

RZECZPOSPOLITA
POLSKA



Urząd Patentowy
Rzeczypospolitej Polskiej

(12) **OPIS PATENTOWY**

(19) **PL**

(11) **234208**

(13) **B1**

(21) Numer zgłoszenia: **390214**

(51) Int.Cl.

C07D 453/02 (2006.01)

(22) Data zgłoszenia: **18.01.2010**

(54)

Sposób wytwarzania bursztynianu solifenacyny

(43) Zgłoszenie ogłoszono:

01.08.2011 BUP 16/11

(45) O udzieleniu patentu ogłoszono:

31.01.2020 WUP 01/20

(73) Uprawniony z patentu:

**ZAKŁADY FARMACEUTYCZNE POLPHARMA
SPÓŁKA AKCYJNA, Starogard Gdański, PL**

(72) Twórca(y) wynalazku:

**ROMAN SZRAMKA, Gniew, PL
JERZY DRYGAS, Krotoszyn, PL
MARCIN SZULC, Starogard Gdański, PL**

(74) Pełnomocnik:

rzec. pat. Sędzimir Chmurzyński

PL 234208 B1

Opis wynalazku

Dziedzina wynalazku

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania bursztynianu solifenacyny.

Solifenacyna, ester (*R*)-3-chinuklidynowy kwasu (*S*)-1-fenylo-1,2,3,4-tetrahydroizochinolino-2-karboksylowego (nazwa systematyczna: (1*S*)-3,4-dihydro-1-fenylo-2(1*H*)-izochinolinokarboksylan (3'*R*)-1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-ylu), jest kompetycyjnym wybiórczym antagonistą receptora muskarynowego, podtypu M3. Solifenacyna w postaci soli z kwasem bursztynowym stanowi substancję aktywną preparatu Vesicare, wskazanego w leczeniu objawowym naglącego nietrzymania moczu i/lub częstomoczu oraz parcia naglącego, które mogą występować u chorych z zespołem pęcherza nadreaktywnego.

Podstawy wynalazku

Metody otrzymywania estru 3-chinuklidynowego kwasu 1-fenylo-1,2,3,4-tetrahydroizochinolino-2-karboksylowego, zarówno w postaci mieszaniny racemicznej jak i farmakologicznie aktywnego izomeru (1*S*,3'*R*), obejmują dwa podejścia, jedno – wykorzystujące reakcję chinuklidynolu i karbamoilowej pochodnej 1-fenylo-1,2,3,4-tetrahydroizochinoliny zawierającej grupę odchodzącą, i drugie – reakcję 1-fenylo-1,2,3,4-tetrahydroizochinoliny i aktywnej pochodnej chinuklidynolu, na przykład chloromrówczanu lub węglanu. Publikacje patentu EP 801067 B1 i zgłoszenia WO 2005/105795 wymieniają jako odpowiednie grupy odchodzące: chlor, niższe grupy alkoksylowe, grupę fenoksyłową, 1*H*-imidazol-1-ilową, 2,5-dioksypirolidyn-1-yloksylową i 3-metylo-1*H*-imidazol-3-ium-1-yłową.

W opisie patentu EP 801067 B1 zasygnalizowana jest możliwość otrzymania solifenacyny na drodze kondensacji chlorku (*S*)-1-fenylo-1,2,3,4-tetrahydroizochinolinokarbonylu z (*R*)-3-chinuklidynolem, jednak nie jest przedstawiony żaden przykład wykonania.

Jeden z wariantów syntezy solifenacyny ujawniony w publikacji WO 2005/105795 obejmuje reakcję chlorku (*S*)-1-fenylo-1,2,3,4-tetrahydroizochinolinokarbonylu z (*R*)-3-chinuklidynolem w obecności zasady. W przykładzie wykonania (*S*)-1-fenylo-1,2,3,4-tetrahydroizochinolinę poddaje się reakcji z fosgenem w toluenie w obecności trietyloaminy, po czym z mieszaniny poreakcyjnej, przez działanie metanolem i wodą, zateżenie warstwy organicznej i odparowanie rozpuszczalnika, wyodrębnia się produkt reakcji w postaci oleju. Toluenowy roztwór tego ostatniego dodaje się powoli do roztworu (*R*)-3-chinuklidynolu i wodoru sodu w toluenie w temperaturze wrzenia i całość pozostawia we wrzeniu przez noc. Autorzy podają jedynie, iż po tym czasie „potwierdzono powstanie solifenacyny”, nie ujawniając wydajności uzyskanego produktu ani jego czystości. W próbie odtworzenia przykładu uzyskaliśmy zasadę solifenacyny o czystości, oznaczanej metodą HPLC, nie przekraczającej 43%. Niska wydajność produktu może wynikać z powstawania zanieczyszczeń wskutek opisanej w literaturze demetylacji aminy alifatycznej w obecności fosgeny.

Z publikacji WO 2007/147374 wiadomo, że w reakcji chlorku 1-fenylo-1,2,3,4-tetrahydroizochinolinokarbonylu i 3-chinuklidynolu powstają ubocznie duże ilości symetrycznej pochodnej uretanowej, która znacząco obniża wydajność właściwego produktu i sprawia, że synteza ta jest nieprzydatna do stosowania w skali przemysłowej. Powstawanie tej pochodnej przypisywane jest reakcji acylowania zachodzącej na atomie azotu 3-chinuklidynolu, prowadzącej do powstania czwartorzędowej soli, która przy kontakcie z wodą stosowaną do oczyszczania produktu łatwo ulega hydrolizie do kwasu. Kwas ten ulega dekarboksylacji, a powstająca 1-fenylo-1,2,3,4-tetrahydroizochinolina reagując z pozostałością czynnika arylującego tworzy pochodną uretanową z wydajnością niemal ilościową.

Pochodna uretanowa posiadająca dwa centra asymetrii powstaje w analogicznej reakcji prowadzonej z użyciem reagentów optycznie czynnych. Ze względu na bardzo słabą rozpuszczalność w rozpuszczalnikach organicznych jest ona trudna do usunięcia z finalnej solifenacyny typowo stosowanymi metodami oczyszczania związków organicznych, takich jak krystalizacja. Stąd, dla uzyskania solifenacyny o czystości farmaceutycznej, konieczne jest znaczące ograniczenie powstawania pochodnej uretanowej lub usunięcie jej przed etapem tworzenia soli.

W zgłoszeniu patentowym P-385265 opisano sposób przezwyciężenia tej trudności polegający na użyciu do reakcji acylowania chlorku (*S*)-1-fenylo-1,2,3,4-tetrahydroizochinolinokarbonylu praktycznie pozbawionego zanieczyszczeń. Stwierdzono bowiem, że zanieczyszczenia występujące w chlorku 1-(*S*)-fenylo-1,2,3,4-tetrahydroizochinolinokarbonylu, zwłaszcza obecność nie przereagowanej 1-(*S*)-fenylo-1,2,3,4-tetrahydroizochinoliny, powodują trudności z doczyszczaniem produktu finalnego. Trudności te potęguje fakt, że 1-(*S*)-fenylo-1,2,3,4-tetrahydroizochinolina ma polarność zbliżoną do polarności

zasady solifenacyny i w postaci soli z kwasem bursztynowym współkrystalizuje z bursztynianem solifenacyny. Ponadto, jak wspomniano powyżej, 1-(S)-fenylo-1,2,3,4-tetrahydroizochinolina reaguje z wytworzoną w następnym etapie solifenacyną, w wyniku czego tworzy się pochodna uretanowa. Korzystne rezultaty uzyskano stosując chlorek 1-(S)-fenylo-1,2,3,4-tetrahydroizocholinokarbonylu o czystości chemicznej wynoszącej co najmniej 98%, otrzymywany w reakcji 1-(S)-fenylo-1,2,3,4-tetrahydroizochinoliny z nadmiarem molowym trifosgeny, w obecności III-rzędowej aminy aromatycznej, zapobiegającej generowaniu dodatkowych zanieczyszczeń. Chlorek 1-(S)-fenylo-1,2,3,4-tetrahydroizocholinokarbonylu, powstający w tych warunkach w postaci oleju, charakteryzował się wprawdzie stosunkowo wysoką czystością chemiczną, ale odpowiednią czystość warunkującą otrzymanie produktu farmaceutycznego zapewniało dopiero przeprowadzenie go w postać krystaliczną poprzez rozpuszczenie oleju w rozpuszczalniku aprotowym niepolarnym, takim jak heptan.

Ponadto, istotne znaczenie w procesie wytwarzania solifenacyny ma czystość optyczna stosowanych reagentów i związków pośrednich, która z kolei jest uwarunkowana czystością enancjomeryczną wyjściowej (S)-1-fenylo-1,2,3,4-tetrahydroizochinoliny. Jak opisano w zgłoszeniu patentowym P-385264, uzyskanie (S)-1-fenylo-1,2,3,4-tetrahydroizochinoliny o czystości enancjomerycznej zbliżonej do 100% wymaga zastosowania szczególnych warunków rozdziału optycznego diastereoizomerycznej soli 1-fenylo-1,2,3,4-tetrahydroizochinoliny z kwasem D-(-)-winowym w układzie rozpuszczalników zawierającym metanol i wodę w proporcji objętościowej od 3,3:1 do 1:1.

Proces wytwarzania solifenacyny opisany w zgłoszeniu P-385265 polega na tym, że z 3-(S)-chinuklidynolu generuje się *in situ*, przy użyciu silnej zasady, anion 3-(R)-chinuklidynolanowy i acyluje go chlorkiem 1-(S)-fenylo-1,2,3,4-tetrahydroizocholinokarbonylu, utrzymując stały nadmiar anionu w środowisku reakcji. Reakcję acylowania prowadzi się w rozpuszczalniku aprotowym polarnym, takim jak tetrahydrofuran, dioksan, dimetylosulfotlenek, dimetyloformamid, dimetyloacetamid lub N-metylopirolidon, ewentualnie z dodatkiem rozpuszczalnika niepolarnego, takiego jak pentan, heptan, heksan, cykloheksan, metylocykloheksan, stosowanego do rozpuszczania chlorku (S)-1-fenylo-1,2,3,4-tetrahydroizocholinokarbonylu. W przykładzie wykonania reakcję prowadzono w tetrahydrofuranie w mieszaninie z heptanem.

Ograniczenia dotychczas opisanych metod otrzymywania solifenacyny na drodze acylowania 3-(R)-chinuklidynolu chlorkiem 1-(S)-fenylo-1,2,3,4-tetrahydroizocholinokarbonylu stanowią zatem:

- trudności z uzyskaniem (S)-1-fenylo-1,2,3,4-tetrahydroizochinoliny o wysokiej czystości enancjomerycznej, warunkującej czystość optyczną finalnej solifenacyny i zachowanie tej czystości w warunkach dalszej syntezy;
- konieczność wstępnego oczyszczania chlorku 1-(S)-fenylo-1,2,3,4-tetrahydroizocholinokarbonylu do czystości powyżej 98%;
- konieczność zachowania warunków bezwodnych w operacjach z udziałem chlorku 1-(S)-fenylo-1,2,3,4-tetrahydroizocholinokarbonylu, w celu uniknięcia generowania trudnej do usunięcia pochodnej uretanowej;
- wymiana rozpuszczalników na kolejnych etapach syntezy i wyodrębnianie związków pośrednich w celu ich doczyszczania, na przykład przez krystalizację.

Zwłaszcza to ostatnie ograniczenie wiąże się z koniecznością prowadzenia dodatkowych operacji, zwiększonym wydatkiem energetycznym (destylacja rozpuszczalnika) i obciążeniem środowiska przez utylizację generowanych odpadów. Stosowanie różnych rozpuszczalników na kolejnych etapach syntezy powoduje ponadto konieczność ich pozbycia się w produkcie finalnym, tak aby spełniał on wymagania stawiane substancjom farmaceutycznym przez organy rejestracji leków ze względu na bezpieczeństwo pacjentów.

Standardy, jakie muszą spełniać substancje farmaceutyczne dopuszczone do stosowania przez ludzi, ustalone przez International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (ICH), narzucają konieczność poszukiwania metod bardziej efektywnego niż w opisanym stanie techniki wytwarzania solifenacyny o wysokiej czystości farmaceutycznej. Ilekroć w dalszym opisie jest mowa o solifenacynie o czystości farmaceutycznej, należy rozumieć, że określenie to odnosi się do solifenacyny lub jej soli z kwasem bursztynowym zawierającej poniżej 0,1% pojedynczych zidentyfikowanych zanieczyszczeń lub poniżej 0,4% wszystkich niezidentyfikowanych zanieczyszczeń łącznie.

Opisane problemy przezwycięża sposób zgodny z wynalazkiem, w którym wszystkie etapy procesu wytwarzania solifenacyny przeprowadza się w jednym naczyniu reakcyjnym, bez wyodrębniania związków pośrednich ze środowiska reakcji i z użyciem jednego podstawowego rozpuszczalnika.

Istota wynalazku

Istotę wynalazku stanowi sposób wytwarzania bursztynianu solifenacyny o wysokiej czystości farmaceutycznej w reakcji acylowania 3-(*R*)-chinuklidynolu chlorkiem 1-(*S*)-fenylo-1,2,3,4-tetrahydroizochinolinokarbonylu, charakteryzujący się tym, że wszystkie etapy reakcji od (i) do (iii) tj. (i) uwolnienia (*S*)-1-fenylo-1,2,3,4-tetrahydroizochinolinoliny z jej diastereoizomerycznej soli z kwasem D-(-)-winowym, (ii) przekształcenia (*S*)-1-fenylo-1,2,3,4-tetrahydroizochinolinoliny w chlorek 1-(*S*)-fenylo-1,2,3,4-tetrahydroizochinolinokarbonylu w reakcji z trifosgenem w obecności pirydyny, i (iii) reakcji chlorku 1-(*S*)-fenylo-1,2,3,4-tetrahydroizochinolinokarbonylu z 3-(*S*)-chinuklidynolem wobec wodoru sodu, przeprowadza się bez wyodrębniania związków pośrednich, w medium reakcyjnym, które stanowi rozpuszczalnik aprotonowy niepolarny, ewentualnie z dodatkiem rozpuszczalnika aprotonowego polarnego w etapie acylowania, przy czym po każdym z kolejnych etapów syntezy (i)-(iii) mieszaninę reakcyjną poddaje się oczyszczaniu na drodze ekstrakcji zanieczyszczeń wodą, po czym (iv) otrzymaną solifenacynę w postaci wolnej zasady przeprowadza się w znany sposób w sól z kwasem bursztynowym.

Korzystnie, medium reakcyjne w sposobie zgodnym z wynalazkiem stanowi toluen, który pełni w procesie potrójną rolę. Oprócz tego, że zapewnia odpowiednie środowisko reakcji, służy także jako rozpuszczalnik w procesach ekstrakcji po kolejnych etapach syntezy w etapach (i)-(iii), i stanowi składnik układu azeotropowego umożliwiający osuszanie mieszanin reakcyjnych na drodze destylacji azeotropowej po każdym z kolejnych etapów (i)-(iii) syntezy.

Fakultatywnie, w reakcji acylowania 3-(*R*)-chinuklidynolu chlorkiem 1-(*S*)-fenylo-1,2,3,4-tetrahydroizochinolinokarbonylu dodatkowo stosuje się rozpuszczalnik aprotonowy polarny, taki jak tetrahydrofuran, zapewniający rozpuszczenie reagentów.

Zwięzły opis rysunków

Na Fig. 1 przedstawiono uproszczony schemat ideowy syntezy bursztynianu solifenacyny zgodny z wynalazkiem.

Szczegółowy opis wynalazku

Zgodnie z obecnym sposobem, wyjściowy D-(-)-winian (*S*)-1-fenylo-1,2,3,4-tetrahydroizochinolinoliny w postaci krystalicznej, opisany na przykład w zgłoszeniu P-385264, umieszcza się w toluenie i działa na niego wodnym roztworem NaOH, a następnie, po usunięciu zanieczyszczeń nieorganicznych poprzez przemywanie wodą, fazę organiczną (toluenową) osusza się w procesie destylacji azeotropowej.

Do medium reakcyjnego zawierającego (*S*)-1-fenylo-1,2,3,4-tetrahydroizochinolinę w toluenie dodaje się następnie pirydynę i całość powoli wkrapla do roztworu trifosgeny w toluenie. Reakcję prowadzi się w temperaturze 70–80°C do całkowitego przereagowania (*S*)-1-fenylo-1,2,3,4-tetrahydroizochinolinoliny, kontrolując przebieg reakcji metodą chromatografii cienkowarstwowej (TLC). Mieszaninę reakcyjną, po ewentualnym odfiltrowaniu wydzielonego osadu chlorowodoru pirydyny, schładza się do temperatury 0–10°C, rozcieńcza się wodą i pozostawia do rozdzielenia się faz. Następnie oddzieloną fazę toluenową zawierającą chlorek (*S*)-1-fenylo-3,4-dihydro-1*H*-izochinolino-2-karbonylu kilkakrotnie przeemywa się wodą i osusza azeotropowo, zatężając pod obniżonym ciśnieniem.

Nieoczekiwanie okazało się, że wbrew wcześniejszym doniesieniom literaturowym, przy sposobie postępowania zgodnym z obecnym wynalazkiem użycie wody do usuwania nieprzereagowanych substratów i niepożądanych produktów reakcji nie powoduje degradacji chlorku (*S*)-1-fenylo-1,2,3,4-tetrahydroizochinolinokarbonylu, czego dowodzą wyniki badań zamieszczonych w przykładzie.

Właściwą reakcję acylowania 3-(*R*)-chinuklidynolu chlorkiem 1-(*S*)-fenylo-1,2,3,4-tetrahydroizochinolinokarbonylu realizuje się dodając powoli roztwór zawierający chlorek (*S*)-1-fenylo-1,2,3,4-tetrahydroizochinolinokarbonylu w toluenie z dodatkiem tetrahydrofuranu do zawiesiny 3-(*R*)-chinuklidynolu i wodoru sodu w tetrahydrofuranie. Wkraplanie prowadzi się w temperaturze od pokojowej do temperatury wrzenia mieszaniny reakcyjnej, a następnie podwyższa się temperaturę i mieszaninę utrzymuje się w temperaturze wrzenia do zaniku substratów, kontrolując przebieg reakcji metodą chromatografii cienkowarstwowej (TLC). Po zakończeniu reakcji z mieszaniny reakcyjnej oddestylowuje się tetrahydrofuran, mieszaninę reakcyjną schładza się do temperatury pokojowej, dodaje wody i toluenu, a po rozdzielении fazę toluenową przeemywa kilkakrotnie wodą i zatęża do uzyskania solifenacyny w postaci oleju.

Solifenacyna wytwarzana sposobem zgodnym z wynalazkiem charakteryzuje się wysoką czystością chemiczną i optyczną, wystarczającymi do bezpośredniego przeprowadzenia w sól z kwasem bursztynowym, bez konieczności dodatkowego oczyszczania.

Sól solifenacyny z kwasem bursztynowym otrzymuje się w znany sposób, doprowadzając do reakcji równomolowych ilości solifenacyny w postaci wolnej zasady i kwasu bursztynowego w dowolnym rozpuszczalniku organicznym lub mieszaninie rozpuszczalników, w których tworzy się sól solifenacyny. Odpowiednie rozpuszczalniki stanowią alkohole alifatyczne, takie jak etanol, butan-1-ol, alkohol 2-metylobutylov, izopropanol; ketony takie jak aceton, keton metylo-izobutylov i inne; estry, takie jak octan etylu, octan n-butylov, propionian etylu; węglowodory aromatyczne, jak toluen; węglowodory alifatyczne polarne, jak heptan. Krystaliczny produkt można dodatkowo przekrystalizować z tego samego rozpuszczalnika, w którym otrzymano sól, korzystnie z izopropanolu.

Sposób zgodny z wynalazkiem zapewnia prosty i wydajny proces otrzymywania solifenacyny i jej soli z kwasem bursztynowym, mogący znaleźć zastosowanie w produkcji w skali przemysłowej. Wydajność procesu wytwarzania bursztynianu solifenacyny liczona na wyjściowy winian (S)-1-fenyl-1,2,3,4-tetrahydroizochinolinę zawiera się w przedziale 75–81%, a czystość produktu oznaczana metodą HPLC wynosi ponad 99,5%.

Wynalazek ilustruje następujący przykład wykonania, nie stanowiący jego ograniczenia.

Przykład

A. Wydzielanie (S)-1-fenyl-1,2,3,4-tetrahydroizochinolinę

Do reaktora o pojemności 250 ml z płaszczem, mieszadłem i dolnym spustem wiano 100 ml toluenu, następnie zawieszono 27,34 g (0,076 mol) D-(-)-winianu (S)-1-fenyl-1,2,3,4-tetrahydroizochinolinę. Do tej samej kolby dodano 62 ml 15% roztworu NaOH. Tak otrzymany roztwór mieszano przez 15 minut. Następnie wyłączono mieszadło pozwalając na rozdział faz przez 15 min. Fazę wodną odrzucono, natomiast do fazy organicznej dodano 40 ml wody oczyszczonej. Całość mieszano przez 15 min. Po tym czasie rozdzielono fazy, a warstwę dolną (wodną) usunięto do ścieków. Przemycanie wodą oczyszczoną powtórzono jeszcze trzykrotnie.

W celu osuszenia fazy organicznej przeprowadzono destylację azeotropową toluenu z wodą w następujący sposób: Do otrzymanej w poprzednim etapie fazy organicznej dodano 70 ml toluenu, po czym z fazy organicznej oddestylowano 70 ml toluenu. Następnie do pozostałości dodano 50 ml toluenu, mieszano 15 min i ponownie oddestylowano 50 ml toluenu. Tę samą operację powtórzono jeszcze 2-krotnie, a pozostałość po destylacji załadowano do wkraplacza i skierowano do następnego etapu syntezy – (r-r A).

Czystość enancjomeryczna (S)-1-fenyl-1,2,3,4-tetrahydroizochinolinę: 99,17% (HPLC).

B. Synteza chlorku S-1-fenyl-3,4-dihydro-1H-izochinolino-2-karbonylu.

Do reaktora o pojemności 250 ml z płaszczem, mieszadłem i dolnym spustem wiano 45 ml toluenu i odważono 9,27 g (0,03 mol) trifosgenu. Tak otrzymaną mieszaninę mieszano w temperaturze pokojowej do rozpuszczenia trifosgenu – (r-r B).

Do roztworu A dodano 2,59 ml (0,032 mola) pirydyny. R-r A z pirydyną wkróplono w czasie 15 min do r-ru B w temp. nie przekraczającej 50°C. Mieszaninę reakcyjną podgrzano w czasie 15 min do temp. 70°C i mieszając utrzymywano 30 min w temp. 70–80°C. Całkowite przereagowanie (S)-1-fenyl-1,2,3,4-tetrahydroizochinolinę sprawdzano metodą TLC w układzie CH₂Cl₂-MeOH (95:5, v/v) wobec wzorca, sygnał produktu (chlork (S)-1-fenyl-3,4-dihydro-1H-izochinolino-2-karbonylu) obserwowano w układzie heksan-octan etylu (95:5, v/v). Po zakończeniu reakcji mieszaninę reakcyjną schłodzono do temp. 5°C i dodano 40 ml wody – temp. wzrosła do 15°C (można również przed dodaniem wody wydzielony osad chlorowodoru pirydyny odfiltrować). Fazę wodno-toluenową mieszano 0,5 godz., po czym pozostawiono na 0,5 h do rozdzielenia się warstw. Fazę wodną (dolną) odrzucono, a fazę organiczną przemyto jeszcze 4-krotnie wodą (po 30 ml) w temp. 20–25°C. Wodne przemywki odrzucono. Fazę organiczną (r-r toluenową) po przemyciu wodą zatężono pod ciśnieniem 50 mBar i temp. 45°C (osuszanie azeotropowe) do zaniku skroplin. Do toluenowego r-ru chlorku (S)-1-fenyl-3,4-dihydro-1H-izochinolino-2-karbonylu (czystość: 99,7% wg HPLC) dodano 40 ml THF i załadowano do wkraplacza (r-r C).

Badanie trwałości chlorku (S)-1-fenyl-1,2,3,4-tetrahydroizochinolinokarbonylu w warunkach prowadzenia procesu syntezy solifenacyny

Wykonano dwie niezależne próby badania trwałości chlorku.

Próba 1. Próbkę na analizę HPLC pobrano po 0, 1 i 3 godzinach kontaktu roztworu toluenowego chlorku z wodą.

Próba 2. Próbkę na analizę HPLC pobrano po 1, 5 i 20 godzinach kontaktu roztworu toluenowego chlorku z wodą.

Sposób wykonania:

Do kolby okrągłodennej o poj. 500 ml wiano 150 ml toluenu, a następnie mieszając dodano 30 g chlorku (S)-1-fenyl-1,2,3,4-tetrahydroizochinolinokarbonylu. Mieszano w temperaturze pokojowej do rozpuszczenia chlorku. Następnie do roztworu dodano 50 ml wody i całość mieszano w temperaturze otoczenia, w celu kontaktowania faz. W celu pobrania próbki fazy organicznej dla celów analizy HPLC, przerywano mieszanie na okres 10 min i pobierano z górnej warstwy organicznej próbkę roztworu toluenowego chlorku. Zawartość chlorku oznaczano metodą HPLC.

Zawartość chlorku w fazie organicznej (toluenie) [%]					
Czas kontaktu z wodą [h]	0	1	3	5	20
Próba 1	99,75	99,67	99,70	-	-
Próba 2	-	99,71	-	99,70	99,67

C. Otrzymywanie solifenacyny

Do reaktora o pojemności 250 ml z płaszczem, mieszadłem i dolnym spustem wiano 75 ml THF, następnie zawieszono 9,61 g R-3-chinuklidynolu (0,076 mola) oraz 3,32 g (0,083 mola) 60% NaH. Mieszaninę ogrzewano w temp. wrzenia przez 45 min. W reaktorze powstała biała, gęsta zawiesina – (mieszana D).

R-r C wkroplono w czasie 1 h w temp. wrzenia do mieszaniny D. Po wkropleniu mieszaninę reakcyjną mieszając utrzymywano 0,5 h we wrzeniu. Całkowite przereagowanie chlorku (S)-1-fenyl-3,4-dihydro-1H-izochinolino-2-karbonylu sprawdzono metodą TLC. Sygnał powstającego produktu obserwowano na TLC w układzie CH₂Cl₂-MeOH (9:1, obj./obj.). Po zakończeniu reakcji z mieszaniny reakcyjnej oddestylowano THF w temp. 50–55°C pod zmniejszonym ciśnieniem. Mieszaninę reakcyjną schłodzono do temp. 20–25°C, dodano 140 ml toluenu, a następnie wkroplono w temp. 20–25°C 40 ml wody. Fazę organiczną przemywano 0,5 h w temp. 20–25°C i pozostawiono do rozdzielania faz na 0,5 h. Po rozdzieleniu, warstwę wodną odrzucono, a organiczną (toluenową) przemyto jeszcze 4-krotnie wodą (po 30 ml) w temp. 20–25°C. Po rozdzieleniu faz, fazę organiczną zateżono pod próżnią w temp. 50–55°C do uzyskania oleju.

D. Otrzymywanie bursztynianu solifenacyny

Do pozostałości (surowej solifenacyny w postaci oleju (czystość: 97,33% wg HPLC) dodano 105 ml izopropanolu w temp. 20–25°C. W oddzielnej kolbie przygotowano r-r 8,50 g (0,072 mola) kwasu bursztynowego w 117 ml izopropanolu. Mieszaninę ogrzewano w temp. wrzenia przez 5 min do rozpuszczenia kwasu, następnie klarowny gorący r-r kwasu bursztynowego dodano do roztworu solifenacyny w izopropanolu. Całość chłodzono, mieszając. W temp. ok. 45°C obserwowano krystalizację. Mieszaninę schłodzono do 25°C i mieszano w temp. 20–25°C przez 2 h. Wydzielony osad odsączono i przemyto 2-krotnie izopropanolem, (2 x 42 ml). Przemyty osad wysuszono w suszarce w temp. 55–60°C. Otrzymano 27,5 g bursztynianu solifenacyny o czystości >99,5% wg HPLC i 99,89% wg UPLC. Wydajność bursztynianu solifenacyny liczona na D-(-)-winian (S)-1-fenyl-1,2,3,4-tetrahydroizochinoliny – 75,3%. T_(onset) (DSC) – 150°C.

IR, λ (cm⁻¹): 602, 621, 698, 752, 881, 934, 1015, 1045, 1073, 1098, 1123, 1181, 1202, 1246, 1320, 1384, 1425, 1448, 1491, 1588, 1686, 1721, 2936.

Zawartość rozpuszczalników (GC): pirydyna <20 ppm, toluen 1 ppm, izopropanol 1000 ppm, THF – nie stwierdzono.

Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania bursztynianu solifenacyny w reakcji acylowania 3-(R)-chinuklidynolu chlorkiem 1-(S)-fenyl-1,2,3,4-tetrahydroizochinolinokarbonylu, **znamienny tym**, że wszystkie etapy reakcji od (i) do (iii), tj.
(i) uwolnienia (S)-1-fenyl-1,2,3,4-tetrahydroizochinoliny z jej diastereoizomerycznej soli z kwasem D-(-)-winowym,

- (ii) przekształcenia (S)-1-fenylo-1,2,3,4-tetrahydroizochinoliny w chlorek 1-(S)-fenylo-1,2,3,4-tetrahydroizochinolinokarbonylu w reakcji z trifosgenem w obecności pirydyny, i
- (iii) reakcji chlorku 1-(S)-fenylo-1,2,3,4-tetrahydroizochinolinokarbonylu z 3-(S)-chinuklidynolem wobec wodoru sodu,
- przeprowadza się bez wyodrębniania związków pośrednich, w medium reakcyjnym, które stanowi rozpuszczalnik aprotowy niepolarny, ewentualnie z dodatkiem rozpuszczalnika aprotowego polarnego w etapie acylowania, przy czym po każdym z kolejnych etapów syntezy (i)-(iii) mieszaninę reakcyjną poddaje się oczyszczaniu na drodze ekstrakcji zanieczyszczeń wodą, po czym
- (iv) otrzymaną solifenacynę w postaci wolnej zasady przeprowadza się w znany sposób w sól z kwasem bursztynowym.
2. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że medium reakcyjne stanowi toluen.
 3. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że dodatkowy rozpuszczalnik aprotowy polarny w etapie acylowania stanowi tetrahydrofuran.
 4. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że po każdym z kolejnych etapów syntezy (i)-(iii), mieszaninę reakcyjną po oczyszczeniu poddaje się osuszaniu na drodze destylacji azeotropowej.

Rysunek

