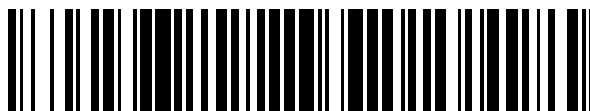


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 753 979**

51 Int. Cl.:

**C07D 453/02** (2006.01)

**C07D 217/06** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **31.08.2009 PCT/IN2009/000476**

87 Fecha y número de publicación internacional: **16.09.2010 WO10103529**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **31.08.2009 E 09841392 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **07.08.2019 EP 2406257**

54 Título: **Un nuevo método para la preparación de solifenacina y nuevo intermedio de la misma**

30 Prioridad:

**09.03.2009 IN MU05192009**

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

**15.04.2020**

73 Titular/es:

**MEGAFINE PHARMA (P) LTD. (100.0%)  
4th Floor, Sethna, 55 Maharishi Karve Road,  
Marine Lines  
Mumbai 400 002, Maharashtra, IN**

72 Inventor/es:

**MATHAD, VIJAYVITTHAL, THIPPANNACHAR;  
NIPHADE, NAVNATH, CHINTAMAN;  
MALI, ANIL, CHATURLAL;  
JAGTAP, KUNAL, MADHAV;  
PANDIT, BHUSHAN, SUDHAKAR;  
KUMAR, P., RAGHVENDRA y  
LANDGE, SHASHIKANT, BABURAO**

74 Agente/Representante:

**ELZABURU, S.L.P**

ES 2 753 979 T3

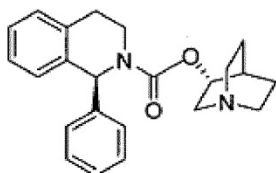
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar 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**

Un nuevo método para la preparación de solifenacina y nuevo intermedio de la misma

**Campo técnico**

La presente invención se refiere a un nuevo método para la preparación de Solifenacina de fórmula (I);



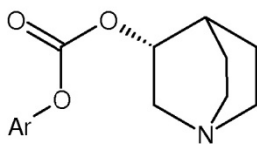
Fórmula I

5

y sus sales farmacéuticamente aceptables.

La presente invención se refiere particularmente a la forma enantioméricamente pura de succinato de (S,R)-solifenacina.

La presente invención también se refiere a carbonato de (3R)-1-azabicyclo[2,2,2]oct-3-il 4-arilo (IVa);



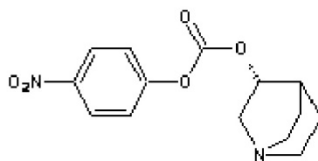
Fórmula-IVa

10

Que se usa como un intermedio para la preparación de Solifenacina.

La presente invención también se refiere a un proceso para la preparación del compuesto de fórmula (IVa).

La presente invención también se refiere particularmente a carbonato de (3R)-1-azabicyclo[2,2,2]oct-3-il 4-nitrofenilo de fórmula (IV);



(IV)

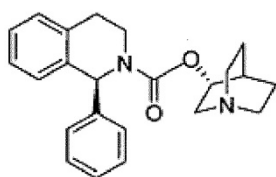
15

Que se usa como un intermedio para la preparación de solifenacina.

La presente invención también se refiere a un proceso para la preparación del compuesto de fórmula (IV).

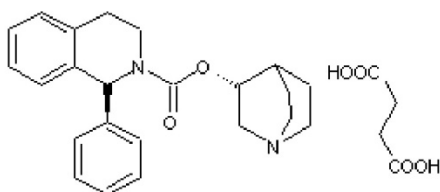
**Antecedentes de la invención**

20 El succinato de solifenacina se publicita comercialmente como sustancia farmacéuticamente activa indicada para el tratamiento de vejiga hiperactiva con síntomas de incontinencia urinaria, urgencia y alta frecuencia urinaria. El succinato de solifenacina está actuando como un antagonista selectivo al receptor M (3). El nombre químico de la solifenacina es carboxilato de (1S)-(3R)-1-azabicyclo[2,2,2]oct-3-il-3,4-dihidro-1-fenil-2(1H)-isoquinolina de fórmula (I);



Fórmula I

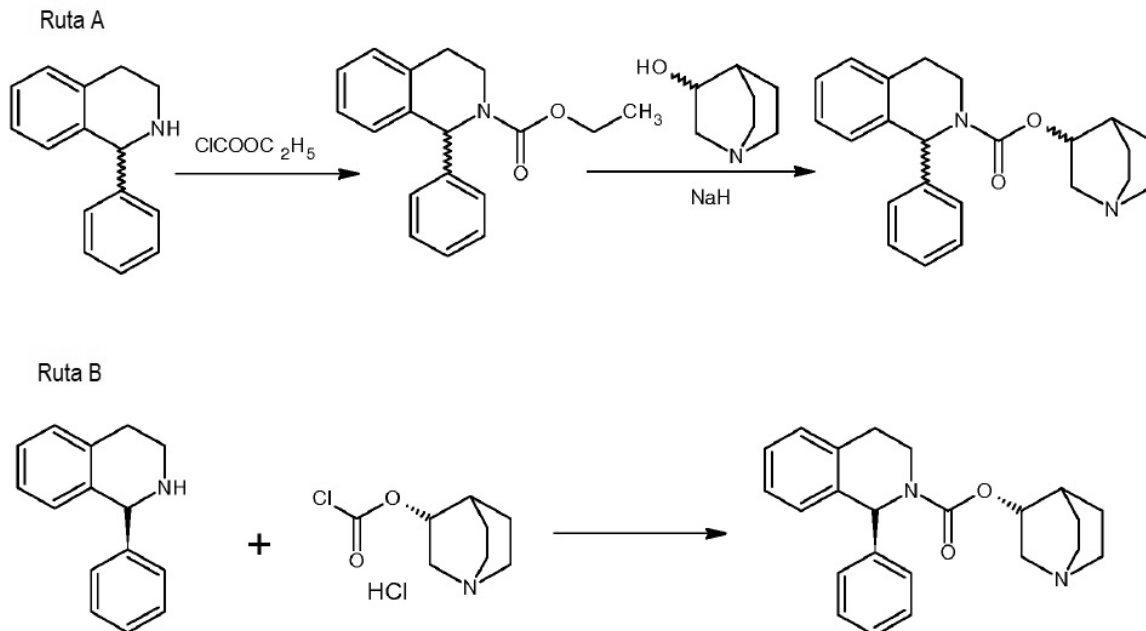
El succinato de solifenacina es la denominación común internacional para ácido butanodioico compuesto con carboxilato de (1S)-(3R)-1-azabicyclo[2,2,2]oct-3-il-3,4-dihidro-1-fenil-2(1H)-isoquinolina (1:1), que tiene una fórmula empírica de  $C_{23}H_{26}N_2O_2 \cdot C_4H_6O_4$  y la estructura se representa en la fórmula VI dada a continuación;



Fórmula (VI)

5

La solifenacina y sus sales farmacéuticamente aceptables se presentan primero en la Patente de EE.UU. núm. 6.017.927 (927'), que describía dos rutas sintéticas "Ruta A y Ruta B" para la preparación de (1RS, 3'RS)-solifenacina y (1S,3'RS)-Solifenacina como se muestra en el esquema 1:



10 Esquema 1: Esquemas sintéticos presentados en US' 927

Ambas rutas tienen varios inconvenientes tales como;

a) el uso del reactivo peligroso y pirofórico, NaH, en el proceso que es muy difícil manejar y por consiguiente hace al proceso inseguro de manejar a nivel industrial. El uso del agente fuerte NaH lleva además a la racemización de los productos y por consiguiente permite proporcionar solifenacina enantioméricamente pura;

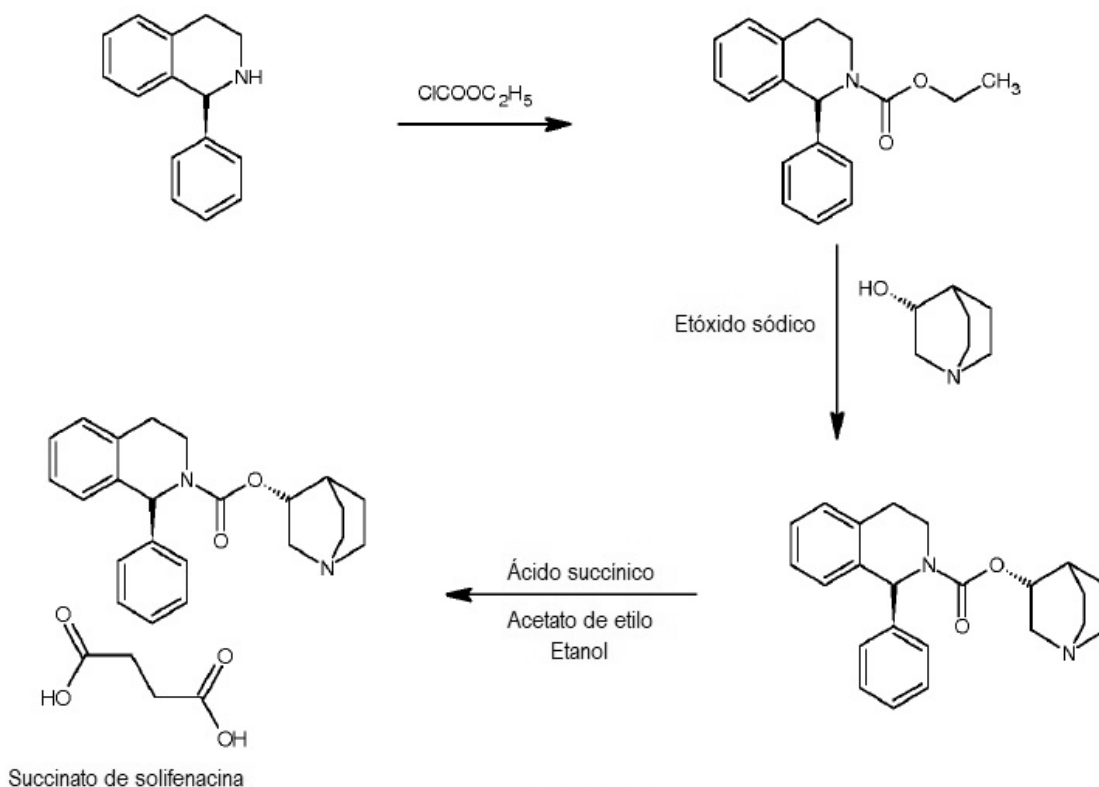
15 b) el uso de cloroformiato de etilo para preparar derivado de carboxilato de etilo en la ruta A que es lacrimatorio por naturaleza;

c) el derivado de carboxilato de etilo produce etanol como un sub-producto durante la reacción de trans-esterificación en la reacción posterior que interfiere en el ataque nucleófilo contra la solifenacina en presencia de una base y por tanto es necesario eliminar el etanol de la mezcla de reacción en forma de azeótropo con tolueno o similar de forma simultánea mientras se lleva a cabo la reacción, para así controlar la reacción;

5 d) el uso de cromatografía en columna para la purificación de la base de solifenacina, que hace el proceso industrialmente no factible;

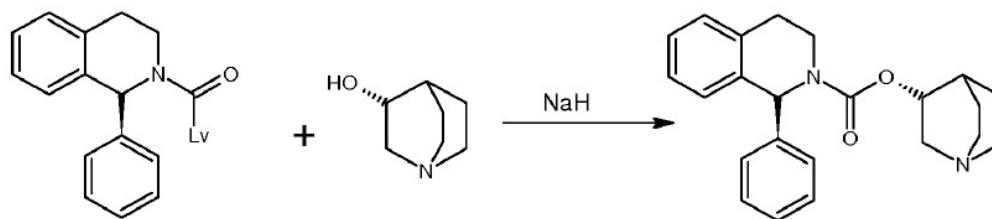
f) la reacción necesita un tiempo más largo para la terminación y por tanto el tiempo de proceso de la carga en la producción la hace menos atractiva.

10 La Solicitud de patente internacional núm. WO2005/075474 describió otra ruta sintética para la preparación de solifenacina y succinato de solifenacina como se muestra en el esquema 2.



La ruta anterior no supera los problemas asociados con el proceso descrito en 927' ya que el proceso descrito en este esquema también usa cloroformato de etilo en la primera etapa y produce etanol como un subproducto en la segunda etapa.

15 Aún otra Solicitud de patente internacional núm. WO2005/105795A1 describe un proceso mejorado para preparar solifenacina como se representa en el esquema 3, en donde el grupo saliente (Lv) puede ser 1H-imidazol-1-ilo, 2,5-dioxopirrolidin-1-ilo, 3-metil-1H-imidazol-3-ilo o cloro y se lleva a cabo la condensación adicional en presencia de hidruro sódico como una base y una mezcla de tolueno y dimetilformamida o tolueno solo como un medio de reacción. El proceso descrito en la presente memoria representa unos pocos inconvenientes tales como, el uso de hidruro sódico peligroso, el uso de purificaciones cromatográficas, y el uso de grupos salientes sensibles a la humedad (Lv) y por tanto el manejo de la reacción es difícil. Además, los grupos salientes usados son caros y por consiguiente hacen el proceso poco rentable.



Esquema 3

Por tanto, hay una necesidad de un proceso eficiente para producir solifenacina y su sal de succinato que sea seguro de manejar, factible industrialmente y viable económicamente.

### Objetos de la presente invención

- 5 Un objeto de la presente invención es proporcionar un nuevo método para la preparación de solifenacina y/o sus sales, en donde el proceso es económico, sencillo, eficiente, rentable y fácil de llevar a cabo.

Otro objeto de la invención es proporcionar el nuevo método para la preparación de solifenacina y/o sus sales con altos rendimientos y sustancialmente puras y libres de impurezas y por consiguiente hacer al proceso eficiente.

- 10 Aún otro objeto de la invención es proporcionar el nuevo método para la preparación de solifenacina y/o sus sales en un único recipiente donde aislando los intermedios mediante filtraciones se evitan reducir la exposición de la producción ejecutiva a los compuestos químicos y reducir el tiempo de proceso del tiempo total del ciclo por lote.

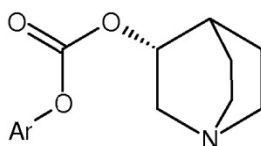
Otro objeto de la invención es proporcionar el nuevo método para la preparación de solifenacina y/o sus sales que evita reactivos o compuestos químicos peligrosos y costosos e implica un tratamiento sencillo haciendo por consiguiente al proceso sencillo y rentable.

- 15 Otro objeto de la invención es proporcionar el succinato de solifenacina enantioméricamente puro, que está sustancialmente libre de otros isómeros y que tiene pureza quiral de 99,95% mediante el método de HPLC quiral.

Aún otro objeto de la invención es proporcionar succinato de (S,R)-solifenacina que tiene pureza quiral de 99,95% y está sustancialmente libre de otros isómeros, tal como carboxilato de (R,R)-, (S,S)- y (R,S)-1-azabicyclo[2,2,2]oct-3-il-3,4-dihidro-1-fenil-2(1H)-isoquinolina.

- 20 Aún otro objeto de la invención es proporcionar el nuevo método para la preparación de solifenacina y/o sus sales en que el nitrofenol es un subproducto que es fácilmente separable y recuperable de la mezcla de reacción por destilación al vacío y que da beneficios monetarios al proceso.

Aún otro objeto de la invención es proporcionar un nuevo compuesto que tiene la fórmula (IVa);



Fórmula-IVa

- 25 En donde Ar: fenilo, fenilo sustituido seleccionado de p-nitrofenilo, 4-(trifluorometil)fenilo, 4-cianofenilo, benzoato de etilo, ácido benzoico, etc.

Aún otro objeto de la invención es proporcionar un proceso para la preparación del compuesto que tiene la fórmula (IVa).

- 30 Aún otro objeto de la invención es proporcionar un nuevo compuesto, carbonato de (3R)-1-azabicyclo[2,2,2]oct-3-il 4-nitrofenilo, de fórmula (IV), que se usa como intermedio para la producción de solifenacina.

Aún otro objeto de la invención es proporcionar un proceso para la preparación del compuesto de carbonato de (3R)-1-azabicyclo[2,2,2]oct-3-il 4-nitrofenilo de fórmula (IV) que se usa como un intermedio para la producción de solifenacina.

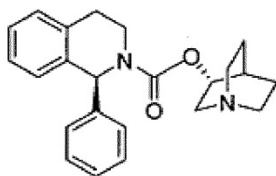
Aún otro objeto de la invención es proporcionar un método para purificar el succinato de (R,S)-solifenacina para alcanzar la pureza quiral de 99,95%, que también hace al succinato de solifenacina libre de otros isómeros, tal como carboxilato de (R,R)-, (S,S)- y (S,R)-1-azabicyclo[2,2,2]oct-3-il-3,4-dihidro-1-fenil-2(1H)-isoquinolina.

**Descripción detallada de la invención**

5 La presente invención proporciona un nuevo método para preparar de forma eficiente solifenacina y/o una de sus sales farmacéuticamente aceptables. Según el proceso de la presente invención, se obtiene solifenacina usando condiciones de reacción más suaves y sin la necesidad de operaciones laboriosas tales como purificaciones cromatográficas y secado o destilaciones de disolvente, y compuestos químicos peligrosos.

10 El proceso para hacer el compuesto (I) implica dos reacciones químicas. Por consiguiente, se describirá como un proceso de dos etapas. Aunque las etapas normalmente se realizan de forma separada, es decir de forma consecutiva, el proceso puede no obstante realizarse de forma conveniente en una disposición de un recipiente también, p.ej., como un proceso en un recipiente sin aislamiento del producto intermedio.

Según una de las realizaciones de la invención, se proporciona un nuevo método para la preparación de carboxilato de (1S)-(3R)-1-azabicyclo[2,2,2]oct-3-il-3,4-dihidro-1-fenil-2(1H)-isoquinolina, solifenacina de fórmula (I);

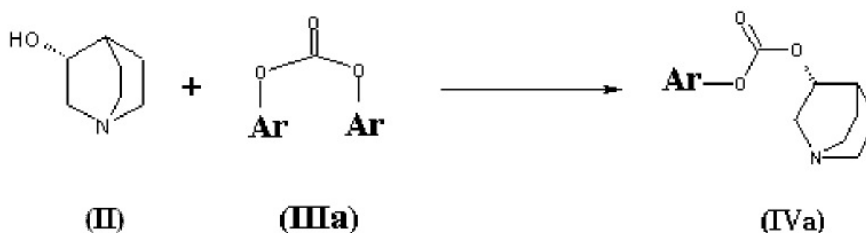


Fórmula I

15

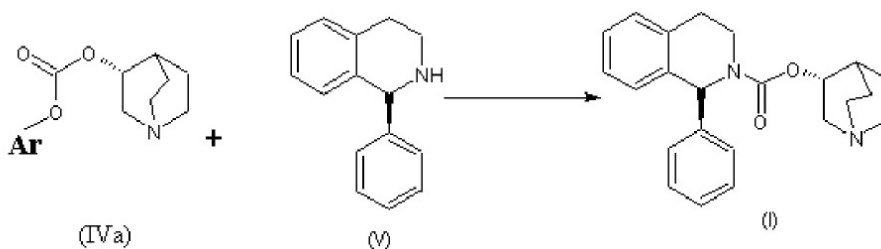
El método comprende;

a. Hacer reaccionar (R)-quinuclidin-3-ol de fórmula (II) y bis(aril)carbonato de fórmula (IIIa) para formar carbonato de (3R)-1-azabicyclo[2,2,2]oct-3-il 4-arilo de fórmula (IVa); y



20 en donde Ar: fenilo sustituido seleccionado de p-nitrofenilo, 4-(trifluorometil)fenilo, 4-cianofenilo, benzoato de etilo, ácido benzoico, etc.

b. tratar la mezcla de reacción que comprende carbonato de (3R)-1-azabicyclo[2,2,2]oct-3-il-4-arilo de la fórmula (IVa) obtenido de la etapa (a) con (1S)-1-fenil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina de fórmula (V) para obtener carboxilato de (1S)-(3R)-1-azabicyclo[2,2,2]oct-3-il-3,4-dihidro-1-fenil-2(1H)-isoquinolina (solifenacina) de fórmula (I).



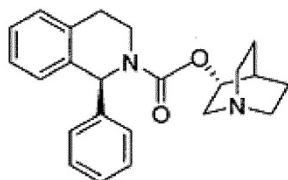
25

en donde Ar: fenilo sustituido seleccionado de p-nitrofenilo, 4-(trifluorometil)fenilo, 4-cianofenilo, benzoato de etilo, ácido benzoico, etc.

La etapa (a) del método anterior comprende hacer reaccionar (R)-quinuclidin-3-ol de fórmula (II) y bis(aril)carbonato de fórmula (III) en un disolvente orgánico y en una atmósfera inerte a temperatura de -40 a 100 °C.

El bis(aril)carbonato de fórmula (III) se selecciona de bis(p-nitrofenil)carbonato, bis[4-(trifluorometil)fenil]carbonato, bis(4-cianofenil)carbonato, 4,4'-[carbonilbis(oxi)]dibenzoato de dietilo, ácido 4,4'-[carbonilbis(oxi)]dibenzoico, etc. Preferiblemente, el bis(aril)carbonato es bis(p-nitrofenil)carbonato.

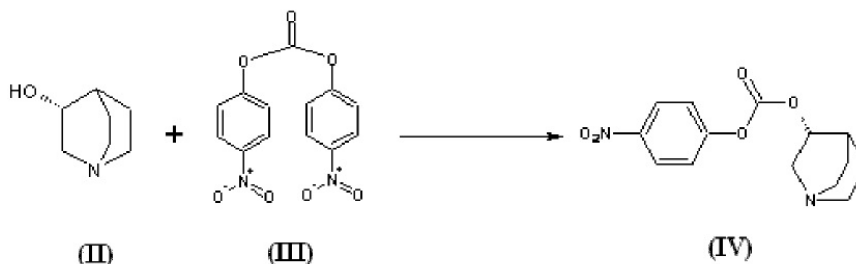
5 Según la invención, se proporciona un nuevo método para la preparación de carboxilato de (1S)-(3R)-1-azabicyclo[2,2,2]oct-3-il-3,4-dihidro-1-fenil-2(1H)-isoquinolina, solifenacina de fórmula (I);



Fórmula I

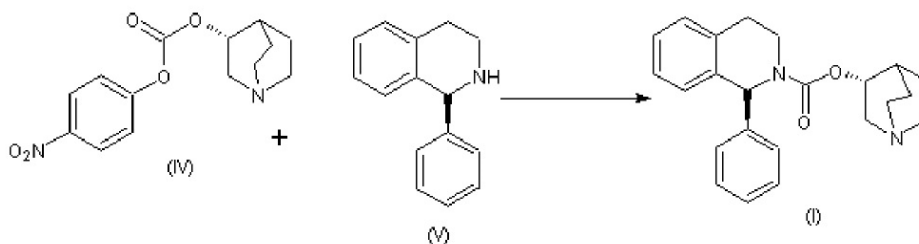
El método comprende;

a. hacer reaccionar (R)-quinuclidin-3-ol de fórmula (II) y bis(p-nitrofenil)carbonato de fórmula (III) para formar carbonato de (3R)-1-azabicyclo[2,2,2]oct-3-il 4-nitrofenilo de fórmula (IV); y



10

b. tratar la mezcla de reacción que comprende carbonato de (3R)-1-azabicyclo[2,2,2]oct-3-il-4-nitrofenilo de la fórmula (IV) obtenida de la etapa (a) con (1S)-1-fenil-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolina de fórmula (V) para obtener carboxilato de (1S)-(3R)-1-azabicyclo[2,2,2]oct-3-il-3,4-dihidro-1-fenil-2(1H)-isoquinolina (Solifenacina) de fórmula (I).



15 La etapa (a) del método anterior comprende hacer reaccionar (R)-quinuclidin-3-ol de fórmula (II) y bis(p-nitrofenil)carbonato de fórmula (III) en un disolvente orgánico y en una atmósfera inerte a temperatura de -40 a 100 °C.

La etapa (a) de los procesos mencionados anteriormente se llevaron a cabo opcionalmente en presencia de una base adecuada.

20 Preferiblemente, la etapa (a) de los procesos mencionados anteriormente se lleva a cabo a temperatura de 0 a 30 °C, más preferiblemente, 25 a 30 °C.

25 Los disolventes orgánicos usados en la reacción anterior de la etapa (a) se seleccionan del grupo que consiste en un éter C1-C10, un éter cíclico C5-C8, éster alifático C2-10, amidas alifáticas C2-C8, sulfóxido, aminas cíclicas C5-C8, aminas alifáticas C5-C10, hidrocarburo clorado C1-C8, y mezclas de los mismos. Preferiblemente, el disolvente se selecciona de dimetilformamida, N-metilpirrolidona, N,N-dimetilacetamida, sulfóxido de dimetilo, hidrocarburo clorado, piridina y mezclas de los mismos. Más preferiblemente, el disolvente es dimetilformamida.

El tiempo de reacción de la etapa (a) es invariable dependiendo de la condición de temperatura usada para llevar a cabo la etapa (a). El tiempo de reacción aumenta con la disminución de la temperatura.

El curso de la reacción se monitoriza por un método analítico adecuado, por ejemplo por HPLC y/o por TLC, y la segunda etapa del proceso de reacción no comienza hasta que la primera etapa de reacción está esencialmente completa, es decir, más del 95%, preferiblemente más del 98% del material de partida se ha convertido/consumido lo que necesita alrededor de 2-3 horas a 25-30 °C.

- 5 La etapa (b) mencionada anteriormente comprende tratar la mezcla de reacción que comprende carbonato de (3R)-1-azabicyclo[2,2,2]oct-3-il 4-arilo de fórmula (IVa) de la etapa (a) con (1S)-1-fenil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina de fórmula (V) en un disolvente orgánico y en una atmósfera inerte a temperatura de -20 a 50 °C para obtener carboxilato de (1S)-(3R)-1-azabicyclo[2,2,2]oct-3-il-3,4-dihidro-1-fenil-2(1H)-isoquinolina (solifenacina) de fórmula (I).

- 10 La etapa (b) mencionada anteriormente comprende tratar la mezcla de reacción que comprende carbonato de (3R)-1-azabicyclo[2,2,2]oct-3-il 4-nitrofenilo de fórmula (IV) de la etapa (a) con (1S)-1-fenil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina de fórmula (V) en un disolvente orgánico y en una atmósfera inerte a temperatura de -20 a 50 °C para obtener carboxilato de (1S)-(3R)-1-azabicyclo[2,2,2]oct-3-il-3,4-dihidro-1-fenil-2(1H)-isoquinolina (solifenacina) de fórmula (I).

- 15 El proceso de la etapa (b) comprende típicamente añadir (1S)-1-fenil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina de fórmula (V) a la mezcla de reacción de la etapa (a) en partes o de una vez, como tal o disuelto en el disolvente orgánico. La etapa (b) continúa mientras la mezcla de reacción se agita.

La etapa (b) se lleva a cabo preferiblemente a temperatura de 0 30 °C; lo más preferiblemente 25 a 30 °C.

La etapa (b) del método se monitoriza mediante un proceso analítico adecuado, por ejemplo por HPLC y/o por TLC.

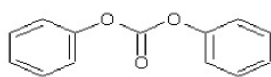
El método mencionado anteriormente comprende además/opcionalmente

- 20 a. aislar carbonato de (3R)-1-azabicyclo[2,2,2]oct-3-il-4-arilo de fórmula (IVa) de la mezcla de reacción obtenida en la etapa (a) del proceso mencionado anteriormente; y
- b. hacer reaccionar carbonato de (3R)-1-azabicyclo[2,2,2]oct-3-il 4-arilo de fórmula (IVa) con (1S)-1-fenil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina de fórmula (V) para formar un carboxilato de (1S)-(3R)-1-azabicyclo[2,2,2]oct-3-il-3,4-dihidro-1-fenil-2(1H)-isoquinolina de fórmula (I).

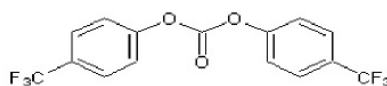
- 25 El carbonato de (3R)-1-azabicyclo[2,2,2]oct-3-il-4-arilo de fórmula (IVa) se aísla de la mezcla de reacción obtenida en la etapa (a)

1. separando el alcohol de arilo de la mezcla de reacción obtenida de la etapa (a) destilando el disolvente orgánico al vacío desde la masa de reacción de la etapa (a) para obtener un residuo, añadir agua al residuo, ajustar el pH de la mezcla resultante a 1 o 2 usando un ácido, preferiblemente ácido clorhídrico; extrayendo la masa de reacción con un disolvente orgánico inmiscible en agua para separar el alcohol de arilo;
- 30 2. aislando el compuesto de la fórmula (IVa) extrayendo la fase acuosa obtenida de la etapa (1) con un disolvente orgánico inmiscible con agua para separar el compuesto de fórmula (IVa), diluyendo la fase orgánica que comprende el compuesto de fórmula (IVa) con agua, ajustando el pH de la mezcla resultante a 9 a 13, preferiblemente entre 9 a 10 usando la base, separando la fase orgánica, lavado con agua, y después se concentra para proporcionar el compuesto de fórmula (IVa) como un jarabe.

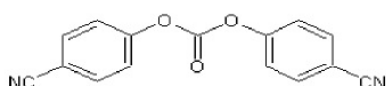
- 35 El bis(aril)carbonato, compuesto (IIIa) se selecciona de bis(p-nitrofenil)carbonato, bis[4-(trifluorometil)fenil]carbonato, bis(4-cianofenilcarbonato), 4,4'-[carbonilbis(oxi)]dibenzoato de dietilo, ácido 4,4'-[carbonilbis(oxi)]dibenzoico, etc.



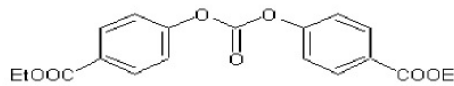
carbonato de difenilo



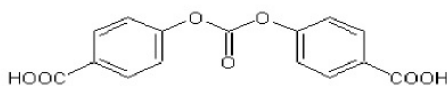
bis[4-(trifluorometil)fenil]carbonato



bis(4-cianofenil)carbonato



4,4'-[carbonilbis(oxi)]dibenzoato de dietilo



ácido 4,4'-[carbonilbis(oxi)]dibenzoico



Preferiblemente, bis(aril)carbonato es bis(p-nitrofenil)carbonato.

El uso de bis(aril)carbonato, compuesto (IIIa) tal como bis(p-nitrofenil)carbonato, bis[4-(trifluorometil)fenil]carbonato, bis(4-cianofenil)carbonato, 4,4'-[carbonilbis(oxi)]dibenzoato de dietilo, ácido 4,4'-[carbonilbis(oxi)]dibenzoico, etc. da Compuesto (IVa) tal como carbonato de (3R)-1-azabicyclo[2,2,2]oct-3-il 4-nitrofenilo, carbonato de (3R)-1-azabicyclo[2,2,2]oct-3-il 4-4-(trifluorometil)fenilo, carbonato de (3R)-1-azabicyclo[2,2,2]oct-3-il 4-cianofenilo, carbonato de benzoato de (3R)-1-azabicyclo[2,2,2]oct-3-il 4-etilo, carbonato de ácido (3R)-1-azabicyclo[2,2,2]oct-3-il 4-benzoico, etc.

Cuando el compuesto (IIIa) es bis(p-nitrofenil)carbonato de fórmula (III) entonces la etapa (a) da carbonato de (3R)-1-azabicyclo[2,2,2]oct-3-il-4-nitrofenilo de la fórmula (IV); después la etapa (b) libera p-nitrofenol como alcohol de arilo.

De forma similar, cuando el compuesto (IIIa) es bis[4-(trifluorometil)fenil]carbonato de fórmula (III) entonces la etapa (a) da carbonato de (3R)-1-azabicyclo[2,2,2]oct-3-il-4-(4-(trifluorometil)fenilo de la fórmula (IV); después la etapa (b) libera p-trifluorometilfenol como alcohol de arilo.

Cuando el compuesto (IIIa) es bis(4-cianofenil)carbonato de fórmula (III) entonces la etapa (a) da carbonato de (3R)-1-azabicyclo[2,2,2]oct-3-il-4-cianofenilo de la fórmula (IV); después la etapa (b) libera p-cianofenol como alcohol de arilo.

Cuando el compuesto (IIIa) es 4,4'-[carbonilbis(oxi)]dibenzoato de dietilo de fórmula (III) entonces la etapa (a) da carbonato de (3R)-1-azabicyclo[2,2,2]oct-3-il-4-(benzoato de etilo) de la fórmula (IV); entonces la etapa (b) libera benzoato de p-hidroxietilo como alcohol de arilo.

Cuando el compuesto (IIIa) es ácido 4,4'-[carbonilbis(oxi)]dibenzoico de fórmula (III) entonces la etapa (a) da (3R)-1-azabicyclo[2,2,2]oct-3-il-4-(carboxifenil)carbonato de la fórmula (IV); entonces la etapa (b) libera ácido p-hidroxibenzoico como alcohol de arilo.

El método mencionado anterior adicionalmente/opcionalmente comprende

- a. aislar carbonato de (3R)-1-azabicyclo[2,2,2]oct-3-il-4-nitrofenilo de fórmula (IV) de la mezcla de reacción obtenida en la etapa (a) del proceso mencionado anteriormente; y
- b. hacer reaccionar carbonato de (3R)-1-azabicyclo[2,2,2]oct-3-il-4-nitrofenilo de fórmula (IV) con (1S)-1-fenil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina de fórmula (V) para formar un carboxilato de (1S)-(3R)-1-azabicyclo[2,2,2]oct-3-il-3,4-dihidro-1-fenil-2(1H)-isoquinolina de fórmula (I).

El método mencionado anteriormente adicionalmente/opcionalmente comprende:

Aislar carbonato de (3R)-1-azabicyclo[2,2,2]oct-3-il-4-nitrofenilo de fórmula (IV) de la mezcla de reacción obtenida en la etapa (a)

1. separando el nitrofenol de la mezcla de reacción obtenida de la etapa (a) destilando el disolvente orgánico al vacío de la masa de reacción de la etapa (a) para obtener el residuo, añadiendo agua al residuo, ajustando el pH de la mezcla resultante a 1 a 2 usando un ácido, preferiblemente ácido clorhídrico; extrayendo la masa de reacción con un disolvente orgánico inmiscible con agua para separar el nitrofenol;
2. aislando el compuesto de fórmula (IV) extrayendo la fase acuosa obtenida de la etapa (1) con un disolvente orgánico inmiscible con agua para separar el compuesto de fórmula (IV), diluyendo la fase orgánica que comprende el compuesto de fórmula (IV) con agua, ajustando el pH de la mezcla resultante a 9 a 13, preferiblemente entre 9 a 10 usando base, separando la fase orgánica, lavada con agua, y después concentrada para dar el compuesto de Fórmula (IV) como un jarabe.

El método de la invención comprende además el aislamiento de carboxilato de (1S)-(3R)-1-azabicyclo[2,2,2]oct-3-il-3,4-dihidro-1-fenil-2(1H)-isoquinolina (solifenacina) de fórmula (I)

1. separando el alcohol de arilo tal como p-nitrofenol, p-trifluorometilfenol, p-cianofenol, benzoato de p-hidroxietilo, ácido p-hidroxibenzoico, etc. de la masa de reacción obtenida de la etapa (b);
- Añadiendo agua a la masa de reacción obtenida de la etapa (b) seguido por el ajuste del pH a 1-2 usando ácido, preferiblemente ácido clorhídrico, añadiendo disolvente orgánico inmiscible en agua a la masa de reacción seguido por la mezcla de la masa de reacción, separando la fase orgánica inmiscible en agua que comprende nitrofenol y fase acuosa que comprende sal de hidrocloreto de (3R)-3-[(1S)-1-fenil-1,2,3,4-tetrahidro-2-isoquinolinilcarboniloxi]-1-azabicyclo[2,2,2]octano de fórmula (I);

y

2. aislando (3R)-3-[(1S)-1-fenil-1,2,3,4-tetrahidro-2-isoquinolinilcarboniloxi]-1-azabicyclo[2,2,2]octano de la fórmula (I) extrayendo la sal de hidrocloreto de compuesto de fórmula (I) en un disolvente orgánico inmiscible en agua de la

fase acuosa obtenida de la etapa (a) mencionada anteriormente, añadiendo agua a la fase orgánica seguido por el ajuste del pH de la disolución a 9 a 13 añadiendo base seguido por la separación de fase acuosa y fase orgánica que comprende (3R)-3-[(1S)-1-fenil-1,2,3,4-tetrahidro-2-isoquinolinilcarbonilo]-1-azabicyclo[2,2,2]octano de fórmula (I); lavando la fase orgánica con agua y concentrando la fase orgánica para proporcionar compuesto de la fórmula (I) como jarabe/aceite.

El método de la invención comprende además el aislamiento de carboxilato de (1S)-(3R)-1-azabicyclo[2,2,2]oct-3-il-3,4-dihidro-1-fenil-2(1H)-isoquinolina (solifenacina) de fórmula (I)

1. separando el subproducto, alcohol de arilo tal como p-nitrofenol, p-trifluorometilfenol, p-cianofenol, benzoato de p-hidroxietilo, ácido p-hidroxibenzoico, etc. de la masa de reacción obtenida de la etapa (b);

Añadiendo agua a la masa de reacción obtenida de la etapa (b) seguido por el ajuste del pH a 1-2 usando ácido, preferiblemente ácido clorhídrico, añadiendo disolvente orgánico inmiscible en agua a la masa de reacción seguido de la mezcla de la masa de reacción, separando la fase orgánica inmiscible en agua que comprende nitrofenol y fase acuosa que comprende sal de hidrocloreto de carboxilato de (1S)-(3R)-1-azabicyclo[2,2,2]oct-3-il-3,4-dihidro-1-fenil-2(1H)-isoquinolina de fórmula (I);

y

2. aislando carboxilato de (1S)-(3R)-1-azabicyclo[2,2,2]oct-3-il-3,4-dihidro-1-fenil-2(1H)-isoquinolina de la fórmula (I) extrayendo la sal de hidrocloreto de compuesto de fórmula (I) en un disolvente orgánico inmiscible en agua de la fase acuosa obtenida de la etapa (1) mencionada anteriormente, destilando el disolvente de la fase orgánica para obtener un residuo, disolviendo el residuo en una mezcla de agua y un disolvente orgánico inmiscible en agua seguido por el ajuste del pH de la disolución a 9 a 13 añadiendo base seguido por la separación de la fase acuosa y fase orgánica que comprende carboxilato de (1S)-(3R)-1-azabicyclo[2,2,2]oct-3-il-3,4-dihidro-1-fenil-2(1H)-isoquinolina de fórmula (I); lavando la fase orgánica con agua seguido con disolución de 0,5% de hidróxido sódico y concentrando la fase orgánica para dar el compuesto de la fórmula (I) como jarabe/aceite.

El disolvente orgánico inmiscible en agua usado en la separación de p-nitrofenol se selecciona para separar esencialmente el subproducto nitrofenol de la mezcla de reacción. El disolvente orgánico se selecciona de ésteres tales como acetato de etilo, acetato de isopropilo, acetato de isobutilo y similares; éteres tales como dietiléter, diisopropiléter, metil-*tert*-butiléter y similares; hidrocarburos tales como tolueno, xileno, heptano, pentano, ciclohexano y similares; y mezclas de los mismos; preferiblemente, el disolvente se selecciona de éteres, más preferiblemente, diisopropiléter.

El método mencionado anteriormente comprende además el aislamiento de nitrofenol como subproducto potencial destilando éter de la fase de éter que comprende nitrofenol obtenido en la etapa (1) mencionada anteriormente.

El disolvente orgánico usado para la extracción del compuesto de fórmula (IV) se selecciona de, ésteres tales como acetato de etilo, acetato de isopropilo, acetato de isobutilo y similares; éteres tales como dietiléter, diisopropiléter, metil-*tert*-butiléter y similares; hidrocarburos tales como tolueno, xileno, heptano, pentano, ciclohexano y similares; hidrocarburos clorados tales como diclorometano, dicloroetano, cloroformo y similares, y mezclas de los mismos.

El disolvente orgánico inmiscible en agua usado para la extracción de hidrocloreto de solifenacina se selecciona de, ésteres tales como acetato de etilo, acetato de isopropilo, acetato de isobutilo y similares; éteres tales como dietiléter, diisopropiléter, metil-*tert*-butiléter y similares; hidrocarburos tales como tolueno, xileno, heptano, pentano, ciclohexano y similares; hidrocarburos clorados tal como diclorometano, dicloroetano, cloroformo y similares, y mezclas de los mismos; preferiblemente, dicho disolvente se selecciona de hidrocarburos, o hidrocarburos clorados; más preferiblemente diclorometano.

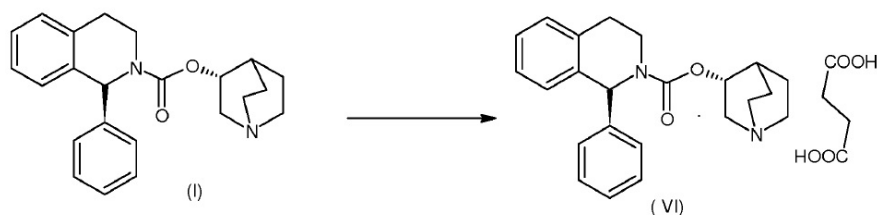
Preferiblemente, el pH de la disolución de la etapa (2) se ajusta a 9 a 13. El ajuste de pH en la etapa (2) se lleva a cabo usando base tal como hidróxido sódico, hidróxido de potasio, carbonato sódico, carbonato de potasio, hidróxido de amonio y similares, preferiblemente hidróxido de amonio.

El disolvente orgánico inmiscible en agua usado para la extracción de base de solifenacina en la etapa (2) mientras se ajusta el pH se selecciona de, ésteres tales como acetato de etilo, acetato de isopropilo, acetato de isobutilo y similares; éteres tales como dietiléter, diisopropiléter, metil-*tert*-butiléter y similares; hidrocarburos tales como tolueno, xileno, heptano, pentano, ciclohexano y similares; hidrocarburos clorados tales como diclorometano, dicloroetano, cloroformo y similares, y mezclas de los mismos; preferiblemente, dicho disolvente se selecciona de hidrocarburos; más preferiblemente tolueno.

El método mencionado anteriormente comprende además convertir una base de solifenacina del compuesto de fórmula (I) en sus sales farmacéuticamente aceptables. El compuesto de la fórmula (I) se aísla de aceite/jarabe que se disuelve en un disolvente orgánico y se trata con el ácido adecuado seleccionado de ácidos orgánicos o ácidos inorgánicos para obtener sal. El ácido puede ser ácido bromhídrico o ácido succínico; preferiblemente ácido succínico.

Según la presente invención, el método para producir el succinato de solifenacina de fórmula (VI) comprende; disolver la solifenacina de fórmula (I) obtenida en la etapa (b) en un disolvente orgánico y después tratando la misma con ácido succínico o bien en forma sólida o en forma disuelta usando el disolvente orgánico, la mezcla de reacción se calienta para disolver los contenidos, se enfría y el producto precipitado se aísla por filtración que se seca adicionalmente al vacío para proporcionar el succinato de solifenacina de fórmula (VI).

El disolvente orgánico para la preparación de sal farmacéuticamente aceptable se selecciona de cetonas tal como acetona, etilmetilcetona, metilisobutilcetona; ésteres tales como acetato de etilo, acetato de isopropilo, acetato de isobutilo y similares; alcoholes tales como metanol, etanol, isopropanol, butanol, terc-butanol y similares; éteres tales como dietiléter, diisopropiléter, metil-*terc*-butiléter y similares; hidrocarburos tales como tolueno, xileno, heptano, pentano, ciclohexano y similares; y mezclas de los mismos. Preferiblemente, dicho disolvente se selecciona de alcoholes o cetonas o mezclas de los mismos, más preferiblemente dicho disolvente es tolueno o etanol o acetona o mezclas de los mismos.



Según la invención, la base de solifenacina de fórmula (I) y la sal de succinato de solifenacina de fórmula (VI) está teniendo un rendimiento de 81% y 76,1% respectivamente y pureza de al menos 98,0% y al menos de 99,93% respectivamente por HPLC (cromatografía líquida de alto rendimiento).

Opcionalmente el succinato de solifenacina obtenido anteriormente puede purificarse rompiendo y haciendo la sal; el proceso dicho comprende; disolver la sal en agua y un disolvente orgánico inmiscible en agua seguido por el ajuste de pH de la disolución a 9 a 13 añadiendo base seguido por la separación de la fase orgánica que comprende carboxilato de (1S)-(3R)-1-azabicyclo[2,2,2]oct-3-il-3,4-dihidro-1-fenil-2(1H)-isoquinolina de fórmula (I); lavar la fase orgánica con agua y concentrar la fase orgánica para dar el compuesto de la fórmula (I) como jarabe/aceite, que se convirtió adicionalmente a sal de succinato de solifenacina de Fórmula VI como se describe anteriormente.

El disolvente orgánico inmiscible en agua usado para la purificación de succinato de solifenacina se selecciona de ésteres tales como acetato de etilo, acetato de isopropilo, acetato de isobutilo y similares; éteres tal como dietiléter, diisopropiléter, metil-*terc*-butiléter y similares; hidrocarburos tales como tolueno, xileno, heptano, pentano, ciclohexano y similares; hidrocarburos clorados tal como diclorometano, dicloroetano, cloroformo y similares, y mezclas de de los mismos; preferiblemente, dicho disolvente se selecciona de hidrocarburos; más preferiblemente tolueno.

La pureza quiral de la sal de succinato de solifenacina de la fórmula (VI) es al menos 99,95% respectivamente por HPLC usando una columna quiral.

Según la invención, la estimación de pureza quiral se alcanza por separación cromatográfica que se realiza usando una columna Chiralpak-IC, 5  $\mu$ , 250 x 4,6 mm de D.I. a 30 °C. La fase móvil se prepara mezclando 600 volúmenes de n-hexano, 150 volúmenes de etanol, 250 volúmenes de alcohol isopropílico y 1 volumen de dietilamina. El cromatógrafo se equipa con un detector de 220 nm y el caudal es 1,0 ml por minuto. Se preparan 20  $\mu$ l de las muestras de prueba disolviendo la cantidad apropiada de muestra para obtener 1 mg por ml de una mezcla de n-hexano/etanol/alcohol isopropílico/dietilamina (60:15:25:0,1 de v/v/v/v).

Según la invención, la estimación de la pureza cromatográfica se alcanza por separación cromatográfica que se lleva a cabo usando una columna ZORBAX SB-CN, 5  $\mu$ , 250 x 4,6 mm de D.I. a 35 °C. La fase móvil A es un tampón que se prepara a partir de 3,4 g de ortofosfato de hidrógeno y potasio y disolviéndolo en 1000 ml de agua y ajustándolo a pH = 3,5 con ácido ortofosfórico al 5% en v/v. La fase móvil se mezcla y se filtra a través de filtro de nailon de 0,45  $\mu$ m al vacío; la fase móvil B es una mezcla de acetonitrilo:metanol:agua (40:40:20 en v/v/v).

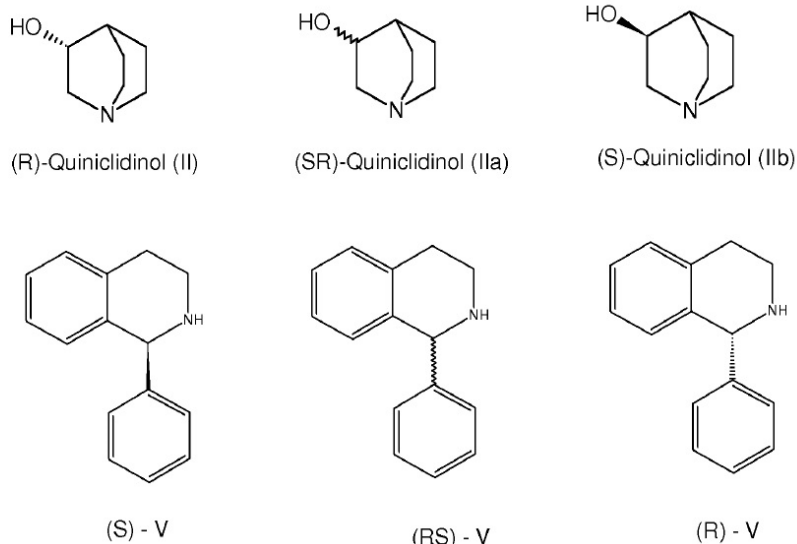
El perfil de gradiente del método cromatográfico está programado como sigue: inicial 0-8 min, isocrático 40% de fase móvil B, 8-10 min de gradiente lineal al 50% de fase móvil B, de nuevo 10-30 min de gradiente lineal al 90% de fase móvil B, 30-50 min isocrático de 90% de fase móvil B, 50-53 min de gradiente lineal al 40% de fase móvil B y 53-60 min de equilibrado al 40% de fase móvil B. El cromatógrafo se equipa con un detector a 220 nm y el caudal es 1,0 ml por minuto. Se preparan 20  $\mu$ l de las muestras de prueba disolviendo la cantidad apropiada de muestra para obtener 2 mg por ml de una mezcla de fase móvil A/fase móvil B (1:1).

El proceso de la presente invención proporciona el succinato de solifenacina en forma altamente pura y sustancialmente libre de impurezas potenciales.

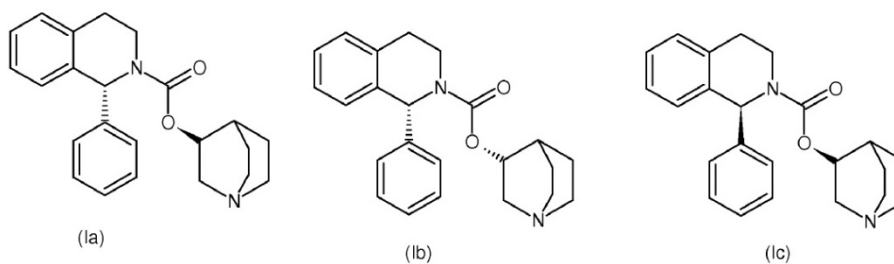
Según la invención se proporciona succinato de (S,R)-solifenacina que tiene al menos 99,95% de pureza quiral que hace además al succinato de solifenacina sustancialmente libre de otros isómeros de carboxilato de (R,R)-, (S,S)- y (R,S)-1-azabicyclo[2,2,2]oct-3-il-3,4-dihidro-1-fenil-2(1H)-isoquinolina. Esto es posible de conseguir ya que el proceso se lleva a cabo en ausencia de base fuerte y alta temperatura seguido por un proceso de tratamiento y purificación eficiente.

5

El quinuclidin-3-ol de fórmula (II) y la 1-fenil-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolina de fórmula (V) usados en el método mencionado anteriormente pueden ser o bien (R)-enantiómero, (S)-enantiómero o racemato dependiendo del isómero de solifenacina que necesite prepararse y se muestran a continuación.

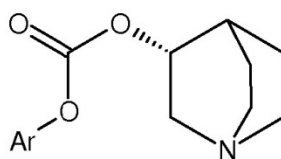


- 10 Alcanzar la estereoquímica deseada de la solifenacina depende de la selección de isómeros adecuados de los materiales de partida tal como quinuclidin-3-ol de fórmula (II) y 1-fenil-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolina de fórmula (V). El (3R)-quinuclidin-3-ol de fórmula (II) y (1S)-1-fenil-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolina de fórmula (V) se usa para obtener (1S,3R)-solifenacina que se usa con propósito farmacéutico. El uso de otros isómeros llevará a la formación de enantiómeros correspondientes de solifenacina tales como, carboxilato de (1R,3S)-1-azabicyclo[2,2,2]oct-3-il-3,4-
- 15 dihidro-1-fenil-2(1H)-isoquinolina de Fórmula (Ia), carboxilato de (1R,3R)-1-azabicyclo[2,2,2]oct-3-il-3,4-dihidro-1-fenil-2(1H)-isoquinolina de fórmula (Ib), y carboxilato de (1S,3S)-1-azabicyclo[2,2,2]oct-3-il-3,4-dihidro-1-fenil-2(1H)-isoquinolina de Fórmula (Ic),



- 20 Según la invención, la solifenacina o su sal farmacéuticamente aceptable obtenida es altamente pura y tiene pureza de al menos 99,95% por HPLC. Además la solifenacina o su sal farmacéuticamente aceptable obtenida están sustancialmente libres de impurezas enantioméricas.

Según la invención se proporciona un compuesto que tiene fórmula (IVa);



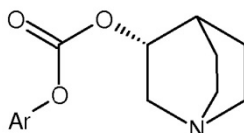
Fórmula-IVa

En donde Ar: fenilo, fenilo sustituido seleccionado de p-nitrofenilo, 4-(trifluorometil)fenilo, 4-cianofenilo, benzoato de etilo, ácido benzoico, etc. como un intermedio de solifenacina.

- 5 El compuesto (IVa) se selecciona de carbonato de (3R)-1-azabicyclo[2,2,2]oct-3-il 4-fenilo, carbonato de (3R)-1-azabicyclo[2,2,2]oct-3-il 4-nitrofenilo, carbonato de (3R)-1-azabicyclo[2,2,2]oct-3-il 4,4-(trifluorometil)fenilo, carbonato de (3R)-1-azabicyclo[2,2,2]oct-3-il 4-cianofenilo, carbonato de benzoato de (3R)-1-azabicyclo[2,2,2]oct-3-il 4-etilo, carbonato de ácido (3R)-1-azabicyclo[2,2,2]oct-3-il 4-benzoico, etc.

Este compuesto es preferiblemente carbonato de (3R)-1-azabicyclo[2,2,2]oct-3-il 4-nitrofenilo.

Un proceso para la preparación del compuesto de fórmula (IVa);

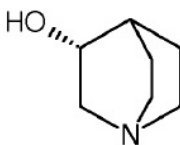


Fórmula-IVa

- 10 En donde Ar: fenilo sustituido seleccionado de p-nitrofenilo, 4-(trifluorometil)fenilo, 4-cianofenilo, benzoato de etilo, ácido benzoico, etc

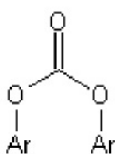
Comprendiendo el proceso:

- a. hacer reaccionar (R)-quinuclidin-3-ol de fórmula (II);



Fórmula-II

- 15 con bis(aril)carbonato de fórmula (IIIa);



Fórmula-IIIa

en donde Ar: fenilo sustituido seleccionado de p-nitrofenilo, 4-(trifluorometil)fenilo, 4-cianofenilo, benzoato de etilo, ácido benzoico, etc. para formar el compuesto de fórmula (IVa) y

- b. aislar el compuesto de la fórmula (IV) de la masa de reacción de la etapa (a).

- 20 Preferiblemente (R)-quinuclidin-3-ol de fórmula (II), se trata con bis(aril)carbonato de fórmula (IIIa) en un disolvente orgánico y en una atmósfera inerte a temperatura de -40 a 100 °C.

La etapa (a) puede además llevarse a cabo en presencia de una base adecuada.

Preferiblemente, la etapa (a) se lleva a cabo a temperatura de 0 a 30 °C, más preferiblemente, 25 a 30 °C.

- 25 Los disolventes orgánicos usados en la reacción anterior de la etapa (a) se selecciona del grupo que consiste en un éter C1-C10, un éter cíclico C5-C8, éster alifáticos C2-10, amidas alifáticas C2-C8, sulfóxido, aminas cíclicas C5-C8, aminas alifáticas C5-C10, hidrocarburo clorado C1-C8, y mezclas de los mismos; preferiblemente, el disolvente se selecciona de dimetilformamida, N-metilpirrolidona, N,N-dimetilacetamida, dimetilsulfóxido, hidrocarburo clorado, piridina y mezclas de los mismos; más preferiblemente, el disolvente es dimetilformamida o diclorometano o piridina; lo más preferiblemente el disolvente es diclorometano.

- 30 El tiempo de reacción de la etapa (a) es inversamente proporcional a la condición de temperatura usada para llevar a cabo la etapa (a). El tiempo de reacción aumenta con la disminución en temperatura.

La etapa (a) de la reacción se monitoriza por un método analítico adecuado, por ejemplo por HPLC y/o por TLC y se permite completar la reacción a más del 95%, preferiblemente más del 98% que necesita alrededor de 2-3 horas a 25-30 °C.

5 Cuando el compuesto (IIIa) es bis(p-nitrofenil)carbonato de fórmula (III) entonces la etapa (a) da carbonato de (3R)-1-azabicyclo[2,2,2]oct-3-il-4-nitrofenilo de la fórmula (IV); después libera p-nitrofenol como alcohol de arilo.

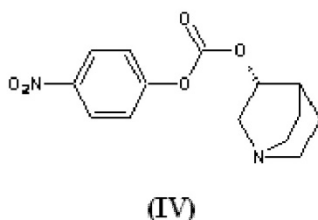
De forma similar cuando el compuesto (IIIa) es bis(fenil)carbonato de fórmula (III) entonces la etapa (a) da carbonato de (3R)-1-azabicyclo[2,2,2]oct-3-il-4-fenilo de la fórmula (IV); después libera fenol como alcohol de arilo. Cuando el compuesto (IIIa) es bis[4-(trifluorometil)fenil]carbonato de fórmula (III) entonces la etapa (a) da carbonato de (3R)-1-azabicyclo[2,2,2]oct-3-il-4-(4-(trifluorometil)fenilo) de la fórmula (IV); después libera p-trifluorometilfenol como alcohol de arilo.

10 Cuando el compuesto (IIIa) es bis(4-cianofenil)carbonato de fórmula (III) entonces la etapa (a) da carbonato de (3R)-1-azabicyclo[2,2,2]oct-3-il-4-cianofenilo de la fórmula (IV); después libera p-cianofenol como alcohol de arilo.

15 Cuando el compuesto (IIIa) es 4,4'-[carbonilbis(oxi)]dibenzoato de dietilo de fórmula (III) entonces la etapa (a) da carbonato de (3R)-1-azabicyclo[2,2,2]oct-3-il-4-(benzoato de etilo) de la fórmula (IV); después libera benzoato de p-hidroxietilo como alcohol de arilo.

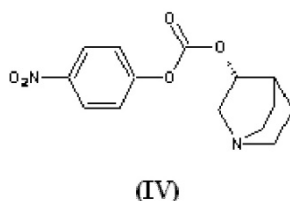
Cuando el compuesto (IIIa) es ácido 4,4'-[carbonilbis(oxi)]dibenzoico de fórmula (III) entonces la etapa (a) da (3R)-1-azabicyclo[2,2,2]oct-3-il-4-(carboxifenil)carbonato de la fórmula (IV); entonces libera ácido p-hidroxibenzoico como alcohol de arilo.

20 Según la invención, se proporciona un nuevo compuesto de carbonato de (3R)-1-azabicyclo[2,2,2]oct-3-il 4-nitrofenilo de fórmula (IV);



Como un intermedio de solifenacina.

Según la invención, se proporciona un proceso para la preparación de un nuevo compuesto, carbonato de (3R)-1-azabicyclo[2,2,2]oct-3-il-4-nitrofenilo de fórmula (IV);

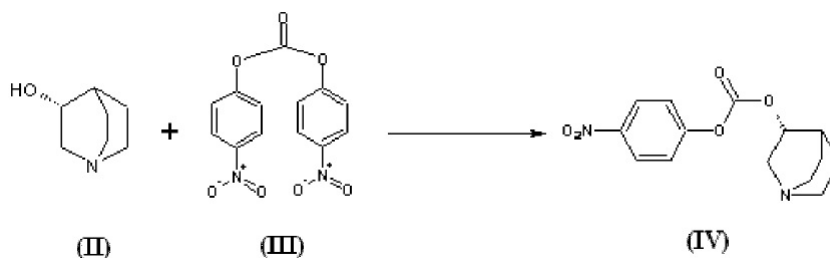


25

Como un intermedio de solifenacina,

El proceso comprende;

a. hacer reaccionar (R)-quinuclidin-3-ol de fórmula (II) y bis(p-nitrofenil)carbonato de fórmula (III) para formar carbonato de (3R)-1-azabicyclo[2,2,2]oct-3-il 4-nitrofenilo de fórmula (IV); y



30

b. aislar el compuesto de la fórmula (IV) de la masa de reacción de la etapa (a).

La etapa (a) comprende hacer reaccionar (R)-quinuclidin-3-ol de fórmula (II) y bis(p-nitrofenil)carbonato de fórmula (III) en un disolvente orgánico y una atmósfera inerte a temperatura de -40 a 100 °C.

La etapa (a) puede llevarse a cabo además en presencia de base adecuada.

Preferiblemente, la etapa (a) se lleva a cabo a temperatura de 0 a 30 °C, más preferiblemente, 25 a 30 °C.

5 Los disolventes orgánicos usados en la reacción anterior de la etapa (a) se selecciona del grupo que consiste en un éter C1-C10, un éter cíclico C5-C8, éster alifático C2-10, amidas alifáticas C2-C8, sulfóxido, aminas cíclicas C5-C8, aminas alifáticas C5-C10, hidrocarburo clorado C1-C8, y mezclas de los mismos; preferiblemente, el disolvente se selecciona de dimetilformamida, N-metilpirrolidona, N,N-dimetilacetamida, dimetilsulfóxido, hidrocarburo clorado, piridina, y mezclas de los mismos; más preferiblemente, el disolvente es dimetilformamida o diclorometano o piridina; lo más preferiblemente el disolvente es diclorometano.

El tiempo de reacción de la etapa (a) es inversamente proporcional a la condición de temperatura usada para llevar a cabo la etapa (a). El tiempo de reacción aumenta con la disminución en temperatura.

15 La etapa (a) de la reacción se monitoriza mediante un método analítico adecuado, por ejemplo por HPLC y/o por TLC y se deja completar la reacción más del 95%, preferiblemente más del 98% que necesita alrededor de 2-3 horas a 25-30 °C.

El aislamiento del compuesto de fórmula (IVa) en la etapa (b) se lleva a cabo

1. separando el alcohol de arilo de la mezcla de reacción obtenida a partir de la etapa (a) destilando el disolvente orgánico al vacío de la masa de reacción de la etapa (a) para obtener un residuo, añadiendo agua al residuo, ajustando el pH de la mezcla resultante a 1 o 2 usando un ácido, preferiblemente ácido clorhídrico; extrayendo la masa de reacción con un disolvente orgánico inmiscible en agua para separar el nitro-fenol;

2. aislando el compuesto de fórmula (IVa) extrayendo la fase acuosa obtenida a partir de la etapa (1) con un disolvente orgánico inmiscible en agua para separar el compuesto de fórmula (IVa), diluyendo la fase orgánica que comprende el compuesto de fórmula (IVa) con agua, ajustando el pH de la mezcla resultante a 9 a 13, preferiblemente entre 9 a 10 usando base, separando la fase orgánica, lavando la fase orgánica con agua, y después se concentra para proporcionar el compuesto de Fórmula (IVa) como un jarabe.

Cuando el compuesto (IIIa) es bis(p-nitrofenil)carbonato entonces la etapa (a) da carbonato de (3R)-1-azabicyclo[2,2,2]oct-3-il-4-nitrofenilo de la fórmula (IVa); después libera p-nitrofenol como alcohol de arilo.

30 De forma similar, cuando el compuesto (IIIa) es bis(p-nitrofenil)carbonato de fórmula (III) entonces la etapa (a) da carbonato de (3R)-1-azabicyclo[2,2,2]oct-3-il-4-nitrofenilo de la fórmula (IV); entonces la etapa b libera p-nitrofenol como alcohol de arilo.

De forma similar, cuando el compuesto (IIIa) es bis[4-(trifluorometil)fenil]carbonato de fórmula (III) entonces la etapa (a) da carbonato de (3R)-1-azabicyclo[2,2,2]oct-3-il-4-(4-(trifluorometil)fenilo) de la fórmula (IV); después libera p-trifluorometilfenol como alcohol de arilo.

35 Cuando el compuesto (IIIa) es bis(4-cianofenil)carbonato de fórmula (III) entonces la etapa (a) da carbonato de (3R)-1-azabicyclo[2,2,2]oct-3-il-4-cianofenilo de la fórmula (IV); después libera p-cianofenol como alcohol de arilo.

Cuando el compuesto (IIIa) es 4,4'-[carbonilbis(oxi)]dibenzoato de dietilo de fórmula (III) entonces la etapa (a) da carbonato de (3R)-1-azabicyclo[2,2,2]oct-3-il-4-(benzoato de etilo) de la fórmula (IV); entonces libera benzoato de p-hidroxietilo como alcohol de arilo.

40 Cuando el compuesto (IIIa) es ácido 4,4'-[carbonilbis(oxi)]dibenzoico de fórmula (III) entonces la etapa (a) da (3R)-1-azabicyclo[2,2,2]oct-3-il-4-(carboxifenil)carbonato de la fórmula (IV); entonces libera el ácido p-hidroxibenzoico como alcohol de arilo.

El aislamiento del compuesto de fórmula (IV) en la etapa (b) se lleva a cabo

45 1. separando el nitrofenol de la mezcla de reacción obtenida a partir de la etapa (a) destilando el disolvente orgánico al vacío de la masa de reacción de la etapa (a) para obtener el residuo, añadiendo agua al residuo, ajustando el pH de la mezcla resultante a 1 a 2 usando un ácido, preferiblemente ácido clorhídrico; extrayendo la masa de reacción con un disolvente orgánico inmiscible en agua para separar el nitrofenol;

50 2. aislando el compuesto de fórmula (IV) extrayendo la fase acuosa obtenida de la etapa (1) con un disolvente orgánico inmiscible en agua para separar el compuesto de fórmula (IV), diluyendo la fase orgánica que comprende el compuesto de fórmula (IV) con agua, ajustando el pH de la mezcla resultante a 9 a 13, preferiblemente entre 9 a 10 usando base, separando la fase orgánica, lavando la capa orgánica con agua, y después se concentra para dar el compuesto de Fórmula (IV) como un jarabe.

5 El disolvente orgánico usado para la separación de alcohol de arilo como p-nitrofenol, p-trifluorometilfenol, p-cianofenol, benzoato de p-hidroxietilo, ácido p-hidroxibenzoico, etc. se selecciona de ésteres tales como acetato de etilo, acetato de isopropilo, acetato de isobutilo y similares; éteres tales como dietiléter, diisopropiléter, metil-*terc*-butiléter y similares; hidrocarburos tales como tolueno, xileno, heptano, pentano, ciclohexano y similares; y mezclas de los mismos; preferiblemente, dicho disolvente se selecciona de éteres tal como diisopropiléter.

El proceso comprende además destilar el disolvente de la fase etérica que comprende alcohol de arilo tal como p-nitrofenol, p-trifluorometilfenol, p-cianofenol, benzoato de p-hidroxietilo, ácido p-hidroxibenzoico, etc. obtenidos de la etapa (a) para aislar el correspondiente alcohol de arilo.

10 El disolvente orgánico usado para la extracción del compuesto de fórmula (IVa)/fórmula (IV) se selecciona de ésteres tales como acetato de etilo, acetato de isopropilo, acetato de isobutilo y similares; éteres tales como dietiléter, diisopropiléter, metil-*terc*-butiléter y similares; hidrocarburos tales como tolueno, xileno, heptano, pentano, ciclohexano y similares; hidrocarburos clorados tal como diclorometano, dicloroetano, cloroformo, y similares, y mezclas de los mismos; preferiblemente, dicho disolvente se selecciona de hidrocarburos clorados tal como diclorometano.

15 La base usada para ajustar el pH se selecciona de hidróxido sódico, hidróxido de potasio, carbonato sódico, carbonato de potasio, hidróxido de amonio y similares, más preferiblemente la base usada para el ajuste de pH es hidróxido de amonio.

El intermedio aislado (IVa) o compuesto de fórmula (IV) de la etapa (a) se usa para la preparación de solifenacina de fórmula (I).

20 Por consiguiente el nuevo método de la invención proporciona el método para la preparación de solifenacina y/o sus sales por lo que el rendimiento de solifenacina y su sal de succinato obtenida es 81% y 76,1% respectivamente en menos tiempo sin sacrificar la pureza de al menos 99,7% y al menos 99,95% respectivamente haciendo así el proceso eficiente. Al mismo tiempo, la pureza quiral de la sal de succinato de solifenacina de la fórmula (VI) se alcanza como al menos 99,95% respectivamente. El nuevo método elimina la cromatografía de columna y reduce el tiempo de reacción. El proceso de la reacción es sencillo en comparación con la técnica anterior. Este método también evita reactivos peligrosos y costosos. Por consiguiente el proceso es sencillo y rentable. El método de la invención  
25 proporciona nitrofenol como un subproducto que es fácilmente separable de la mezcla de reacción por destilación al vacío y que da beneficios admonitorios.

El siguiente ejemplo experimental es ilustrativo de la invención pero no limitante del alcance de la misma.

#### Ejemplo 1

30 Preparación de succinato de solifenacina de fórmula (VI);

A una disolución agitada de (3R)-quinuclidin-3-ol (25 g) en dimetilformamida (175 ml) se añadió bis-(4-dinitrofenil)carbonato (83,83 g) con agitación a 25-30 °C en atmósfera de nitrógeno. La masa de reacción se agitó a 25-30 °C durante 2-3 horas. Tras completar esta reacción por HPLC, se añadió (1S)-1-fenil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina (41,0 g) a la disolución de reacción coloreada en marrón resultante y se agitó adicionalmente a  
35 25-30 °C durante 3-4 h. Después de completarse la reacción (monitorizada por HPLC), la disolución de reacción se diluyó con agua (250 ml) y el pH de la disolución se ajustó a 1-2 usando ácido clorhídrico concentrado. La disolución de reacción resultante se extrajo con diisopropiléter (300 ml X 2) para separar el nitrofenol.

La fase acuosa se extrajo entonces con diclorometano (300 ml) y la fase de diclorometano se separó y se diluyó con 200 ml de agua. El pH de la mezcla bifásica se ajustó a 9-10 con hidróxido de amonio y la fase orgánica se separó, se lavó con agua (200 ml X 2) y se concentró al vacío para dar 57,0 g (79%) de compuesto I como un jarabe que tiene pureza HPLC de 98,8% y pureza quiral de 99,9%: el compuesto (I) se disolvió adicionalmente en acetona (400 ml) y se puso en contacto con ácido succínico (18,58 g) a 25-30 °C y se agitó durante 30 min. El sólido precipitado se filtró, se lavó con acetona (57 ml) y se secó al vacío para proporcionar 53,0 g de succinato de solifenacina de fórmula (VI) como un sólido blanco cristalino; pureza de HPLC de 99,93%; pureza quiral: 99,98%;

45 La fase etérica que comprende nitrofenol se sometió a destilación al vacío para recuperar el diisopropiléter y el nitrofenol.

#### Ejemplo 2

Preparación de succinato de solifenacina de fórmula (VI):

50 A una disolución agitada de (3R)-quinuclidin-3-ol (5 g) en piridina seca (30 ml) se añadió bis-(4-dinitrofenil)carbonato (17,5 g) con agitación a 25-30 °C en atmósfera de nitrógeno. La masa de reacción se agitó a 25-30 °C durante 2-3 horas. Tras completar la reacción por HPLC, (1S)-1-fenil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina (7,5 g) se añadió a la disolución de reacción coloreada en marrón resultante y se agitó adicionalmente a 25-30 °C durante 3-4 h. Después de completar la reacción (monitorizada por HPLC), la disolución de reacción se diluyó con agua (100 ml) y el pH de la disolución se



ajustó a 1-2 usando ácido clorhídrico concentrado. La disolución de reacción resultante se extrajo con diisopropiléter (60 ml X 2) para separar el nitrofenol.

La fase acuosa se extrajo entonces con diclorometano (60 ml), y la fase de diclorometano se separó y se diluyó con 40 ml de agua. El pH de la mezcla bifásica se ajustó a 9-10 con hidróxido de amonio y la fase orgánica se separó, se lavó con agua (40 ml X 2), y se concentró al vacío para dar 10,0 g (70,8%) de solifenacina de fórmula (I) como un jarabe que tiene pureza de HPLC de 97,9% y pureza quiral de 99,96%: el compuesto (I) se disolvió adicionalmente en acetona (70 ml) y se puso en contacto con ácido succínico (3,25 g) a 25-30 °C y se agitó durante 30 min. El sólido precipitado se filtró, se lavó con acetona (10 ml) y se secó al vacío para proporcionar 8,5,0 g de succinato de solifenacina de fórmula (VI) como un sólido blanco cristalino; pureza de HPLC de 99,78%; pureza quiral: 99,96%.

#### 10 Ejemplo 3

Preparación de succinato de solifenacina de fórmula (VI):

(3R)-quinuclidin-3-ol (1,0 g) se disolvió en tetrahidrofurano (15 ml) de piridina seca (1,0 ml) con agitación. Se añadió bis-(4-dinitrofenil)carbonato (3,82 g) a la disolución anterior a 25-30 °C. Después de completar la reacción, se añadió (1S)-1-fenil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina (1,5 g) a la disolución de reacción marrón resultante y después se agitó hasta completarse la reacción. Tras completarse la reacción, la disolución de reacción se diluyó con agua (20 ml) y el pH de la disolución se ajustó a 1-2 usando ácido clorhídrico concentrado. La disolución resultante se extrajo con diisopropiléter (12,0 ml X 2) para separar el nitrofenol.

La fase acuosa se separó y se extrajo adicionalmente con diclorometano (12 ml X 2). La fase de diclorometano se diluyó con agua (8 ml) y el pH de la mezcla resultante se ajustó a 9-10 usando disolución de hidróxido de amonio. La fase acuosa se separó de la fase orgánica, se lavó con agua (8 ml x 2) y se concentró para proporcionar 1,5 g (53,5%) de solifenacina de Fórmula (I) que tenía pureza de HPLC de 96,47%; pureza quiral de 99,10%; el compuesto (I) se disolvió en acetona (10,5 ml) y se trató con 0,48 g de ácido succínico a 25-30 °C, y se agitó durante 30 minutos. El sólido precipitado se filtró, se lavó con 1,0 ml de acetona, y el sólido se secó al vacío proporcionando 1,4 g de compuesto VI que tenía pureza de HPLC de 99,86%; pureza quiral: 99,93%.

#### 25 Ejemplo 4

Preparación de carbonato de (3R)-1-azabicyclo[2,2,2]oct-3-il 4-nitrofenilo de fórmula (IV):

A una disolución agitada de (3R)-quinuclidin-3-ol (1,0 g) en diclorometano (10 ml) se añadió bis-(4-dinitrofenil)carbonato (2,87 g) a 25-30 °C y la disolución marrón resultante se agitó a temperatura ambiente hasta completarse la reacción por HPLC. Se destiló el diclorometano para obtener el residuo que se diluyó con agua (10 ml) y se añadió ácido clorhídrico concentrado hasta que el pH de la mezcla es 1 a 2. La disolución ácida se extrajo con diisopropiléter (10 ml X 2) para separar el nitrofenol.

La fase acuosa se extrajo entonces con diclorometano (20 ml) para separar el compuesto de fórmula (IV). La fase de diclorometano que comprende el compuesto de fórmula (IV) se mezcló adicionalmente con agua (10 ml) y el pH se ajustó a 9-10 con hidróxido de amonio. La fase orgánica se separó entonces, se lavó con agua, se secó sobre sulfato sódico y se concentró al vacío para dar carbonato de (3R)-1-azabicyclo[2,2,2]oct-3-il 4-nitrofenilo de fórmula (IV) como un jarabe con alrededor de 46% de rendimiento (1,07 g); pureza de HPLC: 87,27% por HPLC.

#### Ejemplo 5

Preparación de succinato de solifenacina de fórmula (VI)

A una disolución agitada de carbonato de (3R)-1-azabicyclo[2,2,2]oct-3-il 4-nitrofenilo (1,0 g) de fórmula (IV) obtenida como para el ejemplo 4 en piridina (5 ml), se añadió (1S)-1-fenil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina (0,78 g) y la disolución marrón resultante se agitó durante 6 h. Después de completarse la reacción el disolvente se destiló y el residuo obtenido se diluyó con 10 ml de agua, el pH de la disolución resultante se ajustó a 1-2 usando el ácido clorhídrico concentrado y se extrajo con di-isopropiléter (10 ml X 2) para separar el nitrofenol.

La fase acuosa se separó y se extrajo adicionalmente con diclorometano (20 ml) y la fase de diclorometano obtenida se mezcló con agua (10 ml) y el pH de la mezcla resultante se ajustó a 9-10 usando hidróxido de amonio. Las fases se separaron, la fase orgánica se lavó con agua, se secó sobre sulfato sódico, y se concentró al vacío para proporcionar el 1,07 g (89,43%) de compuesto de solifenacina de fórmula (I) que tenía pureza de HPLC de 97,08% de pureza.

#### Ejemplo 6

Preparación de succinato de solifenacina de fórmula (VI).

A una disolución agitada de (3R)-quinuclidin-3-ol (Fórmula II, 100 g) en dimetilformamida (400 ml), se añadió bis-(4-dinitrofenil)carbonato (Fórmula III, 285,04 g) con agitación a 25-30 °C en atmósfera de nitrógeno. La masa de reacción se agitó a 25-30 °C durante 2-3 horas. Después de completarse la reacción que se monitorizó por TLC, se añadió

(1S)-1-fenil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina (Fórmula V, 171,44 g) a la disolución de reacción coloreada de marrón resultante. La mezcla de reacción se agitó adicionalmente a 25-30 °C durante 3-4 h. Después de completarse la reacción (por HPLC), la disolución de reacción se diluyó con agua (1000 ml) y el pH de la disolución se ajustó a 1-2 usando ácido clorhídrico concentrado. La disolución de reacción resultante se extrajo con diisopropiléter (1000 ml X 2) para separar el nitrofenol. La fase acuosa se mezcló entonces con diclorometano (1000 ml), el contenido se agitó, y la fase de diclorometano se separó. La fase acuosa se extrajo de nuevo con diclorometano (1000 ml). El diclorometano combinado se destiló completamente para obtener el residuo. El residuo se disolvió en agua (1000 ml) y se añadió tolueno (1000 ml) y el pH de la mezcla bifásica se ajustó a 9-10 con hidróxido de amonio. La mezcla se agitó y la fase de tolueno se separó y la fase acuosa se extrajo de nuevo con tolueno (1000 ml). La fase de tolueno combinada se lavó con agua (1000 ml) seguido por disolución de hidróxido sódico al 0,5% (1000 ml X 2) y se lavó adicionalmente con agua (1000 ml). La fase de tolueno se destiló completamente para obtener el residuo que se disolvió adicionalmente en acetona (800 ml) y tolueno (1080 ml). La disolución se trató con ácido succínico (88,0 g) y la mezcla obtenida se calentó a 55-60 °C durante 30 min. La mezcla se enfrió adicionalmente a 10-15 °C, se mantuvo durante 60 min y se filtró. El producto se secó para proporcionar succinato de solifenacina (Fórmula VI) como sólido blanco cristalino. Rendimiento del compuesto VI 270 g. Pureza de HPLC: 99,85%; Pureza quiral: 99,99%.

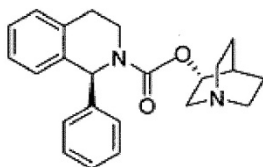
#### Ejemplo 7

Proceso de purificación para succinato de solifenacina:

El material húmedo obtenido a partir del ejemplo 6 se purificó para mejorar la pureza quiral y química. El material húmedo (270 g) se disolvió en una mezcla de agua (700 ml) y tolueno (700 ml) y se agitó durante 15 min. El pH de mezcla resultante se ajustó a 9-10 usando amoniaco acuoso, se agitó durante 15-20 min y se separó la fase orgánica y la acuosa. La fase acuosa se extrajo de nuevo con tolueno (700 ml) y se combinó con la fase orgánica separada. La fase orgánica combinada se lavó con agua (700 ml x 2) y se destiló completamente para obtener el residuo espeso. El residuo se disolvió en acetona (1600 ml), se decoloró con carbón activo, y se trató con ácido succínico (75,0 g). Los contenidos se calentaron a 55-60 °C durante 30 min, se enfriaron a 10-15 °C, y se mantuvieron durante 60 min. El sólido cristalino obtenido se filtró, y se secó al vacío (650-700 mm/Hg para proporcionar succinato de solifenacina (Fórmula VI) como sólido blanco cristalino. Rendimiento: 250 g (66,6%); pureza de HPLC: 99,95% y pureza quiral: 100,0%.

REIVINDICACIONES

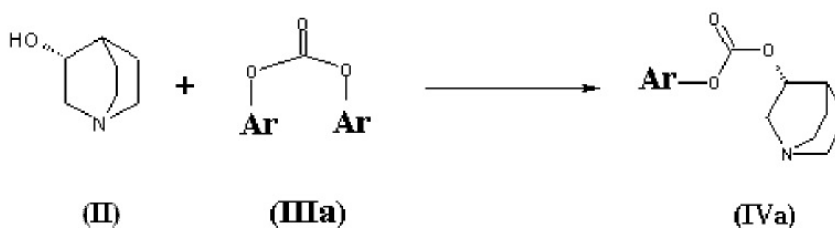
1. Un método para la preparación de carboxilato de (1S)-(3R)-1-azabicyclo[2,2,2]oct-3-il-3,4-dihidro-1-fenil-2(1H)-isoquinolina (solifenacina), de la fórmula (I) y o sus sales farmacéuticamente aceptables:



Fórmula I

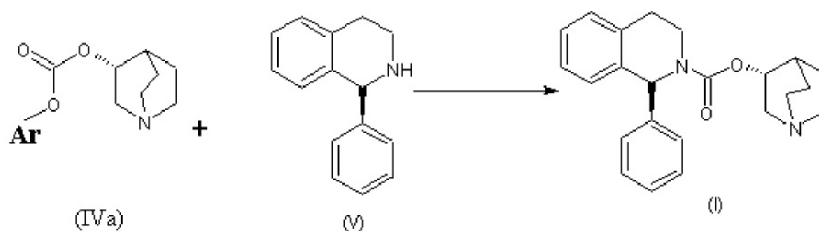
5 comprendiendo dicho método:

a. hacer reaccionar (R)-quinuclidin-3-ol de fórmula (II) y bis(aril)carbonato de la fórmula (IIIa), para formar carbonato de (3R)-1-azabicyclo[2,2,2]oct-3-il-4-arilo de la fórmula (IVa):

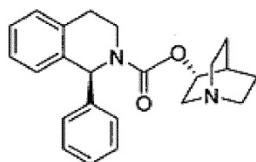


10 en donde Ar puede ser fenilo sustituido seleccionado de p-nitrofenilo, 4-(trifluorometil)fenilo, 4-cianofenilo, benzoato de etilo o ácido benzoico; y

b. tratar la mezcla de reacción que comprende carbonato de (3R)-1-azabicyclo[2,2,2]oct-3-il-4-arilo de la fórmula (IVa) obtenida a partir de la etapa (a), con (1S)-1-fenil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina de fórmula (V), para obtener carboxilato de (1S)-(3R)-1-azabicyclo[2,2,2]oct-3-il-3,4-dihidro-1-fenil-2(1H)-isoquinolina (solifenacina) de la fórmula (I)



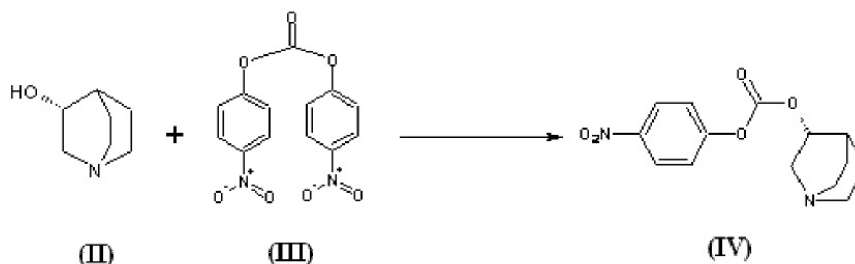
15 2. El método según la reivindicación 1, en donde dicho método de preparación de carboxilato de (1S)-(3R)-1-azabicyclo[2,2,2]oct-3-il-3,4-dihidro-1-fenil-2(1H)-isoquinolina (solifenacina), de fórmula (I) y/o sus sales farmacéuticamente aceptables



Fórmula I

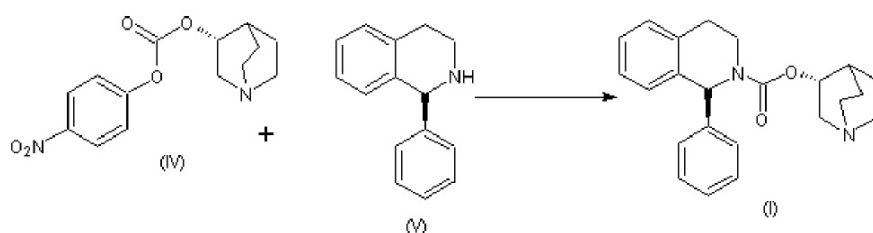
20 comprendiendo dicho método

a. hacer reaccionar (R)-quinuclidin-3-ol de fórmula (II) y bis(p-nitrofenil)carbonato de fórmula (III), para formar carbonato de (3R)-1-azabicyclo[2,2,2]oct-3-il-4-nitrofenilo de fórmula (IV);



y

- 5 b. tratar la mezcla de reacción que comprende carbonato de (3R)-1-azabicyclo[2,2,2]oct-3-il-4-nitrofenilo de la fórmula (IV) obtenido a partir de la etapa (a), con (1S)-1-fenil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina de fórmula (V), para obtener carboxilato de (1S)-(3R)-1-azabicyclo[2,2,2]oct-3-il-3,4-dihidro-1-fenil-2(1H)-isoquinolina (Solifenacina) de fórmula (I).



3. El método según la reivindicación 1, en donde puede aislarse el carbonato de (3R)-1-azabicyclo[2,2,2]oct-3-il-4-arilo de la fórmula (IVa), obtenido en la etapa (a).
- 10 4. El método según la reivindicación 2, en donde puede aislarse el carbonato de (3R)-1-azabicyclo[2,2,2]oct-3-il-4-nitrofenilo de la fórmula (IV) obtenido en la etapa (a).
5. El método según la reivindicación 1 o 2, en donde la etapa (a) se lleva a cabo en un disolvente orgánico seleccionado del grupo que consiste en un éter C1-C10, a éter cíclico C5-C8, éster alifático C2-10, amidas alifáticas C2-C8, sulfóxido, aminas cíclicas C5-C8, aminas alifáticas C5-C10, hidrocarburo clorado C1-C8 y mezclas de los mismos en una atmósfera inerte a temperatura de -40 a 100 °C, o en donde la etapa (b) se lleva a cabo en un disolvente orgánico y en una atmósfera inerte a temperatura de -20 a 50 °C.
- 15 6. El método según la reivindicación 5, en donde la etapa (a) y la etapa (b) se llevan a cabo a temperatura de 0 a 30 °C.
7. El métodos según la reivindicación 1, en donde el aislamiento de carbonato de (3R)-1-azabicyclo[2,2,2]oct-3-il-4-arilo de fórmula (IVa) de la mezcla de reacción se lleva a cabo:

- 20 1. separando el alcohol de arilo, procedente de la mezcla de reacción obtenida de la etapa (a) destilando el disolvente orgánico al vacío procedente de la masa de reacción de la etapa (a) para obtener un residuo, añadiendo agua al residuo, ajustando el pH de la mezcla resultante a 1 a 2 usando ácido clorhídrico, extrayendo la masa de reacción con un disolvente orgánico inmisible en agua para separar el alcohol de arilo;
- 25 2. aislando el compuesto de fórmula (IVa) extrayendo la fase acuosa obtenida a partir de la etapa (1) con un disolvente orgánico inmisible en agua para separar el compuesto de fórmula (IVa), diluyendo la fase orgánica que comprende el compuesto de fórmula (IVa) con agua, ajustando el pH de la mezcla resultante a 9 a 13, usando base, separando la fase orgánica, lavando con agua y concentrando para proporcionar el compuesto de Fórmula (IVa) como un jarabe,

30 en donde el disolvente orgánico usado en la separación de alcohol de arilo se selecciona a partir de ésteres que incluyen aunque no están limitados a acetato de etilo, acetato de isopropilo y acetato de isobutilo; éteres seleccionados del grupo que consiste en dietiléter, diisopropiléter y metil-*tert*-butiléter, hidrocarburos seleccionados del grupo que consiste en tolueno, xileno, heptano, pentano o ciclohexano; y mezclas de los mismos;

35 en donde el disolvente orgánico usado para la extracción del compuesto de fórmula (IVa) se selecciona de ésteres elegidos a partir de acetato de etilo, acetato de isopropilo o acetato de isobutilo; éteres elegidos de dietiléter, diisopropiléter y metil-*tert*-butiléter; hidrocarburos elegidos a partir de tolueno, xileno, heptano, pentano y ciclohexano; hidrocarburos clorados elegidos de diclorometano, dicloroetano o cloroformo, y mezclas de los mismos.

8. El método según la reivindicación 2, en donde el aislamiento de carbonato de (3R)-1-azabicyclo[2,2,2]oct-3-il-4-nitrofenilo de fórmula (IV) de la mezcla de reacción se lleva a cabo:

1. separando el alcohol de arilo, de la mezcla de reacción obtenida de la etapa (a) destilando el disolvente orgánico al vacío de la masa de reacción de la etapa (a) para obtener el residuo, añadiendo agua al residuo, ajustando el pH de la mezcla resultante a 1 a 2 usando ácido clorhídrico, extrayendo la masa de reacción con un disolvente orgánico inmiscible en agua para separar el alcohol de arilo;

5 2. aislando el compuesto de fórmula (IV) extrayendo la fase acuosa obtenida de la etapa (1) con un disolvente orgánico inmiscible en agua para separar el compuesto de fórmula (IV), diluyendo la fase orgánica que comprende el compuesto de fórmula (IV) con agua, ajustando el pH de la mezcla resultante a 9 a 13, usando base, separando la fase orgánica, lavando con agua, y concentrando para proporcionar el compuesto de fórmula (IV) como un jarabe,

10 en donde el disolvente orgánico usado en la separación de alcohol de arilo se selecciona de ésteres que incluyen aunque no están limitados a acetato de etilo, acetato de isopropilo, y acetato de isobutilo; éteres seleccionados del grupo que consiste en dietiléter, diisopropiléter, y metil-*terc*-butiléter; hidrocarburos seleccionados del grupo que consisten en tolueno, xileno, heptano, pentano o ciclohexano; y mezclas de los mismos;

15 en donde el disolvente orgánico usado para la extracción del compuesto de fórmula (IV) se selecciona de ésteres elegidos de acetato de etilo, acetato de isopropilo o acetato de isobutilo; éteres elegidos de dietiléter, diisopropiléter y metil-*terc*-butiléter; hidrocarburos elegidos de tolueno, xileno, heptano, pentano y ciclohexano; hidrocarburos clorados elegidos de diclorometano, dicloroetano o cloroformo, y mezclas de los mismos.

9. El método según la reivindicación 1 o 2 comprende además el aislamiento de carboxilato de (1S)-(3R)-1-azabicyclo[2,2,2]oct-3-il-3,4-dihidro-1-fenil-2(1H)-isoquinolina (solifenacina) de fórmula (I):

20 1. separando alcohol de arilo de la masa de reacción obtenida a partir de la etapa (b), añadiendo agua a la masa de reacción obtenida de la etapa (b) seguido por el ajuste de pH a 1-2 usando ácido que incluye pero no está limitado a ácido clorhídrico, añadiendo disolvente orgánico inmiscible en agua a la masa de reacción seguido por mezcla de la masa de reacción, separando la fase orgánica inmiscible en agua que comprende alcohol de arilo y fase acuosa que comprende sal de hidrocloreto de carboxilato de (1S)-(3R)-1-azabicyclo[2,2,2]oct-3-il-3,4-dihidro-1-fenil-2(1H)-isoquinolina (solifenacina) de fórmula (I); y

25 2. aislando el carboxilato de (1S)-(3R)-1-azabicyclo[2,2,2]oct-3-il-3,4-dihidro-1-fenil-2(1H)-isoquinolina (solifenacina) de fórmula (I); extrayendo la sal de hidrocloreto del compuesto de fórmula (I) en un disolvente orgánico inmiscible en agua de la fase acuosa obtenida de la etapa (1) mencionada anteriormente, añadiendo agua a la fase orgánica o destilando el disolvente de la fase orgánica para obtener un residuo, disolviendo el residuo en una mezcla de agua y un disolvente orgánico inmiscible en agua; seguido por el ajuste del pH de la disolución a 9 a 13, añadiendo la base seguida por la separación de la fase orgánica que comprende el compuesto carboxilato de (1S)-(3R)-1-azabicyclo[2,2,2]oct-3-il-3,4-dihidro-1-fenil-2(1H) isoquinolina (solifenacina) de fórmula (I); lavando la fase orgánica con agua; opcionalmente seguido con disolución de 0,5% de hidróxido sódico y concentrando la fase orgánica para proporcionar el compuesto de la fórmula (I) como jarabe/aceite,

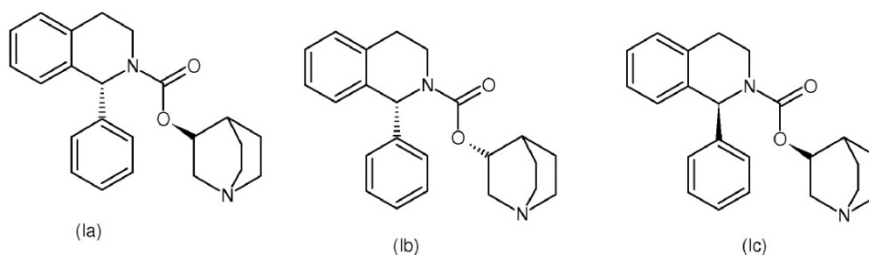
30 en donde el disolvente orgánico usado en la separación de alcohol de arilo seleccionado de ésteres elegidos de acetato de etilo, acetato de isopropilo o acetato de isobutilo; éteres elegidos de dietiléter, diisopropiléter, o metil-*terc*-butiléter; hidrocarburos elegidos de tolueno, xileno, heptano, pentano o ciclohexano, y mezclas de los mismos.

35 10. El método según la reivindicación 9, en donde el disolvente orgánico inmiscible en agua usado para la extracción de solifenacina base en la etapa (2) mientras se ajusta el pH se selecciona de, ésteres elegidos de acetato de etilo, acetato de isopropilo o acetato de isobutilo; éteres elegidos de dietiléter, diisopropiléter o metil-*terc*-butiléter; hidrocarburos elegidos de tolueno, xileno, heptano, pentano o ciclohexano; hidrocarburos clorados elegidos de diclorometano, dicloroetano y cloroformo, y mezclas de los mismos.

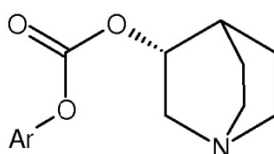
40 11. El método según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el compuesto (IIIa) se selecciona de, bis(p-nitrofenil)carbonato, bis[4-(trifluorometil)fenil]carbonato, bis(4-cianofenil)carbonato, 4,4'-[carbonilbis(oxi)]dibenzoato de dietilo y ácido 4,4'-[carbonilbis(oxi)]dibenzoico, y/o el compuesto (IVa) obtenido es carbonato de (3R)-1-azabicyclo[2,2,2]oct-3-il 4-fenilo, carbonato de (3R)-1-azabicyclo[2,2,2]oct-3-il 4-nitrofenilo, carbonato de (3R)-1-azabicyclo[2,2,2]oct-3-il 4-(trifluorometil)fenilo, carbonato de (3R)-azabicyclo[2,2,2]oct-3-il 4-cianofenilo, carbonato de benzoato de (3R)-1-azabicyclo[2,2,2]oct-3-il 4-etilo o carbonato de ácido (3R)-1-azabicyclo[2,2,2]oct-3-il 4-benzoico.

45 12. El método según cualquiera de las reivindicaciones 7 a 9, en donde el alcohol de arilo es, p-nitrofenol, p-trifluorometilfenol, p-cianofenol, benzoato de p-hidroxietilo, o ácido p-hidroxibenzoico.

50 13. El método según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde (R)-, (S)- y (RS)-quinuclidin-3-ol de fórmula (II) y (R)-, (S)- y (RS)-1-fenil-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolina de fórmula (V) usada en el método como se reivindica da carboxilato de (1S,3R)-1-azabicyclo[2,2,2]oct-3-il-3,4-dihidro-1-fenil-2(1H)-isoquinolina de fórmula (I), carboxilato de (1R, 3S)-1-azabicyclo[2,2,2]oct-3-il-3,4-dihidro-1-fenil-2(1H)-isoquinolina de fórmula (Ia), carboxilato de (1R, 3R)-1-azabicyclo[2,2,2]oct-3-il-3,4-dihidro-1-fenil-2(1H)-isoquinolina de fórmula (Ib), carboxilato de (1S,3S)-1-azabicyclo[2,2,2]oct-3-il-3,4-dihidro-1-fenil-2(1H)-isoquinolina de fórmula (Ic):



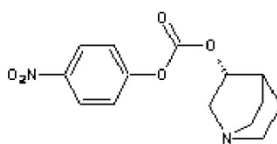
14. Un compuesto carbonato de (3R)-1-azabicyclo[2,2,2]oct-3-il 4-arilo de fórmula (IVa):



Fórmula-IVa

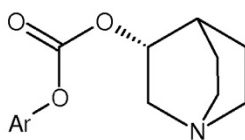
5 en donde Ar es fenilo sustituido seleccionado de p-nitrofenilo, 4-(trifluorometil)fenilo, 4-cianofenilo, benzoato de etilo o ácido benzoico.

15. Un compuesto según la reivindicación 14 en donde el compuesto carbonato de (3R)-1-azabicyclo[2,2,2]oct-3-il 4-nitrofenilo de fórmula (IV):



(IV)

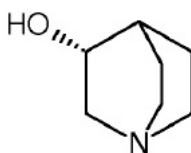
16. Un proceso para la preparación de carbonato de (3R)-1-azabicyclo[2,2,2]oct-3-il 4-arilo de fórmula (IVa):



Fórmula-IVa

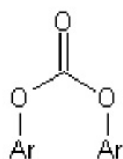
10 en donde Ar: fenilo sustituido seleccionado de p-nitrofenilo, 4-(trifluorometil)fenilo, 4-cianofenilo, benzoato de etilo, ácido benzoico, que comprende las siguientes etapas:

a. hacer reaccionar (R)-quinuclidin-3-ol de fórmula (II);



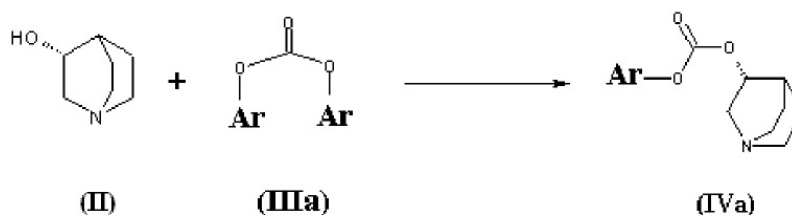
Fórmula-II

15 y bis(aril)carbonato de fórmula (IIIa)



Fórmula-IIIa

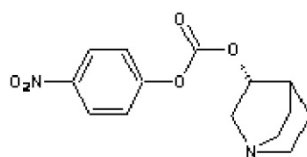
en donde Ar es fenilo sustituido, para formar carbonato de (3R)-1-azabicyclo[2,2,2]oct-3-il 4-arilo de fórmula (IVa):



y

- 5 b. aislar el compuesto de la fórmula (IVa) de la masa de reacción de la etapa (a).

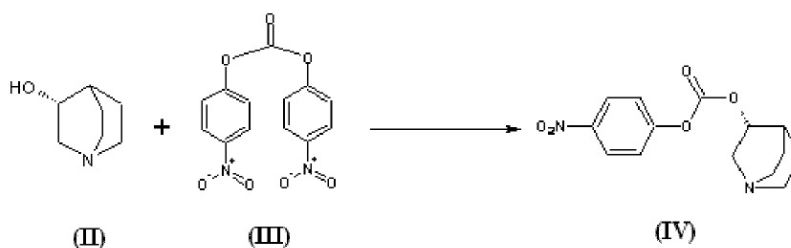
17. El proceso según la reivindicación 16 para la preparación de carbonato de (3R)-1-azabicyclo[2,2,2]oct-3-il 4-nitrofenilo, de fórmula (IV):



(IV)

que comprende las siguientes etapas:

- 10 a. hacer reaccionar (R)-quinuclidin-3-ol de fórmula (II) con bis(p-nitrofenil)carbonato de fórmula (III) para formar carbonato de (3R)-1-azabicyclo[2,2,2]oct-3-il 4-nitrofenilo de fórmula (IV):



y

- b. aislar el compuesto de la fórmula (IV) de la masa de reacción de la etapa (a).

- 15 18. El proceso según la reivindicación 16 para el aislamiento de (Iva) de la masa de reacción de la etapa (a) que comprende:

1. separar el alcohol de arilo, de la mezcla de reacción obtenida de la etapa (a) destilando el disolvente orgánico al vacío de la masa de reacción de la etapa (a) para obtener un residuo, añadir agua al residuo, ajustar el pH de la mezcla resultante a 1 a 2 usando un ácido, preferiblemente ácido clorhídrico; extraer la masa de reacción con un disolvente orgánico inmiscible en agua para separar el alcohol de arilo, específicamente nitrofenol; y

20 2. aislar el compuesto de fórmula (IVa) extrayendo la fase acuosa obtenida de la etapa (1) con un disolvente orgánico inmiscible en agua para separar el compuesto de fórmula (IVa), diluir la fase orgánica que comprende el compuesto de fórmula (IVa) con agua, ajustar el pH de la mezcla resultante a 9 a 13, separar la fase orgánica, lavada con agua y después concentrada para proporcionar el compuesto de fórmula (IVa) como un jarabe.

19. El proceso según la reivindicación 17 para el aislamiento de (IV) de la masa de reacción de la etapa (a) que comprende
- 5 1. separar el alcohol de arilo, de la mezcla de reacción obtenida de la etapa (a) destilando el disolvente orgánico al vacío de la masa de reacción de la etapa (a) para obtener un residuo, añadir agua al residuo, ajustar el pH de la mezcla resultante a 1 a 2 usando un ácido, preferiblemente ácido clorhídrico; extraer la masa de reacción con un disolvente orgánico inmiscible en agua para separar el alcohol de arilo, específicamente nitrofenol; y
  - 10 2. aislar el compuesto de fórmula (IV) extrayendo la fase acuosa obtenida de la etapa (1) con un disolvente orgánico inmiscible en agua para separar el compuesto de fórmula (IV), diluir la fase orgánica que comprende el compuesto de fórmula (IV) con agua, ajustar el pH de la mezcla resultante a 9 a 13, separar la fase orgánica, lavada con agua, y después concentrada para proporcionar el compuesto de fórmula (IV) como un jarabe.
20. El proceso según la reivindicación 18 o 19, en donde la etapa (a) se realiza en un disolvente orgánico y en una atmósfera inerte a temperatura de -40 a 100 °C, en donde el disolvente orgánico se selecciona de un grupo que consisten en un éter C1-C10, un éter cíclico C5-C8, éster alifático C2-10, amidas alifáticas C2-C8, sulfóxido, aminas cíclicas C5-C8, aminas alifáticas C5-C10, hidrocarburo clorado C1-C8, y mezclas de los mismos.
- 15 21. El proceso según la reivindicación 20, en donde dicho disolvente se selecciona de dimetilformamida, N-metilpirrolidona, N,N-dimetilacetamida, dimetilsulfóxido, hidrocarburo clorado, piridina y mezclas de los mismos.
- 20 22. El proceso según cualquiera de las reivindicaciones 18 a 20, en donde el disolvente orgánico usado en la separación de alcohol de arilo tal como fenol, p-nitrofenol, p-trifluorometilfenol, p-cianofenol, benzoato de p-hidroxietilo, o ácido p-hidroxibenzoico se selecciona de ésteres que consisten en acetato de etilo, acetato de isopropilo y acetato de isobutilo; éteres que consisten en dietiléter, diisopropiléter, y metil-terc-butiléter; hidrocarburos que consisten en tolueno, xileno, heptano, pentano y ciclohexano; y mezclas de los mismos.
- 25 23. El proceso según cualquiera de las reivindicaciones 18 a 20 comprende además destilar el disolvente de la fase orgánica que comprende alcohol de arilo seleccionado del grupo que consiste en fenol, p-nitrofenol, p-trifluorometilfenol, p-cianofenol, benzoato de p-hidroxietilo, o ácido p-hidroxibenzoico obtenido de la etapa (1) para aislar alcohol de arilo.
- 30 24. El proceso según cualquiera de las reivindicaciones 18 a 20 en donde el disolvente orgánico usado para la extracción del compuesto de fórmula (IVa) o (IV) se selecciona de, ésteres tales como acetato de etilo, acetato de isopropilo, acetato de isobutilo y similares; éteres tales como dietiléter, diisopropiléter, metil-terc-butil-éter y similares; hidrocarburos tales como tolueno, xileno, heptano, pentano, ciclohexano y similares; hidrocarburos clorados tales como diclorometano, dicloroetano, cloroformo y similares, y mezclas de los mismos.
25. El proceso según la reivindicación 1 o 2 en donde la solifenacina o su sal farmacéuticamente aceptable obtenida tiene una pureza de HPLC de mínimo 99,90% por HPLC y/o tiene una pureza quiral de al menos 99,95%.