

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 374 981**

51 Int. Cl.:
C07D 451/10 (2006.01)
C07D 451/02 (2006.01)
C07D 471/08 (2006.01)
C07D 221/00 (2006.01)
C07D 209/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **07101821 .2**
96 Fecha de presentación: **08.06.2002**
97 Número de publicación de la solicitud: **1808435**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **18.07.2007**

54 Título: **PROCEDIMIENTO DE SÍNTESIS TÉCNICO PARA LA PREPARACIÓN DE PROPENOL.**

30 Prioridad:
28.06.2001 DE 10131200

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
23.02.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
23.02.2012

73 Titular/es:
Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG
Binger Strasse 173
55216 Ingelheim am Rhein, DE

72 Inventor/es:
Sobotta, Rainer y
Rapp, Armin

74 Agente: **de Elzaburu Márquez, Alberto**

ES 2 374 981 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

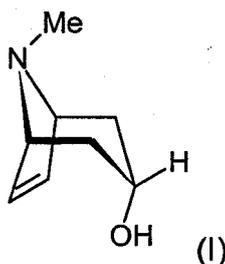
DESCRIPCIÓN

Procedimiento de síntesis técnico para la preparación de tropenol

- 5 El invento se refiere a un nuevo procedimiento técnicamente aplicable, para la preparación de tropenol, eventualmente en forma de sus sales por adición de ácidos.

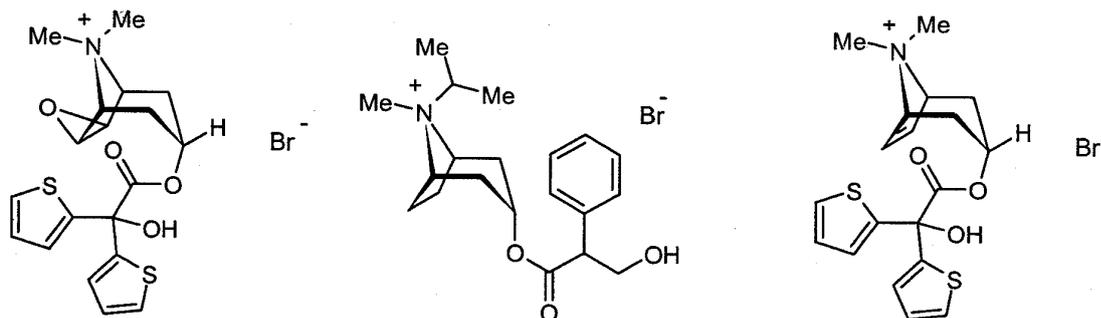
Antecedentes del invento

- 10 El compuesto tropenol se conoce del estado actual de la técnica y presenta la siguiente estructura química:



El compuesto puede encontrar aplicación como compuesto de partida para la preparación farmacológica de valiosos compuestos. Por ejemplo, a este respecto se pueden citar los compuestos bromuro de tiotropio, bromuro de ipratropio o también BEA2108. Estas estructuras farmacológicamente valiosas se caracterizan por las siguientes estructuras químicas:

15



Bromuro de tiotropio

Bromuro de ipratropio

BEA2108

20

En virtud de la elevada eficacia de los compuestos anteriormente citados, es necesario que éstos sean accesibles con la mayor pureza posible mediante eficientes procedimientos de síntesis. Especialmente, el requisito de elevada pureza, el cual por lo general se tiene que cumplir en los compuestos aplicables terapéuticamente, presupone una medida de impurezas lo más baja posible en los compuestos de partida. Si como compuestos de partida se utilizan ya materiales que contienen una proporción relativamente elevada de impurezas, entonces la purificación del producto final resulta frecuentemente difícil, puesto que las impurezas introducidas al principio frecuentemente tampoco son fáciles de separar, sin más, en posteriores etapas de síntesis y, si acaso, sólo bajo grandes pérdidas de rendimiento. Esto es especialmente el caso, cuando los productos secundarios o, respectivamente, impurezas que aparecen se diferencian estructuralmente sólo en pequeña medida de los respectivos productos principales.

25

Aberle et al. (Tetrahedron Letters, vol. 42, páginas 1975 – 1977, 2001) describe diferentes alcaloides de tropano, los cuales se prepararon mediante modificaciones estructurales del producto natural, ya obtenible, escopolamina. El procedimiento de preparación comprende la reacción de isocianatos con 6,7-dehidrotropina, a partir de la cual se obtuvieron diferentes uretanos. La aminación reductora de tropinona y la subsiguiente reacción con isocianatos proporcionaron ureas especiales. La inversión según Mitsunobu del alcohol C-3 de tropina proporcionó el éster epimérico.

30

Bremner et al. (Tetrahedron Letters, vol. 37, nº 1, páginas 97 – 100, 1996) describe otro enfoque para la preparación de derivados de alcaloides de tropano. El procedimiento conforme a Bremner discurre a través de una reacción por transposición de Meisenheimer a la cabeza de puente de derivados de alcaloides de propano.

35

Hayakawa et al. (Journal of American Chemical Society, vol. 100, nº 6, páginas 1786 – 1790, 1978) describe una síntesis de alcaloides de tropano a través de la reacción de polibromo cetona-hierro carbonilo.

40

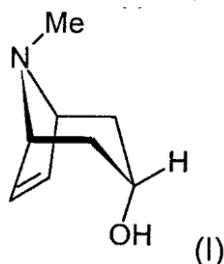
Finalmente, el documento EP-A-0 418 716 describe un procedimiento para la preparación de bromuro de tiotropio, el cual, sin embargo, no discurre a través de las etapas intermedias (IV) y (V) de acuerdo con la invención.

5 Ante estos antecedentes, es misión del presente invento poner a disposición un procedimiento de síntesis, el cual permita el acceso técnico al tropenol, preferentemente en forma de una de sus sales por adición de ácidos, con gran rendimiento y, sobre todo, con gran pureza.

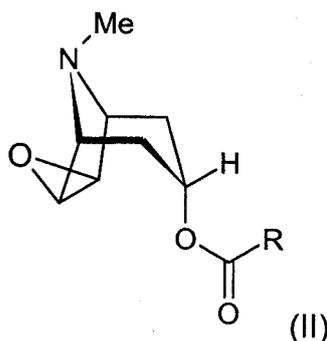
Descripción detallada del invento

10 El problema definido anteriormente se soluciona por el invento que se describe a continuación.

Por lo tanto, el presente invento se refiere a un procedimiento técnico para la preparación de tropenol de la fórmula (I)



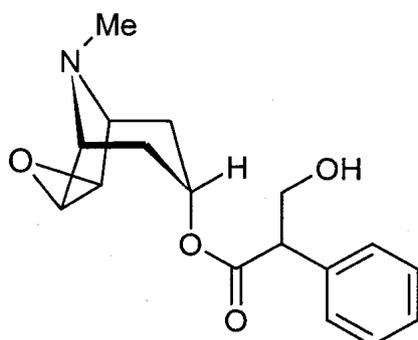
eventualmente en forma de sus sales por adición de ácidos, caracterizado porque ésteres escopínicos de la fórmula (II)



15 en la cual
 R significa un radical seleccionado de alquilo (C₁-C₄) y alquilen (C₁-C₄)-fenilo, los cuales pueden estar sustituidos, cada uno, con hidroxilo o alcoxi (C₁-C₄),
 20 eventualmente en forma de sus sales por adición de ácidos, así como eventualmente en forma de sus hidratos, se reducen en un disolvente adecuado mediante cinc en presencia de sales metálicas activantes, preferentemente sales de hierro o cobre activantes y, a continuación, se saponifican utilizando bases adecuadas para dar tropenol de la fórmula (I).

25 Por alquilo (C₁-C₄) se entienden, en el marco del presente invento, grupos alquilo ramificados o no ramificados con hasta 4 átomos de carbono. Se pueden citar, por ejemplo, metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo, n-butilo, sec-butilo, iso-butilo y terc-butilo. Por alquilen (C₁-C₄)-fenilo se entiende, en el marco del presente invento, fenilo unido a través de un puente alquilen, ramificado o no ramificado, con hasta 4 átomos de carbono. Por ejemplo, se pueden citar bencilo, fenil-2-etilo, fenil-1-etilo, fenil-3-propilo, fenil-2-propilo, etc. Tanto los grupos alquilo (C₁-C₄) como los grupos alquilen (C₁-C₄)-fenilo, siempre que no se defina de otro modo, pueden estar sustituidos con uno o varios grupos hidroxilo y/o grupos alquilo (C₁-C₄).
 30

El presente invento se refiere, preferentemente, a un procedimiento para la preparación de tropenol de la fórmula (I), eventualmente en forma de sus sales por adición de ácidos, caracterizado porque como derivado de escopina de la fórmula (II) se puede utilizar escopolamina de la fórmula (II')



(II')

eventualmente en forma de sus sales por adición de ácidos, así como eventualmente en forma de los hidratos.

Conforme al invento, para llevar a cabo el procedimiento para la preparación de tropenol se puede proceder como sigue.

5 En un recipiente de reacción adecuado se dispone previamente el disolvente, preferentemente bajo atmósfera de gas inerte, de modo particularmente preferido bajo nitrógeno. Como disolventes adecuados se pueden considerar conforme al invento alcoholes seleccionados del grupo compuesto por metanol, etanol e isopropanol o agua, prefiriéndose conforme al invento la utilización de agua. Por cada mol de compuesto de la fórmula (II) empleado, se utilizan conforme al invento entre 0,25 y 5, preferentemente entre 0,5 y 3 litros y, de modo especialmente preferido, entre 0,75 y 1,5 litros de disolvente. En el disolvente dispuesto previamente se introduce, bajo fuerte agitación, cinc, preferentemente en forma de polvo de cinc, de modo particularmente preferido polvo de cinc con un tamaño medio de partículas de < 80 μm y, de modo particularmente preferido, de < 70 μm . Por cada mol de compuesto de la fórmula (II) empleado, es necesario el empleo de al menos 1 mol de cinc. Sin embargo, conforme al invento el cinc se emplea en exceso. Preferentemente, por cada mol de compuesto de la fórmula (II) empleado, se utilizan 1,2 a 3,5 moles y, de modo particularmente preferido, 1,5 a 3,0 moles de cinc. En una forma de realización particularmente preferida del procedimiento conforme al invento se utilizan 1,8 a 2,5 moles de cinc por cada mol de compuesto de la fórmula (II) empleado. Después de la adición de cinc puede ser necesario emprender una activación de éste. Ésta se puede efectuar por adición de HI, HBr o, por ejemplo, HCl. Preferentemente, como agente de activación se emplea HI, preferentemente en forma de soluciones acuosas y, de modo particularmente preferido, en forma de soluciones acuosas concentradas. Por cada mol de compuesto de la fórmula (II) empleado puede ser necesaria, por ejemplo, la adición de 0,05-0,25 moles, preferentemente de 0,08 a 0,2 moles de agente de activación. Eventualmente, puede ser útil, antes de la adición de los agentes de activación, incrementar la temperatura de la mezcla dispuesta. Preferentemente se calienta entonces a una temperatura superior a 50°C, preferentemente a 55-90°C y, de modo particularmente preferido, a 60-80°C. A continuación tiene lugar la adición de las sales metálicas a la suspensión de cinc, en el disolvente utilizado, eventualmente activada mediante uno de los agentes anteriormente citados. Como sales metálicas que se pueden emplear en el marco del presente invento cabe citar las sales de hierro (preferentemente sales de hierro(III)) o de cobre (preferentemente sales de cobre(II)), preferentemente sus halogenuros. Como sal de hierro se aplica preferentemente FeCl_3 . Sin embargo, en el marco del presente invento se utilizan de modo particularmente preferido sales de Cu (II), seleccionadas del grupo CuCl_2 , CuI_2 , CuBr_2 y complejos de CuBr_2 -sulfuro de dimetilo, otorgándose una importancia particular, conforme al invento, a CuBr_2 . Por cada mol de compuesto de la fórmula (II) empleado se añaden siempre, conforme al invento, cantidades subestequiométricas de la sal metálica, preferentemente 0,01 a < 1 mol de sal metálica. Preferentemente, por cada mol de compuesto de partida (II) empleado, se utilizan 0,05 a 0,5 moles y, de modo particularmente preferido, 0,075 a 0,2 moles de sal metálica. La sal metálica se puede aportar a la suspensión de cinc como sustancia o en forma disuelta. No obstante, conforme al invento, la sal metálica se recoge en uno de los disolventes citados al comienzo y, después, en forma disuelta o suspendida se añade a la suspensión de cinc. De modo particularmente preferido, para la preparación de la solución o suspensión de la sal metálica se utiliza el disolvente que se empleó ya para la admisión del cinc. Por cada mol de sal de metal alcalino empleado se utilizan conforme al invento 0,5 a 1,5 litros y, preferentemente, 0,6 a 1,0 litros de disolvente para la preparación de la solución o suspensión de la sal metálica. Esta solución o suspensión se aporta después, bajo agitación, a la mezcla de cinc previamente dispuesta.

40 A la mezcla de cinc, obtenible según el modo de proceder anteriormente descrito, se añade entonces el compuesto de la fórmula (II). La adición se puede efectuar eventualmente en forma de las sales por adición de ácidos de (II). Estas sales por adición de ácidos se seleccionan preferentemente, conforme al invento, del grupo compuesto por hidrocloreuro, hidrobromuro, hidrógeno-fosfato, hidrógeno-sulfato, tetrafluoroborato y hexafluorofosfato, siendo particularmente preferidos los hidrocloreuros o hidrobromuros. Una referencia a las sales por adición de ácidos del compuesto de la fórmula (II) incluye

una referencia a sus hidratos eventualmente existentes. Si se efectúa la adición directa de las sales por adición de ácidos anteriormente citadas, entonces se pueden añadir éstas a la mezcla de cinc previamente dispuesta, en sustancia o en forma disuelta. Si las sales por adición de ácidos se añaden en forma disuelta, se recomienda la disolución de las sales por adición de ácidos de los compuestos de la fórmula (II) en uno de los disolventes citados al comienzo. Preferentemente, para poner a disposición la solución, se utiliza el disolvente que ya se había empleado para generar la suspensión de cinc. Preferentemente, conforme al invento, por cada mol de sal por adición de ácido de la fórmula (II) se utilizan 0,5 a 1,5 litros y, preferentemente, 0,6 a 1,0 litros de disolvente.

Alternativamente a esto, en una disposición de ensayo separada, es posible transformar primero los compuestos de la fórmula (II), en forma de sus bases libres, en un disolvente adecuado, mediante los correspondientes ácidos, en las sales por adición de ácidos disueltas y, a continuación, añadir esta solución a la mezcla de cinc previamente dispuesta. En este caso, como disolvente se puede utilizar uno de los disolventes citados al comienzo. Preferentemente, se utiliza el disolvente que se empleó ya para la preparación de la suspensión de cinc previamente dispuesta. Preferentemente, conforme al invento, por cada mol de base libre de la fórmula (II) empleada, se utilizan 0,5 a 1,5 litros, preferentemente 0,6 a 1,0 litros de disolvente. La suspensión obtenida con ello se hace reaccionar, a continuación, con el ácido correspondiente necesario para la formación de la sal por adición de ácido, hidrocloreto, hidrobromuro, hidrógeno-fosfato, hidrógeno-sulfato, tetrafluoroborato o hexafluorofosfato. Por cada mol de base libre de la fórmula (II) empleada hay que emplear al menos 1 mol del correspondiente ácido. No obstante, en el marco del procedimiento conforme al presente invento es sin duda posible utilizar el ácido en exceso (es decir 1,1 a aproximadamente 2 moles por cada mol de base (II)). Conforme al invento se utilizan preferentemente los hidrocloreto o hidrobromuro de los compuestos (II). La adición del ácido clorhídrico se puede efectuar o bien en forma de soluciones acuosas o bien en forma gaseosa, siendo preferida la adición de soluciones acuosas. Preferentemente, se añade ácido clorhídrico concentrado (al 36%) disuelto en agua. Si se utiliza ácido bromhídrico, lo cual es particularmente preferido conforme al invento, entonces su adición se puede hacer igualmente en forma de soluciones acuosas o en forma gaseosa, siendo preferida la adición de soluciones acuosas. Preferentemente, se añade ácido bromhídrico concentrado (al 62%) disuelto en agua. Por la adición de uno de los ácidos anteriormente citados a la suspensión de la base libre de la fórmula (II) en el correspondiente disolvente, se ajusta un pH de 3,5 a 5,5 y, preferentemente, de 4,5 a 5.

La solución de las sales por adición de ácidos de la fórmula (II), descrita anteriormente y eventualmente accesible por diferentes vías, se añade, a continuación, a la suspensión de cinc previamente dispuesta. La adición se puede efectuar, a título de ejemplo, pero no necesariamente, a elevada temperatura. No obstante, esta elevada temperatura se ofrece sobre todo cuando la mezcla se había calentado ya antes de la adición del reactivo de activación. Si la adición se efectúa a elevada temperatura, entonces se ofrecen conforme al invento temperaturas superiores a 50°C, preferentemente de 55-90°C y, de modo particularmente preferido, de 60-80°C.

Finalizada la adición, la mezcla de reacción se agita en un intervalo de temperaturas de 50 a 100°C, preferentemente de 60 a 95°C y, de modo particularmente preferido, a aproximadamente 70 a 85°C. Según la elección del disolvente, la temperatura máxima citada en los intervalos de temperaturas que se acaban de citar puede ser, por naturaleza, más baja, cuando el disolvente utilizado hierve a una temperatura más baja que la temperatura máxima indicada. Se agita a temperatura constante hasta que la conversión sea total (0,5 a 4 horas). El control del transcurso de la reacción se puede efectuar, por ejemplo, mediante cromatografía en capa delgada.

Después de la conversión total, la mezcla de reacción se hace reaccionar con una base adecuada para la saponificación de la función éster. Como base hay que considerar preferentemente bases inorgánicas seleccionadas del grupo de los carbonatos alcalinos o alcalinotérreos, alcoholatos alcalinos o alcalinotérreos e hidróxidos alcalinos o alcalinotérreos. En este caso, son preferidos los hidróxidos de litio, sodio, potasio y calcio y, de modo particularmente preferido, de sodio o calcio. Conforme al invento, de modo particularmente preferido como base se utiliza hidróxido de sodio. Las bases citadas anteriormente se pueden emplear en forma pura o, de modo particularmente preferido, en forma de soluciones acuosas concentradas. Si se utiliza, por ejemplo, la base hidróxido de sodio, preferida particularmente conforme al invento, entonces su adición se efectúa en forma de soluciones acuosas con una concentración de al menos 40% en peso. Por cada mol de compuesto de la fórmula (II) empleado originalmente, es necesario el empleo de al menos cantidades estequiométricas de base. No obstante, también es posible la utilización de la base en exceso. O bien la adición de la base se efectúa ya a una temperatura en un intervalo de 0 a 50°C, preferentemente de 10 a 40°C y, de modo particularmente preferido, a aproximadamente 20 a 30°C, o la temperatura anterior se ajusta inmediatamente después de la adición de la base. Se agita a esta temperatura hasta que la conversión sea total (según la magnitud de la tanda, 12 a 24 horas). En el caso de magnitudes de tanda menores (por ejemplo, a escala de kilogramos), la saponificación se puede efectuar también a temperatura elevada (50-100°C, preferentemente 55-90°C y, de modo particularmente preferido,

aproximadamente a 60-80°C). Por ello, el tiempo de reacción se puede reducir aproximadamente en 15 minutos a 10 horas y, preferentemente, en 0,5 - 3 horas. El control del transcurso de la reacción se puede efectuar, por ejemplo, mediante cromatografía en capa delgada.

5 Después de la total conversión, la mezcla de reacción se lleva, bajo agitación, a una temperatura en el intervalo de 0 a 50°C, preferentemente 15 a 45°C y, mediante filtración, se libera de las sales de cinc. El residuo de la filtración se puede lavar eventualmente con el disolvente utilizado para la reacción. El filtrado, para su extracción, se mezcla con un disolvente orgánico que no sea miscible o sólo lo sea en escasa medida en el disolvente elegido para la reacción. Preferentemente, se elige un disolvente orgánico del grupo constituido por metil-terc-butiléter, diclorometano, cloroformo, 10 preferentemente diclorometano. Por cada mol de compuesto de la fórmula (II) empleado, conforme al invento se utilizan para la extracción entre 0,5 y 5 y, preferentemente, entre 0,75 y 4 litros de disolvente orgánico. Conforme al invento, la extracción se lleva a cabo entre 3 y 8 veces, preferentemente 4 a 6 veces. Finalizada la extracción, las fases orgánicas se reúnen y el disolvente orgánico se separa por destilación al vacío.

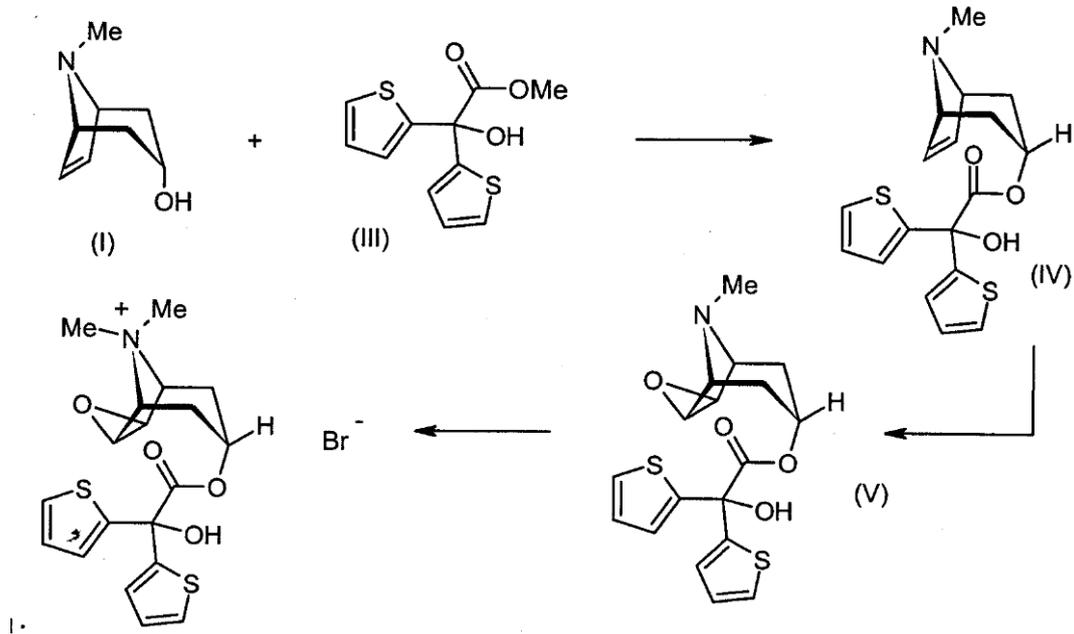
15 El producto bruto remanente se recoge en un disolvente orgánico seleccionado del grupo constituido por metanol, etanol, isopropanol, preferentemente isopropanol. Por cada mol de compuesto de la fórmula (II) empleado originalmente se utilizan, conforme al invento, entre 0,1 y 2,0 litros y, preferentemente, entre 0,3 y 1,0 litros del disolvente citado anteriormente. La solución obtenida se separa del material sólido precipitado (sales metálicas del ácido RCOOH, en donde R puede presentar el significado citado al comienzo) mediante filtración. El filtrado contiene tropenol de la fórmula 20 (I) en forma de su base libre. Siempre que la base libre se tenga que emplear en la siguiente reacción, en este punto se efectúa la separación del disolvente por destilación al vacío. La base libre remanente se puede utilizar después, sin más purificación, en las siguientes etapas de síntesis. Conforme al invento es preferida la base libre de tropenol, pero transformada en una de sus sales por adición de ácido. En el marco del presente invento, por sales por adición de ácidos del tropenol se entienden las sales que se seleccionaron del grupo constituido por hidrocioruro, hidrobromuro, hidrógeno-25 fosfato, hidrógeno-sulfato, tetrafluoroborato o hexafluorofosfato. En este caso, son particularmente preferidas las sales hidrobromuro e hidrocioruro, otorgándose al hidrocioruro de tropenol conforme al invento una importancia especial. Para la preparación de las sales por adición de ácidos, el filtrado se enfría a una temperatura en el intervalo de -10°C a 20°C y, preferentemente, en el intervalo de -5°C y 15°C. La suspensión, con ello obtenida, se mezcla, a continuación, con el correspondiente ácido necesario para la formación de la sal por adición de ácido hidrocioruro, hidrobromuro, hidrógeno-30 fosfato, hidrógeno-sulfato, tetrafluoroborato o hexa-fluorofosfato. Por cada mol de base libre de la fórmula (II) empleada originalmente, hay que añadir al menos 1 mol del correspondiente ácido. Eventualmente, en el marco del procedimiento conforme al invento es posible utilizar el ácido en exceso (es decir 1,1 a aproximadamente 2-3 moles, por cada mol de base de la fórmula (II) empleada originalmente). Conforme al invento se prepara preferentemente el hidrocioruro de tropenol. La adición del ácido clorhídrico necesario para ello se puede hacer en forma de soluciones o en forma gaseosa. 35 Preferentemente, en un recipiente de reacción separado se introduce, hasta la saturación, cloruro de hidrógeno en forma gaseosa en uno de los disolventes citados anteriormente. De modo particularmente preferido, para la preparación de esta solución de HCl se utiliza el disolvente que se utilizó para la preparación del filtrado de tropenol. La adición de uno de las ácidos citados anteriormente a la solución de la base libre del tropenol (I) se efectúa hasta que se alcance un pH de 1,5 a 6,5 y, preferentemente, de 2 a 6. Finalizada la adición del ácido, se puede seguir agitando aún durante 0,5 a 2 horas a 40 temperatura constante. Finalmente, la sal por adición de ácido de tropenol, precipitada, se separa y, eventualmente, se lava con un disolvente seleccionado del grupo constituido por acetona, metilisobutilcetona y metiletilcetona, preferentemente acetona, y se seca al vacío.

45 Tal como se formula en la introducción, el tropenol, el cual es accesible conforme al procedimiento de preparación conforme al invento, representa un valioso compuesto de partida para la preparación de compuestos terapéuticamente más efectivos tales como, por ejemplo, bromuro de tiotropio, bromuro de ipratropio o BEA2108. En virtud de su gran pureza, con la cual se puede acceder al tropenol conforme al presente invento, es posible poner a disposición los citados principios activos con las especificaciones necesarias para su aplicación farmacéutica.

50 Por consiguiente, el presente invento apunta, además, a la utilización de tropenol, eventualmente en forma de sus sales por adición de ácido, como material de partida para la preparación de compuestos terapéuticamente eficaces tales como, por ejemplo, bromuro de tiotropio, bromuro de ipratropio o BEA2108, preferentemente bromuro de tiotropio.

55 Preferentemente, el presente invento se refiere a la utilización de escopolamina, eventualmente en forma de sus sales por adición de ácidos, así como eventualmente en forma de sus hidratos, como material de partida para la preparación de compuestos terapéuticamente eficaces tales como, por ejemplo, bromuro de tiotropio, bromuro de ipratropio o BEA2108, preferentemente bromuro de tiotropio.

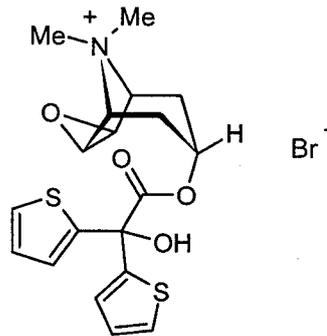
Para la preparación de bromuro de tiotropio a partir de tropenol se puede proceder tal como se representa en el esquema 1.



5 Esquema 1:

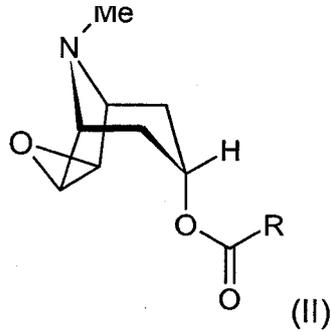
10 A partir de tropenol (I), obtenible conforme al invento, por reacción con derivados de ácido di-(2-tienil)-glicólico (III), tiene lugar primero la formación del éster tropenólico del ácido di-(2-tienil)-glicólico (IV). Éste, por oxidación del doble enlace olefínico, se transforma en el correspondiente éster escopinico (V), a partir del cual se puede obtener bromuro de tiotropio por reacción con bromuro de metilo.

Por consiguiente, un aspecto particularmente preferido del presente invento se refiere a un procedimiento para la preparación de bromuro de tiotropio



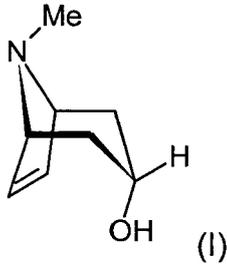
15

caracterizado porque, en una primera etapa, éster escopinico de la fórmula (II)

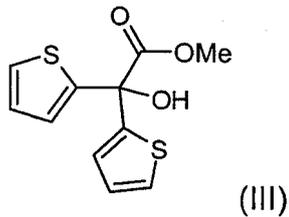


en la cual

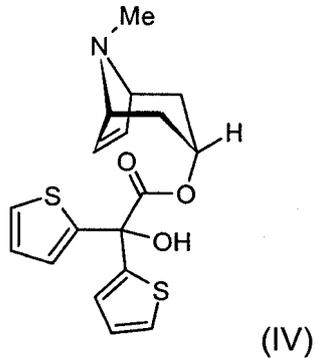
- 5 R significa un radical seleccionado de alquilo(C₁-C₄) y alquilen(C₁-C₄)-fenilo, los cuales pueden estar sustituidos, cada uno, con hidroxilo o alcoxi(C₁-C₄), eventualmente en forma de sus sales por adición de ácidos, se reduce en un disolvente adecuado mediante cinc en presencia de sales metálicas activantes, preferentemente sales de hierro o cobre activantes y, al mismo tiempo, se saponifica utilizando bases adecuadas para dar tropenol de la fórmula (I)



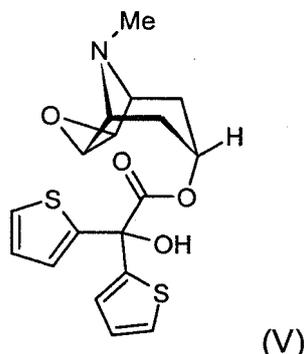
- 10 y éste, eventualmente en forma de sus sales por adición de ácidos, en una segunda etapa, se hace reaccionar con un éster de la fórmula (III)



- 15 para dar éster tropenónico de la fórmula (IV)



éste, en una tercera etapa, se oxida a éster escopínico de la fórmula (V)



y éste, en una cuarta etapa, mediante bromuro de metilo se cuaterniza para dar bromuro de tiotropio.

- 5 Los siguientes Ejemplos sirven para la explicación de los procedimientos de síntesis para la preparación de bromuro de tiotropio, llevados a cabo como ejemplo. Se deben considerar únicamente como posibles maneras de proceder, representadas como ejemplo, sin por ello limitar el invento a su contenido.

Ejemplo 1:

Preparación de tropenol (I) en forma de su hidrocloreuro (a escala de kilogramos)

- 15 En un reactor lavado con nitrógeno se disponen previamente 3 litros de agua y, bajo fuerte agitación, se añaden 390 g de polvo de cinc (< 63 μm) y, para la activación, 66 ml de solución acuosa de yoduro de hidrógeno al 57%. Esta mezcla se agita aproximadamente durante 5 minutos a la temperatura ambiente. A continuación, se efectúa la lenta adición de 67,2 g de bromuro de Cu(II), disueltos en 260 ml de agua. A esta mezcla se añade lentamente una solución de 910,2 g de base de escopolamina, recogida en aproximadamente 2,6 litros de agua y, mediante 227 ml de una solución acuosa de bromuro de hidrógeno al 62%, se ajusta a un pH de 4,5 - 5. Finalizada la adición, se calienta a una temperatura de 75-80°C y se agita aproximadamente durante 2 horas a esta temperatura. Después de la reacción total (control por CD) se enfría a aproximadamente 65°C. Se añaden 480 ml de una solución acuosa de lejía de sosa al 45% y, a una temperatura de 65-70°C, se agita hasta la total saponificación (aproximadamente 1 hora). Después de enfriar a aproximadamente 40°C, se separan por filtración las sales de Zn y se lavan después con aproximadamente 200 ml de agua. El filtrado se extrae varias veces con diclorometano (3-5 veces con, cada vez, 2-4 litros de diclorometano), las fases orgánicas se reúnen y el disolvente se separa por destilación a presión reducida. El residuo remanente (371 g de producto bruto) se recoge en 1,5 litros de isopropanol y la sustancia sólida precipitada (sal metálica del ácido trópico) se separa por filtración. El filtrado se enfría a -10°C hasta 10°C y lentamente, bajo fuerte agitación, se hace reaccionar con 120 g de HCl, disueltos en 780 ml de isopropanol. Con ello se ajusta un pH de 2,5 - 4. Finalizada la adición, se agita aún otra hora más a aproximadamente -5°C. Finalmente, la suspensión se filtra, el residuo del filtro se lava después con aproximadamente 600 ml de acetona y, finalmente, se seca al vacío a aproximadamente 60°C.
- 30 Rendimiento: 408,1 g de hidrocloreuro de tropenol (77,4% referido a la escopolamina empleada).

Ejemplo 2:

Preparación de tropenol (I) en forma de su hidrocloreuro (a gran escala)

- 35 En un reactor lavado con nitrógeno se disponen previamente 130 litros de agua y, bajo fuerte agitación, se añaden 21,5 kg de polvo de cinc (< 63 μm). Esta mezcla se calienta a una temperatura de 65-75°C. A esta mezcla se añaden 6,2 kg de solución acuosa de ácido yodhídrico al 57%. A continuación, se efectúa la adición de una solución de 3,7 kg de bromuro de Cu(II) en 20-25 litros de agua. Eventualmente se sigue agitando durante aproximadamente 5 minutos y, a continuación, se añade una solución de 65,8 kg de trihidrato de hidrobromuro de escopolamina en 140-145 litros de agua. La mezcla obtenida se calienta a 75-85°C y se agita durante 2 - 2,5 horas. Después de la conversión completa (control por CD) se añaden 35,5 kg de una solución acuosa de lejía de sosa al 45%. Se lleva a una temperatura de 20-30°C y la tanda se sigue agitando durante otras 20-24 horas. Después de la conversión completa (control por CD) todo el contenido del aparato se filtra y el residuo remanente se continúa lavando con aproximadamente 30 litros de agua. El filtrado se mezcla a temperatura constante con 75 kg de cloruro de sodio. Para la extracción se efectúa la adición de 150 litros de diclorome-

tano. La fase orgánica se separa y la fase acuosa se extrae otras 4 veces con la misma cantidad de diclorometano. Las fases orgánicas reunidas se liberan del disolvente por destilación. Al residuo remanente se añaden aproximadamente 100 litros de isopropanol y se ajustan a una temperatura de 0-10°C. Acto seguido, tiene lugar la adición de una solución de 5,5 kg de cloruro de hidrógeno en 38 litros de isopropanol hasta que se haya ajustado un pH de aproximadamente 2,5 - 5,5. El hidrocloreto de tropenol precipitado se separa y se lava después con 30 litros de acetona. Después del secado, se obtienen 21,3 kg de producto (rendimiento 81% referido al hidrobromuro de escopolamina empleado).

Ejemplo 3: Preparación de bromuro de tiotropio

a) Preparación del éster tropenólico (IV)

A 10,9 kg de hidrocloreto de tropenol (obtenible según el Ejemplo 1) en tolueno (95 l), a 25°C se introduce amoníaco (1,8 kg). La suspensión obtenida se agita a temperatura constante durante aproximadamente 1 h. A continuación, el hidrocloreto de amonio formado se separa por filtración y se continúa lavando con tolueno (26 l). A aproximadamente 50°C de temperatura de la envoltente, una parte del tolueno (aproximadamente 60 l) se separan por destilación al vacío. Después de enfriar a aproximadamente 25°C, se añaden 15,8 kg de éster metílico del ácido di-(2-tienil)glicólico, y la mezcla obtenida se calienta a 50°C para su disolución. En otro aparato se dispone previamente tolueno (40 l), y se introducen en éste, a aproximadamente 25°C, hidruro de sodio (2,7 kg). En esta solución, en el espacio de 1 h, se añade la solución de tropenol y éster metílico del ácido glicólico a 30°C. Finalizada la adición, se calienta a 75°C, a presión reducida, durante aproximadamente 7 horas, bajo agitación. El metanol que se forma se va separando por destilación. La mezcla remanente se enfría y se vierte en una mezcla de agua (958 l) y ácido clorhídrico al 36% (13,2 kg). A continuación, la fase acuosa se separa y se lava con cloruro de metileno (56 l). Después de una nueva adición de cloruro de metileno (198 l), la mezcla, así obtenida, se ajusta a pH = 9 con solución de sosa (9,6 kg de sosa en 45 l de agua) previamente preparada. La fase en cloruro de metileno se separa y la fase acuosa se separa removiendo con cloruro de metileno (262 l). Las fases en cloruro de metileno se concentran a 65°C hasta llegar al residuo. El residuo se recoge en tolueno (166 l) y se calienta a 95°C. La solución de tolueno se enfría a 0°C. Los cristales obtenidos se separan, se lavan con tolueno (33 l) y a aproximadamente 50°C se secan durante un máximo de 24 horas en corriente de nitrógeno.

Rendimiento: 18,6 kg (83%); punto de fusión: aproximadamente 160°C (determinado a través de DSC) con una tasa de calentamiento de 10 K/min);

b) Preparación del éster escopinico (V)

En un aparato de reacción adecuado se disponen previamente 260 l de DMF y se calientan a 50°C. A continuación, se añaden 16,2 kg de éster tropenólico (IV) y se agita hasta que se haya obtenido una solución transparente. Después de enfriar a 40°C, se introducen sucesivamente y en porciones complejo peróxido de hidrógeno-urea (10,2 kg), agua (13 l) y óxido de vanadio(V) (0,7 kg) y el contenido del aparato se calienta a aproximadamente 50°C. Después de agitar durante 2-3 h a temperatura constante, se enfría aproximadamente a 20°C. La mezcla de reacción obtenida se ajusta con ácido clorhídrico (al 36%) a pH aproximadamente 4,0. Se añade solución de bisulfito de sodio (2,4 kg en 24 l de agua) previamente preparada. A una temperatura interna de 35°C, el disolvente se separa en parte por destilación al vacío (aproximadamente 210 l). Se enfría nuevamente a aproximadamente 20°C y se mezcla con Clarcel (3,2 kg). Se ajusta a un pH de aproximadamente 2,0 con ácido clorhídrico diluido (al 36%, 0,8 kg en aproximadamente 440 l de agua). La solución obtenida se filtra y se extrae con cloruro de metileno (58 l). La fase en cloruro de metileno se desecha. A la fase acuosa se añade nuevamente cloruro de metileno (130 l) y, con una solución de sosa (11,0 kg en 51 l de agua) previamente preparada, se ajusta un pH de aproximadamente 10,0. La fase en cloruro de metileno se separa y la fase acuosa se extrae con cloruro de metileno (136 l). A partir de las fases en cloruro de metileno reunidas, a un ligero vacío (600-700 mbar) y a 40°C se separa por destilación cloruro de metileno (aproximadamente 175 l). El contenido del aparato se enfría a 20°C, se añade cloruro de acetilo (aproximadamente 0,5 kg) y se agita durante aproximadamente 40 minutos a 20°C. La solución de reacción se transfiere a un segundo aparato. Con una solución de ácido clorhídrico (4,7 kg de ácido clorhídrico al 36% en 460 l de agua) previamente preparada se ajusta un pH de 2,0 a 20°C. La fase en cloruro de metileno se separa y se desecha. La fase acuosa se lava con cloruro de metileno (39 l). Después se añade cloruro de metileno (130 l) y con una solución de sosa (7,8 kg de sosa en 38 l de agua) previamente preparada se ajusta a 20°C un pH de 10,0. Después de agitar durante 15 min, se separa la fase orgánica y la fase acuosa se lava dos veces con cloruro de metileno (97 l y 65 l). Las fases en cloruro de metileno se reúnen y a un ligero vacío se separa por destilación una parte del cloruro de metileno (90 l) a una temperatura de 30-40°C. A continuación, se añade dimetilformamida (114 kg) y al vacío, a 40°C, se separa por destilación el cloruro de metileno restante. El contenido del aparato se enfría a 20°C.

c) Preparación del bromuro de tiotropio

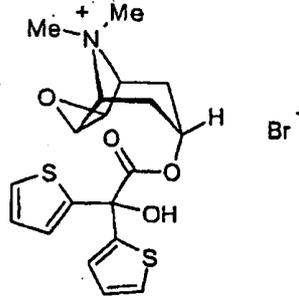
5 A la solución de éster escopínico, obtenible según la prescripción anterior, se introduce a 20°C bromuro de metilo (5,1 kg). El contenido de la instalación se agita a 30°C durante aproximadamente 2,5 días. A 50°C se separan por destilación al vacío 70 l de DMF. La solución se transfiere a un aparato más pequeño. Se continúa lavando con DMF (10 l). A 50°C se sepa más DMF por destilación al vacío hasta alcanzar un volumen total de destilado de aproximadamente 100 l. Se enfría a 15°C y a esta temperatura se sigue agitando durante 2 h. El producto se aísla mediante secador con filtro de succión, se lava con DMF (10 l) enfriada a 15°C y acetona (25 l) enfriada a 15°C. Se seca bajo corriente de nitrógeno a un máximo de 10 50°C durante 36 horas como máximo. Rendimiento: 13,2 kg (88%); punto de fusión: 200-230°C (en función del grado de pureza del producto bruto).

15 El producto bruto (10,3 kg), así obtenido, se introduce en metanol (66 l). La mezcla se calienta a reflujo para su disolución. La solución se enfría a 7°C y se sigue agitando a esta temperatura durante 1,5 h. El producto se aísla mediante secador con filtro de succión, se lava con metanol (11 l) enfriado a 7°C y se seca bajo corriente de nitrógeno a aproximadamente 50°C durante 36 h como máximo. Rendimiento: 9,9 kg (96%); punto de fusión: 228°C (determinado por DSC con una tasa de calentamiento de 10 K/min).

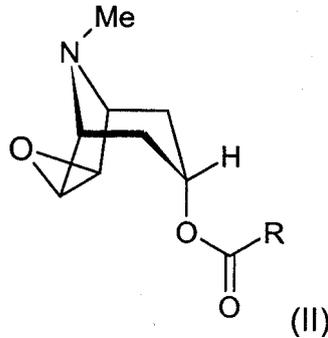
20 Eventualmente, el producto, así obtenido, se puede transformar en el monohidrato del bromuro de tiotropio, cristalino. Para ello, se puede proceder como sigue. En un recipiente de reacción adecuado se introducen 15,0 kg de bromuro de tiotropio en 25,7 kg de agua. La mezcla se calienta a 80-90°C y a temperatura constante se sigue agitando hasta que resulta una solución transparente. Carbón activo (0,8 kg), humedecido con agua, se suspende en 4,4 kg de agua, y esta mezcla se introduce en la solución que contiene bromuro de tiotropio, y se lava después con 4,3 kg de agua. La mezcla, así obtenida, se agita al menos durante 15 min a 80-90°C y, a continuación, a través de un filtro con calefacción, se filtra en un aparato precalentado a 70°C de temperatura de la envolvente. El filtro se continúa lavando con 8,6 kg de agua. El contenido del aparato se enfría a razón de 3-5°C cada 20 minutos a una temperatura de 20-25°C. El aparato se sigue enfriando a 10-15°C con refrigeración de agua fría, y la cristalización se completa siguiendo con la agitación durante al menos una hora. El cristalizado se aísla a través de un secador con filtro de succión, la papilla cristalina aislada se lava con 9 kg de agua fría (10-15°C) y acetona fría (10-15°C). Los cristales obtenidos se secan a aproximadamente 25°C durante 30 aproximadamente 2 horas en corriente de nitrógeno. Rendimiento: 13,4 kg de monohidrato de bromuro de tiotropio (86% del valor teórico); punto de fusión: 230°C (determinado por DSC con una tasa de calentamiento de 10 K/min).

REIVINDICACIONES

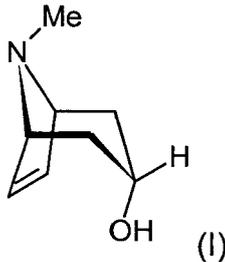
1. Procedimiento para la preparación de bromuro de tiotropio



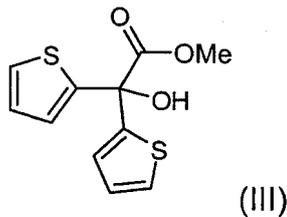
5 caracterizado porque, en una primera etapa, ésteres escopinicos de la fórmula (II)



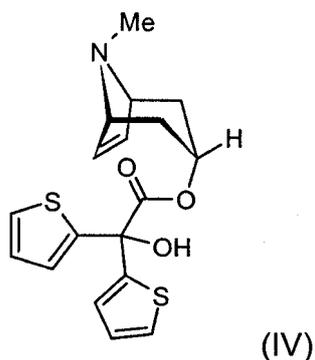
10 en la cual
 R significa un radical seleccionado de alquilo (C₁-C₄) y alquilen (C₁-C₄)-fenilo, los cuales pueden estar sustituidos, cada uno, con hidroxilo o alcoxi (C₁-C₄), eventualmente en forma de sus sales por adición de ácidos, así como eventualmente en forma de sus hidratos, se reducen en un disolvente adecuado mediante zinc en presencia de sales metálicas activantes y, al mismo tiempo, se saponifica utilizando bases adecuadas para dar tropenol de la fórmula (I)



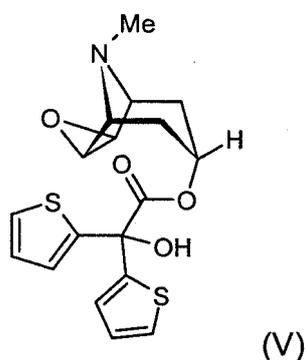
15 y éste, eventualmente en forma de sus sales por adición de ácidos, en una segunda etapa, se hace reaccionar con un éster de la fórmula (III)



20 para dar éster tropenólico de la fórmula (IV)

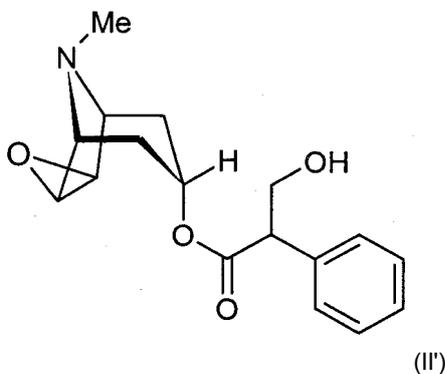


éste, en una tercera etapa, se oxida a éster escopínico de la fórmula (V)



y éste, en una cuarta etapa, mediante bromuro de metilo se cuaterniza para dar bromuro de tiotropio.

- 5 2. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque como derivado de escopina de la fórmula (II) encuentra aplicación escopolamina de la fórmula (II')



- 10 eventualmente en forma de sus sales por adición de ácidos, así como eventualmente en forma de los hidratos.

- 15 3. Procedimiento según la reivindicación 1 ó 2, caracterizado porque, en una primera etapa, se dispone previamente cinc en un disolvente adecuado, en una segunda etapa, eventualmente después de la activación mediante un reactivo de activación adecuado, tiene lugar la adición de la sal metálica, en una tercera etapa se añade el compuesto de la fórmula (II), eventualmente en forma de una de sus sales por adición de ácidos y/o hidratos y, en una cuarta etapa, se saponifica la función éster mediante una base adecuada y, finalmente, se aísla el compuesto de la fórmula (I), eventualmente en forma de una de sus sales por adición de ácidos.

- 20 4. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1, 2 ó 3, caracterizado porque como sales metálicas pasan a emplearse sales de Fe(III) o de Cu(II).

5. Procedimiento según la reivindicación 4, caracterizado porque las sales se seleccionan del grupo FeCl_3 , CuCl_2 , CuI_2 , CuBr_2 y complejo CuBr_2 -sulfuro de dimetilo, preferentemente CuBr_2 .