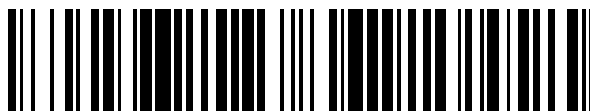


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 375 668**

51 Int. Cl.:
C07D 453/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **07855994 .5**
96 Fecha de presentación: **21.12.2007**
97 Número de publicación de la solicitud: **2094693**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **02.09.2009**

54 Título: **PROCEDIMIENTO DE PREPARACIÓN DE SOLIFENACINA.**

30 Prioridad:
22.12.2006 CZ 20060828

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
05.03.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
05.03.2012

73 Titular/es:
ZENTIVA, K.S.
U KABELOVNY 130 DOLNI MECHOLUPY
102 37 PRAHA 10, CZ

72 Inventor/es:
JIRMAN, Josef y
JUNEK, Richard

74 Agente: **Durán Moya, Carlos**

ES 2 375 668 T3

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

DESCRIPCIÓN

Procedimiento de preparación de solifenacina.

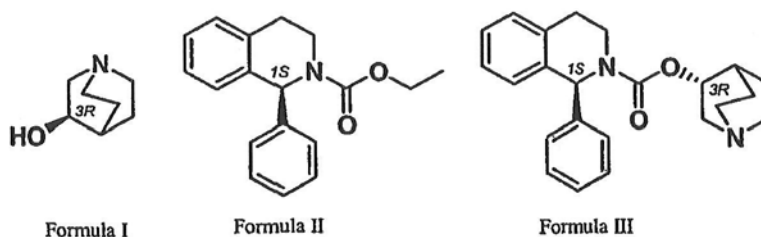
SECTOR TÉCNICO

La presente invención se refiere a un nuevo procedimiento de preparación de carboxilato de (1S)-(3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il 3,4-dihidro-1-fenil-2(1H)-isoquinolina (solifenacina) de fórmula III, que se utiliza para el tratamiento sintomático de la incontinencia urgente y/o aumento de la frecuencia de orinar y la urgencia de orinar en pacientes con vejiga hiperactiva.

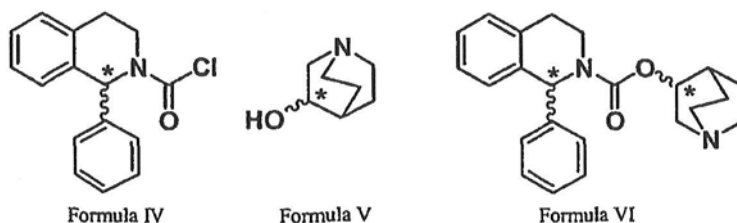
ANTECEDENTES DE LA INVENCION

La literatura de patentes originales (EP 0 801 067, WO 9620194) describe varios procedimientos de preparación de solifenacina.

El primer procedimiento consiste en la reacción de carboxilato de (1S)-etil 1-fenil-1,2,3,4-tetrahidro-2-isoquinolina de fórmula II con 3-(R)-quinuclidol de fórmula I en una suspensión de tolueno y en presencia de hidruro de sodio. La mezcla reaccionante se lleva hasta reflujo con destilación simultánea del etanol que se forma, que se obtiene en forma de una mezcla azeotrópica con tolueno.



Otro procedimiento de preparación que se describe en la patente es la reacción de cloruro de 1-fenil-1,2,3,4-tetrahidro-2-isoquinolina carbonilo de fórmula IV con 3-quinuclidol de fórmula V en dimetilformamida, que produce carboxilato de 1-azabicyclo [2.2.2.]oct-3-il 3,4-dihidro-1-fenil-2(1H)-isoquinolina de fórmula VI.



En el documento EP 0 801 067 ó WO 9620194 se publica otra versión, en la que se hace reaccionar carbonato de 3-(R)-quinuclidilo alquilo con 1-fenil-1,2,3,4-tetrahidro-2-isoquinolina para obtener solifenacina. La solifenacina en bruto obtenida mediante la utilización de uno de los procedimientos de preparación mencionados anteriormente se purifica posteriormente en forma de hidrocloreto u oxalato y durante su purificación por cristalización a partir de los materiales iniciales que no reaccionan aparecen productos secundarios. Sin embargo, el efecto de purificación de la transformación a estas sales es pequeño. Para alcanzar una pureza adecuada para la preparación del producto final, succinato de solifenacina, que se utiliza para la preparación de medicamentos, la cristalización de HCl u oxalato debe repetirse varias veces, lo que naturalmente reduce el rendimiento.

El documento EP 1 714 965 da a conocer un procedimiento para reducir las impurezas de solifenacina mediante la preparación de la sal succinato. El documento JP 52 108992 utiliza ácido tartárico en la purificación de cefalexina.

DESCRIPCIÓN DE LA INVENCION

La presente invención da a conocer un nuevo procedimiento de preparación de carboxilato de (1S)-(3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il 3,4-dihidro-1-fenil-2(1H)-isoquinolina (solifenacina) ópticamente puro o sus sales farmacéuticamente aceptables, que consiste en la preparación de tartrato ácido de solifenacina en forma cristalina. La presente invención se basa en el efecto excepcionalmente bueno de purificación de la transformación de la base en bruto al tartrato ácido mediante la acción de ácido L-tartárico y posterior aislamiento del tartrato ácido de solifenacina cristalino. El procedimiento de la presente invención puede ser utilizado para la purificación de solifenacina preparada mediante cualquier procedimiento de preparación conocido, en particular para la solifenacina preparada mediante la reacción de carboxilato de (1S)-alquil 1-fenil-1,2,3,4-tetrahidro-2-isoquinolina con s 3-(R)-quinuclidol con catálisis de una base no nucleofílica. El tartrato ácido de solifenacina no se ha preparado ni caracterizado hasta ahora. El tartrato ácido de solifenacina cristalino es una sal estable que se puede transformar en otra sal de solifenacina farmacéuticamente aceptable, por ejemplo, succinato, o se puede utilizar directamente en la

preparación de un medicamento.

Esta sal se ha caracterizado mediante rayos X, DSC y procedimientos de espectroscopía IR, y CP-MAS ¹³C-RMN.

El procedimiento de la presente invención puede realizarse, por ejemplo, de la siguiente manera:

5 Una mezcla de reacción con solifenacina en bruto, preparada mediante cualquier procedimiento conocido (véase más arriba) se enfría después de lograr la conversión y se añade agua a la mezcla. Después de la separación de la fase orgánica, la capa acuosa se lava con otra porción del disolvente orgánico. Los extractos orgánicos combinados se lavan con agua, solución salina y por último con agua otra vez. Posteriormente, la capa orgánica se evapora hasta sequedad.

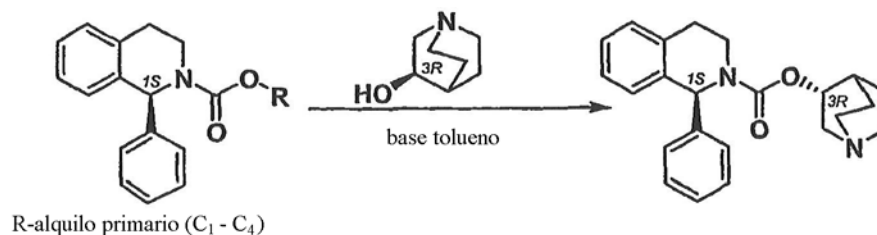
10 Después de esta purificación, aún permanecen en la mezcla de reacción algunas impurezas, tales como carboxilato de (1R)-(3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il 3,4-dihidro-1-fenil-2(1H)-isoquinolina, carboxilato de (1S)-(3S)-1-azabicyclo[2.2.2] oct-3-il 3,4-dihidro-1-fenil-2(1H)-isoquinolina y 1(S)-fenil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina.

15 Como la purificación de solifenacina mediante su cristalización en forma de la sal de hidrocloreuro u oxalato ha mostrado baja eficiencia, se realizó un esfuerzo para encontrar una manera más adecuada de purificación de la solifenacina en bruto.

Lo que demostró ser más adecuado fue convertir la base de solifenacina a succinato mediante la acción de ácido succínico. Sin embargo, el mayor efecto de limpieza, por mucho, se logró con la conversión de la base de solifenacina en bruto a sal cristalina de tartrato ácido mediante la acción del ácido L-tartárico.

20 La forma cristalina del tartrato ácido de carboxilato de (1S)-(3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il 3,4-dihidro-1-fenil-2(1H)-isoquinolina se ha caracterizado mediante el procedimiento del patrón de difracción de rayos X (señales en 3,9, 11,6, 12,1, 13,9, 17,8, 19,5 y 24,5 ± 0,2 grados 2θ) y por procedimientos de espectroscopía IR y CP-MAS ¹³C-RMN y DSC (1 pico a 200,0 °C) (figuras 1 a 4).

25 El procedimiento que ha demostrado representar la forma más eficiente de preparación de solifenacina es el procedimiento que comprende: la preparación de base de solifenacina mediante reacción de carboxilato de (1S)-alquil 1-fenil-1,2,3,4-tetrahidro-2-isoquinolina con 3-(R)-quinuclidol catalizada por una base no nucleofílica (Esquema 1),



Esquema 1

30 además del aislamiento de la base en bruto y la posterior purificación final, que consiste en la transformación de la base de solifenacina a tartrato ácido mediante la acción del ácido L-tartárico en el medio de un disolvente polar o mezcla de disolventes polares y el aislamiento del tartrato ácido de solifenacina cristalino.

35 La sal pura de tartrato ácido de solifenacina preparada de esta manera se puede transformar en succinato de solifenacina utilizado comúnmente de forma farmacéutica, o utilizado directamente para la preparación de un medicamento.

40 Una base no nucleofílica es una base que tiene considerablemente reducida la capacidad de sustitución nucleofílica. Generalmente este es el caso de alcoholatos o aminas con impedimento estérico, además de compuestos de litio o del grupo de sustancias llamadas fosfacenos, en particular, por ejemplo, tert-butóxido de potasio, tert-butóxido de sodio, tert-butil-litio, LDA, K-HMDS, DBU, DBN, 2,6-di-terc-butil-4-metilpiridina, base P1-t-Bu, BEMP, BTPP y base P2-t-Bu mientras que son especialmente adecuados terc-butóxido de potasio y terc-amilato de sodio o potasio.

45 Del grupo de disolventes polares para la preparación y aislamiento del tartrato ácido es más adecuado utilizar alcoholes C₁-C₄, sus mezclas y posiblemente sus combinaciones con agua.

50 El tartrato de solifenacina se puede preparar de forma alternativa de manera que se añade ácido L-tartárico directamente a la fase orgánica con la base de solifenacina en bruto, es decir, sin aislamiento previo de la base, por ejemplo, de manera que se añade un equivalente de la solución saturada de ácido L-tartárico en un alcohol a la solución de la base en bruto en un disolvente no polar. El tartrato ácido de solifenacina es precipitado, succionado y posteriormente se cristaliza de una manera habitual.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

La figura 1 representa un patrón de difracción XRPD de tartrato ácido de carboxilato de (1S)-(3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il 3,4-dihidro-1-fenil-2(1H)-isoquinolina.

5 La figura 2 representa un espectro IR de tartrato ácido de carboxilato de (1S)-(3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il 3,4-dihidro-1-fenil-2(1H)-isoquinolina.

10 La figura 3 representa un espectro CP-MAS ¹³C-RMN de tartrato ácido de carboxilato de (1S)-(3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il 3,4-dihidro-1-fenil-2(1H)-isoquinolina.

La figura 4 representa una curva de DSC de tartrato ácido de carboxilato de (1S)-(3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il 3,4-dihidro-1-fenil-2(1H)-isoquinolina.

15 EJEMPLOS**Procedimiento general de los ejemplos 1 a 6**

20 Se añade 3(R)-Quinuclidol (0,1-0,15 mmol) a una solución de carboxilato de (1S)-etil 1-fenil-1,2,3,4-tetrahydro-2-isoquinolina (0,1 mmol) en tolueno (25 ml). Después de calentar a 90 °C y de la disolución completa de ambas sustancias iniciales, se añade a la mezcla terc-butanolato de potasio (0 - 0,05 mmol) con agitación continua y la suspensión fina resultante se calienta hasta ebullición. La mezcla azeotrópica tolueno - alcohol se elimina gradualmente de la mezcla mediante destilación. La reacción se completa después que se obtiene la conversión correspondiente.

25 **El curso de la reacción (conversión de la sustancia) se monitoreó mediante cromatografía de gases.**
La pureza óptica del producto se determinó mediante electroforesis capilar.
Los resultados de los análisis de los productos preparados según los ejemplos 1 a 6 se resumen en la tabla.

Batch	Charge (%)		3 hours (%)			4 hours (%)			5 hours (%)			6 hours (%)			10 hours (%)		
	Chin	IBOK	conv.	R,R	S,S	conv.	R,R	S,S	conv.	R,R	S,S	conv.	R,R	S,S	conv.	R,R	S,S
9-142	120	20	96,11	1,77	1,97	96,45	2,07	2,27	97,07	2,27	2,27	-	-	-	-	-	-
9-143	110	10	51,29	0,21	0,50	78,20	1,32	0,78	87,45	1,82	0,951	95,86	5,12	1,42	96,07	5,13	1,51
9-144	110	20	96,80	5,12	2,33	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
9-145	130	20	87,52	2,15	0,78	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
9-146	120	30	96,01	4,56	1,38	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
9-148	130	10	34,53	0,00	0,00	-	-	-	64,93	0,40	0,48	76,45	0,58	0,75	-	-	-

Ejemplo 7:

Se prepararon 4 g de la base de solifenacina según el procedimiento 6, que contenía 4,5% de carboxilato de (1R)-(3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il 3,4-dihidro-1-fenil-2(1H)-isoquinolina, 1,4% de carboxilato de (1S)-(3S)-1-azabicyclo [2.2.2] oct-3-il 3,4-dihidro-1-fenil-2(1H)-isoquinolina y 4,0% de 1(S)-fenil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina y se disolvieron en 30 ml de metiletilcetona. Se agregó a la solución el equivalente de una solución 3M de cloruro de hidrógeno en metanol y la mezcla se dejó cristalizar libremente a temperatura ambiente. Después de succionado y lavado, se obtuvo 42% de hidrocloreto de solifenacina, que contenía 1,7% de hidrocloreto de carboxilato de (1R)-(3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il 3,4-dihidro-1-fenil-2(1H)-isoquinolina, 0,6% de hidrocloreto de carboxilato de (1S)-(3S)-1-azabicyclo [2.2.2] oct-3-il 3,4-dihidro-1-fenil-2(1H)-isoquinolina y 1,3% de hidrocloreto de 1(S)-fenil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina. Cristalizando el producto de la metiletilcetona se obtuvo 58% de hidrocloreto de solifenacina, que contenía 0,9% de hidrocloreto de carboxilato de (1R)-(3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il 3,4-dihidro-1-fenil-2(1H)-isoquinolina, 0,4% de hidrocloreto de carboxilato de (1S)-(3S)-1-azabicyclo [2.2.2] oct-3-il 3,4-dihidro-1-fenil-2(1H)-isoquinolina y 0,7% de hidrocloreto de 1(S)-fenil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina. Después de la segunda cristalización en metiletilcetona se obtuvo 63% de hidrocloreto de solifenacina, que contenía 0,4% de hidrocloreto de carboxilato de (1R)-(3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il 3,4-dihidro-1-fenil-2(1H)-isoquinolina, 0,18% de hidrocloreto de carboxilato de (1S)-(3S)-1-azabicyclo [2.2.2] oct-3-il 3,4-dihidro-1-fenil-2(1H)-isoquinolina y 0,3% de hidrocloreto de 1(S)-fenil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina.

Ejemplo 8:

A una solución de carboxilato de 1(S)-etil 1-fenil-1,2,3,4-tetrahidro-2-isoquinolina (36,7 mmol) en 250 ml de tolueno se añadió 3(R)-quinuclidol (44,3 mmol). Después de calentar a 90°C y de la completa disolución de ambas sustancias iniciales, se añadió a la mezcla terc-amilato de potasio (7,4 mmol) con agitación continua y la suspensión resultante. La mezcla azeotrópica tolueno - alcohol se eliminó gradualmente de la mezcla mediante destilación. La reacción concluyó después de 3 horas de ebullición, cuando la conversión alcanzó el 96% según GC. Se añadió agua (100 ml) a la mezcla y la mezcla se agitó durante 30 minutos a la temperatura del laboratorio. Después de la separación de la capa de tolueno en un separador, la capa acuosa se lavó con tolueno (2x 100 ml). A continuación los extractos orgánicos combinados fueron además extraídos con 150 ml de ácido clorhídrico diluido (6,1 mmol) y la capa de tolueno se lavó con agua (2x 50ml). A continuación, los extractos acuosos se alcalinizaron con carbonato potásico (10,9 mmol) y extraídos con tolueno (3x 100 ml). Los extractos orgánicos se lavaron con 100 ml de agua, 50 ml de solución salina, 50 ml de agua y se evaporaron en un evaporador rotativo al vacío, se obtuvieron 12,7 g de la base de solifenacina que contenía las siguientes impurezas (análisis CE). 3,2% de carboxilato de (1R)-(3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il 3,4-dihidro-1-fenil-2(1H)-isoquinolina, 1,1% de carboxilato de (1S)-(3S)-1-azabicyclo [2.2.2] oct-3-il 3,4-dihidro-1-fenil-2(1H)-isoquinolina y 6,0% de 1(S)-fenil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina.

Ejemplo 9:

La mitad de la base de solifenacina preparada según el procedimiento 8 se disolvió en 50 ml de una mezcla (1:1) metanol: 2-propanol, un equivalente de ácido L-tartárico se añadió a una mezcla (1:1) metanol: 2-propanol y la mezcla se dejó cristalizar libremente a temperatura ambiente. Después, succionando y lavando, se obtuvo 79% de tartrato ácido de solifenacina, que contenía 1,1% de tartrato ácido de carboxilato de (1R)-(3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il 3,4-dihidro-1-fenil-2(1H)-isoquinolina, 0,6% de tartrato ácido de carboxilato de (1S)-(3S)-1-azabicyclo [2.2.2] oct-3-il 3,4-dihidro-1-fenil-2(1H)-isoquinolina y nada de 1(S)-fenil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina. Cristalizando el producto de la mezcla (3:4) metanol: 2-propanol se obtuvo 94% de tartrato ácido de solifenacina, que contenía 0,6% de tartrato ácido de carboxilato de (1R)-(3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il 3,4-dihidro-1-fenil-2(1H)-isoquinolina y 0,4% de tartrato ácido de carboxilato de (1S)-(3S)-1-azabicyclo [2.2.2] oct-3-il 3,4-dihidro-1-fenil-2(1H)-isoquinolina. Después de la segunda cristalización en etanol se obtuvo 89% de tartrato ácido de solifenacina, que no contenía ninguna impureza detectable. El producto se caracterizó mediante los siguientes procedimientos analíticos: rayos X, infrarrojos, espectroscopías IR y CP-MAS ¹³C-RMN y DSC.

Ejemplo 10:

La otra mitad de la base de solifenacina preparada según el procedimiento 8 se disolvió en 15 ml de 2-propanol, se añadió un equivalente de ácido succínico en 55 ml de 2-propanol y la mezcla se dejó cristalizar libremente a temperatura ambiente. Después, succionando y lavando, se obtuvo 66% de succinato de solifenacina, que contenía 1,0% de succinato de carboxilato de (1R)-(3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il 3,4-dihidro-1-fenil-2(1H)-isoquinolina, 0,7% de succinato de carboxilato de (1S)-(3S)-1-azabicyclo [2.2.2] oct-3-il 3,4-dihidro-1-fenil-2(1H)-isoquinolina y 0,3% de 1(S)-fenil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina. Cristalizando el producto en 2-propanol se obtuvo 86% de succinato de solifenacina que contenía 0,41% de succinato de carboxilato de (1R)-(3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il 3,4-dihidro-1-fenil-2(1H)-isoquinolina, 0,35% de succinato de carboxilato de (1S)-(3S)-1-azabicyclo [2.2.2] oct-3-il 3,4-dihidro-1-fenil-2(1H)-isoquinolina y 0,1% de 1(S)-fenil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina. Después de la segunda cristalización en 2-propanol se obtuvo 89% de succinato de solifenacina, que contenía 0,17% de succinato de carboxilato de (1R)-(3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il 3,4-dihidro-1-fenil-2(1H)-isoquinolina y 0,33% de succinato de carboxilato de (1S)-(3S)-1-azabicyclo [2.2.2] oct-3-il 3,4-dihidro-1-fenil-2(1H)-isoquinolina y 0,07% de 1(S)-fenil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Procedimiento de preparación de carboxilato de (1S)-(3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il 3,4-dihidro-1-fenil-2(1H)-isoquinolina (solifenacina) o sus sales farmacéuticamente aceptables con elevada pureza óptica, **caracterizado porque** la base de solifenacina en bruto se convierte a tartrato ácido, que a continuación se convierte opcionalmente a otra sal farmacéuticamente aceptable o la base de solifenacina.
- 10 2. Procedimiento, según la reivindicación 1, **caracterizado porque** la base de solifenacina se convierte en tartrato ácido mediante la acción de ácido L-tartárico y posteriormente se aísla el tartrato ácido de solifenacina cristalino.
- 15 3. Procedimiento, según la reivindicación 2, **caracterizado porque** el tartrato ácido de solifenacina es recristalizado adicionalmente a partir de un disolvente polar o una mezcla de disolventes polares, preferentemente del grupo de alcoholes C₁-C₄ o sus combinaciones con agua.
- 20 4. Procedimiento, según las reivindicaciones 2 y 3, **caracterizado porque** la base de solifenacina en bruto se prepara mediante la reacción de carboxilato de (1S)-alquil 1-fenil-1,2,3,4-tetrahidro-2-isoquinolina, en la que alquil se refiere a un alquilo primario C₁-C₄, con 3-(R)-quinuclidol en el medio de una base no nucleofílica.
- 25 5. Procedimiento, según la reivindicación 4, **caracterizado porque** se utiliza una base no nucleofílica del grupo de los alcoholatos o aminas con impedimento estérico, o compuestos de litio, o fosfacenos.
6. Procedimiento, según la reivindicación 5, **caracterizado porque** se utiliza terc-butanolate de potasio, sodio o litio.
7. Procedimiento, según la reivindicación 5, **caracterizado porque** se utiliza terc-amilato de potasio o sodio.
8. Sal cristalina de tartrato ácido de solifenacina.
- 30 9. Sal cristalina, según la reivindicación 8, **caracterizada porque** el espectro de rayos X registra señales típicas en: 3,9, 11,6, 12,1, 13,9, 17,8, 19,5 y 24,5 ± 0,2 grados 2θ.
- 35 10. Sal cristalina, según la reivindicación 8, **caracterizada porque** el DSC registra una endoterma con el pico a 200,0°C a la velocidad de calentamiento de 10°C/min.
11. Sal cristalina, según la reivindicación 8, **caracterizada por** las señales a 11,2, 19,6, 24,7, 27,1, 38,1, 45,8, 47,4, 52,9, 56,4, 70,1, 73,7, 75,3, 125,7, 127,9, 128,8, 133,7, 137,2, 145,2, 154,6, 177,0 ppm en el espectro CP/ ¹³C RMN MAS.

Figura 1.

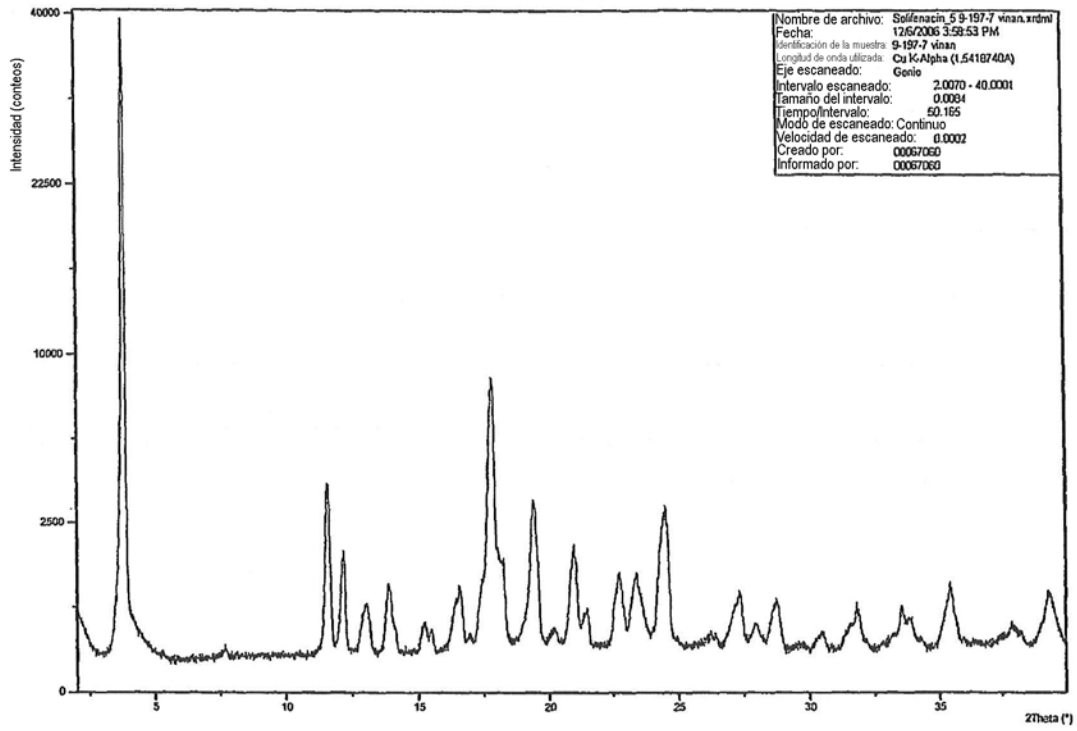


Figura 2.

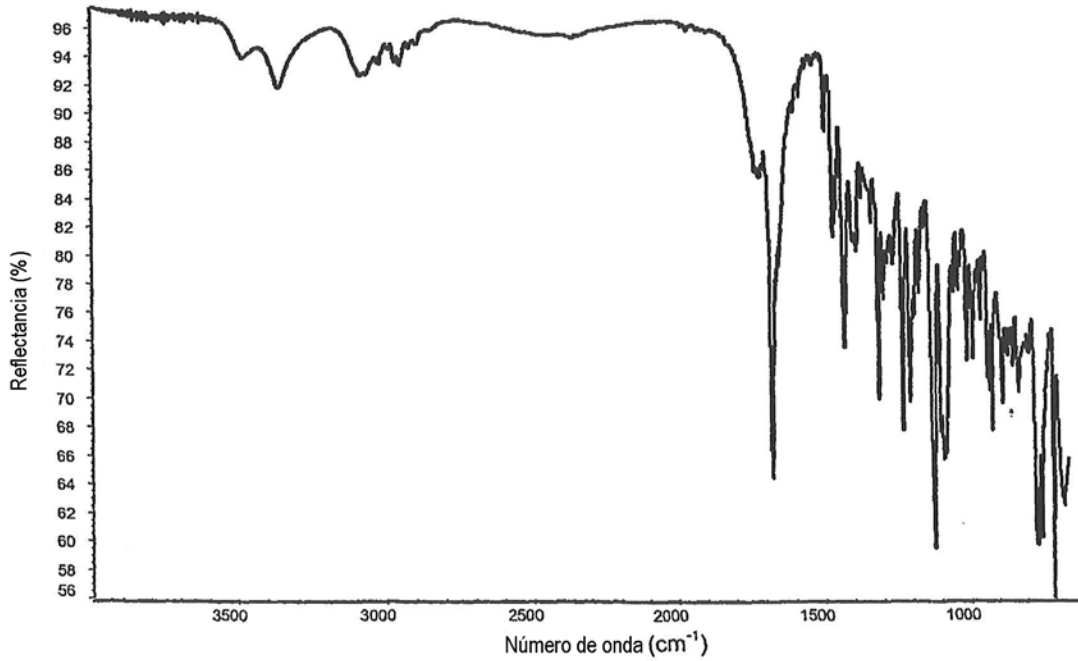


Figura 3.

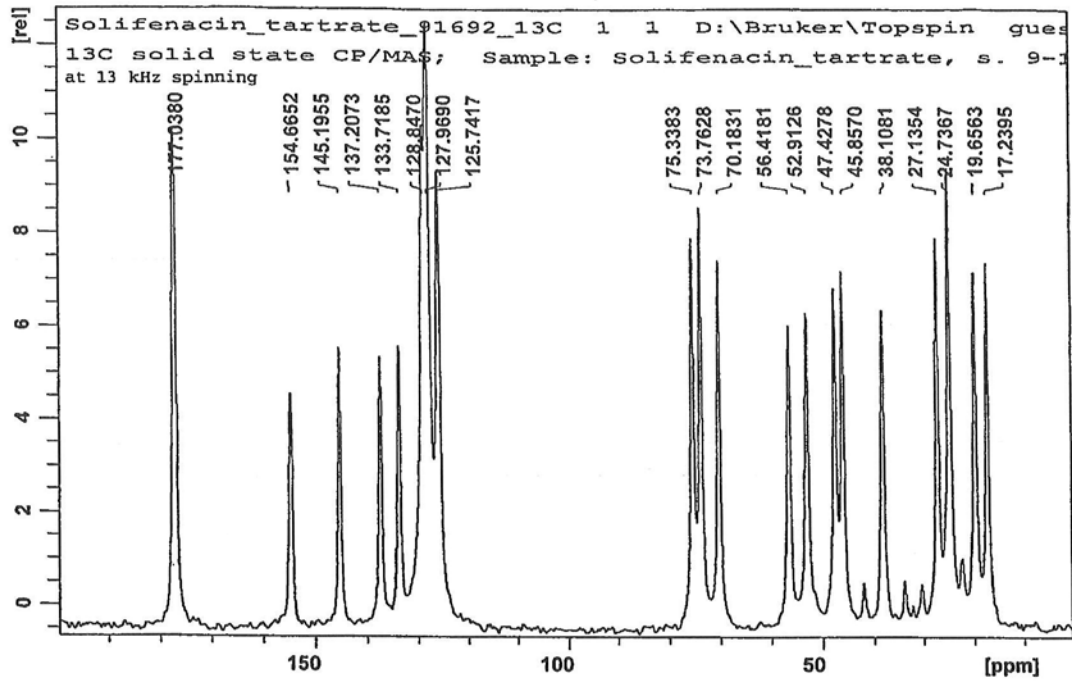


Figura 4.

