



19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 358 644**

51 Int. Cl.:  
**C07D 405/06** (2006.01)  
**A61K 31/4025** (2006.01)  
**A61P 13/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **03744716 .6**  
96 Fecha de presentación : **17.03.2003**  
97 Número de publicación de la solicitud: **1490357**  
97 Fecha de publicación de la solicitud: **29.12.2004**

54 Título: **Solvato toluénico de darifenacin.**

30 Prioridad: **26.03.2002 GB 0207104**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**12.05.2011**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**12.05.2011**

73 Titular/es: **NOVARTIS INTERNATIONAL  
PHARMACEUTICAL Ltd.  
Hurst Holme, 12 Trott Road  
Hamilton HM 11, BM**

72 Inventor/es: **Dunn, Peter, James;  
Matthews, John, George;  
Newbury, Trevor, Jack y  
O'Connor, Garry**

74 Agente: **Carvajal y Urquijo, Isabel**

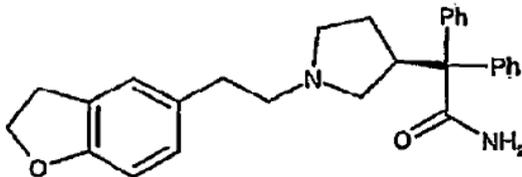
**ES 2 358 644 T3**

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

## DESCRIPCION

Solvato toluénico de darifenacin

Esta invención se refiere a la provisión de un hidrato sólido estable del antagonista del receptores muscarínicos (S)-2-{1-[2-(2,3-dihidrobencofuran-5-il)etil]-3-pirrolidinil}-2,2-difenilacetamida, conocido también como darifenacin **(VIII)**:



5

Por otro lado, la invención permite la provisión de composiciones farmacéuticas que contienen el hidrato y usos de dicho hidrato en medicina. Tales composiciones farmacéuticas son particularmente relevantes en el tratamiento de estados para los cuales se requiere un antagonista de receptores muscarínicos, tales como síndrome de intestino irritable, enfermedad diverticular, acalasia esofágica, enfermedad obstructiva crónica de las vías aéreas, vejiga superactiva incluyendo síntomas de incontinencia, excitación y frecuencia, incontinencia urinaria, urgencia urinaria neurogénica o poliuria, tratamiento de trastorno funcional de la vejiga, fuga urinaria, micción dolorosa o difícil causada por vejiga neurogénica, vejiga espástica o hipertónica, síndrome de vejiga disfuncional, trastornos gastrointestinales incluyendo hiperactividad gastrointestinal, y efecto relajante sobre las células del músculo liso intestinal.

La WO 95/19164 se refiere a agonistas de receptores M3, tal como darifenacin, para el tratamiento de astucia del movimiento.

La WO 97/09980 se refiere a una forma de dosificación farmacéutica de darifenacin, adaptada para suministrar darifenacin al tracto gastrointestinal inferior del paciente.

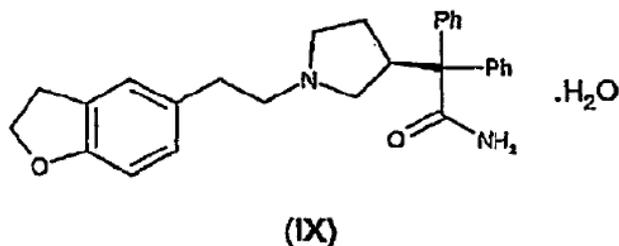
La Patente europea 0388054 describe una familia de derivados de pirrolidina 3-sustituídos, incluyendo darifenacin y sus sales farmacéuticamente aceptables, como antagonistas de receptores muscarínicos. Las sales farmacéuticamente aceptables incluyen sales de adición de ácido, concretamente las sales hidrocioruro, hidrobromuro, hidrofioruro, sulfato o bisulfato, fosfato o hidrogenofosfato, acetato, besilato, citrato, fumarato, gluconato, lactato, maleato, mesilato, succinato y tartrato.

La sal hidrobromuro de darifenacin ha sido el compuesto preferido para uso médico. La sal se produce a partir de la correspondiente base libre anhidra. Sin embargo, un problema asociado con la base libre es que la misma es muy inestable, teniendo una vida en almacenamiento de solo un mes. Además, puede ser difícil producir la base libre en una forma suficientemente pura para uso farmacéutico.

De manera sorprendente, se ha comprobado que este problema puede ser tratado mediante la síntesis del hidrato de darifenacin para su conversión a la sal hidrobromuro en lugar de utilizar la base libre para producir la sal hidrobromuro. Se ha comprobado que el hidrato sólido permanece muy estable durante un año. Además, se puede obtener con un nivel de pureza adecuado para uso farmacéutico. La conversión del hidrato sólido a la sal hidrobromuro farmacéuticamente adecuada se puede conseguir mediante una fácil transformación.

En consecuencia, la presente invención permite la provisión de un hidrato sólido estable de darifenacin. Se ha demostrado mediante cristalografía de rayos X que el hidrato de la invención puede ser aislado como un compuesto que posee una estequiometría de 1:0,6 a 1:1 de darifenacin:agua.

Más particularmente, la invención permite la provisión de un compuesto de fórmula **(IX)**:



El compuesto de fórmula (IX) se puede caracterizar mediante un espectro infrarrojo, realizado empleando una sola reflexión ATR (reflectancia total atenuada), que muestra importantes bandas de absorción en  $\nu_{\text{max}}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3625, 3516, 3440, 2948, 2806, 1699, 1622, 1597, 1578, 1488, 1471, 1445, 1378, 1353, 1325, 1312, 1280, 1242, 1196, 1152, 1119, 1102, 1086, 1024, 981, 939, 925, 900.

El compuesto de fórmula (IX) también puede ser caracterizado mediante un patrón de difracción de rayos X en polvo empleando radiación de cobre ( $\lambda = 0,15405 \text{ nm}$ ) que muestra picos principales en 8,39, 10,519, 13,272, 13,693, 15,908, 16,289, 18,855, 19,637, 21,135, 21,55, 21,722, 23,006, y 26,284 grados  $2\theta$ .

Además, también puede ser caracterizado por su traza de calorimetría de barrido diferencial (DSC) que muestra una endoterma pronunciada en  $101^\circ \text{ C}$  a una velocidad de barrido de  $20^\circ \text{ C/min}$ .

La espectroscopía infrarroja fue realizada empleando un espectrómetro Nicolet Avatar 360 FT-IR. Se ensayaron muestras empleando una sola reflexión ATR (reflectancia total atenuada) con el espectrofotómetro barriendo en un intervalo espectral de  $650 \text{ cm}^{-1}$  a  $4.000 \text{ cm}^{-1}$ .

Los datos de PXRD fueron obtenidos empleando un difractómetro de rayos X en polvo SIEMENS D5000 equipado con un cambiador automático de muestras, un goniómetro teta-teta, rejillas de divergencia automática del haz, un monocromador secundario y un contador de centelleo. Las muestras fueron preparadas para el análisis empacando el polvo sobre montajes de oblea de silicio para las muestras. Cada muestra se hizo girar mientras era irradiada con rayos X de cobre K-alfa<sub>1</sub> (longitud de onda =  $1,5406 \text{ \AA}$ ), funcionando el tubo de rayos X a  $40 \text{ kV}/40 \text{ mA}$ . Los análisis fueron realizados con el goniómetro funcionando en el modo de barrido por etapas establecido para un conteo de 5 segundos por etapa de  $0,02^\circ$  en un intervalo dos teta de  $2^\circ$  a  $45^\circ$ .

La DSC se llevó a cabo empleando un instrumento Perkin Elmer DSC-7 equipado con un cambiador automático de muestras. Se pesaron con precisión aproximadamente 3 mg de muestra en una bandeja de aluminio de  $50 \mu\text{l}$  y sellada en el reborde con una tapa perforada. Las muestras se calentaron a  $20^\circ \text{ C/min}$  en el intervalo de  $40^\circ \text{ C}$  a  $250^\circ \text{ C}$  con una purga de gas nitrógeno.

La invención permite además la provisión de composiciones farmacéuticas que comprenden un hidrato como se ha descrito anteriormente, junto con un excipiente, diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

El hidrato como el descrito anteriormente, o una composición farmacéutica que comprende un hidrato, como se ha descrito anteriormente, se puede utilizar como un medicamento.

Todavía, por otro lado, la invención se refiere al uso de un hidrato, como se ha descrito anteriormente, o de una composición farmacéutica que comprende un hidrato, como se ha descrito anteriormente, en la preparación de un medicamento para el tratamiento curativo o profiláctico de un estado médico para el cual está indicado un antagonista de receptores muscarínicos. Dichos estados son síndrome de intestino irritable, enfermedad diverticular, acalasia esofágica, enfermedad obstructiva crónica de las vías aéreas, vejiga superactiva (incluyendo síntomas de incontinencia, excitación y frecuencia), incontinencia urinaria, urgencia urinaria neurogénica o poliururia, tratamiento de trastorno funcional de la vejiga, fuga urinaria, micción dolorosa o difícil causada por vejiga neurogénica, vejiga espástica o hipertónica, síndrome de vejiga disfuncional, trastornos gastrointestinales incluyendo hiperactividad gastrointestinal, y efecto relajante sobre las células del músculo liso intestinal.

La invención permite también un método de tratamiento de un mamífero para curar o prevenir un estado médico para el cual está indicado un antagonista de receptores muscarínicos, que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad eficaz de un hidrato como se ha descrito anteriormente, o una cantidad eficaz de una composición farmacéutica que comprende un hidrato, como se ha descrito anteriormente.

La presente invención también permite todas las variaciones isotópicas adecuadas de un hidrato como se ha descrito anteriormente. Una variación isotópica de un hidrato, como se ha descrito anteriormente, se define como aquella en donde al menos un átomo está reemplazado por un átomo que tiene el mismo número atómico pero un

peso atómico diferente del peso atómico normalmente encontrado en la naturaleza. Ejemplos de isótopos que pueden ser incorporados en un hidrato como se ha descrito anteriormente, incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno y oxígeno tales como  $^2\text{H}$ ,  $^3\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{14}\text{C}$ ,  $^{15}\text{N}$ ,  $^{17}\text{O}$  y  $^{18}\text{O}$  respectivamente. Ciertas variaciones isotópicas de un hidrato, se han descrito anteriormente, por ejemplo, aquellas en donde está incorporado un isótopo radiactivo tal como  $^3\text{H}$  o  $^{14}\text{C}$ , son útiles en estudios de distribución de fármacos y/o tejido de sustrato. Los isótopos tritiados, es decir  $^3\text{H}$  y carbono-14, es decir  $^{14}\text{C}$ , son particularmente preferidos por su fácil preparación y capacidad de detección. Además, la sustitución con isótopos tal como deuterio, es decir,  $^2\text{H}$ , puede proporcionar ciertas ventajas terapéuticas resultantes de una mayor estabilidad metabólica, por ejemplo, una mayor vida media in vivo o menores necesidades de dosificación y, por tanto, se puede preferir en ciertas circunstancias. Las variaciones isotópicas de un hidrato como se ha descrito anteriormente, se pueden preparar en general por procedimientos convencionales tal como mediante los métodos ilustrativos o mediante las preparaciones que se describen en los ejemplos y preparaciones indicadas más adelante empleando variaciones isotópicas apropiadas en reactivos adecuados.

Los hidratos como los descritos anteriormente, se pueden administrar por sí solos pero en general se administrarán en mezcla con un excipiente, diluyente o vehículo farmacéutico adecuado seleccionado con respecto a la vía de administración proyectada y práctica farmacéutica convencional. Por ejemplo, un hidrato, como se ha descrito anteriormente, se puede administrar por vía oral, bucal o sublingual en forma de comprimidos, cápsulas, multi-partículas, geles, películas, óvulos, elixires, soluciones o suspensiones, que pueden contener agentes aromatizantes o colorantes, para aplicaciones de liberación inmediata, retardada, modificada, sostenida, pulsada o controlada. Los hidratos, como los descritos anteriormente también se pueden administrar como formas de dosificación de dispersión rápida o disolución rápida o en forma de una dispersión de alta energía o como partículas revestidas. Las formulaciones adecuadas de un hidrato, como se ha descrito anteriormente, pueden estar en una forma revestida o sin revestir, según se desee.

Dichas composiciones farmacéuticas sólidas, por ejemplo comprimidos, pueden contener excipientes tales como celulosa microcristalina, lactosa, citrato sódico, carbonato cálcico, fosfato dibásico de calcio y glicina, desintegrantes tal como almidón (preferentemente almidón de maíz, patata o tapioca), glicolato de almidón sódico, croscarmelosa sódica y ciertos silicatos complejos, y ligantes de granulación tales como polivinilpirrolidona, hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), hidroxipropilcelulosa (HPC), sucrosa, gelatina y acacia. Además, se pueden incluir agentes lubricantes tales como estearato de magnesio, ácido esteárico, behenato de glicerilo y talco.

Las composiciones sólidas de un tipo similar también se pueden emplear como filtros en cápsulas de gelatina o de HPMC. Los excipientes preferidos a este respecto incluyen lactosa, almidón, una celulosa, azúcar de leche o polietilenglicoles de alto peso molecular. Para las suspensiones acuosas y/o elixires, se puede combinar un hidrato, como se ha descrito anteriormente, con diversos agentes edulcorantes o aromatizantes, materia colorante o tintes, con agentes emulsionantes y/o agentes de suspensión y con diluyentes tales como agua, etanol, propilenglicol y glicerina, y combinaciones de los mismos.

Los hidratos como los descritos anteriormente, también se pueden administrar por vía parenteral, por ejemplo, por vía intravenosa, intra-arterial, intraperitoneal, intratraqueal, intraventricular, intrauretal, intraexterna, intracraneal, intramuscular o subcutánea, o bien se pueden administrar mediante técnicas de infusión o de inyección sin aguja. Para la administración parenteral, los mismos se utilizan mejor en forma de una solución acuosa estéril que puede contener otras sustancias, por ejemplo, suficientes sales de glucosa para hacer que la solución sea isotónica con la sangre. Las soluciones acuosas deberán estar tamponadas adecuadamente (con preferencia a un pH de 3 a 9), si es necesario. La preparación de formulaciones parenterales adecuadas bajo condiciones estériles se lleva a cabo fácilmente mediante técnicas farmacéuticas convencionales bien conocidas para los expertos en la materia.

Para la administración oral y parenteral a pacientes humanos, el nivel de dosificación diaria de los hidratos, como se han descrito anteriormente, será normalmente de 1,5 a 30 mg (en dosis individuales o divididas). En cualquier caso, el médico determinará la dosificación real que resulte más adecuada para cualquier paciente individual y la variará en función de la edad, peso y respuesta del paciente particular. Las dosificaciones anteriores son ejemplificativas de un caso medio. Como es lógico, pueden existir casos individuales en donde se merezcan intervalos de dosificación mayores o menores y tales intervalos quedan dentro del alcance de esta invención.

Los hidratos, como los descritos anteriormente, también se pueden administrar por vía intranasal o por inhalación y convenientemente se administran en forma de un inhalador de polvo seco o una presentación de pulverización en aerosol desde un recipiente a presión, bomba, pulverizador, atomizador o nebulizador, con o sin el uso de un propulsor adecuado, por ejemplo, diclorodifluorometano, triclorofluorometano, diclorotetrafluorometano, un hidrofluorocarbono tal como 1,1,1,2-tetrafluorometano (HFA 134A™) o 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoropropano (HFA 227EA™), dióxido de carbono u otro gas adecuado. En el caso de un aerosol a presión, la unidad de dosificación se puede determinar proporcionando una válvula para suministrar una cantidad medida. El recipiente a presión, bomba, pulverizador, atomizador o nebulizador puede contener una solución o suspensión del compuesto activo, por ejemplo, empleando una mezcla de etanol y del propulsor como disolvente, la cual puede contener además un lubricante, por ejemplo trioleato de sorbitán. Las cápsulas y cartuchos (preparadas, por ejemplo, a partir de gelatina) para su uso en un inhalador o insuflador, pueden ser formuladas para que contengan una mezcla en polvo de un

hidrato, como se ha descrito anteriormente, y una base de polvo adecuada tal como lactosa o almidón.

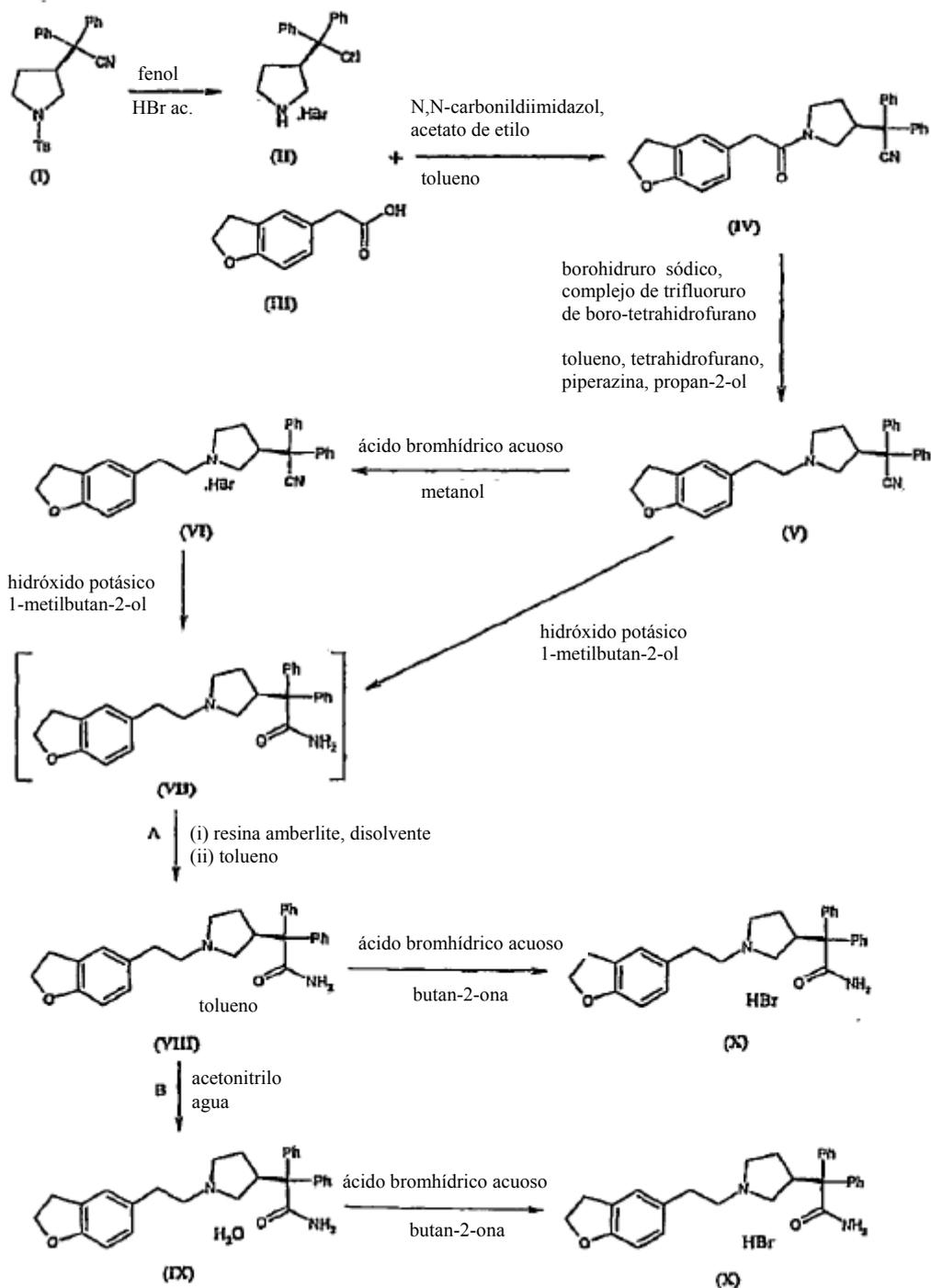
Las formulaciones en aerosol o en polvo seco están dispuestas preferentemente de manera que cada dosis medida o "disparo" contenga de 0,2 mg a 3,0 mg de un hidrato, como se ha descrito anteriormente, para su administración al paciente. La dosis diaria global con un aerosol será del orden de 0,05 mg a 10,0 mg de un hidrato, como se ha descrito anteriormente, que puede administrarse en una sola dosis o, más usualmente, en dosis divididas durante todo el día.

Alternativamente, un hidrato, como se ha descrito anteriormente, puede ser administrado en forma de un supositorio o pesario, o bien se puede aplicar tópicamente en forma de un gel, hidrogel, loción, solución, crema, unguento o polvo de espolvoreo. Los hidratos como los descritos anteriormente, también se pueden administrar por vía dérmica o transdérmica, por ejemplo, mediante el uso de un parche en la piel. También se pueden administrar por vía pulmonar o vía rectal.

Alternativamente, los hidratos, como los descritos anteriormente, se pueden administrar por vía tópica a la piel, mucosa, por vía dérmica o transdérmica, por ejemplo, en forma de un gel, hidrogel, loción, solución, crema, unguento, polvo de espolvoreo, vendaje, espuma, película, parche en la piel (por ejemplo, pero no de forma limitativa, de los siguientes tipos, depósito, matriz, fármaco-en-adhesivo, sistema polimérico multilaminado), obleas, implante, esponjas, fibras, vendaje, microemulsiones y combinaciones de las anteriores formas. Para dichas aplicaciones, un hidrato como se ha descrito anteriormente, se puede suspender o disolver en, por ejemplo, una mezcla con uno o más de los siguientes: aceite mineral, vaselina líquida, vaselina blanca, propilenglicol, compuesto de polioxietileno-polioxipropileno, cera emulsionante, glicerina, fluidos de silicona, aceites fijos, incluyendo mono- o diglicéridos sintéticos, y ácidos grasos y ésteres de ácidos grasos, incluyendo ácido oleico, agua, monoestearato de sorbitán, un polietilenglicol, parafina líquida, polisorbato 60, cera de ésteres cetílicos, alcohol cetearílico, 2-octildodecanol, alcohol bencílico, alcoholes tal como etanol. Alternativamente, se pueden emplear mejoradores de la penetración, por ejemplo, pero no de forma limitativa, los que se indican en el Journal of Pharm. Sciences, Octubre 1999 de Finin y Morgan "Transdermal Penetration Engancers: Applications, Limitations and Potential". También se pueden emplear los siguientes: polímeros, carbohidratos, proteínas, fosfolípidos, en forma de nanopartículas (tales como niosomas o liposomas) o en suspensión o disolución. Además, se pueden administrar empleando iontoforesis, electroporación, fonofóresis, sonofóresis e inyecciones sin aguja.

Los hidratos, como los descritos anteriormente, también se pueden emplear en combinación con una ciclodextrina. Las ciclodextrinas son conocidas por formar complejos de inclusión y de no inclusión con moléculas de fármacos. La formulación de un complejo de fármaco-ciclodextrina puede modificar las propiedades de solubilidad, velocidad de disolución, biodisponibilidad y/o estabilidad de una molécula de fármaco. Los complejos de fármaco-ciclodextrina son en general útiles para la mayoría de las formas de dosificación y vías de administración. Como alternativa a la complejación directa con el fármaco, la ciclodextrina se puede emplear como un aditivo auxiliar, por ejemplo como un vehículo, diluyente o solubilizante. Muy normalmente se emplean alfa-, beta- y gamma-ciclodextrinas y ejemplos adecuados se describen en WO-A-91/11172; WO-A-94/02518 y WO-A-98/55148.

El solvato de la invención se puede preparar como se muestra a continuación:



Esquema 1

De manera sorprendente, se ha comprobado que el hidrato de darifenacin se puede obtener en una forma farmacéuticamente pura a partir de una solución de darifenacin que se somete a un tratamiento con resina y luego se convierte al hidrato por vía de un solvato toluénico (véase etapas A y B en el esquema 1). El solvato toluénico del darifenacin se puede convertir directamente al hidrobromuro; sin embargo, esta conversión no permite flexibilidad en el programa de la planta de producción debido a que el solvato toluénico no es estable en periodos de almacenamiento que van desde medio a largo plazo. Esta carga adicional sobre el proceso de producción puede solucionarse convirtiendo el solvato toluénico de darifenacin a hidrato de darifenacin, que es estable en periodos prolongados, y de este modo la conversión a hidrobromuro de darifenacin puede ser efectuada entonces cuando se

requiera sin temor a que en un tiempo medio se degrade la calidad del compuesto **(IX)**.

En consecuencia, la presente invención permite un procedimiento para proporcionar un hidrato de la invención, como se ha descrito anteriormente, en una forma farmacéuticamente pura, sometiendo darifenacin a un tratamiento con resina seguido por conversión a un solvato toluénico el cual se convierte a su vez a dicho hidrato. Una solución de darifenacin en un disolvente orgánico o una mezcla de disolvente orgánico acuosa adecuada se combina con la resina y la mezcla resultante se agita a una temperatura comprendida entre la temperatura ambiente y la temperatura de reflujo. A continuación, la solución de darifenacin se separa de la resina mediante filtración. Con preferencia, la resina es una resina de hidróxido de amonio cuaternario. El tratamiento con resina puede efectuarse de forma discontinua o en un modo de procesado continuo. El hidrato puede ser además elaborado para proporcionar una sal de adición de ácido de darifenacin. Preferentemente, la sal de adición de ácido es la sal hidrobromuro.

Por otro lado, la presente invención proporciona un nuevo compuesto intermedio para la provisión de un hidrato, como se ha descrito anteriormente, en forma del solvato toluénico de darifenacin. Queda contemplado que, en lugar del solvato toluénico, pueden emplearse otros solvatos de darifenacin, por ejemplo el solvato con acetato de etilo.

Se ha comprobado mediante cromatografía de rayos X que el compuesto **(VIII)** poseen una estequiometría 1:1, es decir, una molécula de darifenacin y una molécula de tolueno en una unidad asimétrica.

El compuesto de fórmula **(VIII)** se caracteriza mediante un espectro infrarrojo, efectuado empleando una sola reflexión ATR (reflectancia total atenuada), que muestra importantes bandas de absorción en  $\nu_{\max}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3463, 3342, 3299, 3285, 3022, 2925, 2825, 1673, 1614, 1490, 1440, 1384, 1333, 1319, 1243, 1195, 1152, 1130, 1115, 1102, 1028, 1003, 980, 939, 926, 907.

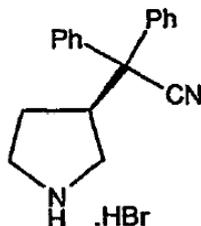
Este compuesto también puede ser caracterizado por un patrón de difracción de rayos X en polvo obtenido empleando radiación de cobre ( $\lambda = 0,15405 \text{ nm}$ ) que muestra picos principales en 12,572, 12,754, 15,978, 17,419, 18,537, 18,889, 20,78, 21,562, 22,437, 22,736, 23,767, 24,075, 24,266, 25,35, 25,762, 27,214, y 29,716 grados  $2\theta$ .

Además todavía puede ser caracterizado por su traza de calorimetría de barrido diferencial (DSC) que muestra una endoterma pronunciada en  $92^\circ \text{C}$  a una velocidad de barrido de  $20^\circ \text{C}/\text{min}$ .

Los siguientes ejemplos ilustran la preparación de compuestos descritos en el esquema 1:

#### Ejemplo 1:

Hidrobromuro de (S)-2,2-difenil-2-(3-pirrolidinil)acetonitrilo **(II)**



Se calienta a reflujo, durante 3 horas, una mezcla de (S)-2,2-difenil-2-(1-tosil-3-pirrolidinil)acetonitrilo **(I)** [véase publicación de Patente europea No. 0388054] (83,8 Kg, 201,2 moles), ácido bromhídrico acuoso al 48% (419 litros, 5 l/kg del compuesto I y fenol (16,8 kg, 0,2 kg/kg del compuesto I). La mezcla se enfría y se extrae con diclorometano (1 x 560 kg, 1 x 523 kg). Los extractos se combinan y se lavan con solución acuosa de cloruro sódico (15 kg en 150 kg de agua). La capa orgánica se concentra y se sustituye esencialmente por acetato de etilo hasta un volumen total de alrededor de 440 litros. Se añade hexano (286 kg) a  $40^\circ \text{C}$  y el producto se recoge a  $0-5^\circ \text{C}$  por filtración. El hidrobromuro de (S)-2,2-difenil-2-(3-pirrolidinil)acetonitrilo se lava con acetato de etilo frío y se seca bajo vacío a  $60^\circ \text{C}$ . Rendimiento 52,8 kg (76%).

$\nu = 3441, 2940, 2745, 2455, 2246, 1972, 1886, 1806, 1596, 1585, 1561, 1494, 1450, 1392, 1289, 1255, 1217, 1159, 1104, 1070, 1034, 1002, 967, 917, 899, 833, 766, 750, 702, 664, 645, 546, 496, 472 \text{ cm}^{-1}$ .

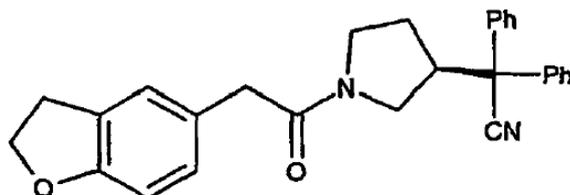
$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 2,12$  (2H, m),  $3,15$  (1H, m),  $2,96$  (3H, m),  $3,76$  (1H, quin, J 8 Hz),  $7,25-7,41$  (6H, m),

7,47 (4H, t, J 8 Hz), 9,23 (1H, br, s), 9,43 (1H, br). LRMS (electropulverización, ión positivo): m/z [MH<sup>+</sup>] 263.

Rotación óptica:

### Ejemplo 2:

(S)-3-(cianodifenilmetil)-1-[2-(2,3-dihidrobenzofuran-5-il)acetil]pirrolidina (**IV**)



5

A una suspensión espesa fría (0-5° C) de ácido 2-(2,3-dihidrobenzofuran-5-il)acético (**III**) (9,85 kg, 55,3 moles) en acetato de etilo (115 litros) se añade carbonildiimidazol (8,97 kg, 55,3 moles). La mezcla de reacción se agita a 5-10° C durante 1 hora antes de la adición de hidrobromuro de (S)-2,2-difenil-2-(3-pirrolidinil)acetoniitrilo (**II**) (17,25 kg, 50,2 moles). La mezcla de reacción se deja calentar a 20-25° C y se agita durante 3 horas más. La mezcla de reacción se lava con ácido clorhídrico acuoso 2 N (42 litros) y luego con bicarbonato sódico acuoso (2,1 kg en 42 litros de agua). La solución de acetato de etilo se concentra y se sustituye esencialmente por tolueno para suministrar una solución de producto en tolueno con un volumen total de alrededor de 43 litros. El rendimiento asumido de (S)-3-(cianodifenilmetil)-1-[2-(2,3-dihidrobenzofuran-5-il)acetil]pirrolidina es de 100% (21,2 kg) y se emplea directamente en la preparación del compuesto V.

15  $\nu = 3448, 3059, 3026, 2973, 2948, 2878, 2236, 1959, 1890, 1811, 1719, 1643, 1600, 1491, 1449, 1421, 1362, 1336, 1297, 1241, 1219, 1198, 1159, 1125, 1102, 1034, 1002, 983, 944, 917, 892, 836, 804, 764, 752, 701, 667, 646, 618, 576, 550, 469, 424, 405 \text{ cm}^{-1}$ .

Para este compuesto, existen dos conformaciones estructurales que dan lugar a señales "dobladas" para algunas de las resonancias. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 1,85-2,20$  (2H, m), 3,16 & 3,18 (2H, t, J 9 Hz), 3,20-3,85 (7H, m), 4,54 & 4,55 (2H, t, J 9 Hz), 6,68 & 6,70 (1 H, d, J 9 Hz), 6,83 & 6,94 (1 H, d, J 9 Hz), 7,05 & 7,12 (1 H, s), 7,22-7,48 (10H, m).

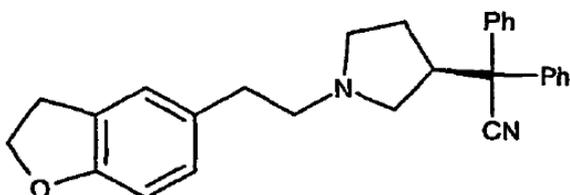
20

LRMS (electropulverización, ión positivo): m/z [MH<sup>+</sup>] 423.

Rotación óptica:

### Ejemplo 3:

25 (S)-2-{1-[2-(2,3-dihidrobenzofuran-5-il)etil]-3-pirrolidinil}-2,2-difenilacetoniitrilo (**V**)



A una mezcla fría (0° C) de (S)-3-(cianodifenilmetil)-1-[2-(2,3-dihidrobenzofuran-5-il)acetil]pirrolidina (**IV**) como una solución en tolueno (7,43 kg componente activo, 17,59 moles) y borohidruro sódico (0,87 kg, 23 moles) en tetrahidrofurano (29,7 litros) se añade complejo de trifluoruro de boro/tetrahidrofurano (4,31 kg, 30,81 moles) a una velocidad tal que se mantenga la temperatura de la mezcla de reacción por debajo de 10° C. La mezcla de reacción se calienta a temperatura ambiente y se agita durante 4 horas más. Se añade solución acuosa de piperazina y la mezcla se calienta a reflujo durante 8 horas. La capa acuosa se separa y se lava con solución acuosa al 1% de cloruro sódico (22,3 litros) a 40° C. La capa orgánica se concentra y se sustituye esencialmente por alcohol isopropílico a presión atmosférica hasta un volumen total de alrededor de 30 litros. El producto cristaliza tras el enfriamiento y se recoge a 0-5° C por filtración. El (S)-2-{1-[2-(2,3-dihidrobenzofuran-5-il)etil]-3-pirrolidinil}-2,2-difenilacetoniitrilo (**V**) se lava con alcohol isopropílico frío y se seca bajo vacío a 50° C. Rendimiento 6,34 kg (88%).

30

35

$\nu = 3441, 3088, 3056, 3032, 2947, 2924, 2884, 2856, 2790, 2744, 2237, 1955, 1883, 1809, 1614, 1596, 1489, 1448, 1385, 1353, 1338, 1322, 1290, 1245, 1216, 1195, 1148, 1130, 1101, 1076, 1033, 1016, 1003, 980, 944, 921, 891, 847, 819, 799, 764, 750, 701, 674, 658, 646, 573, 563, 540, 504, 491, 427, 403 \text{ cm}^{-1}$ .

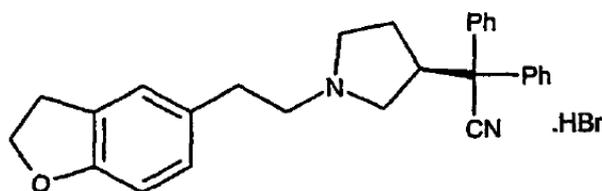
$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ); 1,86 (1 H, m), 2,10 (1 H, m), 2,38 (1 H, t, J 9 Hz), 2,52 (1 H, q, J 8 Hz), 2,59-2,75 (4H, m), 2,84 (1H, m), 3,02 (1 H, dt, J 4 & 9 Hz), 3,16 (2H, t, J 9 Hz), 3,47 (1 H, m), 4,53 (2H, t, J 9 Hz), 6,67 (1 H, d, J 8 Hz), 6,90 (1 H, d, J 8 Hz), 7,00 (1 H, s), 7,23-7,40, (6H, m), 7,46 (4H, t, J 8 Hz).

LRMS (electropulverización, ión positivo):  $m/z$   $[\text{MH}^+]$  409.

Rotación óptica:

#### Ejemplo 4

10 Hidrobromuro de (S)-2-{1-[2-(2,3-dihidrobenzofuran-5-il)etil]-3-pirrolidinil}-2,2-difenilacetnitrilo (**VI**)



15 A una suspensión espesa de (S)-2-{1-[2-(2,3-dihidrobenzofuran-5-il)etil]-3-pirrolidinil}-2,2-difenilacetnitrilo (**V**) (30,0 g, 0,073 moles) en metanol (150 ml) se añade ácido bromhídrico acuoso al 48% (13,6 g, 0,081 moles) manteniendo la temperatura por debajo de  $40^\circ \text{C}$ . La mezcla se calienta a reflujo durante 1 hora. El lote se enfría a  $0^\circ \text{C}$  y el producto se recoge por filtración, se lava con metanol (60 ml) y se seca a  $50^\circ \text{C}$  bajo vacío para proporcionar hidrobromuro de (S)-2-{1-[2-(2,3-dihidrobenzofuran-5-il)etil]-3-pirrolidinil}-2,2-difenilacetnitrilo (**VI**) (33,5 g, 93%).

$\nu = 3440, 3059, 3002, 2931, 2893, 2856, 2653, 2624, 2548, 2496, 2471, 2239, 1960, 1888, 1812, 1615, 1599, 1493, 1450, 1394, 1363, 1332, 1294, 1242, 1159, 1129, 1106, 1088, 1073, 1035, 1003, 981, 941, 889, 830, 766, 751, 725, 703, 666, 645, 582, 548, 534, 500, 476, 423 \text{ cm}^{-1}$ .

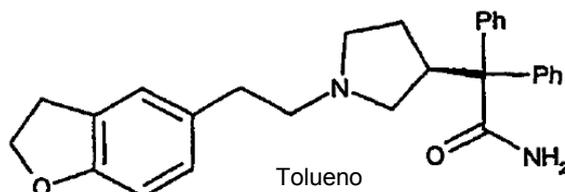
20  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ); 2,08 (1H, m), 2,46 (1H, m), 2,75 (1H, q, J 10 Hz), 2,69-3,33 (7H, m), 3,70 (1H, m), 3,83 (1H, m), 4,09 (1H, m), 4,54 (2H, t, J 9 Hz), 6,69 (1H, d, J 8 Hz), 6,92 (1H, d, J 8 Hz), 7,06 (1H, s), 7,27-7,50 (10H, m), 12,08 (1H, br).

LRMS (electropulverización, ión positivo):  $m/z$   $[\text{MH}^+]$  409.

Rotación óptica:

#### 25 Ejemplo 5:

Solvato toluénico de (S)-2-{1-[2-(2,3-dihidrobenzofuran-5-il)etil]-3-pirrolidinil}-2,2-difenilacetamida (**VIII**)



30 Método 1: se calienta a  $50\text{-}60^\circ \text{C}$  una suspensión espesa de hidróxido potásico (48,7 g, 0,87 moles) en 2-metilbutan-2-ol (175 ml). Después de 1 hora se añade hidrobromuro de (S)-2-{1-[2-(2,3-dihidrobenzofuran-5-il)etil]-3-pirrolidinil}-2,2-difenilacetnitrilo (**VI**) (25,0 g, 0,051 moles) y la mezcla resultante se calienta a reflujo durante 20 horas. La mezcla de reacción se enfría a temperatura ambiente y se añade agua (125 ml) manteniendo la temperatura por debajo de  $30^\circ \text{C}$ . La mezcla se agita durante 15 minutos, se deja entonces sedimentar y la fase orgánica se separa. La fase orgánica se lava con cloruro sódico acuoso (125 ml de solución al 5% p/p) para proporcionar una solución de (S)-2-{1-[2-(2,3-dihidrobenzofuran-5-il)etil]-3-pirrolidinil}-2,2-difenilacetamida como una solución en 2-metilbutan-2-ol

(VII). La solución se calienta a reflujo en presencia de resina Amberlite® (37,5 g) durante 22 horas y luego se enfría a temperatura ambiente. La resina Amberlite® se separa por filtración y se lava con 2-metilbutan-2-ol (25 ml). Las fases combinadas de 2-metilbutan-2-ol se concentran y se sustituyen esencialmente por tolueno hasta un volumen final de alrededor de 140 ml. La solución en tolueno se enfría a 0° C durante cuyo tiempo se presenta la  
 5 cristalización. El solvato toluénico de (S)-2-{1-[2-(2,3-dihidrobenzofuran-5-il)etil]-3-pirrolidinil}-2,2-difenilacetamida (VIII) se recoge por filtración, se lava con tolueno frío (25 ml) y se seca a 35° C bajo vacío. Rendimiento (22,2 g, 84%).

Método 2: se calienta a 50-60° C una suspensión espesa de hidróxido potásico (40 g, 0,71 moles) en 2-metilbutan-2-ol (140 ml). Después de 1 hora, se añade (S)-2-{1-[2-(2,3-dihidrobenzofuran-5-il)etil]-3-pirrolidinil}-2,2-difenilacetamida (V) (20 g, 0,049 moles) y la mezcla resultante se calienta a reflujo durante 20 horas aproximadamente. La mezcla de reacción se enfría y se añade agua (100 ml) manteniendo la temperatura por debajo de 34° C. La mezcla se agita durante 30 minutos y se separa la fase orgánica. La fase orgánica se lava con cloruro sódico acuoso (100 ml de solución al 5% p/p) para proporcionar una solución del producto como una solución en 2-metilbutan-2-ol. La solución se calienta a reflujo en presencia de resina Amberlite® (30 g) durante 9 horas y luego se enfría a temperatura ambiente. La resina Amberlite® se separa por filtración y se lava con 2-metilbutan-2-ol (20 ml). Las fases combinadas de 2-metilbutan-2-ol se concentran y se sustituyen esencialmente por tolueno hasta un volumen final de alrededor de 80 ml. La solución en tolueno se enfría a 0° C durante cuyo tiempo se presenta la  
 15 cristalización. El solvato toluénico de (S)-2-{1-[2-(2,3-dihidrobenzofuran-5-il)etil]-3-pirrolidinil}-2,2-difenilacetamida (VIII) se recoge por filtración, se lava con tolueno (70 ml) y se seca a 35° C bajo vacío. Rendimiento (17,2 g, 68%).

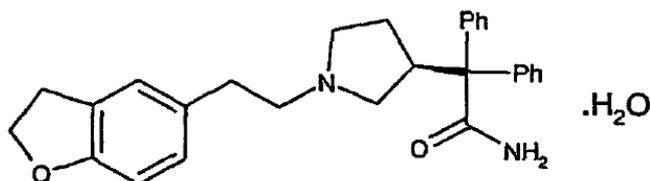
20  $\nu = 3463, 3342, 3299, 3285, 3022, 2925, 2825, 1673, 1614, 1490, 1440, 1384, 1333, 1319, 1243, 1195, 1152, 1130, 1115, 1102, 1028, 1003, 980, 939, 926, 907 \text{ cm}^{-1}$ .

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $d_6$ -DMSO):  $\delta = 1,57$  (1H, m), 1,93 (2H, m), 2,3-2,5 (6H, m), 2,82 (1H, t, J 9), 3,11 (2H, t, J 9), 3,62 (1H, m), 4,47 (2H, t, J 9), 6,62 (1H, d, J 8), 6,82 (1H, d, J 8), 6,99 (1H, s), 7,08 (2H, m), 7,2-7,4 (10H, m). Se observaron señales para tolueno correspondientes a una ración molar de 1 en 2,3 y estaban presentes por debajo de la región aromática para (S)-2-{1-[2-(2,3-dihidrobenzofuran-5-il)etil]-3-pirrolidinil}-2,2-difenilacetamida.  
 25

Rotación óptica:  $[\alpha]_{365}^{25} = -119,0^\circ$

### Ejemplo 6:

Hidrato de (S)-2-{1-[2-(2,3-dihidrobenzofuran-5-il)etil]-3-pirrolidinil}-2,2-difenilacetamida (IX)



30 Una solución de solvato toluénico de (S)-2-{1-[2-(2,3-dihidrobenzofuran-5-il)etil]-3-pirrolidinil}-2,2-difenilacetamida (VIII) (16 g, 0,031 moles) en acetonitrilo (320 ml) se concentra bajo presión reducida a temperatura ambiente. La espuma resultante se disuelve en acetonitrilo (48 ml) al cual se añade agua (1:1 ml) gota a gota a temperatura ambiente. La solución se agita a temperatura ambiente hasta que ocurre la cristalización y se deja en agitación durante la noche. El hidrato de (S)-2-{1-[2-(2,3-dihidrobenzofuran-5-il)etil]-3-pirrolidinil}-2,2-difenilacetamida (IX) se  
 35 recoge por filtración y se seca bajo vacío a temperatura ambiente. Rendimiento (10,4 g, 76%).

$\nu = 3625, 3516, 3440, 2948, 2806, 1699, 1622, 1597, 1578, 1488, 1471, 1445, 1378, 1353, 1325, 1312, 1280, 1242, 1196, 1152, 1119, 1102, 1086, 1024, 981, 939, 925, 900 \text{ cm}^{-1}$ .

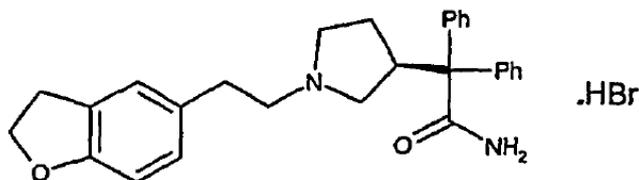
$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $d_6$ -DMSO):  $\delta = 1,57$  (1H, m), 1,93 (2H, m), 2,3-2,5 (6H, m), 2,82 (1H, t, J 9), 3,11 (2H, t, J 9), 3,62 (1H, m), 4,46 (2H, t, J 9), 6,62 (1H, d, J 8), 6,81 (1H, d, J 8), 6,99 (1H, s), 7,07 (2H, m), 7,2-7,4 (10H, m).

40 Contenido en agua según Karl Fischer: 2,7% p/p.

Rotación óptica:  $[\alpha]_{365}^{25} = -120,7^\circ$

### Ejemplo 7:

Hidrobromuro de (S)-2-{1-[2-(2,3-dihidrobencofuran-5-il)etil]-3-pirrolidinil}-2,2-difenilacetamida (**X**)



5 **Método 1:** Una solución de solvato toluénico de (S)-2-{1-[2-(2,3-dihidrobencofuran-5-il)etil]-3-pirrolidinil}-2,2-difenilacetamida (**VIII**) (30,4 g, 0,059 moles) en butan-2-ona (213 ml) se calienta a 33° C hasta lograr la disolución y luego se enfría a 15° C. Se añade entonces ácido bromhídrico acuoso al 48% (9,9 g, 0,059 moles) y la mezcla se agita a 15° C durante 1 hora y a 0° C durante 2 horas. El hidrobromuro de (S)-2-{1-[2-(2,3-dihidrobencofuran-5-il)etil]-3-pirrolidinil}-2,2-difenilacetamida (**X**) se recoge por filtración, se lava con butan-2-ona (65 ml) y se seca bajo vacío a 50° C durante 18 horas. Rendimiento (24,6 g, 83%).

10 **Método 2:** A una solución de hidrato de (S)-2-{1-[2-(2,3-dihidrobencofuran-5-il)etil]-3-pirrolidinil}-2,2-difenilacetamida (**IX**) (3,60 g, 0,0081 moles) en butan-2-ona (30 ml) se añade ácido clorhídrico acuoso al 48% (1,36 g, 0,0081 moles). La mezcla se agita a 20° C durante 1 hora y a 0° C durante 1 hora y el hidrobromuro de (S)-2-{1-[2-(2,3-dihidrobencofuran-5-il)etil]-3-pirrolidinil}-2,2-difenilacetamida (**X**) se recoge por filtración, se lava con butan-2-ona (10 ml) y se seca bajo vacío a 50° C durante 18 horas. Rendimiento (3,90 g, 95%); p.f. = 232° C.

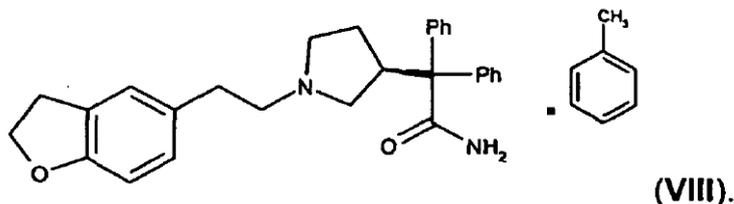
$\nu = 3468, 3211, 3052, 2995, 2870, 2693, 2586, 1668, 1585, 1492, 1442, 1243, 983, 850 \text{ cm}^{-1}$ .

15  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 2,10\text{-}2,23$  (1H, m); 2,81-2,99 (2H, m); 3,00-3,15 (4H, m); 3,15 (2H, t); 3,18-3,29 (1H, m); 3,48 (1H, t); 3,69 (1H, s); 3,80-3,95 (1H, m); 4,52 (2H, t); 5,58 (1H, bs); 5,62 (1H, bs); 6,63 (1H, d); 6,84 (1H, d); 7,01 (1H, s); 7,19-7,40 (10H, m); 11,48 (1H, bs).

Rotación óptica:  $[\alpha]_{589}^{25} = + 46.0^\circ$

## REIVINDICACIONES

1. Un solvato de darifenacin de fórmula (VIII):



- 5 2. Un solvato según la reivindicación 1, caracterizado por un espectro infrarrojo, efectuado utilizando una sola reflexión ATR (reflectancia total atenuada), que presenta bandas de absorción importantes en  $\nu_{\max}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3463, 3342, 3299, 3285, 3022, 2925, 2825, 1673, 1614, 1490, 1440, 1384, 1333, 1319, 1243, 1195, 1152, 1130, 1115, 1102, 1028, 1003, 980, 939, 926, 907.
- 10 3. Un solvato según la reivindicación 1 o reivindicación 2 que se caracteriza por un patrón de difracción de rayos X en polvo obtenido empleando radiación de cobre ( $\lambda = 0,15405 \text{ nm}$ ) que muestra picos principales en 12,572, 12,754, 15,978, 17,419, 18,537, 18,889, 20,78, 21,562, 22,437, 22,736, 23,767, 24,075, 24,266, 25,35, 25,762, 27,214, y 29,716 grados  $2\theta$ .
4. Un solvato según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 que se caracteriza por una traza de calorimetría de barrido diferencial (DSC) que muestra una endoterma pronunciada a  $92^\circ \text{C}$  a una velocidad de barrido de  $20^\circ \text{C}/\text{min}$ .
- 15 5. Un procedimiento para proporcionar un solvato de fórmula (VIII) según la reivindicación 1, que comprende someter (S)-2-(1-[2-(2,3-dihydrobenzofuran-5-yl)etil]-3-pirrolidinil)-2,2-difenilacetamida a un tratamiento con resina de intercambio iónico, seguido por mezcla con tolueno.