



República Federativa do Brasil
Ministério da Economia
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(21) BR 112014021223-6 A2



(22) Data do Depósito: 21/03/2013

(43) Data da Publicação Nacional: 27/10/2020

(54) Título: PROCESSO DE PREPARAR SOLIFENACINA OU SAL DESTES, E INTERMEDIÁRIO INÉDITO USADO NO PROCESSO

(51) Int. Cl.: C07D 453/02; C07D 401/12; A61K 31/439; A61P 13/00.

(30) Prioridade Unionista: 28/03/2012 KR 10-2012-0031492.

(71) Depositante(es): KYUNG DONG PHARM CO., LTD..

(72) Inventor(es): BYOUNG SUK LEE; SANG HOON SHIN; KI YOUNG LEE.

(86) Pedido PCT: PCT KR2013002358 de 21/03/2013

(87) Publicação PCT: WO 2013/147458 de 03/10/2013

(85) Data da Fase Nacional: 27/08/2014

(57) Resumo: PROCESSO DE PREPARAR SOLIFENACINA OU SAL DESTES, E INTERMEDIÁRIO INÉDITO USADO NO PROCESSO. É descrito aqui um método de preparar solifenacina ou um sal deste, incluindo as etapas de: (a) reagir (R)-quinuclidinol com bis(pentafluorfenil)carbonato em um solvente orgânico para preparar um intermediário de solifenacina, (3R)-1-azabicyclo[2,2,2]od-3-il pentafluorfenilcarbonato, e (b) reagir o intermediário de solifenacina com (1S)-1-fenil-1,2,3,4-tebaidroisoquinolina em um solvente orgânico para preparar solifenacina. O método é vantajoso em que solifenacina de alta pureza ou um sal deste pode ser simples e eficientemente preparado com alto rendimento usando um intermediário inédito.

“PROCESSO DE PREPARAR SOLIFENACINA OU SAL DESTA, E INTERMEDIÁRIO INÉDITO USADO NO PROCESSO”

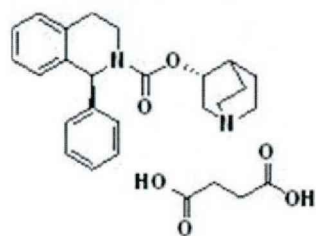
Campo Técnico

[001]A presente invenção diz respeito a um método de preparar solifenacina ou um sal desta. Mais particularmente, a presente invenção diz respeito a um método de preparar um intermediário de solifenacina inédito e um método de preparar solifenacina ou um sal desta usando o intermediário.

Antecedentes da Invenção

[002]Succinato de solifenacina (carboxilato succinato de (1S)-(3R)-1-azabicyclo[2,2,2]oct-3-il-3,4-diidro-1-fenil-2(1H)-isoquinolina), representado pela fórmula (I) a seguir, é um antagonista do receptor de muscarina M₃ competitivo e seletivo, e é conhecido como um composto usado para tratar sintomas de bexiga superativa, tais como incontinência urinária urgente, urgência urinária, frequência urinária e similares.

[Fórmula I]



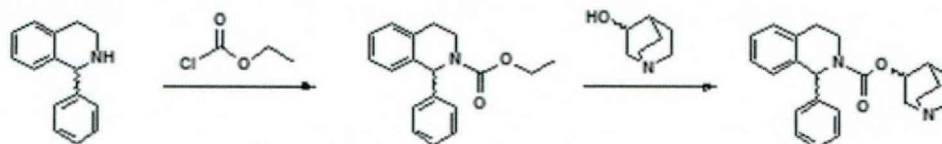
(I)

[003]Métodos convencionais de preparar solifenacina ou succinato de solifenacina são descritos na patente U.S. No. 6.017.927, pedido de patente internacional No. 2005/075474 (WO 2005/075474) e pedido de patente internacional No. 2005/105795 (WO 2005/105795).

[004]Patente U.S. No. 6.017.927 descreve dois caminhos de síntese para preparar solifenacina, caminho de síntese A e caminho de síntese B representado pela fórmula de reação 1 a seguir.

[Fórmula de reação 1]

Synthesis pathway A



Synthesis pathway B



Caminho de síntese A

Caminho de síntese B

[005]No caminho de síntese A, a reação de transesterificação de uma mistura racêmica de 1-fenil-1,2,3,4-tetraidroisoquinolína etil éster e quinuclidinol foi conduzida em uma suspensão de tolueno em pressão de hidreto de sódio (NaH), e a mistura obtida foi refluxada e agitada. Neste caso, a mistura diastereomérica obtida foi óticamente separada por cromatografia líquida de alto desempenho (HPLC).

[006]No caminho de síntese B, cloroformato de quinuclidinila monoidratado reagiu com (1S)-1-fenil-1,2,3,4-tetraidroisoquinolína na presença de hidreto de sódio (NaH) para sintetizar solifenacina.

[007]Entretanto, o método de preparar solifenacina usando o caminho de síntese A e caminho de síntese B é problemático em que requer alto custo, sua eficiência não é alta devido aos processos de pós-tratamento, e não é adequado para produzir solifenacina em uma escala industrial.

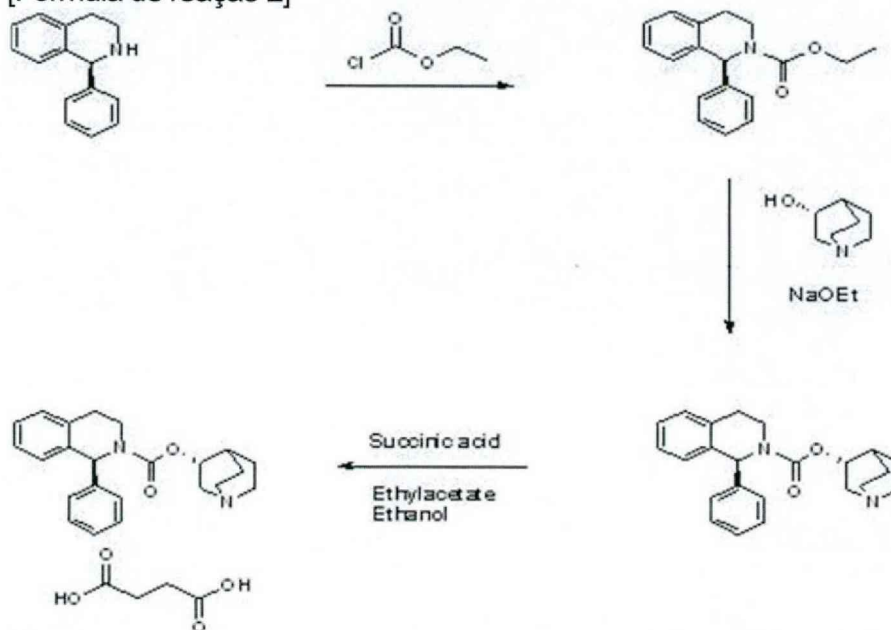
[008]Além disso, carboxilato de etila usado no caminho de síntese A produz etanol as um subproduto de uma reação de transesterificação. Neste caso, uma vez que etanol inicia um ataque nucleofílico contra solifenacina na presença de uma base, de maneira a continuar a reação, há um problema em que etanol de ser separado de um sistema de reação usando um azeótropo com tolueno ou um método relacionado a este, que é muito difícil industrialmente.

Ainda, o caminho de síntese A também é problemático em que é difícil obter solifenacina tendo alta pureza ótica em virtude de a solifenacina ser racemizada.

[009] Ainda, no caminho de síntese A e o caminho de síntese B, a mistura foi aquecida em refluxo de maneira a acelerar a reação no processo de síntese de solifenacina, e uma base muito forte, tais como hidreto de sódio (NaH), foi usado. Desta forma, há problemas em que não é fácil controlar a reação e é difícil produzir solifenacina em uma escala industrial.

[010] Pedido de patente internacional No. 2005/075474 (WO 2005/075474) descreve um outro caminho de síntese para preparar solifenacina e succinato de solifenacina, como representado pela fórmula de reação 2 a seguir.

[Fórmula de reação 2]



Ácido succínico

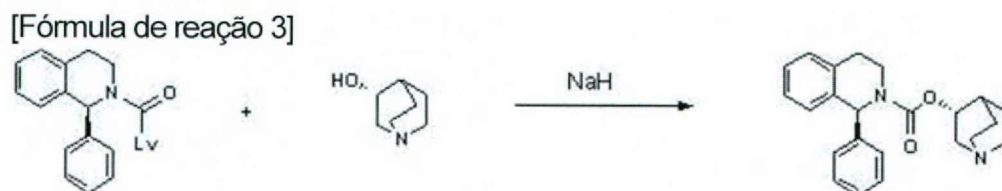
Acetato de etila

Etanol

[011] Entretanto, conforme mencionado na patente U.S. No. 6.017.927, este caminho de síntese da fórmula de reação 2 também é problemático em que uma reação é realizada usando cloroformato de etila na presença de uma base, e assim etanol é produzido na segunda etapa da reação como um subproduto.

[012] Pedido de patente internacional No. 2005/105795 (WO 2005/105795) descreve um

outro caminho de síntese para preparar solifenacina, conforme representado pela fórmula de reação 3 a seguir.



[013]Conforme mostrado na fórmula de reação 3 anterior, solifenacina é preparada por meio de um intermediário, que é formado de (1S)-1-fenil-1,2,3,4-tetraidroisoquinolina com um grupo abandonador(Lv), tais como 1H-imidazol-1-ila, 2,5-dioxopirrolidina-1-ilóxi, 3-metil-1H-imidazol-3-ium-1-ila ou cloreto e então conduzida uma reação de condensação com (R)-quinuclidinol em um solvente misto de tolueno e sulfóxido de dimetila ou em um único solvente de tolueno refluxando e agitando na presença de hidreto de sódio (NaH).

[014]Entretanto, este caminho de síntese da fórmula de reação 3 também é problemático em que não é fácil controlar uma processo de reação em virtude de uma base forte, tais como hidreto de sódio (NaH) ser usado, um processo de purificação usando cromatografia é requerido e um grupo abandonador sensível à umidade é usado.

[015]Assim, de maneira a resolver os problemas mencionados anteriormente, os presentes inventores objetivaram um método de alto rendimento de preparar solifenacina ou um sal deste, em que solifenacina de alta pureza ou um sal deste pode ser simples e eficientemente preparado a temperatura ambiente sem usar uma base, e que pode ser industrialmente usado.

Descrição

Problema Técnico

[016]Um objetivo da presente invenção é fornecer um método de preparar solifenacina de alta pureza ou um sal deste com alto rendimento.

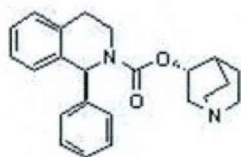
[017]Um outro objetivo da presente invenção é fornecer um método de preparar solifenacina ou um sal deste em grandes quantidades por um processo simples.

[018]Ainda um outro objetivo da presente invenção é fornecer um intermediário inédito usado no método e um método de preparar o intermediário inédito.

Solução Técnica

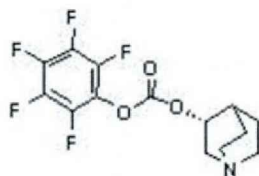
[019] De maneira a realizar os objetivos anteriores, um aspecto da presente invenção fornece um método de preparar solifenacina ou um sal deste, compreendendo as etapas de: (a) reagir (R)-quinuclidinol da fórmula (VI) a seguir com bis(pentafluorfenil)carbonato da fórmula (VII) a seguir em um solvente orgânico para preparar (3R)-1-azabicyclo[2,2,2]oct-3-il pentafluorfenilcarbonato da fórmula (IV) a seguir; e (b) reagir o (3R)-1-azabicyclo[2,2,2]oct-3-il pentafluorfenilcarbonato da fórmula (IV) a seguir com (1S)-1-fenil-1,2,3,4-tetraidroisoquinolina da fórmula (V) a seguir em um solvente orgânico para preparar solifenacina da fórmula (II) a seguir:

[Fórmula II]



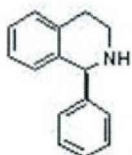
(II)

[Fórmula IV]



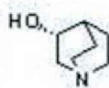
(IV)

[Fórmula V]



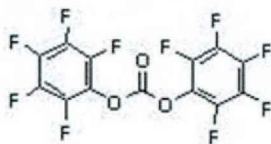
(V)

[Fórmula VI]



(VI)

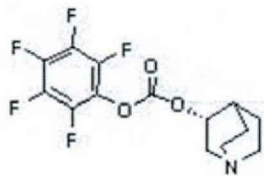
[Fórmula VII]



(VII)

[020]Um outro aspecto da presente invenção fornece um composto representado pela fórmula (IV) a seguir, que é usado como um intermediário para preparar solifenacina:

[Fórmula IV]



(IV)

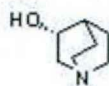
[021]Ainda um outro aspecto da presente invenção fornece um método de preparar um composto da fórmula (IV) a seguir, compreendendo a etapa de reagir (R)-quinuclidinol da fórmula (VI) a seguir com bis(pentafluorfenil)carbonato da fórmula (VII) a seguir em um solvente orgânico.

[Fórmula IV]



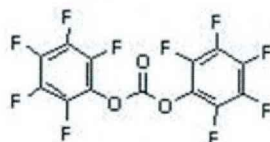
(IV)

[Fórmula VI]



(VI)

[Fórmula VII]



(VII)

Efeitos Vantajosos

[022]A presente invenção pode fornecer um método de preparar solifenacina de alta pureza ou um sal deste com alto rendimento

[023]Ainda, a presente invenção pode fornecer um método de preparar solifenacina ou um sal deste que pode produzir grandes quantidades por um processo simples.

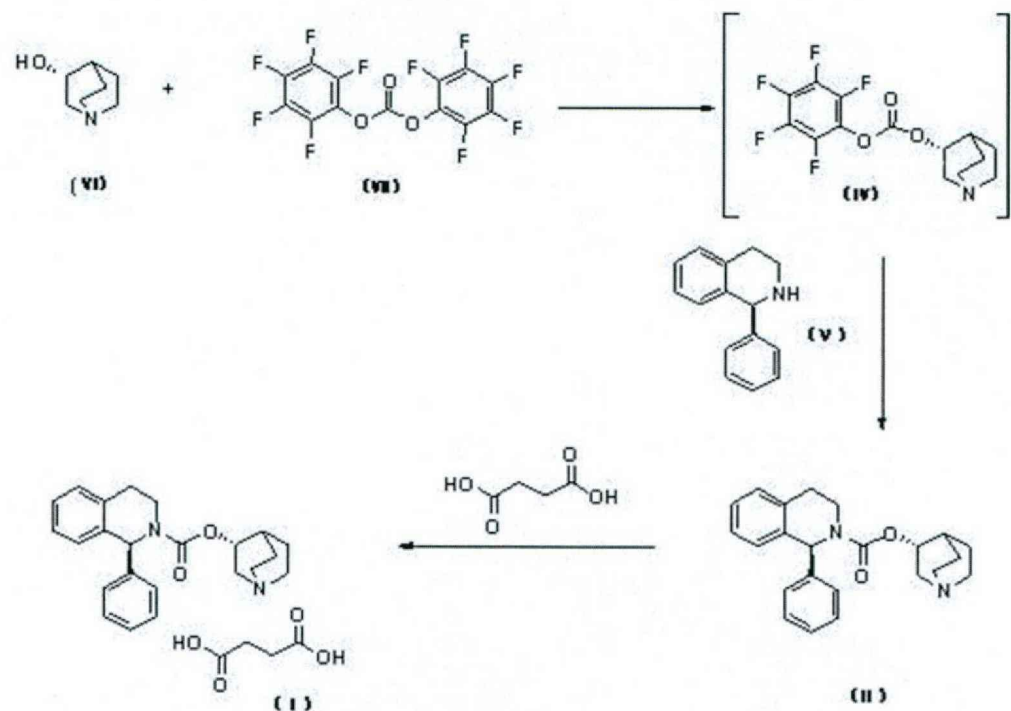
[024]Ainda, a presente invenção pode fornecer um intermediário inédito e um método de preparar o intermediário inédito usado no processo.

Melhor Modo

Método de preparar solifenacina ou um sal deste

[025]A presente invenção fornece um caminho de síntese inédito para preparar solifenacina ou um sal deste, representado pela fórmula de reação 4 a seguir:

[Fórmula de reação 4]



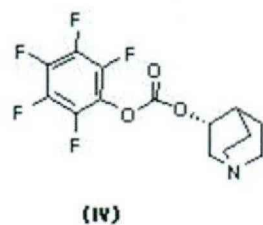
[026] Conforme mostrado na fórmula de reação 4, o método de preparar solifenacina ou um sal deste de acordo com a presente invenção inclui as etapas de: (a) preparar um intermediário de solifenacina; (b) preparar solifenacina usando o intermediário; e (c) converter a solifenacina em um sal de solifenacina.

[027] Daqui em diante, o método de preparar solifenacina ou um sal deste de acordo com a presente invenção será descrito em mais detalhe com relação a cada etapa.

Etapa (a): Preparação do intermediário de solifenacina

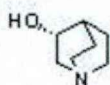
[028] A presente invenção fornece um método de preparar (3R)-1-azabicyclo[2,2,2]oct-3-il pentafluorofenilcarbonato da fórmula (IV) a seguir, que pode ser usado como um intermediário para preparar solifenacina ou um sal deste:

[Fórmula IV]



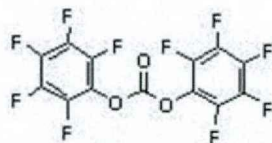
[029]O intermediário de solifenacina é preparado reagindo (R)-quinuclidinol da fórmula (VI) a seguir com bis(pentafluorfenil)carbonato da fórmula (VII) a seguir em um solvente orgânico, conforme mostrado na fórmula de reação 5 a seguir:

[Fórmula VI]



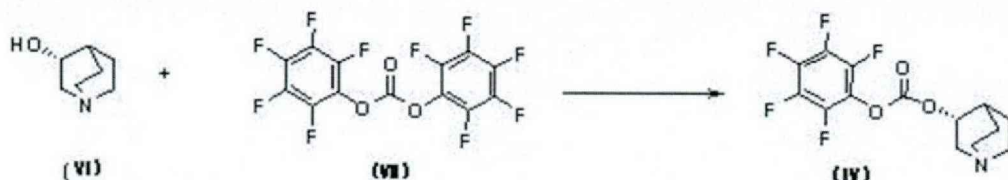
(VI)

[Fórmula VII]



(VII)

[Fórmula de reação 5]



[030]O bis(pentafluorfenil)carbonato da fórmula (VII) pode ser usado a uma quantidade de 1 a 3 equivalente molar por 1 equivalente molar de (R)-quinuclidinol da fórmula (VI), preferivelmente 1 a 1,5 equivalente molar.

[031]O solvente orgânico pode ser selecionado do grupo que inclui tolueno, etil acetato, diclorometano, acetona, isopropanol e misturas destes. O solvente orgânico pode ser usado a uma quantidade de 2 mL a 20 mL por 1 g de (R)-quinuclidinol da fórmula (VI), e preferivelmente 5 mL a 15 mL.

[032]A reação da fórmula de reação 5 anterior pode ser realizada a $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ a $100\text{ }^{\circ}\text{C}$, e preferivelmente $10\text{ }^{\circ}\text{C}$ a $30\text{ }^{\circ}\text{C}$. Particularmente, a reação da fórmula de reação 5 pode ser

realizada a temperatura ambiente, e assim esta reação pode ser realizada em condições moderadas sem conduzir um processo adicional, tais como aquecimento, resfriamento ou similares.

[033] Prefere-se que a reação da fórmula de reação 5 seja realizada por 2 horas a 12 horas na temperatura mencionada.

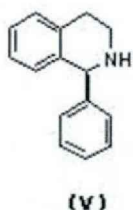
[034] Ainda, a reação da fórmula de reação 5 pode ser realizada sem usar qualquer base ou catalisador mesmo em condições moderadas.

[035] Ainda, de acordo com a reação da fórmula de reação 5, o intermediário de solifenacina da fórmula (IV) pode ser obtido com alto rendimento de mais que 87 % nas condições de reação moderadas.

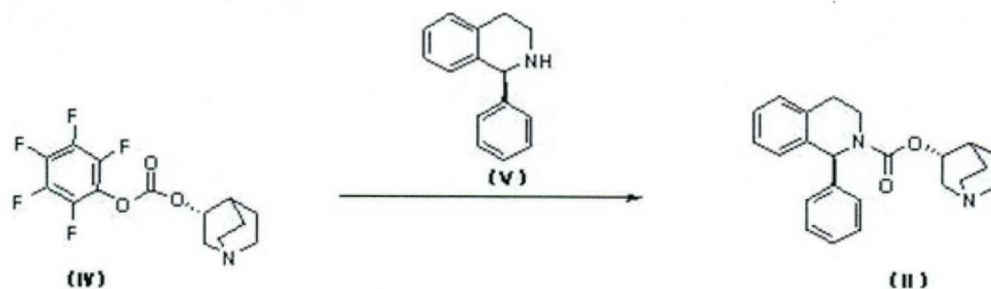
Etapa (b): Preparação da solifenacina

[036] A presente invenção fornece um método de preparar solifenacina reagindo o intermediário de solifenacina da fórmula (IV) preparado na etapa (a) com (1S)-1-fenil-1,2,3,4-tetraidroisoquinolina da fórmula (V) a seguir em um solvente orgânico, conforme mostrado na fórmula de reação 6 a seguir:

[Fórmula (V)]



[Fórmula de reação 6]



[037] A reação da fórmula de reação 6 anterior pode ser realizada por uma reação in situ

em que o (1S)-1-fenil-1,2,3,4-tetraidroisoquinolina da fórmula (V) é adicionado em gotas sem dissociar o (3R)-1-azabicyclo[2,2,2]oct-3-il pentafluorfenilcarbonato da fórmula (IV) preparado na etapa (a).

[038]O (1S)-1-fenil-1,2,3,4-tetraidroisoquinolina da fórmula (V) pode ser usado a uma quantidade de 1 a 3 equivalente molar por 1 equivalente molar de (3R)-1-azabicyclo[2,2,2]oct-3-il pentafluorfenilcarbonato da fórmula (IV), preferivelmente 1 a 1,5 equivalente molar.

[039]O solvente orgânico, como na etapa (a), pode ser selecionado grupo que inclui tolueno, acetato de etila, diclorometano, acetona, isopropanol e misturas destes. Ainda, o solvente orgânico na etapa (b) pode ser o mesmo que o da etapa (a).

[040]A reação da fórmula de reação 6 anterior pode ser realizada a -40 oC a 100 oC, e preferivelmente, 10 oC a 30 oC. Particularmente, a reação da fórmula de reação 6 pode ser realizada a temperatura ambiente, e assim esta reação pode ser realizada em condições moderadas sem conduzir um processo adicional, tais como aquecimento, resfriamento ou similares.

[041]Prefere-se que a reação da fórmula de reação 6 seja realizada por 2 horas a 12 horas na temperatura mencionada.

[042]Ainda, a reação da fórmula de reação 6 pode ser realizada sem usar qualquer base ou catalisador mesmo em condições moderadas.

[043]Depois que a reação da fórmula de reação 6 é completada, a solifenacina da fórmula (II) pode ser obtida pelo seguinte processo de purificação. Especificamente, água é adicionada à solução obtida depois da finalização da reação da fórmula de reação 6, um ácido forte, tais como ácido clorídrico é adicionado em gotas na solução para ajustar o pH da solução a 1 ~ 2, uma camada orgânica é separada da solução para remover pentafluorfenol produzido durante a reação, uma base, tais como hidróxido de amônio é ainda gotejado na solução para ajustar o pH da solução a 9 ~ 10, a solução é extraída com tolueno, e então a solução extraída é concentrada, obtendo assim solifenacina oleosa.

[044]Ainda, de acordo com a reação da fórmula de reação 6, a solifenacina da fórmula (II)

pode ser obtida com alto rendimento de mais que 87 % nas condições de reação moderadas.

Etapa (c): Preparação de um sal of solifenacina

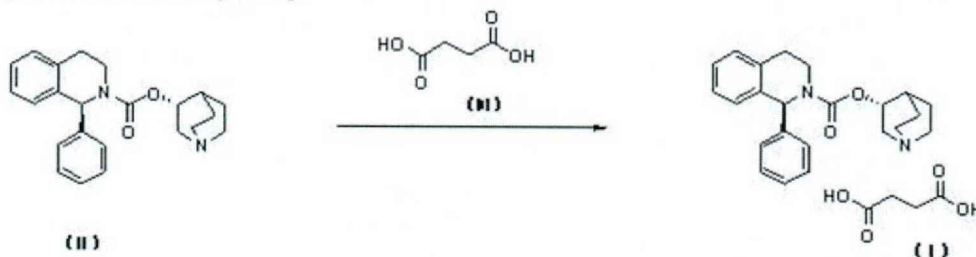
[045]A presente invenção fornece um método de converter a solifenacina da fórmula (II) preparada na etapa (b) em um sal destes.

[046]O sal de solifenacina pode ser um sal de adição de ácido preparado reagindo a solifenacina da fórmula (II) preparada na etapa (b) com um ácido inorgânico ou orgânico em um solvente orgânico.

[047]O ácido inorgânico pode ser ácido clorídrico, ácido bromídrico, ácido iodídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico ou similares. O ácido orgânico pode ser ácido fórmico, ácido acético, ácido propiônico, ácido oxálico, ácido malônico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido maléico, ácido lático, ácido málico, ácido cítrico, ácido tartárico, ácido carbônico, ácido pícrico, ácido metanossulfônico, ácido etanossulfônico, ácido glutâmico ou similares. Preferivelmente, o ácido orgânico pode ser ácido succínico.

[048]O caminho de preparar succinato de solifenacina da fórmula (I), que é um sal de adição de ácido de solifenacin, é representado pela fórmula de reação 7 a seguir:

[Fórmula de reação 7]



[049]Exemplos do solvente orgânico usado na reação da fórmula de reação 7 podem incluir: álcoois alifáticos, tais como etanol, 1-butanol, isopropanol e similares; cetonas, tais como acetona, metil isobutil cetona, e similares; ésteres, tais como acetato de etila, acetato de n-butila, propionato de etila, e similares; hidrocarbonetos aromáticos, tais como tolueno e similares; e hidrocarbonetos alifáticos polares, tais como n-hexano, heptano, e similares. Preferivelmente, acetona, tolueno ou uma mistura destes pode ser usada como o solvente

orgânico.

[050]A reação da fórmula de reação 7 pode ser realizada agitando a mistura de reação a 50 oC ~ 65 oC por 20 minutos ~ 1 hora e então agitando ainda a mistura de reação a 10 oC ~ 15oC por 1 hora ~ 3 horas.

[051]Quando a reação é completada, a solifenacina preparada é filtrada, lavada e então seca para obter succinato de solifenacina.

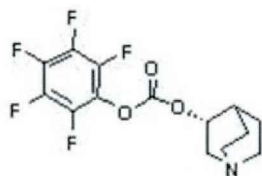
[052]O succinato de solifenacina obtido desta maneira pode ser succinato de solifenacina cristalino, e este succinato de solifenacina cristalino tem um ponto de fusão de 146 oC ~ 148 oC.

[053]Ainda, de acordo com a reação da fórmula de reação 7, o succinato de solifenacina da fórmula (I) pode ser obtido com alto rendimento de mais que 78 %.

[054]Intermediário de solifenacina inédito e método de preparação deste

[055]A presente invenção fornece um intermediário inédito representado pela fórmula (IV) a seguir, que pode ser usado para preparar solifenacina e um sal destes, e um método de preparar o intermediário:

[Fórmula IV]



(IV)

[056]O método de preparar um intermediário de solifenacina é o mesmo da etapa (a) do método de preparar solifenacina ou um sal deste.

[057]O intermediário de solifenacina é um material que pode ser simples e eficientemente preparado a temperatura ambiente sem usar uma base pela etapa (a). Ainda, o intermediário de solifenacina é usado como um reagente na etapa (b), e pode ser facilmente convertido em solifenacina a temperatura ambiente sem usar uma base.

[058]O método de preparar solifenacina ou um sal deste usando um intermediário de

solifenacina é vantajoso em que solifenacina de alta pureza ou um sal deste pode ser preparado com alto rendimento por um processo simples.

[059] Desta forma, o intermediário de solifenacina da fórmula (IV) pode ser usado para produzir solifenacina ou um sal deste em grandes quantidades.

Modo para a Invenção

[060] Daqui em diante, a presente invenção será descrita em detalhe com referência aos seguintes exemplos. Estes exemplos são apresentados para ilustrar a presente invenção, e o escopo da presente invenção não é limitado a esta.

Exemplo 1: Preparação do intermediário de solifenacina

127,2 g (1,0 mol) de (R)-quinuclidinol foi dissolvido em 1270 mL de tolueno e então agitado a 10 ~ 15°C por 20 minutos para obter uma solução de reação. Subsequentemente, 472,9 g (1,2 mol) de bis(pentafluorfenil)carbonato foi adicionado à solução de reação para formar uma solução de reação suspensa, e então a solução de reação suspensa foi agitada a 10 ~ 15°C por 7 ~ 8 horas. Depois de confirmar o final de uma reação usando cromatografia de camada delgada (TLC), a solução de reação foi concentrada em pressão reduzida. Subsequentemente, 1270 mL de água foi adicionada à solução de reação, e ácido clorídrico concentrado foi adicionado em gotas na solução de reação para ajustar o pH da solução de reação a 1 ~ 2. Então, a solução de reação foi lavada com 1270 mL de tolueno para remover pentafluorfenol (um subproduto formado durante a reação) do produto de reação. Então, uma camada aquosa foi extraída da solução de reação usando 1270 mL de diclorometano, 1270 mL de água foi adicionada à solução de reação, e então o pH da solução de reação foi ajustado a 9 ~ 10 usando hidróxido de amônio. Então, uma camada orgânica foi separada da solução de reação. Finalmente, a solução de reação foi lavada com 1270 mL de água, seca com MgSO₄ e então concentrada em pressão reduzida para obter 304,9 g (90,4 %) de (3R)-1-azabicyclo[2,2,2]oct-3-il pentafluorfenilcarbonato.

RMN ¹H (MeOD, 400MHz) : 1,79-1,89(m, 2H, -CH-CH₂), 1,97-2,12(m, 2H, -CH-CH₂), 2,30-2,40(m, 1H, -O-CH-CH), 3,18-3,30(m, 6H, N-CH₂-CH₂-N-CH₂-CH₂-N-CH₂-CH₂), 3,59-

3,75(m, 1H, -O-CH-CH₂)

Análise elementar de C₁₄H₁₂F₅NO₃

Valor teórico: C: 49,8, H: 3,6, N: 4,1

Valor experimental: C: 49,1, H: 4,4, N: 3,8

Exemplo 2: Preparação do intermediário de solifenacina

127,2 g (1,0 mol) de (R)-quinuclidinol foi dissolvido em 1270 mL de diclorometano e então agitado a 25 ~ 30°C por 20 minutos para obter uma solução de reação. Subsequentemente, 472,9 g (1,2 mol) de bis(pentafluorfenil)carbonato foi adicionado à solução de reação para formar uma solução de reação suspensa, e então a solução de reação suspensa foi agitada a 25 ~ 30°C por 3 ~ 4 horas. Depois de confirmar o final de uma reação usando cromatografia de camada delgada (TLC), a solução de reação foi concentrada em pressão reduzida. Subsequentemente, 1270 mL água foi adicionada à solução de reação, e ácido clorídrico concentrado foi adicionado em gotas na solução de reação para ajustar o pH da solução de reação a 1 ~ 2. Então, a solução de reação foi lavada com 1270 mL de tolueno para remover pentafluorfenol (um subproduto formado durante a reação) do produto de reação. Então, uma camada aquosa foi extraída da solução de reação usando 1270 mL de diclorometano, 1270 mL de água foi adicionada à solução de reação, e então o pH da solução de reação foi ajustado a 9 ~ 10 usando hidróxido de amônio. Então, uma camada orgânica foi separada da solução de reação. Finalmente, a solução de reação foi lavada com 1270 mL de água, seca com MgSO₄ e então concentrada em pressão reduzida para obter 300,8 g (89,2 %) de (3R)-1-azabicyclo[2,2,2]oct-3-il pentafluorfenilcarbonato.

Aqui, análise elementar e dados espectrais são os mesmos do exemplo 1,

Exemplo 3: Preparação do intermediário de solifenacina

127,2 g (1,0 mol) de (R)-quinuclidinol foi dissolvido em 1270 mL de acetato de etila e então agitado a 25 ~ 30°C por 20 minutos para obter uma solução de reação. Subsequentemente, 472,9 g (1,2 mol) de bis(pentafluorfenil)carbonato foi adicionado à

solução de reação para formar uma solução de reação suspensa, e então a solução de reação suspensa foi agitada a 25 ~ 30°C por 3 ~ 4 horas. Depois de confirmar o final de uma reação usando cromatografia de camada delgada (TLC), a solução de reação foi concentrada em pressão reduzida. Subsequentemente, 1270 mL água foi adicionada à solução de reação, e ácido clorídrico concentrado foi adicionado em gotas na solução de reação para ajustar o pH da solução de reação a 1 ~ 2. Então, a solução de reação foi lavada com 1270 mL de tolueno para remover pentafluorfenol (um subproduto formado durante a reação) do produto de reação. Então, uma camada aquosa foi extraída da solução de reação usando 1270 mL de diclorometano, 1270 mL de água foi adicionada à solução de reação, e então o pH da solução de reação foi ajustado a 9 ~ 10 usando hidróxido de amônio. Então, uma camada orgânica foi separada da solução de reação. Finalmente, a solução de reação foi lavada com 1270 mL de água, seca com MgSO_4 e então concentrada em pressão reduzida para obter 298,1 g (88,4%) de (3R)-1-azabicyclo[2,2,2]oct-3-il pentafluorfenilcarbonato.

Aqui, análise elementar e dados espectrais são os mesmos do exemplo 1.

Exemplo 4: Preparação do intermediário de solifenacina

127,2 g (1,0 mol) de (R)-quinuclidinol foi dissolvido em 1270 mL de isopropanol e então agitado a 10 ~ 15°C por 20 minutos para obter uma solução de reação. Subsequentemente, 472,9 g (1,2 mol) de bis(pentafluorfenil)carbonato foi adicionado à solução de reação para formar uma solução de reação suspensa, e então a solução de reação suspensa foi agitada a 10 ~ 15°C por 10 ~ 12 horas. Depois de confirmar o final de uma reação usando cromatografia de camada delgada (TLC), a solução de reação foi concentrada em pressão reduzida. Subsequentemente, 1270 mL água foi adicionada à solução de reação, e ácido clorídrico concentrado foi adicionado em gotas na solução de reação para ajustar o pH da solução de reação a 1 ~ 2. Então, a solução de reação foi lavada com 1270 mL de tolueno para remover pentafluorfenol (um subproduto formado durante a reação) do produto de reação. Então, uma camada aquosa foi extraída da solução de reação

usando 1270 mL de diclorometano, 1270 mL de água foi adicionada à solução de reação, e então o pH da solução de reação foi ajustado a 9 ~ 10 usando hidróxido de amônio. Então, uma camada orgânica foi separada da solução de reação. Finalmente, a solução de reação foi lavada com 1270 mL de água, seca com $MgSO_4$ e então concentrada em pressão reduzida para obter 295,4 g (87,6%) de (3R)-1-azabicyclo[2,2,2]oct-3-il pentafluorfenilcarbonato.

Aqui, análise elementar e dados espectrais são os mesmos do exemplo 1.

Exemplo 5: Preparação do solifenacina

337,2 g (1,0 meato) do (3R)-1-azabicyclo[2,2,2]oct-3-il pentafluorfenilcarbonato preparado no exemplo 1 foi dissolvido em 337 mL de tolueno para obter uma solução de reação. Subsequentemente, 209,3 g (1,0 mol) de (1S)-1-fenil-1,2,3,4-tetraidroisoquinolina foi adicionado à solução de reação, e então agitado a 10 ~ 15°C por 9 ~ 10 horas. Depois de confirmar o final de uma reação usando cromatografia líquida de alto desempenho (HPLC), a solução de reação foi concentrada em pressão reduzida. Subsequentemente, 1400 mL água foi adicionada à solução de reação, e ácido clorídrico concentrado foi adicionado em gotas na solução de reação para ajustar o pH da solução de reação a 1 ~ 2. Então, a solução de reação foi lavada com 1400 mL de tolueno para remover pentafluorfenol (um subproduto formado durante a reação) do produto de reação. Então, uma camada aquosa foi extraída da solução de reação usando 1400 mL de diclorometano, e então a solução de reação foi concentrada em pressão reduzida. Então, 1270 mL de água foi adicionada à solução de reação, o pH da solução de reação foi ajustado a 9 ~ 10 usando hidróxido de amônio, e então uma camada aquosa foi further extracted da solução de reação usando 1270 mL de tolueno. Então, uma camada orgânica foi separada da solução de reação. Finalmente, a solução de reação foi lavada com 1400 mL de água, seca com $MgSO_4$ e então concentrada em pressão reduzida para obter 329,8 g (91,0%) de solifenacina.

RMN 1H (MeOD, 400MHz) : 1,89-2,21(m, 4H, -CH- $\underline{CH_2}$,-CH- $\underline{CH_2}$), 2,34(m, 1H, -CH- $\underline{CH-CH_2}$), 2,75-3,10(m, 3H, -N- $\underline{CH_2-CH_2}$ -CH, -N- $\underline{CH_2-CH_2}$ -CH), 3,17-3,40(m, 5H, -N- $\underline{CH_2}$ -

$\text{CH}_2\text{-CH}$, $-\text{N-CH}_2\text{-CH}_2$, $-\text{N-CH}_2\text{-CH}_2$), 3,60-3,63(m, 2H, $-\text{N-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}$), 3,93(m, 1H, $-\text{N-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}$), 5,03(m, 1H, $-\text{O-CH-CH}$), 6,22-6,35(m, 1H, $-\text{N-CH-CH}$), 7,08-7,28(m, 9H, H aromático)

Exemplo 6: Preparação do solifenacina

337,2 g (1,0 mol) do (3R)-1-azabicyclo[2,2,2]oct-3-il pentafluorfenilcarbonato preparado no exemplo 2 foi dissolvido em 337 mL de tolueno para obter uma solução de reação. Subsequentemente, 209,3 g (1,0 mol) de (1S)-1-fenil-1,2,3,4-tetraidroisoquinolina foi adicionado à solução de reação, e então agitado a 25 ~ 30°C por 4 ~ 5 horas. Depois de confirmar o final de uma reação usando cromatografia líquida de alto desempenho (HPLC), a solução de reação foi concentrada em pressão reduzida. Subsequentemente, 1400 mL água foi adicionada à solução de reação, e ácido clorídrico concentrado foi adicionado em gotas na solução de reação para ajustar o pH da solução de reação a 1 ~ 2. Então, a solução de reação foi lavada com 1400 mL de tolueno para remover pentafluorfenol (um subproduto formado durante a reação) do produto de reação. Então, uma camada aquosa foi extraída da solução de reação usando 1400 mL de diclorometano, e então a solução de reação foi concentrada em pressão reduzida. Então, 1270 mL de água foi adicionada à solução de reação, o pH da solução de reação foi ajustado a 9 ~ 10 usando hidróxido de amônio, e então uma camada aquosa foi further extracted da solução de reação usando 1270 mL de tolueno. Então, uma camada orgânica foi separada da solução de reação. Finalmente, a solução de reação foi lavada com 1400 mL de água, seca com MgSO_4 e então concentrada em pressão reduzida para obter 320,4 g (88,4%) de solifenacina.

Aqui, dados espectrais são os mesmos do exemplo 5.

Exemplo 7: Preparação do solifenacina

337,2 g (1,0 mol) do (3R)-1-azabicyclo[2,2,2]oct-3-il pentafluorfenilcarbonato preparado no exemplo 1 foi dissolvido em 337 mL de diclorometano para obter uma solução de reação. Subsequentemente, 209,3 g (1,0 mol) de (1S)-1-fenil-1,2,3,4-tetraidroisoquinolina foi adicionado à solução de reação, e então agitado a 25 ~ 30°C por 4 ~ 5 horas. Depois de

confirmar o final de uma reação usando cromatografia líquida de alto desempenho (HPLC), a solução de reação foi concentrada em pressão reduzida. Subsequentemente, 1400 mL água foi adicionada à solução de reação, e ácido clorídrico concentrado foi adicionado em gotas na solução de reação para ajustar o pH da solução de reação a 1 ~ 2. Então, a solução de reação foi lavada com 1400 mL de tolueno para remover pentafluorfenol (um subproduto formado durante a reação) do produto de reação. Então, uma camada aquosa foi extraída da solução de reação usando 1400 mL de diclorometano, e então a solução de reação foi concentrada em pressão reduzida. Então, 1270 mL de água foi adicionada à solução de reação, o pH da solução de reação foi ajustado a 9 ~ 10 usando hidróxido de amônio, e então uma camada aquosa foi further extracted da solução de reação usando 1270 mL de tolueno. Então, uma camada orgânica foi separada da solução de reação. Finalmente, a solução de reação foi lavada com 1400 mL de água, seca com $MgSO_4$ e então concentrada em pressão reduzida para obter 318,2 g (87,8%) de solifenacina.

Aqui, dados espectrais são os mesmos do exemplo 5.

Exemplo 8: Preparação do solifenacina

337,2 g (1,0 mol) do (3R)-1-azabicyclo[2,2,2]oct-3-il pentafluorfenilcarbonato preparado no exemplo 1 foi dissolvido em 337 mL de acetona para obter uma solução de reação. Subsequentemente, 209,3 g (1,0 mol) de (1S)-1-fenil-1,2,3,4-tetraidroisoquinolina foi adicionado à solução de reação, e então agitado a 25 ~ 30°C por 4 ~ 5 horas. Depois de confirmar o final de uma reação usando cromatografia líquida de alto desempenho (HPLC), a solução de reação foi concentrada em pressão reduzida. Subsequentemente, 1400 mL água foi adicionada à solução de reação, e ácido clorídrico concentrado foi adicionado em gotas na solução de reação para ajustar o pH da solução de reação a 1 ~ 2. Então, a solução de reação foi lavada com 1400 mL de tolueno para remover pentafluorfenol (um subproduto formado durante a reação) do produto de reação. Então, uma camada aquosa foi extraída da solução de reação usando 1400 mL de diclorometano, e então a solução de reação foi concentrada em pressão reduzida. Então, 1270 mL de água foi adicionada à solução de

reação, o pH da solução de reação foi ajustado a 9 ~ 10 usando hidróxido de amônio, e então uma camada aquosa foi further extracted da solução de reação usando 1270 mL de tolueno. Então, uma camada orgânica foi separada da solução de reação. Finalmente, a solução de reação foi lavada com 1400 mL de água, seca com $MgSO_4$ e então concentrada em pressão reduzida para obter 320,4 g (88,4%) de solifenacina.

Aqui, dados espectrais são os mesmos do exemplo 5.

Exemplo 9: Preparação do solifenacina

337,2 g (1,0 mol) do (3R)-1-azabicyclo[2,2,2]oct-3-il pentafluorfenilcarbonato preparado no exemplo 1 foi dissolvido em 337 mL de isopropanol para obter uma solução de reação. Subsequentemente, 209,3 g (1,0 mol) de (1S)-1-fenil-1,2,3,4-tetraidroisoquinolina foi adicionado à solução de reação, e então agitado a 10 ~ 15°C por 9 ~ 11 horas. Depois de confirmar o final de uma reação usando cromatografia líquida de alto desempenho (HPLC), a solução de reação foi concentrada em pressão reduzida. Subsequentemente, 1400 mL água foi adicionada à solução de reação, e ácido clorídrico concentrado foi adicionado em gotas na solução de reação para ajustar o pH da solução de reação a 1 ~ 2. Então, a solução de reação foi lavada com 1400 mL de tolueno para remover pentafluorfenol (um subproduto formado durante a reação) do produto de reação. Então, uma camada aquosa foi extraída da solução de reação usando 1400 mL de diclorometano, e então a solução de reação foi concentrada em pressão reduzida. Então, 1270 mL de água foi adicionada à solução de reação, o pH da solução de reação foi ajustado a 9 ~ 10 usando hidróxido de amônio, e então uma camada aquosa foi further extracted da solução de reação usando 1270 mL de tolueno. Então, uma camada orgânica foi separada da solução de reação. Finalmente, a solução de reação foi lavada com 1400 mL de água, seca com $MgSO_4$ e então concentrada em pressão reduzida para obter 326,9 g (90,2%) de solifenacina.

Aqui, dados espectrais são os mesmos do exemplo 5.

Exemplo 10: Preparação do solifenacina

337,2 g (1,0 mol) do (3R)-1-azabicyclo[2,2,2]oct-3-il pentafluorfenilcarbonato

preparado no exemplo 1 foi dissolvido em 337 mL de acetato de etila para obter uma solução de reação. Subsequentemente, 209,3 g (1,0 mol) de (1S)-1-fenil-1,2,3,4-tetraidroisoquinolina foi adicionado à solução de reação, e então agitado a 25 ~ 30°C por 4 ~ 5 horas. Depois de confirmar o final de uma reação usando cromatografia líquida de alto desempenho (HPLC), a solução de reação foi concentrada em pressão reduzida. Subsequentemente, 1400 mL água foi adicionada à solução de reação, e ácido clorídrico concentrado foi adicionado em gotas na solução de reação para ajustar o pH da solução de reação a 1 ~ 2. Então, a solução de reação foi lavada com 1400 mL de tolueno para remover pentafluorfenol (um subproduto formado durante a reação) do produto de reação. Então, uma camada aquosa foi extraída da solução de reação usando 1400 mL de diclorometano, e então a solução de reação foi concentrada em pressão reduzida. Então, 1270 mL de água foi adicionada à solução de reação, o pH da solução de reação foi ajustado a 9 ~ 10 usando hidróxido de amônio, e então uma camada aquosa foi further extracted da solução de reação usando 1270 mL de tolueno. Então, uma camada orgânica foi separada da solução de reação. Finalmente, a solução de reação foi lavada com 1400 mL de água, seca com $MgSO_4$ e então concentrada em pressão reduzida para obter 220,4 g (88,4%) de solifenacina.

Aqui, dados espectrais são os mesmos do exemplo 5.

Exemplo 11: Preparação do succinato de solifenacina

127,2 g (1,0 mol) de (R)-quinuclidinol foi dissolvido em 1270 mL de tolueno e então agitado a 25 ~ 30°C por 20 minutos para obter uma solução de reação. Subsequentemente, 472,9 g (1,2 mol) de bis(pentafluorfenil)carbonato foi adicionado à solução de reação para formar uma solução de reação suspensa, e então a solução de reação suspensa foi agitada a 25 ~ 30°C por 3 ~ 4 horas. Depois de confirmar o final de uma reação usando cromatografia de camada delgada (TLC), 209,3 g (1,0 mol) de (1S)-1-fenil-1,2,3,4-tetraidroisoquinolina foi adicionado à solução de reação, e então agitado a 25 ~ 30°C por 4 ~ 5 horas. Depois de confirmar o final de uma reação usando cromatografia líquida de alto desempenho (HPLC), a solução de reação foi concentrada em pressão reduzida.

Subsequentemente, 1270 mL água foi adicionada à solução de reação, e ácido clorídrico concentrado foi adicionado em gotas na solução de reação para ajustar o pH da solução de reação a 1 ~ 2. Então, a solução de reação foi lavada com 1270 mL de tolueno para remover pentafluorfenol (um subproduto formado durante a reação) do produto de reação. Então, uma camada aquosa foi extraída da solução de reação usando 1270 mL de diclorometano, e então a solução de reação foi concentrada em pressão reduzida. Então, 1270 mL de água foi adicionada à solução de reação, o pH da solução de reação foi ajustado a 9 ~ 10 usando hidróxido de amônio, e então uma camada aquosa foi further extracted da solução de reação usando 1270 mL de tolueno. Subsequentemente, 1270 mL de acetona e 118,1 g (1,0 mol) de ácido succínico foram adicionados à solução de reação, agitado a 55 ~ 60°C por 30 minutos, ainda agitado a 10 ~ 15°C por 2 horas, e então filtrado para obter um produto de reação. Finalmente, o produto de reação foi lavado com 640 mL de tolueno e 640 mL de acetona, e então seco em vácuo a 40°C para obter 390,2 g (81,2 %) de succinato de solifenacina.

Teor de HPLC: 99,9 %, pureza ótica: 99,95 %

Ponto de fusão: 146 ~ 148°C

RMN ¹H (MeOD, 400MHz) : 1,89-2,21(m, 4H, -CH-CH₂,-CH-CH₂), 2,34(m, 1H, -CH-CH₂), 2,49(s, 4H, -O-CO-CH₂-CH₂-), 2,75-3,10(m, 3H, -N-CH₂-CH₂-CH, -N-CH₂-CH₂-CH), 3,17-3,40(m, 5H, -N-CH₂-CH₂-CH, -N-CH₂-CH₂,-N-CH₂-CH₂), 3,60-3,63(m, 2H, -N-CH₂-CH₂-CH), 3,93(m, 1H, -N-CH₂-CH₂-CH), 5,03(m, 1H, -O-CH-CH), 6,22-6,35(m, 1H, -N-CH-CH), 7,08-7,28(m, 9H, H aromático)

Análise elementar de C₂₇H₃₂N₂O₆

Valor teórico: C: 67,4, H: 6,7, N: 5,8

Valor experimental: C: 66,7, H: 6,7, N: 5,8

Exemplo 12: Preparação do succinato de solifenacina

127,2 g (1,0 mol) de (R)-quinuclidinol foi dissolvido em 1270 mL de diclorometano e então agitado a 25 ~ 30°C por 20 minutos para obter uma solução de reação.

Subsequentemente, 472,9 g (1,2 mol) de bis(pentafluorfenil)carbonato foi adicionado à solução de reação para formar uma solução de reação suspensa, e então a solução de reação suspensa foi agitada a 25 ~ 30°C por 3 ~ 4 horas. Depois de confirmar o final de uma reação usando cromatografia de camada delgada (TLC), 209,3 g (1,0 mol) de (1S)-1-fenil-1,2,3,4-tetraidroisoquinolina foi adicionado à solução de reação, e então agitado a 25 ~ 30°C por 4 ~ 5 horas. Depois de confirmar o final de uma reação usando cromatografia líquida de alto desempenho (HPLC), a solução de reação foi concentrada em pressão reduzida. Subsequentemente, 1270 mL água foi adicionada à solução de reação, e ácido clorídrico concentrado foi adicionado em gotas na solução de reação para ajustar o pH da solução de reação a 1 ~ 2. Então, a solução de reação foi lavada com 1270 mL de tolueno para remover pentafluorfenol (um subproduto formado durante a reação) do produto de reação. Então, uma camada aquosa foi extraída da solução de reação usando 1270 mL de diclorometano, e então a solução de reação foi concentrada em pressão reduzida. Então, 1270 mL de água foi adicionada à solução de reação, o pH da solução de reação foi ajustado a 9 ~ 10 usando hidróxido de amônio, e então uma camada aquosa foi ainda extraída da solução de reação usando 1270 mL de tolueno. Subsequentemente, 1270 mL de acetona e 118,1 g (1,0 mol) de ácido succínico foram adicionados à solução de reação, agitado a 55 ~ 60°C por 30 minutos, ainda agitado a 10 ~ 15°C por 2 horas, e então filtrado para obter um produto de reação. Finalmente, o produto de reação foi lavado com 640 mL de tolueno e 640 mL de acetona, e então seco em vácuo a 40°C para obter 381,5 g (79,4 %) de succinato de solifenacina.

Teor de HPLC: 99,9 %,

Pureza ótica: 99,95 %

[061]Aqui, ponto de fusão, análise elementar e dados espectrais são os mesmos do exemplo 11.

Exemplo 13: Preparação do succinato de solifenacina

[062]127,2 g (1,0 mol) de (R)-quinuclidinol foi dissolvido em 1270 mL de diclorometano e

então agitado a 25 ~ 30oC por 20 minutos para obter uma solução de reação. Subsequentemente, 472,9 g (1,2 mol) de bis(pentafluorfenil)carbonato foi adicionado à solução de reação para formar uma solução de reação suspensa, e então a solução de reação suspensa foi agitada a 25 ~ 30oC por 3 ~ 4 horas. Depois de confirmar o final de uma reação usando cromatografia de camada delgada (TLC), a solução de reação foi concentrada em pressão reduzida. Subsequentemente, matéria oleosa obtida adicionando 1270 mL de acetona à solução de reação foi dissolvido, e então 209,3 g (1,0 mol) de (1S)-1-fenil-1,2,3,4-tetraidroisoquinolina foi adicionado à solução de reação e agitado a 25 ~ 30oC por 4 ~ 5 horas. Depois de confirmar o final de uma reação usando cromatografia líquida de alto desempenho (HPLC), a solução de reação foi concentrada em pressão reduzida. Subsequentemente, 1270 mL água foi adicionada à solução de reação, e ácido clorídrico concentrado foi adicionado em gotas na solução de reação para ajustar o pH da solução de reação a 1 ~ 2. Então, a solução de reação foi lavada com 1270 mL de tolueno para remover pentafluorfenol (um subproduto formado durante a reação) do produto de reação. Então, uma camada aquosa foi extraída da solução de reação usando 1270 mL de diclorometano, e então a solução de reação foi concentrada em pressão reduzida. Então, 1270 mL de água foi adicionada à solução de reação, o pH da solução de reação foi ajustado a 9 ~ 10 usando hidróxido de amônio, e então uma camada aquosa foi ainda extraída da solução de reação usando 1270 mL de tolueno. Subsequentemente, 1270 mL de acetona e 118,1 g (1,0 mol) de ácido succínico foram adicionados à solução de reação, agitado a 55 ~ 60oC por 30 minutos, ainda agitado a 10 ~ 15oC por 2 horas, e então filtrado para obter um produto de reação. Finalmente, o produto de reação foi lavado com 640 mL de tolueno e 640 mL de acetona, e então seco em vácuo a 40oC para obter 377,2 g (78,5 %) de succinato de solifenacina.

Teor de HPLC: 99,9 %,

Pureza ótica: 99,95 %

[063]Aqui, ponto de fusão, análise elementar e dados espectrais são os mesmos do

exemplo 11.

Exemplo 14: Preparação do succinato de solifenacina

[064]127,2 g (1,0 mol) de (R)-quinuclidinol foi dissolvido em 1270 mL de diclorometano e então agitado a 25 ~ 30°C por 20 minutos para obter uma solução de reação. Subsequentemente, 472,9 g (1,2 mol) de bis(pentafluorfenil)carbonato foi adicionado à solução de reação para formar uma solução de reação suspensa, e então a solução de reação suspensa foi agitada a 25 ~ 30°C por 3 ~ 4 horas. Depois de confirmar o final de uma reação usando cromatografia de camada delgada (TLC), a solução de reação foi concentrada em pressão reduzida. Subsequentemente, matéria oleosa obtida adicionando 1270 mL de isopropanol à solução de reação foi dissolvido, e então 209,3 g (1,0 mol) de (1S)-1-fenil-1,2,3,4-tetraidroisoquinolina foi adicionado à solução de reação e agitado a 25 ~ 30°C por 4 ~ 5 horas. Depois de confirmar o final de uma reação usando cromatografia líquida de alto desempenho (HPLC), a solução de reação foi concentrada em pressão reduzida. Subsequentemente, 1270 mL água foi adicionada à solução de reação, e ácido clorídrico concentrado foi adicionado em gotas na solução de reação para ajustar o pH da solução de reação a 1 ~ 2. Então, a solução de reação foi lavada com 1270 mL de tolueno para remover pentafluorfenol (um subproduto formado durante a reação) do produto de reação. Então, uma camada aquosa foi extraída da solução de reação usando 1270 mL de diclorometano, e então a solução de reação foi concentrada em pressão reduzida. Então, 1270 mL de água foi adicionada à solução de reação, o pH da solução de reação foi ajustado a 9 ~ 10 usando hidróxido de amônio, e então uma camada aquosa foi ainda extraída da solução de reação usando 1270 mL de tolueno. Subsequentemente, 1270 mL de acetona e 118,1 g (1,0 mol) de ácido succínico foram adicionados à solução de reação, agitado a 55 ~ 60°C por 30 minutos, ainda agitado a 10 ~ 15°C por 2 horas, e então filtrado para obter um produto de reação. Finalmente, o produto de reação foi lavado com 640 mL de tolueno e 640 mL de acetona, e então seco em vácuo a 40°C para obter 386,4 g (80,4 %) de succinato de solifenacina.

Teor de HPLC: 99,9 %,

Pureza ótica: 99,95 %

[065]Aqui, ponto de fusão, análise elementar e dados espectrais são os mesmos do exemplo 11.

Exemplo 15: Preparação do succinato de solifenacina

[066]127,2 g (1,0 mol) de (R)-quinuclidinol foi dissolvido em 1270 mL de diclorometano e então agitado a 25 ~ 30oC por 20 minutos para obter uma solução de reação. Subsequentemente, 472,9 g (1,2 mol) de bis(pentafluorfenil)carbonato foi adicionado à solução de reação para formar uma solução de reação suspensa, e então a solução de reação suspensa foi agitada a 25 ~ 30oC por 3 ~ 4 horas. Depois de confirmar o final de uma reação usando cromatografia de camada delgada (TLC), a solução de reação foi concentrada em pressão reduzida. Subsequentemente, matéria oleosa obtida adicionando 1270 mL de acetato de etila à solução de reação foi dissolvido, e então 209,3 g (1,0 mol) de (1S)-1-fenil-1,2,3,4-tetraidroisoquinolina foi adicionado à solução de reação e agitado a 25 ~ 30oC por 4 ~ 5 horas. Depois de confirmar o final de uma reação usando cromatografia líquida de alto desempenho (HPLC), a solução de reação foi concentrada em pressão reduzida. Subsequentemente, 1270 mL água foi adicionada à solução de reação, e ácido clorídrico concentrado foi adicionado em gotas na solução de reação para ajustar o pH da solução de reação a 1 ~ 2. Então, a solução de reação foi lavada com 1270 mL de tolueno para remover pentafluorfenol (um subproduto formado durante a reação) do produto de reação. Então, uma camada aquosa foi extraída da solução de reação usando 1270 mL de diclorometano, e então a solução de reação foi concentrada em pressão reduzida. Então, 1270 mL de água foi adicionada à solução de reação, o pH da solução de reação foi ajustado a 9 ~ 10 usando hidróxido de amônio, e então uma camada aquosa foi ainda extraída da solução de reação usando 1270 mL de tolueno. Subsequentemente, 1270 mL de acetona e 118,1 g (1,0 mol) de ácido succínico foram adicionados à solução de reação, agitado a 55 ~ 60oC por 30 minutos, ainda agitado a 10 ~ 15oC por 2 horas, e então filtrado para obter um

produto de reação. Finalmente, o produto de reação foi lavado com 640 mL de tolueno e 640 mL de acetona, e então seco em vácuo a 40°C para obter 384,9 g (80,1 %) de succinato de solifenacina.

Teor de HPLC: 99,9 %,

Pureza ótica: 99,95 %

[067]Aqui, ponto de fusão, análise elementar e dados espectrais são os mesmos do exemplo 11.

[068]Embora as modalidades preferidas da presente invenção tenham sido descritas para propósitos ilustrativos, versados na tecnologia perceberão que várias modificações, adições e substituições são possíveis, sem fugir do escopo e espírito da invenção descrito nas reivindicações em anexo.

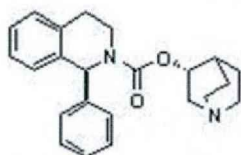
REIVINDICAÇÕES

1. Método de preparar solifenacina ou um sal deste, **CARACTERIZADO** pelo fato de que compreende as etapas de:

(a) reagir (R)-quinuclidinol da fórmula (VI) a seguir com bis(pentafluorfenil)carbonato da fórmula (VII) a seguir em um solvente orgânico para preparar (3R)-1-azabicyclo[2,2,2]oct-3-il pentafluorfenilcarbonato da fórmula (IV) a seguir; e

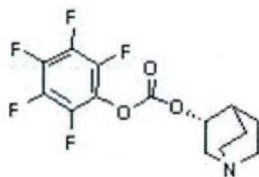
(b) reagir o (3R)-1-azabicyclo[2,2,2]oct-3-il pentafluorfenilcarbonato da fórmula (IV) a seguir com (1S)-1-fenil-1,2,3,4-tetraidroisoquinolina da fórmula (V) a seguir em um solvente orgânico para preparar solifenacina da fórmula (II) a seguir:

[Fórmula II]



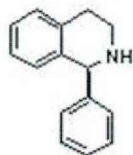
(II)

[Fórmula IV]



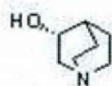
(IV)

[Fórmula V]



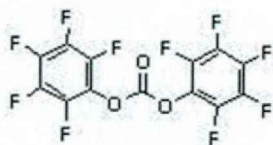
(V)

[Fórmula VI]



(VI)

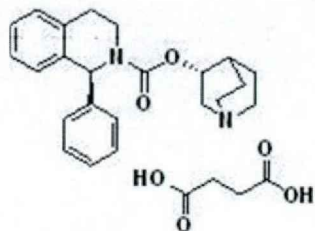
[Fórmula VII]



(VII)

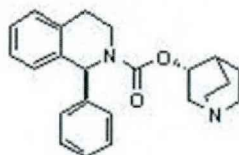
2. Método, de acordo com a reivindicação 1, **CARACTERIZADO** pelo fato de que ainda compreende a etapa de converter a solifenacina da fórmula (II) a seguir em succinato de solifenacina da fórmula (I):

[Fórmula I]



(I)

[Fórmula II]



(II)

3. Método, de acordo com a reivindicação 1, **CARACTERIZADO** pelo fato de que, na etapa (a), uma razão equivalente de (R)-quinuclidinol da fórmula (VI) e bis(pentafluorofenil)carbonato da fórmula (VII) é 1:1 a 1:3.

4. Método, de acordo com a reivindicação 1, **CHARACTERIZADO** pelo fato de que, na etapa (a) ou (b), a reação é realizada a uma temperatura de 10 °C ~ 30 °C.

5. Método, de acordo com a reivindicação 4, **CHARACTERIZADO** pelo fato de que, na etapa (a) ou (b), a reação é realizada por 2 horas ~ 12 horas.

6. Método, de acordo com a reivindicação 1, **CHARACTERIZADO** pelo fato de que, na etapa (a) ou (b), a reação é realizada sem usar uma base.

7. Método, de acordo com a reivindicação 1, **CHARACTERIZADO** pelo fato de que, na etapa (a) ou (b), o solvente orgânico é selecionado do grupo que inclui tolueno, acetato de etila, diclorometano, acetona, isopropanol e misturas destes.

8. Método, de acordo com a reivindicação 1, **CHARACTERIZADO** pelo fato de que a etapa (b) é realizada por uma reação in situ em que a (1S)-1-fenil-1,2,3,4-tetraidroisoquinolina da fórmula (V) é adicionada em gotas sem dissociar o (3R)-1-azabicyclo[2,2,2]oct-3-il pentafluorfenilcarbonato da fórmula (IV) preparado na etapa (a).

9. Método, de acordo com a reivindicação 2, **CHARACTERIZADO** pelo fato de que a etapa (c) é realizada na presença de qualquer um solvente orgânico selecionado do grupo que inclui álcool alifático, cetona, éster, Hidrocarboneto aromático, hidrocarboneto alifático polar e misturas destes.

10. Método, de acordo com a reivindicação 9, **CHARACTERIZADO** pelo fato de que, na etapa (c), o solvente orgânico é tolueno, acetona ou uma mistura destes.

11. Composto representado pela fórmula (IV) a seguir, **CHARACTERIZADO** pelo fato de que é usado como um intermediário para preparar solifenacina:

[Fórmula IV]



(IV)

12. Método de preparar um composto da fórmula (IV) a seguir, **CHARACTERIZADO**

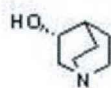
pelo fato de que compreende a etapa de reagir (R)-quinuclidinol da fórmula (VI) a seguir com bis(pentafluorfenil)carbonato da fórmula (VII) a seguir em um solvente orgânico:

[Fórmula IV]



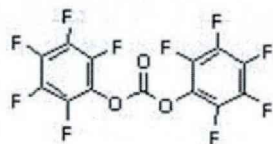
(IV)

[Fórmula VI]



(VI)

[Fórmula VII]



(VII)

RESUMO

"PROCESSO DE PREPARAR SOLIFENACINA OU SAL DESTA, E INTERMEDIÁRIO INÉDITO USADO NO PROCESSO"

É descrito aqui um método de preparar solifenacina ou um sal desta, incluindo as etapas de: (a) reagir (R)-quinuclidinol com bis(pentafluorfenil)carbonato em um solvente orgânico para preparar um intermediário de solifenacina, (3R)-1-azabicyclo[2,2,2]oct-3-yl pentafluorfenilcarbonato, e (b) reagir o intermediário de solifenacina com (1S)-1-fenil-1,2,3,4-tetraidroisoquinolina em um solvente orgânico para preparar solifenacina. O método é vantajoso em que solifenacina de alta pureza ou um sal desta pode ser simples e eficientemente preparado com alto rendimento usando um intermediário inédito.