

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 393 540**

51 Int. Cl.:

C07D 453/02 (2006.01)

A61K 31/4725 (2006.01)

C07B 57/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **10191324 .2**

96 Fecha de presentación: **25.04.2005**

97 Número de publicación de la solicitud: **2305676**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **06.04.2011**

54 Título: **Síntesis de monosuccinato de solifenacina**

30 Prioridad:

28.04.2004 JP 2004133283

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:

26.12.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:

26.12.2012

73 Titular/es:

ASTELLAS PHARMA INC. (100.0%)
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 2 393 540 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

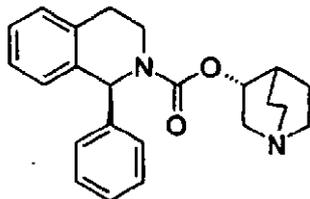
Síntesis de monosuccinato de solifenacina

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
10 tales como poliuria, incontinencia urinaria o similares, además de vejiga hiperactiva.

Antecedentes técnicos

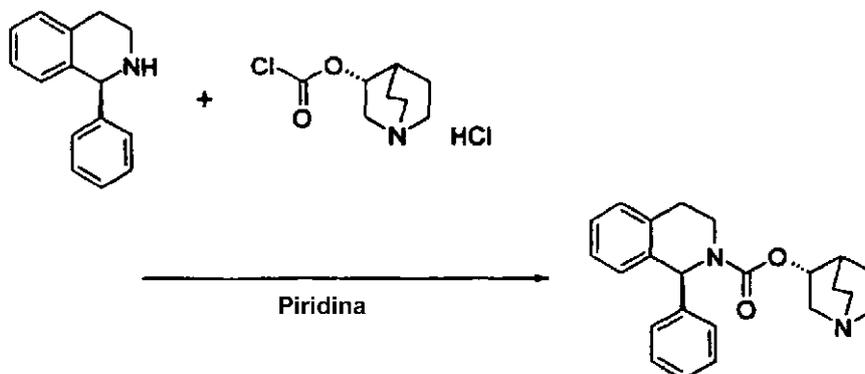
El nombre químico de la solifenacina es (3R)-quinuclidin-3-il éster del ácido (1S)-1-fenil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-carboxílico, y tiene la siguiente estructura química.
15



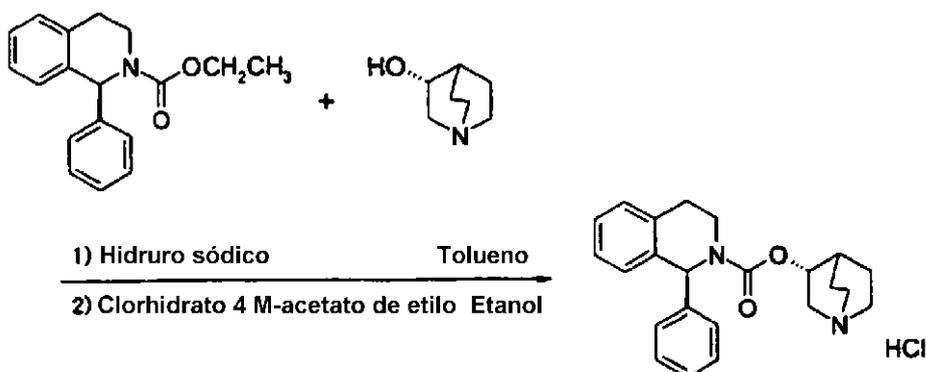
La solifenacina, o una sal de la misma, es un compuesto conocido como antagonista del receptor M₃ de muscarina (Referencia de Patente 1, Referencia que no es patente 1, Referencia que no es patente 2, Referencia que no es patente 3) y está en el mercado como un agente terapéutico para poliuria e incontinencia 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.
20

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)
25

(a) Método de producción X



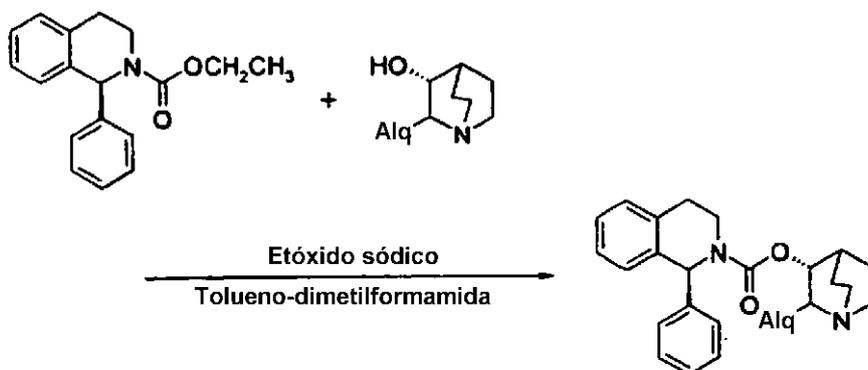
(b) Método de producción Y



30

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

5 (c) Método de producción Z



[En la fórmula Alq representa metilo o etilo].

- 10 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
- 15 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
- 20 Referencia que no es Patente 4: Japanese Journal of Pharmacology, 2001, vol. 86, N° 3, pág. 281 - 288

El documento EP1714965, según el Art. 54(3) EPC, desvela en su ejemplo de referencia 1 una síntesis estereoselectiva de solifenacina. El compuesto obtenido contiene un 4,51% del diastereoisómero (RR). Los ejemplos 2 y 3 desvelan un método para retirar el diastereoisómero (RR) en el que se añade ácido succínico a la solifenacina obtenida en el ejemplo de referencia 1.

Descripción de la invención

Problemas que la invención debe resolver

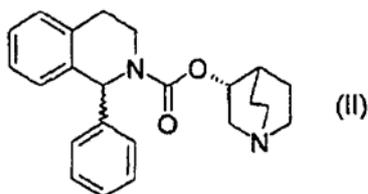
30 Sin embargo, como se describe posteriormente, había diversos problemas respecto al método de producción X y el método de producción Y de solifenacina, o una sal de la misma, de manera que la preocupación se había dirigido hacia el desarrollo de un método para producir solifenacina, o una sal de la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

Medios para resolver los problemas

40 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.

45 Dicho método es un método para producir succinato de solifenacina, que comprende permitir que el ácido succínico reaccione con un compuesto representado por una fórmula (II)

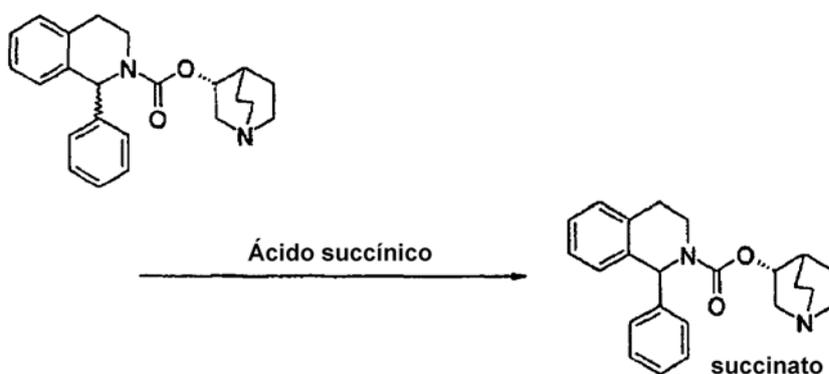


[en la fórmula, la estereoquímica de la posición 1 de la tetrahidroisoquinolina sustituida con fenilo es una mezcla de la forma (R) y la forma (S)], en la que el compuesto representado por la fórmula (II) es (3R)-quinuclidin-3-il éster del ácido (1RS)-1-fenil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-carboxílico.

5

Efecto de la invención

Método de producción



10

Este método es un método para producir succinato de solifenacina ópticamente activo usando una mezcla diastereomérica de (3R)-quinuclidin-3-il éster del ácido (1RS)-1-fenil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-carboxílico como el material y realizando resolución óptica acompañada de formación de sal con ácido succínico.

15 Convencionalmente, al realizar la producción de solifenacina, o una sal de la misma, se produce solifenacina ópticamente activa, o una sal de la misma, al producir solifenacina mediante el enlace de una unidad de 1-fenil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina ópticamente activa con una unidad de quinuclidin-3-ol, y aplicando una reacción de formación de sal a la solifenacina ópticamente activa según lo demande la ocasión.

20 Sin embargo, para producir la unidad de 1-fenil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina ópticamente activa a usar como un material de partida, era esencial emplear una operación tal como resolución óptica usando ácido tartárico, una reacción usando un catalizador asimétrico, una resolución usando una columna quiral o similares. Además, dicha operación, que resulta necesaria cuando se produce como una sustancia ópticamente activa, aumenta el número de etapas en el proceso de producción industrial y también se convierte en una causa de que la operación sea más compleja.

25 Por otro lado, de acuerdo con este método de producción, puede usarse una mezcla diastereomérica de tetrahidroisoquinolina en la posición 1 como el quinuclidin-3-il éster del ácido 1-fenil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-carboxílico antes de realizar una reacción de formación de sal, de manera que pueden omitirse etapas que son necesarias para producir la unidad de 1-fenil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina ópticamente activa, tal como formación de sal usando un ácido que tiene un centro asimétrico, resolución óptica y posterior desalación; la síntesis asimétrica usando un catalizador asimétrico caro; y/o la separación mediante una columna quiral; y similares. Es decir, de acuerdo con la invención, el número de etapas puede acortarse en el proceso de producción industrial de manera que el succinato de solifenacina puede producirse más eficazmente.

30 Además, es muy sorprendente que un solo isómero óptico deseado pueda separarse simplemente mediante una operación para formar una sal de una mezcla diastereomérica usando ácido succínico o ácidos o bases similares que no tienen un centro asimétrico.

35

Por lo tanto, este método de producción es (i) un método de producción eficaz y excelente desde el punto de vista de que las operaciones generalmente necesarias para producir el material de partida de solifenacina, la unidad 1-fenil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina, puesto que no se requiere una sustancia ópticamente activa porque no es necesario producirlo como una sustancia ópticamente activa, y es (ii) un método de producción bastante sorprendente desde el punto de vista de que el succinato de solifenacina como un isómero óptico deseado puede separarse formando una mezcla diastereomérica, (3R)-quinuclidin-3-il éster del ácido (1RS)-1-fenil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-carboxílico, en una sal usando ácido succínico que no tiene un centro asimétrico.

40

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 de referencia 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.

La Figura 4 es un diagrama en el que la composición respecto al compuesto A y el compuesto B del succinato de solifenacina obtenido en el Ejemplo 2 se midió por HPLC. El pico de aproximadamente 32,0 minutos en el tiempo de retención muestra solifenacina, y los picos de aproximadamente 17,5 minutos y aproximadamente 21,1 minutos en el tiempo de retención, respectivamente, muestran el compuesto A y el compuesto B.

Mejor modo para realizar 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; diisopropilamiduro 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 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 descripción 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.

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, 1-(((S)-1-fenil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-il]carbonil)oxi)pirrolidin-2,5-diona, (S)-2-(3-metil-1H-imidazol-3-io-1-ilcarbonil)-1-fenil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina o cloruro de (S)-1-fenil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-ilcarbonilo reaccione con (R)-quinuclidin-3-ol en presencia de una base.

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, tetrahydrofurano, 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.

En relación con esto, el Lv en la fórmula mencionada anteriormente, que representa 1H-imidazol-1-ilo, 2,5-dioxopirrolidin-1-iloxi, 3-metil-1H-imidazol-3-io-1-ilo o cloro es preferentemente 1H-imidazol-1-ilo, 2,5-dioxopirrolidin-1-iloxi o 3-metil-1H-imidazol-3-io-1-ilo, más preferentemente 1H-imidazol-1-ilo.

Además, (S)-2-(1H-imidazol-1-ilcarbonil)-1-fenil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina, 1-(((S)-1-fenil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-il]carbonil)oxi)pirrolidin-2,5-diona, (S)-2-(3-metil-1H-imidazol-3-io-1-ilcarbonil)-1-fenil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina o cloruro de (S)-1-fenil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-ilcarbonilo pueden producirse realizando la condensación de (S)-1-fenil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolia con 1,1'-carbonildiimidazol, carbonato de N,N'-disuccinimidilo, fosgeno o un derivado de fosgeno con 1-metilimidazol, fosgeno o un derivado de fosgeno de acuerdo con un método habitual.

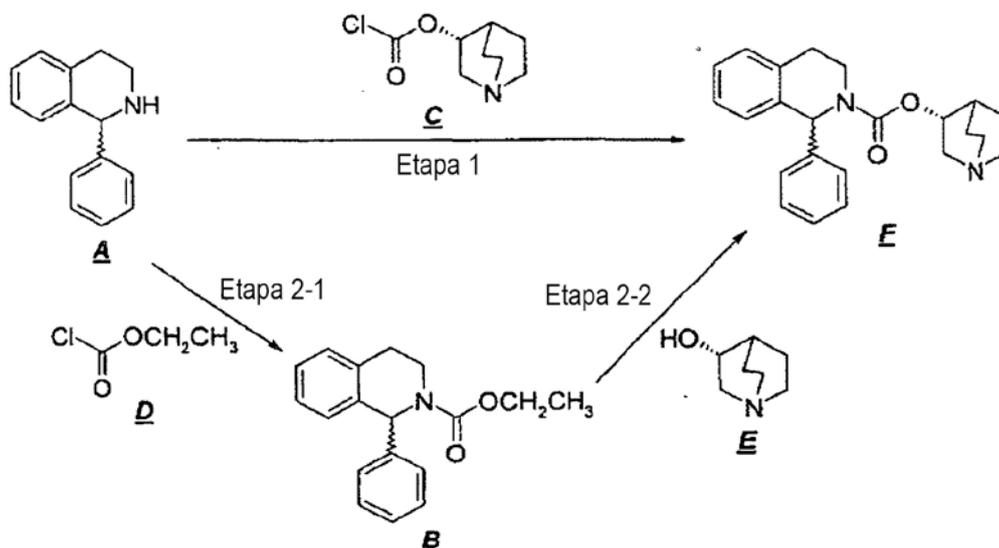
El método de producción de la invención es un método para producir succinato de solifenacina en el que se permite que el ácido succínico reaccione con (3R)-quinuclidin-3-il éster del ácido (1RS)-1-fenil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-carboxílico.

El disolvente a usar en la reacción puede ser cualquier disolvente que se use generalmente en una reacción en la que una sustancia básica, tal como solifenacina, se convierte en su sal de adición de ácidos, y puede ejemplificarse un disolvente orgánico, agua o una mezcla de los mismos. Los ejemplos más ilustrativos incluyen metanol, EtOH, 1-propanol, 2-propanol, 1-butanol, 2-butanol, *tert*-butanol y alcoholes similares; acetato de etilo (EtOAc), acetato de *n*-propilo, acetato de *n*-butilo, propionato de metilo, propionato de etilo y ésteres similares; éteres; cetona, metil etil cetona y cetonas similares; disolventes polares apróticos: acetonitrilo, hidrocarburos halogenados; hidrocarburos aromáticos; hexano, heptano e hidrocarburos saturados similares; agua y similares o un disolvente mixto de especies opcionales de disolventes seleccionados entre ellos. Se prefieren los disolventes mixtos de alcoholes y ésteres, y es particularmente preferido entre ellos un disolvente mixto de EtOH y EtOAc.

Puede usarse ácido succínico en una cantidad equivalente de una cantidad en exceso. Además, el ácido succínico puede disolverse también añadiéndolo y después calentándolo cuando se disuelve. El succinato de solifenacina como el estereoisómero deseado puede obtenerse cuando la solución obtenida de esta manera se enfría, y el precipitado resultante se recoge por filtración de la manera habitual, se lava usando un disolvente apropiado y después se seca. En este caso, aunque depende de la escala del proceso, es deseable que la velocidad de enfriamiento no sea rápida.

También, respecto al disolvente a usar en el lavado, puede usarse cualquier disolvente que tenga una pequeña solubilidad para succinato de solifenacina, y los preferidos son éteres, ésteres y alcoholes o un disolvente mixto de dos o más disolventes seleccionados entre el grupo que consiste en estos disolventes. El secado puede realizarse por calentamiento, a presión reducida o por calentamiento a presión reducida.

Además, el (3R)-quinuclidin-3-il éster del ácido (1RS)-1-fenil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-carboxílico puede producirse, por ejemplo, empleando el método descrito en la Referencia de Patente 1 y los siguientes métodos de producción pueden ejemplificarse de forma ilustrativa.



Mediante uno de ellos, el compuesto racémico (F) puede producirse permitiendo que el cloroformiato de (R)-quinuclidin-3-ilo representado por C, o una sal del mismo, producido en la etapa 1 a partir de (R)-quinuclidin-3-ol disponible en el mercado, reaccione con la tetrahidroisoquinolina racémica representada por A o una sal de la misma en presencia de una base o en un disolvente básico. Ilustrativamente, puede emplearse por ejemplo el método descrito en el Ejemplo 7 de la Referencia de Patente 1 mencionado anteriormente. Como otra realización, puede citarse el método de producción de la etapa 2-1 y la etapa 2-2. El compuesto racémico (F) puede producirse permitiendo que el (R)-quinuclidin-3-ol disponible en el mercado reaccione, en presencia de una base o en un disolvente básico con un carbamato representado por (B) que se obtiene permitiendo que el cloroformiato de etilo representado por D reaccione con la tetrahidroisoquinolina racémica representada por A, o una sal de la misma, en presencia de una base o en un disolvente básico. Ilustrativamente, puede emplearse por ejemplo el método del Ejemplo de Referencia o el Ejemplo 8 de la Referencia de Patente 1 mencionada anteriormente. Además, el (3R)-quinuclidin-3-il éster del ácido (1RS)-1-fenil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-carboxílico puede producirse también empleando el método 1 de producción de solifenacina, el método 3 de producción o el método 4 de producción de la divulgación.

El método 3 de producción es un método para producir solifenacina en el que se permite que (S)-1-fenil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina reaccione con un carbonato de alquilo inferior (R)-quinuclidin-3-ilo.

La reacción puede realizarse en un disolvente inerte para la reacción, tal como hidrocarburos aromáticos; éteres, hidrocarburos halogenados; disolventes polares apróticos; y similares, o una mezcla de los mismos, usando dichos materiales de partida a nivel equimolar, o uno de ellos en una cantidad en exceso, preferentemente a nivel equimolar. Además, la reacción puede realizarse a una temperatura desde enfriamiento hasta temperatura ambiente, desde temperatura ambiente hasta calentamiento o desde calentamiento hasta reflujo, y es deseable realizar la reacción a reflujo mientras se evapora el disolvente. La base puede usarse desde una cantidad catalíticamente eficaz hasta una cantidad en exceso, preferentemente de 0,1 a 2,0 equivalentes, más preferentemente de 0,1 a 1,0 equivalentes, adicionalmente preferentemente de 0,2 a 0,6 equivalentes. Es deseable realizar la reacción usando un alcóxido inferior de metal alcalino, preferentemente un alcóxido inferior de metal alcalino que corresponde a R¹.

El método 4 de producción es un método para producir solifenacina en el que el éster de alquilo inferior secundario o alquilo inferior terciario del ácido (S)-fenil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-carboxílico se permite que reaccione con (R)-quinuclidin-3-ol en presencia de un alcóxido inferior de metal alcalino.

La reacción puede realizarse en un disolvente inerte para la reacción, tal como hidrocarburos aromáticos; éteres; hidrocarburos halogenados; disolventes polares apróticos y similares, o una mezcla de los mismos, usando dichos materiales de partida a nivel equimolar, o uno de ellos en una cantidad en exceso, a una temperatura desde enfriamiento hasta temperatura ambiente, desde temperatura ambiente hasta calentamiento o desde calentamiento hasta reflujo, y es deseable realizar la reacción a reflujo mientras se evapora el disolvente. El alcóxido inferior de metal alcalino puede usarse en una cantidad desde una cantidad catalíticamente eficaz hasta una cantidad en exceso, aunque es deseable usar preferentemente de 0,1 a 1,2 equivalentes, más preferentemente de 0,15 a 0,4 equivalentes de un alcóxido inferior de metal alcalino, y es deseable realizar la reacción usando un alcóxido inferior de metal alcalino que corresponde a ²

Ejemplos

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

5

Ejemplo de Referencia 1

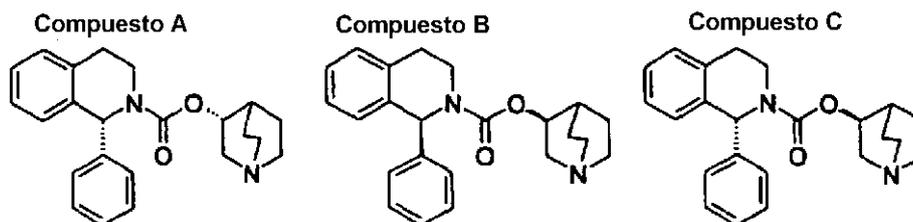
Una mezcla de 8 litros de agua y 3,17 kg de carbonato potásico se añaden a una mezcla de 4,00 kg de (S)-1-fenil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina y 40 litros de tolueno, y 2,49 kg de cloroformiato de etilo se añadieron gota a gota a la misma y se agitaron durante 2 horas. Una porción de 20 litros de agua 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).

10

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.

15

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.

30

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 μ l 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.

35

Contenido porcentual de impurezas respectivas (%) = AT_i/AS [En la fórmula, AT_i 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>

40

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

45

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

50

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 cloroformiato 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

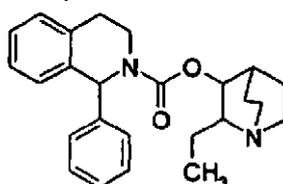
55

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.

Contenido porcentual de impurezas respectivas (%) = 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-metilquinuclidin-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 bencilico 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)).

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).

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%.

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 µl 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.

Contenido porcentual de impurezas respectivas (%) = ATi/AS/2 [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>

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)
 Temperatura de columna: 40 °C
 Fase móvil: líquido P
 Caudal: aproximadamente 1 ml/min

Ejemplo de Referencia 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.

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.

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.

5 Ejemplo de Referencia 1B

Una porción de 2,00 g de (S)-1-fenil-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolina 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. Se disolvieron 1,46 g de (R)-quinuclidin-3-ol 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.

Ejemplo 2

Una mezcla de 3,47 g de carbonato potásico y 15 ml de agua se añadió a 5,00 g de (RS)-1-fenil-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolina y 25 ml de tolueno, esto se enfrió a 15 °C, se añadieron 2,72 g de cloroformiato de etilo gota a gota a la misma y ésta se agitó a 25 °C durante 1 hora. La fase acuosa se separó, la fase orgánica se lavó con 15 ml de agua y el disolvente se evaporó a una presión reducida. Se añadió una porción de 67 ml de tolueno, 3 ml de DMF, 3,65 g de (R)-quinuclidin-3-ol y 0,33 g de etóxido sódico al residuo obtenido de esta manera y se calentó durante 8 horas mientras se evaporaba el disolvente. El líquido de reacción se enfrió, se lavó añadiendo 20 ml de tolueno y 17 ml de agua y se lavó de nuevo con 17 ml de agua y después la fase orgánica se extrajo con una mezcla de 3,25 g de ácido clorhídrico concentrado y 18 ml de agua. Se añadieron 34 ml de EtOAc y una mezcla de 5,28 g de carbonato potásico y 14 ml de agua a la fase acuosa obtenida de esta manera, y la fase orgánica obtenida de esta manera se lavó con 7 ml de agua, y después el disolvente se evaporó a presión reducida, obteniendo de esta manera (3R)-quinuclidin-3-il éster del ácido (1RS)-1-fenil-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-carboxílico. Una porción de 6 ml de EtOH, 14 ml de EtOAc y 1,30 g de ácido succínico se añadió al (3R)-quinuclidin-3-il éster del ácido (1RS)-1-fenil-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-carboxílico obtenido de esta manera, se disolvió por calentamiento y se enfrió a 50 °C, y después se añadieron a la misma 0,003 g de cristales de siembra de succinato de solifenacina producidos de la misma manera que en el Ejemplo 1A. Esta mezcla se enfrió a 30 °C y después se calentó de nuevo a 50 °C. Ésta se mantuvo a 50 °C durante 2 horas y después se enfrió 0 °C, tardando 5 horas, y los cristales precipitados se recogieron por filtración, se lavaron dos veces con 10 ml de EtOAc y después se secaron a presión reducida para obtener 2,855 g de succinato de solifenacina en forma de cristales incoloros. Además, después de recoger los cristales precipitados por filtración, el filtrado se concentró a presión reducida, y el residuo se mezcló con 10 ml de tolueno y se concentró de nuevo a presión reducida. Se añadió una porción de 20 ml de tolueno a este residuo, se le añadió una mezcla de 5,00 g de carbonato potásico y 10 ml de agua, y la fase orgánica obtenida de esta manera se lavó con 10 ml de agua y se concentró a presión reducida. El residuo se mezcló con 30 ml de tolueno y 1,91 g de *tert*-butóxido potásico, se agitó a 100 °C durante 5 horas, se enfrió y después se lavó dos veces con 15 ml de agua, y la fase orgánica obtenida de esta manera se concentró a presión reducida. Esto se mezcló con 5 ml de EtOH, 11 ml de EtOAc y 1,11 g de ácido succínico, se disolvió por calentamiento y se enfrió a 40 °C y después se añadieron a la misma 0,002 gramos de cristales de siembra de succinato de solifenacina producido de la misma manera que en el Ejemplo 1A. Esta mezcla se enfrió a 0 °C, y los cristales precipitados se recogieron por filtración, se lavaron con 10 ml de EtOAc y después se secaron a presión reducida para obtener 1,263 g de succinato de solifenacina en forma de cristales incoloros.

El contenido de isómero óptico del succinato de solifenacina obtenido en el Ejemplo 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 de la solifenacina obtenida en el Ejemplo 2 se muestran en la Figura 4.

Tabla 1

	Ejemplo 1A	Ejemplo 2	Ejemplo de Referencia 1	Ejemplo de Referencia 2
Compuesto A	0,07	0,27	7,35	4,51
Compuesto B	0,74	0,11	1,70	2,33
Compuesto C	ND	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.

60 Ejemplo de Referencia 3b

En 100 ml de cloroformo y en presencia de 16 g de trietilamina y 0,1 g de 4-dimetilaminopiridina, se añadieron 12,8 g de cloroformiato de etilo a 10,0 g de (R)-quinuclidin-3-ol a 10 °C. Esto se calentó a 20 °C, se agitó durante 2 horas y se mezcló con 50 ml de agua, la fase orgánica obtenida de esta manera se lavó con 50 ml de agua y después la fase orgánica se concentró a presión reducida y se secó al vacío para obtener 15,49 g de una sustancia oleosa.

5 Purificando esta sustancia oleosa por cromatografía en columna de gel de sílice, se obtuvieron 7,24 g de (R)-quinuclidin-3-il carbonato de etilo (¹H-RMN (DMSO-d₆, patrón interno tetrametilsilano): δ 1,21 (3H, t, J = 7,2 Hz), 1,26 - 1,37 (1H, m), 1,42 - 1,53 (1H, m), 1,55 - 1,70 (2H, m), 1,91 - 1,98 (1H, m), 2,48 - 2,76 (5H, m), 3,06 - 3,17 (1H, m), 4,11 (2H, c, J = 7,2 Hz), 4,56 - 4,64 (1H, m), espectro de masas: m/z = 200 [M + H]⁺ (FAB)).

10 En una mezcla de 10 ml de tolueno y 0,5 ml de DMF y en presencia de 0,21 g de etóxido sódico, 1,00 g de (R)-quinuclidin-3-il carbonato de etilo y 1,05 g de (S)-1-fenil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina se agitó durante 7 horas mientras se evaporaba el disolvente, se añadieron 20 ml de tolueno y 20 ml de agua a la misma, y la fase orgánica obtenida de esta manera se lavó con 20 ml de agua y después se mezcló con 15 ml de una solución acuosa de ácido clorhídrico 1 M. Una porción de 30 ml de EtOAc y una solución acuosa de hidróxido sódico 1 M se añadieron a la fase acuosa obtenida. La fase orgánica obtenida de esta manera se secó con sulfato sódico, se concentró a una presión reducida y después se secó, y el sólido obtenido de esta manera se purificó mediante una cromatografía en columna de gel de sílice para obtener 0,22 g de solifenacina.

¹H-RMN (DMSO-d₆, patrón interno tetrametilsilano, 80 °C): δ 1,25 - 1,38 (1H, m), 1,41 - 1,53 (1H, m), 1,53 - 1,65 (1H, m), 1,66 - 1,77 (1H, m), 1,87 - 1,96 (1H, m), 2,40 - 2,96 (7H, m), 3,00 - 3,15 (1H, m), 3,33 - 3,45 (1H, m), 3,82 - 3,92 (1H, m), 4,62 - 4,69 (1H, m), 6,26 (1H, s), 7,12 - 7,33 (9H, m).

20 Espectro de masas: m/z = 363 [M + H]⁺ (FAB)

Ejemplo de Referencia 4A

25 Una porción de 15,00 g de (S)-1-fenil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina y 9,22 g de cloroformiato de isopropilo se añadieron a una mezcla de 75 ml de tolueno, 10,43 g de carbonato potásico y 45 ml de agua y se agitaron a 20 °C durante 2 horas, y después la fase orgánica se lavó con 50 ml de agua. La fase orgánica obtenida de esta manera se concentró a presión reducida y después se secó para obtener 21,71 g de propan-2-il éster del ácido (S)-1-fenil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-carboxílico (¹H-RMN (DMSO-d₆, patrón interno tetrametilsilano, 80 °C); δ 1,18 (3H, d, J = 6,4 Hz), 1,22 (3H, d, J = 6,4 Hz), 2,73 - 2,93 (2H, m), 3,25 - 3,34 (1H, m), 3,83 - 3,92 (1H, m), 4,80 - 4,91 (1H, m), 6,22 (1H, s), 7,06 - 7,33 (9H, m), espectro de masas: m/z = 296 [M + H]⁺ (FAB)).

30 En una mezcla de isopropóxido sódico preparado a partir de 0,20 g de 2-propanol y 0,08 g de sodio metálico con 20 ml de tolueno y 2,5 ml de DMF, se permitió que 2,58 g de (R)-quinuclidin-3-ol reaccionaran con 5,00 g de propan-2-il éster del ácido (S)-1-fenil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-carboxílico durante 8 horas mientras se evaporaba el disolvente, obteniendo de esta manera 3,97 g de una composición que contiene solifenacina.

35 Un compuesto en el que isopropilo o un alquilo inferior se añade a la posición 2 de la quinuclidina en solifenacina, como el caso encontrado en el Ejemplo de Referencia 2, el Ejemplo de Referencia 3 y el Ejemplo de Referencia 4, no estaba contenido en la composición que contenía solifenacina obtenida en el Ejemplo 4A.

40 En relación con esto, la determinación de la composición de esta composición se realiza mediante el siguiente método.

Una porción de 0,01 g de composición que contenía solifenacina obtenida en el Ejemplo 4A mencionado anteriormente se disolvió en una solución que se había preparado disolviendo 6,1 g de perclorato sódico, ajustando esto a 1000 ml y ajustando su pH a 2,0 añadiendo ácido perclórico (que se denominara posteriormente en este documento como líquido Q), 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 mediante una cromatografía de líquidos en las siguientes condiciones, y el área de pico se midió por un método de análisis automático.

<Condiciones de ensayo>

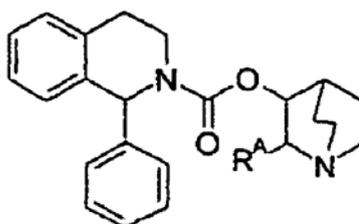
50 Detector: absorciómetro de ultravioleta (longitud de onda de medición: 210 nm)
Columna: Develosil ODS-UG-5 (150 mm x 4,6 mm DI, mfd. de Nomura Chemical)
Temperatura de la columna: 40 °C
Fase móvil: líquido Q
Caudal: aproximadamente 1 ml/min

55 Ejemplo de Referencia 4B

60 Una porción de 10,00 g de (S)-1-fenil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina y 10,41 g de dicarbonato de *tert*-butilo se añadieron a una mezcla de 50 ml de tolueno, 6,95 g de carbonato potásico y 30 ml de agua y se agitó a 20 °C durante una noche, y después la fase orgánica se lavó con 30 ml de agua. La fase orgánica obtenida de esta manera se concentró a presión reducida y después se secó para obtener 14,59 g de 2-metilpropan-2-il éster del ácido (S)-1-fenil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-carboxílico (¹H-RMN (DMSO-d₆, patrón interno tetrametilsilano, 80 °C): δ 1,39 (9H, s), 2,72 - 2,91 (2H, m), 3,28 - 3,32 (1H, m), 3,80 - 3,89 (1H, m), 6,18 (1H, s), 7,07 - 7,33 (9H, m), espectro de masas: m/z = 310 [M + H]⁺ (FAB)). En una mezcla de 0,38 g *tert*-butóxido sódico, 60 ml de tolueno y 3 ml de DMF, se permitió que 2,96 g de (R)-quinuclidin-3-ol reaccionaran con 6,00 g de 2-metilpropan-2-il éster del

ácido (S)-1-fenil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-carboxílico durante 8 horas mientras se evaporaba el disolvente, obteniendo de esta manera 0,274 g de una composición que contiene solifenacina.

- 5 Un compuesto en el que el *tert*-butilo o un alquilo inferior similar se añade a la posición 2 de quinuclidina en solifenacina, como en el caso encontrado en el Ejemplo de Referencia 2, Ejemplo de Referencia 3 y Ejemplo de Referencia 4, no estaba contenido en la composición que contiene solifenacina obtenido en el Ejemplo 4B. En relación con esto, la determinación de la composición de esta composición se realizó de acuerdo con el método de determinación de la composición obtenido en el Ejemplo 4A mencionado anteriormente.



10

Tabla 2

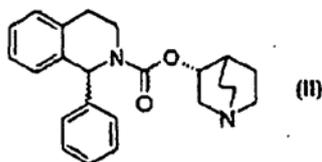
	R ^A	Contenido porcentual de cada compuesto
Ejemplo de Referencia 2	etilo (compuesto D)	0,67
Ejemplo de Referencia 3	metilo (compuesto E)	0,20
Ejemplo de Referencia 4	bencilo (compuesto F)	0,07
Ejemplo de Referencia 4A	Isopropilo	ND
Ejemplo de Referencia 4B	<i>tert</i> -butilo	ND

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

15

REIVINDICACIONES

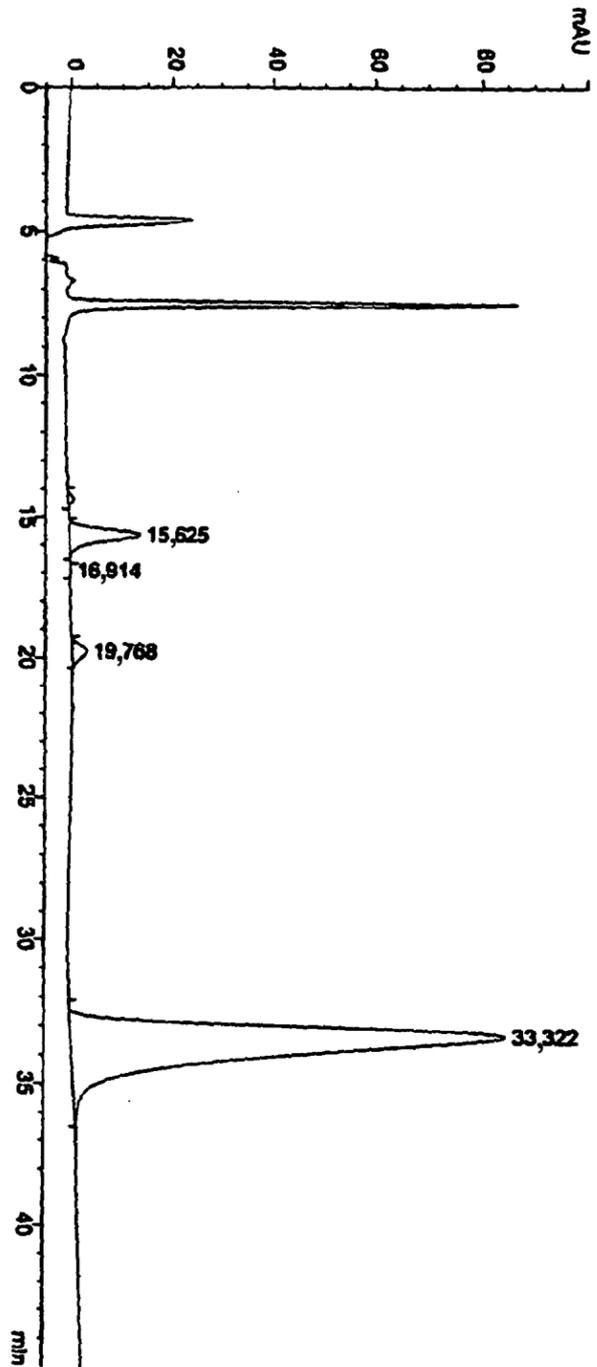
1. Un método para producir succinato de solifenacina, que comprende permitir que reaccione ácido succínico con un compuesto representado por una fórmula (II)



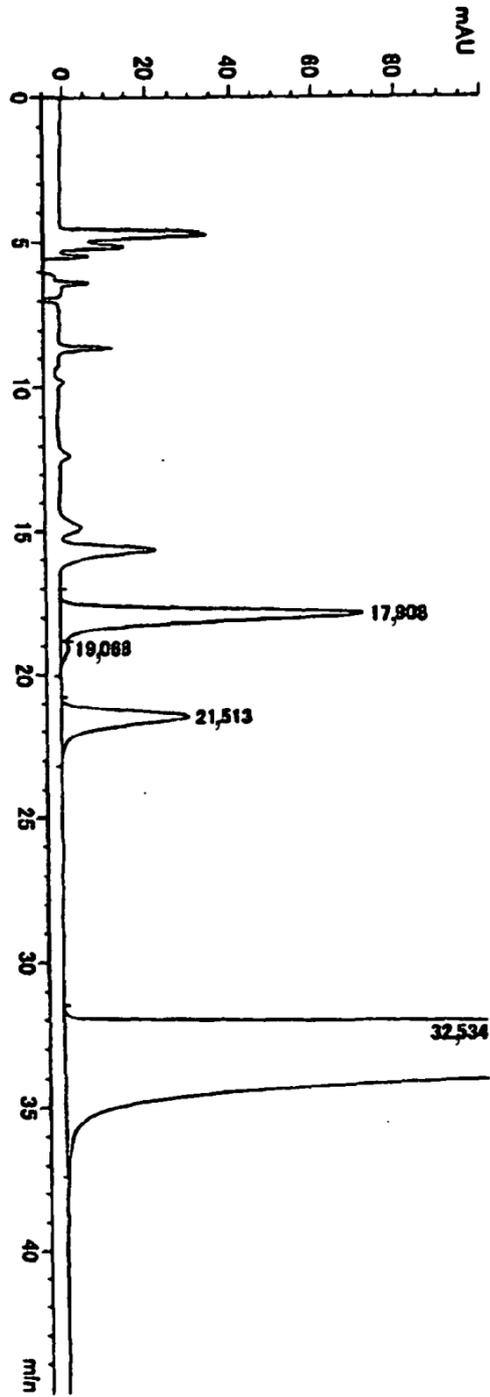
5 [en la fórmula, la estereoquímica de la posición 1 de la tetrahydroisoquinolina sustituida con fenilo es una mezcla de la forma (R) y la forma (S)],
en el que el compuesto representado por la fórmula (II) es (3R)-quinuclidin-3-il éster del ácido (1RS)-1-fenil-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-carboxílico.

10

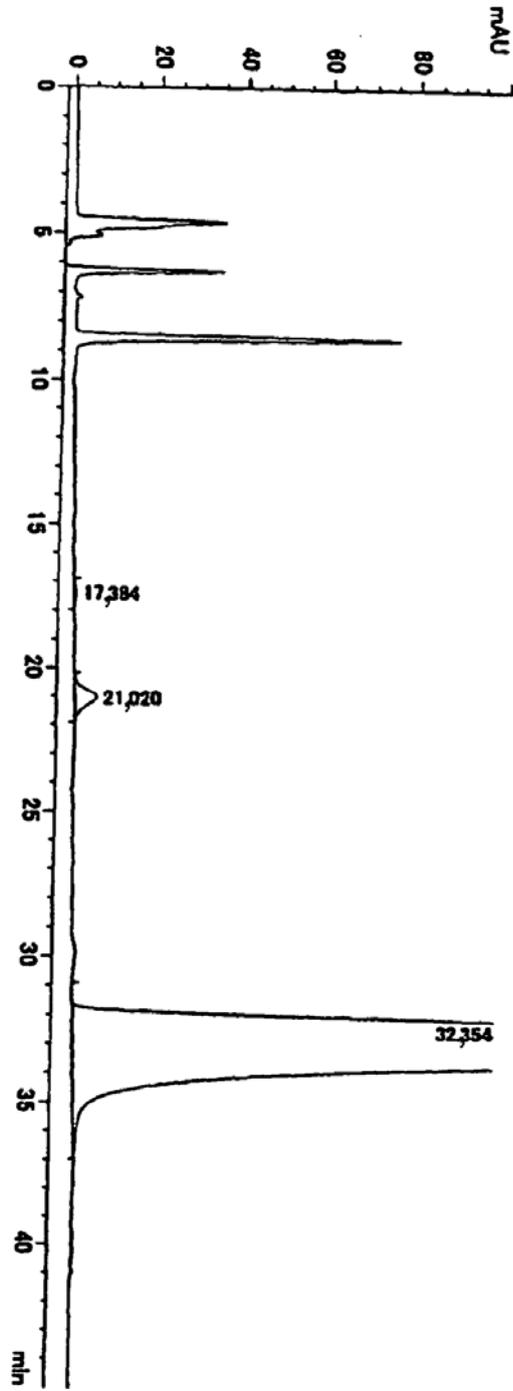
[FIG. 1]



[FIG. 2]



[FIG. 3]



[FIG. 4]

