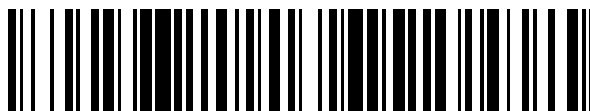


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 617 680**

51 Int. Cl.:

C07D 207/12 (2006.01)

C07D 233/60 (2006.01)

A61K 9/14 (2006.01)

A61K 31/40 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **07.04.2010 PCT/EP2010/054610**

87 Fecha y número de publicación internacional: **14.10.2010 WO2010115937**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **07.04.2010 E 10713193 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **30.11.2016 EP 2417106**

54 Título: **Proceso para la preparación de sales de pirrolidinio**

30 Prioridad:

09.04.2009 US 167977 P

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

19.06.2017

73 Titular/es:

**NOVARTIS AG (100.0%)
Lichtstrasse 35
4056 Basel, CH**

72 Inventor/es:

ALLMENDINGER, THOMAS

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

ES 2 617 680 T3

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

DESCRIPCIÓN

Proceso para la preparación de sales de pirrolidinio

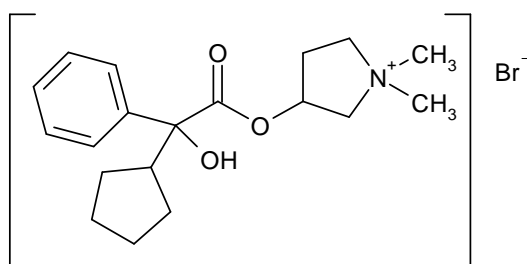
Campo de la Invención

5 Esta invención se refiere a compuestos de pirrolidinio y a su uso como productos farmacéuticos, en particular a un proceso a escala industrial para la preparación de bromuro de glicopirronio y análogos.

Antecedentes

10 El bromuro de glicopirronio, también conocido como bromuro de 3-[(ciclopentil-hidroxi-fenil-acetil)-oxi]-1,1-dimetil-pirrolidinio o glicopirrolato, es un agente antimuscarínico que se administra actualmente mediante inyección para reducir las secreciones durante la anestesia y/o que se toma oralmente para tratar las úlceras gástricas.

Tiene la siguiente estructura química:



15 La Patente de los Estados Unidos Número US 2,956,062 da a conocer que el alfa-ciclopentil-mandelato de 1-metil-3-pirrolidilo se puede preparar a partir del alfa ciclopentil-mandelato de metilo y que la sal cuaternaria de bromuro de metilo se puede preparar saturando una solución de alfa-ciclopentil-mandelato de 1-metil-3-pirrolidilo en acetato de etilo seco con bromuro de metilo, y filtrando el sólido cristalino que aparece al reposar.

20 El proceso de la Patente de los Estados Unidos Número US 2,956,062 para la preparación del alfa-ciclopentil-mandelato de 1-metil-3-pirrolidilo involucra transesterificar el glicolato de metilo con un amino-alcohol bajo la influencia de sodio metálico, para dar un intermediario de glicolato. El sodio metálico es altamente reactivo, que presenta riesgos para la salud y la seguridad, lo cual hace su uso indeseable a una escala industrial para la elaboración comercial.

El proceso de la Patente de los Estados Unidos Número US 2,956,062 requiere de la preparación del metil-éster en un paso previo, y de la alquilación de los amino-ésteres en un paso posterior, para formar las sales de amonio cuaternario deseadas.

25 El proceso de la Patente de los Estados Unidos Número US 2,956,062 proporciona una mezcla de diaestereoisómeros. Las proporciones relativas de los diaestereoisómeros pueden variar ampliamente entre los lotes. Esta variación puede dar lugar a diferencias sorprendentes cuando se preparan las formulaciones en polvo seco a partir de bromuro de glicopirronio, las pueden provocar problemas cuando se formulan estos polvos secos para uso farmacéutico.

30 La Solicitud de Patente de los Estados Unidos Número US 2007/0123557 da a conocer los ésteres anti-colinérgicos de 1-(alcoxi-carbonil-metil)-1-metil-pirrolidilo. Describe el acoplamiento del ácido (R)-ciclopentil-mandélico con (R,S)-1-metil-pirrolidin-3-ol bajo condiciones de Mitsunobu, para los compuestos estereoisoméricos (R) puros, los cuales se hacen reaccionar con un bromo-acetato para dar los ésteres deseados. Se debe observar, sin embargo, que los productos químicos utilizados en las reacciones de
35 Mitsunobu, típicamente los azodicarboxilatos de dialquilo y la trifenil-fosfina, presentan riesgos para la salud, de seguridad, y ecológicos que hacen que su uso sea indeseable a una escala industrial para la elaboración comercial. En términos generales también son demasiado costosos como fuente, y demasiado laboriosos para utilizarse en la elaboración comercial.

40 La solicitud de patente de los Estados Unidos US 2006/0167275 divulga un proceso para el enriquecimiento de los isómeros de glicopirronio configurados R, R o S, S y sus análogos tienilo que tienen configuración R, S o S, R.

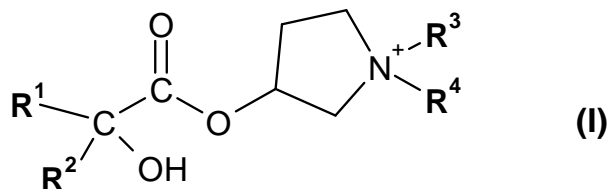
El documento WO 03/087094 A2 divulga nuevos derivados de pirrolidinio terapéuticamente útiles, procesos para su preparación y composiciones farmacéuticas que los contienen.

Por consiguiente, existe una necesidad de proporcionar un proceso para la preparación de bromuro de

glicopirronio que resuelva los problemas anteriormente mencionados identificados en el proceso conocido, o que cuando menos proporcione una alternativa útil para el mismo.

Declaración de la invención

En un primer aspecto, un proceso para la preparación de un compuesto de la fórmula I:



5

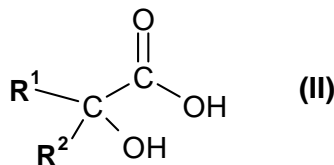
en una forma de sal o zwitteriónica, en donde:

R¹ y R² son cada uno independientemente cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono, o arilo de 6 a 10 átomos de carbono; y

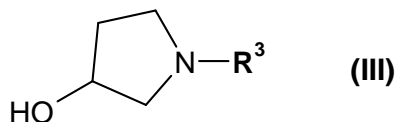
R³ y R⁴ son cada uno independientemente alquilo de 1 a 8 átomos de carbono;

10 comprendiendo el proceso los pasos de:

(a) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula II:

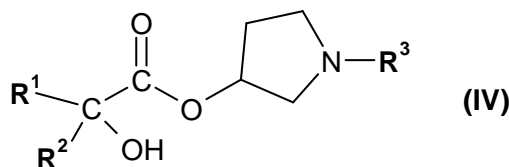


o una sal del mismo, en donde R¹ y R² son cada uno independientemente cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono, o arilo de 6 a 10 átomos de carbono, con un compuesto de la fórmula III:



15

o con un derivado formador de éster del mismo, en donde R³ es alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, para formar un compuesto de la fórmula IV:



20

en donde R¹ y R² son cada uno independientemente cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono, o arilo de 6 a 10 átomos de carbono, y R³ es alquilo de 1 a 8 átomos de carbono; y

(b) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula IV, en donde R¹ y R² son cada uno independientemente cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono, o arilo de 6 a 10 átomos de carbono, y R³ es alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, con un compuesto de la fórmula V:



25

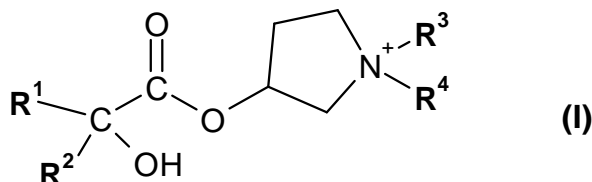
en donde R⁴ es alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, y X es un grupo saliente, para formar un compuesto de la fórmula I, en una forma de sal o zwitteriónica, en donde:

R¹ y R² son cada uno independientemente cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono, o arilo de 6 a 10 átomos de carbono; y

R³ y R⁴ son cada uno independientemente alquilo de 1 a 8 átomos de carbono.

5 El paso (a) adecuadamente se lleva a cabo en la presencia de un agente de acoplamiento, por ejemplo carbonil-di-imidazol.

En un segundo aspecto, la presente invención proporciona un proceso para la preparación de una formulación en polvo seco inhalable de un compuesto de la fórmula I:



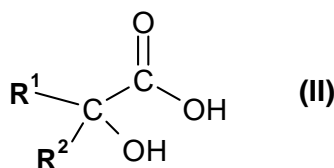
en una forma de sal o zwitteriónica, en donde:

10 R¹ y R² son cada uno independientemente cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono, o arilo de 6 a 10 átomos de carbono; y

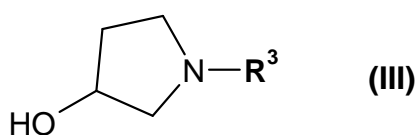
R³ y R⁴ son cada uno independientemente alquilo de 1 a 8 átomos de carbono;

comprendiendo el proceso los pasos de:

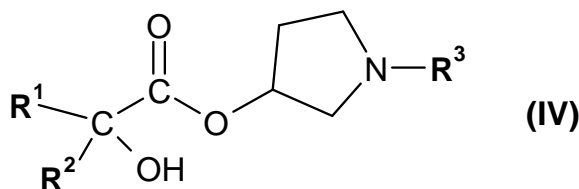
(i) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula II:



15 o una sal del mismo, en donde R¹ y R² son cada uno independientemente cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono, o arilo de 6 a 10 átomos de carbono, con un compuesto de la fórmula III:



20 o con un derivado formador de éster del mismo, en donde R³ es alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, para formar un compuesto de la fórmula IV:



en donde R¹ y R² son cada uno independientemente cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono, o arilo de 6 a 10 átomos de carbono, y R³ es alquilo de 1 a 8 átomos de carbono;

25 (ii) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula IV, en donde R¹ y R² son cada uno independientemente cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono, o arilo de 6 a 10 átomos de carbono, y R³ es alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, con un compuesto de la fórmula V:



en donde R⁴ es alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, y X es un grupo saliente, para formar una sustancia de fármaco que comprende un compuesto de la fórmula I, en una forma de sal o zwitteriónica, en donde R¹ y R² son cada uno independientemente cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono, o arilo de 6 a 10 átomos de carbono; y

R³ y R⁴ son cada uno independientemente alquilo de 1 a 8 átomos de carbono;

(iii) opcionalmente purificar la sustancia de fármaco mediante cristalización, para proporcionar una sustancia de fármaco purificada;

(iv) micronizar la sustancia de fármaco; y

(v) mezclar las partículas portadoras para dar el polvo seco inhalable.

En una realización preferida, las partículas portadoras son azúcares cristalinos, en especial monohidrato de lactosa o lactosa anhidra.

En una realización preferida, el glicopirrolato cristalino se microniza junto con un agente de control de fuerza. El agente de control de fuerza es de preferencia estearato de magnesio.

15 Términos

Los términos empleados en la memoria descriptiva tienen los siguientes significados:

"Alquilo de 1 a 8 átomos de carbono", como se utiliza en la presente, denota alquilo-C₁-C₈ de cadena recta o ramificada, que tiene 1 a 8 átomos de carbono, el cual puede ser, por ejemplo, metilo, etilo, propilo normal, isopropilo, butilo normal, isobutilo, butilo secundario, butilo terciario, pentilo de cadena recta o ramificada, hexilo de cadena recta o ramificada, heptilo de cadena recta o ramificada, u octilo de cadena recta o ramificada. "Alquilo de 1 a 8 átomos de carbono" es adecuadamente alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, en especial metilo.

"Cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono", como se utiliza en la presente, denota cicloalquilo que tiene de 3 a 8 átomos de carbono, el cual puede ser, por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, metil-ciclopentilo, ciclohexilo, metil-ciclohexilo, dimetil-ciclohexilo, cicloheptilo, bicicloheptilo, ciclo-octilo y biciclo-octilo. "Cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono" es adecuadamente "cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono", en especial ciclopropilo.

"Arilo de 6 a 10 átomos de carbono", como se utiliza en la presente, denota un grupo aromático que tiene de 6 a 10 átomos de carbono del anillo. Los ejemplos de los grupos arilo de 6 a 10 átomos de carbono incluyen, pero no se limitan a, fenilo, indanilo, indenilo y naftilo. "Arilo de 6 a 10 átomos de carbono" es adecuadamente fenilo.

"Grupo saliente", como se utiliza en la presente, denota un grupo químico que se aparta con un par de electrones en la disociación del enlace heterolítico. Es bien conocido en la materia que los grupos salientes pueden tomar muchas formas y, por consiguiente, se pretende que el término abarque cualquier grupo químico que satisfaga la función anteriormente mencionada. Los grupos salientes pueden ser aniones o moléculas neutras. Los grupos salientes aniónicos comunes son los haluros, tales como Cl⁻, Br⁻, e I⁻, y los ésteres de sulfonato, tales como *para*-toluen-sulfonato o "tosilato" (TsO⁻). Los grupos salientes de molécula neutra comunes son agua, amoníaco, y alcoholes. En el proceso de la presente invención, el grupo saliente es un grupo saliente aniónico, por ejemplo, Cl⁻, Br⁻ o I⁻, en especial Br⁻.

"Sal", como se utiliza en la presente, se refiere a una sal de adición de ácido o de base de un compuesto de la invención. "Sales" incluyen en particular las "sales farmacéuticas aceptables". El término "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a las sales que conservan la efectividad biológica y las propiedades de los compuestos de esta invención, y que típicamente no son biológicamente o de otra manera indeseables. En muchos casos, los compuestos de la presente invención son capaces de formar sales de ácido y/o de base en virtud de la presencia de grupos amino y/o carboxilo, o grupos similares a los mismos. Las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables se pueden formar con ácidos inorgánicos y con ácidos orgánicos, por ejemplo, las sales de acetato, aspartato, benzoato, besilato, bromuro/bromhidrato, bicarbonato/carbonato, bisulfato/sulfato, canforsulfonato, cloruro/ clorhidrato, clorteofilonato, citrato, etandisulfonato, fumarato, gluceptato, gluconato, glucuronato, hipurato, yodhidrato/yoduro, isetionato, lactato, lactobionato, lauril-sulfato, malato, maleato, malonato, mandelato, mesilato, metil-sulfato, naftoato, napsilato, nicotinato, nitrato, octadecanoato, oleato, oxalato, palmitato, pamoato, fosfato/fosfato ácido/fosfato diácido, poligalacturonato, propionato, estearato, succinato, sulfosalicilato, tartrato, tosilato y trifluoro-acetato. Los

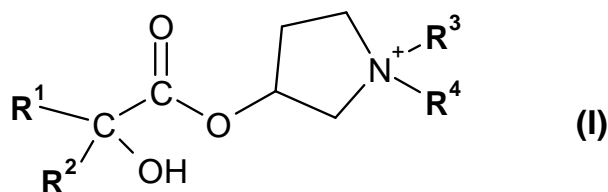
ácidos inorgánicos a partir de los cuales se pueden derivar las sales incluyen, por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, y similares. Los ácidos orgánicos a partir de los cuales se pueden derivar las sales incluyen, por ejemplo, ácido acético, ácido propiónico, ácido glicólico, ácido oxálico, ácido maleico, ácido malónico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido mandélico, ácido metan-sulfónico, ácido etan-sulfónico, ácido toluen-sulfónico, ácido sulfosalicílico, y similares. Las sales de adición de base farmacéuticamente aceptables se pueden formar con bases inorgánicas y orgánicas. Las bases inorgánicas a partir de las cuales se pueden derivar las sales incluyen, por ejemplo, las sales de amonio y de metales de las columnas I a XII de la Tabla Periódica. En ciertas realizaciones, las sales se derivan a partir de sodio, potasio, amonio, calcio, magnesio, hierro, plata, zinc, y cobre; las sales particularmente adecuadas incluyen las sales de amonio, potasio, sodio, calcio y magnesio. Las bases orgánicas a partir de las cuales se pueden derivar las sales incluyen, por ejemplo, aminas primarias, secundarias, y terciarias, aminas sustituidas incluyendo aminas sustituidas que se presentan naturalmente, aminas cíclicas, resinas básicas de intercambio de iones, y similares. Ciertas aminas orgánicas incluyen isopropil-amina, benzatina, colinato, dietanolamina, dietil-amina, lisina, meglumina, piperazina y trometamina. Las sales farmacéuticamente aceptables de la presente invención se pueden sintetizar a partir de un compuesto progenitor, una fracción básica o ácida, mediante los métodos químicos convencionales. En términos generales, estas sales se pueden preparar mediante la reacción de las formas de ácido libre de estos compuestos con una cantidad estequiométrica de la base apropiada (tal como hidróxido, carbonato, o bicarbonato de Na, Ca, Mg, o K, o similar), o mediante la reacción de las formas de base libre de estos compuestos con una cantidad estequiométrica del ácido apropiado. Estas reacciones típicamente se llevan a cabo en agua o en un solvente orgánico, o en una mezcla de los dos. En términos generales, es deseable el uso de un medio no acuoso como éter, acetato de etilo, etanol, isopropanol, o acetonitrilo, en donde sea practicable. Los compuestos de la fórmula I son más adecuadamente las sales de bromuro.

"Zwiteriónicas", como se utiliza en la presente, se refiere a las sales internas que se forman cuando están presentes tanto un grupo básico como un grupo ácido en la misma molécula. Por ejemplo, los compuestos de la fórmula I contienen un grupo carboxilo ácido, y pueden existir como zwiteriones con el átomo de amonio cuaternario.

A través de toda esta memoria descriptiva y en las reivindicaciones que siguen, a menos que el contexto lo requiera de otra manera, la palabra "comprenden", o las variaciones, tales como "comprende" o "comprendiendo", se entenderán para implicar la inclusión de un entero o paso o grupo de enteros o pasos mencionado, pero no la exclusión de cualquier otro entero o paso o grupo de enteros o pasos.

Descripción detallada

La presente invención proporciona un proceso para la preparación de los compuestos de la fórmula I:

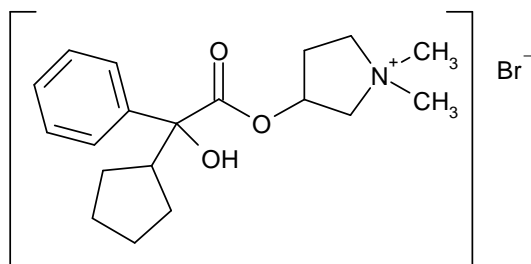


en una forma de sal o zwiteriónica, en donde:

R¹ y R² son cada uno independientemente cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono, o arilo de 6 a 10 átomos de carbono; y

R³ y R⁴ son cada uno independientemente alquilo de 1 a 8 átomos de carbono.

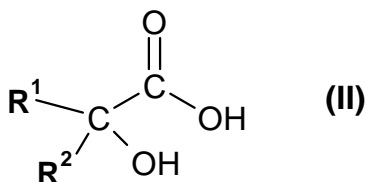
Un compuesto más preferible de la fórmula I es el bromuro de glicopirronio o glicopirrolato que tiene la siguiente estructura química:



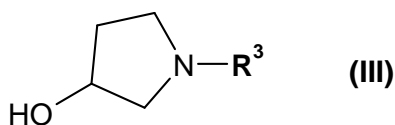
El bromuro de glicopirronio tiene dos centros estereogénicos y, por consiguiente, existe en cuatro formas isoméricas o estereoisómeros, es decir, bromuro de (3R,2'R)-, (3S,2'R)-, (3R,2'S)- y (3S,2'S)-3-[(ciclopentil-hidroxi-fenil-acetil)-oxi]-1,1-di-metil-pirrolidinio.

- 5 El proceso es un proceso de dos pasos para la preparación de los compuestos de la fórmula I, en especial bromuro de glicopirronio, que se puede llevar a cabo en un solo recipiente de reacción, es decir, un proceso de un recipiente.

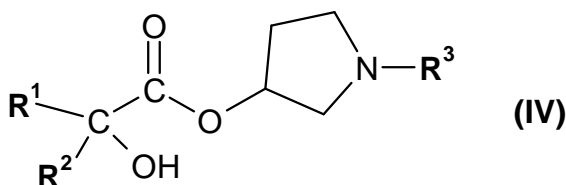
En el primer paso (a) del proceso de la invención, un compuesto de la fórmula II:



- 10 o una sal del mismo, en donde R¹ y R² son cada uno independientemente cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono, o arilo de 6 a 10 átomos de carbono, se hace reaccionar con un compuesto de la fórmula III:



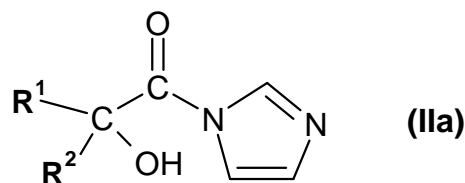
o con un derivado formador de éster del mismo, en donde R³ es alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, para formar un compuesto de la fórmula IV:



- 15 en donde R¹ y R² son cada uno independientemente cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono, o arilo de 6 a 10 átomos de carbono, y R³ es alquilo de 1 a 8 átomos de carbono.

- La reacción se puede efectuar empleando los procedimientos conocidos para hacer reaccionar los compuestos de hidroxilo o las sales de los mismos (por ejemplo, las sales de sodio) con ácidos carboxílicos o con derivados formadores de ésteres de los mismos, tales como haluros de ácidos, o de una manera análoga a como se describe posteriormente en la presente, en los Ejemplos. La reacción se lleva a cabo de una manera conveniente en un solvente orgánico, por ejemplo dimetil-formamida (DMF) o tolueno, en la presencia de un agente de acoplamiento, por ejemplo 1,1'-carbonil-di-imidazol (CDI), de preferencia en una atmósfera inerte, por ejemplo, bajo argón. Las temperaturas de reacción adecuadas son de 0°C a 100°C, de preferencia de 30°C a 80°C, en especial de aproximadamente 60°C.

Cuando el agente de acoplamiento es 1,1'-carbonil-di-imidazol, el intermediario activo es un compuesto de la fórmula IIa:



5 o una sal del mismo, en donde R¹ y R² son cada uno independientemente cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono, o arilo de 6 a 10 átomos de carbono. En una realización preferida, R¹ y R² son ciclopentilo y fenilo, respectivamente, de tal manera que el compuesto de la fórmula IIa es la 2-ciclopentil-2-hidroxi-1-imidazol-1-il-2-fenil-etanona.

El compuesto de la fórmula I se puede purificar por cualquier técnica adecuada conocida en este campo, por ejemplo recristalización, y/o cualesquiera partículas gruesas se pueden remover mediante tamización.

Los siguientes aspectos adecuados, preferidos, más preferidos, o muy preferidos de la invención se pueden incorporar de una manera independiente, colectiva, o en cualquier combinación.

10 R¹ y R² son de una manera adecuada cada uno independientemente ciclopropilo, ciclohexilo o fenilo. De una manera alternativa, R¹ es adecuadamente ciclopropilo, y R² es adecuadamente fenilo.

R³ es adecuadamente metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo o terbutilo. De una manera alternativa, R³ es adecuadamente metilo.

15 R⁴ es adecuadamente metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo o terbutilo. De una manera alternativa, R⁴ es adecuadamente metilo.

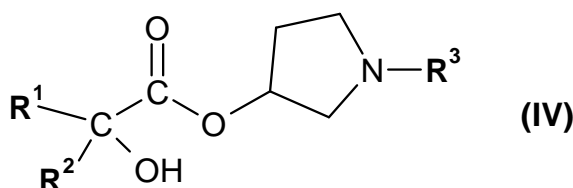
X es adecuadamente cloro, bromo o yodo. De una manera alternativa, X es adecuadamente bromo.

En una realización preferida, R¹ y R² de los compuestos de las fórmulas II y IV, son cada uno independientemente cicloalquilo de 5 a 6 átomos de carbono o fenilo; y R³ de los compuestos de las fórmulas III y IV, es alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, en especial metilo.

20 En otra realización preferida, R¹ de los compuestos de las fórmulas II y IV, es cicloalquilo de 5 a 6 átomos de carbono; R² de los compuestos de las fórmulas II y IV, es fenilo; y R³ de los compuestos de las fórmulas III y IV, es alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, en especial metilo.

En todavía otra realización preferida, R¹ de los compuestos de las fórmulas II y IV, es ciclopentilo; R² de los compuestos de las fórmulas II y IV, es fenilo; R³ de los compuestos de las fórmulas III y IV, es metilo.

25 En el segundo paso (b) del proceso de la presente invención, un compuesto de la fórmula IV:



30 en donde R¹ y R² son cada uno independientemente cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono, o arilo de 6 a 10 átomos de carbono, y R³ es alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, se hace reaccionar con un compuesto de la fórmula V:



en donde R⁴ es alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, y X es un grupo saliente, para formar un compuesto de la fórmula I, en una forma de sal o zwitteriónica, en donde:

R¹ y R² son cada uno independientemente cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono, o arilo de 6 a 10 átomos

de carbono; y

R³ y R⁴ son cada uno independientemente alquilo de 1 a 8 átomos de carbono.

5 La reacción se puede efectuar empleando los procedimientos conocidos para hacer reaccionar los ésteres de quinuclidinol con haluros de alquilo, o de una manera análoga a como se describe posteriormente en la presente, en los Ejemplos. La reacción se lleva a cabo de una manera conveniente en agua o en un solvente orgánico, por ejemplo acetonitrilo, dimetil-formamida (DMF), sulfóxido de dimetilo (DMSO), acetato de etilo, o cloroformo. La reacción se lleva a cabo a una temperatura de aproximadamente -10°C a aproximadamente 120°C, de una manera conveniente de aproximadamente -5°C a aproximadamente 80°C, en especial de aproximadamente 0°C a aproximadamente 60°C.

10 En una realización preferida, el compuesto de la fórmula V es bromuro de metilo. El compuesto es volátil (punto de ebullición de 4°C), de tal manera que la reacción se lleva a cabo inicialmente a una temperatura de aproximadamente 0°C a aproximadamente 20°C, entonces la mezcla de reacción se calienta hasta aproximadamente 60°C antes de la cristalización. La cristalización se induce mediante enfriamiento, es decir, bajando la temperatura de la mezcla, de una manera activa o pasiva. En una realización preferida, la temperatura de la mezcla se baja lentamente, es decir, durante varias horas, utilizando el equipo automatizado comercialmente disponible. Si es deseable, la mezcla de reacción se siembra con el objeto de facilitar la cristalización. En una realización preferida, la mezcla de reacción se enfría hasta aproximadamente 50°C, entonces se siembra, y luego se enfría lentamente hasta aproximadamente 15°C.

20 La elección del solvente utilizado en la reacción de alquilación puede tener una influencia significativa sobre el rendimiento de los estereoisómeros particulares del compuesto deseado. En realidad, puede ser conveniente que el paso (b) se lleve a cabo en un solvente orgánico en el que los estereoisómeros del compuesto de la fórmula I tengan diferente solubilidad. Por ejemplo, cuando se hace reaccionar el 1-metil-pirrolidin-3-il-éster del ácido ciclopentil-hidroxi-fenil-acético con bromuro de metilo en propanol normal para preparar el bromuro de glicopirronio, el producto que se cristaliza a partir de la solución después de enfriarse, está enriquecido con bromuro de (3S,2'R)- y (3R,2'S)-3-[(ciclopentil-hidroxi-fenil-acetil)-oxi]-1,1-di-metil-pirrolidinio, mientras que el bromuro de (3R,2'R)- y (3S,2'S)-3-[(ciclo-pentil-hidroxi-fenil-acetil)-oxi]-1,1-dimetil-pirrolidinio, el cual es mucho más soluble en propanol normal, tiende a permanecer en el filtrado.

25 Los siguientes aspectos adecuados, preferidos, más preferidos, o muy preferidos de la invención se pueden incorporar de una manera independiente, colectiva, o en cualquier combinación.

30 R¹ y R² son de una manera adecuada cada uno independientemente ciclopentilo, ciclohexilo o fenilo. De una manera alternativa, R¹ es adecuadamente ciclopropilo, y R² es adecuadamente fenilo.

R³ es adecuadamente metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo o terbutilo. De una manera alternativa, R³ es adecuadamente metilo.

35 R⁴ es adecuadamente metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo o terbutilo. De una manera alternativa, R⁴ es adecuadamente metilo.

X es adecuadamente un halógeno, tal como cloro, bromo o yodo. De una manera alternativa, X es adecuadamente bromo.

X es adecuadamente una fracción de ácido sulfónico o de ácido fosfónico, tal como mesilato, tosilato, bencen-sulfonato o metil-metan-fosfonato.

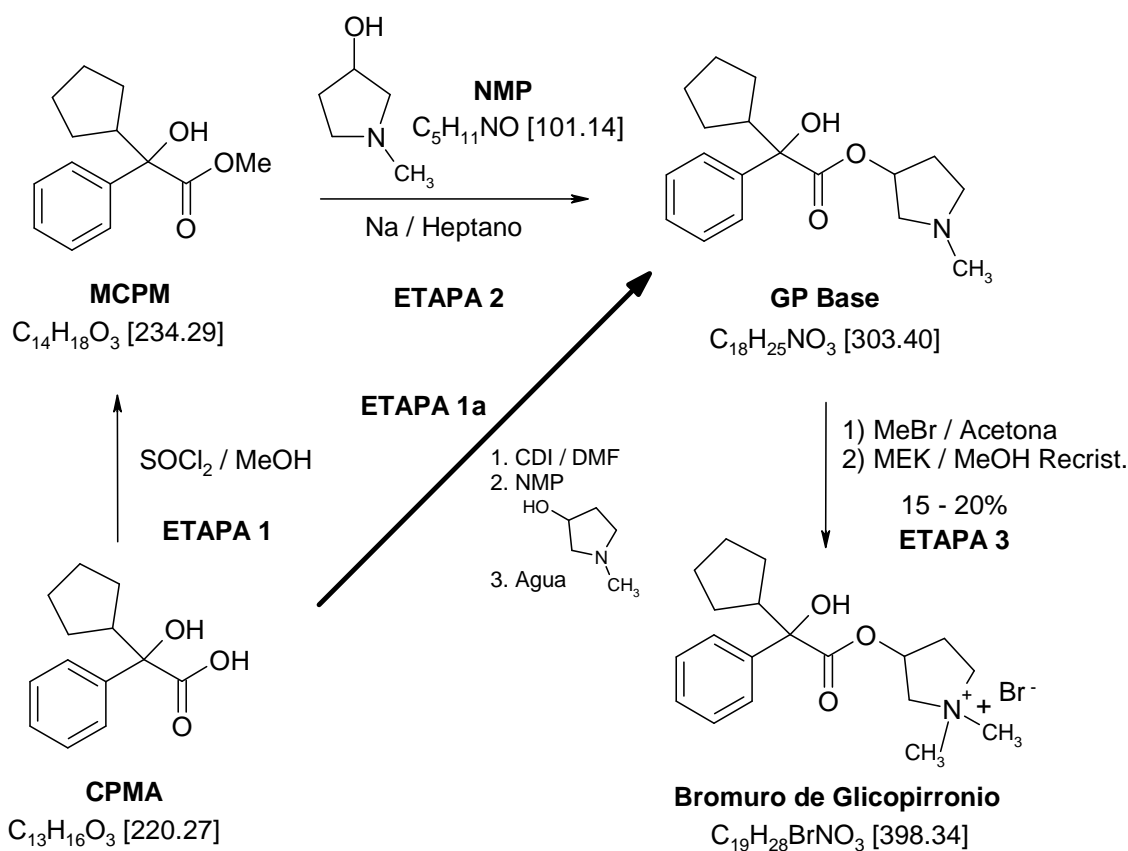
40 En una realización preferida, R¹ y R² del compuesto de las fórmulas IV y I, son cada uno independientemente cicloalquilo de 5 a 6 átomos de carbono o fenilo; R³ de los compuestos de las fórmulas IV y I, es alquilo de 1 a 5 átomos de carbono; y R⁴ de los compuestos de las fórmulas V y I, es alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, en especial metilo.

45 En otra realización preferida, R¹ de los compuestos de las fórmulas IV y I, es cicloalquilo de 5 a 6 átomos de carbono; R² de los compuestos de las fórmulas IV y I, es fenilo; R³ de los compuestos de las fórmulas IV y I, es alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, en especial metilo; y R⁴ de los compuestos de las fórmulas V y I, es alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, en especial metilo.

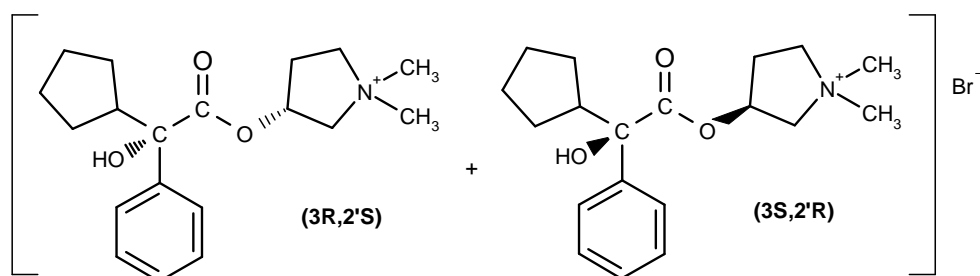
50 En todavía otra realización preferida, R¹ de los compuestos de las fórmulas IV y I, es ciclopentilo; R² de los compuestos de las fórmulas IV y I, es fenilo; R³ de los compuestos de las fórmulas IV y I, es metilo; y R⁴ de los compuestos de las fórmulas V y I, es metilo, de tal manera que el compuesto de la fórmula I es glicopirronio en una forma de sal o zwitteriónica.

El proceso de la presente invención supera los diferentes problemas identificados con el proceso para la preparación de glicopirrolato que se describe en la Patente de los Estados Unidos Número US 2,956,062. Al eliminar la necesidad de formar el metil-éster a partir del ácido como un paso extra, se acorta el proceso, se

mejora el rendimiento, y se evita tener que emplear un método de transesterificación laborioso, el cual con frecuencia es difícil de controlar, difícil de optimizar, e involucra la utilización de reactivos peligrosos, tales como sodio e hidruro de sodio, y de condiciones peligrosas, tales como la formación de gas de hidrógeno. Es conveniente y efectivo por el tiempo y por el costo que los materiales de partida sean ácidos comercialmente disponibles, y que el proceso se pueda llevar a cabo en un receptáculo, es decir, un simple proceso de un recipiente. Estas ventajas hacen que el proceso de la presente invención sea significativamente más adecuado para la elaboración industrial a gran escala que el proceso descrito en la Patente de los Estados Unidos Número US 2,956,062. Una realización preferida del proceso de la presente invención, siempre que el producto final sea el glicopirrolato, se resume y se compara con el proceso descrito en la Patente de los Estados Unidos Número US 2,956,062 en el siguiente esquema. En este esquema, el glicopirrolato se prepara mediante el proceso conocido, por medio de las etapas 1, 2 y 3, mientras que se prepara mediante el proceso de la presente invención por medio de las etapas 1a y 3:



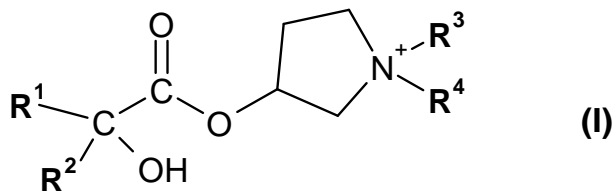
En una realización preferida, R¹ y R² del compuesto de la fórmula II, son ciclopentilo y fenilo, respectivamente, R³ del compuesto de la fórmula III, es metilo, y R⁴ del compuesto de la fórmula V, es metilo, y el compuesto de la fórmula I es una mezcla racémica del bromuro de (3S,2'R)- y (3R,2'S)-3-[(ciclopentil-hidroxi-fenil-acetil)-oxi]-1,1-dimetil-pirrolidinio.



El proceso de la presente invención minimiza la variación en las proporciones relativas de estos enantiómeros

de glicopirrolato.

La presente invención también proporciona un proceso para la preparación de formulaciones en polvo seco inhalables de un compuesto de la fórmula I:



5 en una forma de sal o zwitteriónica, en donde R^1 y R^2 son cada uno independientemente cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono, o arilo de 6 a 10 átomos de carbono; y R^3 y R^4 son cada uno independientemente alquilo de 1 a 8 átomos de carbono. Este proceso comprende cinco pasos (i) a (v).

10 Los pasos (i) y (ii) son idénticos a los pasos (a) y (b) del proceso anteriormente mencionado para la preparación de una sustancia de fármaco que comprende un compuesto de la fórmula I, en una forma de sal o zwitteriónica.

15 En el tercer paso (iii) del proceso para la preparación de una formulación en polvo seco inhalable, cuyo paso es opcional, la sustancia de fármaco que comprende un compuesto de la fórmula I, en una forma de sal o zwitteriónica, se purifica mediante cristalización. Este paso se puede repetir como sea necesario hasta que se alcance una pureza deseada. La sustancia de fármaco se puede tamizar para remover cualesquiera partículas gruesas.

20 En el cuarto paso (iv) del proceso para la preparación de una formulación en polvo seco inhalable, la sustancia de fármaco que comprende un compuesto de la fórmula I, en una forma de sal o zwitteriónica, opcionalmente purificada de acuerdo con paso (iii), se microniza. Esto reduce el tamaño de las partículas de la sustancia de fármaco de tal manera que sea adecuada para su administración mediante inhalación. El diámetro aerodinámico medio de la masa (MMAD) de estas partículas es de preferencia menor de 10 micras (μm). Las partículas que tienen diámetros aerodinámicos mayores de aproximadamente 10 micras, tienen probabilidades de impactar las paredes de la garganta y, en términos generales, no llegan al pulmón. Las partículas que tienen diámetros aerodinámicos en el intervalo de aproximadamente 2 micras a aproximadamente 5 micras, en términos generales se depositarán en los bronquiolos respiratorios, mientras que las partículas más pequeñas que tienen diámetros aerodinámicos en el intervalo de aproximadamente 0.05 micras a aproximadamente 3 micras, tienen probabilidades de depositarse en los alveolos y de ser absorbidas en la corriente sanguínea.

30 El equipo de micronización es bien conocido en la materia, e incluye una variedad de maquinaria de picado y molienda, por ejemplo, molinos de tipo de compresión, tales como molinos de mecanofusión, molinos de impacto, tales como molinos de bolas, homogeneizadores y micro-fluidizadores, y molinos de chorro. El equipo micronizador adecuado incluye mezcladoras de bajo esfuerzo cortante, tales como una mezcladora de polvo Turbula®, y mezcladoras de alto esfuerzo cortante, tales como una mezcladora de polvo MiPro®.

35 En una realización preferida, el glicopirrolato cristalino se muele en el molino de chorro, en un lecho fluido Hosokawa Alpine® 100 AFG opuesto al molino de chorro, o se utiliza un molino de chorro espiral, por ejemplo un molino espiral Hosokawa Alpine® AS100). Otros equipos de molienda a chorro adecuados incluyen los molinos de chorro Hosokawa Alpine® AFG140, AFG200, AFG280 y AFG400.

40 En el quinto paso (v) del proceso para la preparación de una formulación en polvo seco inhalable, las partículas portadoras se mezclan con la sustancia de fármaco cristalina micronizada, para dar la formulación en polvo seco inhalable deseada. Las partículas portadoras hacen que la sustancia de fármaco micronizada sea menos cohesiva y que mejore su fluidez. Esto hace que el polvo sea más fácil de manejar corriente abajo, por ejemplo, cuando se rellenan las cápsulas con la formulación en polvo seco. Las partículas de la sustancia de fármaco micronizadas tienden a adherirse a la superficie de las partículas portadoras mientras están almacenadas en un dispositivo inhalador de polvo seco, pero se dispersan desde las superficies de las partículas portadoras durante la inhalación hacia el tracto respiratorio, para dar una suspensión fina. Mientras más grandes sean las partículas portadoras, más de ellas se depositarán en la cavidad orofaríngea.

45 Las partículas portadoras pueden estar compuestas de ya sea un material farmacológicamente inerte o bien de una combinación de materiales que sean aceptables para la inhalación. De una manera adecuada, están compuestas de uno o más azúcares cristalinos, incluyendo monosacáridos, disacáridos, polisacáridos, y alcoholes de azúcar, tales como arabinosa, glucosa, fructosa, ribosa, manosa, sacarosa, trehalosa, lactosa, maltosa, almidones, dextrano, manitol o sorbitol. Un portador especialmente preferido es la lactosa, por

50

ejemplo, monohidrato de lactosa o lactosa anhidra.

De preferencia, sustancialmente todas (en peso) las partículas portadoras tienen un diámetro de 20 a 1,000 micras, más preferiblemente de 50 a 500 micras, pero en especial de 20 a 250 micras. El diámetro de sustancialmente todas (en peso) las partículas portadoras es adecuadamente de menos de 355 micras. Esto proporciona buenas características de flujo y de entrada, y una mejor liberación de las partículas activas en las vías respiratorias, para aumentar el depósito de las partículas activas en la parte inferior del pulmón. Se entenderá que, a través de toda esta memoria descriptiva, el diámetro de las partículas referidas es el diámetro aerodinámico de las partículas.

Cuando sea deseable, se incluyen uno o más agentes de control de fuerza, tales como estearato de magnesio, en las formulaciones en polvo seco para inhalación. El agente de control de fuerza conduce a una mejora general en la fracción de las partículas finas inhalables en las formulaciones de glicopirrolato en polvo seco. Éste estabiliza los materiales portadores y la sustancia de fármaco suprimiendo o haciendo más lentas las transiciones de fases morfológicas indeseables. También mejora la eficiencia de la dosificación de las formulaciones de glicopirrolato en polvo seco inhalables, al mejorar la fluidez del polvo.

Otros agentes de control de fuerza adecuados incluyen los aminoácidos, tales como leucina, los fosfolípidos, tales como lecitina, o los derivados de ácidos grasos, tales como estearato de calcio. Sin embargo, se prefiere en especial el estearato de magnesio. Éste de preferencia se agrega en cantidades particularmente pequeñas, por ejemplo, del 0.1 al 5 por ciento en peso, más preferiblemente del 0.1 al 2 por ciento en peso, pero en especial de aproximadamente el 0.25 al 1 por ciento en peso, basándose en la formulación total, de estearato de magnesio.

El agente de control de fuerza está de preferencia en una forma de partículas, pero se puede agregar en una forma líquida o sólida, y para algunos materiales, en especial en donde pueda no ser fácil formar partículas del material y/o en donde esas partículas deban ser especialmente pequeñas, se puede preferir agregar el material en una forma líquida, por ejemplo como una suspensión o como una solución.

El polvo seco puede ser contenido como dosis unitarias en cápsulas, por ejemplo, de gelatina o plástico, o en burbujas (por ejemplo, de aluminio o de plástico), para utilizarse en un dispositivo para inhalación de polvo seco, el cual puede ser un dispositivo de una sola dosis o de múltiples dosis. De preferencia, el peso total del polvo por cápsula es de 5 miligramos a 50 miligramos. De una manera alternativa, el polvo seco puede ser contenido en un depósito de un dispositivo para inhalación de polvo seco en múltiples dosis (MDDPI) adaptado para suministrar, por ejemplo, de 3 a 25 miligramos de polvo seco por accionamiento. Un dispositivo adecuado para el suministro del polvo seco en forma encapsulada se describe en la Patente de los Estados Unidos Número US 3,991,761 o en la Publicación Internacional Número WO 05/113042, mientras que los dispositivos MDDPI incluyen aquéllos descritos en los documentos WO 97/20589 y WO 97/30743.

La invención se ilustra mediante los siguientes ejemplos.

EJEMPLO

Ejemplo 1

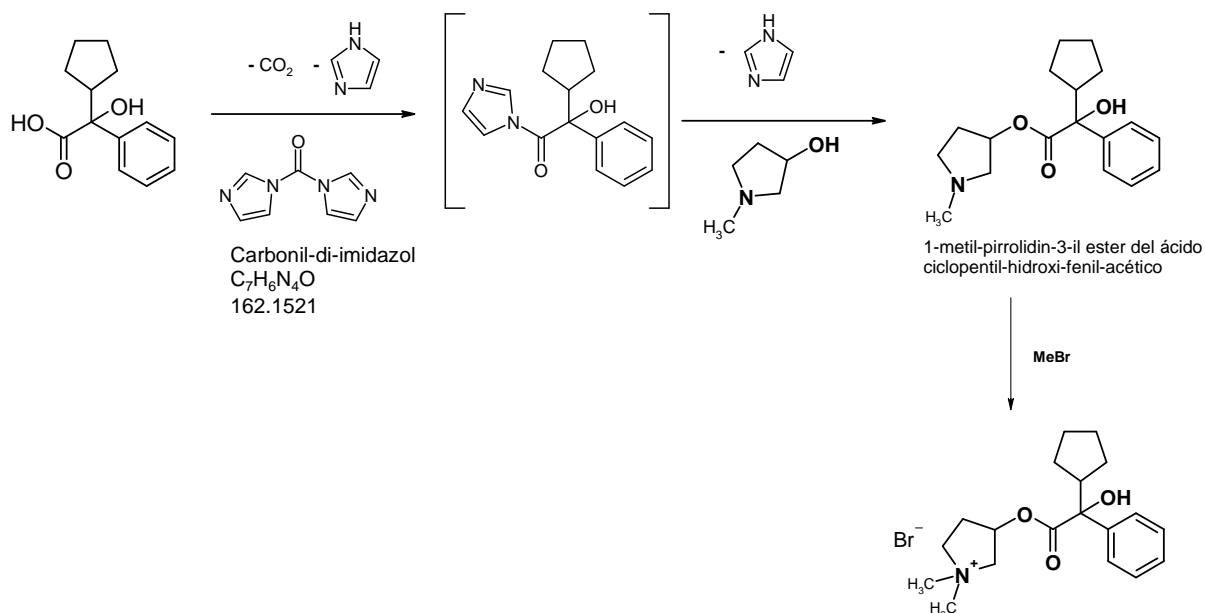
Preparación de bromuro de (3S,2'R)- y (3R,2'S)-3-[(ciclopentil-hidroxi-fenil-acetil)-oxi]-1,1-dimetil-pirrolidinio

30 gramos de ácido ciclopentil-mandélico disueltos en 135 gramos de dimetil-formamida (DMF), se trataron con 27 gramos de carbonil-di-imidazol a 18°C (en porciones) para formar la "amida activa". Después de la adición de 16.9 gramos de 1-metil-pirrolidin-3-ol, la mezcla se calentó a 60°C dentro de 1 hora, y se agitó durante 18 horas a esta temperatura. Después de verificar que la conversión estuviera completa, la mezcla se enfrió, y se agregaron 200 gramos de agua. La mezcla se extrajo con 200 gramos de tolueno, y el extracto se lavó con agua tres veces. La fase orgánica se concentró para obtener el 1-metil-pirrolidin-3-il-éster del ácido ciclopentil-hidroxi-fenil-acético como una solución a aproximadamente el 50 por ciento en tolueno, lista para usarse para el siguiente paso.

Esta solución se diluyó con 120 gramos de propanol normal, y se enfrió a 0°C. Se introdujeron 16.8 gramos de bromuro de metilo, y la mezcla se agitó durante 2 horas, y entonces se calentó gradualmente hasta 60°C para evaporar el exceso de bromuro de metilo en un depurador. La mezcla entonces se enfrió a 50°C, y se agregaron cristales de siembra con el objeto de facilitar la cristalización. La temperatura se redujo entonces lentamente durante 18 horas hasta 15°C. El sólido se aisló entonces mediante filtración para obtener 22.7 gramos después de secarse. Estaba compuesta principalmente de un par de enantiómeros, una mezcla racémica de bromuro de (3S,2'R)- y (3R,2'S)-3-[(ciclopentil-hidroxi-fenil-acetil)-oxi]-1,1-dimetil-pirrolidinio, con una pureza mayor del 90 por ciento (de acuerdo con la HPLC). El otro par de diastereoisómeros (bromuro de (3R,2'R)- y (3S,2'S)-3-[(ciclopentil-hidroxi-fenil-acetil)-oxi]-1,1-dimetil-pirrolidinio) permanece principalmente en el filtrado, debido a que estos compuestos son significativamente más solubles en el propanol normal que los otros estereoisómeros.

El sólido obtenido se recrystaliza además en propanol normal (1:10 en peso), para dar el bromuro de (3S,2'R)- y (3R,2'S)-3-[(ciclopentil-hidroxi-fenil-acetil)-oxi]-1,1-dimetil-pirrolidinio puro, es decir, pureza > 99.9 por ciento, como se determinó mediante cromatografía de líquidos de alto rendimiento (HPLC).

Este proceso se resume en el siguiente esquema de reacción:



5

Ejemplo de referencia 2

Preparación de 1-metil-pirrolidin-3-il-éster del ácido ciclopentil-hidroxi-fenil-acético en tolueno

10 1 gramo de ácido ciclopentil-mandélico se suspendió en 4.7 gramos de tolueno, y se agregaron 1.5 gramos de carbonil-di-imidazol como un sólido. Después de 30 minutos, se agregaron 0.69 gramos de 1-metil-pirrolidin-3-ol y 20 miligramos de terbutilato de sodio. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas, y entonces se le agregó agua. Después de agitar, las fases se separaron, y la fase orgánica se lavó con agua dos veces, y se evaporó para obtener una solución a aproximadamente el 50 por ciento del 1-metil-pirrolidin-3-il-éster del ácido ciclopentil-hidroxi-fenil-acético en tolueno.

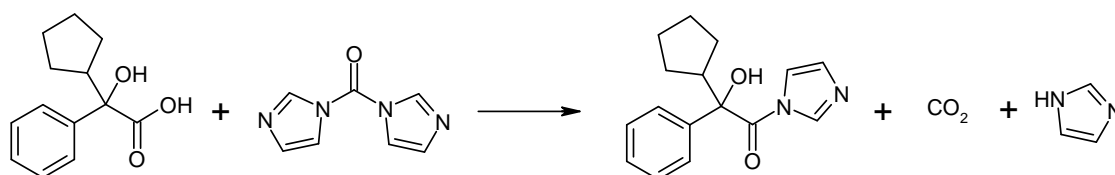
Ejemplo 3

15 Preparación de 2-ciclopentil-2-hidroxi-1-imidazol-1-il-2-fenil-etanona, el intermediario activo

El derivado de imidazolidilo del ácido ciclopentil-mandélico se preparó y se aisló como un sólido mediante el siguiente método:

20 10 gramos del ácido ciclopentil-mandélico se suspendieron en 30 mililitros de acetonitrilo, y la mezcla se enfrió a 0°C. Se agregaron 10.3 gramos de carbonil-di-imidazol como un sólido, y la mezcla se calentó a temperatura ambiente durante 2 horas. Se desprendió dióxido de carbono como un gas a medida que se formaba un precipitado. La mezcla entonces se enfrió a 5°C y el sólido se filtró, se lavó con acetonitrilo, y se secó al vacío a 40°C para obtener 7.3 gramos de la 2-ciclopentil-2-hidroxi-1-imidazol-1-il-2-fenil-etanona pura.

Este proceso se resume en el siguiente esquema de reacción:



25

ES 2 617 680 T3

La espectroscopía de MS de alta resolución reveló la fórmula molecular del compuesto (como M+H) que era $C_{16}H_{19}O_2N_2$ con una masa exacta de 271.14414 (desviación de 0.14575 ppm desde el valor calculado).

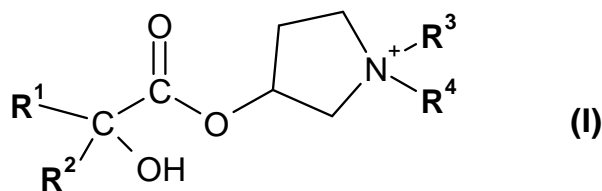
5 Espectroscopía de 1H -RMN (600MHz, DMSO- d_6): 1.03-1.07 (m, 1H), 1.25-1.30 (m, 1H), 1.35-1.40 (m, 1H), 1.40-1.50 (m, 1H), 1.53-1.56 (m, 2H), 1.60-1.67 (m, 1H), 1.75-1.84 (m, 1H), 1.03 – 1.85 (8H, 8 protones de CH_2 secundarios en el anillo de ciclopentilo, H-C11, H-C12, H-C13, H-C14); 2.7-2.9 (m, 1H, H-C10); 6.76 (1H, H-C5); 6.91 (1H, H-C4); 7.29 (1H, H-C18); 7.39 (2H, H-C17, H-C19); 7.49 (2H, H-C16, H-C20); 7.65 (1H, H-C2).

10 El compuesto se caracterizó mediante espectroscopía IR (medido como una película sólida en un espectrómetro de FT-IR BRUKER TENSOR 27 sobre un intervalo de número de onda de 4000-600 cm^{-1} con una resolución de 4 cm^{-1}). Una asignación de las bandas más importantes es como se da en seguida:

Número de Onda (cm^{-1})	Asignaciones
3300 ~ 2500	Estiramiento de O-H
3167, 3151, 3120	Estiramiento de Imidazol CH
2956, 2868	Estiramiento de Ciclopentilo CH
1727	Estiramiento de C=O
1600, 1538, 1469	Estiramiento de anillos aromáticos
735	Benceno CH mono-sust. doblez o.o.p.
704	Anillo de benceno mono-sust. doblez o.o.p.

REIVINDICACIONES

1. Un proceso para la preparación de un compuesto de la fórmula I:



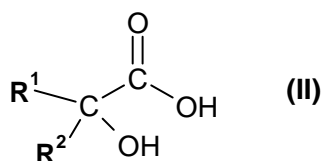
5 en una forma de sal o zwitteriónica, en donde:

R¹ y R² son cada uno independientemente cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono, o arilo de 6 a 10 átomos de carbono; y

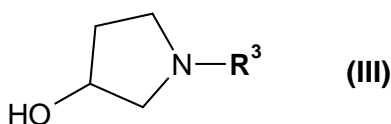
R³ y R⁴ son cada uno independientemente alquilo de 1 a 8 átomos de carbono;

comprendiendo el proceso los pasos de:

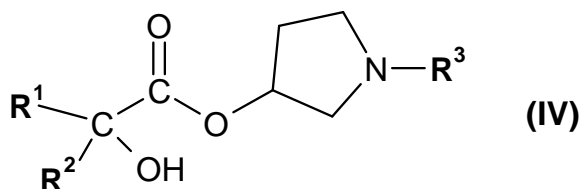
10 (a) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula II:



15 o una sal del mismo, en donde R¹ y R² son cada uno independientemente cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono, o arilo de 6 a 10 átomos de carbono, con un compuesto de la fórmula III:



o con un derivado formador de éster del mismo, en donde R³ es alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, para formar un compuesto de la fórmula IV:



20 en donde R¹ y R² son cada uno independientemente cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono, o arilo de 6 a 10 átomos de carbono, y R³ es alquilo de 1 a 8 átomos de carbono; y

en donde la reacción se lleva a cabo en ausencia de sodio e hidruro de sodio; y

(b) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula IV, en donde R¹ y R² son cada uno independientemente cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono, o arilo de 6 a 10 átomos de carbono, y R³ es alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, con un compuesto de la fórmula V:

25



en donde R^4 es alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, y X es un grupo saliente, para formar un compuesto de la fórmula I, en una forma de sal o zwitteriónica, en donde:

5 R^1 y R^2 son cada uno independientemente cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono, o arilo de 6 a 10 átomos de carbono; y

R^3 y R^4 son cada uno independientemente alquilo de 1 a 8 átomos de carbono.

2. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde:

R^1 y R^2 del compuesto de las fórmulas II y IV, son cada uno independientemente cicloalquilo de 5 a 6 átomos de carbono o fenilo; y

10 R^3 de los compuestos de las fórmulas III y IV, es alquilo de 1 a 4 átomos de carbono.

3. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en donde:

R^1 y R^2 del compuesto de las fórmulas IV y I, son cada uno independientemente cicloalquilo de 5 a 6 átomos de carbono o fenilo;

R^3 de los compuestos de las fórmulas IV y I, es alquilo de 1 a 4 átomos de carbono; y

15 R^4 de los compuestos de las fórmulas V y I, es alquilo de 1 a 4 átomos de carbono.

4. Un proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde:

R^1 del compuesto de las fórmulas II y IV, es ciclopropilo;

R^2 del compuesto de las fórmulas II y IV, es fenilo;

R^3 del compuesto de las fórmulas III y IV, es metilo; y

20 R^4 del compuesto de la fórmula V, es metilo, de tal manera que el compuesto de la fórmula I, es glicopirronio, en una forma de sal o zwitteriónica.

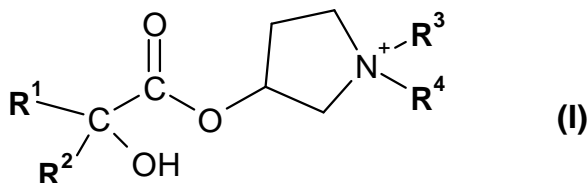
5. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 4 en donde el compuesto de fórmula I es una mezcla racémica de bromuro de (3S,2'R)- y (3R,2'S)-3-[(ciclopentil-hidroxi-fenil-acetil)-oxi]-1,1-di-metil-pirrolidinio

25 6. Un proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores en donde el paso (a) se lleva a cabo en la presencia de un agente de acoplamiento.

7. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 6, en donde el agente de acoplamiento es carbonil-di-imidazol.

8. Un proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el paso (b) se lleva a cabo en un solvente orgánico en el que los estereoisómeros del compuesto de la fórmula I tienen diferente solubilidad.

30 9. Un proceso para la preparación de una formulación en polvo seco inhalable de un compuesto de la fórmula I:



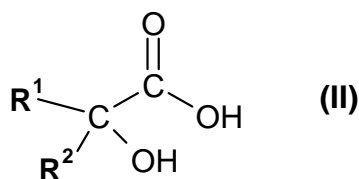
en una forma de sal o zwitteriónica, en donde:

35 R^1 y R^2 son cada uno independientemente cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono, o arilo de 6 a 10 átomos de carbono; y

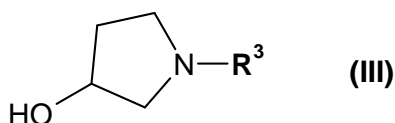
R^3 y R^4 son cada uno independientemente alquilo de 1 a 8 átomos de carbono;

comprendiendo el proceso los pasos de:

(i) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula II:

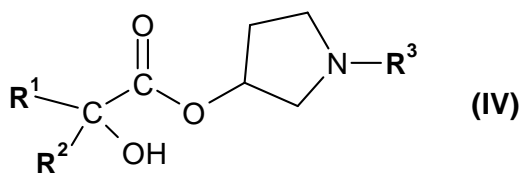


o una sal del mismo, en donde R¹ y R² son cada uno independientemente cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono, o arilo de 6 a 10 átomos de carbono, con un compuesto de la fórmula III:



5

o con un derivado formador de éster del mismo, en donde R³ es alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, para formar un compuesto de la fórmula IV:



10 en donde R¹ y R² son cada uno independientemente cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono, o arilo de 6 a 10 átomos de carbono, y R³ es alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, en donde la reacción se lleva a cabo en ausencia de sodio e hidruro de sodio;

15 (ii) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula IV, en donde R¹ y R² son cada uno independientemente cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono, o arilo de 6 a 10 átomos de carbono, y R³ es alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, con un compuesto de la fórmula V:



20 en donde R⁴ es alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, y X es un grupo saliente, para formar una sustancia de fármaco que comprende un compuesto de la fórmula I, en una forma de sal o zwitteriónica, en donde R¹ y R² son cada uno independientemente cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono, o arilo de 6 a 10 átomos de carbono; y

R³ y R⁴ son cada uno independientemente alquilo de 1 a 8 átomos de carbono;

(iii) opcionalmente purificar la sustancia de fármaco mediante cristalización, para proporcionar una sustancia de fármaco purificada;

(iv) micronizar la sustancia de fármaco; y

25 (v) mezclar las partículas portadoras para dar el polvo seco inhalable.

10. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 9, en donde en el paso (iv), la sustancia de fármaco se microniza junto con un agente de control de fuerza.

11. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 9, en donde el agente de control de fuerza es estearato de magnesio.