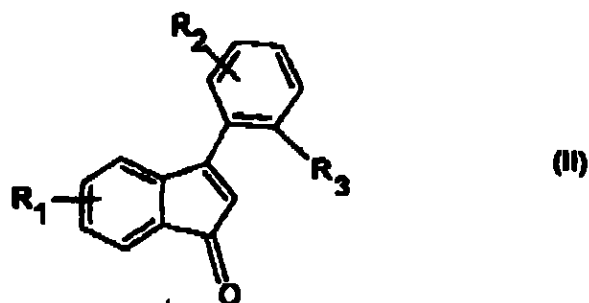
d2') aminor de forma reductora el compuesto hidróxi de fórmula (VIIIa) o (VIIIb) con la amina de fórmula (VI) para formar el correspondiente compuesto enriquecido enantioméricamente de fórmula (Ia) o (Ib).

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



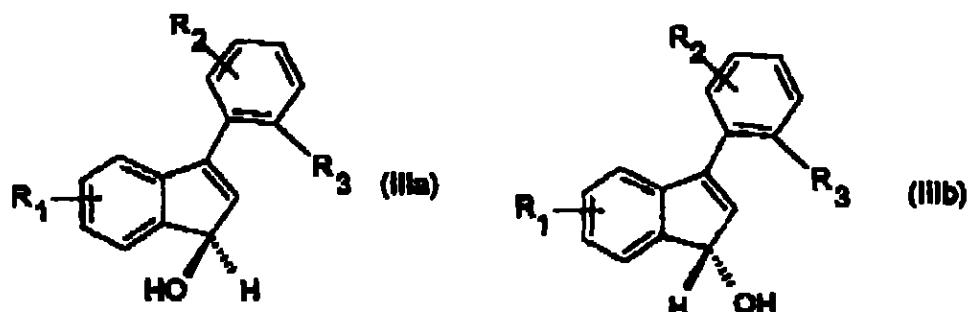
donde R_1 , R_2 y R_3 tienen los valores definidos anteriormente, o una sal del mismo, donde dicho proceso comprende los pasos de:

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



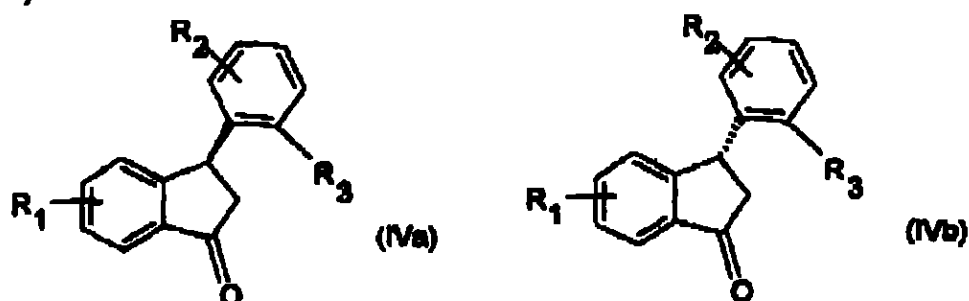
donde R_1 , R_2 y R_3 tienen los valores definidos anteriormente, o una sal del

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;

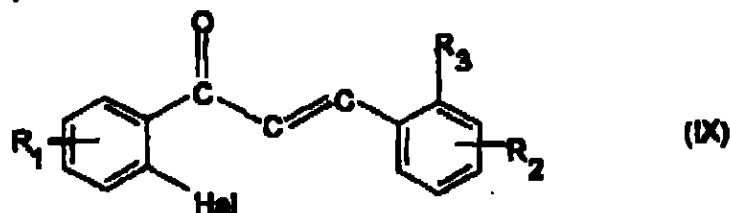
b) someter al compuesto de fórmula (IIIa) o (IIIb) a un reordenamiento sigmatrópico para formar el correspondiente compuesto enriquecido enantioméricamente de fórmula (IVa) o (IVb):



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

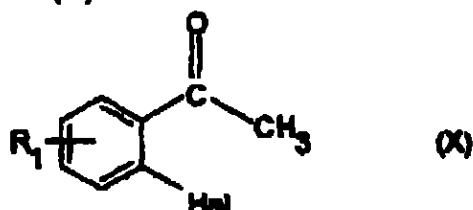
c) someter al compuesto de fórmula (IVa) o (IVb) a una oxidación de Baeyer-Villiger para formar el correspondiente compuesto enriquecido enantioméricamente de fórmula general (Va) o (Vb), o una sal del mismo.

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

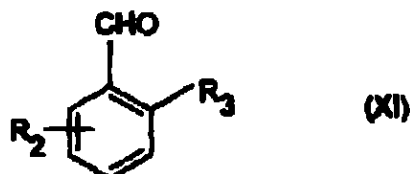


donde R_1 , R_2 , y R_3 son como se definen en la cláusula 1, y Hal es halógeno (preferentemente bromo), o una sal del mismo, a una reacción de cierre de anillo reductor.

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), definidas anteriormente, y donde R_1 es metilo o hidroximetilo en la posición 5 y R_2 y R_3 son hidrógeno, y compuestos de fórmula (IX) donde R_1 es hidroximetilo en la posición 5, R_2 y R_3 son hidrógeno y el halógeno es Br, I o F.

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-metiltetrahydro-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 [1,2bis(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.

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). ¹³C NMR δ: 22.1, 122.7, 122.9, 123.5, 127.4, 1.28.6, 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 BH₃:Me₂S (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

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 TsOH. H_2O (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, NaHCO_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

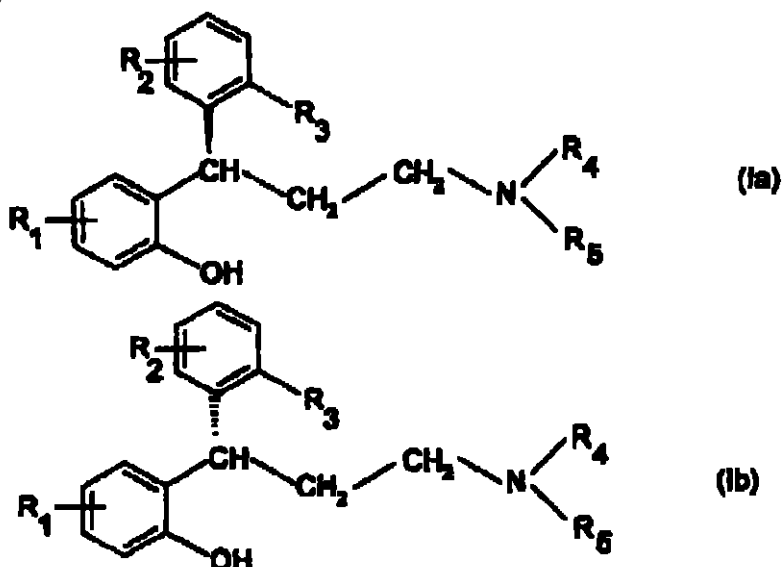
OD-H) 0.5 ml/min de hexano/isopropanol 95/5; isómero (S) 15.18 min, isómero (R) 17.42 min, ee 89%. IR (cm⁻¹ neto): 2900, 2360, 1769, 1495, 1208, 1145, ¹H NMR δ: 2.28 (s, 3H), 3.05 (m, 1H), 4.32 (t, J = 6.5 Hz, 1H), 6.98 (s, 1H), 7.04 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.11 (dd, J = 2.0, 8.4 Hz 1H), 7.18 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.19 (s, 1H), 7.33 (m, 3H). ¹³C 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.

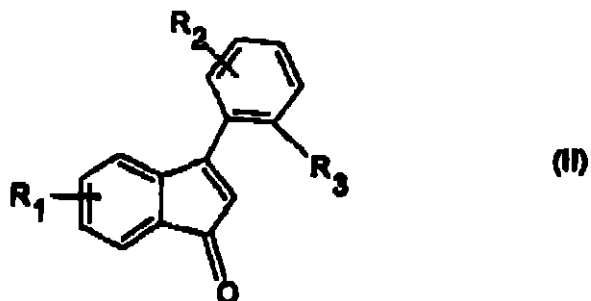
REIVINDICACIONES:

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

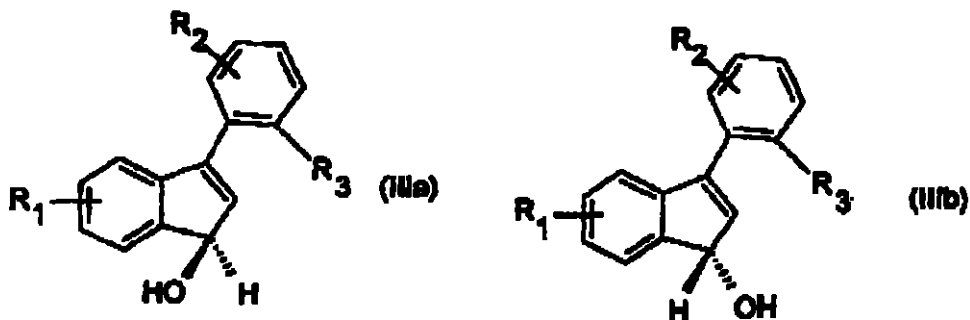


donde R_1 , R_2 y R_3 son, independientemente entre sí, hidrógeno, metilo, metoxi, hidroxi, hidroximetilo, carbamilo, sulfamilo o halógeno, y R_4 y R_5 son, independientemente entre sí, C_{1-6} -alquilo, o una sal del mismo, CARACTERIZADO PORQUE dicho proceso comprende los pasos de:

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



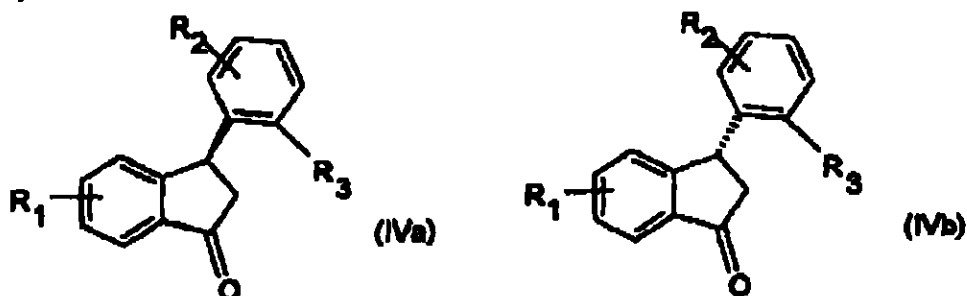
donde R_1 , R_2 y R_3 tienen los valores definidos anteriormente, para formar un compuesto enriquecido enantioméricamente de fórmula (IIIa) o (IIIb);



$$a \text{ y } b, = q' 5.$$

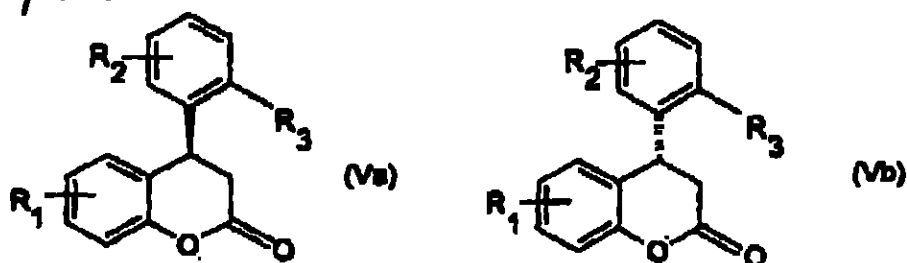
donde R_1 , R_2 y R_3 tienen los valores definidos anteriormente;

- 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) o (Vb):

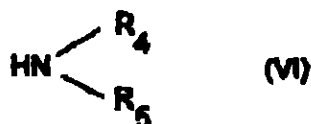


donde R_1 , R_2 y R_3 tienen los valores definidos anteriormente;

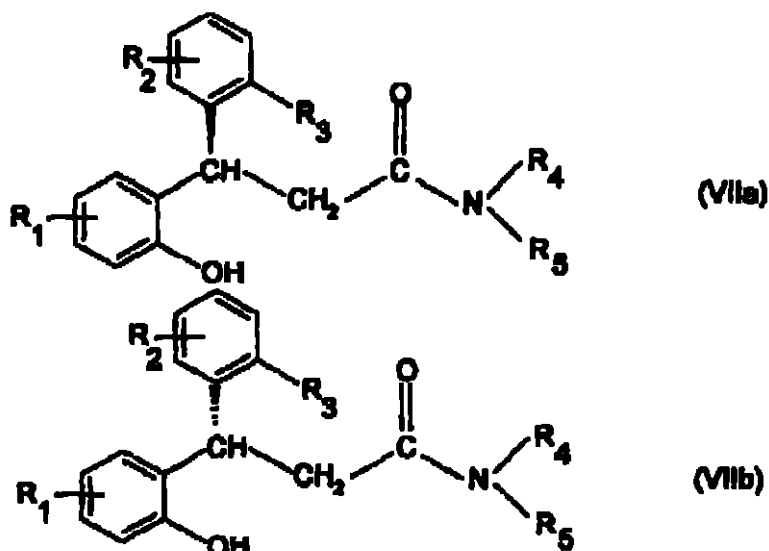
- d) convertir el compuesto de fórmula (Va) o (Vb) para formar el correspondiente compuesto enriquecido enantioméricamente de fórmula (Ia) o (Ib), y
e) optativamente, convertir el compuesto de fórmula (Ia) o (Ib) en una sal del mismo.

2. El proceso acorde con la cláusula 1, CARACTERIZADO PORQUE 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):



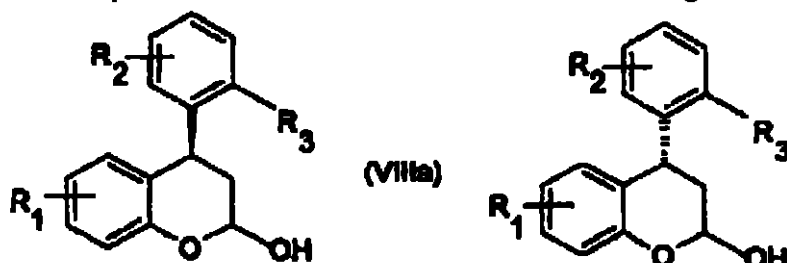
donde R_1 , R_2 , R_3 , R_4 y R_5 tienen los valores definidos anteriormente; y

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

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

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

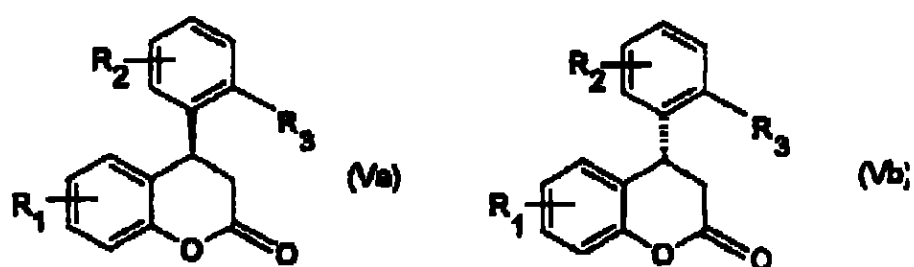
d1') reducir el compuesto de fórmula (Va) o (Vb) para formar el correspondiente compuesto hidroxil enriquecido enantioméricamente de fórmula general (VIIIa) o (VIIIb):



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

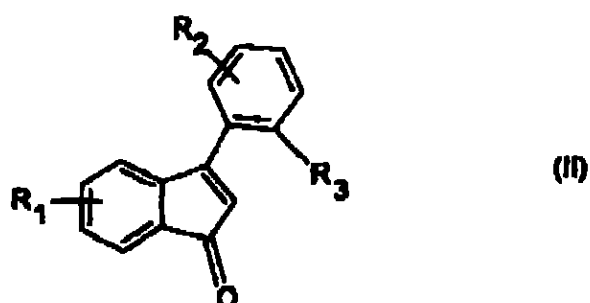
d2') aminor de forma reductora el compuesto hidroxil de fórmula (VIIIa) o (VIIIb) con la amina de fórmula (VI) para formar el correspondiente compuesto enriquecido enantioméricamente de fórmula (Ia) o (Ib).

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

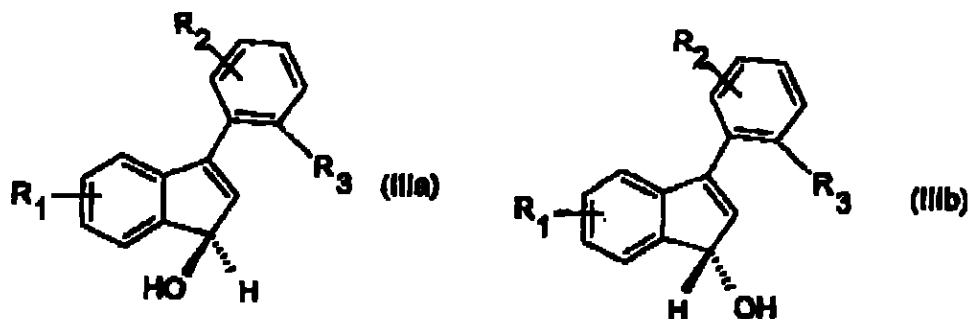


donde R_1 , R_2 y R_3 son como se definen en la cláusula 1, o una sal del mismo, donde dicho proceso comprende los pasos de:

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

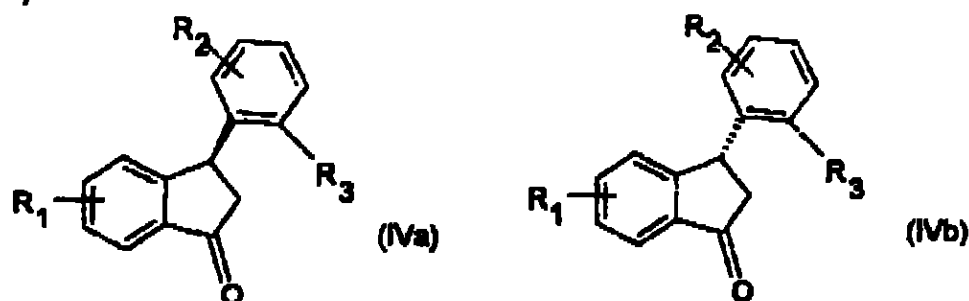


donde R_1 , R_2 y R_3 tienen los valores definidos anteriormente, o una sal del mismo, para formar un compuesto enriquecido enantioméricamente de fórmula (IIIa) o (IIIb):



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

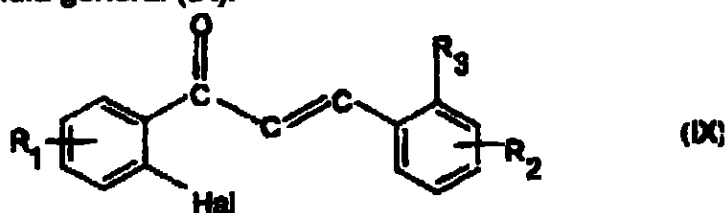
- b) someter al compuesto de fórmula (IIIa) o (IIIb) a un reordenamiento sigmatrópico para formar el correspondiente compuesto enriquecido enantioméricamente de fórmula (IVa) o (IVb):



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

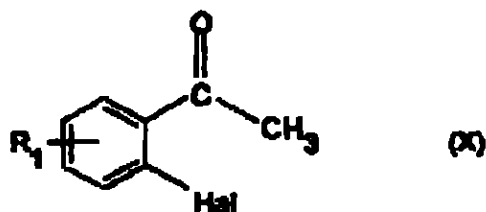
c) someter al compuesto de fórmula (IVa) o (IVb) a una oxidación de Baeyer-Villiger para formar el correspondiente compuesto enriquecido enantioméricamente de fórmula general (Va) o (Vb), o una sal del mismo.

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

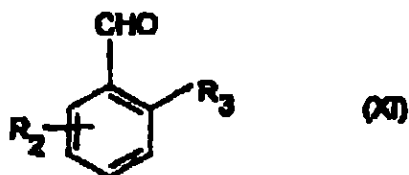


donde R_1 , R_2 y R_3 son como se definen en la cláusula 1 y Hal es halógeno, una sal del mismo, a una reacción reductora de cierre de anillo.

7. El proceso acorde con la cláusula 6, CARACTERIZADO 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):

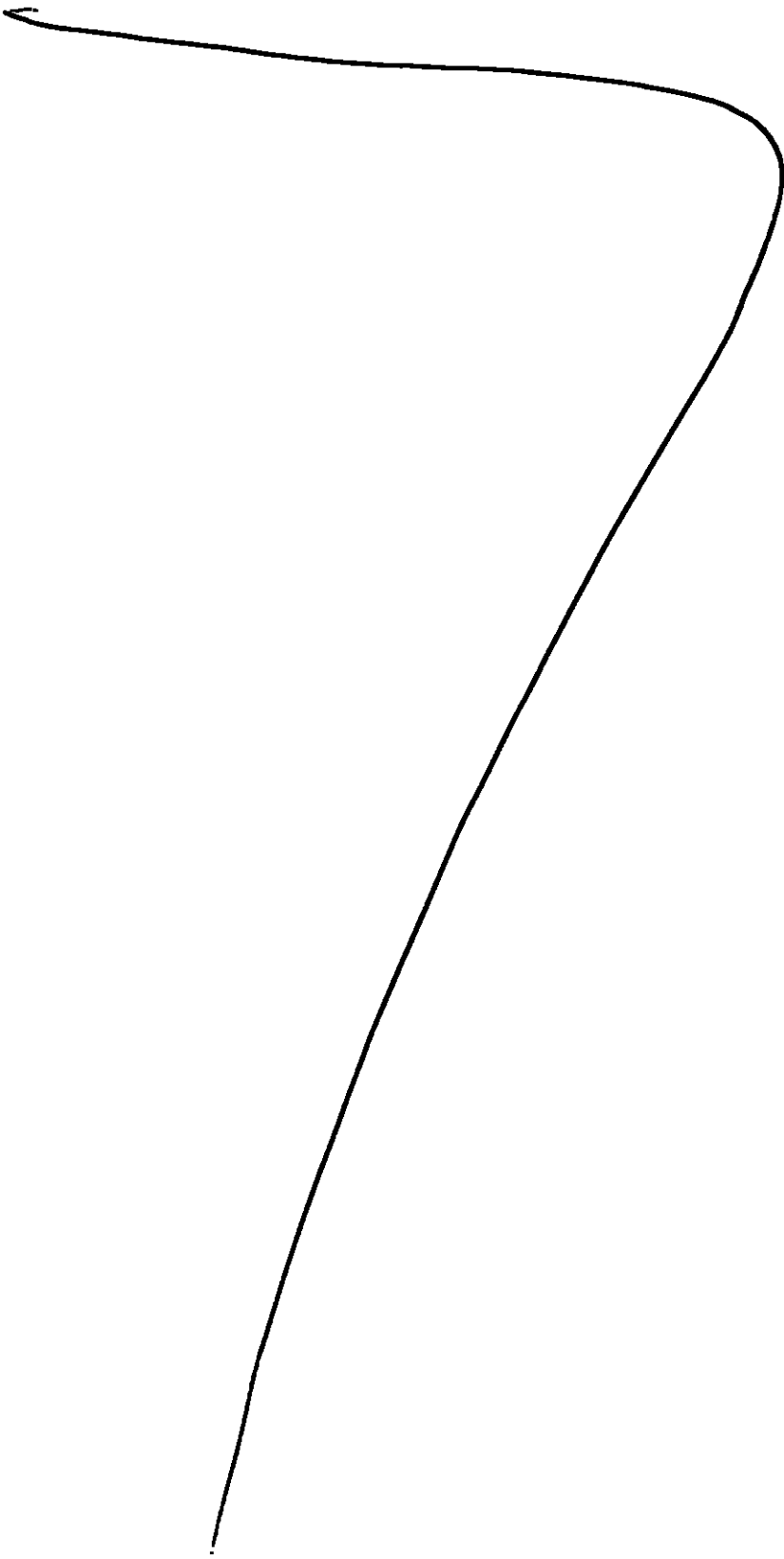


donde R_2 y R_3 son como se definen en la cláusula 1.

8. El proceso acorde con cualquiera de las cláusulas 1 a 7, CARACTERIZADO PORQUE 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, CARACTERIZADO PORQUE permite preparar tolterodina.

10. Compuestos, CARACTERIZADOS PORQUE son de fórmula (II), (IIIa), (IIIb), (IVa), (IVb), (Va) y (Vb) definidas en las cláusulas 1 a 8 y donde R_1 es metilo o hidroximetilo en la posición 5 y R_2 y R_3 son hidrógeno; y compuestos de fórmula (IX) donde R_1 es hidroximetilo en la posición 5, R_2 y R_3 son hidrógeno y el halógeno es Br, I o F.

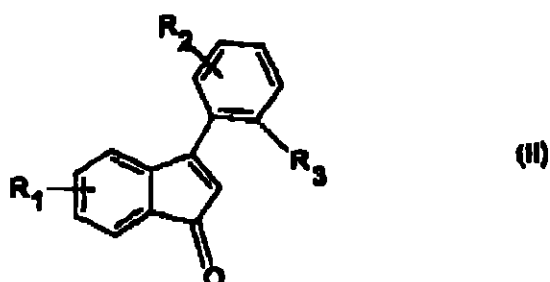


PROCESO E INTERMEDIARIOS NOVEDOSOS

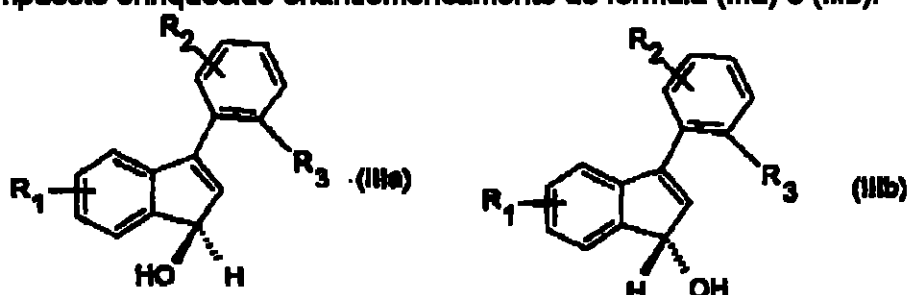
RESUMEN

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):

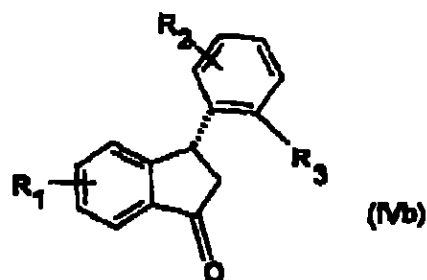
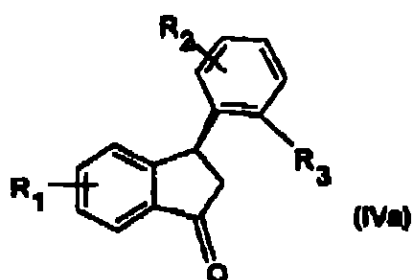


donde R_1 , R_2 y R_3 son, independientemente entre sí, hidrógeno, metilo, metoxi, hidroxilo, hidroximetilo, carbamilo, sulfamilo o halógeno, para formar un compuesto enriquecido enantioméricamente de fórmula (IIIa) o (IIIb):



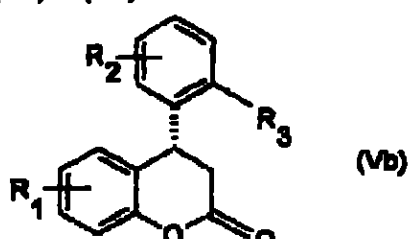
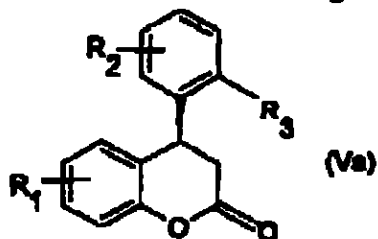
donde R_1 , R_2 y R_3 tienen los valores definidos anteriormente;

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

NOTA: SE RETIRA
FOLIO 24, EXTRACTO
PARA PUBLICACION.
202046
24/X/2002.

Folios 25 y 26 y 27
torjetas
G

2428

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

REQUISITOS MINIMOS PARA /

Radicación : 00098240 00000000 Folios: 27
Fecha (MD): 2000-12-28 18:05:45
Trámite : 002 PATENTES > 1 REGISTRO/ 411 PRESENTA
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

PATENTE DE INVENCION [☒]

MODELO DE UTILIDAD []

- Indicación de que se solicita la concesión de una patente [☒]
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud [☒]
- Descripción de la invención [☒]
- Dibujos de ser estos pertinentes []
- Comprobante de Pago de las tasas establecidas [☒]

COMPLETA [☒]

INCOMPLETA []

DISEÑO INDUSTRIAL []

- Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial. []
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud. []
- Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del material que incorpora el diseño. []
- Comprobante de pago de las tasas establecidas. []

COMPLETA []

INCOMPLETA []

ESQUEMA DE TRAZADO []

- Indicación de que se solicita el registro de un Esquema de trazado. []
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud. []
- Representación gráfica del esquema de trazado []
- Comprobante de pago de las tasas establecidas. []

COMPLETA []

INCOMPLETA []


Firma Responsable

Fecha: _____

Carrera 19 No. 27-00 Piso 5 y 10
Conmutador: 334 12 21-2-3-4
Fax: 281 31 25 e-mail: info@sic.gov.co
Santa Fe de Bogotá D.C. - Colombia