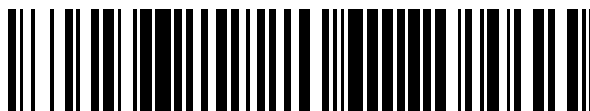


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 700 597**

51 Int. Cl.:

C07D 207/12 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **04.12.2015 PCT/EP2015/078668**

87 Fecha y número de publicación internacional: **30.06.2016 WO16102174**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **04.12.2015 E 15808368 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **26.09.2018 EP 3237378**

54 Título: **Proceso para la preparación de (3RS) -3 - [(2SR) - (2-ciclopentil-2-hidroxi-2-fenilacetil) oxi] - 1,1-dimetilpirrolidinio**

30 Prioridad:

24.12.2014 EP 14382569

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

18.02.2019

73 Titular/es:

**LABORATORIOS LESVI, S.L. (100.0%)
Avda. Barcelona 69
08970 Sant Joan Despí - Barcelona, ES**

72 Inventor/es:

**DALMASES BARJOAN, PERE;
HUGUET CLOTET, JOAN;
CONDE MARTÍNEZ, M^a ÁNGELES y
POZA SOTO, JAVIER JESÚS**

74 Agente/Representante:

SALVÀ FERRER, Joan

Observaciones:

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

ES 2 700 597 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 (3RS) -3 - [(2SR) - (2-ciclopentil-2-hidroxi-2-fenilacetil) oxi] -1,1-dimetilpirrolidinio

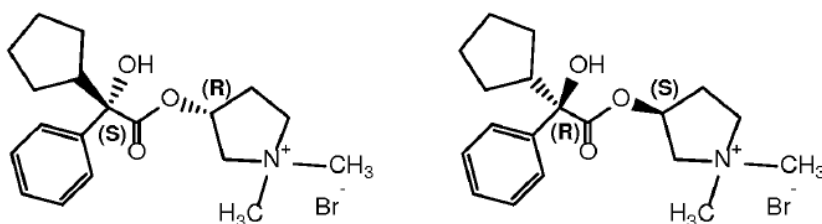
5

CAMPO DE LA INVENCION

[0001] La presente invención se refiere a un proceso eficiente y amigable con el medio ambiente para la preparación de (3RS) -3 - [(2SR) - (2-ciclopentil-2-hidroxi-2-fenilacetil) oxi] -1,1-dimetilpirrolidinio bromuro u otra sal farmacéuticamente aceptable de glicopirronio, con alto rendimiento y pureza adecuadas para aplicaciones a escala industrial.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

15 [0002] (3RS) -3 - [(2SR) - (2-ciclopentil-2-hidroxi-2-fenilacetil) oxi] -1,1-dimetilpirrolidinio bromuro, también conocido como bromuro de glicopirronio (compuesto I) es un antagonista de M3, desarrollado por Sosei I + D en colaboración con Vectura para el tratamiento de enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) y asma. bromuro de glicopirronio es una sal de amonio cuaternario (compuesto iónico) y que está completamente ionizado entre pH 1 y 14. Es una mezcla racémica de la 3R, 2S y 3S, estereoisómeros 2R. No rotación óptica se ve en solución. bromuro de glicopirronio, que se representa a continuación, se comercializa bajo el nombre comercial Seebri Breezhaler®.



Compuesto I

25 [0003] Una serie de métodos de síntesis de bromuro de glicopirronio se han reportado hasta la fecha. bromuro de glicopirronio se dio a conocer por primera vez por la US2956062 patente de los Estados Unidos a Robins Company, que describe un método sintético para la preparación de bromuro de glicopirronio, las moléculas similares y también composición farmacéutica que los contiene.

30 [0004] El FI49713 patente finlandesa también describe un procedimiento para la preparación del bromuro de glicopirronio eritro. En esta patente las formas enantioméricas de bromuro de glicopirronio se obtienen mediante la preparación de las sales de ácido 5-nitroisoftálico intermedios a partir de la mezcla de treo y eritro-1-metil-3-pirrolidinil mandelatos alfa-ciclopentilo. Estas sales son cristalinos y se pueden separar debido a su diferente solubilidad mediante la digestión de ellos con un disolvente orgánico adecuado. Sin embargo, la calidad obtenida para las sales de 5-nitroisoftálico para obtener el bromuro de glicopirronio final de producto no es una calidad aceptable para uso farmacéutico como inhalador.

40 [0005] Estas desventajas también aumentan el coste del bromuro de glicopirronio final y las composiciones farmacéuticas que lo contienen. En vista del valor farmacéutico de este compuesto, es importante para obtener un proceso eficiente y seguro para la preparación de bromuro de glicopirronio en altos rendimientos, que se puede aplicar a escala industrial con bajo consumo de energía y costes. Por lo tanto, hay una necesidad de desarrollar un procedimiento mejorado industrialmente viable para la preparación de bromuro de glicopirronio, que es más eficiente, y puede proporcionar bromuro de glicopirronio en alta pureza química y enantiomérica y rendimiento y que puede ser realizado fácilmente a escala industrial.

45

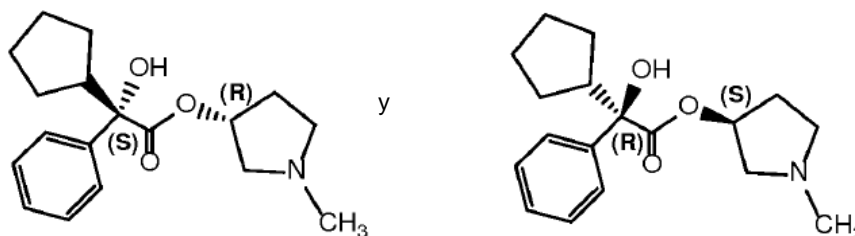
BREVE DESCRIPCIÓN DE LA INVENCION

[0006] La presente invención proporciona un proceso eficiente para la preparación de bromuro de glicopirronio en altos rendimientos y alta pureza y aplicable a escala industrial. Este proceso también permite la obtención de bromuro de glicopirronio sin requerir etapas de purificación laboriosas y no factibles y produciendo un producto pureza enantiomérica alta química y que cumple con las normas farmacéuticas. Además, el proceso de la presente invención es el medio ambiente.

50

[0007] Por consiguiente, la presente invención proporciona un procedimiento para preparar bromuro de glicopirronio (compuesto I), u otra sal farmacéuticamente aceptable de glicopirronio, en el que el procedimiento comprende al menos los siguientes pasos:

- 5 a) contacto de 1-metilpirrolidin-3-il-2-ciclopentil-2-hidroxi-2-fenilacetato con ácido 5-nitroisoftálico en una mezcla de disolvente orgánico y agua para dar (RS / SR) 1-metilpirrolidin-3-il-2-ciclopentil-2-hidroxi-2-fenilacetato-5-nitroisoftálico sal de ácido (compuesto III); en el que la relación de disolvente orgánico a agua es como máximo de 10: 1 (V / V) y la cantidad de ácido 5-nitroisoftálico es al menos 0,5 mol por 1 mol de 1-metilpirrolidin-3-il-2-ciclopentil-2-hidroxi-2-fenilacetato,
- 10 b) aislar el (RS / SR) 1-metilpirrolidin-3-il-2-ciclopentil-2-hidroxi-2-fenilacetato de sal de ácido 5-nitroisoftálico obtenido en la etapa a) por filtración,
- c) opcionalmente, purificar el (RS / SR) 1-metilpirrolidin-3-il-2-ciclopentil-2-hidroxi-2-fenilacetato de sal de ácido 5-nitroisoftálico de la etapa b) por medio de técnicas de purificación convencionales,
- d) tratar el (RS / SR) 1-metilpirrolidin-3-il-2-ciclopentil-2-hidroxi-2-fenilacetato de 5-nitroisoftálico sal de ácido de la
- 15 etapa b) o c) con una base para producir (RS / SR) 1-metilpirrolidin-3-il-2-ciclopentil-2-hidroxi-2-fenilacetato de metilo (compuesto II),



Compuesto II

- 20 e) contacto de la (RS / SR) 1-metilpirrolidin-3-il-2-ciclopentil-2-hidroxi-2-fenilacetato de la etapa d) con bromuro de metilo para dar bromuro de glicopirronio (compuesto I),
- f) opcionalmente, purificar el bromuro de glicopirronio de la etapa e) por medio de técnicas de purificación convencionales,
- g) opcionalmente, convertir el bromuro de glicopirronio obtenido en la etapa e) o f) en otra sal farmacéuticamente
- 25 aceptable o co-cristal.

DEFINICIONES

[0008] Tal como se utiliza aquí, el término "disolvente orgánico" se refiere a una molécula orgánica capaz de

30 disolver al menos parcialmente otra sustancia (es decir, soluto). Los disolventes orgánicos pueden ser líquidos a temperatura ambiente. En algunas realizaciones, el disolvente orgánico puede estar formado por la combinación de dos o más disolventes orgánicos.

[0009] El término "disolvente polar" como se usa en este documento significa un disolvente que tiende a

35 interactuar con otros compuestos o en sí a través de interacciones ácido-base, enlaces de hidrógeno, interacciones dipolo-dipolo, o por interacciones dipolo-dipolo inducido.

[0010] El término "disolvente no polar" como se usa en este documento significa un disolvente que no es un

40 disolvente polar. Los disolventes no polares interactúan con otros compuestos o ellos mismos predominantemente a través de las fuerzas de dispersión. Los disolventes no polares interactúan con disolventes polares principalmente a través de interacciones dipolo-dipolo inducido o a través de fuerzas de dispersión.

[0011] El término "disolvente aprótico" como se usa en este documento significa cualquier disolvente

45 molecular que no puede donar H⁺, es decir, un compuesto que no tiene hidrógenos lábiles.

[0012] Tal como se utiliza aquí, el término "extracción con disolvente" se refiere al proceso de separación de

50 componentes de una mezcla mediante el uso de un disolvente que posee mayor afinidad por un componente, y por lo tanto pueden separar dicho un componente a partir de al menos un segundo componente que es menos miscible que dicho un componente con dicho disolvente.

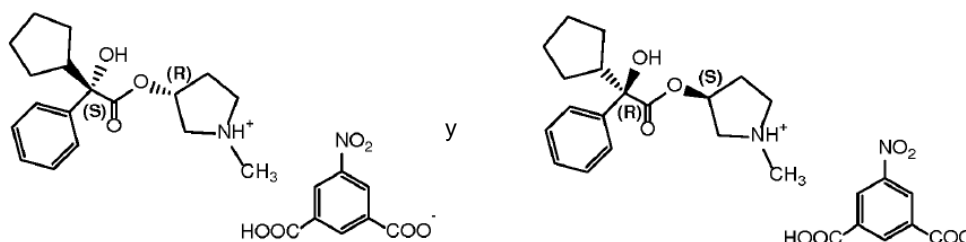
[0013] El término "filtración" se refiere al acto de la eliminación de partículas sólidas mayores que un tamaño predeterminado a partir de una alimentación que comprende una mezcla de partículas sólidas y líquidas. La expresión "filtrado" se refiere a la mezcla menos las partículas sólidas eliminadas por el proceso de filtración. Se apreciará que esta mezcla puede contener partículas sólidas más pequeñas que el tamaño de partícula predeterminado. La expresión "torta de filtro" se refiere a material sólido residual que queda en un lado de alimentación de un elemento de filtración.

[0014] El término "purificación", como se usa en el presente documento se refiere al proceso de hacer un producto limpio de elementos extraños por el que un producto purificado se puede obtener. El término "purificación industrial" se refiere a purificaciones que se pueden llevar a cabo a escala industrial, tales como extracción con disolvente, filtración, arrastrando, lavado, separación de fases, evaporación, centrifugación o cristalización.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

[0015] El primer aspecto de la presente invención proporciona un proceso eficiente para la preparación de bromuro de glicopirronio (compuesto I), u otra sal farmacéuticamente aceptable de glicopirronio, con altos rendimientos y alta pureza y aplicable a escala industrial en el que el procedimiento comprende al menos los siguientes pasos:

a) poner en contacto de 1-metilpirrolidin-3-il-2-ciclopentil-2-hidroxi-2-fenilacetato con ácido 5-nitroisoftálico en una mezcla de disolvente orgánico / agua para proporcionar la sal de ácido (RS / SR) 1-metilpirrolidin-3-il-2-ciclopentil-2-hidroxi-2-fenilacetato-5-nitroisoftálico (compuesto III);



25

Compuesto III

en el que la relación de disolvente orgánico a agua es como máximo de 10:1 (V / V) y la cantidad de ácido 5-nitroisoftálico es al menos 0,5 mol por 1 mol de 1-metilpirrolidin-3-il-2-ciclopentil-2-hidroxi-2-fenilacetato. Preferiblemente, la relación de disolvente orgánico a agua es como máximo de 7:1 (V / V), más preferiblemente es como máximo 5:1 (V / V), lo más preferiblemente es como máximo 4:1 (V / V), y la cantidad de ácido 5-nitroisoftálico es de al menos 0,5 mol por 1 mol de 1-metilpirrolidin-3-il-2-ciclopentil-2-hidroxi-2-fenilacetato.

El 1-metilpirrolidin-3-il-2-ciclopentil-2-hidroxi-2-fenilacetato se mezcla en una mezcla de disolvente orgánico y agua, opcionalmente calentada. El ácido 5-nitroisoftálico se añade a la mezcla y se calienta a temperatura de reflujo. La mezcla se enfría para producir la sal de ácido (RS / SR) 1-metilpirrolidin-3-il-2-ciclopentil-2-hidroxi-2-fenilacetato-5-nitroisoftálico. La mezcla también se puede agitar para facilitar la formación de la sal de ácido (RS / SR) 1-metilpirrolidin-3-il-2-ciclopentil-2-hidroxi-2-fenilacetato-5-nitroisoftálico.

Los disolventes orgánicos adecuados que se pueden usar para la presente invención incluyen, pero no se limitan a: disolventes de hidrocarburos, tales como n-pentano, n-hexano, n-heptano, n-octano, parafina, ciclohexano, metilciclohexano, decahidronaftaleno, aceite mineral, aceites crudos; disolventes de hidrocarburos aromáticos, tales como benceno, tolueno, o-xileno, m-xileno y p-xileno; disolventes de hidrocarburos halogenados, tales como tetracloruro de carbono, 1,2-dicloroetano, diclorometano, cloroformo; disolventes de éster, tales como formiato de etilo, acetato de metilo, acetato de etilo, acetato de isopropilo, malonato de etilo; disolventes de cetona, tales como acetona, metil etil cetona, metil isobutil cetona, metil-isopropil-cetona; disolventes de éter, tales como éter dietílico, éter de dipropilo, éter de difenilo, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano; disolventes de alcohol, tales como metanol, etanol, 1-propanol, 1-butanol, 1-octanol, alcohol bencílico, fenol, trifluoroetanol, glicerol, etilenglicol, propilenglicol, m-cresol; nitrobenzono, N, N-dimetilformamida, N, N-dimetilacetamida, sulfóxido de dimetilo, N-metil-2-pirrolidona, acetonitrilo o silicona disolventes, tales como aceites de silicona, polisiloxanos, cyclosilicones. En una realización de la presente invención el disolvente orgánico es un disolvente orgánico polar y preferiblemente, el disolvente orgánico se selecciona del grupo que consiste en N, N-dimetilformamida, C₁-C₄ alcoholes de alquilo, C₁-C₄ alquilo acetatos, cetonas y mezclas de los mismos. En una realización más preferida, el disolvente orgánico se selecciona de entre el grupo que consiste en etanol, metanol, isopropanol, acetona y mezclas de los mismos. Más preferiblemente, el disolvente orgánico es acetona. En una realización particular, el disolvente orgánico puede estar formado por la combinación de dos o más disolventes orgánicos.

- b) aislar la sal de ácido (RS / SR) 1-metilpirrolidin-3-il-2-ciclopentil-2-hidroxi-2-fenilacetato 5-nitroisoftálico obtenido en la etapa a) por filtración.

La sal de ácido (RS / SR) 1-metilpirrolidin-3-il-2-ciclopentil-2-hidroxi-2-fenilacetato 5-nitroisoftálico se aísla por filtración. La filtración se lleva a cabo en un intervalo de temperaturas de 0°C a 50°C. Preferiblemente, el intervalo de temperatura de filtración es de 10°C a 30°C. Lo más preferiblemente, entre 15°C y 25°C, lo que permite mejorar la pureza de la sal de ácido (RS / SR) 1-metilpirrolidin-3-il-2-ciclopentil-2-hidroxi-2-fenilacetato 5-nitroisoftálico.

- c) opcionalmente, purificar la sal de ácido (RS / SR) 1-metilpirrolidin-3-il-2-ciclopentil-2-hidroxi-2-fenilacetato 5-nitroisoftálico de la etapa b) por medio de técnicas de purificación convencionales y aislar por filtración.

La sal de ácido (RS / SR) 1-metilpirrolidin-3-il-2-ciclopentil-2-hidroxi-2-fenilacetato 5-nitroisoftálico se puede purificar mediante la mezcla de la sal de ácido (RS / SR) 1-metilpirrolidin-3-il-2-ciclopentil-2-hidroxi-2-fenilacetato 5-nitroisoftálico de la etapa b) en una mezcla de disolvente orgánico y agua, y calentando a reflujo. Después, la mezcla se enfría a 15-25 °C con agitación para obtener un precipitado. El precipitado corresponde a la sal de ácido purificada (RS / SR) 1-metilpirrolidin-3-il-2-ciclopentil-2-hidroxi-2-fenilacetato 5-nitroisoftálico.

La sal de ácido (RS / SR) 1-metilpirrolidin-3-il-2-ciclopentil-2-hidroxi-2-fenilacetato-5-nitroisoftálico se aísla por filtración. La filtración se lleva a cabo en un intervalo de temperaturas de 0°C a 50°C. Preferiblemente, el intervalo de temperatura de filtración es de 10°C a 30°C. Lo más preferiblemente, entre 15°C y 25°C, lo que permite mejorar la pureza de la sal de ácido (RS / SR) 1-metilpirrolidin-3-il-2-ciclopentil-2-hidroxi-2-fenilacetato 5-nitroisoftálico.

La sal de ácido (RS / SR) 1-metilpirrolidin-3-il-2-ciclopentil-2-hidroxi-2-fenilacetato 5-nitroisoftálico se obtiene en una pureza muy alta y los rendimientos. Los rendimientos de la reacción son tan buenos como 70%, y la pureza es siempre muy alto, siendo tan bueno como 99,9% y el contenido de la impureza o no deseada sal de ácido (RR / SS) 1-metilpirrolidin-3-il-2-ciclopentil-2-hidroxi-2-fenilacetato 5-nitroisoftálico está por debajo de 1,5%.

Ventajosamente, el proceso es fácil reproducible a escala industrial con bajo consumo de energía y los costos. Además, se obtiene el producto con altos rendimientos y alta enantiomérica y pureza química. Además, el procedimiento de la presente invención reduce significativamente el porcentaje de la impureza o no deseada sal de ácido (RR/SS) 1-metilpirrolidin-3-il-2-ciclopentil-2-hidroxi-2-fenilacetato 5-nitroisoftálico.

- d) tratar la sal de ácido (RS / SR) 1-metilpirrolidin-3-il-2-ciclopentil-2-hidroxi-2-fenilacetato 5-nitroisoftálico de la etapa b) o c) con una base para producir (RS / SR) 1-metilpirrolidin-3-il-2-ciclopentil-2-hidroxi-2-fenilacetato.

La sal de ácido (RS / SR) 1-metilpirrolidin-3-il-2-ciclopentil-2-hidroxi-2-fenilacetato 5-nitroisoftálico se mezcla con un disolvente orgánico y con una base para producir (RS / SR) 1-metilpirrolidin-3-il-2-ciclopentil-2-hidroxi-2-fenilacetato.

Los disolventes orgánicos adecuados que pueden usarse para esta etapa incluyen, pero no se limitan a: tolueno, tetrahidrofurano, metiltetrahidrofurano, xileno, n-heptano, octano, isooctano, ciclohexano, pentano, 1,4-dioxano, acetato de isopropilo, acetato de etilo. Preferiblemente, el disolvente orgánico es acetato de isopropilo.

Las bases adecuadas que pueden usarse para esta etapa incluyen, pero no se limitan a: hidróxidos de metales, tales como hidróxido de sodio e hidróxido de potasio; carbonatos de metales, tales como carbonato de sodio y bicarbonato de potasio; acetatos de metales, tales como acetato de sodio y acetato de potasio; derivados de amoníaco; tal como trietilamina, diciclohexilamina, N, N-diisopropil-etilamina y amoníaco acuoso o mezclas de los mismos. Entre ellos trietilamina, se prefieren los hidróxidos metálicos y carbonatos metálicos, más preferido en solución acuosa. Más preferiblemente, los carbonatos de metales. Lo más preferiblemente, carbonato de potasio.

- e) poner en contacto de la (RS / SR) 1-metilpirrolidin-3-il-2-ciclopentil-2-hidroxi-2-fenilacetato de la etapa d) con bromuro de metilo para producir bromuro de glicopirronio.

(RS / SR) 1-metilpirrolidin-3-il-2-ciclopentil-2-hidroxi-2-fenilacetato se hace reaccionar con bromuro de metilo en un disolvente orgánico proporcionar (3RS) -3 - [(2SR) - (2-ciclopentil 2-hidroxi-2-fenilacetil) oxil] -1,1-dimetilpirrolidinio bromuro (bromuro de glicopirronio). Preferiblemente, la reacción se lleva a cabo a temperatura ambiente. El término "temperatura ambiente" en el contexto de la preparación de bromuro de glicopirronio significa que la temperatura está entre 15-30°C. Posteriormente, el producto obtenido se aísla por medio de técnicas de aislamiento convencionales. Preferiblemente, el bromuro de glicopirronio se aísla por filtración. Opcionalmente, el bromuro de glicopirronio obtenido se purifica y / o se seca.

Los disolventes orgánicos adecuados que pueden usarse para esta etapa incluyen, pero no se limitan a: disolventes de éster, tales como formiato de etilo, acetato de metilo, acetato de etilo, acetato de isopropilo, malonato de etilo; disolventes de cetona, tales como acetona, metil etil cetona, metil isobutil cetona, metil-isopropil-cetona; disolventes de éter, tales como éter dietílico, éter de dipropilo, éter de difenilo, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano; disolventes de alcohol, tales como metanol, etanol, 1-propanol, 1-butanol, 1-octanol, alcohol bencílico, fenol, trifluoroetanol, glicerol, etilenglicol, propilenglicol, m-cresol; acetonitrilo y mezclas de los mismos. En una realización preferida, el disolvente orgánico se selecciona del grupo que consiste de acetato de etilo, acetato de isopropilo, acetonitrilo, acetona y mezclas de los mismos. Preferiblemente, el disolvente orgánico es acetato de etilo. En una realización particular, el disolvente orgánico puede estar formado por la combinación de dos o más disolventes orgánicos.

Ventajosamente, el proceso es fácil reproducible a escala industrial con bajo consumo de energía y los costos. Además, se obtiene el producto con altos rendimientos y alta enantiomérica y pureza química. Además, el proceso de la presente invención reduce significativamente el porcentaje de la impureza o no deseada (RR / SS) 3- (2-ciclopentil-2-hidroxi-2-fenilacetoxi) -1,1-dimetilpirrolidin-1-ilo bromuro en valores de no más de 0,2%.

- f) opcionalmente, purificar el bromuro de glicopirronio de la etapa e) por medio de técnicas de purificación convencionales.

El proceso proporciona bromuro de glicopirronio en alta enantioméricas y pureza química y el rendimiento y se puede realizar fácilmente a escala industrial.

- g) opcionalmente, convertir el bromuro de glicopirronio obtenido en la etapa e) o f) en otra sal farmacéuticamente aceptable o co-cristal.

5

[0016] En lo que sigue, la presente invención se ilustra adicionalmente mediante ejemplos. En ningún caso deben ser interpretados como una limitación del alcance de la invención tal como se define en las reivindicaciones. A menos que se indique lo contrario, todas las indicaciones de porcentajes son en peso.

10 EJEMPLOS

Ejemplo 1: Preparación de (3RS) -3 - [(2SR) - (2-ciclopentil-2-hidroxi-2-fenil-acetil) oxil] -1,1-dimetilpirrolidinio

[0017] Una solución de 5-nitroisoftálico ácido (6,7 Kg) en 4:1 de acetona: se añade agua (34 l) a 50°C a una solución de 1-metilpirrolidin-3-il-2-ciclopentil-2-hidroxi-2- fenilacetato de metilo (9,7 Kg, 98,6% HPLC) en 4:1 de acetona: agua (77 L). La mezcla se enfría a 20°C durante un período de 1,5 h, se agitó durante 1 h y se filtró. El sólido húmedo (8,2 kg seco, rendimiento 50%, 99,7% HPLC, contiene 12% de RR mezcla / SS) se recristaliza en 5:1 de acetona / agua (220 L), enfriamiento a 15°C y agitación durante 5 h antes de filtración. El sólido húmedo (5,7 kg seco, rendimiento del 70%, 99,8% HPLC, contiene 5% de RR mezcla / SS) se suspende en 5:1 de acetona / agua (175 L), se calentó a reflujo durante 1 h, después se enfrió a 15°C y se agitó durante 24 h. Después de la filtración, el sólido se secó proporcionando 1-metilpirrolidin-3-il-2-ciclopentil-2-hidroxi-2-fenilacetato de sal de ácido 5-nitroisoftálico (4.0 Kg) como un sólido blanco.

Rendimiento: 70%.

Pureza (HPLC): 99,9%.

25 La impureza (RR / SS) 1-metilpirrolidin-3-il 2-ciclopentil-2-hidroxi-2-fenilacetato de 5-nitroisoftálico sal del ácido (HPLC): 1,5%

¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆), δ (ppm) 8,84 (1H, t, nitroisoftálico), 8,74 (2H, d, nitroisoftálico), 7,60 - 7,58 (2H, m, fenilo), 7,31 -7,18 (3H, m, fenilo), 5,31 (1H, m), 3,39 - 3,26 (3H, m), 3,11 - 3,03 (1H, m), 2,91 - 2,80 (1H, m), 2,74 (3H, s, Me, RS / SR), 2,39 - 2,27 (1H, m), 1,83 - 1,71 (1H, m), 1,63 - 0,93 (9H, m).

30

[0018] La sal obtenida anteriormente se suspendió en acetato de isopropilo (24 L), se añadió carbonato de potasio (24 L) acuoso al 15% y se agitó durante 15 min. Después de la separación de fases, la fase orgánica se evaporó, y el residuo oleoso se redisolvió en acetato de etilo (15 L). Se añadió bromuro de metilo puro (10 eq) a 0°C, la mezcla se agitó entonces a 20°C durante 5 h y la suspensión se filtró, dando 3- (2-ciclopentil-2-hidroxi-2-fenilacetoxi) -1, 1-dimetilpirrolidin-1-io bromuro (2,0 Kg) como un sólido blanco.

Rendimiento: 63%.

Pureza (HPLC): 99,5%.

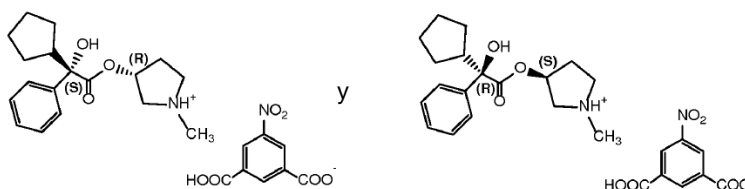
Impureza RR / SS (HPLC): 0,11%

40 ¹H-RMN (300 MHz, D₂O), δ (ppm) 7,71-7,67 (2H, m, fenilo), 7,55 - 7,45 (3H, m, fenilo), 5,57 (1H, m), 3,94 - 3,77 (2H, m), 3,65 - 3,60 (2H, m), 3,27 a 3.16 (1H, m), 3,25 (3H, s, -NMe, RS / SR), 3,09 (3H, s, -NMe, RS / SR), 2,82 - 2,70 (1H, m), 2,24 - 2.14 (1H, m, RS / SR), 1,80 - 1,56 (7H, m), 1,35 - 1,27 (1H, m) .

REIVINDICACIONES

1. Procedimiento para preparar bromuro de glicopirronio, u otra sal farmacéuticamente aceptable de glycopirronium, donde el procedimiento comprende al menos las siguientes etapas:

- a) poner en contacto 1-metilpirrolidin-3-il-2-ciclopentil-2-hidroxi-2-fenilacetato con ácido 5-nitroisoftálico en una mezcla de disolvente orgánico/agua para proporcionar una sal de ácido (RS / SR) 1-metilpirrolidin-3-il-2-ciclopentil-2-hidroxi-2-fenilacetato-5-nitroisoftálico (compuesto III);



Compuesto III

en donde la relación de disolvente orgánico a agua es como máximo de 10: 1 (V / V) y la cantidad de ácido 5-nitroisoftálico es al menos 0,5 mol por 1 mol de 1-metilpirrolidin-3-il-2-ciclopentil-2-hidroxi-2-fenilacetato,

- b) aislar la sal de ácido (RS / SR) 1-metilpirrolidin-3-il-2-ciclopentil-2-hidroxi-2-fenilacetato 5-nitroisoftálico obtenida en la etapa a) por filtración,
 c) opcionalmente, purificar la sal de ácido (RS / SR) 1-metilpirrolidin-3-il-2-ciclopentil-2-hidroxi-2-fenilacetato 5-nitroisoftálico de la etapa b) por medio de técnicas de purificación convencionales,
 d) tratar la sal de ácido (RS / SR) 1-metilpirrolidin-3-il-2-ciclopentil-2-hidroxi-2-fenilacetato 5-nitroisoftálico de la etapa b) o c) con una base para producir (RS / SR) 1-metilpirrolidin-3-il-2-ciclopentil-2-hidroxi-2-fenilacetato de metilo (compuesto II),
 e) poner en contacto el (RS / SR) 1-metilpirrolidin-3-il-2-ciclopentil-2-hidroxi-2-fenilacetato de la etapa d) con bromuro de metilo para dar bromuro de glicopirronio (compuesto I),
 f) opcionalmente, purificar el bromuro de glicopirronio de la etapa d) por medio de técnicas de purificación convencionales,
 g) opcionalmente, convertir el bromuro de glicopirronio obtenido en la etapa d) o e) en otra sal farmacéuticamente aceptable o co-cristal.

2. Procedimiento para preparar bromuro de glicopirronio según la reivindicación 1, donde el disolvente orgánico mezclado con agua en la etapa a) es un disolvente polar.

3. Procedimiento para preparar bromuro de glicopirronio según la reivindicación 1, donde el disolvente orgánico mezclado con agua en la etapa a) se selecciona del grupo que consiste en metanol, isopropanol y acetona.

4. Procedimiento para preparar bromuro de glicopirronio según la reivindicación 3, donde el disolvente orgánico mezclado con agua en la etapa a) es acetona.

5. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, donde la relación de disolvente orgánico a agua es como máximo de 7: 1 (V / V) y la cantidad de ácido 5-nitroisoftálico es de al menos 0,5 mol por 1 mol de 1-metilpirrolidin-3-il-2-ciclopentil-2-hidroxi-2-fenilacetato.

6. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 5, donde la relación de disolvente orgánico a agua es como máximo 5: 1 (V / V).

7. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 6, donde la relación de disolvente orgánico a agua es a lo sumo 4: 1 (V / V).

8. Procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde la purificación de la (RS / SR) 1-metilpirrolidin-2-ciclopentil-2-hidroxi-2-3-il-fenilacetato-5-nitro-isoftálico sal de ácido de la etapa c) se lleva a cabo a una temperatura entre 0 ° C y 50 ° C.

9. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 8, donde la purificación de la etapa c) se lleva a cabo a una temperatura entre 15 ° C y 25 ° C.

ES 2 700 597 T3

10. Procedimiento para preparar bromuro de glicopirronio de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, donde la base de la etapa d) se selecciona entre carbonatos metálicos, hidróxidos metálicos y trietilamina.
- 5 11. Procedimiento para preparar bromuro de glicopirronio según la reivindicación 10, donde la base de la etapa d) seleccionado de carbonato de potasio o hidróxido de potasio.
12. Procedimiento para preparar bromuro de glicopirronio según la reivindicación 11, donde la base de la etapa d) es carbonato de potasio.
- 10 13. Procedimiento para preparar bromuro de glicopirronio según la reivindicación 10 a 12, donde la base de la etapa d) está en solución acuosa.
- 15 14. Procedimiento para preparar bromuro de glicopirronio según las reivindicaciones 1 a 13, donde en la etapa e) se utiliza acetato de etilo como disolvente.