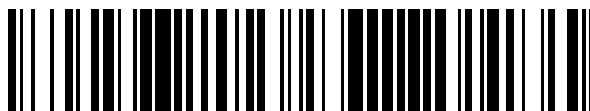


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 678 697**

51 Int. Cl.:

C07D 453/02

(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **14.08.2013** **PCT/EP2013/067035**

87 Fecha y número de publicación internacional: **20.02.2014** **WO14027045**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **14.08.2013** **E 13753596 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **13.06.2018** **EP 2885298**

54 Título: **Proceso químico**

30 Prioridad:

15.08.2012 US 201261683369 P

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

16.08.2018

73 Titular/es:

GLAXO GROUP LIMITED (100.0%)
980 Great West Road
Brentford, Middlesex TW8 9GS, GB

72 Inventor/es:

HOSSNER, FRANK y
STRACHAN, JOHN BRYCE

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

ES 2 678 697 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

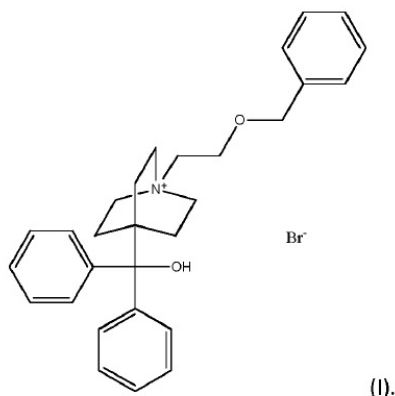
Proceso químico

Campo de la invención

La presente invención se refiere a un proceso para la preparación de bromuro de umeclidinio, y a procesos para preparar intermediarios usados en la preparación de bromuro de umeclidinio.

Antecedentes de la invención

La Publicación de patente internacional número WO 2005/104745 (Glaxo Group Limited), presentada el 27 de abril de 2005, describe antagonistas del receptor de acetilcolina muscarínico. En particular, el documento WO 2005/104745 describe bromuro de 4-[hidroxi(difenil)metil]-1-{2-[(fenilmetil)oxi]etil}-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano, de fórmula (I), y un proceso para la preparación de este compuesto (Ejemplo 84):



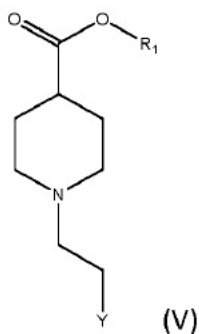
Bromuro de 4-[hidroxi(difenil)metil]-1-{2-[(fenilmetil)oxi]etil}-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano puede también denominarse como bromuro de umeclidinio.

La Publicación de patente internacional número WO 2011/029896 (Glaxo Group Limited), presentada el 10 de septiembre de 2010, describe una preparación alternativa para un intermedio temprano, etil-1-azabicyclo[2.2.2]octano-4-carboxilato, en la síntesis multi-etapa del bromuro de umeclidinio.

Existe una necesidad de un proceso alternativo para la preparación de bromuro de umeclidinio. En particular, se desea un proceso que ofrezca ventajas sobre los descritos anteriormente en los documentos WO 2005/104745 y WO 2011/029896. Las ventajas pueden incluir, aunque no están limitadas a, mejoras en la seguridad, control (es decir de la forma del producto final y de las características físicas), rendimiento, operabilidad, manejo, escalabilidad y eficiencia.

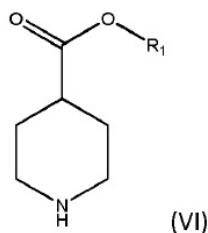
Compendio de la invención

En un primer aspecto, la presente invención proporciona un proceso para la preparación de un compuesto de fórmula (V)



En donde R₁ es alquilo C₁₋₆, arilo o bencilo e Y es un grupo saliente, cuyo proceso comprende:

a) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (VI)



con 2-cloroetanol, en presencia de una base adecuada; y

5 b) convertir el producto de la etapa (a) al compuesto de fórmula (V) con un reactivo seleccionado del grupo que consiste en cloruro de tionilo, haluros de sulfonilo, tales como cloruros de sulfonilo, anhídridos de sulfonilo y haluros de fósforo.

El proceso descrito en esta memoria proporciona un número de ventajas sobre los procesos de la técnica anterior de los documentos WO 2005/104745 y WO 2011/029896.

Breve descripción de las figuras

Figura 1: datos de XRPD de la forma cristalina 1 de bromuro de umeclidinio como se prepara por el Ejemplo 8.

10 Figura 2: datos de XRPD de la forma cristalina 1 de bromuro de umeclidinio como se prepara por el Ejemplo 7.

Figura 3: datos de XRPD de la forma cristalina 2 de bromuro de umeclidinio como se prepara por el Ejemplo 9.

Figura 4: datos de XRPD de la forma cristalina 3 de bromuro de umeclidinio como se prepara por el Ejemplo 10.

Figura 5: transparencia de datos de XRPD de las formas cristalinas 1 (con y sin siembra), 2 y 3 de bromuro de umeclidinio como se prepara por los Ejemplos 7 a 10.

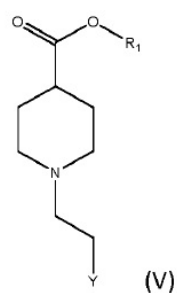
15 Figura 6: termograma DSC de la forma cristalina 1 de bromuro de umeclidinio como se prepara por el Ejemplo 8.

Figura 7: termograma DSC de la forma cristalina 2 de bromuro de umeclidinio como se prepara por el Ejemplo 9.

Figura 8: termograma DSC de la forma cristalina 3 de bromuro de umeclidinio como se prepara por el Ejemplo 10.

Descripción detallada de la invención

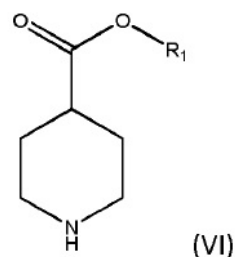
En un primer aspecto, la presente invención proporciona un proceso para la preparación de un compuesto de fórmula (V)



20

En donde R₁ es alquilo C₁₋₆, arilo o bencilo e Y es un grupo saliente, cuyo proceso comprende:

a) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (VI)

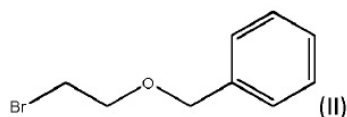


con 2-cloroetanol, en presencia de una base adecuada; y

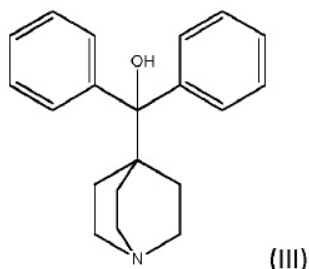
b) convertir el producto de la etapa (a) al compuesto de la fórmula (V) con un reactivo seleccionado del grupo que consiste en cloruro de tionilo, haluros de sulfonilo, tales como cloruros de sulfonilo, anhídridos de sulfonilo y haluros de fósforo.

- 5 Se describe adicionalmente en esta memoria un proceso para la preparación de bromuro de umeclidinio, que comprende:

a) hacer reaccionar ((2-bromoetoxi)metil)benceno, de fórmula (II)



con difenil(quinuclidin-4-il)metanol, de fórmula (III)



en un disolvente aprótico dipolar con un punto de ebullición mayor que aproximadamente 90°C o un alcohol con un punto de ebullición mayor que aproximadamente 80°C; y opcionalmente

b) re-cristalizar el producto de la etapa (a).

- 15 En un aspecto, el alcohol usado en la preparación de bromuro de umeclidinio puede ser, por ejemplo, cualquier isómero de propanol o butanol, tal como *n*-propanol. De forma alternativa, la reacción puede realizarse en presencia de un disolvente aprótico dipolar, que tiene un punto de ebullición mayor que 90°C, que incluye aunque no está limitado a DMF, DMA, DMSO o NMP.

20 El intervalo de temperatura bajo el que la etapa (a) se realiza puede determinarse en base a la solubilidad del compuesto de fórmula (III) en el disolvente seleccionado y el punto de ebullición de dicho disolvente. Por ejemplo, la reacción en *n*-propanol puede realizarse entre aproximadamente 60°C y 97°C.

25 El bromuro de umeclidinio se está desarrollando como una versión no solvatada para el tratamiento de enfermedades respiratorias, tales como asma y EPOC. Por consiguiente, se necesita un proceso eficiente, comercialmente viable, para la preparación de esta versión, que se ha probado desafiante para la distribución debido a la susceptibilidad del compuesto para formar solvatos. Hasta la fecha, se han identificado un número de solvatos de bromuro de umeclidinio, incluyendo los solvatos de metanol, etanol, *i*-propanol, *i*-butanol, clorobenceno y *p*-xileno. Se ha encontrado sorprendentemente que hacer reaccionar el compuesto de fórmula (II) y (III) en *n*-propanol minimiza el riesgo de formación de solvato y por consiguiente elimina la necesidad de volver a poner en lechada en acetato de etilo, metanol y agua, que se necesitaban anteriormente (Ejemplo 84, Método B, documento WO 2005/104745).

30 Realizar la reacción en *n*-propanol también da por resultado un grado de conversión significativamente mayor en comparación con el proceso de la técnica anterior del documento WO 2005/104745 (43,3% frente a ~90% del Ejemplo 5), y es más seguro debido a la eliminación del cloroformo y acetonitrilo del proceso (Ejemplo 84, documento WO 2005/104745). Además, el tiempo de reacción también se ha reducido significativamente (16 horas a 3 horas en *n*-propanol).

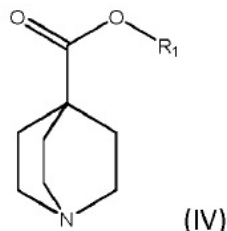
35 El producto de la etapa (a) puede re-cristalizarse (etapa (b)) usando procedimientos estándar conocidos en la técnica, tales como cristalización por enfriamiento o cristalización por adición de anti-disolvente. En la cristalización por enfriamiento, la mezcla de reacción que contiene el producto disuelto de la etapa (a) se enfría lentamente, y se siembra opcionalmente, dando por resultado la formación de cristales de bromuro de umeclidinio que se separarán de la disolución.

40 Sorprendentemente, el uso de una mezcla acuosa de disolvente *n*-propanol para la re-cristalización (por cristalización por enfriamiento) permite el fuerte control de la forma final no solvatada y las propiedades físicas del bromuro de

umeclidinio. En un aspecto adicional de la invención, la re-cristalización se realiza en una disolución acuosa de *n*-propanol en donde la relación de agua a *n*-propanol es 2:1.

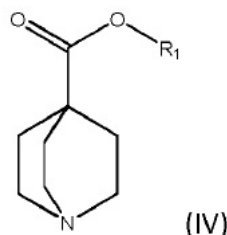
Después de la cristalización, los cristales pueden aislarse por filtración, lavarse usando un disolvente adecuado, tal como *n*-propanol frío, y secarse al vacío.

- 5 Se describe adicionalmente en esta memoria un proceso para la preparación del compuesto de fórmula (III), cuyo proceso comprende hacer reaccionar fenil-litio en dibutiléter con un compuesto de fórmula (IV)



En donde R₁ es alquilo C₁₋₆, arilo o bencilo, en un disolvente adecuado.

- 10 Se describe adicionalmente en esta memoria un proceso para la preparación de bromuro de umeclidinio, que comprende preparar el compuesto de fórmula (III), que comprende la etapa de hacer reaccionar fenil-litio en dibutiléter con un compuesto de fórmula (IV)



En donde R₁ es alquilo C₁₋₆, arilo o bencilo, en un disolvente adecuado, y después convertir el compuesto de fórmula (III) a bromuro de umeclidinio.

- 15 En un aspecto, R₁ es etilo.

Como se usa en esta memoria, el término “alquilo” se refiere a una cadena hidrocarbonada saturada que tiene el número especificado de átomos miembros. Por ejemplo, alquilo C₁₋₆ se refiere a un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos miembros. Los grupos alquilo pueden ser lineales o ramificados. Los grupos alquilo ramificados representativos tienen una, dos o tres ramificaciones. El alquilo incluye metilo, etilo, propilo (n-propilo e isopropilo), butilo (n-butilo, isobutilo y t-butilo), pentilo (n-pentilo, isopentilo y neopentilo) y hexilo.

Como se usa en esta memoria, el término “arilo” se refiere a fenilo o naftilo. Los grupos arilo pueden estar sustituidos opcionalmente con uno o más sustituyentes, tales como halo, alquilo C₁₋₆ y alcoxi C₁₋₆.

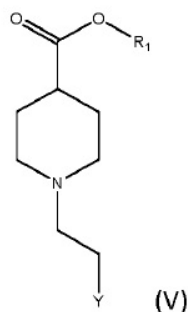
- 25 La reacción entre fenil-litio y un compuesto de fórmula (IV) se realiza en un disolvente adecuado, por ejemplo, un disolvente aprótico tal como tolueno, THF, MeTHF, TBME o un alcano tal como hexano y ciclohexano. En un aspecto adicional de la invención, la reacción se realiza en tolueno como disolvente y/o a una temperatura de 0°C.

La síntesis del compuesto de fórmula (III) esbozada en el documento WO 2005/104745 tiene que operarse a temperaturas criogénicas (por ejemplo, -30°C) debido al sistema de reactivo y disolvente particular usado. Consecuentemente, el proceso descrito en esta memoria proporciona de forma ventajosa una operabilidad mejorada sobre el proceso conocido en la técnica, y es por consiguiente más adecuado para la fabricación comercial a gran escala. Además, el tiempo de reacción se ha reducido de forma significativa (por ejemplo, 16 horas a 1 hora en tolueno a 0°C).

- 30 Los subproductos de reacción generados durante la preparación del compuesto de fórmula (III) pueden eliminarse mediante tratamiento final acuoso. Por ejemplo, puede eliminarse hidróxido de litio añadiendo agua y un disolvente inmiscible con agua, de alto punto de ebullición, polar, tal como los isómeros de butanol y pentanol a la mezcla de reacción, calentando a una temperatura adecuada y después realizando una extracción líquido-líquido. En un aspecto, el disolvente es *n*-butanol y la temperatura puede ser de 79 a 85°C. La comprensión de que los subproductos inorgánicos podrían eliminarse usando un disolvente inmiscible en agua, con alto punto de ebullición, polar, tal como *n*-butanol proporciona un beneficio adicional en la siguiente etapa del proceso, donde se encontró que la presencia de

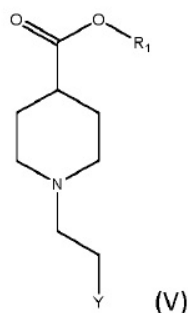
estas impurezas, inesperadamente, ralentiza la reacción. Por consiguiente, la eliminación adecuada de los subproductos inorgánicos mejora la eficiencia del proceso.

Se describe adicionalmente en esta memoria un proceso para la preparación del compuesto de fórmula (IV), cuyo proceso comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula (V)



En donde R_1 es alquilo C_{1-6} , arilo o bencilo e Y es un grupo saliente, con una base adecuada seleccionada de KHMDS, LiHMDS y NaHMDS, en un disolvente adecuado.

Se describe adicionalmente en esta memoria un proceso para la preparación de bromuro de umeclidinio, que comprende preparar el compuesto de fórmula (IV), que comprende la etapa de hacer reaccionar un compuesto de fórmula (V)



En donde R_1 es alquilo C_{1-6} , arilo o bencilo e Y es un grupo saliente, con una base adecuada seleccionada de KHMDS, LiHMDS y NaHMDS, en un disolvente adecuado, y después convertir el compuesto de fórmula (IV) a bromuro de umeclidinio.

En un aspecto, R_1 es etilo.

En un aspecto, la base es KHMDS.

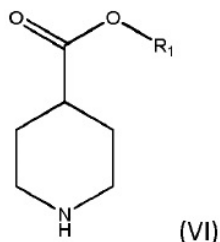
Los grupos salientes de ejemplo para Y incluyen, aunque no están limitados a, -OTs, -OMs, -OTf, Cl o Br. En un aspecto, Y es Cl.

Los disolventes adecuados para la preparación del compuesto de fórmula (IV) incluyen, aunque no están limitados a, disolventes apróticos tales como tolueno, THF, MeTHF, TBME o alcanos tales como hexano y ciclohexano. En un aspecto, el disolvente es tolueno.

La preparación del compuesto de fórmula (IV) esbozado en el documento WO 2005/104745 implicaba la reacción del compuesto de fórmula (V) con LDA (base) en THF, y este proceso necesitaba el uso una vez más de temperaturas criogénicas (-50°C). Las condiciones del proceso descritas en esta memoria permiten de forma sorprendente que la reacción funcione suficientemente a aproximadamente 50°C . La sustitución de LDA con, por ejemplo, KHMDS y cambiar un disolvente de THF a, por ejemplo, tolueno también da por resultado de forma favorable una reducción del tiempo de reacción (16 horas a aproximadamente 1 hora para las condiciones esbozadas directamente arriba).

La presente invención proporciona un proceso para la preparación del compuesto de fórmula (V), que comprende:

a) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (VI)

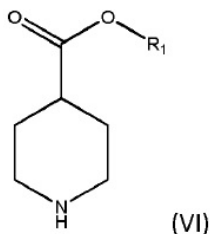


en donde R₁ es alquilo C₁₋₆, arilo o bencilo, con 2-cloroetanol, en presencia de una base adecuada; y

5 b) convertir el producto de la etapa (a) al compuesto de fórmula (V) con un reactivo seleccionado del grupo que consiste en cloruro de tionilo, haluros de sulfonilo, tales como cloruros de sulfonilo, anhídridos de sulfonilo y haluros de fósforo.

Se describe adicionalmente en esta memoria un proceso para la preparación de bromuro de umeclidinio, que comprende preparar el compuesto de fórmula (V), que comprende:

a) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (VI)



10 en donde R₁ es alquilo C₁₋₆, arilo o bencilo, con 2-cloroetanol, en presencia de una base adecuada, y

b) convertir el producto de la etapa (a) al compuesto de fórmula (V) con el reactivo seleccionado del grupo que consiste en cloruro de tionilo, haluros de sulfonilo, tales como cloruros de sulfonilo, anhídridos de sulfonilo y haluros de fósforo; y después convertir el compuesto de fórmula (V) a bromuro de umeclidinio.

En un aspecto, R₁ es etilo.

15 La etapa (a) de la reacción se realiza en presencia de una base adecuada, que incluye, aunque no está limitada a, carbonato de potasio y DBU. En un aspecto adicional de la presente invención, se proporciona la combinación de cloroetanol (X es Cl) en presencia de DBU, que proporciona una velocidad de reacción aceptable y excelente rendimiento.

20 La conversión de la etapa (b) se realiza con un reactivo seleccionado del grupo que consiste en cloruro de tionilo, haluros de sulfonilo, tales como cloruros de sulfonilo, anhídridos de sulfonilo y haluros de fósforo.

En un aspecto, el reactivo en la etapa (b) se selecciona del grupo que consiste en cloruro de tionilo, cloruro de p-toluensulfonilo, cloruro de metanosulfonilo, anhídrido metanosulfónico, anhídrido p-toluensulfónico, anhídrido trifluorometanosulfónico, cloruro de fosforilo, tribromuro de fósforo y pentacloruro de fósforo.

En aún un aspecto adicional, el reactivo es cloruro de tionilo.

25 Este proceso de dos etapas puede proporcionar de forma ventajosa el compuesto de fórmula (V) en un rendimiento esencialmente mayor que el proceso esbozado en el documento WO 2005/104745. Por ejemplo, el proceso descrito en esta memoria, que usa bromoetanol y carbonato de potasio como reactivos, proporciona aproximadamente una conversión del 80% (véase el Ejemplo 1). En contraste, el proceso del documento WO 2005/104745 proporciona un rendimiento del 38,6% (Ejemplo 1: 1-(2-cloroetil)-4-piperidin-carboxilato de etilo).

30 El bajo rendimiento esbozado en el documento WO 2005/104745 es en gran parte un resultado de la formación de la impureza dimérica, 1,1'-(etano-1,2-diil)bis(piperidin-4-carboxilato) de dietilo, que debe separarse posteriormente del compuesto de interés, por cromatografía, que aumenta la exposición al compuesto altamente tóxico de fórmula (V). El proceso de la presente invención elimina la formación de esta impureza dimérica principal, evitando la necesidad de una etapa de separación de alta exposición, y por consiguiente proporciona una alternativa mucho más segura.

35 El documento WO 2011/029896 esboza un método alternativo para la preparación de quinuclidina-4-carboxilato de etilo (compuesto de fórmula (IV)), por medio de etil-4-(2-cloroetil)-piperidina-4-carboxilato (Ejemplo de referencia 9), que evita la formación del intermedio altamente tóxico (compuesto de fórmula (V)). Sin embargo, esta preparación

alternativa también da por resultado rendimientos muy bajos (es decir, rendimiento de 1,71-45,56% para el precursor a etil-4-(2-cloroetil)-piperidin-4-carboxilato, Ejemplo de referencia 1-7, documento WO 2011/029896).

Ambas etapas en la preparación del compuesto de fórmula (V) se realizan de forma conveniente en presencia de un disolvente adecuado, tal como tolueno. Pueden usarse diferentes disolventes, o mezclas de disolventes, para cada etapa de la reacción.

La preparación del compuesto de fórmula (IV) que comienza a partir del compuesto de fórmula (VI) puede realizarse en una serie de reacciones separadas por las que cada intermedio se aísla, o puede realizarse como una síntesis telescópica.

El bromuro de umeclidinio existe en un número de formas cristalinas, que pueden caracterizarse y diferenciarse usando un número de técnicas analíticas convencionales, que incluyen, aunque no están limitadas a, difracción de rayos X en polvo (XRPD), espectroscopia infrarroja (IR), espectroscopia Raman, calorimetría de barrido diferencial (DSC), análisis termogravimétrico (TGA) y resonancia magnética nuclear en estado sólido (ssRMN).

En un aspecto, la presente invención proporciona bromuro de umeclidinio en una forma en estado sólido cristalino.

En un aspecto adicional, se proporciona una forma en estado sólido cristalino de bromuro de umeclidinio caracterizado por un patrón de difracción de rayos X en polvo (XRPD) esencialmente como se muestra en la Figura 1, 2, 3 o 4 y/o que tiene picos de difracción significativos a los valores 2θ mostrados en la Tabla 1.

En un aspecto adicional, la presente invención está dirigida a una forma en estado sólido cristalino de bromuro de umeclidinio, caracterizada por un patrón de difracción de rayos X en polvo que tiene picos de difracción a los valores 2θ , $\pm 0,10^\circ$ de 2θ de error experimental, de 6,7, 8,9, 10,1, 11,5, 13,4, 13,8, 14,6, 15,4, 17,5, 17,9, 18,7, 19,9, 20,2, 22,6, 23,1, 24,3, 24,4 y/o 27,0 (Forma 1).

En un aspecto adicional, la presente invención está dirigida a una forma en estado sólido cristalino de bromuro de umeclidinio, caracterizada por un patrón de difracción de rayos X en polvo que tiene picos de difracción a los valores 2θ , $\pm 0,10^\circ$ de 2θ de error experimental, de 6,6, 7,8, 10,7, 13,4, 14,0, 14,9, 16,4, 19,7, 20,1, 20,7, 20,9, 21,4 y/o 25,6 (Forma 2).

En un aspecto adicional, la presente invención está dirigida a una forma en estado sólido cristalino de bromuro de umeclidinio, caracterizada por un patrón de difracción de rayos X en polvo que tiene picos de difracción a los valores 2θ , $\pm 0,10^\circ$ de 2θ de error experimental, de 6,9, 9,3, 12,5, 12,9, 16,1, 16,7, 17,9, 18,5, 19,4, 20,1, 20,9, 23,3 y/o 25,1 (Forma 3).

Las formas cristalinas (Formas 1, 2 y 3) de bromuro de umeclidinio se caracterizan adicionalmente por rastros de calorimetría de barrido diferencial (DSC). En un aspecto adicional, la presente invención está dirigida a una forma en estado sólido cristalino de bromuro de umeclidinio, caracterizada por un rastro de DSC con una temperatura de inicio de aproximadamente 236°C (Forma 1 sin siembra), 232°C (Forma 2) y 232°C (Forma 3).

Sección experimental

Abreviaturas

DMF: dimetilformamida

DMA: dimetilacetamida

DMSO: dimetilsulfóxido

NMP: N-metil-2-pirrolidona

KHMDS: bis(trimetilsilil)amida de potasio

LDA: diisopropilamida de litio

LiHMDS – bis(trimetilsilil)amida de litio

NaHMDS – bis(trimetilsilil)amida sódica

DBU – 1,8-diazabicyclo(5.4.0)undec-7-eno

THF – tetrahidrofurano

MeTHF – tetrahidrofurano metílico

TBME – metil-terc-butílico

La invención se ilustra en el siguiente ejemplo.

Ejemplo 1: Preparación de 1-(2-cloroetil)-4-piperidinacarboxilato de etilo

Isonipecotato de etilo (400,1 g), polvo de carbonato de potasio (448,7 g) y 2-bromoetanol (256 ml) en tolueno (4000 ml) se calentaron a reflujo (alrededor de 110°C) y se agitaron durante 160 minutos. La mezcla de reacción se enfrió a 60°C y se añadió agua (1200 ml), seguido por enfriamiento a 20°C. Después de agitar, la fase acuosa se separó y se extrajo con tolueno (2000 ml). Las fases orgánicas combinadas se concentraron a 4200 ml por destilación al vacío. Una parte de esta mezcla de reacción (4050 ml) se calentó a 50°C y se añadió cloruro de tionilo (193 ml). Después de agitar durante 1 hora, se añadió acetato de etilo (4600 ml) a 40°C seguido de siembra de 1-(2-cloroetil)-4-piperidinacarboxilato de etilo (0,4 g). La lechada se envejeció durante 35 minutos, después se enfrió a 20°C y se envejeció durante 40 min. El producto se filtró, se lavó con acetato de etilo (1500 ml) y se secó al vacío a 45°C para dar un sólido blanco (502,7 g, 80%). EI-MS m/z 220 (M+H⁺) tR (2,1 min).

¹H RMN (400 MHz; DMSO-d₆): 4,14-4,01 (4H, m), 3,57-3,42 (4H, m), 3,01 (2H, m), 2,59 (1H, m), 2,05 (2H, m), 1,88 (2H, m), 1,19 (3H, t).

Ejemplo 2: Preparación de 1-azabicyclo[2.2.2]oct-4-il(difenil)metanol

Se añadió 1-(2-cloroetil)-4-piperidinacarboxilato de etilo (199 g, por ejemplo, como se prepara por el Ejemplo 1) en agua (800 ml) a tolueno (2000 ml) y carbonato de potasio (118 g) en agua (800 ml) y se enjuagó con agua (400 ml). La mezcla se agitó hasta que se obtuvo una disolución bifásica. La fase acuosa se separó y se extrajo con tolueno (3000 ml). Las fases orgánicas combinadas se concentraron a 4000 ml por destilación al vacío. Esta disolución se añadió a hexametildisilazida de potasio 0,5 M en tolueno (1700 ml) y tolueno (2000 ml) a 40°C. Se añadió ácido acético (178 ml), la mezcla se concentró a 4000 ml por destilación al vacío y se añadió a una disolución acuosa de carbonato de potasio al 18% en p/p (2432 g). Las fases se separaron, la fase orgánica se concentró a 3000 ml por destilación al vacío y se añadió tolueno (1000 ml). La disolución se enfrió a -15°C y se añadió fenil-litio 2M en dibutiléter (800 ml). Se añadieron agua (2000 ml) y n-butanol (700 ml) y la mezcla se calentó a 75°C. La fase acuosa se eliminó y la fase orgánica se lavó con agua (1000 ml). Se añadió tolueno (1000 ml) y la mezcla se destiló hasta que se habían eliminado 3000 ml, después se enfrió a 20°C y se agitó toda la noche. El producto se filtró, se lavó con tolueno (2 x 200 ml) y se secó al vacío a 40°C para dar un sólido blanco (131 g, 57%). EI-MS m/z 294 (M+H⁺) tR (3,6 min).

¹H RMN (400 MHz; MeOD): 7,55 (4H, m), 7,27 (4H, m), 7,18 (2H, m), 2,84 (6H, m), 1,83 (6H, m).

Ejemplo de referencia 3: Preparación de 1-azabicyclo[2.2.2]oct-4-il(difenil)metanol

Isonipecotato de etilo (300 g), polvo de carbonato de potasio (330 g) y 2-bromoetanol (150 ml) en tolueno (2700 ml) se pusieron a reflujo en condiciones de Dean & Stark durante 4 horas. La mezcla de reacción se enfrió a 20°C y se añadió agua (900 ml). Después de agitar, la fase acuosa se separó y se extrajo con tolueno (1500 ml). Las fases orgánicas combinadas se concentraron a 2700 ml por destilación al vacío. La mezcla de reacción se calentó a 60°C y se añadió cloruro de tionilo (150 ml). Después de agitar durante 90 min la mezcla se enfrió a 20°C, se agitó durante 30 min y se añadió tolueno (1800 ml). Se añadieron agua (900 ml) y carbonato de potasio acuoso al 26% en p/p (2028 g). Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con tolueno (7500 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua (300 ml) y se secaron por adición de tolueno (3000 ml) y concentración a 4800 ml por destilación al vacío. Se añadió hexametildisilazida de potasio 0,5 M en tolueno (4200 ml) a 40°C y la mezcla se agitó durante 1 hora. Se añadieron etanol (192 ml) y ácido acético (426 ml) y la mezcla se agitó a 40°C durante 2 horas. Se añadió una disolución acuosa de carbonato de potasio al 26% en p/p (4038 g) y las fases se separaron. La fase acuosa se extrajo con tolueno (2500 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua (300 ml) y se concentraron a 4500 ml por destilación al vacío. La disolución se enfrió a 0-5°C y se añadió fenil-litio 2M en dibutiléter (1920 ml). Después de una hora, se añadieron agua (1500 ml) y n-butanol (1680 ml) y la mezcla se calentó a 78°C. La fase acuosa se eliminó y la fase orgánica se lavó con agua (1500 ml). La fase orgánica se concentró a 6000 ml por destilación con adición de tolueno, después se enfrió a 20°C y se agitó toda la noche. El producto se filtró, se lavó con tolueno (2 x 600 ml) y se secó al vacío para dar un sólido blanco (300 g, 53%). EI-MS m/z 294 (M+H⁺) tR (3,7 min).

¹H RMN (400 MHz; MeOD): 7,54 (4H, m), 7,26 (4H, m), 7,17 (2H, m), 2,83 (6H, m), 1,82 (6H, m).

Ejemplo 4: Preparación de 1-azabicyclo[2.2.2]oct-4-il(difenil)metanol

Se disolvieron isonipecotato de etilo (600 g) y DBU (600 ml) en tolueno (3000 ml) y se calentaron a 100°C. Se añadió 2-cloroetanol (330 ml) durante 2 horas y la mezcla se agitó a 109°C durante unas 4,5 horas más. La temperatura se ajustó a 55-65°C y se añadió cloruro de tionilo (378 ml). Después de agitar durante 1 hora la mezcla se enfrió a 30°C y se añadieron agua (1800 ml) y carbonato de potasio acuoso al 40% en p/p (3350 g). Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con tolueno (3000 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua (600 ml) y se secaron por adición de tolueno (2000 ml) y concentración a 6000 ml por destilación al vacío. Un ensayo de disolución mostró un 94% de conversión a partir de isonipecotato de etilo. Se añadió hexametildisilazida de potasio 0,5 M en tolueno (8400 ml) a 45-50°C y la mezcla se agitó durante 2 horas. Se añadió más hexametildisilazida de potasio 0,5M en tolueno (1260 ml) y la mezcla se agitó durante 30 minutos. Se añadió etanol (390 ml) y la mezcla se concentró a 8400 ml por destilación al vacío. Se añadió ácido acético (850 ml) y la mezcla se agitó a 45°C durante 15 horas. Se

añadió una disolución acuosa de carbonato de potasio al 26% en p/p (8110 g) y las fases se separaron. La fase acuosa se extrajo con tolueno (4800 ml). Las fases orgánicas combinadas se separaron en dos mitades y se filtraron usando un auxiliar de filtro (38 g de Celite o Harborlite), se recombinaron y se concentraron a 6000 ml por destilación al vacío. La disolución se enfrió a 0-5°C y se añadió fenil-litio 2M en dibutiléter (3840 ml). Después de una hora, se añadieron agua (3000 ml) y *n*-butanol (3960 ml) y la mezcla se calentó a 83°C. La fase acuosa se eliminó y la fase orgánica se lavó con agua (3000 ml). La fase orgánica se concentró a 12000 ml por destilación con adición de tolueno, después se enfrió a 20°C y se agitó toda la noche. El producto se filtró, se lavó con tolueno (2 x 1200 ml) y se secó al vacío a 70°C para dar un sólido blanco (561 g, 50%). EI-MS *m/z* 294 (*M*+*H*⁺) *t*R (3,7 min).

¹H RMN (400 MHz; DMSO-*d*₆): 7,51 (4H, m), 7,25 (4H, m), 7,15 (2H, m), 2,65 (6H, m), 1,60 (6H, m).

- 10 Ejemplo 5: Preparación de bromuro de 4-[hidroxi(difenil)metil]-1-{2-[(fenilmetil)oxi]etil}-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano (Grado intermedio – sin etapa de siembra)

Una disolución de 1-azabicyclo[2.2.2]oct-4-il(difenil)metanol (31,7 kg) y bencil-2-bromoetiléter (25,7 kg) en *n*-propanol (257,5 kg) se puso a reflujo durante 13 horas. La disolución se enfrió a 50-55°C durante no menos de una hora y se agitó durante 40 minutos para inducir la cristalización. La lechada se enfrió a 17-23°C durante no menos de 1 hora y se agitó durante 60 minutos. La lechada se enfrió después a 0-5°C durante no menos de 1 hora y se envejeció durante 2 horas. El producto se filtró y se lavó dos veces con *n*-propanol (34,8 kg y 33,8 kg). Secar al vacío a 50°C dio un sólido blanco (47,95 kg, 87%).

Ejemplo 6: Preparación de bromuro de 4-[hidroxi(difenil)metil]-1-{2-[(fenilmetil)oxi]etil}-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano (Grado intermedio)

- 20 Una disolución de 1-azabicyclo[2.2.2]oct-4-il(difenil)metanol (445,6 g, por ejemplo, como se prepara por el Ejemplo 4) y bencil-2-bromoetiléter (360,9 g) en *n*-propanol (4456 ml) se puso a reflujo durante 3 horas. La disolución se enfrió a 87°C, se sembró con bromuro de umeclidinio (Forma 1) (0,44 g), se enfrió más a 82°C y se envejeció durante 1 hora. La lechada se enfrió a 0-5°C durante 2,5 horas y se envejeció durante 1 hora. El producto se filtró y se lavó con *n*-propanol (2 x 900 ml). Secar al vacío a 50°C dio un sólido blanco (690 g, 89%). EI-MS *m/z* 428 (*M*⁺) *t*R (4,7 min).

- 25 ¹H RMN (400 MHz; DMSO-*d*₆): 7,57 (4H, d), 7,40-7,30 (9H, m), 7,26 (2H, t), 5,94 (1H, s), 4,52 (2H, s), 3,84 (2H, m), 3,49 (6H, t), 3,38 (2H, m), 2,02 (6H, t).

Ejemplo 7: Preparación de la forma cristalina 1 de bromuro de 4-[hidroxi(difenil)metil]-1-{2-[(fenilmetil)oxi]etil}-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano

- 30 Se disolvió bromuro de 4-[hidroxi(difenil)metil]-1-{2-[(fenilmetil)oxi]etil}-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano (165 g) en *n*-propanol (495 ml) y agua (990 ml) a 80°C. La disolución resultante se enfrió a 50°C, se añadió siembra de Forma 1 (0,825 g) en *n*-propanol (2,8 ml) y se enjuagó con más *n*-propanol (5,5 ml). Después de envejecer durante una hora a 50°C, la lechada se enfrió a 40°C durante 80 min, después se enfrió más a 0-5°C durante 105 min. La muestra de lechada se envejeció durante 3 horas a 0-5°C, se filtró y el producto se lavó con *n*-propanol (2 x 330 ml). El secado al vacío a 60°C dio un sólido blanco (146 g, 88%). Caracterizado por XRPD (véase la Figura 2 y la Tabla 1).

- 35 Ejemplo 8: Preparación de la forma cristalina 1 de bromuro de 4-[hidroxi(difenil)metil]-1-{2-[(fenilmetil)oxi]etil}-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano (alternativo al Ejemplo 6, sin etapa de siembra)

Se disolvió bromuro de 4-[hidroxi(difenil)metil]-1-{2-[(fenilmetil)oxi]etil}-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano (20 g) en *n*-propanol (60 ml) y agua (120 ml) a 80°C y se clarificó. La disolución resultante se enfrió a 45°C y se envejeció durante 2 horas. Se formó una lechada espesa, que se enfrió a 0-5°C durante 3 horas. La muestra de lechada se envejeció durante 1 hora a 0-5°C, se filtró y el producto se lavó con *n*-propanol (2 x 40 ml). El secado al vacío a 50°C dio un sólido blanco (16 g, 80%). Caracterizado por XRPD (véase la Figura 1 y la Tabla 1) y DSC (véase la Figura 6).

- 40 Ejemplo 9: Preparación de la forma cristalina 2 de bromuro de 4-[hidroxi(difenil)metil]-1-{2-[(fenilmetil)oxi]etil}-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano

Se añadieron nitrometano (105 ml) y *n*-propanol (45 ml) a bromuro de 4-[hidroxi(difenil)metil]-1-{2-[(fenilmetil)oxi]etil}-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano (6 g) a 21°C. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente (alrededor de 21°C) durante 30,5 horas. La mezcla turbia se filtró por gravedad usando un embudo de vidrio y papel de filtro. La disolución clara se puso al vacío en un evaporador rotatorio (6-7 mbar) durante 15 minutos y el sólido blanco resultante se secó al vacío a 50°C. Rendimiento: 5,8 g (97%). Caracterizado por XRPD (véase la Figura 3 y la Tabla 1) y DSC (véase la Figura 7).

- 50 Ejemplo 10: Preparación de la forma cristalina 3 de bromuro de 4-[hidroxi(difenil)metil]-1-{2-[(fenilmetil)oxi]etil}-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano

Se añadieron diclorometano (105 ml) y 1-pentanol (45 ml) a bromuro de 4-[hidroxi(difenil)metil]-1-{2-[(fenilmetil)oxi]etil}-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano (6 g) a 21°C. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente (alrededor de 21°C) durante 30 horas. La mezcla turbia se filtró por gravedad usando un embudo de vidrio y papel de filtro. La disolución

clara se puso al vacío en un evaporador rotatorio (6-7 mbar) durante 20 minutos hasta que se obtuvo una suspensión. El sólido blanco se recogió por filtración y se secó al vacío a 50°C. Rendimiento: 5,1 g (85%). Caracterizado por XRPD (véase la Figura 4 y la Tabla 1) y DSC (véase la Figura 8).

Parámetros del instrumento

5 Condiciones experimentales del LC-MS

Columna: 5 cm x 2,1 mm, 3 µm, Luna (C18)

Fase móvil: agua/acetonitrilo + 0,05% en v/v de TFA.

0% a 95% de acetonitrilo durante 8 min.

Tiempo de marcha total: 10 minutos

10 Caudal: 1,0 ml/min

Temperatura de la columna: 40°C

Intervalo de masa: 100 a 1000 Da

Intervalo de longitud de onda: 205 a 400 nm

¹H RMN

15 Los espectros de ¹H RMN se grabaron en un instrumento Bruker DPX400, 400 MHz en o bien MeOD o DMSO-d₆.

Difracción por rayos X en polvo (XRPD)

20 Los datos de XRPD se obtuvieron en un difractómetro de polvo PANalytical X'Pert Pro, equipado con un detector X'Celerator. Las condiciones de adquisición eran: radiación: Cu Kα, tensión del generador 40 kV, corriente del generador: 45 mA, ángulo de comienzo: 2,0° 2θ, ángulo final: 40,0° 2θ, tamaño de la etapa: 0,0167° 2θ. El tiempo por etapa fue 31,750 s. La muestra se preparó montando unos pocos miligramos de muestra en una oblea de Si de fondo cero que da por resultado una fina capa del polvo. Las posiciones de picos características y espacios d correspondientes se resumen en la Tabla 1. Estas se calcularon a partir de los datos en bruto usando software PANalytical HighScore. El error experimental en las posiciones de los picos es aproximadamente ±0,10°C de 2θ. Las intensidades de pico relativas variarán debido a la orientación preferida y por consiguiente no se graban.

25 Tabla 1: Posiciones de picos XRPD característicos para tres formas en estado sólido de bromuro de umeclidinio. Los picos resaltados son únicos para cada forma.

Forma 1 sin siembra		Forma 1 con siembra		Forma 2		Forma 3	
2θ/°	Espaciado d/ Å	2θ/°	Espaciado d/ Å	2θ/°	Espaciado d/ Å	2θ/°	Espaciado d/ Å
6,7	13,1	6,7	13,1	6,6	13,4	6,9	12,8
9,0	9,8	8,9	9,9	7,8	11,3	9,3	9,5
10,1	8,7	10,1	8,8	10,7	8,3	12,5	7,1
11,6	7,6	11,5	7,7	13,4	6,6	12,9	6,8
13,4	6,6	13,4	6,6	14,0	6,3	16,1	5,5
13,8	6,4	13,8	6,4	14,9	5,9	16,7	5,3
14,7	6,0	14,6	6,1	16,4	5,4	17,9	5,0
15,4	5,7	15,4	5,8	19,7	4,5	18,5	4,8
17,6	5,0	17,5	5,1	20,1	4,4	19,4	4,6
17,9	5,0	17,9	5,0	20,7	4,3	20,1	4,4
18,8	4,7	18,7	4,7	20,9	4,2	20,9	4,3
19,9	4,5	19,9	4,5	21,4	4,1	23,3	3,8

20,2	4,4	20,2	4,4	25,6	3,5	25,1	3,6
22,5	4,0	22,6	3,9	-	-	-	-
23,2	3,8	23,1	3,8	-	-	-	-
24,3	3,7	24,3	3,7	-	-	-	-
24,5	3,6	24,4	3,6	-	-	-	-
27,0	3,3	27,0	3,3	-	-	-	-

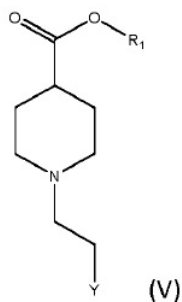
Calorimetría por barrido diferencial (DSC)

Se obtuvieron termogramas de DSC usando un calorímetro TA Instruments Q2000. La muestra se pesó en una bandeja de aluminio; se puso una tapa de bandeja en la parte superior y se corrugó ligeramente sin sellar la bandeja. El experimento se realizó usando una velocidad de calentamiento de $10^{\circ}\text{C min}^{-1}$.

5

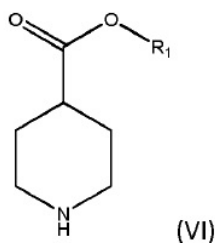
REIVINDICACIONES

1. Un proceso para la preparación de un compuesto de fórmula (V)



en donde R₁ es alquilo C₁₋₆, arilo o bencilo e Y es un grupo saliente, cuyo proceso comprende:

5 a) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (VI)



con 2-cloroetanol, en presencia de una base adecuada; y

b) convertir el producto de la etapa (a) al compuesto de fórmula (V) con un reactivo seleccionado del grupo que consiste en cloruro de tionilo, haluros de sulfonilo, tales como cloruros de sulfonilo, anhídridos de sulfonilo y haluros de fósforo.

10 2. Un proceso según la reivindicación 1, en donde R₁ es etilo.

3. Un proceso según la reivindicación 1 o 2, en donde el reactivo en la etapa (b) se selecciona del grupo que consiste en cloruro de tionilo, cloruro de p-toluensulfonilo, cloruro de metanosulfonilo, anhídrido metanosulfónico, anhídrido p-toluensulfónico, anhídrido trifluorometanosulfónico, cloruro de fosforilo, tribromuro de fósforo y pentacloruro de fósforo.

4. Un proceso según la reivindicación 3, en donde el reactivo es cloruro de tionilo.

15 5. Un proceso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde las etapas (a) y (b) se llevan a cabo en un disolvente adecuado.

6. Un proceso según la reivindicación 5, en donde el disolvente es tolueno.

7. Un proceso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en donde la base es DBU.

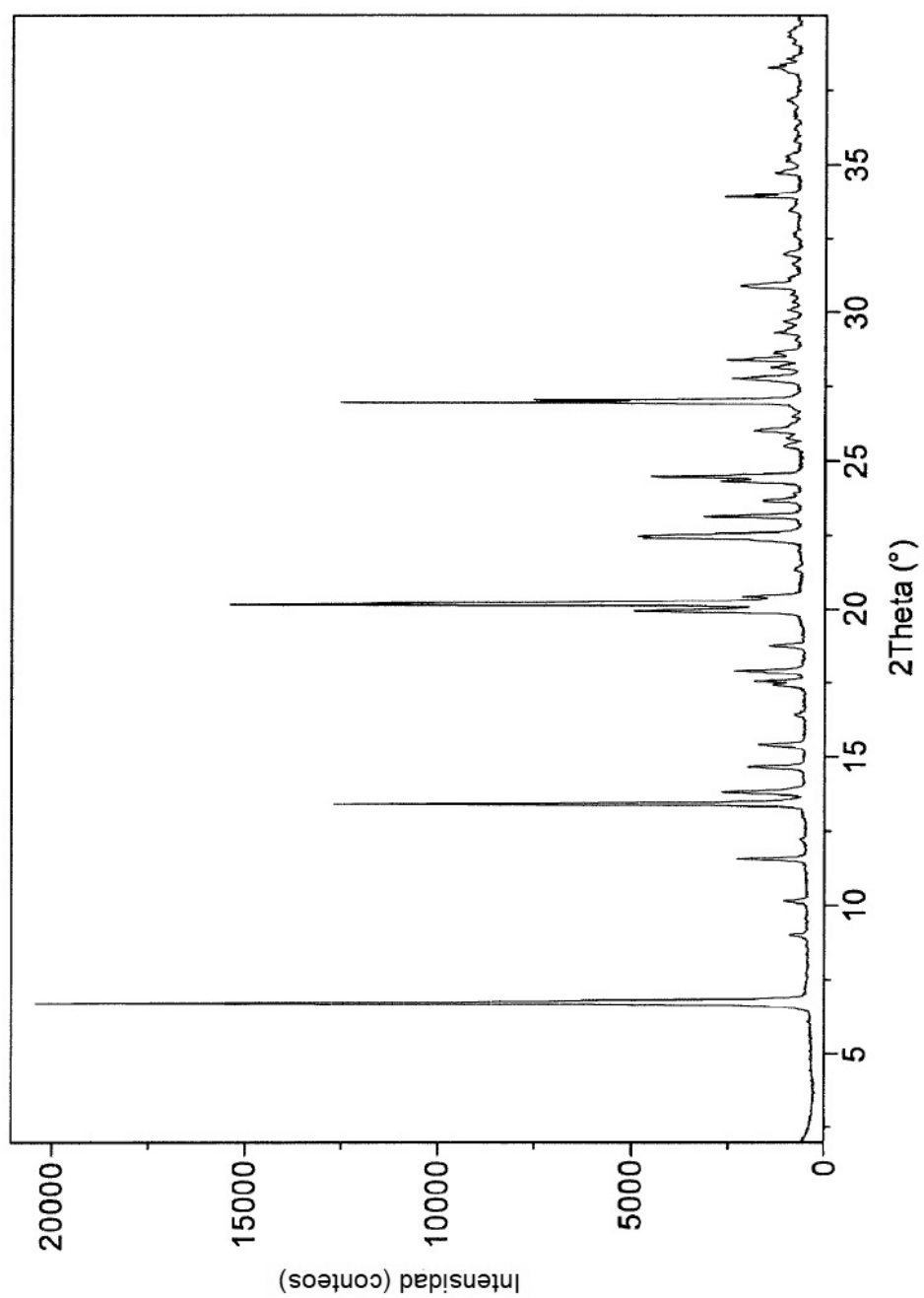


FIG. 1

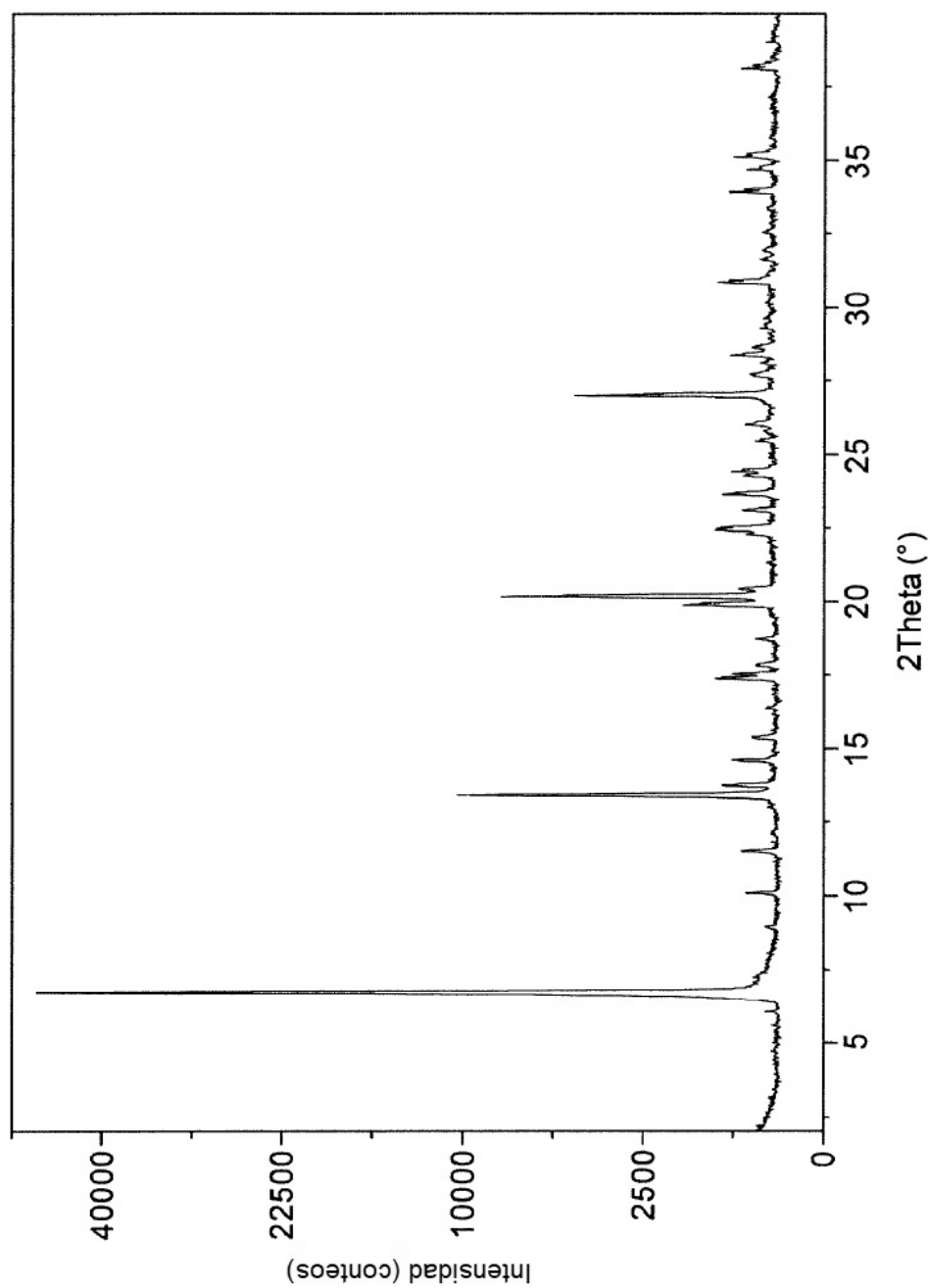


FIG. 2

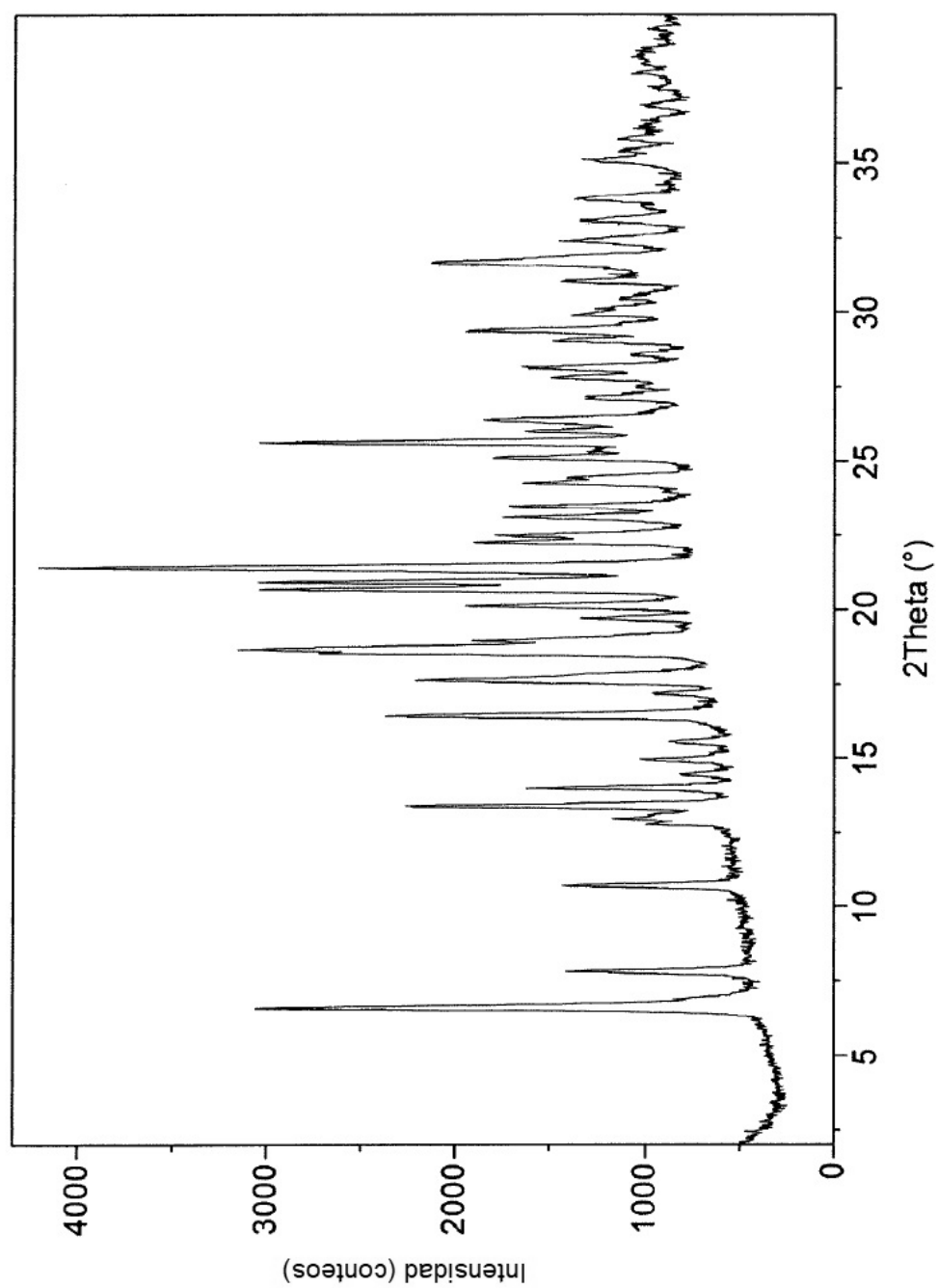


FIG. 3

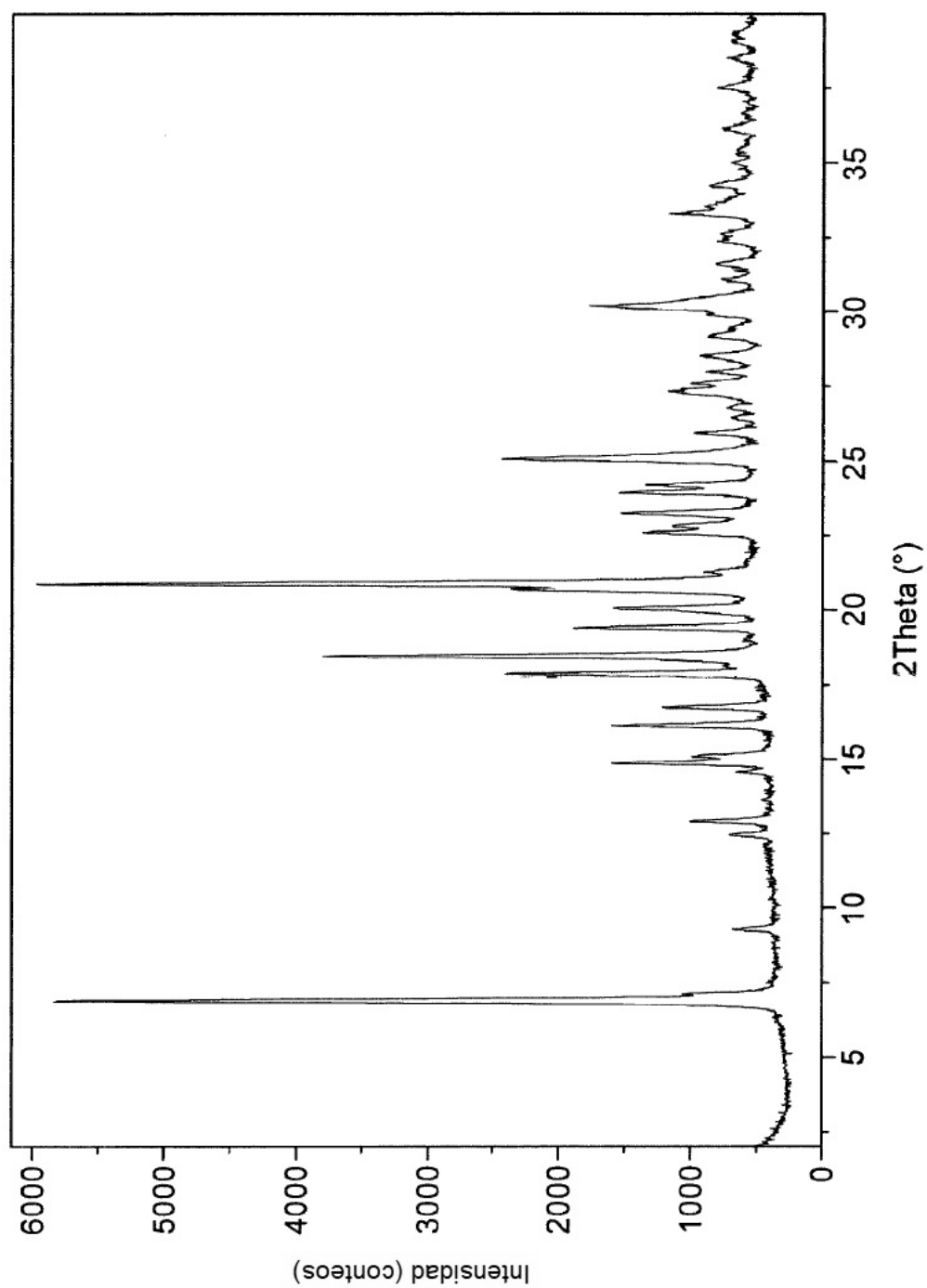


FIG. 4

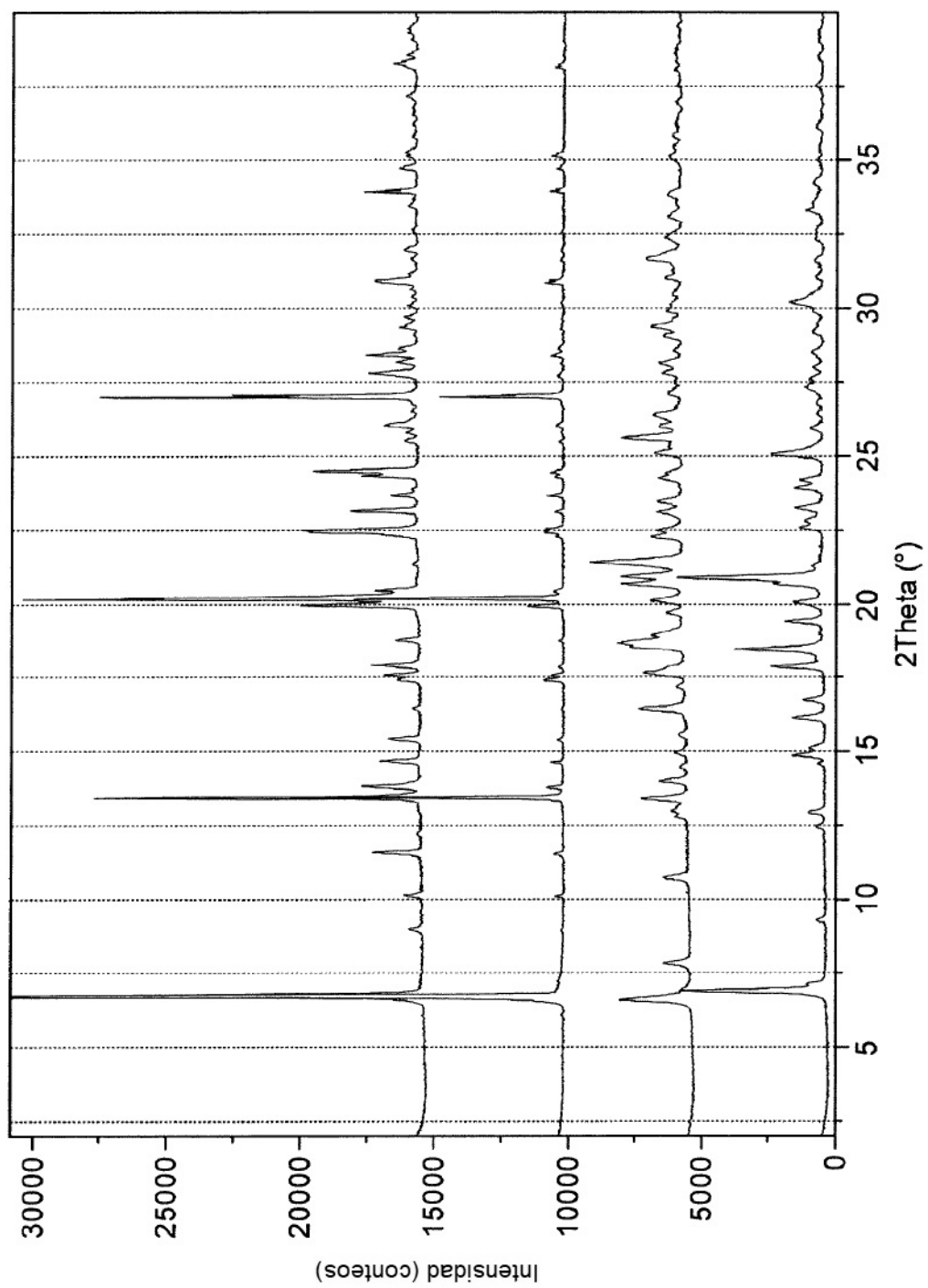


FIG. 5

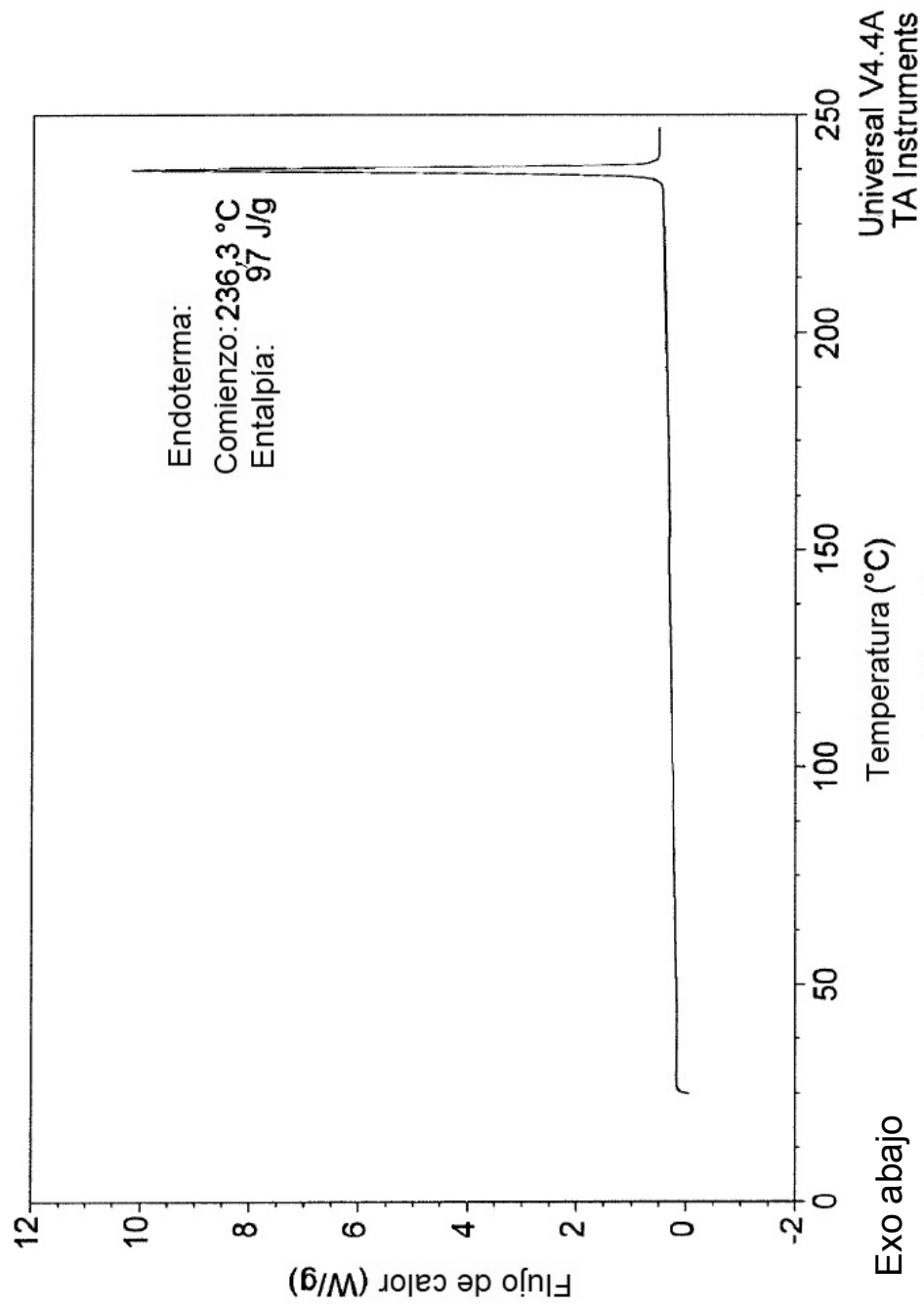


FIG. 6

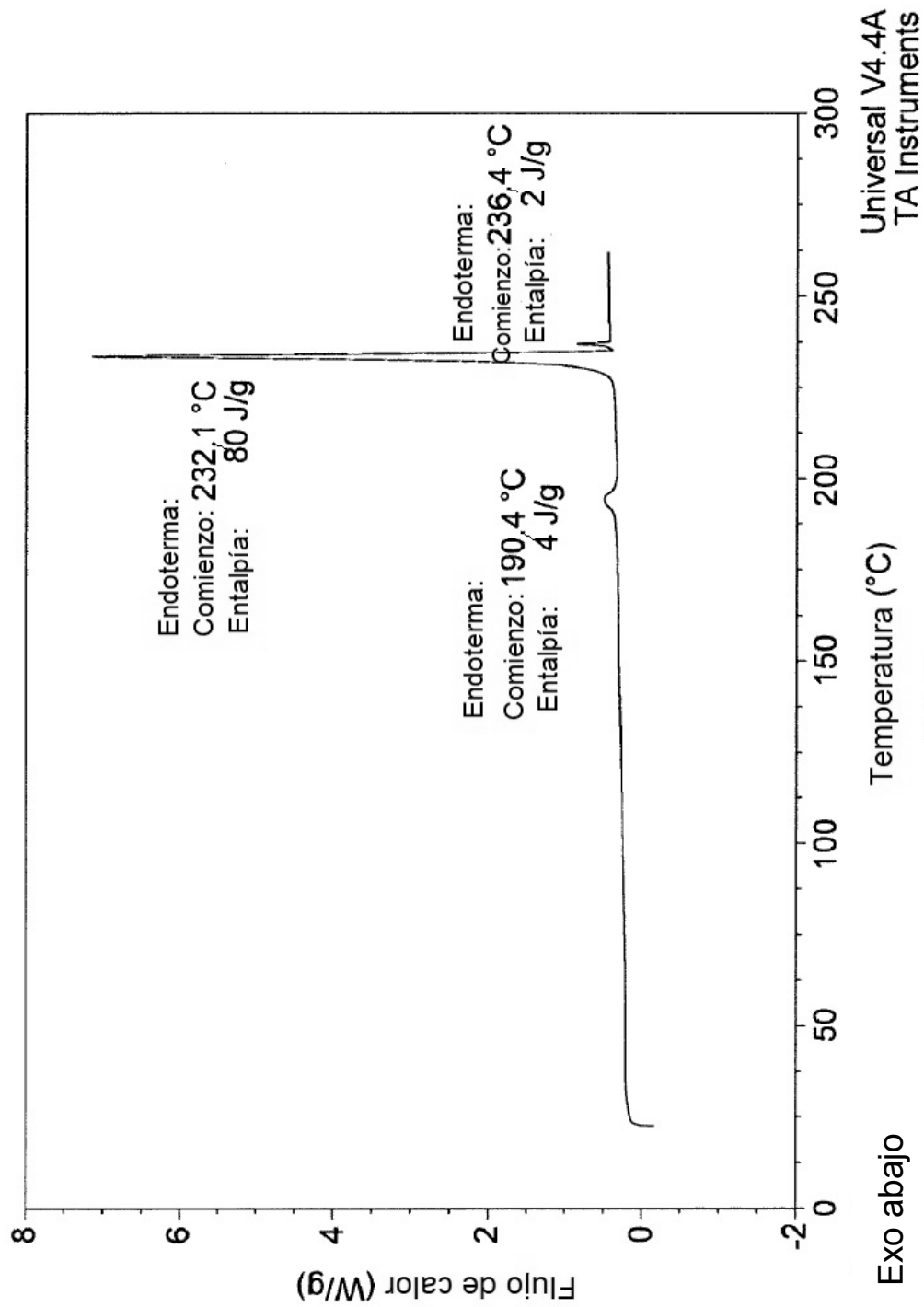


FIG. 7

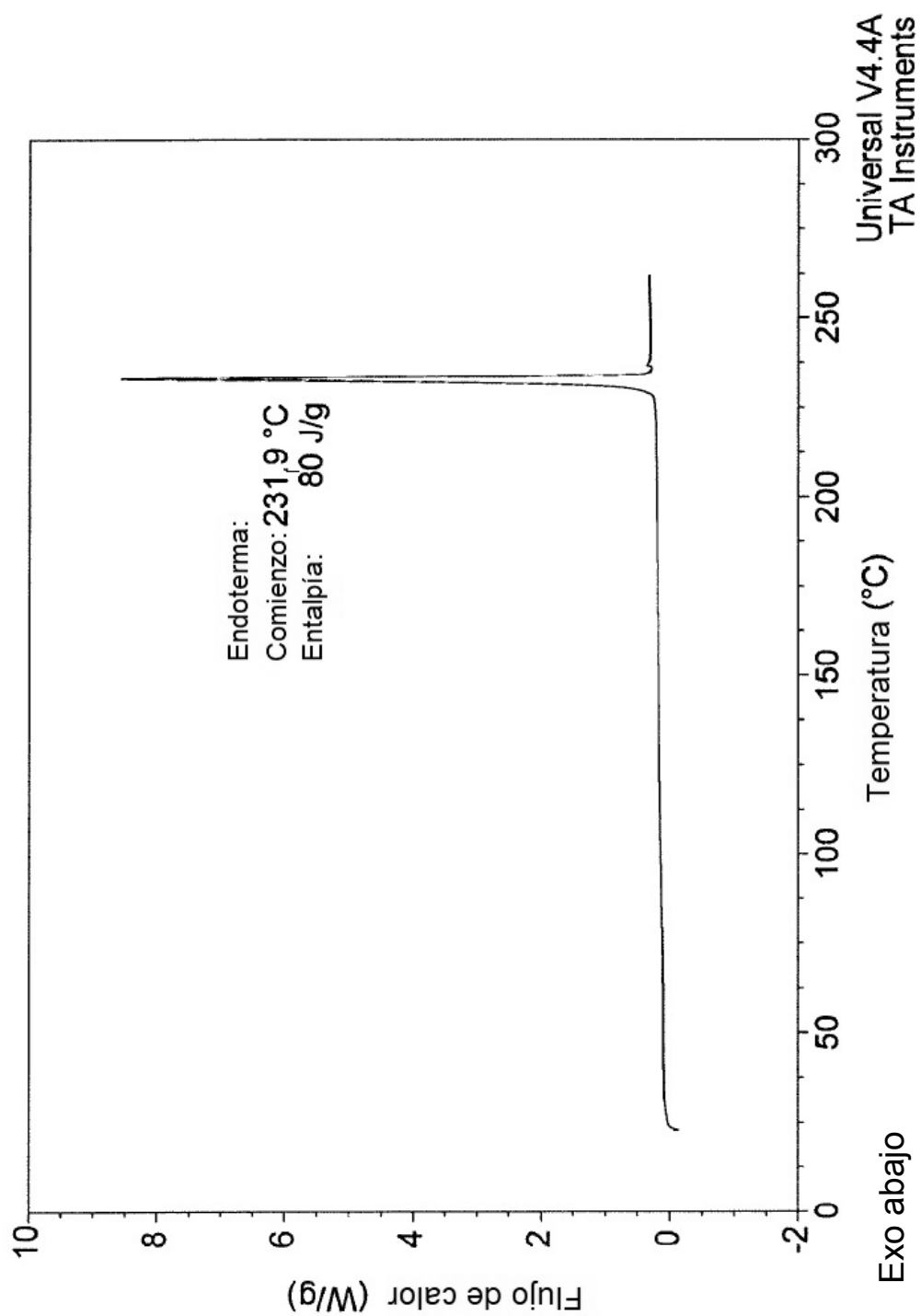


FIG. 8