(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 569 201**

(51) Int. Cl.:

C07C 215/54 (2006.01)
C07C 55/10 (2006.01)
C07C 59/245 (2006.01)
A61K 31/135 (2006.01)
A61P 13/10 (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **14.06.2013** **E 13739534 (9)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **23.03.2016** **EP 2760822**

(54) Título: **Sales de desfesoterodina**

(30) Prioridad:

14.06.2012 US 201261659829 P
01.05.2013 US 201361818135 P

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
09.05.2016

(73) Titular/es:

RATIOPHARM GMBH (100.0%)
Graf-Arco-Strasse 3
89079 Ulm, DE

(72) Inventor/es:

EICHNER, SIMONE y
ALBRECHT, WOLFGANG

(74) Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

Observaciones :

Véase nota informativa (Remarks) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 569 201 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

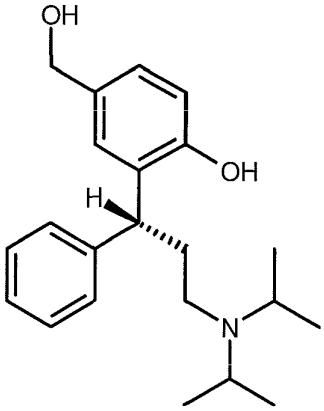
Sales de desfesoterodina

Campo de la invención

La presente invención engloba sales succinato de desfesoterodina esencialmente puras, sales succinato de desfesoterodina, formas en estado sólido de las mismas y composiciones farmacéuticas que comprenden una o más de la sales de desfesoterodina y/o formas en estado sólido de las mismas.

Antecedentes de la invención

La desfesoterodina, el (R)-(+)-2-(3-diisopropilamino-1-fenilpropil)-4-hidroximetil-fenol, que tiene la fórmula siguiente:



es el metabolito activo y el intermedio clave en la preparación de la tolterodina y la fesoterodina. Estos compuestos poseen actividad antagonista de los receptores muscarínicos M3 y se han usado como tratamiento para la incontinencia urinaria y la vejiga hiperactiva.

La desfesoterodina, así como determinadas sales farmacéuticamente aceptables de la misma, se describen en los documentos WO2007/138440, US5559269, US6809214 y EP1077912.

El documento WO2010/0130392 describe la sal tartrato de desfesoterodina.

Las sales y formas en estado sólido diferentes de un ingrediente activo farmacéutico pueden poseer diferentes propiedades. Tales variaciones de las propiedades de sales diferentes pueden proporcionar una base para mejorar su formulación, por ejemplo, facilitando mejores características de procesamiento o de manipulación, mejorando el perfil de disolución, o mejorando la estabilidad y el periodo de caducidad. Estas variaciones de las propiedades de sales diferentes también pueden proporcionar mejoras a la forma de dosificación final, por ejemplo, si sirven para mejorar su biodisponibilidad. Las diferentes sales de un ingrediente farmacéuticamente activo pueden dar lugar también a varios polimorfos o formas cristalinas que, a su vez, proporcionan oportunidades adicionales para valorar y usar las variaciones de las propiedades y características de un ingrediente activo farmacéutico sólido.

El polimorfismo, la aparición de diferentes formas cristalinas, es una propiedad de algunas moléculas y complejos moleculares. Una única molécula puede dar lugar a varios polimorfos que tienen estructuras cristalinas y propiedades físicas diferentes tales como el punto de fusión, el comportamiento térmico (medido, por ejemplo, mediante análisis termogravimétrico ("TGA"), o calorimetría diferencial de barrido ("DSC")), el patrón de difracción de rayos X, la huella dactilar de la absorción de infrarrojos, la huella dactilar de Raman y el espectro de RMN en estado sólido. Se puede usar una o más de estas técnicas para distinguir las diferentes formas polimórficas de un compuesto.

El descubrimiento de nuevas sales y formas en estado sólido de un producto farmacéutico puede proporcionar materiales que tienen propiedades de procesamiento deseables, tales como la facilidad de manipulación, la facilidad de procesamiento, la estabilidad durante el almacenado, la facilidad de purificación o como formas cristalinas intermedias deseables que facilitan la conversión a otras formas polimórficas. Las nuevas sales y formas en estado sólido de un compuesto farmacéuticamente útil también pueden proporcionar una oportunidad para mejorar las características de rendimiento de un producto farmacéutico. Esto amplia el repertorio de materiales que un experto en formulación tiene disponibles para optimizar una formulación, por ejemplo, proporcionando un producto con propiedades diferentes, por ejemplo, unas mejores características de procesamiento o manipulación, o un periodo de caducidad mejorado. Por todas estas razones, existe la necesidad de sales y formas en estado sólido de la desfesoterodina adicionales.

Sumario de la invención

La presente invención proporciona esencialmente sales succinato de desfesoterodina esencialmente puras, sales succinato de desfesoterodina, formas en estado sólido de las mismas y composiciones y/o formulaciones farmacéuticas que comprenden al menos una de la sales o formas en estado sólido.

La presente invención engloba también el uso de una cualquiera de las sales succinato de desfesoterodina y formas en estado sólido de la presente invención para la preparación de otras sales de desfesoterodina, formas en estado sólido y/o formulaciones de las mismas.

La presente invención engloba también las sales succinato de desfesoterodina y formas en estado sólido descritas en el presente documento para su uso como medicamentos, particularmente para el tratamiento de la incontinencia urinaria y la vejiga hiperactiva.

La presente invención engloba también un proceso para la preparación de formulaciones farmacéuticas que comprende combinar una cualquiera o una combinación de las sales succinato de desfesoterodina y formas en estado sólido, o una composición farmacéutica que comprende dichas sales succinato de desfesoterodina y formas en estado sólido, y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.

La presente invención engloba también una cualquiera o una combinación de las sales succinato de desfesoterodina y formas sólidas, o una composición y/o formulación farmacéutica que comprende una cualquiera o más de las formas de las sales succinato de desfesoterodina descritas en el presente documento para su uso en el tratamiento de la incontinencia urinaria y la vejiga hiperactiva.

Breve descripción de las figuras

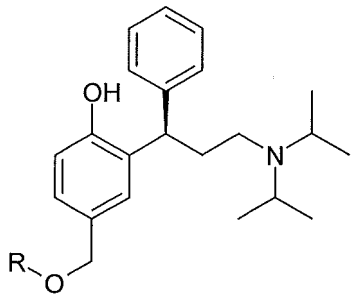
La Figura 1 muestra un espectro de RMN ^{1}H del succinato de desfesoterodina.
La Figura 2 muestra un espectro de RMN ^{1}H del L-malato de desfesoterodina.
La Figura 3 muestra un termograma DSC del succinato de desfesoterodina.
La Figura 4 muestra un termograma DSC del L-malato de desfesoterodina.
La Figura 5 muestra un difractograma de rayos X en polvo de la forma S1 del succinato de desfesoterodina.
La Figura 6 muestra un difractograma de rayos X en polvo de la forma M1 del L-malato de desfesoterodina.

Descripción detallada de la invención

La presente invención engloba sales succinato de desfesoterodina, formas en estado sólido de las mismas y composiciones farmacéuticas que comprenden una o más de la sales de desfesoterodina y/o formas en estado sólido de las mismas. En algunas realizaciones, dichas sales succinato de desfesoterodina o formas en estado de las mismas se proporcionan en forma esencialmente pura.

Se puede influir en las propiedades de estado sólido de las sales de desfesoterodina mediante el control de las condiciones en las que las sales, por ejemplo, el succinato de desfesoterodina, son obtenidas en forma sólida.

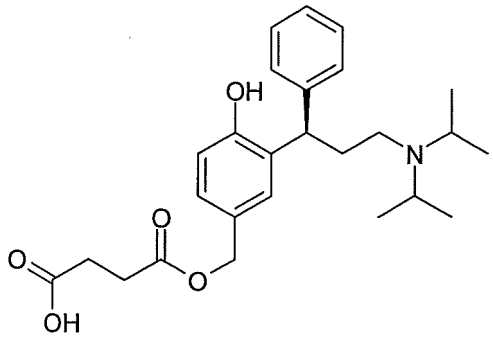
Tal y como se usa en el presente documento, el término "impureza éster" se refiere a la fórmula general



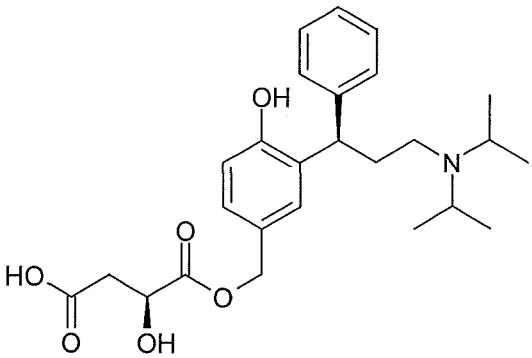
con R que se corresponde con el ácido orgánico, que forma un enlace éster entre el grupo carboxílico del ácido y el grupo 5-hidroximetilo de la desfesoterodina.

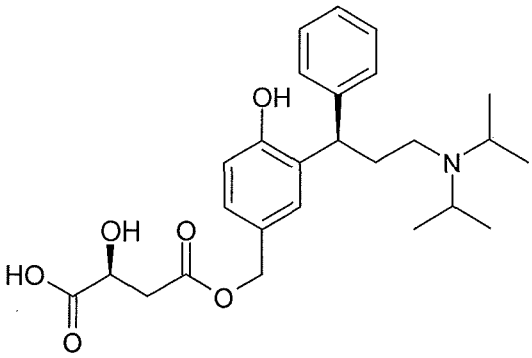
Ejemplos de esta impureza éster incluyen al menos uno de los siguientes.

La impureza éster relacionada que podría generarse en el succinato de desfesoterodina puede ser el mono-[3-((R)-3-diisopropilamino-1-fenil-propil)-4-hidroxibencil] éster del ácido succínico (estructura mostrada más abajo, denominado también "ácido (R)-4-((3-(3-(diisopropilamino)-1-fenilpropil)-4-hidroxibencil)oxi)-4-oxobutanoico").



La impureza éster relacionada que podría generarse en el L-malato de desfesoterodina puede ser o bien el 1-[3-((R)-3-diisopropilamino-1-fenilpropil)-4-hidroxi-bencil] éster del ácido (S)-2-hidroxisuccínico (estructura mostrada más abajo a la izquierda, denominado también "ácido (S)-4-((3-((R)-3-(diisopropilamino)-1-fenilpropil)-4-hidroxibencil)oxi)-3-hidroxi-4-oxobutanoico") o bien el 4-[3-((R)-3-diisopropilamino-1-fenil-propil)-4-hidroxi-bencil] éster del ácido (S)-2-hidroxisuccínico (estructura mostrada más abajo a la derecha, denominado también "ácido (S)-4-((3-((R)-3-(diisopropilamino)-1-fenilpropil)-4-hidroxibencil)oxi)-2-hidroxi-4-oxobutanoico").





Tal y como se usa en el presente documento, el término "sal de desfesoterodina esencialmente pura" significa que la sal de desfesoterodina contiene menos de un 0,5 %, preferentemente menos de un 0,1 %, siendo lo más preferente menos de un 0,05 % de la impureza éster correspondiente, tal y como se mide mediante HPLC.

Preferentemente, la sal de desfesoterodina tiene también un bajo contenido de disolvente residual. Por "bajo contenido de disolvente residual" se quiere significar que el disolvente, por ejemplo, etanol, isopropanol, butanol, acetona, acetato de etilo, acetonitrilo o tetrahidrofurano, preferentemente acetona o isopropanol, está presente en una cantidad inferior a 5.000 ppm, preferentemente inferior a 2.000 ppm, más preferentemente inferior a 1.000 ppm, siendo lo más preferente inferior a 500 ppm, por ejemplo. Por "bajo contenido de disolvente residual" se quiere significar que el disolvente está presente en una cantidad de aproximadamente 500 ppm a aproximadamente 5000 ppm, preferentemente de aproximadamente 500 ppm a aproximadamente 2000 ppm, más preferentemente de aproximadamente 500 ppm a aproximadamente 1000 ppm, siendo lo más preferente de aproximadamente 1000 a aproximadamente 2000 ppm.

Tal y como se usa en el presente documento, a menos que se indique lo contrario, el término "sal de desfesoterodina pura" se refiere a una molécula químicamente esencialmente pura de la sal de desfesoterodina. "Químicamente esencialmente pura" en el contexto de la presente invención significa una pureza química de al menos un 95 %, > 98 %, > 98,5 % o, incluso, > 99 %, tal y como se mide mediante HPLC (% del área, detección a 220 nm).

La pureza de la sal de desfesoterodina se puede determinar mediante HPLC.

Los métodos analíticos de HPLC se diseñan para usar la absorción UV a una longitud de onda dada, a fin de registrar la presencia y la cantidad de un compuesto en una muestra que pasa por el detector en un punto cualquiera de tiempo. Por ejemplo, el resultado primario de cualquier operación de HPLC con un equipo convencional será el porcentaje del área del pico respectivo en el cromatograma de detección UV, es decir, el área bajo la curva (ABC). Más en particular, en ausencia de cualquier información detallada sobre los coeficientes de extinción específica del compuesto o compuestos presentes en una muestra, los valores de los porcentajes del área obtenidos mediante HPLC normalmente se equiparan con un valor de "% en peso" sin aplicar ningún factor de corrección. Por ejemplo, se asume que el valor del porcentaje del ABC para un pico individual (eluido a un determinado tiempo de retención) se corresponde con la proporción en tanto por ciento del compuesto en peso.

Tal y como se usa en el presente documento, el término "patrón de referencia" se refiere a un compuesto que se puede usar para el análisis tanto cuantitativo como cualitativo de un ingrediente activo farmacéutico. Por ejemplo, el tiempo de retención del compuesto en el sistema HPLC permite fijar un tiempo de retención relativo, haciendo posible de este modo el análisis cuantitativo. La concentración del compuesto en solución antes de la inyección en una columna de HPLC permite la comparación de las áreas bajo los picos en un cromatograma de HPLC, haciendo posible de este modo el análisis cuantitativo.

Si bien se ha descrito parte del conocimiento de los expertos en la materia, relativo a los patrones de referencia, en términos generales hasta este punto, los expertos en la materia entienden también que la respuesta de un detector puede ser, por ejemplo, las alturas de los picos o las áreas integradas de los picos de un cromatograma obtenido, por ejemplo, mediante detección por UV o por índice de refracción, a partir del eluyente de un sistema de HPLC o, por ejemplo, mediante detección por ionización de llama o detección por conductividad térmica, a partir del eluyente de un cromatograma de gas, u otra respuesta del detector, por ejemplo, la absorbancia UV, de manchas en una placa fluorescente de CCF. La posición del patrón de referencia se puede usar para calcular, por ejemplo, el tiempo de retención relativo para el compuesto y otras impurezas.

En algunas realizaciones, las sales succinato de desfesoterodina de la invención están esencialmente exentas de otras sales desfesoterodina, y las formas en estado sólido de la invención están esencialmente exentas de cualquier otra forma polimórfica, o de formas polimórficas especificadas. En cualquier realización de la presente invención, por "esencialmente exento de" se quiere significar que las formas de la presente invención contienen un 20 % (p/p) o menos, un 10 % (p/p) o menos, un 5 % (p/p) o menos, un 2 % (p/p) o menos, en particular un 1 % (p/p) o menos, más en particular un 0,5 % (p/p) o menos, y aún más en particular un 0,2 % (p/p) o menos, de cualquier otra sal, polimorfo o de un polimorfo especificado de sal de desfesoterodina.

Una forma cristalina se puede denominar en el presente documento como caracterizada por los datos gráficos "esencialmente representados en" una Figura. Tales datos incluyen, por ejemplo, los difractogramas de rayos X y los espectros de RMN en estado sólido. Como es bien conocido en el estado de la técnica, los datos gráficos proporcionan potencialmente información técnica adicional para definir más a fondo la forma en estado sólido respectiva (la denominada "huella digital") que no se puede describir necesariamente con referencia a valores numéricos o posiciones de los picos, solamente. En cualquier caso, el experto en la materia comprenderá que tales representaciones gráficas de los datos pueden estar sujetas a pequeñas variaciones, por ejemplo, en las intensidades relativas de los picos y las posiciones de los picos debido a factores tales como las variaciones en la respuesta del instrumento y las variaciones en la pureza y concentración de la muestra, que son bien conocidas por el experto en la materia. No obstante, el experto en la materia será perfectamente capaz de comparar los datos gráficos de las Figuras del presente documento con los datos gráficos generados para una forma cristalina desconocida y confirmar que estos dos conjuntos de datos gráficos caracterizan la misma forma cristalina o dos formas cristalinas diferentes. Una forma cristalina de una sal de desfesoterodina denominada en el presente documento como caracterizada por los datos gráficos "esencialmente representados en" una Figura, se entenderá, por tanto, que incluye cualquier forma cristalina de la sal de desfesoterodina caracterizada por los datos gráficos que tienen pequeñas variaciones, como es bien conocido por el experto en la materia, en comparación con la Figura.

Tal y como se usa en el presente documento, el término "aislada" en referencia a cualquiera de las sales de desfesoterodina o formas en estado sólido de las mismas descritas en el presente documento, se corresponde con una sal de desfesoterodina o una forma en estado sólido de la misma que está separada físicamente de la mezcla de reacción en la que se ha formado.

Tal y como se usa en el presente documento, a menos que se indique lo contrario, las mediciones de XRPD se toman usando la longitud de onda de la radiación Kα del cobre (1,5418 Å).

Tal y como se usa en el presente documento, a menos que se indique lo contrario, el término "anhidro" con relación a cualquiera de las sales de desfesoterodina se refiere a una sal de desfesoterodina cristalina que contiene no más de un 1,5 % (p/p), o no más de un 1 % (p/p), o no más de un 0,5 % (p/p), bien de agua o bien de disolventes orgánicos (unidos y no unidos) tal y como se mide mediante TGA o mediante titulación de Karl Fisher, por ejemplo, una sal de desfesoterodina que contiene entre aproximadamente un 0 % y aproximadamente un 1,5 % (p/p) o entre aproximadamente un 0 % y aproximadamente un 1 % (p/p) o entre aproximadamente un 0 % y aproximadamente un 0,5 % (p/p) bien de agua o bien de disolventes orgánicos tal y como se mide mediante TGA o mediante titulación de Karl Fisher.

Tal y como se usa en el presente documento, a menos que se indique lo contrario, el término "solvato" se refiere a una forma cristalina que incorpora un disolvente en la estructura cristalina. Cuando el disolvente es agua, el solvato se denomina con frecuencia "hidrato". El disolvente en un solvato puede estar presente bien en una cantidad estequiométrica o bien en una cantidad no estequiométrica.

Un elemento, por ejemplo, una mezcla de reacción se puede caracterizar en el presente documento por estar a temperatura ambiente, o por dejar que llegue a la misma, abreviada con frecuencia como "TA". Esto significa que la temperatura de este elemento está próxima a la del espacio, por ejemplo la habitación o la campana de extracción,

en el que se encuentra el elemento, o es la misma. Normalmente la temperatura ambiente es de aproximadamente 20 °C a aproximadamente 30 °C, o de aproximadamente 22 °C a aproximadamente 27 °C, o de aproximadamente 25 °C.

Un proceso o etapa se puede denominar en el presente documento como que se lleva a cabo "durante la noche". Esto se refiere a un intervalo de tiempo, por ejemplo, para el proceso o etapa, que abarca el tiempo durante la noche, cuando ese proceso o etapa puede no ser observado de modo activo. Este intervalo de tiempo es de aproximadamente 8 horas a aproximadamente 20 horas, o de aproximadamente 10-18 horas, normalmente de aproximadamente 16 horas.

Tal y como se usa en el presente documento, el término "presión reducida" se refiere a una presión de aproximadamente 1 kPa a aproximadamente 5 kPa.

Tal y como se usa en el presente documento, el término "vol." o "volumen" se puede usar para referirse a ml por gramo de la desfesoterodina correspondiente. Por ejemplo, una declaración de que se disuelven 0,5 g de desfesoterodina en diez volúmenes de un disolvente X se ha de entender que significa que 0,5 g de desfesoterodina se han disuelto en 5 ml del disolvente X descrito.

Durante la preparación de diversas sales de desfesoterodina descritas en el presente documento, se observó la formación de una impureza éster durante el tratamiento de las sales. Ejemplos de esta impureza se han descrito anteriormente (por ejemplo, la formación del mono-[3-((R)-3-diisopropilamino-1-fenil-propil)-4-hidroxibencil] éster del ácido (2R,3R)-2,3-dihidroxisuccínico como impureza en la sal L-tartrato de desfesoterodina. Sin embargo, esta impureza éster correspondiente está presente en las sales succinato de la presente invención en niveles muy bajos, si es que está.

Se observó adicionalmente que los intentos por eliminar los disolventes orgánicos residuales hasta un nivel aceptable de acuerdo con los requisitos de calidad farmacéutica, mediante la ejecución de técnicas aplicadas habitualmente en la técnica, fracasaron en cuanto a dar los resultados deseados. Además, los intentos por reducir los disolventes orgánicos residuales hasta un nivel aceptable mediante la aplicación de técnicas más drásticas conocidas en la técnica, tales como el secado a alto vacío a temperaturas elevadas durante largos periodos de tiempo, fracasaron también debido al aumento significativo de la cantidad de la impureza éster correspondiente. Las sales succinato contienen muy bajos niveles tanto de disolventes residuales como de impureza éster.

La presente invención proporciona sales succinato de desfesoterodina, preferentemente en forma esencialmente pura. Las sales anteriores se pueden aislar. Preferentemente, las sales anteriores pueden estar en forma sólida.

En particular, la presente invención comprende succinato de desfesoterodina. La sal succinato de desfesoterodina se puede caracterizar mediante un espectro de RMN ^{1}H esencialmente representado en la Figura 1. La relación molar entre la desfesoterodina y el ácido succínico puede ser de 1:1 a 1:1,5, preferentemente de aproximadamente 1:1, respectivamente.

La sal succinato de desfesoterodina puede estar en forma anhidra.

La sal succinato de desfesoterodina se puede preparar en forma de sal de desfesoterodina esencialmente pura, que puede servir también como sustituto adecuado del compuesto conocido fumarato de fesoterodina, debido a su favorable perfil de solubilidad en agua. Preferentemente, el succinato de desfesoterodina tiene una pureza química de al menos un 95 %, > 98 % o, incluso, > 99 % (mediante HPLC).

El succinato de desfesoterodina puede estar en forma cristalina. De acuerdo con una realización, la presente invención comprende una forma cristalina de succinato de desfesoterodina, denominada Forma S1. La forma cristalina S1 de la sal succinato de desfesoterodina se puede caracterizar por los datos seleccionados entre uno o más de los siguientes: un patrón de difracción de rayos X en polvo con picos a 7,4, 16,8, 18,0, 21,7 y 27,4 grados dos theta ± 0,2 grados dos theta; un patrón de difracción de rayos X en polvo esencialmente representado en la Figura 5; y combinaciones de los mismos.

La forma cristalina S1 del succinato de desfesoterodina se puede caracterizar mediante un patrón de difracción de rayos X en polvo con picos a 7,4, 16,8, 18,0, 21,7 y 27,4 grados dos theta ± 0,2 grados dos theta. Se puede caracterizar adicionalmente por los datos seleccionados entre: un patrón de difracción de rayos X en polvo con cualquiera de uno, dos, tres, cuatro o cinco picos adicionales seleccionados entre los picos a 9,3, 12,2, 14,6, 19,6 y 24,5 grados dos theta ± 0,2 grados dos theta; una curva de DSC con un pico endotérmico a aproximadamente 169 °C ± 2, una curva de DSC esencialmente representada en la Figura 3; y combinaciones de los mismos.

La forma cristalina S1 del succinato de desfesoterodina puede ser anhidra.

La forma cristalina S1 del succinato de desfesoterodina se puede caracterizar también mediante cualquier combinación de los datos anteriores.

En el presente documento se describe también la sal malato de desfesoterodina. La sal malato de desfesoterodina se puede caracterizar mediante un espectro de RMN ^{1}H esencialmente representado en la Figura 2. La relación molar entre la desfesoterodina y el ácido málico puede ser de 1:1 a 1:1,5, preferentemente de aproximadamente 1:1. La sal malato puede ser, por ejemplo, la sal L-malato o la sal D-malato. Preferentemente, la sal malato es la sal L-malato.

Preferentemente, el malato de desfesoterodina tiene una pureza química de al menos un 95 %, > 98 % o, incluso, > 99 % (mediante HPLC).

La sal L-malato de desfesoterodina puede estar en forma cristalina. En el presente documento se describe una forma cristalina del L-malato de desfesoterodina, denominada Forma M1. La forma cristalina M1 de la sal L-malato de desfesoterodina se puede caracterizar por los datos seleccionados entre uno o más de los siguientes: un patrón de difracción de rayos X en polvo con picos a 7,2, 16,4, 19,8, 21,3 y 29,6 grados dos theta ± 0,2 grados dos theta; un patrón de difracción de rayos X en polvo esencialmente representado en la Figura 6; y combinaciones de los mismos.

La forma cristalina M1 del L-malato de desfesoterodina se puede caracterizar mediante un patrón de difracción de rayos X en polvo con picos a 7,2, 16,4, 19,8, 21,3 y 29,6 grados dos theta ± 0,2 grados dos theta. Se puede caracterizar adicionalmente por los datos seleccionados entre un patrón de difracción de rayos X en polvo con cualquiera de uno, dos, tres, cuatro o cinco picos adicionales a 12,2, 14,5, 18,5, 23,1 y 24,5 grados dos theta ± 0,2 grados dos theta; una curva de DSC con un pico endotérmico a aproximadamente 141 °C, o una curva de DSC esencialmente representada en la Figura 4; y combinaciones de los mismos.

La forma cristalina M1 del L-malato de desfesoterodina se puede caracterizar también mediante cualquier combinación de los datos anteriores.

Las sales y formas en estado sólido descritas se pueden usar para preparar desfesoterodina base u otras sales de desfesoterodina diferentes, así como formas en estado sólido de las mismas y/o formulaciones farmacéuticas que comprenden una o más de las sales y/o formas en estado sólido de las mismas.

La presente invención engloba también un proceso para la preparación de las sales de desfesoterodina. El proceso comprende preparar una cualquiera de las sales succinato de desfesoterodina y formas en estado sólido de las mismas descritas, mediante los procesos de la presente invención, y convertir esa sal en dicha otra sal de desfesoterodina. La conversión se puede efectuar, por ejemplo, mediante un proceso que comprende basificar una cualquiera o una combinación de la sales succinato de desfesoterodina y/o formas en estado sólido de las mismas descritas anteriormente, y hacer reaccionar la desfesoterodina base obtenida con un ácido adecuado, para obtener la sal de desfesoterodina correspondiente. De modo alternativo, la conversión se puede conseguir mediante intercambio de sales, es decir, haciendo reaccionar una primera sal succinato de desfesoterodina con un ácido que tiene un pK_a que es inferior al pK_a del ácido de dicha primera sal desfesoterodina.

Las sales succinato de desfesoterodina y/o las formas en estado sólido de las mismas de la presente invención se pueden usar también como medicamento, preferentemente para el tratamiento de una persona que padece incontinencia urinaria y vejiga hiperactiva.

La presente invención engloba adicionalmente: 1) una composición farmacéutica que comprende una cualquiera o una combinación de las sales succinato de desfesoterodina y formas en estado sólido de las mismas, tal y como se describen en el presente documento; 2) una formulación farmacéutica que comprende una cualquiera o una combinación de las sales succinato de desfesoterodina y formas en estado sólido de las mismas, tal y como se describen en el presente documento, y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable; y 3) un proceso para la preparación de dichas formulaciones que comprende combinar una cualquiera o una combinación de las sales succinato de desfesoterodina y formas en estado sólido, o composiciones farmacéuticas y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable; 4) el uso de una o una combinación de las sales succinato de desfesoterodina y formas en estado sólido de las mismas anteriormente descritas en la fabricación de una composición farmacéutica, y 5). Una composición o formulación farmacéutica que comprende una cualquiera o más de las sales succinato de desfesoterodina y formas en estado sólido tal y como se describen en el presente documento para su uso en el tratamiento de la incontinencia urinaria y la vejiga hiperactiva.

Por tanto, habiendo descrito la invención con referencia a las realizaciones particulares preferentes y los ejemplos ilustrativos, los expertos en la materia apreciarán que existen modificaciones de la invención tal y como se describe e ilustra que no se alejan del alcance de la invención tal y como se divulga en la memoria descriptiva y en el tratamiento adjunto de las reivindicaciones. Los Ejemplos se exponen para ayudar a la comprensión de la invención pero no pretenden, ni deben interpretarse como tal, limitar su alcance de ningún modo.

MÉTODOS ANALÍTICOS

Espectroscopía RMN ^1H

El instrumento era un espectrómetro de RMN Varian Mercury 400 Plus, Oxford AS, 400 MHz.

HPLC/UV

Instrumento:	UPLC Agilent 1290
Columna:	Reprosil-Pur Basic C18; 5 µm; 125 x 4,6 mm
Temperatura columna:	35 °C
Flujo [ml/min]:	1
Volumen de inyección:	5 µl
Disolvente A:	KH_2PO_4 20 mM, pH 3,0
Disolvente B	Acetonitrilo
Gradiente:	
tiempo [min]	Disolvente A [%]
0	75
14	51
15	30
17	30
18	75
20	75

Detección: UV (λ = 220 nm)

HPLC/MS

Instrumento HPLC:	Agilent 1290
Columna:	Phenomenex Kinetex C18; 2,6 µm; 150 x 4,6 mm
flujo:	0,7 ml/min
temperatura:	40 °C
eluyente:	
A:	Acetonitrilo
B:	acetonitrilo + 0,2 % de ácido fórmico + 0,1 % de ácido heptafluorobutírico

	tiempo [min]	Eluyente A [%]	Eluyente B [%]
Gradiente:	0,0	30	70
	14,0	85	15
	17,0	95	5
	19,0	95	5
	20,0	30	70
Tiempo de finalización	25,0		
Volumen de inyección:		5 µl	

Espectrometría de masas

instrumento:	Bruker HCT
Modo de intervalo de masas:	Ultrascan
Polaridad de los iones:	Positiva
Tipo de fuente de iones:	ESI
Capilaridad HV:	4500 V
Gas nebulizador:	0,45 MPa
Gas seco:	8 l/min
Temperatura:	320 °C
Accionamiento trampa:	74,9
barrido [m/z]	105 - 800 unidades de masa atómica (uma)

Calorimetría diferencial de barrido (DSC)

instrumento:	Mettler Toledo DSC 822E acoplado a un Controlador de Flujo de Gas Mettler Toledo TS0800GC1 (Mettler-Toledo GmbH, Gießen, Alemania)
Crisol de aluminio:	40 µl
Tapa	Perforada
Intervalo de temperaturas:	30 °C a 300 °C
Velocidad de calentamiento:	10 °C/ min
Lavado abundante con nitrógeno:	50 ml/min
Software:	STARe Version. 8.10
Interpretación	Modo endotérmico

Difracción de rayos X en polvo (XRPD)

La muestra se analizó en un difractómetro de rayos X en polvo D8 Advance (Bruker-AXS, Karlsruhe, Alemania). El portamuestras se rotó en un plano paralelo a su superficie a 20 r.p.m. durante la medición. Condiciones adicionales de las mediciones se resumen en la tabla siguiente. Los datos brutos se analizaron con el programa EVA (Bruker-AXS, Alemania). Las muestras se dispusieron en capas sobre un portamuestras de silicio.

	Medición convencional
Radiación	Kα del Cu (1,5418 Å)
Fuente	38 kV / 40 mA
Detector	Vantec
Ranura del detector	Variable
Ranura de divergencia	v6
Ranura antidispersión	v6
intervalo 2θ / °	2 ≤ 2θ ≤ 55
tamaño de paso / °	0,017

Determinación del contenido de disolvente residual mediante un muestreador de espacio de cabeza para GC-MS

instrumento:	Agilent G 1888
horno:	70 °C
bucle:	100 °C
línea de transferencia:	120 °C
equilibrado del vial:	15 min
presión:	0,2 min
llenado del bucle:	0,2 min
tiempo de inyección::	0,5 min

Instrumentos GC-MS

GC	Agilent 7890A	
MSD	Agilent 5975C	
método:	HS EP 35.M	
columna:	Agilent DB-624 30 m x 250 µm x 1,4 µm	
programa de temperatura:	35 °C, 5 min isotérmico 35-190 °C, 5 °C / min 190 °C, 9,4 min isotérmico	
tiempo de operación:	45,4 min	
gas portador:	helio	flujo: 12,9 ml/min
presión:	85,49 kPa	
inyección:	división	relación división: 10:1
temperatura:	entrada:	220 °C
	interfaz GC-MS:	280 °C
	fuente MS:	230 °C
	cuadrúpolo MS:	150 °C
presión MSD:	$9,8 \times 10^{-6}$ Torr (SI $1,3 \times 10^{-3}$ Pa)	
archivo de sintonización:		atune.u
emisión:		34,6 µA

energía de los electrones:	69,9 eV
repulsor:	27,8 V
enfoque iónico:	90,2 V
lente de entrada:	25,5 V
voltios EM:	1129,4 V
retardo del disolvente:	2,5 min
barrido	35 - 500 m/z

Preparación de la muestra

En el vial de espacio de cabeza, se disolvieron 23-53 mg de la muestra en 1 ml de DMSO y esta solución se sometió directamente al análisis de espacio de cabeza por GC-MS.

La cuantificación del contenido de disolvente residual (aquí: acetona) se basó en calibraciones de un solo punto. Para cada muestra que se iba a analizar, se preparó un solución patrón que contenía acetona en una cantidad que se correspondía con un valor de 5.000 ppm. Por ejemplo, para la cuantificación del contenido de disolvente residual en una muestra de 50,84 mg de succinato de desfesoterodina, se preparó una solución patrón con 254 µg/ml de acetona tal como sigue: se añadieron 325 µl (254 mg) de acetona a 10 ml de DMSO (conc. = 25,4 mg/ml). Se diluyeron 100 µl de esta solución madre con 900 µl de DMSO (→ conc.= 2,54 mg/ml) seguido de otra dilución 1:10 (→ conc. = 254 µg/ml).

Ejemplos

Ejemplo 1: Preparación de succinato de desfesoterodina

Se suspendió desfesoterodina base (505 mg, 1,48 mmol) en 10 ml de acetona y se calentó hasta 50 °C. La solución resultante se enfrió hasta 40 °C. En un matraz separado se suspendió ácido succínico (175 mg, 1,48 mmol, 1,0 eq.) en 20 ml de acetona y se calentó hasta 50 °C. La temperatura de la solución resultante se mantuvo a 40 °C mientras se añadía la solución de desfesoterodina. La solución se enfrió hasta 25 °C y se agitó durante la noche. El precipitado obtenido se separó mediante filtración, se lavó con 5 ml de acetona y se secó a presión normal a 25 °C para dar 555 mg de succinato de desfesoterodina en forma de un polvo blanco (pureza: 99,63 %).

Ejemplo 2: Preparación de succinato de desfesoterodina

Se suspendió desfesoterodina base (1,02 g, 2,9 mmol) en 20 ml de acetona y se calentó hasta 50 °C. La solución resultante se enfrió hasta 40 °C. En un matraz separado se suspendió ácido succínico (334 mg, 2,8 mmol, 0,95 eq.) en 30 ml de acetona y se calentó hasta 50 °C. La temperatura de la solución resultante se mantuvo a 40 °C mientras se añadía la solución de desfesoterodina. La solución se enfrió hasta 25 °C y se agitó durante la noche. El precipitado obtenido se separó mediante filtración, se lavó con 5 ml de acetona y se secó a presión normal a 25 °C para dar 1,030 mg de succinato de desfesoterodina en forma de un polvo blanco (pureza: 99,7 %, contenido residual de acetona: 2596 ppm).

Ejemplo 3: Preparación de succinato de desfesoterodina

Se suspendió desfesoterodina base (20,03 g, 58,6 mmol) en 200 ml de acetona y se calentó hasta 50 °C. La solución resultante se enfrió hasta 40 °C. En un matraz separado se suspendió ácido succínico (6,60 g, 55,6 mmol, 0,95 eq.) en 300 ml de acetona y se calentó hasta 50 °C. La temperatura de la solución resultante se mantuvo a 40 °C mientras se añadía la solución de desfesoterodina. La solución se enfrió hasta 25 °C y se agitó durante la noche. El precipitado obtenido se separó mediante filtración, se lavó con 5 ml de acetona y se secó a presión normal a 25 °C para dar 23,67 mg de succinato de desfesoterodina en forma de un polvo blanco (pureza: 99,82 %, contenido residual de acetona: 1406 ppm).

Ejemplo 4 (Referencia): Preparación de L-malato de desfesoterodina

Se suspendió desfesoterodina base (501 mg, 1,5 mmol) en 10 ml de acetona y se calentó hasta 50 °C. La solución resultante se enfrió hasta 40 °C. Se suspendió ácido L-málico (193 mg, 1,5 mmol, 1 eq.) en 20 ml de acetona y se calentó hasta 50 °C. La solución resultante se mantuvo a 40 °C mientras se añadía la desfesoterodina. La solución se enfrió después hasta 25 °C, se transfirió a un refrigerador (4-6 °C) y se almacenó durante 3 días. A continuación, el volumen se redujo a 10 ml, y la solución se almacenó durante otros 30 días en el refrigerador hasta que se observó una precipitación. El sólido se separó entonces mediante filtración, se lavó con 10 ml de acetona y se secó a presión normal a 25 °C para dar: 212 mg de L-malato de desfesoterodina en forma de un polvo blanco. (pureza: 99,18 %).

Ejemplo 5: Preparación de succinato de desfesoterodina

Se suspendió desfesoterodina base (1 g, 2,9 mmol) en 13 ml de acetona o bien en 17 ml de acetato de etilo. La disolución se consiguió calentando hasta 50 °C (acetona) o 68 °C (acetato de etilo). En un matraz separado se suspendió ácido succínico (aproximadamente de 0,95 eq. a 1,10 eq.) en 26 ml de acetona o 34 ml de acetato de etilo. La disolución se consiguió calentando hasta 50 °C (acetona) o 68 °C (acetato de etilo). La temperatura de la solución de ácido succínico resultante se mantuvo a 50 °C / 68 °C mientras se añadía la solución de desfesoterodina. Cuando se hubo completado la adición, la solución se enfrió hasta 25 °C y se agitó durante 5 horas (acetona) o 13 horas ((acetato de etilo). El precipitado obtenido se separó mediante filtración, se lavó con 10 ml de acetona o 5 ml de acetato de etilo y se secó al vacío (40 °C/1,7 kPa) para dar un producto con una pureza del 99,92 % y un contenido residual de acetona de 1006 ppm, o una pureza del 99,84 % y un contenido residual de acetona de 1001 ppm.

Ejemplo 6: Preparación de succinato de desfesoterodina

Se aplicó el procedimiento del Ejemplo 5 con las siguientes modificaciones: 10,0 g (29,3 mmol) de desfesoterodina en 170 ml de acetato de etilo; 3,5 g (29,3 mmol, 1 eq.) de ácido succínico en 340 ml de acetato de etilo, calentamiento hasta 65 °C; adición durante 30 minutos a 53 °C; tras la adición agitación de la mezcla a 25 °C durante 13 horas; lavado tras la filtración con 5 ml de acetato de etilo; secado del sólido resultante al vacío (40 °C/1,7 kPa) hasta llegar a un peso constante. Rendimiento: 12,3 g de succinato de desfesoterodina (rendimiento: 91,4 %). (pureza: 99,90 %, contenido residual de acetato de etilo: 1003 ppm).

Ejemplo 7: Preparación de succinato de desfesoterodina

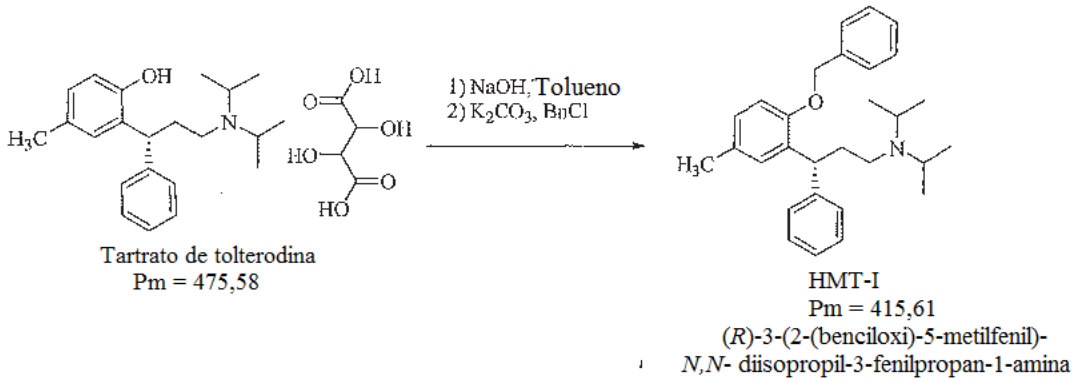
Se aplicó el procedimiento del Ejemplo 5 con las siguientes modificaciones: 10,0 g (29,3 mmol) de desfesoterodina en 130 ml de acetona; 3,5 g (29,3 mmol, 1 eq.) de ácido succínico en 260 ml de acetona; tras la adición agitación de la mezcla a 25 °C durante 72 horas; lavado tras la filtración con 10 ml de acetona; secado del sólido resultante al vacío (40 °C/1,7 kPa) hasta llegar a un peso constante. Rendimiento: 11,0 g de succinato de desfesoterodina (rendimiento: 81,7 %) (pureza: 99,92 %, contenido residual de acetona: 1000 ppm).

Ejemplo 8: Preparación de succinato de desfesoterodina

Se aplicó el procedimiento del Ejemplo 5 con las siguientes modificaciones: 60,0 g (175,7 mmol) de desfesoterodina en 600 ml de acetona; 20,75 g (175,7 mmol, 1 eq.) de ácido succínico en 1000 ml de acetona; tras la adición agitación de la mezcla a 25 °C durante 18 horas; lavado tras la filtración con 50 ml de acetona; secado del sólido resultante al vacío (40 °C/1,7 kPa) hasta llegar a un peso constante. Rendimiento: 73,06 g de succinato de desfesoterodina (rendimiento: 90,4 %) (pureza: 99,91 %, contenido residual de acetona: 1008 ppm).

Ejemplo 9 (Referencia):

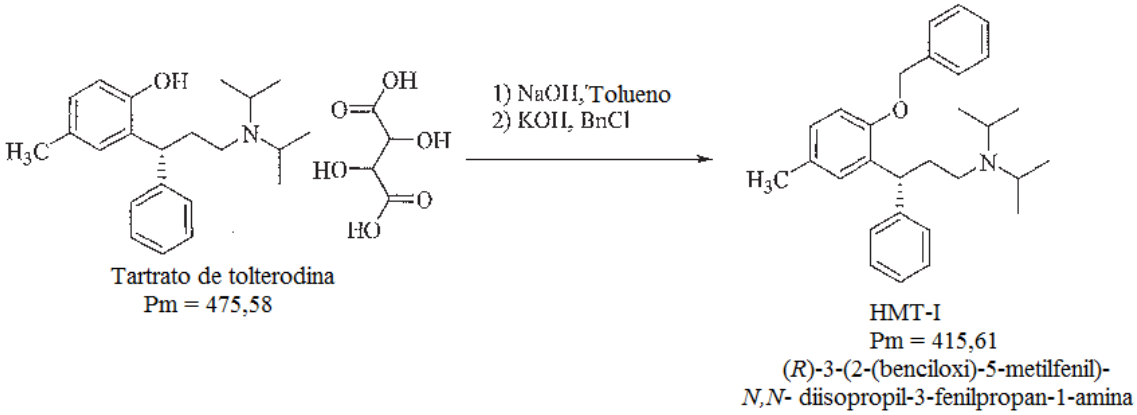
Preparación de desfesoterodina base - Preparación de bencil tolterodina (HMT-I) a partir de tartrato de tolterodina:



Se cargó agua (55 l) en el reactor y después hidróxido sódico (2,75 kg) y se dejó en agitación hasta que se obtuvo una solución transparente. Se cargaron tolueno (77 l) y tartrato de tolterodina (11,0 kg) en el reactor y se agitó durante 1 h a 30-35 °C; las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con tolueno (33,0 l). Las capas orgánicas combinadas se destilaron a 70 °C a presión reducida seguido de la retirada de las trazas de tolueno mediante destilación con DMF (5,5 l) para dar una masa aceitosa. El aceite se disolvió en DMF (38,5 l). Se cargó carbonato potásico (9,57 kg) y la temperatura se aumentó hasta 65 °C. Se añadió cloruro de bencilo (3,22 kg) a la masa de reacción y se dejó en agitación a 65 °C. Una vez finalizada, la masa de reacción se dejó enfriar hasta 30 °C; se filtró el lodo orgánico y se lavó con DMF (22 l). Los filtrados orgánicos combinados se dejaron enfriar hasta 10 °C. Se añadió agua (~7,5 l) lentamente manteniendo la temperatura a 10 °C hasta que apareció una turbidez; se efectuó

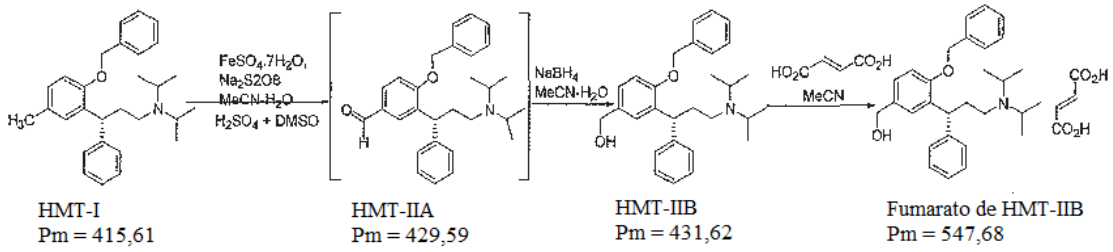
una siembra (55 g) y la masa de reacción se dejó en agitación durante 1 h seguido de la adición del agua restante (55 l) a 10 °C. La masa de reacción se dejó en agitación durante 10 h a 5-10 °C para la cristalización completa. El sólido se filtró y se lavó con una mezcla previamente enfriada de DMF (5,5 l) y agua (5,5 l) y se secó a presión reducida durante aproximadamente 6 h a 35 °C. Seco (10,2 kg).

Proceso alternativo para la preparación de bencil tolterodina (HMT-I) a partir de tartrato de tolterodina:



Se cargó agua (55 l) en el reactor y después hidróxido sódico (2,75 kg) y se dejó en agitación hasta que se obtuvo una solución transparente. Se cargaron tolueno (77 l) y tartrato de tolterodina (11,0 kg) en el reactor y se agitó durante 1 h a 30-35 °C; las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con tolueno (33,0 l). Las capas orgánicas combinadas se destilaron a 70 °C a presión reducida seguido de la retirada de las trazas de tolueno mediante destilación con DMF (5,5 l) para dar una masa aceitosa. El aceite se disolvió en DMF (38,5 l) a 25 °C. Se cargó hidróxido potásico (2,2 kg) a 25 °C. Se añadió cloruro de bencilo (3,51 kg) a la masa de reacción y se dejó en agitación a 25 °C durante 3 h. Una vez finalizada, se filtró la masa de reacción y se lavó con DMF (22 l). Los filtrados orgánicos combinados se dejaron enfriar hasta 10 °C. Se añadió agua (~7,5 l) lentamente manteniendo la temperatura a 10 °C hasta que apareció una turbidez; se efectuó una siembra (55 g) y la masa de reacción se dejó en agitación durante 1 h seguido de la adición del agua restante (55 l) a 10 °C. La masa de reacción se dejó en agitación durante 10 h a 10 °C para la cristalización completa. El sólido se filtró y se lavó con una mezcla previamente enfriada de DMF (5,5 l) y agua (5,5 l) y se secó a presión reducida durante aproximadamente 6 h a 35 °C. Seco (9,5 kg).

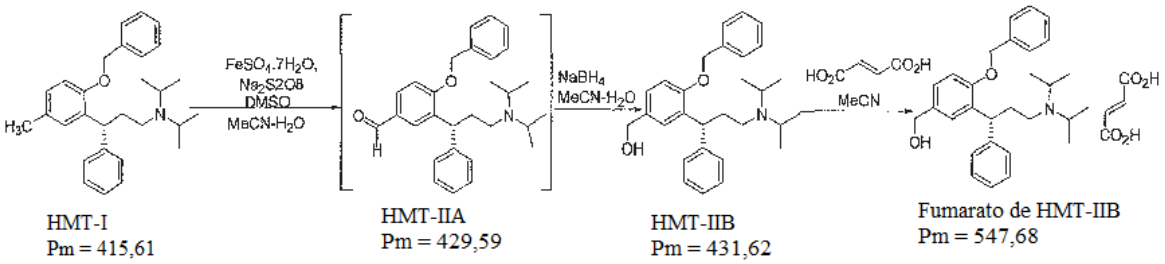
Preparación de fumarato de bencil desfesoterodina (Fumarato de HMT-IIB) a partir de bencil tolterodina (HMT-I):



Se cargaron agua (86 l) y HMT-I (10,11 kg) en el reactor a 30 °C. Se cargó acetonitrilo (101 l) seguido de la adición de una solución acuosa de ácido sulfúrico (2,14 kg de ácido sulfúrico en 10,11 l de agua) en la masa de reacción. Se cargó DMSO (19,01 kg). Se cargaron sulfato ferroso heptahidrato (16,88 kg) y persulfato sódico (21,74 kg) en la masa de reacción a 30 °C. La masa de reacción se agitó durante 2,5 h a 80 °C. Una vez finalizada la reacción; la masa de reacción se enfrió hasta 30 °C. Se cargó carbonato sódico (10,62 kg) en lotes (2,12 kg x 5) durante un periodo de 1,5 h y se agitó durante 1 h. La masa de reacción se filtró y el sólido inorgánico se lavó dos veces con una mezcla de acetonitrilo (2 x 30 l) y agua (2 x 10 l). Una solución acuosa de borohidruro sódico (0,20 kg de NaOH en 4,64 l de agua seguido de la adición de $NaBH_4$ (1,84 kg) en solución de NaOH ac.) se cargó lentamente en la masa de reacción (filtrado obtenido de la etapa de oxidación) a 25 °C en un periodo de 40 min y se dejó en agitación a 25-30 °C durante 3 h. Una vez finalizada la reacción, la masa de reacción se inactivó mediante la adición de una solución de ácido clorhídrico ac. (7,58 l de ácido clorhídrico en 10 l de agua) a 25 °C seguido de la adición de una solución de hidróxido sódico (hidróxido sódico (6,57 kg) en agua (26,27 l) a 30 °C. La masa de reacción se agitó durante 1 h; las capas se separaron. La capa orgánica se destiló a 60 °C a presión reducida para dar una masa aceitosa. La capa acuosa se extrajo con tolueno dos veces (55 l). Las capas de tolueno combinadas se cargaron en

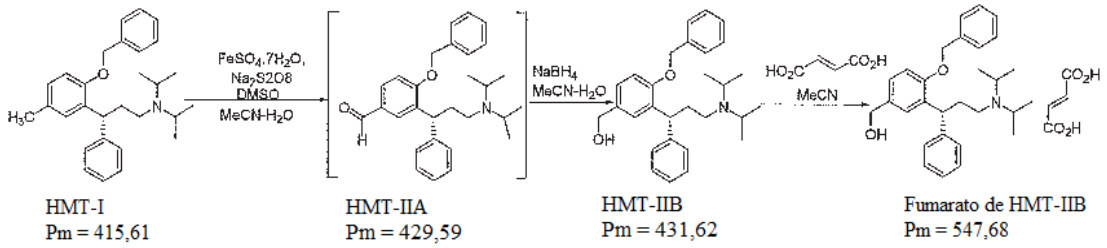
la masa orgánica concentrada obtenida de la destilación con MeCN y se dejó en agitación durante aproximadamente 2 h a 40 °C hasta su disolución. La masa orgánica se filtró a través de un lecho de celita seguido del lavado con una solución de cloruro sódico (0,05 kg de EDTA y 12,64 kg de cloruro sódico en 50 l de agua) dos veces. El tolueno se destiló a presión reducida a 70 °C. La masa aceitosa bruta se dejó enfriar hasta 35 °C. Se añadió acetonitrilo (70 l) seguido de alúmina neutra (2 kg) a la masa aceitosa y se agitó durante 1 h, y se filtró a través de un lecho de celita, y se lavó con acetonitrilo (20 l x 2). Se añadió ácido fumárico (2,83 kg) a la masa orgánica y se dejó calentar hasta 75-85 °C durante 2,0 h; y después se enfrió hasta 20 °C y se agitó durante 15 h. El compuesto se filtró y se lavó con acetonitrilo (30 l) a 20 °C. El compuesto se secó a presión reducida a 50 °C durante 12 h. Seco (11,1 kg).

Proceso alternativo (1) para la preparación del fumarato de bencil desfesoterodina (Fumarato de HMT-IIB) a partir de bencil tolterodina (HMT-I):



Se cargaron agua (250 ml), acetonitrilo (250 ml), sulfato ferroso heptahidrato (41,7 g, 2,5 eq.) y persulfato sódico (53,57 g, 3,75 eq.) a 30 °C. Se cargó HMT-I (25 g) y después DMSO (46,88 g, 10 eq.). La masa de reacción se agitó durante 2,0 h a 80 °C. Una vez finalizada la reacción, la masa de reacción se enfrió hasta 25 °C y se inactivó mediante la adición en lotes de carbonato sódico (26,2 g, 4,12 eq.). La masa de reacción se filtró y el sólido inorgánico se lavó con una mezcla de acetonitrilo (2 x 75 ml) y agua (2 x 25 ml). Una solución acuosa de borohidruro sódico (0,5 g de NaOH en 10 ml de agua seguido de la adición de 4,54 g de $NaBH_4$) se cargó lentamente en la masa de reacción (filtrado obtenido de la etapa de oxidación) a 25 °C y se dejó en agitación a 25-30 °C durante 3 h. Una vez finalizada la reacción, la masa de reacción se inactivó mediante la adición de una solución de ácido clorhídrico ac. (18,5 ml de ácido clorhídrico en 25 ml de agua) a 25 °C seguido de la adición de una solución de hidróxido sódico (hidróxido sódico (16,25 g) en agua (65 ml) a 30 °C. La masa de reacción se agitó durante 1 h; las capas se separaron. La capa orgánica se destiló a 60 °C a presión reducida para dar una masa aceitosa. La capa acuosa se extrajo con tolueno (2 x 140 ml). Las capas de tolueno combinadas se cargaron en la masa orgánica concentrada obtenida de la destilación con MeCN. La masa orgánica se filtró a través de un lecho de celita seguido del lavado con una solución de cloruro sódico (31,25 g de cloruro sódico en 125 ml de agua) dos veces. El tolueno se destiló a presión reducida a 70 °C. La masa aceitosa bruta obtenida se disolvió en acetonitrilo (250 ml) a 35 °C. Se añadió ácido fumárico (7 g) a la masa orgánica y se dejó calentar hasta 75-85 °C durante 2,0 h; y después se enfrió hasta 15-20 °C y se agitó durante 15 h. El compuesto se filtró y se lavó con acetonitrilo (75 ml) a 20 °C. El compuesto se secó a presión reducida a 50 °C durante 12 h. Seco (27,45 g).

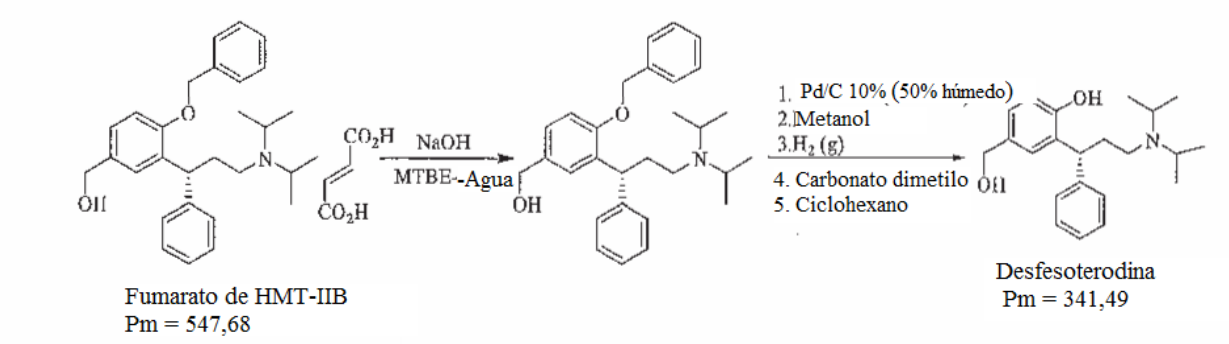
Proceso alternativo (2) para la preparación del fumarato de bencil desfesoterodina (Fumarato de HMT-IIB) a partir de bencil tolterodina (HMT-I):



Se cargaron agua (150 ml), acetonitrilo (150 ml), sulfato ferroso heptahidrato (10 g, 1 eq.) y persulfato sódico (32,13 g, 3,75 eq.) a 30 °C. Se cargó HMT-I (15 g) y después DMSO (27,40 g). La masa de reacción se agitó durante 2,5 h a 80 °C. Una vez finalizada la reacción, la masa de reacción se enfrió hasta 5 °C y se inactivó mediante la adición de hidróxido sódico al 10 % ac. (100 ml). Se cargó lentamente borohidruro sódico (2,72 g, 2 eq.) en la masa de reacción a 5-10 °C. Una vez finalizada la reacción, la masa de reacción se inactivó con ácido clorhídrico concentrado (30 ml) a 20-25 °C. La masa de reacción se agitó durante 1 h; las capas se separaron. La capa orgánica se destiló a 60 °C a presión reducida para dar una masa aceitosa. La capa acuosa se extrajo con

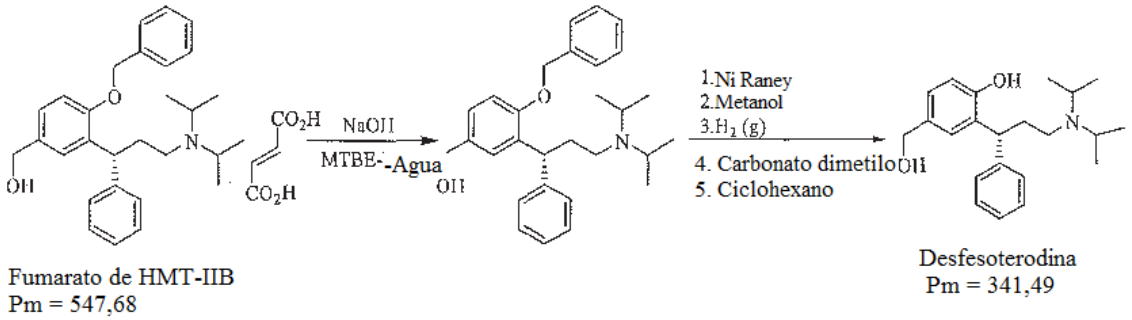
MTBE (150 ml). La capa de MTBE se cargó en la masa orgánica concentrada obtenida de la destilación con MeCN y se lavó con solución de Na_2CO_3 al 10 % ac. (40 ml); las capas se separaron. La capa orgánica se lavó con agua (150 ml) y se destiló a presión reducida a 60 °C. La masa aceitosa bruta se dejó enfriar hasta 35 °C y se disolvió en acetonitrilo (150 ml). Se añadió ácido fumárico (4,18 g) a la masa orgánica y se dejó calentar hasta 80 °C; y después se enfrió hasta 15-20 °C y se agitó durante 12 h. El compuesto se filtró y se lavó con acetonitrilo (30 ml) a 20 °C. El compuesto se secó a presión reducida a 50 °C durante 12 h. Seco (16,4 g).

Preparación de desfesoterodina a partir de fumarato de bencil desfesoterodina (Fumarato de HMT-IIB):



Se cargó agua (50 l) y después hidróxido sódico (3,24 kg). Se cargaron MTBE (84 l) y fumarato de HMT-IIB (12,0 kg) en la solución de NaOH ac. y se agitó durante 2 h a 25-30 °C. Las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con MTBE (36 l). El extracto orgánico combinado se destiló hasta dar una masa aceitosa espesa a presión reducida a 55 °C. La masa aceitosa se sometió a destilación con metanol (6 l) a 55 °C para eliminar las trazas de MTBE seguido de la adición de metanol (96 l) y Pd/C al 10 % (50 % húmedo) (1,8 kg) a 20 °C. El autoclave se lavó abundantemente con gas nitrógeno 3 veces. La reacción se llevó a cabo a una presión de hidrógeno de 3-5 kg/cm^2 durante 6 h a 20 °C. La masa de reacción se filtró a través de un lecho de celita y el catalizador se lavó con metanol (48 l). El filtrado se destiló para eliminar por completo el metanol a presión reducida a 35 °C. El producto bruto obtenido se sometió a destilación con MTBE (6 l) a 35 °C para eliminar las trazas de MeOH. El producto bruto obtenido se disolvió en MTBE (120 l) y se extrajo con solución de hidróxido sódico ac. (hidróxido sódico (1,32 kg) en agua (30 l)). La capa acuosa se lavó con MTBE (36 l). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con solución de cloruro sódico (cloruro sódico (9 kg) en agua (60 l)) seguido de un tratamiento con carbón activo. El carbón se filtró a través del lecho de celita y se lavó con MTBE (24 l). El MTBE se destiló para dar una masa aceitosa a presión reducida a 50 °C seguido de separación con ciclohexano (6 l) a 50 °C. El producto bruto se dejó enfriar hasta 40 °C; se disolvió en carbonato de dimetilo (6 l) y ciclohexano (60 l) a 55 °C y después se enfrió y se agitó a 15-20 °C durante 16 h. La masa de cristalización se enfrió después hasta 0-5 °C y se agitó durante 3 horas. El sólido se filtró y se lavó con ciclohexano (36 l). La desfesoterodina húmeda (en base anhidra) se purificó de nuevo con carbonato de dimetilo (6 l) y ciclohexano (60 l) siguiendo el mismo procedimiento y se secó a presión reducida a 30 °C. Seco (5,85 kg).

Proceso alternativo para la preparación de desfesoterodina a partir de fumarato de bencil desfesoterodina (Fumarato de HMT-IIB):



Se cargó agua (60 ml) y después hidróxido sódico (3,78 g). Se cargaron MTBE (100 ml) y fumarato de HMT-IIB (14 g) en la solución de NaOH ac. y se agitó durante 2 h a 25-30 °C. Las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con MTBE (42 ml). El extracto orgánico combinado se destiló hasta dar una masa aceitosa espesa a presión reducida a 55 °C. La masa aceitosa se sometió a destilación con metanol (7 ml) a 55 °C para eliminar las trazas de MTBE seguido de la adición de metanol (112 ml) y Ni Raney (1,25 g) a 15 °C ± 3. El autoclave se lavó abundantemente con gas nitrógeno 3 veces. La reacción se llevó a cabo a una presión de hidrógeno de 3-5 kg/cm^2 durante 8 h a 15 °C ± 3. La masa de reacción se filtró a través del lecho de celita y el catalizador se lavó con metanol

(56 ml). El filtrado se destiló para eliminar por completo el metanol a presión reducida a 35 °C. El producto bruto se sometió a destilación con MTBE (56 ml) a 35 °C para eliminar las trazas de MeOH. El producto bruto obtenido se disolvió en MTBE (140 ml) y se extrajo con solución de hidróxido sódico ac. (hidróxido sódico (1,54 g) en agua (35 ml)). La capa acuosa se lavó con MTBE (42 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con solución de cloruro sódico (cloruro sódico (10,5 g) en agua (70 ml)) seguido de un tratamiento con carbón activo. El carbón se filtró a través del lecho de celita y se lavó con MTBE (28 ml). El MTBE se destiló para dar una masa aceitosa a presión reducida a 50 °C seguido de separación con ciclohexano (7 ml) a 50 °C. El producto bruto se dejó enfriar hasta 40 °C; se disolvió en carbonato de dimetilo (7 ml) y ciclohexano (70 ml) a 55 °C y después se enfrió y se agitó a 15-20 °C durante 16 h. La masa de cristalización se enfrió después hasta 0-5 °C y se agitó durante 3 horas. El sólido se filtró y se lavó con ciclohexano (42 ml). La desfesoterodina húmeda (en base anhidra) se purificó de nuevo con carbonato de dimetilo (7 ml) y ciclohexano (70 ml) siguiendo el mismo procedimiento y se secó a presión reducida a 30 °C. Seco (6,5 g).

REIVINDICACIONES

1. Una sal succinato de desfesoterodina.

2. La sal succinato de desfesoterodina de la reivindicación 1, estando la sal succinato en forma anhidra.

3. La sal succinato de la reivindicación 1, estando la sal succinato de desfesoterodina en forma sólida.

4. La sal succinato de desfesoterodina de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en la que la relación molar entre la desfesoterodina y el ácido succínico es de 1:1 a 1:1,5, preferentemente de 1:1, respectivamente.

5. La sal succinato de desfesoterodina de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, que tiene una pureza química de al menos un 95 %, > 98 % o, incluso, > 99 % mediante HPLC/UV (% del área).

6. La sal succinato de desfesoterodina de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, estando la sal en forma cristalina.

7. La sal succinato de desfesoterodina cristalina de la reivindicación 6, en donde la forma cristalina del succinato de desfesoterodina, designada como Forma S1, se caracteriza por los datos seleccionados entre uno o más de los siguientes: un patrón de difracción de rayos X en polvo con picos a 7,4, 16,8, 18,0, 21,7 y 27,4 grados dos theta ± 0,2 grados dos theta; un patrón de difracción de rayos X en polvo esencialmente representado en la Figura 5; y combinaciones de los mismos.

8. La sal succinato de desfesoterodina cristalina de la reivindicación 7, en la que la forma cristalina del succinato de desfesoterodina se caracteriza adicionalmente por los datos seleccionados entre: un patrón de difracción de rayos X en polvo con cualquiera de uno, dos, tres, cuatro o cinco picos adicionales seleccionados entre los picos a 9,3, 12,2, 14,6, 19,6 y 24,5 grados dos theta ± 0,2 grados dos theta; una curva de DSC con un pico endotérmico a aproximadamente 169 °C ± 2, una curva de DSC esencialmente representada en la Figura 3; y combinaciones de los mismos.

9. Un proceso para la preparación de otras sales de desfesoterodina, que comprende preparar una cualquiera de las sales succinato de desfesoterodina y formas en estado sólido de las mismas de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, y convertir esa sal en otra sal desfesoterodina.

10. Una composición farmacéutica que comprende una cualquiera o una combinación de las sales succinato de desfesoterodina y/o formas en estado sólido de las mismas de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8.

11. Uso de las sales succinato de desfesoterodina y/o de las formas en estado sólido de las mismas de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 para la preparación de una composición farmacéutica.

12. Una formulación farmacéutica que comprende una cualquiera o una combinación de las sales succinato de desfesoterodina y/o las formas en estado sólido de las mismas de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, o la composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 10, y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.

13. Un proceso para la preparación de una formulación farmacéutica que comprende combinar una cualquiera o una combinación de las sales succinato de desfesoterodina y/o las formas en estado sólido de las mismas de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, o la composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 10, y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.

14. Una sal succinato de desfesoterodina y/o una forma en estado sólido de la misma de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, o una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 10, o una formulación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 12, para su uso como medicamento.

15. Una sal succinato de desfesoterodina y/o una forma en estado sólido de la misma de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, o una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 10, o una formulación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 12, para su uso en el tratamiento de la incontinencia urinaria y la vejiga hiperactiva.

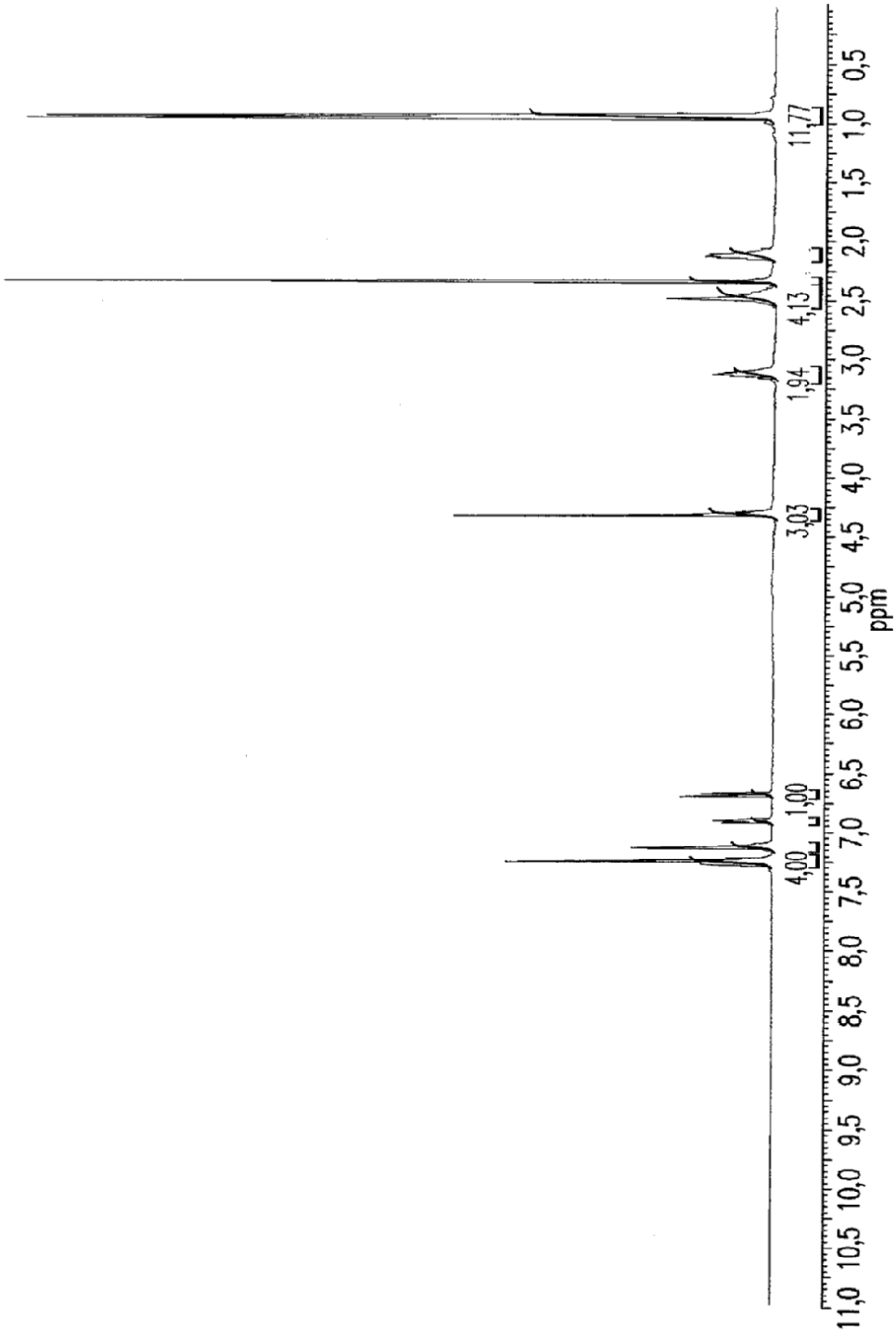

11,0 10,5 10,0 9,5 9,0 8,5 8,0 7,5 7,0 6,5 6,0 5,5 5,0 4,5 4,0 3,5 3,0 2,5 2,0 1,5 1,0 0,5
ppm
4,00
1,00
3,03
1,94
4,13
11,77

FIG. 1

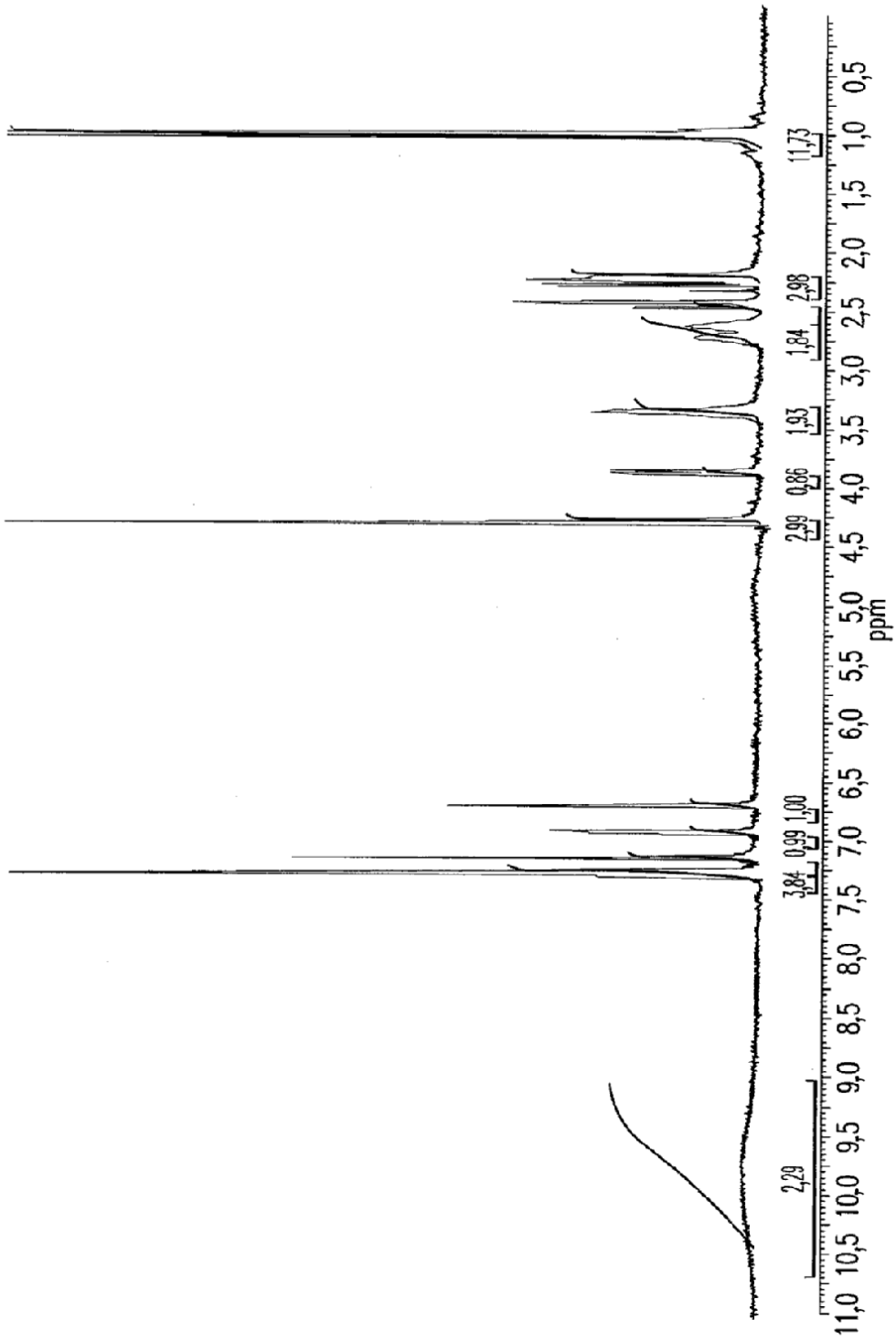

11,0
10,5
10,0
9,5
9,0
8,5
8,0
7,5
7,0
6,5
6,0
5,5
5,0
4,5
4,0
3,5
3,0
2,5
2,0
1,5
1,0
0,5
ppm
2,29
3,84
0,99
1,00
2,99
0,86
1,93
1,84
2,98
11,73

FIG. 2

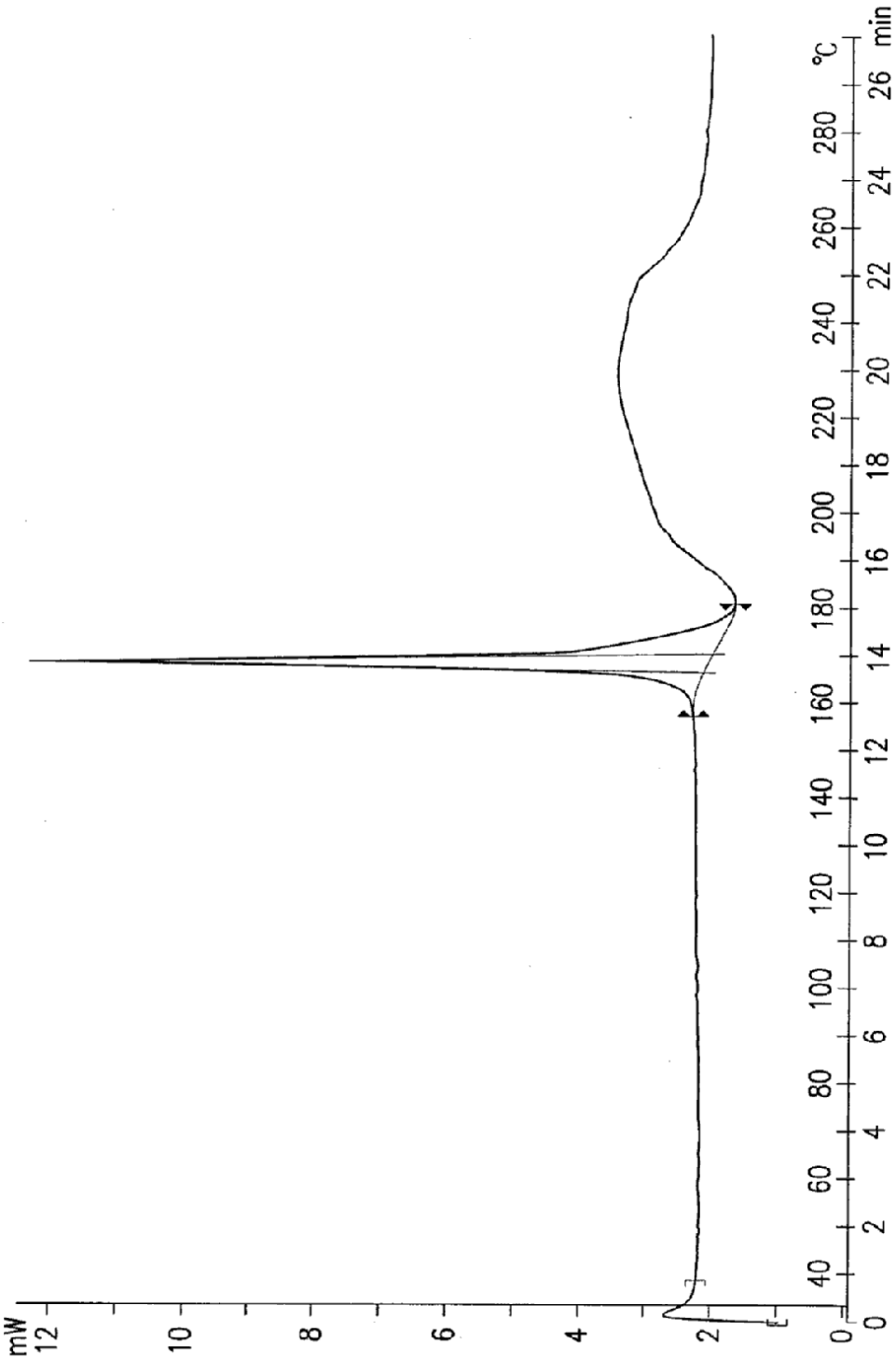

mW
12
10
8
6
4
2
0
0
40
60
80
100
120
140
160
180
200
220
240
260
280
°C
0
2
4
6
8
10
12
14
16
18
20
22
24
26
min

FIG. 3

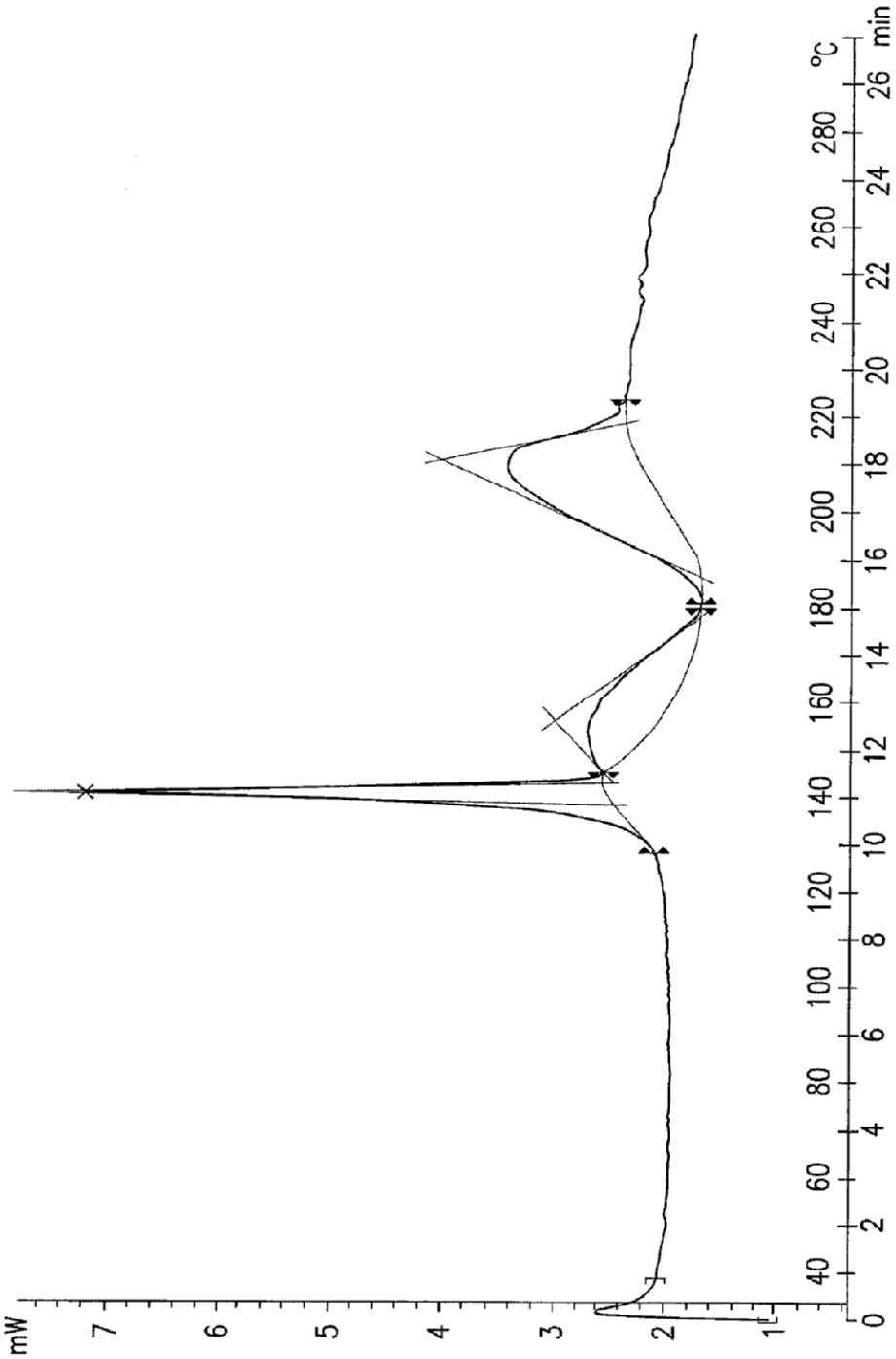

mW
7
6
5
4
3
2
1
0
40
60
80
100
120
140
160
180
200
220
240
260
280
°C
2
4
6
8
10
12
14
16
18
20
22
24
26
min

FIG. 4

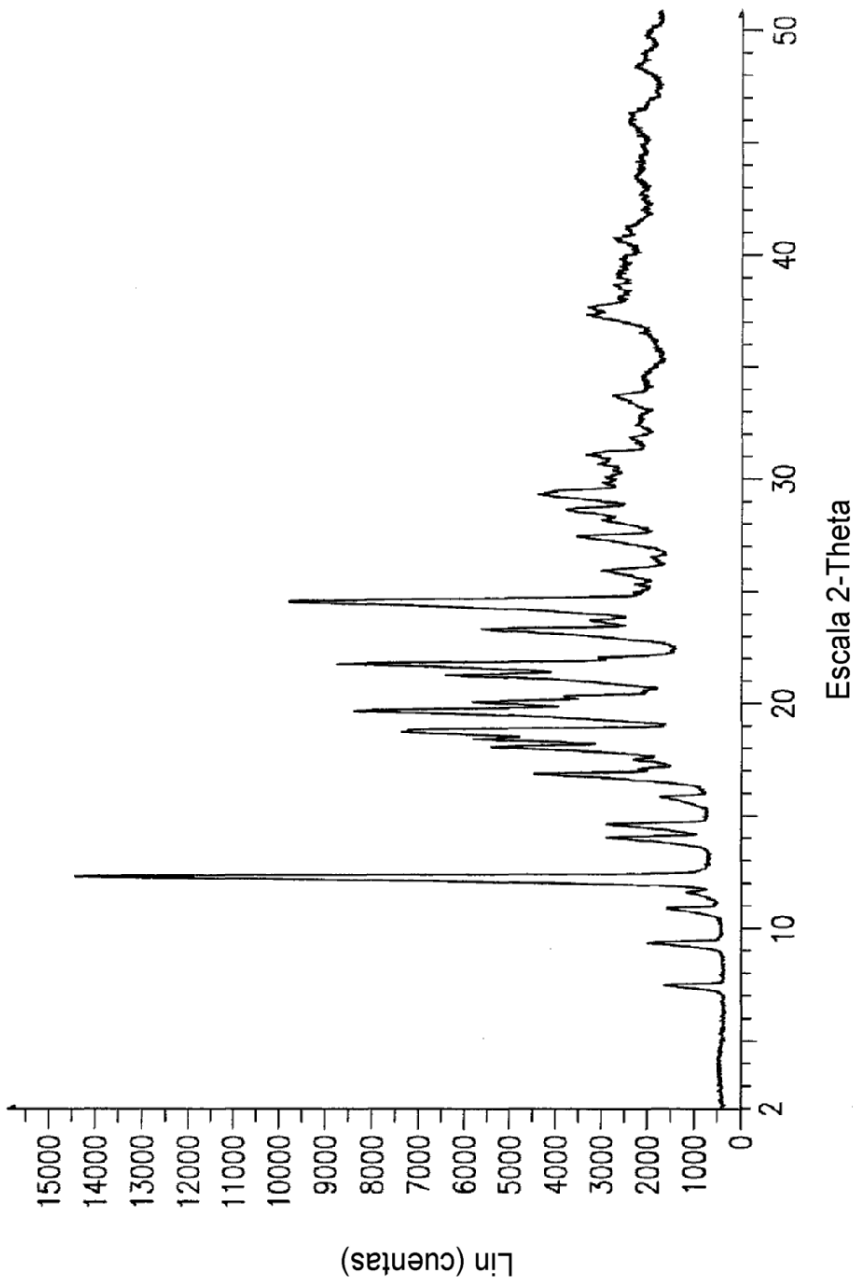

Lin (cuentas)
15000
14000
13000
12000
11000
10000
9000
8000
7000
6000
5000
4000
3000
2000
1000
0
2
10
20
30
40
50
Escala 2-Theta

FIG. 5

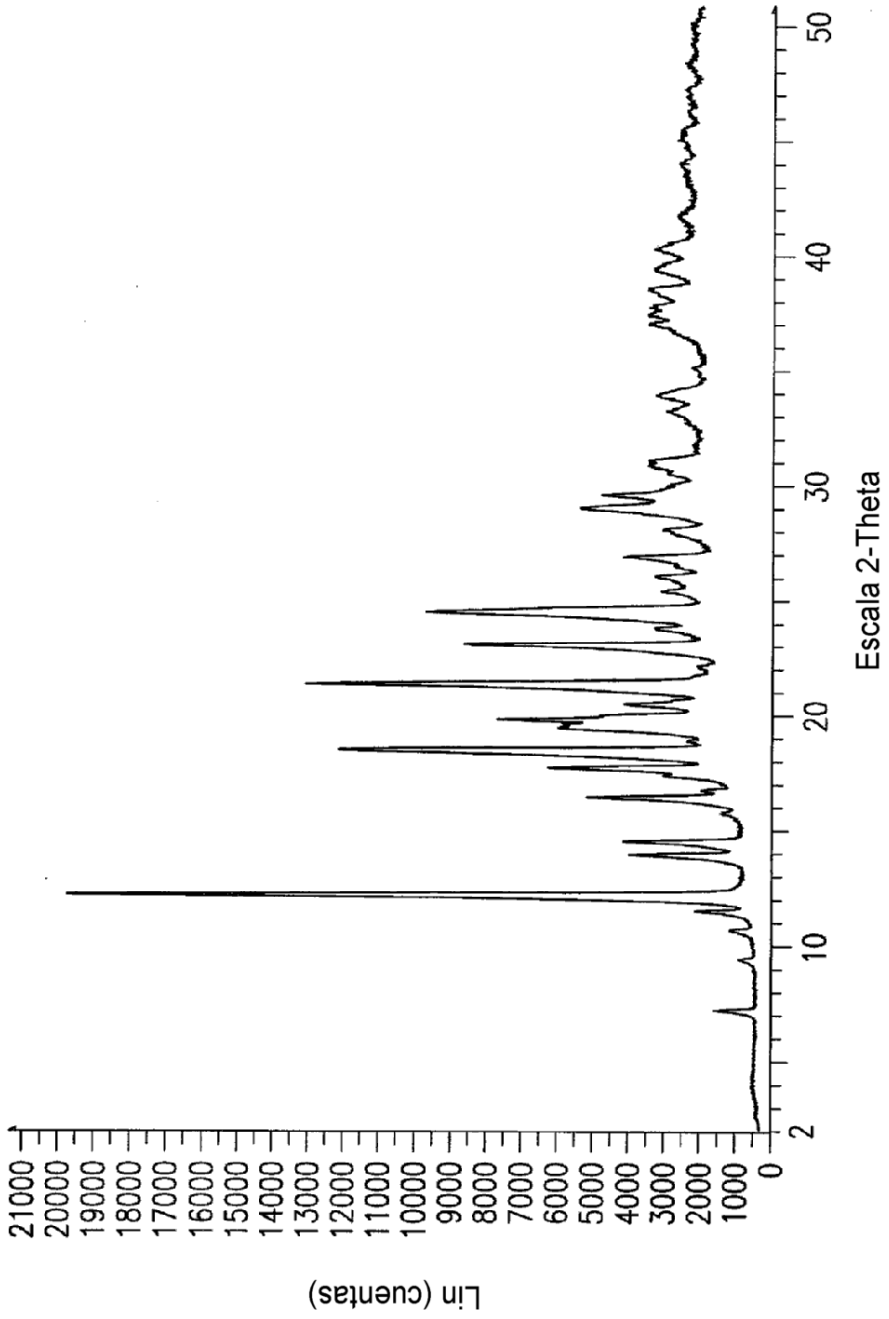

Lin (cuentas)
21000
20000
19000
18000
17000
16000
15000
14000
13000
12000
11000
10000
9000
8000
7000
6000
5000
4000
3000
2000
1000
0
2
10
20
30
40
50
Escala 2-Theta

FIG. 6