

(11) Número de Publicação: **PT 108370 B**

(51) Classificação Internacional:
A61K 31/4748 (2006.01) **A61P 11/00**
(2006.01)
C07D 453/02 (2006.01)

(12) **FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO**

(22) Data de pedido: **2015.03.30**

(30) Prioridade(s):

(43) Data de publicação do pedido: **2016.09.30**

(45) Data e BPI da concessão: **2018.10.22**
206/2018

(73) Titular(es):

HOVIONE FARMACIÊNCIA, S.A.
SETE CASAS 2674-506 QT. SÃO PEDRO

PT

(72) Inventor(es):

ZITA MENDES
ANA CARINA CONSTANTINO
CONSTANÇA CACELA
BRUNO SANTOS

PT

PT

PT

PT

(74) Mandatário:

(54) Epígrafe: **PROCESSO DE PREPARAÇÃO DE BROMETO DE ACLIDÍNIO**

(57) Resumo:

A PRESENTE INVENÇÃO REFERE-SE A UM PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE SAIS DE ACLIDÍNIO, EM PARTICULAR O BROMETO DE ACLIDÍNIO. A INVENÇÃO TAMBÉM DIZ RESPEITO A UMA COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA COMPREENDENDO ACLIDÍNIO NA FORMA DE UM PÓ SECO, DE UMA SOLUÇÃO OU DE UMA SUSPENSÃO.

Resumo

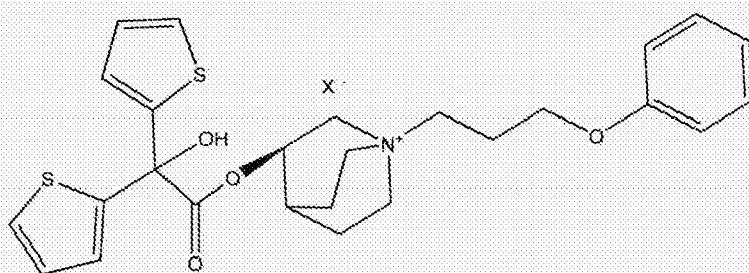
Processo de preparação de brometo de aclidínio

- 5 A presente invenção refere-se a um processo para a preparação de sais de aclidínio, em particular o brometo de aclidínio. A invenção também diz respeito a uma composição farmacêutica compreendendo aclidínio na forma de um pó seco, de uma solução ou de uma suspensão.

Descrição

Processo de preparação de brometo de aclidínio

5 A presente invenção refere-se a um novo processo para a
preparação de sais de aclidínio. O nome químico do aclidínio
é (3R) -3- [2-hidroxi (di-2-tienil) acetoxi] -1- (3-
fenoxipropil) -1-
azoniabícclo [2.2.2] octano. A estrutura dos sais de
10 aclidínio é a seguinte:



(I)

15

Em que:

X⁻ é um anião farmacêuticamente aceitável, tal como brometo,
cloreto ou iodeto.

20

Preferencialmente, o sal é o brometo de aclidínio, um sal de
amônio quaternário.

O brometo de aclidínio é um pó cristalino branco a esbranquiçado. A forma activa é o isómero R tendo o isómero S pequena afinidade para os receptores muscarínicos in vitro e um efeito limitado sobre a broncoconstrição induzida pela acetilcolina. O medicamento é formulado como um pó para inalação, constituído por uma mistura de brometo de aclidínio micronizado e α -lactose mono-hidratada.

O brometo de Aclidínio é um antagonista muscarínico e está comercialmente disponível com os nomes de Bretaris Genuair (Estados-Membros da UE), de Tudorza Pressair (EUA e Canadá) e Eklira Genuair (UK).

Este composto, bem como um processo para o seu fabrico é descrito em WO 01/04118. Posteriormente, um processo melhorado foi descrito no documento WO2008 / 009397 bem como no artigo J.Med.Chem. 2009, 52, 5076-5092.

O processo de brometo aclidínio descrito no documento WO 01/04118 tem duas desvantagens principais:

- A utilização de um reagente potencialmente genotóxico - brometo de 3- fenoxi propilo, bem como um grande excesso deste reagente - 5 equivalentes
- Um tempo de reação muito longo - 72 horas.

O processo descrito no documento WO2008 / 009397 tem por objectivo superar estas desvantagens através da utilização de grupos específicos de solventes, reduzindo a quantidade de brometo de 3- fenoxipropilo e controlando o conteúdo deste
5 reagente no produto final.

Este processo reduz o tempo de reacção a 8 horas, utilizando um solvente específico (cetonas ou éteres cíclicos que têm um ponto de ebulição entre 50°C e 210°C), usando ao mesmo
10 tempo uma quantidade reduzida do reagente brometo de 3- fenoxipropilo.

No entanto, tendo em conta que os solventes considerados têm pontos de ebulição entre 50°C e 210°C, a temperatura da
15 reacção, em alguns casos, deve ser extremamente elevada, o que traz desafios operacionais adicionais para o processo.

ESTADO DA TÉCNICA

20 Desenvolvemos agora um processo que produz consistentemente o produto desejado com elevado grau de pureza química, maior do que 99,0%, de preferência maior que 99,5%, e uma forma polimórfica consistente, ao mesmo tempo que minimiza ou elimina as desvantagens acima descritas.

De acordo com a presente invenção, é apresentado um processo para a preparação de (3R) -3- [2-hidroxi (di-2-tienil) acetoxi] -1- (3-fenoxipropil) -1-azoniabicyclo [2.2. 2] octano (brometo de aclidínio) por reacção de 1-
5 azabicyclo[2.2.2]octa-3-il hidroxi(di-2-tienil) acetato com brometo de 3-fenoxipropilo, em que a reacção tem lugar num solvente ou mistura de solventes que são seleccionados a partir do grupo das amidas e / ou solventes com um grupo sulfóxido.

10

Num outro aspecto, a presente invenção apresenta um brometo aclidínio cristalino caracterizado por um padrão de XRPD com picos a $7,7 \pm 0.2^\circ 2\theta$, $10,4 \pm 0.2^\circ 2\theta$, $13,2 \pm 0.2^\circ 2\theta$, $13,8 \pm 0.2^\circ 2\theta$, $19,9 \pm 0.2^\circ 2\theta$, $20,3 \pm 0.2^\circ 2\theta$, $20,8 \pm 0.2^\circ 2\theta$,
15 $24,2 \pm 0.2^\circ 2\theta$, $25,7 \pm 0.2^\circ 2\theta$, $26,1 \pm 0.2^\circ 2\theta$, $29,2 \pm 0.2^\circ 2\theta$, $30,8 \pm 0.2^\circ 2\theta$.

Num outro aspecto, a presente invenção apresenta uma mistura de brometo de aclidínio cristalino e amorfo, opcionalmente,
20 obtido de acordo com o processo aqui descrito, caracterizado por um padrão de XRPD como apresentado na figura 7.

Num outro aspecto, a presente invenção apresenta um processo de preparação de brometo de aclidínio, processo esse que
25 compreende a secagem de uma solução de brometo de aclidínio

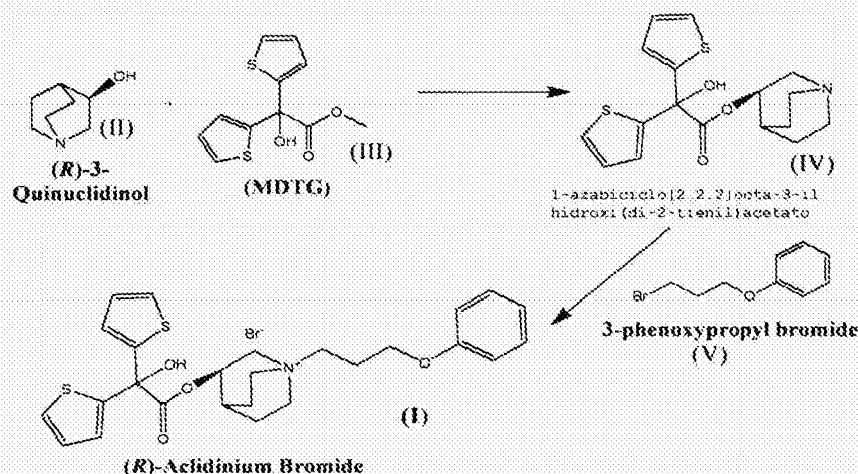
num solvente ou numa mistura de solventes, de preferência por secagem por atomização.

Num outro aspecto, a presente invenção apresenta uma
5 composição farmacêutica compreendendo um sal
farmaceuticamente aceitável de aclidínio, de preferência brometo de aclidínio, tal como descrito e um excipiente farmaceuticamente aceitável. Preferencialmente, o brometo de
10 aclidínio é produzido de acordo com o processo acima descrito.

Num outro aspecto, a presente invenção apresenta brometo
aclidínio, como aqui descrito, ou brometo de aclidínio obtido
de acordo com o processo tal como aqui revelado; ou uma
15 composição farmacêutica que compreende brometo de aclidínio
como aqui descrito para uso em medicina, de preferência,
para utilização no tratamento de doença pulmonar obstrutiva
crónica (DPOC).

20 A preparação do brometo de aclidínio envolve uma reacção de transesterificação entre 3R - quinucidinol (ou 1-azabíciclo[2.2.2]octan-3-ol) (II) e metil-di (2-tienil) glicolato (ou MDTG) (III) para produzir N-despropilaclidínio (ou 1-azabíciclo[2.2.2]octa-3-il hidroxi(di-2-
25 tienil)acetato) (IV), seguido da reacção de N-despropilaclidínio com brometo de 3-fenoxipropilo (V)

(reacção de quaternização) para sintetizar brometo aclidínio
(Esquema 1).



5

Na reacção de transesterificação pode ser utilizada uma
variedade de bases, entre outras: K₂CO₃, metóxido de sódio,
etóxido de sódio, terc-butóxido de sódio,
triazabicyclodecene (TBD) e 1, 8-diazabicyclo [5.4.0] undec-
10 7-eno (DBU).

Ao usar um solvente diferente ou uma mistura de solventes na
reacção de quaternização, o processo do presente invenção
permite ultrapassar as desvantagens da técnica anterior ao
15 levar a cabo a reacção a uma temperatura abaixo de 100 ° C,
ou seja, a temperaturas próximas de temperatura ambiente,
mais preferencialmente a temperaturas de 20 a 30 ° C, de
preferência a uma temperatura cerca de 30 ° C.

Surpreendentemente, o tempo de reacção é menor que 8 horas, de preferência menor que 6 horas, mais preferencialmente inferior a 4 horas, e a quantidade de reagente genotóxico utilizado é de preferência mantida na gama entre 1,2 a 2,0 5 equivalentes molares.

O solvente escolhido pode ser um solvente com um grupo sulfóxido, preferencialmente dimetilsulfóxido (DMSO), dietilsulfóxido, ou qualquer um dos solventes do grupo amida, 10 de preferência dimetilformamida (DMF), (dimetilacetamida) DMA, ou misturas destes solventes.

Uma outra vantagem da reacção de quaternização descrita é que o produto sólido assim obtido pode ser micronizado para 15 atingir a gama de tamanho de partícula desejado, por exemplo, uma distribuição de tamanho de partícula adequado para inalação.

BREVE DESCRIÇÃO DAS FIGURAS

20

Figura 1- mostra o difractograma de raio-X de uma forma cristalina anidra de brometo aclidínio.

Figura 2 - mostra a Microscopia Electrónica de Varrimento 25 (SEM) do produto com partículas apresentando uma forma em placas.

Figura 3 - mostra a Microscopia Electrónica de Varrimento (SEM) do produto com partículas que apresentando uma forma cúbica.

5

Figura 4 - mostra a Microscopia Electrónica de Varrimento (SEM) do produto com partículas apresentando uma forma em agulhas de tamanho pequeno.

10 Figura 5 - mostra a Análise Termogravimétrica do brometo de aclidínio anidro

Figura 6 - mostra uma calorimetria de varrimento diferencial (DSC) de brometo de aclidínio anidro.

15

Figura 7 - mostra o difractograma de raio-X de uma mistura de brometo de aclidínio cristalino e brometo de aclidínio amorfo obtida por secagem por atomização.

20 Figura 8 - mostra a Microscopia Electrónica de Varredura (SEM) do produto após a micronização

DESCRIÇÃO DETALHADA DA INVENÇÃO

25 A invenção diz respeito a um processo para a preparação de
(3R) -3- [2-hidroxi (di-2-tienil) acetoxi] -1- (3-

fenoxipropil) -1-azoniabiciclo [2.2.2] octano por reacção de
1-azabiciclo[2.2.2]octa-3-il hidroxi(di-2-tienil)acetato
com brometo de 3-fenoxipropilo, em que a reacção tem lugar
num solvente ou mistura de solventes seleccionados a partir
5 do grupo das amidas e / ou outros solventes ou mistura de
solventes com um grupo sulfóxido, a uma temperatura abaixo
do seu ponto de ebulição. A temperatura de reacção é inferior
a 100° C, de preferência inferior a 50° C, e
preferencialmente a temperatura de reacção é cerca de 30° C.

10

De preferência, a reacção realiza-se sob um fluxo de um gás
inerte adequado, um gás inerte seco, de preferência sob um
fluxo de azoto seco, hélio ou uma mistura dos mesmos.

15 Preferencialmente, a reacção tem lugar a uma pressão abaixo
da pressão atmosférica. A pressão atmosférica normal é 101325
Pa (equivalente a 760mmHg), e de preferência a pressão é
inferior a este valor. Alternativamente, a pressão pode ser
inferior à pressão atmosférica ambiente, tendo em
20 consideração o local em que a reacção está a ter lugar.

Preferencialmente, o álcool formado durante a reacção é
removido da mistura reaccional.

25 De preferência, o solvente da reacção é DMF ou uma mistura
de solventes contendo DMF, DMA ou uma mistura de solventes

contendo o DMA, DMSO ou uma mistura de solventes contendo DMSO. O solvente preferido é o DMSO ou uma mistura de solventes contendo DMSO.

5 Por exemplo, quando DMSO é usado como solvente a pureza do brometo de aclidínio obtida é superior a 99,5%, sem necessidade de qualquer passo de cristalização. Para outros solventes um passo de cristalização pode ser necessário a fim de alcançar o grau de pureza desejado.

10

Preferencialmente, o processo da presente invenção é tal que a razão dos equivalentes molares de brometo de 3-fenoxipropilo relativamente a (3R) -1-azabicyclo [2.2.2] octa-3-il hidroxí (di-2-tienil) acetato está na gama de 1,2
15 a 2,0, de preferência de 1,5 a 2,0, mais preferencialmente cerca de 1,8.

O conteúdo da impureza genotóxica: brometo de 3-fenoxipropilo, no produto final é sempre inferior a 500 ppm, mais preferencialmente abaixo de 200 ppm.

20

Preferencialmente, o processo da presente invenção tem um tempo total de reacção inferior a 8 horas. Mais preferencialmente, o tempo de reacção não é superior a 6 horas e mais preferencialmente não é superior a 4 horas.

25

O processo da presente invenção pode, se desejado, ainda compreender o passo de purificação de brometo aclidínio por dissolução do produto em DMSO (ou outro solvente apropriado) e utilizando acetonitrilo (ou outro solvente apropriado) como co-solvente para precipitar o produto purificado.

Preferencialmente no processo descrito na presente invenção, o brometo de aclidínio obtido é cristalino.

10 Preferencialmente no processo descrito, o brometo de aclidínio obtido é uma mistura de material cristalino e amorfo.

Preferencialmente no processo descrito nesta invenção, obtém-se uma forma cristalina de brometo aclidínio. Esta forma é caracterizada por o padrão de XRPD do pó representado na figura 1 e tendo picos de difracção característicos a $7,7 \pm 0,2^\circ 2\theta$, $10,4 \pm 0,2^\circ 2\theta$, $13,2 \pm 0,2^\circ 2\theta$, $13,8 \pm 0,2^\circ 2\theta$, $19,9 \pm 0,2^\circ 2\theta$, $20,3 \pm 0,2^\circ 2\theta$, $20,8 \pm 0,2^\circ 2\theta$, $24,2 \pm 0,2^\circ 2\theta$, $25,7 \pm 0,2^\circ 2\theta$, $26,1 \pm 0,2^\circ 2\theta$, $29,2 \pm 0,2^\circ 2\theta$, $30,8 \pm 0,2^\circ 2\theta$.

Esta forma cristalina pode ser obtida com diferentes hábitos cristalinos e morfologias.

Esta forma cristalina de brometo de aclidínio anidro é, preferencialmente, caracterizada por não apresentar nenhuma perda de peso por TGA, e também, caracterizada por um termograma de DSC com um pico endotérmico a 228°C.

5

Noutro aspecto, a forma cristalina de brometo de aclidínio anidro obtida pode conter uma pequena quantidade de brometo de aclidínio amorfo.

10 Preferencialmente, a quantidade de produto amorfo é inferior a 20% em peso, e mais preferencialmente menos do que 10% em peso e ainda mais preferencialmente menos do que 5% em peso. A percentagem em peso é expressa relativa á quantidade total de material

15

Foram observadas diferentes morfologias, quando a técnica de cristalização anti- solvente foi realizada. As partículas apresentam uma forma de cristais em placa como se mostra na Fig.2- análise por Microscopia Electrónica de Varrimento
20 (SEM).

Quando é usado um processo de ciclos térmicos para cristalizar o produto, as partículas obtidas tem uma forma cúbica, como mostra a Fig.3.

25

E, quando a cristalização é realizada por arrefecimento da mistura reaccional, a morfologia do produto é constituída por partículas em forma de agulhas paralelas muito pequenas, como mostra a Fig.4.

5

O brometo de aclidínio cristalino anidro obtido de acordo com o processo aqui descrito é adicionalmente caracterizado por não apresentar qualquer perda de peso até à fusão, com decomposição que é visível na Fig.5 - análise
10 termogravimétrica (TGA).

O brometo de aclidínio cristalino anidro é ainda caracterizado por um termograma de Calorimetria de Varrimento Diferencial (DSC) - Fig.6 - apresentando uma única
15 transição endotérmica, a uma temperatura de início da transição de 227°C. Esta transição corresponde à fusão da forma cristalina.

A invenção também apresenta um processo para obter sais
20 aclidínio, de preferência brometo de aclidínio, por secagem de uma solução do sal de aclidínio num solvente ou numa mistura de solventes por liofilização ou secagem por atomização ou por outro método de secagem adequado. Preferencialmente, o passo de secagem é um passo de secagem
25 por atomização.

Preferencialmente, o solvente ou uma mistura de solventes usados são seleccionados a partir de solventes com um grupo sulfóxido. De preferência, a referida mistura contém DMSO e mais preferencialmente o solvente é DMSO.

5 Quando o passo de secagem é um processo de secagem por atomização, o produto obtido pode ser cristalino, cristalino com um teor pequeno de produto amorfo, puro amorfo ou amorfo com um teor pequeno de uma forma cristalina ou uma mistura de sólido amorfo e formas cristalinas em diferentes
10 proporções.

O difractograma apresentado na Fig.7 apresenta uma mistura de uma forma cristalina de brometo de aclidínio e produto amorfo que é obtida por um processo de secagem por
15 atomização.

A invenção também diz respeito a uma composição farmacêutica compreendendo aclidínio, de preferência sob a forma de um pó, solução seca ou suspensão de um sal farmacêutico
20 aceitável, que pode por exemplo ser anidro, um hidrato ou um solvato, tal como descrito, em mistura com um excipiente farmacêutico, de preferência, um veículo anidro.

Preferencialmente, o sal farmacêuticamente aceitável é o
25 brometo de aclidínio.

Preferencialmente, o veículo farmacêutico aceíte é a lactose ou α -lactose mono-hidratada.

A invenção também apresenta uma composição farmacêutica tal
5 como aqui descrito, para inalação compreendendo um sal de aclidínio sob a forma de um pó, solução seca ou suspensão farmaceuticamente aceíte tal como descrito no presente documento ou obtido por um processo tal como aqui descrito, em conjunto com um excipiente farmaceuticamente aceíte .

10

Preferencialmente, a composição farmacêutica é uma
formulação de pó seco em que o excipiente farmaceuticamente
aceíte é um veículo em pó seco. O veículo farmaceuticamente
aceíte é, de preferência mono-hidrato de lactose ou lactose
15 α .

A presente invenção pode englobar uma composição
farmacêutica tal como aqui descrito, em que o brometo de
aclidínio é substituído com uma forma farmaceuticamente
20 aceíte de um sal alternativo . No entanto, a forma de sal utilizada preferencialmente é o brometo de aclidínio

Por exemplo, os sais cloreto ou iodeto podem ser usados. A
rota de síntese para estes sais é essencialmente idêntica ao
25 processo para obter o brometo, com a excepção que os reagentes clorados ou iodados devem ser utilizados. Por

exemplo 3-fenoxipropil cloreto pode ser usado em vez de 3-fenoxipropil brometo.

EXEMPLOS

5 Os exemplos seguintes destinam-se a ilustrar a invenção, sem a limitar de qualquer forma.

A análise, por HPLC, dos produtos dos exemplos seguintes foi realizada com uma coluna Zorbax SB-C3 (150 mm x 3,0 milímetros x 3,5 mm).

A fase móvel, a um fluxo de 1,2 ml / min era um sistema binário de água (contendo metanossulfonato de sódio e dihidrogenofosfato de potássio a pH 3,0 - Fase A) e uma mistura de metanol: acetonitrilo: fase A (10:40:50 v / v / v). O tempo total de execução foi de 50 minutos.

Exemplo 1 - Reacção de Transesterificação

Síntese de 1-azabíciclo[2.2.2]octa-3-íl hidroxi(di-2-tienil)acetato (composto IV)

A uma solução de -(3R)quinuclidinol (10.30g, 81.0mmol) em 500 ml de tolueno adicionou-se metil-di (2-tienil) glicolato (MDTG) (20g, 78mmol). A solução foi submetida a refluxo com destilação contínua de tolueno e substituição por tolueno fresco.

Depois da destilação, foi adicionado metóxido de sódio (1,70 g, 31 mmol) e a destilação continuou a 80 ° / 90 ° C sob um fluxo de azoto, até a reacção ser considerada completa. A reacção é considerada completa quando o conteúdo é MDTG ≤ 2.0% em área por HPLC.

A mistura de reacção é lavada com água e com salmoura até que o teor da impureza de 2-hidroxi-2,2-bis (2- tienil) acético (DTG) foi ≤ 1,5%.

A solução orgânica é concentrada sob vácuo a uma temperatura igual a, ou inferior a 50° C, até um volume final de 50 ml. A suspensão é arrefecida a 20° / 25° C e agitada a esta temperatura ao longo de, pelo menos, 2 horas.

A suspensão é arrefecida até uma temperatura entre 10°C e 15°C e agitada a esta temperatura ao longo de, pelo menos, 4 horas.

O produto é filtrado e lavado com éter isopropílico, previamente arrefecida a uma temperatura entre 10°C e 15°C.

O produto desejado (18,4 g) foi obtido com uma pureza de, pelo menos, 99,20% em área, por HPLC.

25

Exemplo 2 - Reacção de Transesterificação

Síntese do composto IV

Uma solução de -(3R)-quinuclidinol (5,15 g, 40.5mmol) em 250 ml de tolueno é aquecida até uma temperatura entre 65°C e 70°C e a esta temperatura adiciona-se metóxido de sódio (0,65 g, 11,8 mmol).

Sob um fluxo de azoto e a uma temperatura entre 75°C e 85°C uma solução de MDTG (10,0 g; 39.3mmol) em 100 ml de tolueno é adicionada durante cerca de 1 hora.

10

Sob um fluxo de azoto e mantendo a temperatura entre 75° C e 85° C o azeótropo de tolueno e metanol é removido por destilação mantendo o volume reaccional constante (com a adição de tolueno fresco) até que a reacção seja considerada completa.

15

A mistura de reacção é lavada com uma solução aquosa a 20% de NaCl quatro vezes, até que o teor de DTG subproduto em fase orgânica foi $\leq 1,5\%$.

20

A fase orgânica é seca e concentrada sob vácuo a uma temperatura igual a, ou menor do que 40° C até um volume final de 25 ml.

25 A suspensão é arrefecida a 10° / 15°C e agitada a esta temperatura, pelo menos, 5 horas.

O produto desejado (8,5 g) foi obtido com uma pureza de, pelo menos, 98,0% em área, por HPLC

5 Exemplo 3 - Reacção de Quaternização

Síntese do brometo de aclidínio - (3R) -3- [2-hidroxi (di-2-tienil) acetoxi] -1- (3-fenoxipropil) -1-azoniabícciclo [2.2.2] octano (composto I)

10 Em uma atmosfera inerte, a uma suspensão de 1-azabícciclo[2.2.2]octa-3-il hidroxi(di-2-tienil)acetato (5g; 14.26mmol) em 30 ml de DMF, é adicionado brometo de 3-fenoxipropilo (3.42ml, 21,68 mmol) lentamente a uma temperatura entre 20° C e 25° C.

15

A suspensão é agitada a cerca de 30° C até que o teor do material de partida seja inferior a 0,5% em área, por HPLC.

Quando a reacção está completa adicionar acetonitrilo (43
20 ml) à suspensão. A suspensão é arrefecida a uma temperatura entre 20°C e 25°C e agitada durante 2 horas enquanto a temperatura é mantida entre 20°C e 25°C.

O produto é filtrado e lavado com acetonitrilo, previamente
25 arrefecido a uma temperatura entre 10° C e 15° C.

O brometo de aclidínio obtido (7,48 g), tem uma pureza de 99,4% em área, por HPLC.

Exemplos 4-8 - Reacção de Quaternização

5

Nos exemplos 4 a 8, o processo seguido foi o mesmo processo descrito no exemplo 3, em que foram utilizadas diferentes quantidades de solvente bem como diferentes quantidades do reagente genotóxico: brometo de 3-fenoxipropilo.

10

Ex:	Equivalentes de Brometo de 3-fenoxipropil	Solvente	Volume de solvente ml/g	Temperatura reacção (°C)	Tempo reacção(h)	Rendimento (%)
4	1,88	DMF	8,6	30		91
5	1,88	DMF	3,7	30	3,5	90,8
6	1,16	DMF	3,7	30	6,5	90,6
7	1,52	DMF	6,15	30		88,8
8	1,52	DMF	6,15	20	7	92,2

Utilizando DMF como solvente os parâmetros seleccionados para este estudo foram: 1,88 eq de brometo de 3-fenoxipropilo; quantidade de solvente 3,7 ml / g; 30° C de temperatura.

15

Exemplo 9 - Reacção de Quaternização

Síntese de brometo de aclidínio - (3R) -3- [2-hidroxi (di-2-tienil) acetoxi] -1- (3-fenoxipropil) -1-azoniabiciclo [2.2.2] octano (composto I)

20

Em uma atmosfera inerte, adicionar em porções, a uma suspensão de 1-azabicyclo[2.2.2]octa-3-yl hidroxí(di-2-tienil)acetato (5 g, 14,26 mmol) em 30 mL de DMA, brometo de 3-fenoxipropilo (4.23ml, 26,82 mmol) a uma temperatura entre
5 20° C e 25° C.

A suspensão é agitada a 30° C até que o teor do material de partida seja inferior a 0,5% em área, por HPLC.

Quando a reação está completa, adicionar acetonitrilo (43
10 ml) à suspensão. A suspensão é arrefecida a uma temperatura entre 20°C e 25°C e agitada durante 2 horas enquanto se mantém a temperatura entre 20°C e 25°C.

O produto é filtrado e lavado com acetonitrilo, previamente
15 arrefecido a uma temperatura entre 10° C e 15° C.

O brometo de aclidínio (7,4g) é obtido com uma pureza de 98,98% em área, por HPLC.

20 Exemplo 10 - Reação de Quaternização

Síntese de brometo de aclidínio - brometo de (3R) -3- [2-hidroxí (di-2-tienil) acetoxi] -1- (3-fenoxipropil) -1-azoniabicyclo [2.2.2] octano (composto I)

25 Em uma atmosfera inerte, adicionar em porções, a uma suspensão de 1-azabicyclo[2.2.2]octa-3-yl hidroxí(di-2-

tienil)acetato (4,50 g, 12,84 mmol) em 27.7ml de DMSO, é adicionado o reagente brometo de 3-fenoxipropilo (3.80ml, 24,14 mmol) a uma temperatura de cerca de 30° C.

- 5 A suspensão é agitada a 30°C até que o teor do material de partida seja inferior a 0,5% em área, por HPLC.

Quando a reacção está completa, adicionar acetonitrilo (54 ml) à suspensão; a suspensão é arrefecida a uma temperatura
10 entre 20°C e 25°C e agitada durante 2 horas enquanto se mantém a temperatura entre 20°C e 25°C.

O produto é filtrado e lavado com acetonitrilo previamente arrefecido a uma temperatura entre 10°C e 15°C.

- 15 O brometo de aclidínio (5,8 g) foi obtido com uma pureza de 99,88% em área, por HPLC.

Exemplo 11 - Purificação do Composto (I)

Purificação de brometo aclidínio - (composto I)

20

Em uma atmosfera inerte, adicionar o brometo de (3R) -3- [2-hidroxi (di-2-tienil) acetoxi] -1- (3-fenoxipropil) -1-azoniabícclo [2.2.2] octano (50 g) a 500ml de dimetilsulfóxido a uma temperatura entre 40° C e 45° C.

25

A uma temperatura entre 40°C e 50°C, adicionar lentamente á solução anterior 1 l de acetonitrilo.

O produto cristaliza e a suspensão é arrefecida lentamente
5 até uma temperatura entre 20° C e 25° C.

A suspensão é agitada durante 2 horas enquanto se mantém a temperatura entre 20° C e 25° C.

10 O brometo de aclidínio purificado (33g) foi obtido com uma pureza de 99,91% em área, por HPLC.

Exemplo 12 - Micronização

15 A micronização foi realizada por micronização por jactos de gás (Jet Milling) com o objectivo de demonstrar a capacidade desta tecnologia para micronizar brometo de aclidínio e ajustar a distribuição de tamanho de partículas dentro da gama apropriada para a inalação (1-5 µm).

20 Foi usado um micronizador de 1,5 polegadas (Fluid Jet Mill J20 / DS20) para a micronização alimentado com azoto. No presente exemplo, o pó foi adicionado a um caudal constante por um alimentador volumétrico (duplo-parafuso), com pressões no Venturi e nos atomizadores entre 4 e 10 bar.

Os resultados analíticos obtidos estão resumidos na tabela abaixo. O produto apresentou uma distribuição de tamanho de partículas dentro da gama inalável com uma pureza superior a 99,5%, e um rendimento elevado (90% p/p) foi obtido. Com apenas uma passagem o pó atingiu o tamanho de distribuição de partículas desejável, e sem a presença de material amorfo detectável no produto. Além disso, a imagem obtida por SEM do produto micronizado revelou boa homogeneidade dos tamanhos de partículas. Fig. 8

10

LOTE	Dv10; Dv50; Dv90	Pureza HPLC (area)
Materia prima	6,1; 15,5; 35,9	99,9%
Produto depois de 1 passagem Lote 1	1,3; 2,4; 4,6	99,7%
Produto depois de 1 passagem Lote 2	1,5; 2,6; 4,8	99,5%

Condições de medida:

Todos os difractogramas de raio X foram obtidos usando um XRPD de elevado rendimento. A recolha de dados foi feita á temperatura ambiente usando radiação CuK α na região 2 θ entre 1.5° e 41.5°

Para o TGA/DSC foi usado um YGA/SDRA 851e (Mettler-Toledo) que foi calibrado para a temperatura com In e Al. Os selos

foram perfurados e o cadinho aquecido desde 25°C até 300 °C com uma velocidade de aquecimento de 10 °C /min

Os SEM foram recolhidos com um microscopio Phillips SEM 525 m com um detector SE exterior.

5

Sete Casas, 20 de Junho 2018

Reivindicações

1. Um processo para a preparação do brometo de (3R) -3- [2-hidroxi (di-2-tienil) acetoxi] -1- (3-fenoxipropil) -1-azoniabiciclo [2.2.2] octano (brometo de aclidínio) fazendo reagir 1-azabiciclo[2.2.2]octa-3-il hidroxi(di-2-tienil)acetato e brometo de 3-fenoxipropilo, caracterizado por a reacção ter lugar num solvente ou mistura de solventes seleccionados do grupo das amidas e / ou o grupo de solventes com um grupo sulfóxido.
2. Um processo, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por a temperatura de reacção ser inferior a 100° C, preferencialmente inferior a 50° C.
3. Um processo, de acordo com a reivindicação 1 ou 2, caracterizado por a temperatura da reacção estar entre 30°C e 20° C, preferencialmente 30° C.
4. Um processo, de acordo com qualquer reivindicação precedente, caracterizado por a reacção ocorrer sob um fluxo de um gás inerte, preferencialmente sob um fluxo de um gás inerte seco, de preferência sob um fluxo de azoto seco, hélio seco ou uma mistura dos mesmos.

5. Um processo, de acordo com qualquer reivindicação precedente, caracterizado por a reacção ter lugar a uma pressão abaixo da pressão atmosférica.
6. Um processo, de acordo com qualquer reivindicação anterior, caracterizado por o álcool formado ser removido da mistura de reacção.
7. Um processo, de acordo com qualquer uma das reivindicações anteriores, caracterizado por o solvente ser dimetilformamida (DMF) ou uma mistura de solventes compreendendo DMF.
8. Um processo, de acordo com qualquer uma das reivindicações anteriores, caracterizado por o solvente ser dimetilacetamida (DMA) ou uma mistura de solventes compreendendo DMA.
9. Um processo, de acordo com qualquer uma das reivindicações anteriores, caracterizado por o solvente ser dimetilsulfóxido (DMSO) ou uma mistura de solventes compreendendo DMSO.
10. Um processo, de acordo com qualquer uma das reivindicações anteriores, caracterizado por a razão molar entre o brometo de 3-fenoxipropilo e (3R) -1-azabicyclo

[2.2.2] octa-3-il hidroxí (di-2-tienil) acetato estar entre 1,2 e 2,0.

11. Um processo de acordo com a reivindicação 10, caracterizado por a razão molar estar entre 1,5 e 2,0, de preferência 1,8.
12. Um processo, de acordo com qualquer reivindicação precedente, caracterizado por o tempo de reacção não ser superior a 8 horas.
13. Um processo, de acordo com a reivindicação 12, caracterizado por o tempo de reacção não ser superior a 6 horas, preferencialmente não superior a 4 horas.
14. Um processo, de acordo com qualquer reivindicação precedente, caracterizado por compreender um passo de purificação de brometo de aclinídio por dissolução do produto em DMSO e utilizando acetonitrilo como co-solvente para precipitar o produto purificado.
15. Um processo de acordo com qualquer uma das reivindicações anteriores, caracterizado por o brometo de aclidínio obtido ser cristalino.

16. Um processo de acordo com qualquer uma das reivindicações anteriores, caracterizado por o brometo de aclidínio obtido ser uma mistura de produto cristalino e material amorfo.
17. Um processo de preparação de brometo de aclidínio, caracterizado por compreender a secagem de uma solução de brometo de aclidínio num solvente ou uma mistura de solventes, de preferência por secagem por atomização.
18. Um processo de acordo com a reivindicação 17, caracterizado por o referido solvente ou mistura de solventes serem seleccionados de entre o grupo dos sulfóxidos.
19. Um processo de acordo com a reivindicação 17 ou 18, caracterizado por a referida mistura de solventes conter, pelo menos, um solvente seleccionado de entre o grupo dos sulfóxidos.
20. Um processo de acordo com a reivindicação 17, 18 ou 19, caracterizado por a referida mistura de solventes conter DMSO.
21. Um processo de acordo com a reivindicação 17, 18, 19 ou 20, caracterizado por o referido solvente ser DMSO.

22. A forma cristalina de brometo de aclidínio caracterizada por um difractograma obtido por difracção de raio X pelo método de pó (XRPD) com picos a $7,7 \pm 0.2^\circ 2\theta$, $10,4 \pm 0.2^\circ 2\theta$, $13,2 \pm 0.2^\circ 2\theta$, $13,8 \pm 0.2^\circ 2\theta$, $19,9 \pm 0.2^\circ 2\theta$, $20,3 \pm 0,2^\circ 2\theta$, $20,8 \pm 0.2^\circ 2\theta$, $24,2 \pm 0.2^\circ 2\theta$, $25,7 \pm 0.2^\circ 2\theta$, $26,1 \pm 0.2^\circ 2\theta$, $29,2 \pm 0.2^\circ 2\theta$, $30,8 \pm 0.2^\circ 2\theta$ e por uma análise termogravimétrica (TGA) sem variação de massa até á temperatura de fusão e decomposição.
23. A forma cristalina de brometo de aclidínio de acordo com a reivindicação 22, caracterizada por um termograma de calorimetria de varrimento diferencial (DSC) com um pico endotérmico a 228°C .
24. A forma cristalina de brometo de aclidínio de acordo com a reivindicação 22 a 23, caracterizada por compreender uma mistura de brometo de aclidínio cristalino e amorfo.
25. A forma cristalina de brometo de aclidínio de acordo com a reivindicação 22, 23 ou 24, caracterizada por compreender brometo de aclidínio amorfo.
26. Uma composição farmacêutica caracterizada por compreender brometo de aclidínio como descrito em qualquer

uma das reivindicações 22 a 25 e um excipiente farmacêuticamente aceitável.

27. Uma composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 26 caracterizada por ser apropriada para inalação sob a forma de um pó, solução ou suspensão seca.

28. Uma composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 27 sob a forma de uma formulação de pó seco caracterizada por o excipiente farmacêuticamente aceitável ser um veículo em pó seco.

29. Uma composição farmacêutica de acordo com qualquer uma das reivindicações 26 a 28, em que o brometo de aclidínio é substituído por um sal de aclidínio alternativo farmacêuticamente aceitável.

30. Uma composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 26 a 29, caracterizada por o veículo farmacêuticamente aceitável ser α -lactose ou α -lactose monohidratada.

31. Brometo de aclidínio para uso como medicamento como descrito em qualquer uma das reivindicações 22 a 25; caracterizado por ser de preferência usado no tratamento da doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC).

32. Composição farmacêutica para uso como medicamento como descrita em qualquer das reivindicações 26 a 30 caracterizada por ser de preferência usada no tratamento da doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC).

Sete Casas, 20 de Junho de 2018

Fig. 1

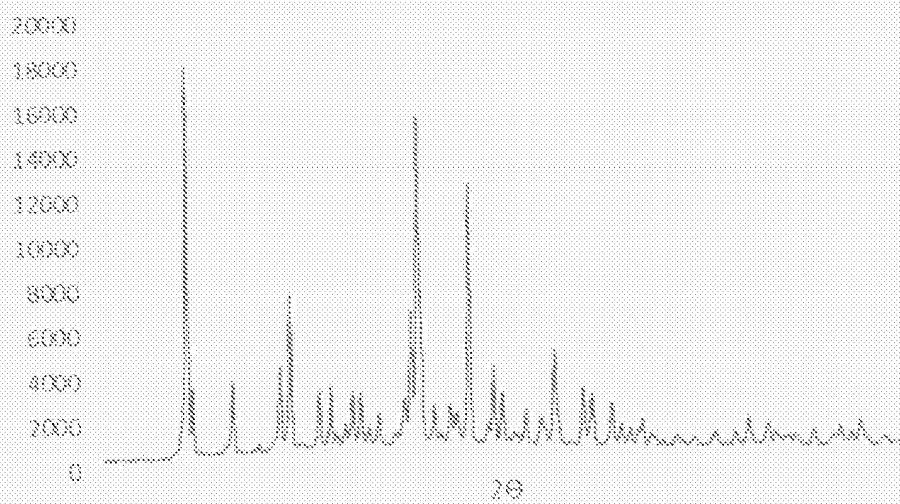


Fig.2

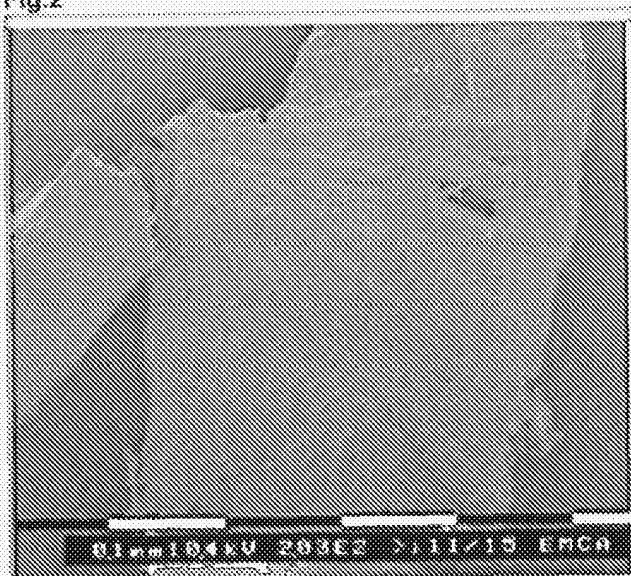


Fig.3

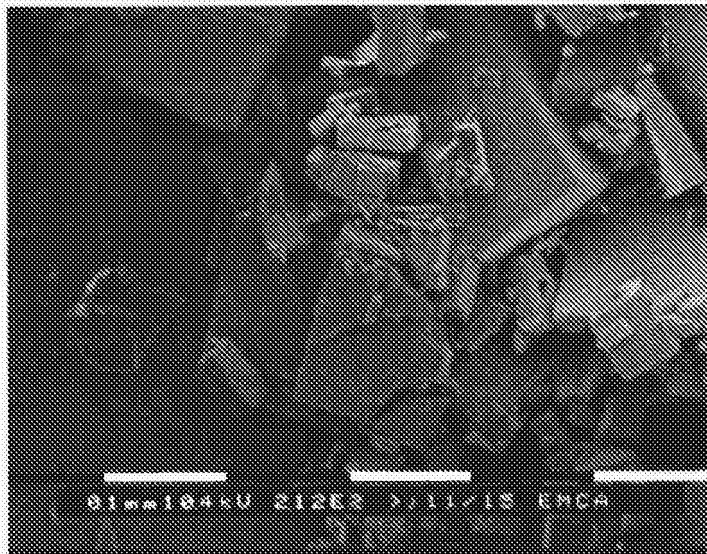


Fig.4



Fig.5

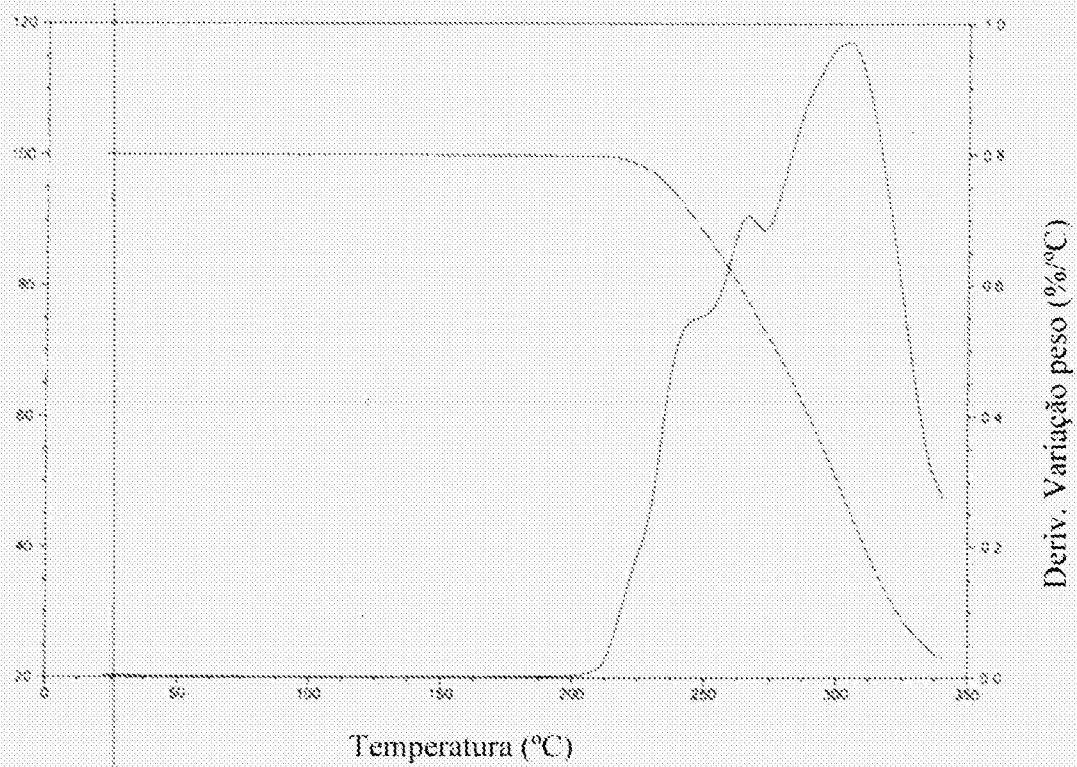


Fig.6

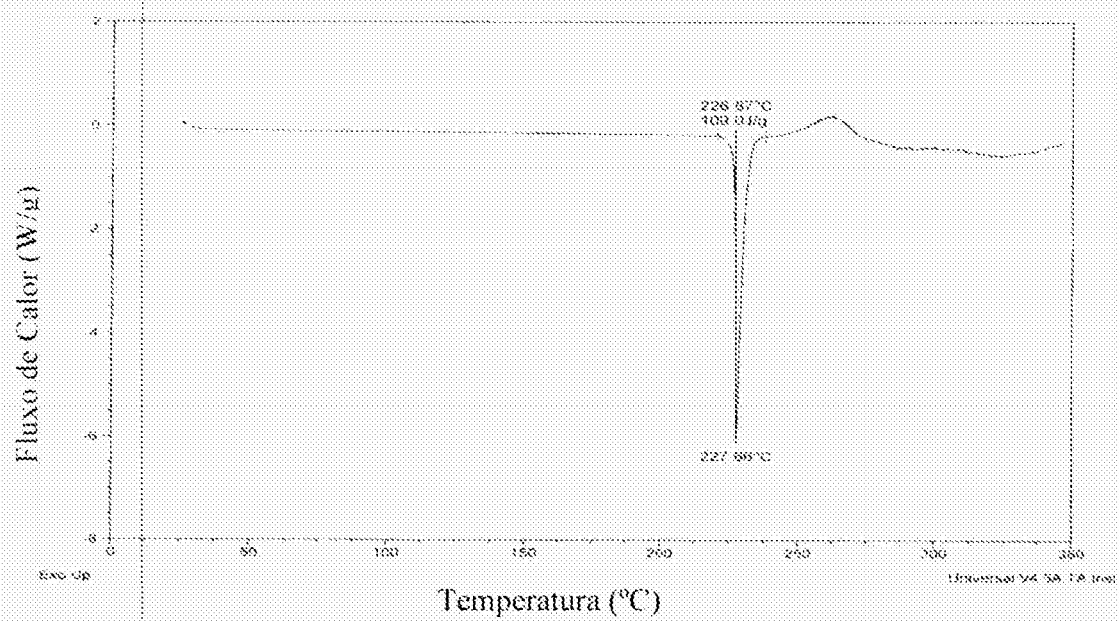


Fig.7

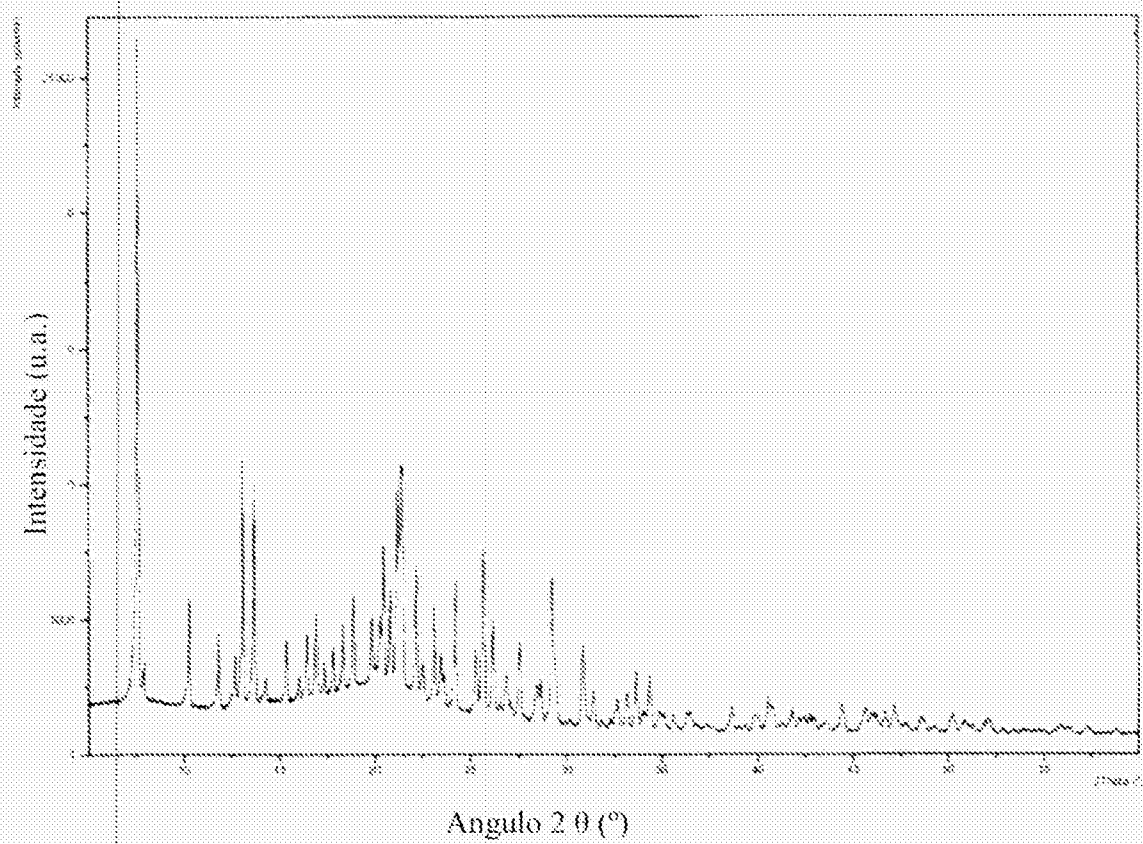


Fig.8

