

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 385 892**

51 Int. Cl.:
C07D 453/02 (2006.01)
A61K 31/4725 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **05734743 .7**
96 Fecha de presentación: **25.04.2005**
97 Número de publicación de la solicitud: **1757604**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **28.02.2007**

54 Título: **Proceso para producir solifenacina o su sal**

30 Prioridad:
28.04.2004 JP 2004133283

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
02.08.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
02.08.2012

73 Titular/es:
ASTELLAS PHARMA INC.
3-11, NIHONBASHI-HONCHO 2-CHOME, CHUO-
KU
TOKYO 103-8411, JP

72 Inventor/es:
INAKOSHI, Masatoshi y
ISHII, Yusuke

74 Agente/Representante:
Ungría López, Javier

ES 2 385 892 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

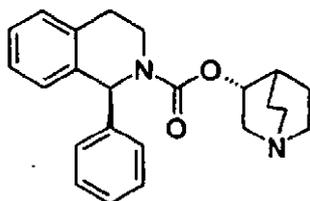
Proceso para producir solifenacina o su sal

5 **Campo técnico**

Esta invención se refiere a un nuevo método para producir solifenacina, o una sal de la misma, que es útil como una medicina, particularmente un antagonista del receptor M₃ de muscarina, más ilustrativamente un agente terapéutico y/o un agente preventivo, por ejemplo un agente terapéutico o similar para una enfermedad de los órganos urinarios tales como poliuria, incontinencia urinaria o similares, además de vejiga hiperactiva.

10 **Antecedentes técnicos**

El nombre químico de la solifenacina es (3R)-quinuclidin-3-il éster del ácido (1S)-1-fenil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-carboxílico, y tiene la siguiente estructura química.

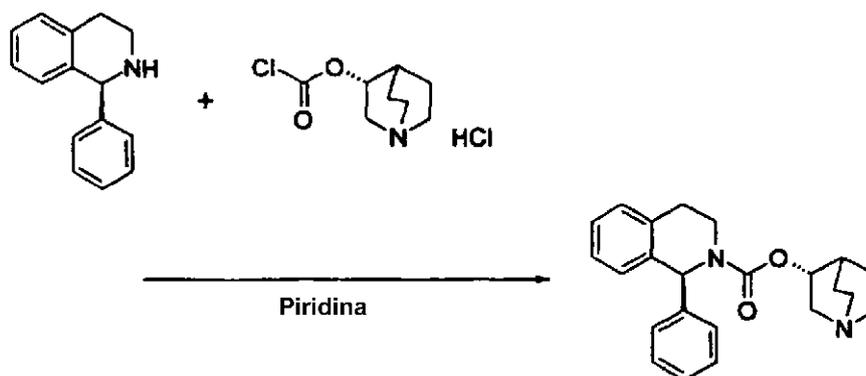


La solifenacina, o una sal de la misma, es un compuesto conocido como antagonista del receptor M₃ de muscarina (Referencia de Patente 1, Referencia que no es patente 1, Referencia que no es patente 2, Referencia que no es patente 3) y está en el mercado como un agente terapéutico para poliuria e incontinencia urinaria, además de vejiga hiperactiva. Además, también se ha informado de su utilidad para cistitis intestinal (Referencia de Patente 2), alivio de tensión del músculo ciliar (Referencia de Patente 3), síndrome de intestino irritable (Referencia que no es Patente 4) y similares.

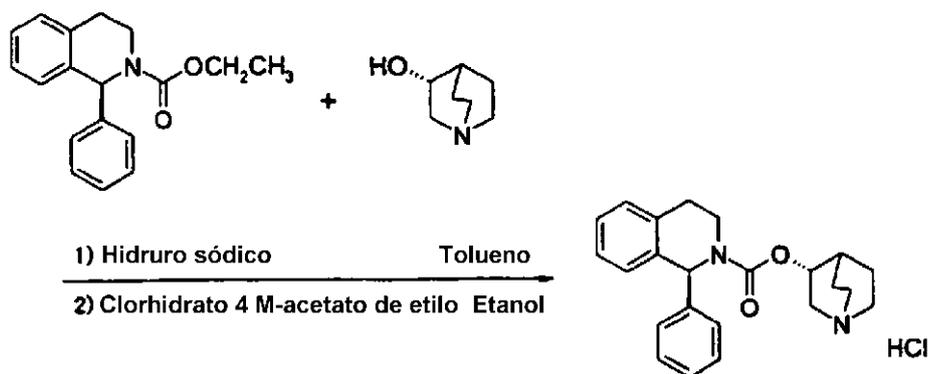
Respecto a solifenacina, o una sal de la misma, se conocen específicamente el siguiente método de producción X y método de producción Y (Referencia de Patente 1)

(a) Método de producción X

30

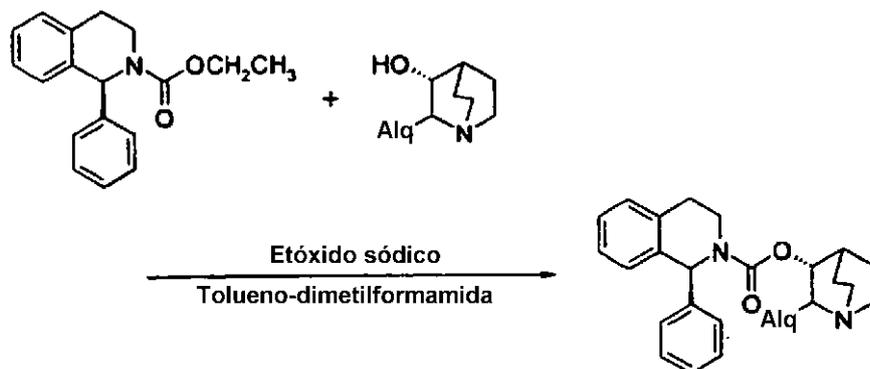


(b) Método de producción Y



Además, el siguiente método de producción se conoce como un método para producir compuestos que tienen estructuras similares, pero que no hay un caso en el que este método de producción se aplique a la producción de solifenacina (Referencia de Patente 4).

(c) Método de producción Z



[En la fórmula Alq representa metilo o etilo].

Referencia de Patente 1: Publicación Internacional WO 96/20194

Referencia de Patente 2: Publicación Internacional WO 2003/6019

Referencia de Patente 3: JP-A-2002-104968

Referencia de Patente 4: JP-A-2003-267977

Referencia que no es Patente 1: Current Opinion in Central & Peripheral Nervous System Investigational Drugs, 2000, vol. 2, N° 3, pág. 321 - 325

Referencia que no es Patente 2: Drugs of the Future, 1999, vol. 24, N° 8, pág. 871 - 874

Referencia que no es Patente 3: Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology, 2002, vol. 366, N° 2, pág. 97-103

Referencia que no es Patente 4: Japanese Journal of Pharmacology, 2001, vol. 86, N° 3, pág. 281 - 288

Descripción de la invención

Problemas que la invención debe resolver

Sin embargo, como se describe posteriormente, había diversos problemas respecto al método de producción X y el método de producción Y de solifenacina, o una sal de la misma, de manera que la preocupación se había dirigido hacia el desarrollo de un método para producir solifenacina, o una sal de la misma, que sea más eficaz desde el punto de vista de producción industrial.

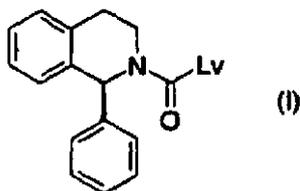
Medios para resolver los problemas

Los presentes inventores han realizado estudios intensivos sobre un nuevo método para producir solifenacina, o una sal de la misma, y encontraron como resultado que la solifenacina, o una sal de la misma, puede producirse eficazmente por el método de producción mostrado a continuación, dando como resultado de esta manera la consecución de la invención.

Es decir, de acuerdo con la invención, se proporciona un nuevo método para producir solifenacina, o una sal de la misma, mostrado a continuación.

Dicho método comprende permitir que un compuesto representado por una fórmula (I)

5

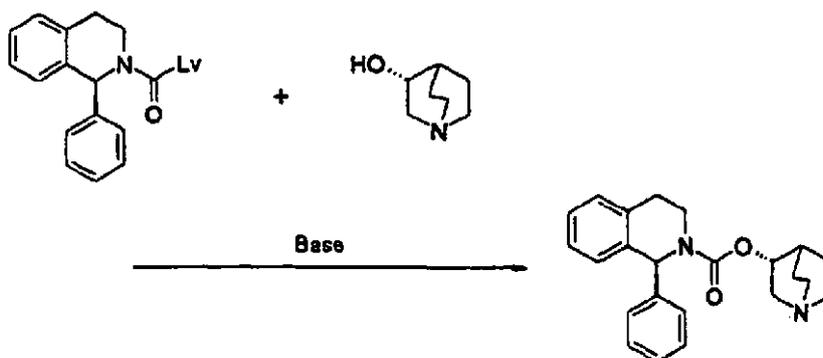


[en la fórmula, Lv representa 1H-imidazol-1-ilo] y (R)-quinuclidin-3-ol experimenten condensación.

10

Efecto de la invención

(1) Método de producción 1



15

[En la fórmula, Lv representa 1H-imidazol-1-ilo].

Este método de producción es un método para producir solifenacina, que usa (S)-2-(1H-imidazol-1-ilcarbonil)-1-fenil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina en lugar del éster etílico del ácido (S)-1-fenil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-carboxílico usado en el método de producción Y mencionado anteriormente como el material de partida.

20

Puesto que el carboxilato de etilo se usa como material de partida en el método de producción Y, el etanol (EtOH) se produce como subproducto, y el EtOH producido como subproducto lanza un ataque nucleófilo contra la sustancia pretendida solifenacina en presencia de una base. Por tanto, es necesario realizar la reacción mientras se retira EtOH del sistema de reacción, por ejemplo mediante el azeótropo de tolueno o similar, de manera que el control de la reacción, particularmente el control de la cantidad evaporada de disolvente por destilación es esencial, pero este control es muy difícil de efectuar. Sin embargo, de acuerdo con este método de producción, imidazol se produce como subproducto, aunque estos compuestos producidos como subproductos no lanzan un ataque nucleófilo contra la sustancia pretendida solifenacina en presencia de una base, y el control de la reacción no es necesario.

25

Además, cuando el método de producción Y se compara en un cierto grado de similitud de escala con un método que usa (S)-2-(1H-imidazol-1-ilcarbonil)-1-fenil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina, se encontró que el método de producción Y requiere aproximadamente 8 horas de tiempo de reacción y, lo que es más, queda de aproximadamente el 5 al 15% del material de partida de éster etílico del ácido (S)-1-fenil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-carboxílico, mientras que el tiempo de reacción de este método de producción puede acortarse en un factor de aproximadamente 3 horas y, lo que es más, solo queda aproximadamente el 0,3% del material de partida (S)-2-(1H-imidazol-1-ilcarbonil)-1-fenil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina. Además, aunque la solifenacina existe en cuatro formas de isómeros ópticos debido a la presencia de 2 centros asimétricos, la producción de isómeros ópticos indeseados era de aproximadamente el 7% por el método de producción Y, pero la producción de isómeros ópticos indeseados era de aproximadamente el 1% o menor por el presente método de producción.

40

Por consiguiente, este método de producción es un método de producción superior en comparación con el método de producción Y desde los puntos de vista de (i) el control de la reacción es fácil porque no es necesario retirar los subproductos de reacción del sistema de reacción, (ii) el tiempo de reacción puede acortarse drásticamente, (iii) el material de partida que queda después de completarse la reacción puede reducirse drásticamente y (iv) la formación de isómeros ópticos no deseados por la reacción secundaria puede reducirse drásticamente.

45

Breve descripción de la invención

La Figura 1 es un diagrama en el que la composición respecto al compuesto A, compuesto B y compuesto C de la solifenacina obtenida en el Ejemplo de Referencia 1 se midió por HPLC. El pico de aproximadamente 33,3 minutos en el tiempo de retención muestra solifenacina y los picos de aproximadamente 15,6 minutos, aproximadamente 19,8 minutos y aproximadamente 16,9 minutos en el tiempo de retención, respectivamente, muestran el compuesto A, compuesto B y compuesto C.

La Figura 2 es un diagrama en el que la composición respecto al compuesto A, compuestos B y compuesto C de la solución en EtOAc que contiene solifenacina obtenida en el Ejemplo de Referencia 2 se midió por HPLC. El pico de aproximadamente 32,5 minutos de tiempo de retención muestra solifenacina, y los picos de aproximadamente 17,9 minutos, aproximadamente 21,5 minutos y aproximadamente 19,1 minutos en el tiempo de retención, respectivamente, muestran el compuesto A, compuesto B y compuesto C.

La Figura 3 es un diagrama en el que la composición respecto al compuesto A, compuestos B y compuesto C de la solifenacina, antes de la formación de sal con ácido succínico, obtenida en el Ejemplo 1A, se midió por HPLC. El pico de aproximadamente 32,4 minutos en el tiempo de retención muestra solifenacina, y los picos de aproximadamente 17,4 minutos y aproximadamente 21,0 minutos en el tiempo de retención, respectivamente, muestran el compuesto A y el compuesto B.

Mejor modo para realizar la invención

A continuación se describe adicionalmente la invención.

El término "alquilo inferior", como se usa en este documento, significa un alquilo C₁₋₆ de cadena lineal o cadena ramificada, y sus ejemplos ilustrativos incluyen metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, hexilo, isopropilo, terc-butilo y similares.

Por consiguiente, metilo, etilo, n-propilo, n-butilo, 2-metilopropan-1-ilo y similares pueden citarse como ejemplos ilustrativos del "alquilo inferior primario" e isopropilo, butan-2-ilo, pentan-3-ilo, terc-butilo, 2-metilobutan-2-ilo, 3-metilopentan-3-ilo y similares pueden citarse como ejemplos ilustrativos del "alquilo inferior secundario" o "alquilo inferior terciario".

Además, el "alcóxido inferior" es un -O-alquilo inferior que corresponde al alquilo inferior mencionado anteriormente. Por consiguiente, metoxi, etoxi, n-propoxi, n-butoxi, 2-metilopropan-1-iloxi y similares pueden citarse como ejemplos ilustrativos del "alcoxi inferior primario" y 2-propoxi, butan-2-iloxi, pentan-3-iloxi, terc-butoxi, 2-metilobutan-2-iloxi, 3-metil-pentan-3-iloxi y similares pueden citarse como ejemplos ilustrativos del "alcóxido inferior secundario o alcóxido inferior terciario".

El grupo sustituyente aceptable de R¹ y R² puede ser cualquier grupo que sea generalmente aceptable para ser sustituido en el alquilo inferior, y fenilo y similares pueden citarse ilustrativamente. En relación con esto, el "alquilo inferior primario", teniendo su átomo de carbono un brazo de unión, está sustituido con al menos 2 átomos de hidrógeno.

El "alcóxido inferior de metal alcalino" es una sal de un alcohol que corresponde al alquilo inferior mencionado anteriormente con un metal alcalino, y litio, sodio, potasio y similares pueden ejemplificarse como el metal alcalino, de los cuales se prefieren sodio y potasio. Como el "alcóxido inferior de metal alcalino", metóxido sódico, etóxido sódico, propóxido sódico, isopropóxido sódico, butóxido sódico, terc-butóxido sódico, bencilóxido sódico, metóxido potásico, etóxido potásico, terc-butóxido potásico y similares pueden ejemplificarse ilustrativamente. En relación con esto, respecto al alcóxido inferior de metal alcalino a usar en la producción, es deseable usar un alcóxido inferior de metal alcalino que corresponda al grupo -O-alquilo inferior existente en la molécula del material de partida.

La "base" puede ser cualquier base que sea suficiente para que el grupo hidroxilo de quinuclidinol o el grupo amino de tetrahidroisoquinolina realicen el ataque nucleófilo, y sus ejemplos ilustrativos incluyen un alcóxido inferior de metal alcalino; hidróxido sódico, hidróxido potásico o un hidróxido similar; hidruro sódico, hidruro potásico, hidruro de litio o un hidruro similar; trietilamina, diisopropiletilamina o una amina terciaria similar; diisopropilamido de litio, hexametildisilazida de potasio, hexametildisilazida de sodio, butil litio o un reactivo de metal alcalino similar; o similares, y la producción puede realizarse también añadiendo 4-(N,N-dimetilamino)piridina o un catalizador similar.

La "sal del mismo" o "solifenacina, o una sal de la misma" puede ser cualquier sal de solifenacina con un ácido farmacológicamente aceptable e, ilustrativamente, puede ejemplificarse una sal de adición de ácidos con ácido clorhídrico, ácido sulfúrico o una sal inorgánica similar; o con ácido succínico, ácido acético, ácido oxálico, ácido malónico o un ácido orgánico similar. Como la "solifenacina, o una sal de la misma" se prefiere solifenacina o succinato de solifenacina.

También, la expresión "contenido porcentual" como se usa en este documento representa la proporción de área de

5 cada sustancia medida por un análisis de HPLC cuando la solifenacina, o una sal de la misma, se define como 100%, y su contenido porcentual se mide por análisis de HPLC en las condiciones mostradas en los ejemplos que se describen posteriormente o en condiciones proporcionales a las mismas. En relación con esto, cada una de las sustancias se detecta como una sustancia básica resultante de la retirada de la sal de adición. Además, la invención incluye también un método de producción y una composición que usa un compuesto, denominado compuesto marcado, en el que los átomos que constituyen la solifenacina, un material de partida de la misma y/o el derivado de solifenacina representado por (I) mencionado anteriormente, están parcial o totalmente reemplazados por un radioisótopo.

10 El método de producción 1 es un método para producir solifenacina, en el que se permite que (S)-2-(1H-imidazol-1-ilcarbonil)-1-fenil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina reaccione con (R)-quinuclidin-3-ol en presencia de una base.

15 La reacción puede realizarse en un disolvente inerte para la reacción, tal como benceno, tolueno, xileno, mesitileno e hidrocarburos aromáticos similares; éter dietílico, éter diisopropílico, tetrahidrofurano, dioxanos, dimetoxietano y éteres similares; diclorometano, 1,2-dicloroetano, cloroformo e hidrocarburos halogenados similares; N,N-dimetilformamida (DMF), N,N-dimetilacetamida, N-metilpirrolidona, dimetil sulfóxido y disolventes polares apróticos similares; y similares o una mezcla de los mismos, usando cantidades equimolares de dichos materiales de partida o uno de ellos en una cantidad en exceso, y de temperatura de refrigeración a temperatura ambiente, de temperatura ambiente a calentamiento o de calentamiento a reflujo, y es deseable realizarlo con calentamiento hasta reflujo. La base puede usarse en una cantidad de equivalente a exceso, y es deseable realizar la reacción usando hidruro, preferentemente hidruro sódico.

20 Además, la (S)-2-(1H-imidazol-1-ilcarbonil)-1-fenil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina, puede producirse realizando la condensación de (S)-1-fenil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina con 1,1'-carbonildiimidazol o con 1-metil-imidazol, fosgeno o un derivado de fosgeno de acuerdo con un método habitual.

Ejemplos

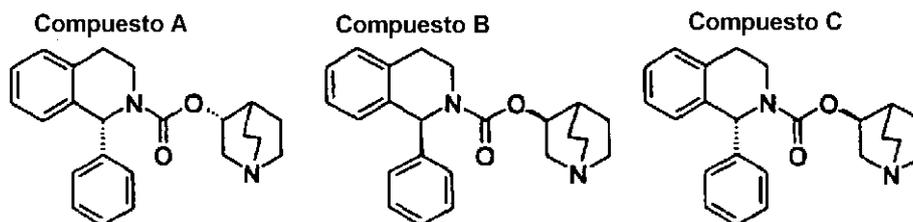
30 A continuación se describe ilustrativamente la invención basándose en Ejemplos, aunque la invención no se restringe a estos Ejemplos.

Ejemplo de Referencia 1

35 Una mezcla de 8 litros de agua y 3,17 kg de carbonato potásico se añaden a una mezcla de 4,00 kg de (S)-1-fenil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina y 40 litros de tolueno, y 2,49 kg de cloroformiato de etilo se añadieron gota a gota a la misma y se agitaron durante 2 horas. Una porción de 20 litros de agua se añadió a esta solución de reacción, la fase acuosa se separó y la fase orgánica se lavó con 20 litros de agua. Después de la evaporación del disolvente a presión reducida, 43,7 litros de tolueno y 4,9 litros de DMF se añadieron a la misma, y 2,64 kg de (R)-quinuclidin-3-ol y 0,188 kg de hidruro sódico se añadieron a la misma a temperatura ambiente y se calentaron durante 8 horas mientras se evaporaba el disolvente. Una porción de 49 litros de tolueno y 25 litros de agua se añadieron a esta mezcla de reacción que posteriormente se enfrió a temperatura ambiente, y después la fase acuosa se separó y la fase orgánica se lavó con 25 litros de agua. Esta fase orgánica se extrajo después con 49 litros de ácido clorhídrico al 4%, la fase acuosa obtenida de esta manera se mezcló con 5,8 kg de carbonato potásico y se extrajo con EtOAc, y la fase orgánica se concentró a presión reducida para obtener 5,32 kg de (3R)-quinuclidin-3-il éster del ácido (1S)-1-fenil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-carboxílico (que se denominará "solifenacina" en lo sucesivo en este documento).

50 El contenido de isómero óptico de la solifenacina obtenida en el Ejemplo de Referencia 1 se muestra en la Tabla 1 como el contenido porcentual cuando la solifenacina se define como el 100%. También, los datos medidos de la determinación de la composición respecto al compuesto A, compuesto B y compuesto C como isómeros ópticos de la solifenacina obtenida en el Ejemplo de Referencia 1 se muestran en la Figura 1.

En relación con esto, el compuesto A, compuesto B y compuesto C tienen las siguientes estructuras.



En relación con esto, la determinación del compuesto A, compuesto B y compuesto C se realizó mediante el

siguiente método.

Una porción de 0,25 g de la composición obtenida se disolvió en un líquido mixto de hexano/2-propanol (1:1) y el volumen total se ajustó a 100 ml para usarlo como una solución de muestra. El líquido mixto de hexano/2-propanol (1:1) se añadió a 1 ml de esta solución de muestra, y el volumen total se ajustó a 100 ml para usarlo como una solución patrón. Una porción de 10 µl de cada solución de muestra y solución patrón se ensayó por cromatografía de líquidos en las siguientes condiciones, las áreas de pico respectivas de las soluciones respectivas se midieron por un método de integración automático y la cantidad de impurezas se calculó mediante la siguiente ecuación.

$$\text{Contenido porcentual de impurezas respectivas (\%)} = \text{ATi/AS}$$

[En la fórmula, ATi representa áreas de pico de las impurezas respectivas de la solución de muestra y AS representa área de pico de solifenacina de la solución patrón].

<Condiciones de ensayo>

Detector: absorciómetro de ultravioleta (longitud de onda de medición: 220 nm)

Columna: CHIRALPAK AD-H (250 mm x 4,6 mm de DI, mfd. de Daicel Chemical)

Temperatura de la columna: 20 °C

Fase móvil: líquido mixto hexano/2-propanol/dietilamina (800:200:1)

Caudal: ajustado de manera que el tiempo de retención de la solifenacina sea de aproximadamente 35 minutos (aproximadamente 1 ml/min)

Ejemplo de Referencia 2

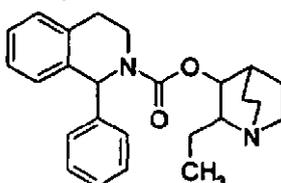
Una mezcla de 360 litros de agua y 83,2 kg de carbonato potásico se añadió a una mezcla de 120 kg de (S)-1-fenil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina y 600 litros de tolueno y, después de enfriar a 10 °C, 65,3 kg de clorofornato de etilo se añadieron gota a gota a la misma y se agitaron a 25 °C durante 2 horas. La fase acuosa se separó y la fase orgánica se lavó con 360 litros de agua. Después de la evaporación de 290 litros del disolvente a presión reducida, 1320 litros de tolueno y 81 litros de DMF se añadieron a la misma y 87,5 kg de (R)-quinuclidin-3-ol y 7,8 kg de etóxido sódico se añadieron a la misma a temperatura ambiente y se calentaron durante 8 horas mientras se evaporaba el disolvente. Una porción de 480 litros de tolueno y 400 litros de agua se añadió a esta solución de reacción que posteriormente se enfrió a temperatura ambiente y, después, la fase acuosa se separó y la fase orgánica se lavó con 400 litros de agua. Esta fase orgánica se extrajo después con 77,4 kg de ácido clorhídrico concentrado y 440 litros de agua, la fase acuosa obtenida de esta manera se mezcló con una mezcla de 126,8 kg de carbonato potásico y 320 litros de agua y se extrajo con 810 litros de EtOAc. Esta fase orgánica se lavó con 160 litros de agua y después se mezcló con 160 litros de EtOH y 240 litros de EtOAc. Una porción de 820 litros del disolvente de esta solución se evaporó por destilación atmosférica para obtener 257,8 kg de una solución de EtOAc que contenía solifenacina.

El contenido de isómero óptico de solifenacina de la solución de EtOAc que contenía solifenacina obtenida en el Ejemplo de Referencia 2 se muestra en la Tabla 1 como el contenido porcentual cuando la solifenacina se define como el 100%. También, los datos medidos de la determinación de la composición respecto al compuesto A, compuesto B y compuesto C como isómeros ópticos de la solifenacina de la solución de EtOAc que contiene solifenacina obtenida en el Ejemplo de Referencia 2 se muestran en la Figura 2.

El contenido de compuesto D de la solifenacina obtenida en el Ejemplo de Referencia 2 se muestra en la Tabla 2 como el contenido porcentual cuando la solifenacina se define como el 100%.

En relación con esto, el compuesto D tiene la siguiente estructura.

Compuesto D



En relación con esto, la determinación del compuesto D se realizó por el siguiente método.

Una porción de 0,05 g de la composición obtenida en el Ejemplo de Referencia 2 mencionado anteriormente se disolvió en un líquido preparado añadiendo 300 ml de acetonitrilo a 700 ml de un líquido que se había preparado disolviendo 8,7 g de hidrogenofosfato dipotásico en 1000 ml de agua y se ajustó a pH 6,0 añadiendo ácido fosfórico (que se denominará líquido P en lo sucesivo en este documento), y el volumen total se ajustó a 100 ml para usarlo como una solución de muestra.

El líquido P se añadió a 1 ml de esta solución de muestra, y el volumen total se ajustó a 100 ml para usarlo como una solución patrón. Una porción de 10 µl de cada una de la solución de muestra y solución patrón se ensayó por cromatografía de líquidos en las siguientes condiciones, las áreas de pico respectivas de las soluciones respectivas se midieron mediante un método de integración automático y la cantidad de impurezas se calculó mediante la siguiente ecuación.

$$\text{Contenido porcentual de impurezas respectivas (\%)} = \text{ADTi/ADS}$$

[En la fórmula, ADTi representa áreas de pico de las impurezas respectivas de la solución de muestra y ADS representa área de pico de solifenacina de la solución patrón].

<Condiciones de ensayo>

Detector: absorciómetro de ultravioleta (longitud de onda de medición: 210 nm)

Columna: Develosil ODS-UG-5 (150 mm x 4,6 mm de DI, mfd. de Nomura Chemical) o una columna equivalente Temperatura de la columna: 40 °C

Fase móvil: un líquido preparado añadiendo 200 ml de acetonitrilo, 100 ml de 2-propanol y 50 ml de metanol a 650 ml de un líquido que se había preparado disolviendo 8,7 g de hidrogenofosfato dipotásico en 1000 ml de agua y ajustando a pH 6,0 añadiendo ácido fosfórico

Caudal: aproximadamente 1 ml/min

Ejemplo de Referencia 3

Una solución de solifenacina que contenía 2-metilquinulcidin-3-il éster del ácido 1-fenil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-carboxílico (que se denominará "compuesto E" en lo sucesivo en este documento) se obtuvo permitiendo que 9,0 g de éster metílico del ácido (S)-1-fenil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-carboxílico reaccionaran con 5,14 g de (R)-quinuclidin-3-ol durante 8 horas en una mezcla de 90 ml de tolueno y 4,5 ml de DMF en presencia de 0,36 g de metóxido sódico, mientras se evaporaban los disolventes.

El contenido del compuesto E de la solifenacina obtenida en el Ejemplo de Referencia 3 se muestra en la Tabla 2 como el contenido porcentual cuando la solifenacina se define como el 100%.

En relación con esto, la determinación del compuesto E se realizó por el siguiente método.

Una porción de 0,01 g de la composición obtenida en el Ejemplo de Referencia 3 mencionado anteriormente se disolvió en el líquido P, y el volumen total se ajustó a 10 ml para usarlo como una solución de muestra. Una porción de 10 µl de esta solución de muestra se ensayó por cromatografía de líquidos en las siguientes condiciones, y el área de pico se midió por un método de integración automática.

<Condiciones de ensayo>

Detector: absorciómetro de ultravioleta (longitud de onda de medición: 210 nm)

Columna: Develosil ODS-UG-5 (150 mm x 4,6 mm de DI, mfd. de Nomura Chemical)

Temperatura de la columna: 40 °C

Fase móvil: líquido P

Caudal: aproximadamente 1 ml/min

Ejemplo de Referencia 4

Una porción de 25,0 g de (S)-1-fenil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina y 24,5 g de carbonato de cloruro de bencilo se añadieron a una mezcla de 125 ml de tolueno, 19,8 g de carbonato potásico y 75 ml de agua y se agitaron a 20 °C durante 4 horas, en la fase orgánica se lavó con 75 ml de agua. La fase orgánica obtenida de esta manera se concentró a presión reducida, se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice y después se secó para obtener 38,0 g de éster bencílico del ácido (S)-1-fenil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-carboxílico (¹H-RMN (DMSO-d₆,

patrón interno tetrametilsilano): δ 2,73 - 2,83 (1H, m), 2,84 - 2,94 (1H, m), 3,31 - 3,41 (1H, m), 3,86 - 3,96 (1H, m), 5,12 (1H, d, J = 12,8 Hz), 5,18 (1H, d, J = 12,8 Hz), 6,28 (1H, s), 7,10 - 7,38 (14H, m), espectro de masas: $m/z = 344$ $[M + H]^+$ (FAB)).

5 En una mezcla de bencil alcóxido sódico preparado a partir de 0,19 g de alcohol bencilico y 0,04 g de sodio metálico con 15 ml de tolueno y 0,75 ml de DMF, 1,33 g de (R)-quinuclidin-3-ol se dejó reaccionar con 3,00 g de éster bencilico del ácido (S)-1-fenil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-carboxílico durante 8 horas mientras se evaporaban los disolventes, obteniendo de esta manera 1,38 g de 2-bencilquinuclidin-3-il éster del ácido 1-fenil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-carboxílico (que se denominará "compuesto F" en lo sucesivo en este documento).

10 El contenido del compuesto F de la solifenacina obtenida en el Ejemplo de Referencia 4 se muestra en la Tabla 2 como el contenido porcentual cuando la solifenacina se define como el 100%.

15 En relación con esto, la determinación del compuesto F se realizó por el siguiente método.

Una porción de 0,03 g de la composición obtenida en el Ejemplo de Referencia 4 mencionado anteriormente se mezcló con el líquido P y el volumen total se ajustó a 10 ml para usarlo como una solución de muestra. El líquido P se añadió a 1 ml de esta solución de muestra, y el volumen total se ajustó a 200 ml para usarlo como una solución patrón. Una porción de 20 μ l de la solución de muestra y solución patrón se ensayó por cromatografía de líquidos en las siguientes condiciones, las áreas de pico respectivas de las soluciones respectivas se midieron por un método de integración automático y la cantidad de impurezas se calculó mediante la siguiente ecuación.

$$\text{Contenido porcentual de impurezas respectivas (\%)} = \text{ATi/AS/2}$$

25 [En la fórmula, ATi representa áreas de pico de impurezas respectivas de la solución de muestra, y AS representa área de pico de solifenacina de la solución patrón].

<Condiciones de ensayo>

30 Detector: absorciómetro de ultravioleta (longitud de onda de medición: 210 nm)

Columna: Develosil ODS-A.A-302 (150 mm x 4,6 mm de DI, mfd. de YMC)

35 Temperatura de columna: 40 °C

Fase móvil: líquido P

Caudal: aproximadamente 1 ml/min

40 Ejemplo 1A

Una porción de 4,26 g de 1,1'-carbonildiimidazol se añadió a 5,00 g de (S)-1-fenil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina y 25 ml de tolueno y se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Añadiendo 25 ml de agua a la misma, la fase acuosa se separó, la fase orgánica se lavó con 25 ml de agua y el disolvente se evaporó a presión reducida. Una porción de 10 ml de tolueno se añadió al residuo. Esta solución se añadió gota a gota a temperatura ambiente a una solución preparada añadiendo 1,00 g de hidruro sódico a una mezcla de 3,65 g de (R)-quinuclidin-3-ol, 25 ml de tolueno y 5 ml de DMF y calentando a 100 °C, y 5 ml de tolueno se añadieron adicionalmente a la misma. Esta se calentó a 110 °C durante 3 horas, se enfrió y se mezcló con 25 ml de agua, y la fase acuosa se separó. Esta se lavó de nuevo con 25 ml de agua y la fase orgánica se extrajo con una mezcla de 3,25 g de ácido clorhídrico concentrado y 18 ml de agua. 34 ml de EtOAc y una mezcla de 5,28 g de carbonato potásico y 14 ml de agua se añadieron a la fase acuosa obtenida de esta manera, la fase orgánica obtenida de esta manera se lavó con 7 ml de agua y después el disolvente se evaporó a presión reducida para obtener solifenacina.

55 La solifenacina obtenida de esta manera se mezcló con 12 ml de EtOH, 28 ml de EtOAc y 2,74 g de ácido succínico, se calentó, se enfrió a 30 °C y después se calentó de nuevo a 50 °C. Esto se mantuvo a 50 °C durante 2 horas y después se enfrió a 0 °C gastando 5 horas, y los cristales precipitados se recogieron por filtración, y se lavaron dos veces con 8 ml de EtOAc y después se secaron a presión reducida para obtener 9,013 g de succinato de solifenacina.

60 El contenido de isómero óptico de la solifenacina antes de la formación de la sal con ácido succínico, obtenido del Ejemplo 1A, se muestra en la Tabla 1 como el contenido porcentual cuando la solifenacina se define como el 100%. También, los datos medidos de la determinación de la composición respecto al compuesto A, compuesto B y compuesto C de la solifenacina antes de la formación de la sal con ácido succínico, obtenidos en el Ejemplo 1A, se muestran en la Figura 3.

65

Ejemplo 1B (Referencia)

- 5 Una porción de 2,00 g de (S)-1-fenil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina y 0,48 g de trietilamina se disolvieron en 20 ml de tolueno, 1,42 g de trisfosgeno se añadieron gradualmente a la misma y ésta se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Una porción de 0,60 g de trietilamina se añadió adicionalmente a esta solución de reacción y se agitó durante una noche. Una porción de 10 ml de metanol y 20 ml de agua se añadieron a estas soluciones de reacción, y la fase acuosa se separó. La fase orgánica se lavó con 20 ml de agua y la fase orgánica obtenida de esta manera se concentró a presión reducida, obteniendo de esta manera una sustancia oleosa.
- 10 1,46 g de (R)-quinuclidin-3-ol se disolvieron en 15 ml de tolueno, 0,46 g de hidruro sódico se añadieron a la misma a reflujo, una solución preparada disolviendo la sustancia oleosa obtenida en el apartado anterior en 10 ml de tolueno se añadió gradualmente gota a gota a la misma y esto se calentó a reflujo durante una noche para confirmar que la solifenacina se había formado.

15

Tabla 1

	Ejemplo 1A	Ejemplo de Referencia 1	Ejemplo de Referencia 2
Compuesto A	0,07	7,35	4,51
Compuesto B	0,74	1,70	2,33
Compuesto C	ND	0,04	0,14

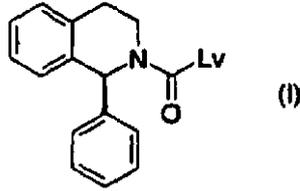
En relación con esto, "ND" en la tabla significa límite de detección o menor y muestra aproximadamente 0,005% o menor.

20

REIVINDICACIONES

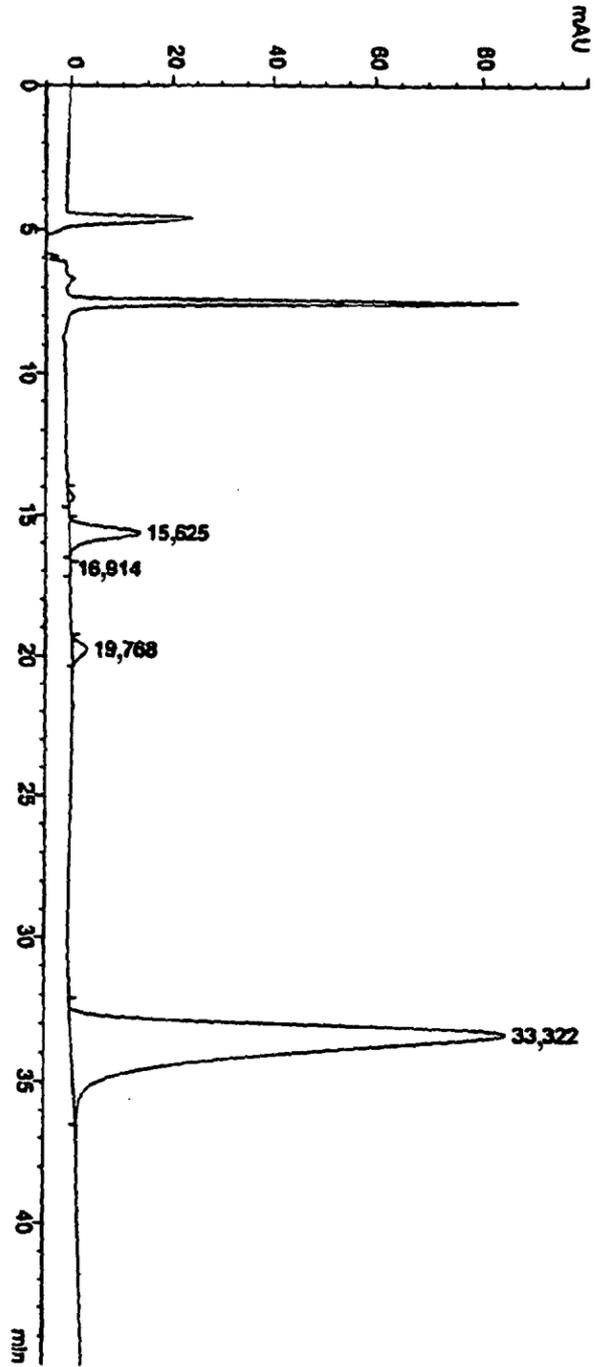
1. Un método para producir solifenacina, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, que comprende permitir que un compuesto representado por una fórmula (I)

5

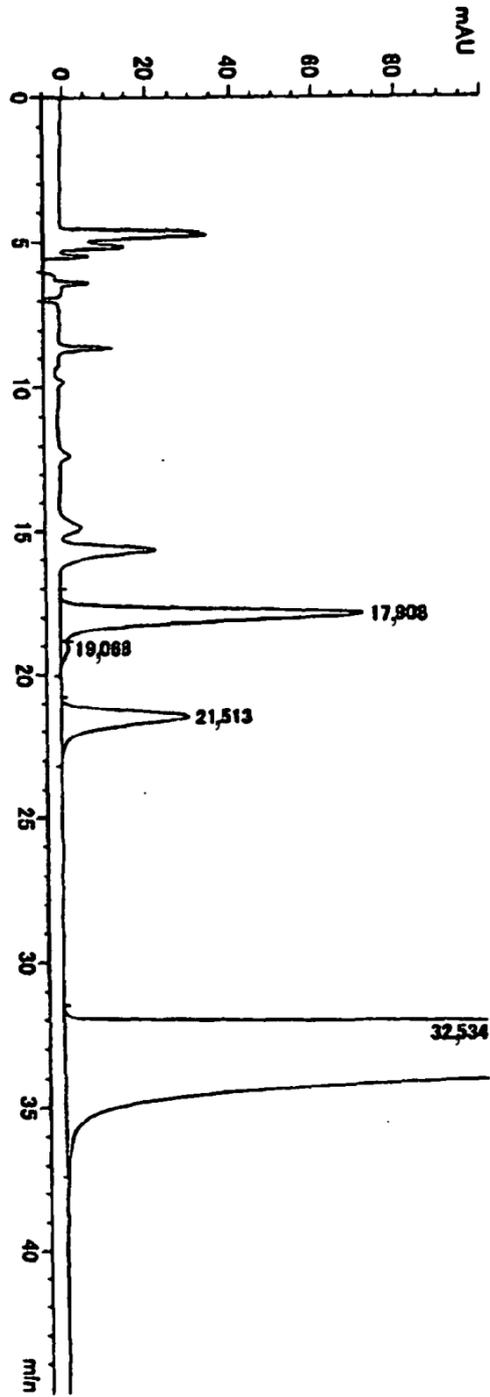


[en la fórmula, Lv representa 1H-imidazol-1-ilo] y (R)-quinuclidin-3-ol experimentan condensación.

[FIG. 1]



[FIG. 2]



[FIG. 3]

