

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 394 067**

51 Int. Cl.:

C07D 405/06 (2006.01)

A61K 31/4025 (2006.01)

A61P 13/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **17.03.2003 E 10177716 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la solicitud europea: **22.06.2011 EP 2336124**

54 Título: **Hidrato estable de un antagonista de receptores muscarínicos**

30 Prioridad:

26.03.2002 GB 0207104

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

16.01.2013

73 Titular/es:

**NOVARTIS INTERNATIONAL PHARMACEUTICAL LTD. (100.0%)
Hurst Holme, 12 Trott Road
Hamilton HM 11, BM**

72 Inventor/es:

**DUNN, PETER JAMES;
MATTHEWS, JOHN GEORGE;
NEWBURY, TREVOR JACK y
O'CONNOR, GARRY**

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

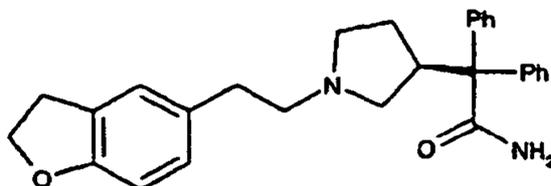
ES 2 394 067 T3

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

Hidrato estable de un antagonista de receptores muscarínicos

Esta invención se refiere a un hidrato sólido estable del antagonista de receptores muscarínicos (S)-2-{1-[2-(2,3-dihidrobenzofuran-5-il)etil]-3-pirrolidinil}-2,2-difenilacetamida, conocida de otro modo como darifenacina (**VII**):



(VII)

5

Además, la invención se refiere a composiciones farmacéuticas que contienen el hidrato de la invención y a usos de dicho hidrato en medicina. Tales composiciones farmacéuticas son particularmente importantes para el tratamiento de afecciones para las que se requiere un antagonista de receptores muscarínicos, tales como síndrome del intestino irritable, enfermedad diverticular, aclasia esofágica, enfermedad obstructiva crónica de las vías respiratorias, vejiga hiperactiva incluyendo síntomas de incontinencia, urgencia y frecuencia, incontinencia urinaria, urgencia urinaria neurogénica o polaquiuria, tratamiento de un trastorno funcional de la vejiga, pérdidas de orina, micción dolorosa o difícil provocada por vejiga neurogénica, vejiga espástica o hipertónica, síndrome de vejiga disfuncional, trastornos gastrointestinales incluyendo hiperactividad gastrointestinal, y efecto relajante sobre las células del músculo liso intestinal.

10

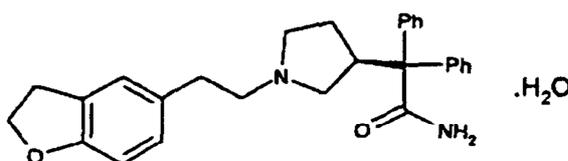
15 La patente europea 0388054 describe una familia de derivados de pirrolidina sustituidos en 3 incluyendo darifenacina y sus sales farmacéuticamente aceptables como antagonistas de receptores muscarínicos. Las sales farmacéuticamente aceptables incluyen sales de adición de ácido, específicamente las sales de hidrocloreto, hidrobromuro, hidrofluoruro, sulfato o bisulfato, fosfato o hidrogenofosfato, acetato, besilato, citrato, fumarato, gluconato, lactato, maleato, mesilato, succinato y tartrato.

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

25 Sorprendentemente, se ha encontrado que este problema puede tratarse sintetizando el hidrato de darifenacina para la conversión en la sal de hidrobromuro en lugar de emplear la base libre para producir la sal de hidrobromuro. Se ha encontrado que el hidrato sólido permanece estable durante mucho más de un año. Por otra parte, se puede obtener hasta un nivel de pureza adecuado para uso farmacéutico. La conversión del hidrato sólido en la sal de hidrobromuro medicinalmente útil se puede lograr a través de una transformación fácil.

30 De acuerdo con esto, la presente invención proporciona un hidrato sólido estable de darifenacina. Se ha observado mediante cristalografía de rayos X que el hidrato de la invención se puede aislar como un compuesto que posee una estequiometría de 1:0,6 a 1:1 de darifenacina:agua.

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



(IX)

35 En una realización preferida, un compuesto de fórmula (**IX**) se caracteriza por un espectro infrarrojo, desarrollado usando ATR (reflectancia total atenuada) de una sola reflexión, que muestra bandas de absorción significativas a

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

5 El compuesto de fórmula (IX) también se puede caracterizar por un patrón de difracción de rayos X del polvo obtenido usando radiación de cobre ($\lambda = 0,15405$ nm) que muestra picos principales a 8,39, 10,519, 13,272, 13,693, 15,908, 16,289, 16,855, 19,637, 21,135, 21,55, 21,722, 23,006 y 26,284 grados 2θ .

Se caracteriza además por su curva de calorimetría de barrido diferencial (DSC) que muestra una endoterma intensa a 101°C a una velocidad de barrido de $20^\circ\text{C}/\text{min}$.

10 Se realizó espectroscopía infrarroja usando un espectrómetro FT-IR Nicolet Avatar 360. Las muestras se desarrollaron usando ATR (reflectancia total atenuada) de una sola reflexión con el espectrómetro barriendo en un intervalo espectral de 650 cm^{-1} a 4000 cm^{-1} .

15 Los datos de PXRD se obtuvieron usando un difractómetro de rayos X del polvo SIEMENS D5000 equipado con un cargador de muestras automático, un goniómetro θ - θ , ranuras de divergencia de rayos automáticas, un monocromador secundario y un contador de centelleo. Las muestras se prepararon para el análisis rellenando el polvo en soportes para especímenes de pastilla de silicio. Cada espécimen se hizo girar mientras se irradiaba con rayos X de cobre $\text{K-}\alpha_1$ (longitud de onda = $1,5406$ angstroms) con el tubo de rayos X manejado a $40\text{ kV}/40\text{ mA}$. Los análisis se realizaron con el goniómetro que funcionaba en modo de barrido por etapas ajustado para un conteo de 5 segundos por etapa de $0,02^\circ$ a lo largo de un intervalo de 2° a 45° .

20 La DSC se realizó usando un instrumento Perkin Elmer DSC-7 equipado con un cambiador de muestras automático. Aproximadamente 3 mg de muestra se pesaron exactamente en un recipiente de aluminio de 50 microlitros y se cerró con una tapa de bordes fruncidos perforada. Las muestras se calentaron a $20^\circ\text{C}/\text{min}$. a lo largo de un intervalo de 40°C a 250°C con una purga de nitrógeno gaseoso.

La invención proporciona además composiciones farmacéuticas que comprenden un hidrato de la invención, según se describe anteriormente, junto con un excipiente, diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

25 Adicionalmente, la invención proporciona el uso de un hidrato de la invención, según se describe anteriormente, o de una composición farmacéutica que comprende un hidrato de la invención, según se describe anteriormente, como un medicamento.

30 Además, la invención también proporciona el uso de un hidrato de la invención, según se describe anteriormente, o de una composición farmacéutica que comprende un hidrato de la invención, según se describe anteriormente, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento curativo o profiláctico de una afección médica para la que está indicado un antagonista de receptores muscarínicos. Tales afecciones son síndrome del intestino irritable, enfermedad diverticular, aclasia esofágica, enfermedad obstructiva crónica de las vías respiratorias, vejiga hiperactiva (incluyendo síntomas de incontinencia, urgencia y frecuencia), incontinencia urinaria, urgencia urinaria neurogénica o polaquiuria, tratamiento de un trastorno funcional de la vejiga, pérdidas de orina, micción dolorosa o difícil provocada por vejiga neurogénica, vejiga espástica o hipertónica, síndrome de vejiga disfuncional, trastornos gastrointestinales incluyendo hiperactividad gastrointestinal, y efecto relajante sobre células del músculo liso intestinal.

40 También se proporciona mediante la invención un método para el tratamiento de un mamífero para curar o prevenir una afección médica para la que está indicado un antagonista de receptores muscarínicos, que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad eficaz de un hidrato de la invención, según se describe anteriormente, o una cantidad eficaz de una composición farmacéutica que comprende un hidrato de la invención, según se describe anteriormente.

45 La presente invención también incluye todas las variaciones isotópicas adecuadas de un hidrato de la invención, según se describe anteriormente. Una variación isotópica de un hidrato de la invención, según se describe anteriormente, se define como una en la que al menos un átomo se reemplaza por un átomo que tiene el mismo número atómico pero una masa atómica diferente de la masa atómica habitualmente encontrada en la naturaleza. Ejemplos de isótopos que se pueden incorporar en un hidrato de la invención, según se describe anteriormente, incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno y oxígeno tales como ^2H , ^3H , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{17}O y ^{18}O , respectivamente. Ciertas variaciones isotópicas de un hidrato de la invención, según se describe anteriormente, por ejemplo, aquellas en las que se incorpora un isótopo radiactivo tal como ^3H o ^{14}C , son útiles en estudios de distribución en tejidos de fármacos y/o sustratos. Los isótopos tritiados, es decir ^3H , y de carbono 14, es decir ^{14}C , se prefieren particularmente por su facilidad de preparación y facilidad de detección. Además, la sustitución por isótopos tales como deuterio, es decir ^2H , puede proporcionar ciertas ventajas terapéuticas resultantes de una mayor estabilidad metabólica, por ejemplo, una semivida in vivo incrementada o requerimientos de dosificación reducidos y de ahí que puedan preferirse en algunas circunstancias. Las variaciones isotópicas de un hidrato de la invención,

según se describe anteriormente, se pueden preparar generalmente mediante procedimientos convencionales tales como mediante los métodos ilustrativos o mediante las preparaciones descritas en los ejemplos y preparaciones posteriores usando variaciones isotópicas apropiadas de reactivos adecuados.

5 Los hidratos de la invención, según se describen anteriormente, se pueden administrar solos, pero generalmente se administrarán mezclados con un excipiente, diluyente o vehículo farmacéutico adecuado seleccionado con respecto a la ruta de administración pretendida y la práctica farmacéutica estándar. Por ejemplo, un hidrato de la invención, según se describe anteriormente, se puede administrar oralmente, bucalmente o sublingualmente en forma de comprimidos, cápsulas, multiparticulados, geles, películas, óvulos, elixires, soluciones o suspensiones, que pueden 10 contener agentes saborizantes o colorantes, para aplicaciones de liberación inmediata, retardada, modificada, sostenida, pulsátil o controlada. Los hidratos de la invención, según se describen anteriormente, también se pueden administrar como formas de dosificación de dispersión rápida o disolución rápida o en la forma de una dispersión de alta energía o como partículas revestidas. Las formulaciones adecuadas de un hidrato de la invención, según se describe anteriormente, pueden estar en forma revestida o no revestida según se desee.

15 Tales composiciones farmacéuticas sólidas, por ejemplo comprimidos, pueden contener excipientes tales como una celulosa microcristalina, lactosa, citrato sódico, carbonato cálcico, fosfato cálcico dibásico y glicina, desintegrantes tales como almidón (preferiblemente almidón de maíz, patata o tapioca), almidón glicolato sódico, croscarmelosa sódica y ciertos silicatos complejos, y aglutinantes de granulación tales como polivinilpirrolidona, hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), hidroxipropilcelulosa (HPC), sacarosa, gelatina y goma arábiga. Adicionalmente, pueden incluirse agentes lubricantes tales como estearato magnésico, ácido esteárico, behenato de glicerilo y talco.

20 Composiciones sólidas de un tipo similar también se pueden emplear como cargas en cápsulas de gelatina o HPMC. Excipientes preferidos a este respecto incluyen lactosa, almidón, una celulosa, lactosa o polietilenglicoles de alto peso molecular. Para suspensiones acuosas y/o elixires, un hidrato de la invención, según se describe anteriormente, se puede combinar con diversos agentes edulcorantes o saborizantes, una materia colorante o tintes, con agentes emulsionantes y/o de suspensión y con diluyentes tales como agua, etanol, propilenglicol y glicerina, y sus combinaciones. 25

Los hidratos de la invención, según se describen anteriormente, también se pueden administrar parenteralmente, por ejemplo, intravenosamente, intraarterialmente, intraperitonealmente, intratecalmente, intraventricularmente, intrauretralmente, intraexternalmente, intracranealmente, intramuscularmente o subcutáneamente, o se pueden administrar mediante técnicas de infusión o inyección sin aguja. Para tal administración parenteral, se usan mejor en la forma de una solución acuosa estéril que puede contener otras sustancias, por ejemplo, suficientes sales de glucosa para hacer la solución isotónica con la sangre. Las soluciones acuosas deben tamponarse adecuadamente (preferiblemente hasta un pH de 3 a 9), si es necesario. La preparación de formulaciones parenterales adecuadas bajo condiciones estériles se efectúa fácilmente mediante técnicas farmacéuticas estándar muy conocidas por los expertos en la especialidad. 30

35 Para la administración oral y parenteral a pacientes humanos, el nivel de dosificación diaria de los hidratos de la invención, según se describen anteriormente, será habitualmente de 1,5 a 30 mg (en dosis individuales o divididas). En cualquier caso, el médico determinará la dosificación real que será la más adecuada para cualquier paciente individual y variará con la edad, el peso y la respuesta del paciente particular. Las dosificaciones anteriores son ejemplares del caso medio. Por supuesto, pueden ser casos individuales en los que son válidos intervalos de dosificación superiores o inferiores y estos están dentro del alcance de esta invención. 40

Los hidratos de la invención, según se describen anteriormente, también se pueden administrar intranasalmente o mediante inhalación y se aportan convenientemente en la forma de un inhalador de polvo seco o una presentación de pulverizador de aerosol desde un recipiente presurizado, una bomba, un pulverizador, un atomizador o un nebulizador, con o sin el uso de un propelente adecuado, p. ej. diclorodifluorometano, triclorofluorometano, 45 diclorotetrafluoroetano, un hidrofluoroalcano tal como 1,1,1,2-tetrafluoroetano (HFA 134A™) o 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoropropano (HFA 227EA™), dióxido de carbono u otro gas adecuado. En el caso de un aerosol presurizado, la unidad de dosificación se puede determinar proporcionando una válvula para aportar una cantidad medida. El recipiente presurizado, la bomba, el pulverizador, el atomizador o el nebulizador puede contener una solución o suspensión del compuesto activo, p. ej. usando una mezcla de etanol y el propelente como el disolvente, que puede contener adicionalmente un lubricante, p. ej. trioleato de sorbitán. Las cápsulas y los cartuchos (hechos, por ejemplo, de gelatina) para el uso en un inhalador o insuflador se pueden formular para contener una mezcla en polvo de un hidrato de la invención, según se describe anteriormente, y una base en polvo adecuada tal como lactosa o almidón. 50

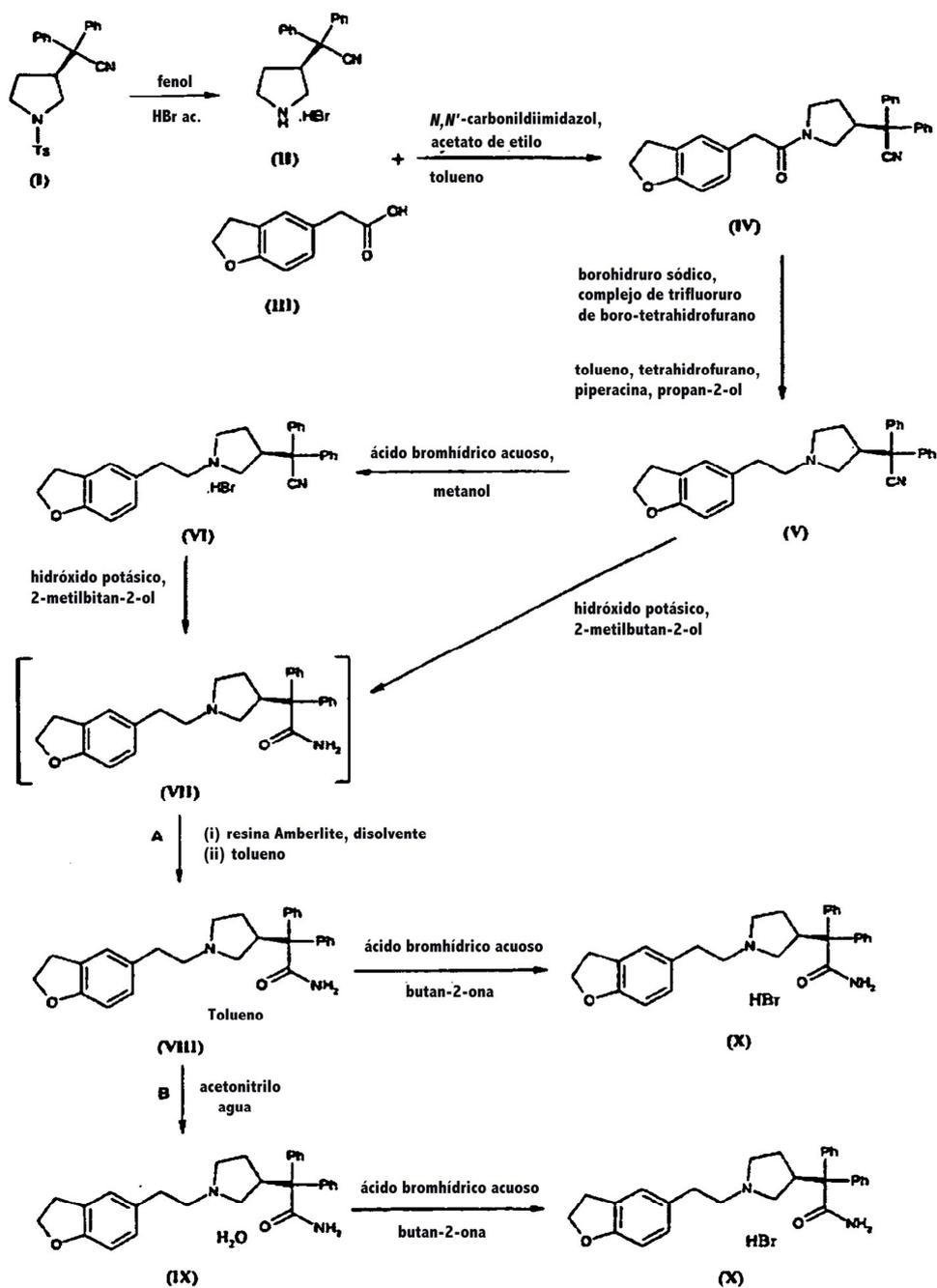
Las formulaciones en aerosol o en polvo seco se disponen preferiblemente de modo que cada dosis medida o "descarga" contenga de 0,2 mg a 3,0 mg de un hidrato de la invención, según se describe anteriormente, para el aporte al paciente. La dosis diaria total con un aerosol estará en el intervalo de 0,5 mg a 10,0 mg de un hidrato de la invención, según se describe anteriormente, que se puede administrar en una sola dosis o, más habitualmente, en dosis divididas a lo largo del día. 55

5 Alternativamente, un hidrato de la invención, según se describe anteriormente, se puede administrar en la forma de un supositorio u óvulo vaginal, o se puede aplicar tópicamente en la forma de un gel, un hidrogel, una loción, una solución, una crema, una pomada o un polvo para espolvoreo. Los hidratos de la invención, según se describen anteriormente, también se pueden administrar dérmicamente o transdérmicamente, por ejemplo, mediante el uso de un parche cutáneo. También se pueden administrar mediante las rutas pulmonar o rectal.

10 Alternativamente, los hidratos de la invención, según se describen anteriormente, se pueden administrar tópicamente a la piel, la mucosa, dérmicamente o transdérmicamente, por ejemplo, en la forma de un gel, un hidrogel, una loción, una solución, una crema, una pomada, un polvo de espolvoreo, un apósito, una espuma, una película, un parche cutáneo (por ejemplo, pero no limitado a, los siguientes tipos, depósito, matriz, fármaco en adhesivo, sistema de polímero multiestratificado), obleas, implante, esponjas, fibras, vendaje, microemulsiones y sus combinaciones. Para tales aplicaciones, un hidrato de la invención, según se describe anteriormente, se puede suspender o disolver en, por ejemplo, una mezcla con uno o más de los siguientes: aceite mineral, vaselina líquida, vaselina blanca, propilenglicol, compuesto de polioxietileno-polioxipropileno, cera emulsionante, glicerina, fluidos silicónicos, aceites no volátiles, incluyendo mono- o diglicéridos sintéticos, y ácidos grasos y ésteres de ácido graso, 15 incluyendo ácido oleico, agua, monoestearato de sorbitán, un polietilenglicol, parafina líquida, polisorbato 60, cera de éster cetílico, alcohol cetearílico, 2-octildodecanol, alcohol bencílico, alcoholes tales como etanol. Alternativamente, se pueden usar potenciadores de la penetración, por ejemplo, pero no limitados a, los siguientes de the Journal of Pharm. Sciences, octubre de 1999, de Finnin y Morgan "Transdermal Penetration Engancers: Applications, Limitations and Potential". Los siguientes también se pueden usar: polímeros, carbohidratos, proteínas, fosfolípidos 20 en la forma de nanopartículas (tales como niosomas o liposomas) o suspendidos o disueltos. Además, se pueden aportar usando iontoforesis, electroporación, fonoforesis, sonoforesis e inyecciones sin aguja.

25 Los hidratos de la invención, según se describen anteriormente, también se pueden usar en combinación con una ciclodextrina. Se sabe que las ciclodextrinas forman complejos de inclusión y no inclusión con moléculas de fármaco. La formación de un complejo de fármaco-ciclodextrina puede modificar la propiedad de solubilidad, velocidad de disolución, biodisponibilidad y/o estabilidad de una molécula de fármaco. Los complejos de fármaco-ciclodextrina generalmente son útiles para la mayoría de las formas de dosificación y rutas de administración. Como una alternativa a la complejación directa con el fármaco, la ciclodextrina se puede usar como un aditivo auxiliar, p. ej. como un vehículo, diluyente o solubilizante. Las ciclodextrinas α , β y γ son las más comúnmente usadas y ejemplos adecuados se describen en WO-A-911/1172, WO-A-94/02518 y WO-A-98/55148.

30 Los compuestos de la invención se pueden preparar según se muestra posteriormente:



Esquema 1.

Sorprendentemente, se ha encontrado que el hidrato de darifenacina se puede obtener en una forma farmacéuticamente pura a partir de una solución de darifenacina que se somete a un tratamiento con resina y a continuación se convierte en el hidrato a través de un solvato de tolueno (véanse las etapas A y B en el Esquema 1.). El solvato con tolueno de darifenacina se puede convertir directamente en el hidrobromuro, sin embargo, esta conversión no permite flexibilidad en la planificación de la planta de producción debido a que el solvato de tolueno no es estable a lo largo de periodos de almacenamiento de medio a largo plazo. Este problema adicional del procedimiento de fabricación se puede vencer convirtiendo el solvato con tolueno de darifenacina en hidrato de darifenacina, que es estable durante periodos prolongados, y así la conversión en hidrobromuro de darifenacina se puede realizar a continuación cuando se requiera sin temor a que el compuesto intermedio (IX) se degrade en calidad.

Según esto, la presente invención proporciona además un procedimiento para proporcionar un hidrato de la

invención, según se describe anteriormente, en forma farmacéuticamente pura sometiendo la darifenacina a un tratamiento con resina seguido por la conversión en un solvato de tolueno que se convierte a su vez en dicho hidrato. Una solución de darifenacina en un disolvente orgánico o una mezcla de disolventes orgánico-acuoso adecuados se combina con la resina y la mezcla resultante se agita a entre temperatura ambiente y reflujo.

5 Posteriormente, la solución de darifenacina se separa de la resina mediante filtración. Preferiblemente, la resina es una resina de hidróxido de amonio cuaternario. El tratamiento con resina se puede realizar en modo discontinuo o en un modo de procesamiento continuo. El hidrato se puede elaborar adicionalmente para dar una sal de adición de ácido de darifenacina. Preferiblemente, la sal de adición de ácido es la sal de hidrobromuro.

10 Además, la presente invención proporciona un nuevo producto intermedio para el suministro de un hidrato de la invención, según se describe anteriormente, en la forma del solvato con tolueno de darifenacina. Se prevé que puedan emplearse otros solvatos de darifenacina, por ejemplo el solvato con acetato de etilo, en lugar del solvato con tolueno.

Se ha mostrado mediante cristalografía de rayos X que el compuesto (VIII) posee una estequiometría 1:1, es decir una molécula de darifenacina y una molécula de tolueno en una unidad asimétrica.

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

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

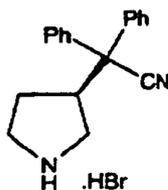
También se caracteriza adicionalmente por su curva de calorimetría de barrido diferencial (DSC) que muestra una endoterma intensa a 92°C a una velocidad de barrido de $20^\circ\text{C}/\text{min}$.

Los siguientes ejemplos ilustran la preparación de los compuestos divulgados en el Esquema 1.:

25 Ejemplos

Ejemplo 1:

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



30 Una mezcla de (S)-2,2-difenil-2-(1-tosil-3-pirrolidinil)acetonitrilo (I) [véase la Publicación de Patente Europea nº 0388054] (83,8 kg, 201,2 moles), ácido bromhídrico acuoso al 48% (419 l, 5 l/kg de compuesto I) y fenol (16,8 kg, 0,2 kg/kg de compuesto I) se calienta a reflujo durante 3 horas. La mezcla se enfría y se extrae con diclorometano (1 x 560 kg, 1 x 523 kg). Los extractos se combinan y se lavan con solución acuosa de cloruro sódico (15 kg en 150 kg de agua). La capa orgánica se concentra y se reemplaza esencialmente por acetato de etilo hasta un volumen total de aproximadamente 440 l. Se añade hexano (276 kg) a 40°C y el producto se recoge a $0-5^\circ\text{C}$ mediante filtración. El hidrobromuro de (S)-2,2-difenil-2-(3-pirrolidinil)acetonitrilo se lava con acetato de etilo refrigerado y se seca bajo vacío a 60°C . Rendimiento 52,8 kg (76%).

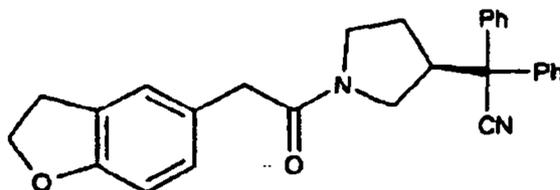
$\nu = 3441, 2940, 2745, 2455, 2246, 1972, 1886, 1806, 1596, 1585, 1561, 1494, 1450, 1392, 1289, 1255, 1217, 1159, 1104, 1070, 1034, 1002, 967, 917, 899, 833, 766, 750, 702, 664, 645, 546, 496, 472 \text{ cm}^{-1}$.

40 $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 2,12$ (2H, m), $3,15$ (1H, m), $2,96$ (3H, m), $3,76$ (1H, quin, J 8 Hz), $7,25-7,41$ (6H, m), $7,47$ (4H, t, J 8 Hz), $9,23$ (1 H, s. an.), $9,43$ (1 H, an.). LRMS (electropulverización, ion positivo): m/z [MH^+] 263.

Rotación óptica: $[\alpha]_{365}^{25} = -55,9^{\circ}$

Ejemplo 2:

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



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

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

20 Para este compuesto, existen dos conformaciones estructurales que dan lugar a señales "dobladadas" para algunas de las resonancias. $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 1,85\text{-}2,20$ (2H, m), 3,16 y 3,18 (2H, t, J 9 Hz), 3,20-3,85 (7H, m), 4,54 y 4,55 (2H, t, J 9 Hz), 6,68 y 6,70 (1H, d, J 9 Hz), 6,83 y 6,94 (1 H, d, J 9 Hz), 7,05 y 7,12 (1H, s), 7,22-7,48 (10H, m).

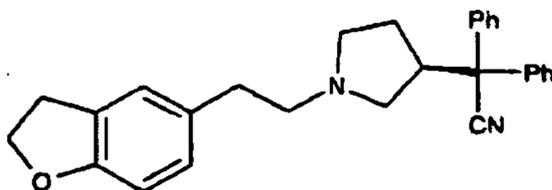
LRMS (electropulverización, ion positivo): m/z $[\text{MH}^+]$ 423.

Rotación óptica:

$[\alpha]_{365}^{25} = +85,9^{\circ}$

Ejemplo 3:

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



30 A una mezcla enfriada (0°C) de (S)-3-(cianodifenilmetil)-1-[2-(2,3-dihidrobenzofuran-5-il)acetil]pirrolidina (IV) como una solución en tolueno (7,43 kg de ingrediente activo, 17,59 moles) y borohidruro sódico (0,87 kg, 23 moles) en tetrahidrofurano (29,7 l) se añade complejo de trifluoruro de boro-tetrahidrofurano (4,31 kg, 30,81 moles) a una velocidad tal que se mantiene la temperatura de la reacción por debajo de 10°C. La reacción se calienta hasta temperatura ambiente y se agita durante 4 horas más. Se añade solución acuosa de piperacina y la mezcla se calienta a reflujo durante 8 horas. La capa acuosa se separa y se lava con solución acuosa de cloruro sódico al 1% (22,3 l) a 40°C. La capa orgánica se concentra y se reemplaza esencialmente por alcohol isopropílico a presión atmosférica hasta un volumen total de aproximadamente 30 l. El producto cristaliza al enfriar y se recoge a 0-5°C mediante filtración. El (S)-2-{1-[2-(2,3-dihidrobenzofuran-5-il)etil]-3-pirrolidinil}-2,2-difenilacetoniitrilo (V) se lava con

alcohol isopropílico refrigerado y se seca bajo vacío a 50°C. Rendimiento 6,34 kg (88%).

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

- 5 $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3); 1,86 (1H, m), 2,10 (1H, m), 2,38 (1H, t, J 9 Hz), 2,52 (1H, q, J 8 Hz), 2,59-2,75 (4H, m), 2,84 (1H, m), 3,02 (1H, dt, J 4 y 9 Hz), 3,16 (2H, t, J 9 Hz), 3,47 (1H, m), 4,53 (2H, t, J 9 Hz), 6,67 (1H, d, J 8 Hz), 6,90 (1H, d, J 8 Hz), 7,00 (1H, s), 7,23-7,40, (6H, m), 7,46 (4H, t, J 8 Hz).

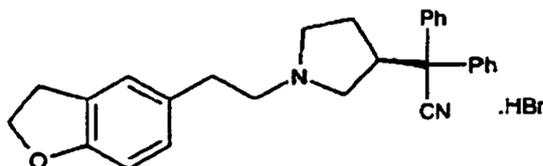
LRMS (electropulverización, ion positivo): m/z [MH^+] 409.

Rotación óptica:

10 $[\alpha]_{365}^{25} = +31,8^\circ$

Ejemplo 4:

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



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

- 20 $\nu = 3440, 3059, 3002, 2931, 2893, 2856, 2653, 2624, 2548, 2496, 2471, 2239, 1960, 1888, 1812, 1615, 1599, 1493, 1450, 1394, 1363, 1332, 1294, 1242, 1159, 1129, 1106, 1088, 1073, 1035, 1003, 981, 941, 889, 830, 766, 751, 725, 703, 666, 645, 582, 548, 534, 500, 476, 423 \text{ cm}^{-1}$.

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3); 2,08 (1H, m), 2,46 (1H, m), 2,75 (1H, q, J 10 Hz), 2,69-3,33 (7H, m), 3,70 (1H, m), 3,83 (1H, m), 4,09 (1H, m), 4,54 (2H, t, J 9 Hz), 6,69 (1H, d, J 8 Hz), 6,92 (1H, d, J 8 Hz), 7,06 (1H, s), 7,27-7,50 (10H, m), 12,08 (1H, an.).

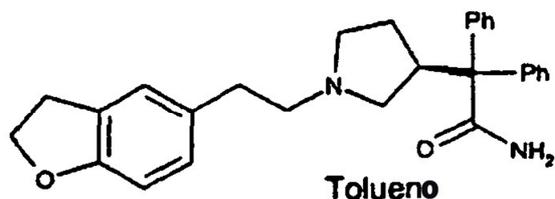
- 25 LRMS (electropulverización, ion positivo): m/z [MH^+] 409.

Rotación óptica:

$[\alpha]_{365}^{25} = +90,0^\circ$

Ejemplo 5:

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



- 30 Método 1: Una suspensión de hidróxido potásico (48,7 g, 0,87 moles) en 2-metilbutan-2-ol (175 ml) se calienta a 50-

60°C. Después de 1 hora se añade hidrobromuro de (S)-2-{1-[2-(2,3-dihidrobencofuran-5-il)etil]-3-pirrolidinil}-2,2-difenilacetamida (VI) (25,0 g, 0,051 moles) y la mezcla resultante se calienta a reflujo durante 20 horas. La mezcla de reacción se enfría a temperatura ambiente y se añade agua (125 ml) manteniendo la temperatura por debajo de 30°C. La mezcla se agita durante 15 minutos, a continuación se deja sedimentar y la fase orgánica se separa. La fase orgánica se lava con cloruro sódico acuoso (125 ml de solución al 5% p/p) para proporcionar una solución de (S)-2-{1-[2-(2,3-dihidrobencofuran-5-il)etil]-3-pirrolidinil}-2,2-difenilacetamida como una solución en 2-metilbutan-2-ol (VII). La solución se calienta a reflujo en presencia de resina Amberlite® (37,5 g) durante 22 horas y a continuación se enfría hasta temperatura ambiente. La resina Amberlite® se retira mediante filtración y se lava con 2-metilbutan-2-ol (25 ml). Las fases de 2-metilbutan-2-ol combinadas se concentran y se reemplazan esencialmente por tolueno hasta un volumen final de aproximadamente 140 ml. La solución de tolueno se enfría hasta 0°C, tiempo durante el cual se produce la cristalización. El solvato de (S)-2-{1-[2-(2,3-dihidrobencofuran-5-il)etil]-3-pirrolidinil}-2,2-difenilacetamida (VIII) se recoge mediante filtración, se lava con tolueno refrigerado (25 ml) y se seca a 35°C bajo vacío. Rendimiento (22,2 g, 84%).

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

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

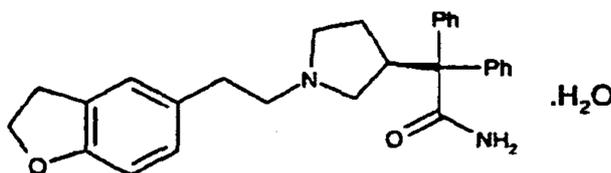
$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, d_6 -DMSO): $\delta = 1,57$ (1H, m), $1,93$ (2H, m), $2,3-2,5$ (6H, m), $2,82$ (1 H, t, J 9), $3,11$ (2H, t, J 9), $3,62$ (1 H, m), $4,47$ (2H, t, J 9), $6,62$ (1 H, d, J 8), $6,82$ (1 H, d, J 8), $6,99$ (1H, s), $7,08$ (2H, m), $7,2-7,4$ (10H, m). Se observaron señales para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

Rotación óptica:

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

35 Ejemplo 6:

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



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

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

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, d_6 -DMSO): $\delta = 1,57$ (1H, m), $1,93$ (2H, m), $2,3-2,5$ (6H, m), $2,82$ (1H, t, J 9), $3,11$ (2H, t, J 9),

3,62 (1H, m), 4,46 (2H, t, J 9), 6,62 (1H, d, J 8), 6,81 (1 H, d, J 8), 6,99 (1 H, s), 7,07 (2H, m), 7,2-7,4 (10H, m).

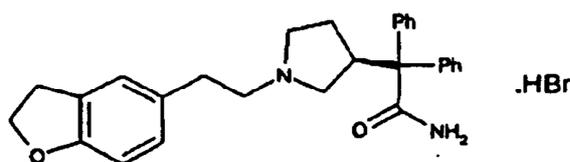
Contenido de agua mediante Karl Fischer: 2,7% p/p

Rotación óptica:

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

5 Ejemplo 7:

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



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

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

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

20 $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 2,10\text{-}2,23$ (1 H, m); $2,81\text{-}2,99$ (2H, m); $3,00\text{-}3,15$ (4H, m); $3,15$ (2H, t); $3,18\text{-}3,29$ (1H, m); $3,48$ (1H, t); $3,69$ (1H, s); $3,80\text{-}3,95$ (1 H, m); $4,52$ (2H, t); $5,58$ (1H, s a.); $5,62$ (1H, s a.); $6,63$ (1H, d); $6,84$ (1 H, d); $7,01$ (1H, s); $7,19\text{-}7,40$ (10H, m); $11,48$ (1H, s a.).

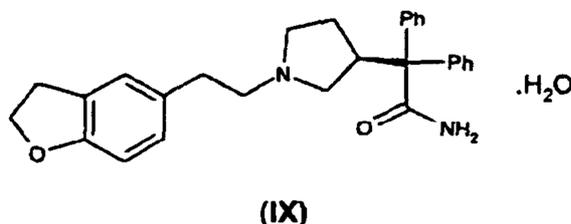
Rotación óptica:

$$[\alpha]_{589}^{25} = +46,0^{\circ}$$

25

REIVINDICACIONES

1. Un hidrato sólido estable de darifenacina, que posee una estequiometría de 1:0,6 a 1:1 de darifenacina: agua, y que tiene la fórmula (IX):



- 5 y caracterizado por un patrón de difracción de rayos X del polvo obtenido usando radiación de cobre ($\lambda = 0,15405$ nm) que muestra picos principales a 8,39, 10,519, 13,272, 13,693, 15,908, 16,289, 16,855, 19,637, 21,135, 21,55, 21, 722, 23,006 y 26,284 grados 2θ .
- 10 2. Un hidrato según la reivindicación 1, que se caracteriza por un espectro infrarrojo, desarrollado usando ATR (reflectancia total atenuada) de una sola reflexión, que muestra bandas de absorción significativas a $\nu_{\text{máx.}}$ (cm^{-1}): 3625, 3516, 3440, 2948, 2806, 1699, 1622, 1597, 1578, 1488, 1471, 1445, 1378, 1353, 1325, 1312, 1280, 1242, 1196, 1152, 1119, 1102, 1086, 1024, 981, 939, 925, 900.
3. Un hidrato según cualquiera de las reivindicaciones 1 y 2, que se caracteriza por una curva de calorimetría de barrido diferencial (DSC) que muestra una endoterma intensa a 101°C a una velocidad de barrido de $20^\circ\text{C}/\text{min}$.
- 15 4. Una composición farmacéutica que comprende un hidrato según cualquiera de las reivindicaciones precedentes junto con un excipiente, diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.
5. Un hidrato según cualquiera de las reivindicaciones 1, 2 y 3, para el uso como un medicamento.
- 20 6. El uso de un hidrato según cualquiera de las reivindicaciones 1, 2 y 3 para la fabricación de un medicamento para el tratamiento curativo o profiláctico de una afección médica para la que está indicado un antagonista de receptores muscarínicos, en el que dicha afección médica se selecciona de síndrome del intestino irritable, enfermedad diverticular, aclasia esofágica, enfermedad obstructiva crónica de las vías respiratorias, vejiga hiperactiva (incluyendo síntomas de incontinencia, urgencia y frecuencia), incontinencia urinaria, urgencia urinaria neurogénica o polaquiuria, tratamiento de un trastorno funcional de la vejiga, pérdidas de orina, micción dolorosa o difícil provocada por vejiga neurogénica, vejiga espástica o hipertónica, síndrome de vejiga disfuncional, trastornos gastrointestinales incluyendo hiperactividad gastrointestinal, y efecto relajante sobre células del músculo liso
- 25 intestinal.
7. Un uso según la reivindicación 6, en el que dicho medicamento es adecuado para la administración transdérmica tópica.
8. Un uso según la reivindicación 6, en el que dicho medicamento es adecuado para la administración bucal.
- 30 9. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, para el uso en un método de tratamiento de un mamífero para curar o prevenir una afección médica para la que está indicado un antagonista de receptores muscarínicos, en el que dicha afección médica se selecciona de síndrome del intestino irritable, enfermedad diverticular, aclasia esofágica, enfermedad obstructiva crónica de las vías respiratorias, vejiga hiperactiva (incluyendo síntomas de incontinencia, urgencia y frecuencia), incontinencia urinaria, urgencia urinaria neurogénica o polaquiuria, tratamiento de un trastorno funcional de la vejiga, pérdidas de orina, micción dolorosa o difícil
- 35 provocada por vejiga neurogénica, vejiga espástica o hipertónica, síndrome de vejiga disfuncional, trastornos gastrointestinales incluyendo hiperactividad gastrointestinal, y efecto relajante sobre células del músculo liso intestinal.
- 40 10. Un procedimiento para proporcionar un hidrato, según se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en forma farmacéuticamente pura, que comprende someter (S)-2-{1-[2-(2,3-dihydrobenzofuran-5-il)etil]-3-pirrolidinil}-2,2-difenilacetamida a un tratamiento con resina de intercambio iónico seguido por conversión en un solvato de tolueno que a su vez se convierte en dicho hidrato.
11. Un procedimiento según la reivindicación 10, que incluye además la etapa de convertir el hidrato en una sal de

adición de ácido de (S)-2-{1-[2-(2,3-dihydrobenzofuran-5-il)etil]-3-pirrolidinil}-2,2-difenilacetamida.

12. Un procedimiento según la reivindicación 11, en el que dicha sal de adición de ácido es la sal de hidrobromuro.