

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 384 652**

51 Int. Cl.:
C07D 451/06 (2006.01)
C07D 451/10 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **07810332 .2**
- 96 Fecha de presentación: **10.07.2007**
- 97 Número de publicación de la solicitud: **2018379**
- 97 Fecha de publicación de la solicitud: **28.01.2009**

54 Título: **Sales de escopina y su utilización en procedimientos para la preparación de N-demetil-tiotropio y bromuro de tiotropio**

30 Prioridad:
10.07.2006 US 830231 P
03.08.2006 US 835200 P
03.08.2006 US 835201 P
07.08.2006 US 836037 P
19.12.2006 US 643013

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
10.07.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
10.07.2012

73 Titular/es:
SICOR, INC.
19 HUGHES
IRVINE, CA 92618, US

72 Inventor/es:
BUSOLLI, Jonathan;
DIULGHEROFF, Nicola;
VOLONTÈ, Roberta y
PONTIROLI, Alessandro

74 Agente/Representante:
Curell Aguilá, Mireia

ES 2 384 652 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

Sales de escopina y su utilización en procedimientos para la preparación de N-demetil-tiotropio y bromuro de tiotropio.

5

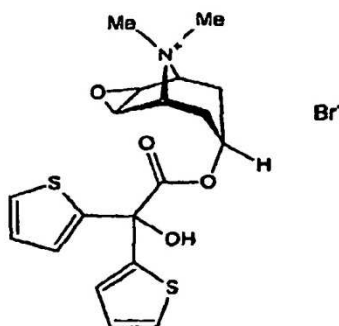
Campo de la invención

La invención se refiere a procedimientos mejorados para preparar el bromuro de tiotropio.

Antecedentes

El bromuro de tiotropio, bromuro de (1 α , 2 β , 4 β , 5 α , 7 β) -7-[(hidroxidi-2-tienilacetil) oxi]-9,9-dimetil-3-oxa-9-azoniatriciclo

15 [3.3.1.0]nonano o bromuro de 6 β , 7 β -epoxi-3 β -hidroxi-8-metil-1 α H, 5 α H-tropanio, di-2-tienilglicolato, presenta la estructura química siguiente:

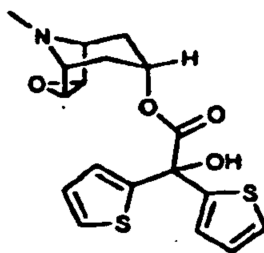
**Bromuro de tiotropio** $C_{19}H_{22}NO_4S_2Br$

P.M.: 472,4

20

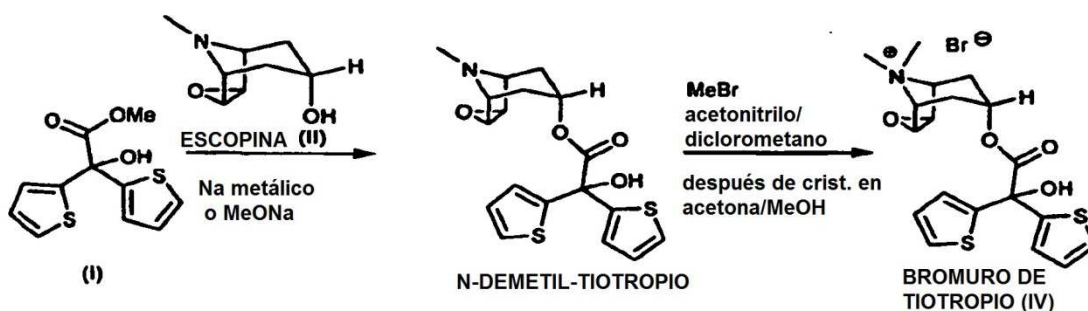
Es un fármaco anticolinérgico con especificidad por los receptores muscarínicos. Como broncodilatador proporciona utilidad terapéutica en el tratamiento del asma o en la neumopatía obstructiva crónica (NOC). Este principio farmacéutico activo se administra por inhalación y está disponible en el mercado como SPIRIVA® HandiHaler®.

25 El bromuro de tiotropio se dio a conocer en primer lugar en la patente US nº 5.610.163 en la que se sintetizó mediante N-demetil tiotropio de fórmula III,

**III**

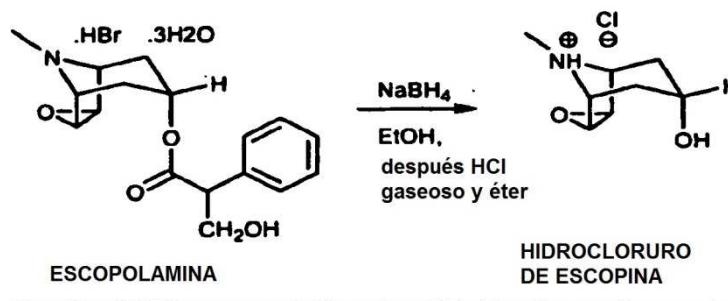
30 que se obtuvo por una reacción de di(2-tienil) glicolato de metilo de fórmula I y escopina de fórmula II utilizando sodio metálico fundido o metóxido de sodio fundido. Debido a las condiciones peligrosas de reacción, este método no es adecuado para la preparación a escala industrial. La cuaternización de N-demetil-tiotropio, se lleva a cabo a continuación en una mezcla de acetonitrilo y cloruro de metileno utilizando bromuro de metilo como agente de cuaternización. El procedimiento se ilustra en el esquema siguiente:

35



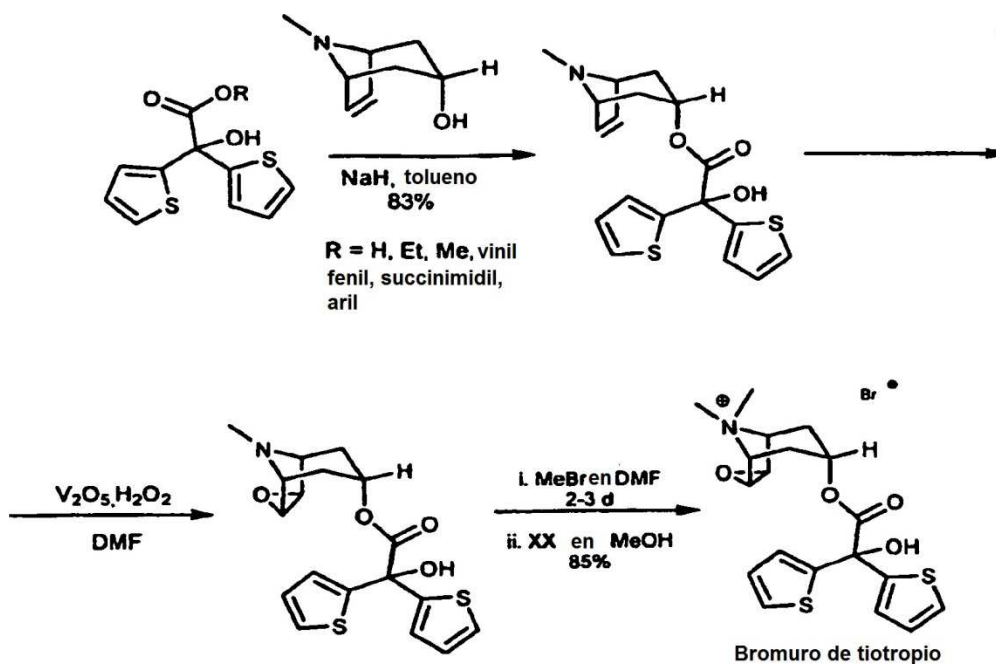
El producto se cristalizó a continuación en una mezcla de acetona y metanol.

- 5 También se describe en la técnica anterior la preparación de HCl de escopina, que se dio a conocer en primer lugar en el documento GB 1469781, en el que se preparó por reducción de escopolamina con borohidruro de sodio, seguido de adición de HCl a la mezcla de reacción, procedimiento ilustrado por el esquema siguiente:

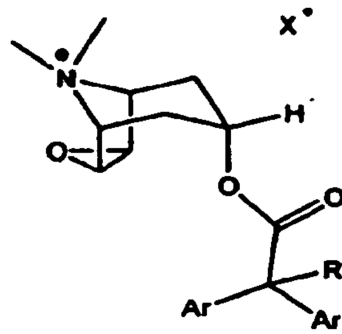


- 10 Esta sal de escopina puede utilizarse como precursor para la base escopina, sin embargo, no se describe un procedimiento para eliminar sales inorgánicas del producto deseado.

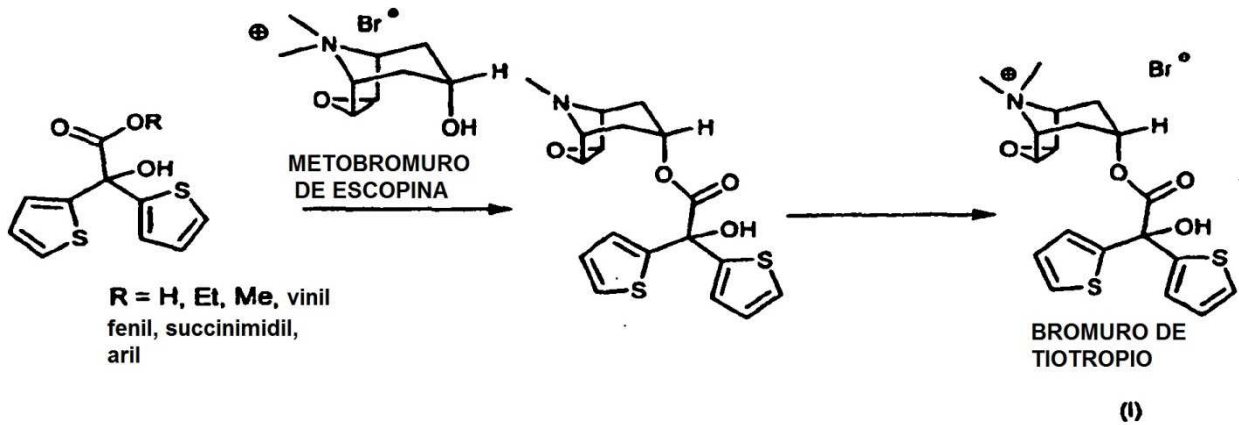
- 15 Las patentes US nº 6.486.321 y nº 6.506.900 dan a conocer una síntesis de tiotropio y análogos a través de derivados de tropenol introduciendo una etapa adicional de epoxidación, como se describe en el esquema siguiente.



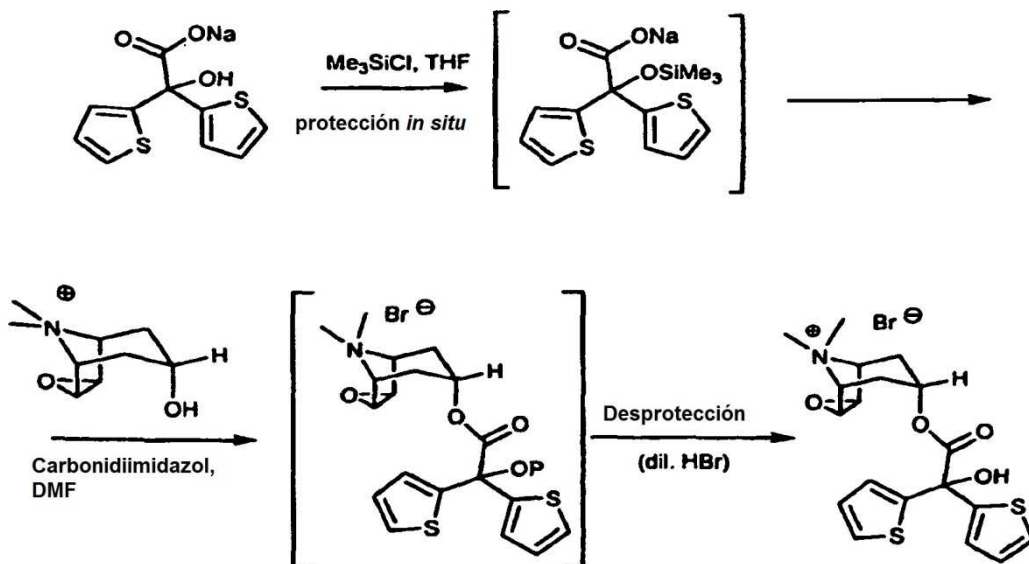
- 20 La patente US nº 6.747.154, se refiere a métodos formales al decir "estos procedimientos conocidos en la técnica pueden utilizarse también para preparar los compuestos de fórmula 1.



5 Sin embargo, estos métodos de síntesis son procedimientos más complejos que implican a una serie de etapas de síntesis." Por lo tanto, se desarrolló un método de síntesis diferente, en el que el acoplamiento se lleva a cabo utilizando metabromuro de escopina en lugar de escopina, pero los detalles, incluyendo el rendimiento de esta reacción de acoplamiento no se describen.



10 La publicación de patente US nº 2006/0047120 describe aún otro método, el acoplamiento de metabromuro de escopina con ditienil glicolato de sodio protegido con trimetilsililo que se obtiene *in situ*.



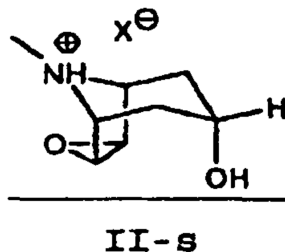
15 Esta solicitud, facilita que este método se desarrolle para mejorar la síntesis de la técnica anterior para bromuro de tiotropio.

Por lo tanto, es necesario una mejora del procedimiento para preparar el bromuro de tiotropio.

Sumario de la invención

En una forma de realización, la presente invención comprende un procedimiento de preparación de una sal de escopina de fórmula II-s:

5



que contiene aproximadamente 0,5% a aproximadamente 40% en peso de sales inorgánicas; en la que X es Br, Cl, SO₄, MeCOO, PO₄, MeSO₃, tartrato, fumarato, citrato, maleato, succinato, p-toluensulfonato o amidosulfonato, como se define en la reivindicación 1.

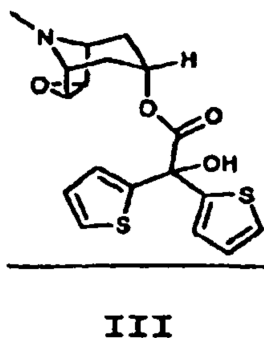
10

En otra forma de realización, la presente invención comprende un procedimiento más que comprende convertir la sal de escopina de fórmula II-s que contiene aproximadamente 0,5% a aproximadamente 40% en peso de sales inorgánicas en bromuro de tiotropio de fórmula IV.

15

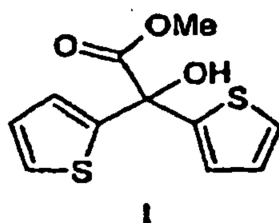


En otra forma de realización, la presente invención comprende la preparación de N-demetil-tiotropio de fórmula III,



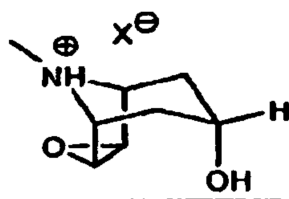
20

que comprende combinar di-(2-tienil)-glicolato de metilo de fórmula I,



25

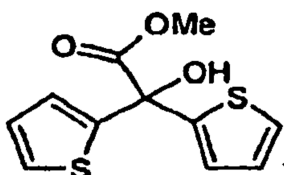
una base débil inorgánica, un disolvente orgánico polar y sal de escopina de fórmula II-s prepararon por un procedimiento de la reivindicación 1



II-s

que contiene aproximadamente 0,5% a aproximadamente el 40% en peso de sales inorgánicas para obtener una mezcla y calentar la mezcla.

5 En una forma de realización, la presente invención comprende un procedimiento para la preparación de bromuro de tiotropio que comprende a) combinar di-(2-tienil)-glicolato de metilo de fórmula I,



I

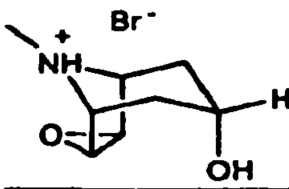
10 una base débil, un disolvente orgánico polar y sal de escopina de fórmula II-s, preparado por un procedimiento según la reivindicación 1 que contiene aproximadamente 0,5% a aproximadamente 40% en peso de sal inorgánica para obtener una mezcla; b) calentar la mezcla que proporciona N-demetil-tiotropio de la fórmula III; c) recuperar el N-demetil-tiotropio de fórmula III; d) combinar N-demetil-tiotropio de fórmula III con bromuro de metilo (MeBr) y un disolvente orgánico para producir bromuro de tiotropio.

15 En otra forma de realización, la presente invención comprende un procedimiento para preparar bromuro de tiotropio, mediante la preparación de N-demetil-tiotropio de fórmula III por el procedimiento de la presente invención y además convirtiéndolo en bromuro de tiotropio.

20 Descripción detallada de la invención

Tal como se utiliza en la presente memoria, la expresión "temperatura ambiente" se refiere a una temperatura comprendida entre aproximadamente 20°C y aproximadamente 26°C.

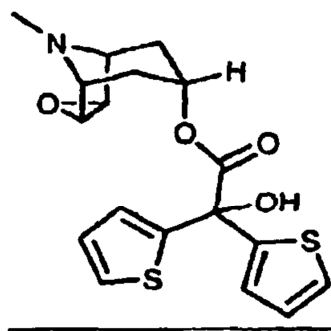
25 La presente solicitud da a conocer un nuevo método de síntesis de bromuro de tiotropio, en particular de un hidrohaleuro de escopina de fórmula II-s, y más específicamente, de HBr de escopina de fórmula



30 que contiene una baja concentración de sales, en comparación con el procedimiento dado a conocer en documento GB 1469781, en el que el HCl de escopina obtenido contenía una alta concentración de más del 60% en peso de sales inorgánicas. Estas sales son insolubles en agua, y por lo tanto no pueden eliminarse por una simple operación de lavado.

35 Normalmente, el hidrohaleuro de escopina que contiene baja concentración de sales se refiere sal de escopina con menos del 40% en peso de sales. Normalmente, la medición del contenido de sales se realiza por cenizas sulfúricas, como es ilustrado en el ejemplo 1.

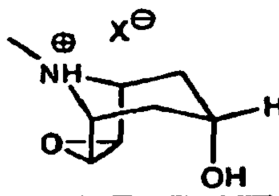
40 Por otra parte, en el contexto de la presente solicitud se ha descubierto que la pureza de la sal de escopina afecta a la pureza y el rendimiento de N-demetil-tiotropio de fórmula III, una clave intermedia en la síntesis de bromuro de tiotropio.



III

5 Por ejemplo; sin limitar la invención, la utilización de sal de escopina pura conduce a rendimiento y pureza mayores, como se demostrará más.

La presente invención comprende un proceso de preparación de una sal de escopina de fórmula II-s



II-s

10 que contiene 0,5% a 40% en peso de sales inorgánicas; en la que X es Br, Cl, SO₄, MeCOO, PO₄, MeSO₃, tartrato, fumarato, citrato, maleato, succinato, p-toluensulfonato o amidosulfonato, según la reivindicación 1.

15 Preferentemente, la sal de escopina de fórmula II-s contiene aproximadamente 0,5% a 20% en peso de sales inorgánicas, más preferentemente de aproximadamente 0,5% a 15% en peso, incluso más preferentemente de aproximadamente 0,5% a 5% en peso y aún más preferentemente de aproximadamente 0,5% a 1% en peso. Como se mencionó anteriormente, puede determinarse el contenido de las sales inorgánicas puede determinarse por las cenizas sulfúricas.

20 Preferentemente, la sal de escopina se selecciona de entre un grupo constituido por HBr, HCl, H₂SO₄, CH₃COOH, H₃PO₄, MeSO₃H, tartrato, fumarato, citrato, maleato, succinato, maleato, p-toluensulfonato y amidosulfonato. Más, preferentemente, la sal es el HBr.

25 La sal de escopina anterior de fórmula II-s se obtiene mediante la filtración de la mezcla de reacción antes de la adición de ácido. El procedimiento comprende: a) filtrado de sólidos de la mezcla de reacción que contiene la base de escopina y sales inorgánicas insolubles, tales como sales de borato, para producir un filtrado; b) lavado de los sólidos con un disolvente orgánico polar; c) adición de agua al filtrado para precipitar las sales inorgánicas insolubles; d) filtrado del filtrado para eliminar cualquier sal precipitada; e) lavado de las sales inorgánicas con un disolvente orgánico polar; y f) añadir un ácido y un disolvente orgánico polar al filtrado para obtener la sal de escopina de fórmula II-s.

30 La adición de agua en el procedimiento anterior hace que las sales insolubles restantes precipiten. Preferentemente, después de la adición de agua el filtrado se agita durante aproximadamente 0,5 horas a 2 horas, más preferentemente durante aproximadamente 1 a 1,5 horas.

35 Normalmente, la adición de agua produce una formación de precipitado y por lo tanto una suspensión. La suspensión se concentra al vacío, para eliminar el agua, aumentando de este modo el rendimiento. Preferentemente, la suspensión se concentra a una temperatura no superior a 55°C, más preferentemente más de aproximadamente 25°C a 55°C, aún más preferentemente e de aproximadamente 30°C a 35°C.

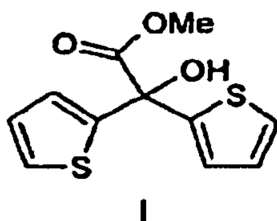
40 Una vez concentrada la suspensión, se filtra y se lava dos veces con un disolvente orgánico polar. Preferentemente, el disolvente orgánico polar se selecciona de entre un grupo constituido por alcohol C₁₋₆, éter C₄₋₈, cetona C₃₋₁₀, nitrilo C₂₋₄ y mezclas de los mismos. Preferentemente, el alcohol C₁₋₆ es alcohol C₁₋₄, más preferentemente alcohol C₁₋₃.

Preferentemente, el alcohol C₁₋₃ es metanol, etanol o isopropanol. Además, puede utilizarse etanol absoluto. Un éter C₄₋₈ preferido es el éter C₄₋₆, más preferentemente el éter C₄₋₅. Un preferido éter C₄₋₅ es tetrahidrofurano o 1,4-dioxano. Preferentemente, la cetona C₃₋₁₀ es una cetona C₂₋₃. Preferentemente, la cetona C₂₋₃ es acetona. Un nitrilo C₂₋₄ preferido es el nitrilo C₁₋₂. Preferentemente, el nitrilo C₁₋₂ es acetonitrilo. Más preferentemente, el disolvente es etanol.

Preferentemente, el ácido es HBr.

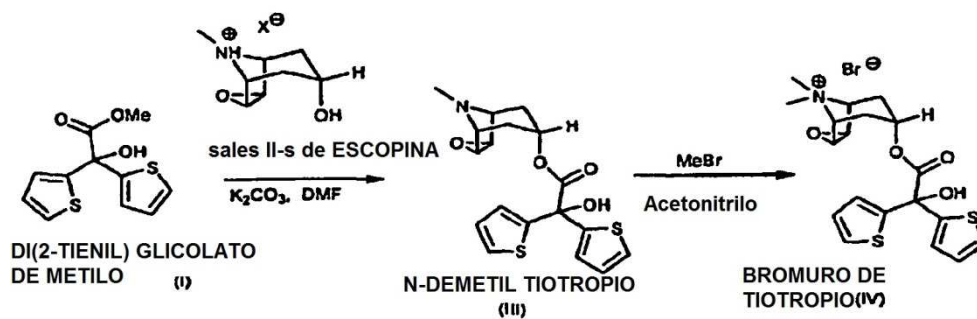
La sal de escopina obtenida de fórmula II-s se convierte luego en bromuro de tiotropio de fórmula IV. La conversión se ilustrará a continuación.

El nuevo método, comprende también un procedimiento para la preparación de bromuro de tiotropio que comprende: a) combinar di-(2-tienil)-glicolato de metilo de fórmula I,



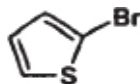
una base inorgánica débil, un disolvente orgánico polar y sal escopina de fórmula II-s que contiene aproximadamente 0,5% a 40% en peso de sal inorgánica preparada por un procedimiento según la reivindicación 1 para obtener una mezcla; b) calentar la mezcla que proporciona el N-demetil-tiotropio de fórmula III; c) recuperar el N-demetil-tiotropio de fórmula III; d) combinar el N-demetil-tiotropio de fórmula III con bromuro de metilo (MeBr) y un disolvente orgánico para dar bromuro de tiotropio.

El procedimiento se ilustra en el siguiente esquema:

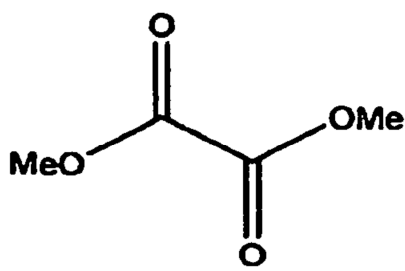


en el que X es Br, Cl, SO₄, MeCOO, PO₄, MeSO₃, tartrato, fumarato, citrato, maleato, succinato, p-toluensulfonato o amidosulfonato.

El glicolato de fórmula I puede prepararse combinando 2-bromo-tiéfeno de la fórmula siguiente,



Mg y un disolvente etéreo; combinando con oxalato de dimetilo de la fórmula siguiente

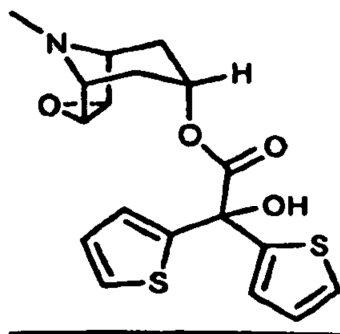


y enfriando.

5 La combinación de 2-bromo-tiofeno, Mg y un disolvente etéreo proporciona un reactivo de Grignard que puede prepararse, por ejemplo, según el procedimiento dado a conocer en Nyberg, K. Acta Chemica Scandinavica, 24, 1970, 1590-1596.

10 El metil di-(2-tienil) glicolato de fórmula I puede purificarse por cristalización de una mezcla de etanol y heptano, etanol absoluto y heptano, isopropanol y heptano y de tolueno y heptano.

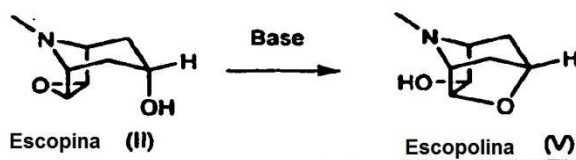
El N-demetil-tiotropio de fórmula III



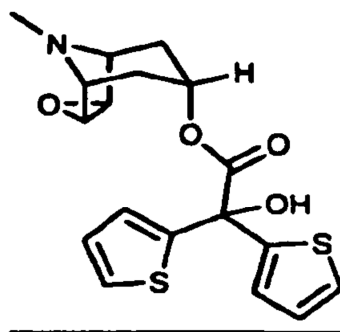
III

15 se prepara en condiciones, que no son peligrosas, son adecuadas para la preparación a escala industrial, y que proporcionan un rendimiento satisfactorio. Además, la utilización de sal de escopina en lugar de base de escopina y la aplicación de condiciones suaves de escopina en la preparación de N-demetil-tiotropio de fórmula III, disminuyen significativamente la conversión de escopina a escopolina, producto secundario que se produce en medio básico, como se ilustra en el esquema siguiente:

20



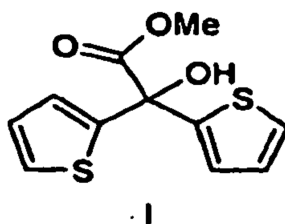
La preparación de N-demetil-tiotropio de fórmula III,



III

25

comprende la combinación de di-(2-tienil)-glicolato de metilo de fórmula I,



una base inorgánica débil, un disolvente orgánico polar y sal escopina de fórmula II-s, que contenga aproximadamente 0,5% a 40% en peso de sales inorgánicas para obtener una mezcla y calentar la mezcla.

Inicialmente, la sal de escopina de fórmula II-s se pone en suspensión en un disolvente orgánico polar. Preferentemente, la sal es una sal de HBr. El disolvente orgánico polar se selecciona de un grupo formado por amidas, sulfóxidos, sulfonas, hidrocarburos aromáticos, nitrilos y mezclas de los mismos. Preferentemente, el disolvente orgánico polar se selecciona de entre el grupo formado por amida C₁-C₄, sulfóxido C₂-C₄, sulfonas C₂-C₄, hidrocarburo aromático C₇-C₈ y nitrilo C₂-C₄. Una amida C₁-C₄ preferida es la dimetilformamida, la N-metil-2-pirrolidona o la dimetilacetamida. Un sulfóxido C₂-C₄ preferido es el sulfóxido de dimetilo. Preferentemente, la sulfona C₂-C₄ es el sulfolano. Preferentemente, el nitrilo C₂-C₄ es el acetonitrilo. Preferentemente, el hidrocarburo aromático C₇-C₈ es el tolueno. Más preferentemente, el disolvente orgánico polar es la dimetilformamida.

A continuación, la base inorgánica débil se agrega a la suspensión proporcionando una nueva suspensión. Normalmente, para obtener la forma de base libre de escopina en este tipo de reacciones se utiliza una base inorgánica débil anhidra, es decir, que tiene < 0,5% de agua en peso. La débil base inorgánica tiene un pKa de aproximadamente 8 a 12, aún más preferentemente de aproximadamente 9 a 10. Preferentemente, la base inorgánica débil se selecciona de entre un grupo formado por: K₂CO₃, NaHCO₃, Na₂CO₃, Li₂CO₃, Cs₂CO₃, t-ButOK y t-ButOLi. Más preferentemente, la base débil inorgánica es K₂CO₃.

Después de la adición de la base, una mezcla de di-(2-tienil)-glicolato de metilo de fórmula I y otra parte de la base débil inorgánica se agregan a la nueva suspensión, proporcionando la mezcla.

El di-(2-tienil)-glicolato de metilo de fórmula I puede agregarse en forma sólida o en solución. Preferentemente, el di-(2-tienil)-glicolato de metilo de fórmula I está en solución en el disolvente orgánico polar.

Preferentemente, la base inorgánica débil está presente en la mezcla en una cantidad de aproximadamente 0,45 a 2,5, más preferentemente de aproximadamente 2 a 2,5 equivalentes molares por equivalente molar de sal de escopina de fórmula II-s. La base inorgánica débil se agrega en dos partes para evitar la descomposición de escopina y para proporcionar condiciones de reacción favorables.

Preferentemente, la mezcla de la base inorgánica débil y di-(2-tienil)-glicolato de metilo de fórmula I se añade a una temperatura de aproximadamente 25°C a 65°C, más preferentemente a aproximadamente 60°C a 65°C.

Normalmente, dicha mezcla se calienta a fin de proporcionar el N-demetil-tiotropio de fórmula III. Preferentemente, dicha mezcla se calienta a una temperatura de 70°C más preferentemente, de aproximadamente 25°C a 65°C, aún más preferentemente a aproximadamente 60°C a 65°C y más preferentemente a aproximadamente 63°C a 65°C. Preferentemente, el calentamiento se realiza durante alrededor de 17 a 24 horas, más preferentemente durante alrededor de 18 a 20 horas.

Preferentemente, la calefacción se realiza a presión reducida. Normalmente, el término "presión reducida" se refiere a una presión de aproximadamente 70 a 100 milibares.

Normalmente, dichas reacciones se realizan en condiciones inertes, tales como bajo una atmósfera de nitrógeno. Las condiciones inertes se proporcionan barboteando un gas inerte, tal como nitrógeno o argón, durante la reacción, por una segunda entrada. Preferentemente, se barbotea nitrógeno a un caudal de aproximadamente 1,8 a 2,6 l/min, más preferentemente, de aproximadamente 2,0 a 2,4 l/min, y aún más preferentemente de aproximadamente 2,2 a aproximadamente 2,4 l/min.

El calentamiento bajo presión reducida, mientras se barbotea nitrógeno de una segunda entrada, ayuda a evaporar el metanol, que se forma durante la reacción desplazando, por lo tanto, la reacción hacia la formación del producto.

El N-demetil-tiotropio de fórmula III puede recuperarse enfriando la mezcla; añadiendo un ácido a la mezcla enfriada que proporciona un sistema de dos fases compuesto por las fases orgánica y acuosa; extrayendo la fase acuosa con un disolvente orgánico; añadiendo una base a la fase acuosa para precipitar el N-demetil-tiotropio de fórmula III; filtrando el N-demetil-tiotropio precipitado de fórmula III; lavando y secando el N-demetil-tiotropio. Preferentemente, el ácido es HBr.

Preferentemente, la mezcla caliente se enfría a una temperatura de aproximadamente 10°C a -10°C, más preferentemente a aproximadamente 5°C a 0°C.

- 5 Preferentemente, la adición del ácido proporciona un pH de aproximadamente 2 a 3,5. Preferentemente, el disolvente orgánico es tolueno.

10 Preferentemente, la base inorgánica débil se agrega a una temperatura de aproximadamente 0°C a aproximadamente 5°C. Preferentemente, la base inorgánica débil se selecciona de entre un grupo formado por: K_2CO_3 , $NaHCO_3$, Na_2CO_3 , Li_2CO_3 , CS_2CO_3 , t-ButOK y t-ButOLi. Preferentemente, la base inorgánica débil es K_2CO_3 .

Preferentemente, el precipitado se lava con agua hasta obtener un pH de aproximadamente 7.

- 15 Opcionalmente, puede utilizarse base de escopina en lugar de sal de escopina. Cuando se utiliza base de escopina, normalmente, se necesita una cantidad menor de base inorgánica débil. Preferentemente, puede utilizarse de aproximadamente 1 a 1,5 de equivalente molar de base inorgánica débil por equivalente molar de base de escopina.

20 El N-demetil-tiotropio obtenido de fórmula III puede convertirse a continuación en bromuro de tiotropio. La conversión puede hacerse, por ejemplo, por el procedimiento dado a conocer en la patente US nº 5.610.163 o por el procedimiento de la presente invención que se describe a continuación.

25 La conversión de N-demetil-tiotropio de fórmula III en bromuro de tiotropio puede realizarse haciendo reaccionar N-demetil-tiotropio de fórmula III con bromuro de metilo en un disolvente orgánico.

30 Inicialmente, N-demetil-tiotropio de fórmula III y el disolvente orgánico se combinan para obtener una suspensión. Preferentemente, el disolvente orgánico se selecciona de entre un grupo formado por nitrilo C_{2-4} , éter C_{4-8} lineal o cíclico, mezclas de nitrilo C_{2-4} y éter C_{4-8} lineal o cíclico, mezclas de hidrocarburo aromático C_{7-8} y nitrilo C_{2-4} y las mezclas de nitrilo C_{2-4} y cetona C_{3-10} . Preferentemente, el nitrilo C_{2-4} es acetonitrilo. Un éter C_{4-8} lineal o cíclico preferido es el tetrahidrofurano. Preferentemente, una mezcla de nitrilo C_{2-4} y éter C_{4-8} lineal o cíclico es la de acetonitrilo y tetrahidrofurano. Una mezcla preferida de hidrocarburo C_{7-8} aromático y nitrilo C_{2-4} es la de tolueno y acetonitrilo. Preferentemente, una mezcla de nitrilo C_{2-4} y cetona C_{3-10} es la de acetona y acetonitrilo. Aún más preferentemente, el disolvente es acetonitrilo.

35 Se agrega a continuación bromuro de metilo a la suspensión para proporcionar una mezcla. El bromuro de metilo puede utilizarse en forma de gas o en solución. Preferentemente, el bromuro de metilo se utiliza en solución, en el que el disolvente es un disolvente orgánico que está descrito anteriormente.

40 La mezcla se mantiene a una temperatura de aproximadamente 20°C a 40°C. Preferentemente, la mezcla se mantiene a una temperatura de aproximadamente 20°C a 25°C.

Normalmente, la mezcla se mantiene para permitir la formación de bromuro de tiotropio. Preferentemente, la mezcla se mantiene durante aproximadamente 12 a 64 horas, más preferentemente durante alrededor de 18 a 22 horas.

45 El bromuro de tiotropio puede recuperarse a continuación por cualquier método conocido en la técnica, tales como el filtrado y el secado. El bromuro de tiotropio, a continuación, puede purificarse por cristalización en etanol. Preferentemente, el bromuro de tiotropio en bruto se disuelve en etanol. Más preferentemente, el etanol es etanol absoluto. Preferentemente, la disolución se realiza calentando a una temperatura de aproximadamente 75 a 78°C. Normalmente, después de la disolución, la solución se enfría a una temperatura de aproximadamente 22 a unos 25°C para inducir la precipitación del bromuro de tiotropio. Preferentemente, el enfriamiento se realiza durante un período de aproximadamente 6 a 8 horas.

El precipitado se recupera de la suspensión por filtración, lavado con etanol absoluto y secado.

55 Una vez descrita la invención haciendo referencia a determinadas formas de realización preferidas, otras formas de realización resultarán evidentes para un experto en la materia a partir de la consideración de la memoria. La invención se define más por referencia a los siguientes ejemplos que describen con detalle la preparación de la composición y los procedimientos de utilización de la invención. Resultará evidente para los expertos en la materia que pueden introducirse muchas modificaciones, tanto en materiales como en procedimientos, sin apartarse del alcance de la invención.

Ejemplos

65 Metodología de cenizas sulfúricas para determinar la concentración de sales en HBr de escopina

Se colocó 1 g (exactamente pesado) de HBr de escopina en un crisol de platino. Se añadió ácido sulfúrico al 96%, y

a continuación, se colocó en una estufa a 600°C hasta que se consiguió un peso constante. El crisol, con el residuo orgánico dentro, se pesó para proporcionar el porcentaje de sales inorgánicas presentes en el material original.

Ejemplo 1: Ejemplo comparativo: Preparado de hidrocloreto de escopolina según el documento GB 1469781

Se pusieron 10,0 g (22,84 mmol) de hidrobromuro de escopolamina trihidratado en suspensión en 100 ml de etanol absoluto, y se enfrió a aproximadamente 0°C. Se añadió a continuación borohidruro sódico (4,0 g, 105,7 mmol) en porciones manteniendo la temperatura en un máximo de 30°C. Se añadieron a continuación 4,8 ml de agua a la mezcla de reacción. Después de 3,5 horas, la reacción se completó y se agregaron después 50 ml de éter dietílico. La reacción se enfrió a continuación a 0°C y se acidificó con ácido clorhídrico 2 M en éter dietílico hasta un pH de aproximadamente 2. La suspensión se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos y a continuación se filtró en GochP3. El sólido blanco se secó a 45°C al vacío durante 4 horas, proporcionando 9 g de producto que contenían 79% de sales determinadas por cenizas sulfúricas.

Ejemplo 2: Preparación de di-(2-tienil) glicolato de metilo

Se cargaron 1.050 ml de tetrahidrofurano en un matraz de fondo redondo de 2 l. Se añadieron a continuación 22,6 g (0,93 mol) de limaduras de magnesio, y la mezcla se mantuvo a 35°C, mientras se cargaba bromoetano catálítico (200 mg, 1,84 mmol). Se añadieron gota a gota 150 g (0,92 mol) de 2-bromotiofeno y después aproximadamente 15% (13 ml) de reactivo se observó la exotermia. La temperatura se mantuvo en un máximo de 50-55°C, y se añadió a continuación el 2-bromotiofeno restante. Al final de la adición, la mezcla de reacción se calentó a 65°C durante 1,5 horas a 2 horas y luego se enfrió a 25°C.

La solución de Grignard formada de este modo se agregó gota a gota, en aproximadamente 2,5 horas a 3 horas, en una solución de oxalato de dimetilo (54,3 g, 0,46 mol) disuelto en 300 ml de tetrahidrofurano, manteniendo la temperatura a 5-10°C máximo mediante baño refrigerante.

La solución se mantuvo en agitación durante horas 0,5 a 1,0 horas a 5-10°C y, a continuación, se añadió a 0°C cloruro amónico saturado (1.400 ml de una mezcla de agua de 650 g de cloruro amónico sólido y 2.000 ml de agua), supervisando mientras la temperatura (15-20°C máximo). A continuación, se agregaron 150 ml de agua y 625 ml de tolueno. La fase orgánica separada se lavó con agua (900 ml) y a continuación con salmuera (900 ml).

A la fase orgánica se le agregaron 7,5 g de carbón, y la mezcla se calentó a 40°C y se agitó a esta temperatura durante una hora.

La mezcla se filtró a continuación en relleno de decalite y se lavó tres veces con tolueno (3 x 150 ml).

Esta solución se concentró a 50-55°C al vacío (aproximadamente 30 mm Hg) a 270 ml, se calentó a 65°C, y a continuación, se añadieron gota a gota 720 ml de n-heptano durante 2,5 horas.

La solución se agitó durante una hora a 65°C y a continuación se enfrió en 3 horas a 25°C (aproximadamente de 1°C/5 min). Se dejó agitando a continuación a esta temperatura durante por lo menos 8 horas, se filtrada sobre GochP3 y una vez lavado con 150 ml de n-heptano.

El sólido cremoso obtenido se secó al vacío a 45°C durante 7 horas proporcionando 73,6 g (63% de rendimiento general, por pureza por HPLC 99,8 % del área).

Ejemplo 3: Cristalización de di-(2-tienil) glicolato de metilo en etanol de 96%/n-heptano

Se disolvió di-(2-tienil) glicolato de metilo en bruto (2,0 g) en etanol del 96% (8,0 ml) a 45°C. Se agregaron gota a gota a continuación 16,0 ml de n-heptano a 45°C en 20 minutos. La solución se mantuvo a 45°C durante 1 hora, y luego se enfrió a 0°C en 1 hora y dejó a esta temperatura durante otra hora. El sólido se filtró sobre un embudo de vidrio sinterizado y se lavó una vez con n-heptano (2 ml). El secado durante 6 horas a 50°C al vacío proporcionó 1,4 g de di-(2-tienil) glicolato de metilo (70%).

Ejemplo 4: Cristalización de di-(2-tienil) glicolato de metilo en etanol absoluto/n-heptano

Se disolvió di-(2-tienil) glicolato de metilo en bruto (10,0 g) en etanol absoluto (30,0 ml) a 55°C. Se añadieron a continuación gota a gota 80,0 ml de n-heptano a 55°C en 30 minutos. La solución se mantuvo a 55°C durante 1 hora y, a continuación se enfrió a temperatura ambiente durante 3 horas y se dejó a esta temperatura durante 6 horas. El sólido se filtró en un embudo de vidrio sinterizado y se lavó una vez con n-heptano (10,0 ml). El secado durante 18 horas a 50°C al vacío proporcionó 8,0 g de di-(2-tienil) glicolato de metilo (80%).

Ejemplo 5: Cristalización de di-(2-tienil) glicolato de metilo en isopropanol/n-heptano

Se disolvió di-(2-tienil) glicolato de metilo (5,0 g) en isopropanol (20,0 ml) a 60°C. Se añadieron a continuación gota

a gota 40,0 ml de n-heptano a 60°C en 30 minutos. La solución se mantuvo a 45°C durante 1 hora y a continuación se enfrió a 0°C en 1 hora y se dejó a esta temperatura durante otra hora. El sólido se filtró en un embudo de vidrio sinterizado y se lavó una vez con n-heptano (5,0 ml). El secado durante 12 horas a 50°C al vacío dio 3,6 g de di-(2-tienil) glicolato de metilo (72%).

5

Ejemplo 6: Cristalización de di-(2-tienil) glicolato de metilo en tolueno/n-heptano

Se disolvió di-(2-tienil) glicolato de metilo (250,0 g) en tolueno (500 ml) a 55°C. Se añadieron a continuación gota a gota 1750 ml de n-heptano a 55°C en 2,5 horas. La solución se mantuvo a 55°C durante 1 hora y a continuación se dejó enfriar a temperatura ambiente durante 16 horas y después se enfrió a 0°C y se dejó a esta temperatura durante 2 horas. El sólido se filtró en un embudo de vidrio sinterizado y se lavó dos veces con n-heptano (2x150 ml). El secado durante 16 horas a 50°C al vacío dio 184,1 g de di-(2-tienil) glicolato de metilo (73,6%).

10

Ejemplo 7: Preparación de hidrobromuro de escopina en etanol al 96 %

15

Se pusieron en suspensión 100 g (0,228 mol) de hidrobromuro de escopolamina trihidratado en 1.000 ml de etanol al 96%, y se enfrió a 0°C. Se añadió a continuación gota a gota borohidruro de sodio (30,23 g, 0,80 mol) muy molido, mientras se mantenía la temperatura a un máximo de 25-30°C, se observó una evolución de gas.

20

La mezcla de reacción se dejó agitando a temperatura ambiente durante 16 horas y luego se filtró en relleno de decalite, y se lavó dos veces con 100 ml de etanol al 96%. Se añadió agua (19 ml) a la solución filtrada, y se dejó agitando durante 1,5 horas y la suspensión de blanca obtenida se concentró al vacío (aproximadamente 30 mm Hg) a un máximo de 55°C para proporcionar un residuo de 300 ml. Después de 30 minutos a temperatura ambiente, el residuo se filtró en GochP3 y se lavó dos veces con 50 ml de etanol al 96%.

25

La solución se enfrió a continuación a 0°C y se acidificó con 30 ml de ácido bromhídrico al 48% a pH 1. Se añadieron gota a gota 700 ml de tetrahidrofurano, en 3 horas, a la mezcla de reacción a 0°C, y se mantuvo a 0°C durante 5 horas. Se filtró a continuación el sólido blanco en GochP3, se lavó con 100 ml tetrahidrofurano y se secó a 50°C al vacío durante 16 horas, dando 33,2 g (64% de rendimiento, cenizas sulfúricas 0,7%).

30

Ejemplo 8: Preparación de hidrobromuro de escopina en etanol abs. con precipitación en HBr al 48%

35

Se pusieron 5 g (11,4 mmol) de hidrobromuro de escopolamina trihidratado en suspensión en 50 ml de etanol absoluto, y se enfrió a 0°C. Se añadió a continuación gota a gota borohidruro de sodio (1,73 g, 45,7 mmol) muy molido, mientras se mantenía la temperatura a un máximo de 30°C máximo.

Se añadieron a continuación 4,0 ml de agua, a la mezcla de reacción, y, luego, después de 30 minutos, la suspensión se filtró en relleno de decalite y se lavó con 30 ml de etanol absoluto.

40

La solución obtenida se concentró al vacío a 40°C hasta 15 ml de residual y, después de 2 horas a temperatura ambiente, se filtró en GochP3 y se lavó con 4ml de etanol absoluto.

La solución se enfrió a 0°C y se acidificó con ácido bromhídrico al 48% en agua para obtener un pH de 1.

45

A continuación se añadieron gota a gota 15 ml de tetrahidrofurano a la mezcla de reacción a 0°C y se mantuvieron a 0°C durante 2 horas y luego a temperatura ambiente durante 2 días. El sólido blanco se filtró en Goch P3 y se secó a 50°C al vacío durante 16 horas, proporcionando 1,4 g (52%). Los otros 40 ml de THF ("tetrahidrofurano") se agregaron a la solución madre a 0°C condujeron a obtener otros 700 mg de producto, conteniendo 0,72% de sales.

50

Ejemplo 9: Preparación de hidrobromuro de escopina en etanol abs. (5 vol) con precipitación en HBr al 48%

Se pusieron 10,0 g (22,84 mmol) de hidrobromuro de escopolamina trihidratado en suspensión en 50 ml de etanol absoluto, y se enfriaron a 0°C. Se añadió a continuación en porciones borohidruro sódico (3,46 g, 68,6mmol) manteniendo la temperatura en un máximo de 30°C.

55

Se añadieron a continuación a la mezcla de reacción 4,8 ml de agua, y después de 30 minutos la suspensión se filtró en relleno de decalite y se lavó con 10 ml de etanol absoluto.

60

La solución se enfrió a continuación a 0°C y se acidificó con ácido bromhídrico al 48% en agua para obtener un pH de 1.

Se añadieron gota a gota 100 ml tetrahidrofurano a la mezcla de reacción a 0°C y se mantuvieron a 0°C durante 8 horas.

65

Se filtró el sólido blanco en GochP3 y se secó a 50°C al vacío durante 16 horas, produciendo 12,8 g (52%), que contenía 0,65% de sales.

Ejemplo 10: Preparación de hidrobromuro de escopina en etanol con precipitación en HBr al 48%

5 Se pusieron en suspensión 100 g (0,22mol) de escopolamina hidrobromuro de trihidratado en 1.000 ml de etanol al 96% y se enfriaron a 0°C. Se añadió a continuación en porciones borohidruro sódico (30,23 g, 0,80 mol) manteniendo la temperatura a 25-30°C máximo, se observó evolución de gas. La mezcla de reacción se dejó agitando a temperatura ambiente durante 16 horas y a continuación se filtró en relleno de decalite y se lavó dos veces con 100 ml de etanol al 96%. Se añadieron 19 ml de agua a la solución filtrada, y se dejó agitando durante 1,5 horas. La suspensión blanca obtenida se concentró al vacío (aproximadamente 30 mm Hg) a 55°C máximo hasta 10 300 ml de residual y, después de 30 minutos a temperatura ambiente, se filtró en GochGoch P3 y se lavó dos veces con 50 ml de etanol al 96%. La solución se enfrió a continuación a 0°C y se acidificó con 30 ml de ácido bromhídrico al 48% a pH 1. Se añadieron gota a gota 1000 ml tetrahidrofurano a la mezcla de reacción a 0°C en 3 horas y se mantuvieron a 0°C durante 4-5 horas. El sólido blanco se filtró a continuación en GochP3, se lavó con 100 ml de tetrahidrofurano y se secó a 50°C al vacío durante 16 horas, produciendo 45,9 g (85,6% de rendimiento, 12,7% de cenizas sulfúricas).

Ejemplo 11: Preparación de N-demetil tiotropio

20 Se pusieron en suspensión 15 g (0,064 mol) de hidrobromuro de escopina en 165 ml de dimetilformamida a 25°C, a continuación se añadieron 17,6 g (0,127 mol) de carbonato potásico anhidro, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante aproximadamente 60 minutos. 16,2 g (0,064 mol) de di-(2-tienil) glicolato de metilo se disolvieron en 30 ml de dimetilformamida y, con 4,4 g (0,032 mol) de carbonato de potasio anhidro, se agregaron a la mezcla de reacción a aproximadamente 60-65°C. La suspensión se calentó a 65°C, al vacío (70-100 mbar) y bajo arrastre con nitrógeno (2,2-2,4 l/min) durante 18 horas. Al final de la reacción la DMF ("dimetilformamida") destilada se reintrodujo 25 a la mezcla de reacción y se añadieron otros 2 volúmenes de DMF, para un total de 15 volúmenes (225 ml). La mezcla de reacción se enfrió a 0°C y se acidificó a pH 3 con 168 ml aproximadamente de HBr 2 M (temperatura durante la adición inferior a 20°C). La solución obtenida se extrajo dos veces con 85 ml de tolueno, y las fases acuosas combinadas se enfriaron a continuación a 0-5°C y se alcalinizaron con 8,5 g de carbonato de potasio sólido a pH 9. Después de una hora a 0°C se filtró el sólido en Goch P3 y se lavó cinco veces con 60 ml de agua para obtener un pH de 7. El sólido se secó al vacío a 45°C durante 16 horas dando 16,5 g (69% de rendimiento, pureza por HPLC 98,3%).

Ejemplo 12: Preparación de N-demetil-tiotropio con una escopina que contiene un alto porcentaje de sales

35 Se pusieron en suspensión 3,0 g (0,012 mol) de hidrobromuro de escopina que contienen sales inorgánicas al 69% a temperatura ambiente en 27 ml de dimetilformamida, a continuación se agregaron 3,4 g (0,025 mol) de carbonato de potasio anhidro y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante aproximadamente 60 minutos. Se disolvieron 3,1 g (0,012 mol) de di-(2-tienil) glicolato de metilo en 9 ml de dimetilformamida y, con 0,85 g (0,006 mol) de carbonato de potasio anhidro, se añadieron a la mezcla de reacción a aproximadamente 60-65°C. La suspensión se calentó a 65°C, al vacío (70-100 mbar) y con arrastre con nitrógeno (2,2-2,4 l/min) durante 18 horas. Al final de la reacción, la DMF destilada se volvió a añadir a la mezcla de reacción y se añadieron otros dos volúmenes de DMF, para un total de 15 volúmenes (45 ml). La mezcla de reacción se enfrió a 0°C, y se acidificó a pH 3 con 33 ml de HBr 2 M (temperatura durante la adición inferior a 20°C). La solución obtenida se extrajo dos veces con 15 ml tolueno y las fases acuosas combinadas se enfriaron a continuación a 0-5°C y se alcalizaron con 7,1 g de carbonato de potasio sólido a pH 9. Después de una hora a 0°C, se filtró el sólido en Goch P3 y se lavó cinco veces con 30 ml de agua para obtener un pH de 7. El sólido se secó al vacío a 45°C durante 16 horas produciendo 1,8 g (37,5% de rendimiento, 70% de pureza por HPLC).

Ejemplo 13: Preparación de N-demetil-tiotropio a partir de escopina y una base inorgánica débil

50 Se pusieron en suspensión 5,45 g (0,023 mol) de hidrobromuro de escopina en 30 ml de DCM y, a continuación, se agregaron 5 g (0,036 mol) de carbonato de potasio. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una hora y a continuación se filtró en Goch P3 y se lavó con acetonitrilo varias veces (utilizando aproximadamente 10 ml de acetonitrilo). Después de la evaporación de la solución filtrada, se obtuvieron 2,78 g de base de escopina (77,5% de rendimiento). Se pusieron en suspensión 3,0 g (0,02 mol) de escopina base a temperatura ambiente en 27 ml de dimetilformamida, a continuación se añadieron 2,7 g (0,02 mol) de carbonato de potasio anhidro, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante aproximadamente 60 minutos. Se añadieron 4,9 g (0,02 mol) de di-(2-tienil) glicolato de metilo se disolvieron en 9 ml) de dimetilformamida y, con 1,33 g (0,0096 mol) de carbonato de potasio anhidro, a la mezcla de reacción a aproximadamente 60-65°C. La suspensión se calentó a 65°C, al vacío (70-100 mbar), y con arrastre con nitrógeno (2,2-2,4 l/min) durante 18 horas. Al final de la reacción la DMF destilada se volvió a añadir a la mezcla de reacción y se añadieron otros 2 volúmenes de DMF, para un total de 15 volúmenes (45 ml). La mezcla de reacción se enfrió a 0°C y se acidificó a pH 3 con 33 ml de HBr 2 M (temperatura durante la adición inferior a 20°C). La solución obtenida se extrajo dos veces con 15 ml de tolueno, y las fases acuosas combinadas se enfriaron a continuación entre 0 y 5°C, y se alcalizaron con 7,1 g de carbonato de potasio sólido a pH 9. Después de una hora a 0°C, se filtró el sólido en Goch P3 y se lavó cinco veces con 30 ml de agua para obtener pH 7. El sólido se secó al vacío a 45°C durante 16 horas proporcionando 5,1 g (69,5% de rendimiento,

98,5% de pureza por HPLC).

Ejemplo 14: Preparación de bromuro de tiotropio

5 Se pusieron en suspensión 0,5 g de N-demetil tiotropio (1,33 mmol) en un matraz bajo nitrógeno con 5 ml de CH₃CN. Se cargaron 0,525 g de solución de CH₃Br al 48% p/p en CH₃CN (0,00266 mol) y la suspensión se deja en agitación a 22°C durante 20 horas. El producto se filtró y se lavó con 1 ml de CH₃CN. Se obtuvieron 375 mg de tiotropio (92,21% de pureza por HPLC, material de partida 7,68%).

10 **Ejemplo 15:** Preparación de bromuro de tiotropio

Se pusieron en suspensión 0,52 g de N-demetil tiotropio (1,39 mmol) en un matraz bajo nitrógeno con 5,23 g de CH₃CN. Se cargaron 1,35 g de solución al 50% p/p de CH₃Br en CH₃CN (0,0071 mol), y la suspensión se dejó en agitación a 22°C durante 64 horas. El producto se filtró y se lavó con 1 ml de CH₃CN. Se obtuvieron 572 mg de tiotropio húmedo (pureza del 99,89% por HPLC, material de partida 0,07%).

Ejemplo 16: Preparación de bromuro de tiotropio

20 Se cargaron en un matraz bajo nitrógeno 4,96 g de N-demetil tiotropio (13,2 mmol) con 49,6 ml de CH₃CN. Se obtuvo una suspensión. Se cargaron 12,61 g de solución al 50% p/p de CH₃Br en CH₃CN (0,066 mol). La suspensión se dejó en agitación a 22°C durante 12 horas. El producto se filtró y se lavó con 2 ml de CH₃CN. Se obtuvieron 6,93 g de tiotropio húmedo y se secaron al vacío a 45°C durante 22 horas (presión residual 4 mbar). Se obtuvieron 5,9 g de producto seco (pureza 99,8%, material de partida 0,107%).

25 **Ejemplo 17:** Cristalización de bromuro de tiotropio

Se disolvió bromuro de tiotropio en bruto (1,00 g) en etanol absoluto (65 ml) a 78°C. La solución se calentó a 78°C durante aproximadamente 30 minutos y a continuación se enfrió a 22°C en por lo menos 6 horas. La suspensión obtenida se mantuvo a 22°C durante por lo menos 3 horas y luego se filtró en un embudo de vidrio sinterizado, y el sólido se lavó dos veces con etanol absoluto (2 x 1,0 ml). El sólido se secó durante 30 minutos a 22°C en corriente de N₂ y a continuación durante 9 horas a 60°C a presión reducida (17 mbar). Se obtuvieron 0,66 g de bromuro de tiotropio.

Ejemplo 18: Preparación de bromuro de tiotropio monohidratado a partir de bromuro etanoato de tiotropio

35 Se pusieron en suspensión 13,45 g de bromuro de tiotropio anhidro del ejemplo 16 en 80,7 ml de agua y la suspensión se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. Una vez filtrado se realizó el lavado con 10 ml de agua de lavado. El producto se dejó en el filtro al vacío y bajo nitrógeno a temperatura ambiente durante 15 min. Se obtuvieron 11,66 g de monohidrato. El contenido de agua de la muestra fue de 4,3% (análisis TGA).

Ejemplo 19: Preparación comparativa de bromuro de tiotropio a partir de N-demetiltiotropio según la patente US nº 5.610.163.

45 Se disolvieron 10,0 g (0,0265 mol) de di-(2-tienil) glicolato de escopina en una mezcla que comprende 20 ml de cloruro de metileno anhidro y 30 ml de acetonitrilo anhidro y se trataron con 12,8 g (0,1325 mol) de bromuro de metilo (como solución de 50% de concentración en acetonitrilo anhidro), y la mezcla de reacción se dejó reposar durante 24 horas a temperatura ambiente en un vaso de reacción herméticamente sellado. Durante este tiempo precipitaron cristales. Se filtran por succión, se lavan utilizando cloruro de metileno y se secan a 35°C a presión reducida. Se obtuvieron cristales blancos (a partir de metanol y acetona), p.f. 217,8 C. (descomposición) después del secado a 111°C a presión reducida.

Ejemplo 20: Preparación de clorhidrato de escopina en etanol absoluto (5 vol.) con precipitación en HCl al 37%

55 Se pusieron en suspensión 10,0 g (22,84 mmol) de hidrobromuro de escopolamina trihidratado en 50 ml de etanol absoluto, y se enfriaron a 0°C. Se añadió a continuación borohidruro sódico (3,46 g, 68,6 mmol) en porciones manteniendo la temperatura en un máximo de 30°C.

Se añadieron a continuación a la mezcla de reacción 4,8 ml de agua, y después de 30 minutos la suspensión se filtró en relleno de decalite y se lavó con 10 ml de etanol absoluto.

60 La solución se enfrió a 0°C y se acidificó con ácido clorhídrico al 37% en agua para obtener un pH de 1.

Se añadieron gota a gota 100 ml de tetrahidrofurano a la mezcla de reacción a 0°C y se mantuvo a 0°C durante 8 horas.

65 El sólido blanco se filtró en Goch P3 y se secó a 50°C al vacío durante 16 horas, produciendo 12,8 g (52%).

Ejemplo 21: Preparación de N-demetil-tiotropio

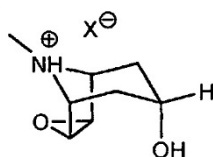
5 Se pusieron en suspensión 13,2 g (0,064 mol) de clorhidrato de escopina en 165 ml de dimetilformamida a 25°C, a continuación se agregaron 17,6 g (0,127 mol) de carbonato de potasio anhidro, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante aproximadamente 60 minutos. Se disolvieron 16,2 g (0,064 mol) de di-(2-tienil) glicolato de metilo en 30 ml de dimetilformamida, y con 4,4 g (0,032 mol) de carbonato de potasio anhidro, se añadieron a la mezcla de reacción a aproximadamente 60-65°C. La suspensión se calentó a 65°C, al vacío (70-100 mbar) y con arrastre de nitrógeno (2,2-2,4 l/min) durante 18 horas.

10 Al final de la reacción, la DMF destilada se reintrodujo en la mezcla de reacción y se agregaron los otros 2 volúmenes de DMF, para un total de 15 volúmenes (225 ml). La mezcla de reacción se enfrió a 0°C y se acidificó a pH 3 con aproximadamente 168 ml de HBr 2 M (la temperatura durante la adición fue inferior a 20°C). La solución obtenida se extrajo dos veces con 85 ml de tolueno y las fases acuosas combinadas se enfriaron a continuación entre 0 y 5°C y se alcalinizaron con 8,5 g de carbonato de potasio sólido a pH 9. Después de una hora a 0°C, se filtró el sólido en Goch P3 y se lavó cinco veces con 60 ml de agua para obtener un pH de 7. El sólido se secó al vacío a 45°C durante 16 horas produciendo 16,5 g (6,9% de rendimiento, 98,3% de pureza por HPLC).

15

REIVINDICACIONES

1. Procedimiento de preparación de una sal de escopina de fórmula II-s



Fórmula II-s

5

que contiene 0,5% a 40% en peso de sales inorgánicas; en la que X se selecciona de entre el grupo constituido por Br, Cl, SO₄, MeCOO, PO₄, MeSO₃, tartrato, fumarato, citrato, maleato, succinato, p-toluensulfonato y amidosulfonato, que comprende:

10

a. filtrar los sólidos de una mezcla de reacción que contiene base de escopina y sales inorgánicas insolubles para producir un filtrado,

lavar los sólidos con un disolvente orgánico polar;

15

b. añadir agua a dicho filtrado para precipitar las sales inorgánicas insolubles;

c. filtrar dichas sales inorgánicas insolubles de dicho filtrado;

20

d. añadir un ácido a dicho filtrado para precipitar dicha sal de escopina;

e. recoger dicha sal de escopina precipitada; y que comprende además lavar dicha sal de escopina precipitada con un disolvente orgánico polar.

25

2. Procedimiento según la reivindicación 1, en el que dicho disolvente orgánico polar se selecciona de entre el grupo constituido por un alcohol C₁₋₆, éter C₄₋₈, cetona C₃₋₁₀, nitrilo C₂₋₄ y mezclas de los mismos.

3. Procedimiento según la reivindicación 2, en el que dicho disolvente orgánico polar se selecciona de entre el grupo constituido por metanol, etanol, isopropanol, 1,4 dioxano, acetona, acetonitrilo y mezclas de los mismos.

30

4. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que X es Br.

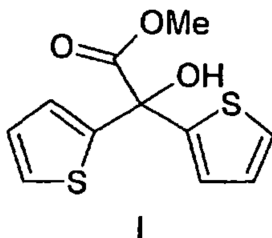
5. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que dicho ácido es el HBr.

35

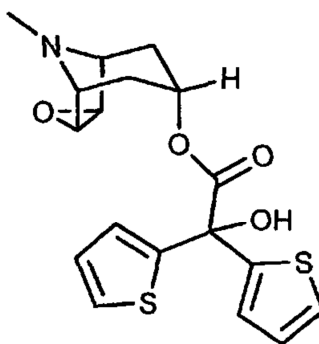
6. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones anteriores que comprende además convertir dicha sal de escopina de fórmula II-s en bromuro de tiotropio.

7. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, que comprende además hacer reaccionar di-(2-tienil)-glicolato de metilo de fórmula I,

40

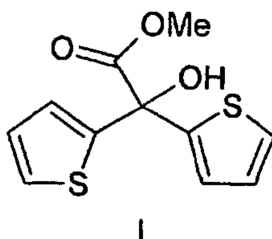


con la sal de escopina de fórmula II-s para preparar el N-demetil-tiotropio de fórmula III,

III

8. Procedimiento según la reivindicación 7, en el que el procedimiento comprende combinar di-(2-tienil)-glicolato de metilo de fórmula I,

5



I

una base inorgánica débil que presenta un pKa de 8 a 12, un disolvente orgánico polar, y la sal de escopina de fórmula II-s que contiene 0,5% a 40% en peso de sales inorgánicas para obtener una mezcla, y calentar dicha mezcla.

10

9. Procedimiento según la reivindicación 7 u 8, en el que dicha sal de escopina se pone en suspensión en un disolvente orgánico polar antes de dicha combinación.

15

10. Procedimiento según la reivindicación 9, en el que dicha base inorgánica débil se añade a dicha suspensión proporcionando una nueva suspensión.

11. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 9 a 10, en el que dicha base inorgánica es anhidra.

20

12. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 9 a 11, en el que dicha base inorgánica débil se selecciona de entre el grupo constituido por K_2CO_3 , $NaHCO_3$, Li_2CO_3 , Cs_2CO_3 , t-ButOK y t-ButOLi.

13. Procedimiento según la reivindicación 12, en el que dicha base inorgánica débil es el K_2CO_3 .

25

14. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 9 a 13, en el que tras dicha adición de dicha base inorgánica débil, una mezcla de dicho di-(2-tienil)-glicolato de metilo y otra parte de dicha base inorgánica débil se añaden a dicha nueva suspensión para proporcionar una mezcla.

30

15. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 9 a 14, en el que dicho di-(2-tienil)-glicolato de metilo se añade en solución en un disolvente orgánico polar.

16. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 9 a 15, en el que dicho disolvente orgánico polar se selecciona de entre un grupo constituido por amidas C_1-C_4 , sulfóxidos C_2-C_4 , sulfonas C_2-C_4 , hidrocarburos aromáticos C_7-C_8 y nitrilos C_2-C_4 .

35

17. Procedimiento según la reivindicación 16, en el que dicho disolvente orgánico polar es la dimetilformamida.

18. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 9 a 17, en el que una cantidad de dicha base inorgánica débil es 0,45 a 2,5 moles por equivalente molar de dicha sal de escopina.

40

19. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 10 a 18, en el que dicha adición de dicha base inorgánica débil se realiza a una temperatura de 25°C a 65°C.

20. Procedimiento según la reivindicación 19, en el que dicha mezcla se calienta a una temperatura inferior a 70°C.

21. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 7 a 20, que comprende además recuperar dicho N-demetil-tiotropio.

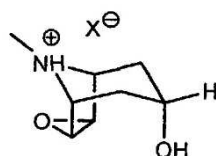
5 22. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 7 a 21, que comprende además hacer reaccionar dicho N-demetil-tiotropio con bromuro de metilo en un disolvente orgánico para formar bromuro de tiotropio.

10 23. Procedimiento según la reivindicación 22, en el que dicho disolvente orgánico se selecciona de entre el grupo constituido por nitrilo C₂₋₄, un éter C₄₋₈ lineal o cíclico, una mezcla de un nitrilo C₂₋₄ y un éter C₄₋₈ lineal o cíclico, una mezcla de un hidrocarburo aromático C₇₋₈ y un nitrilo C₂₋₄ y una mezcla de un nitrilo C₂₋₄ y una cetona C₃₋₁₀.

15 24. Procedimiento según la reivindicación 23, en el que dicho disolvente orgánico se selecciona de entre el grupo constituido por acetonitrilo, tetrahidrofurano, una mezcla de acetonitrilo y tetrahidrofurano, una mezcla de tolueno y acetonitrilo y una mezcla de acetona y acetonitrilo.

25. Procedimiento según la reivindicación 24, en el que dicho disolvente orgánico es el acetonitrilo.

20 26. Utilización de una sal de escopina de fórmula II-s



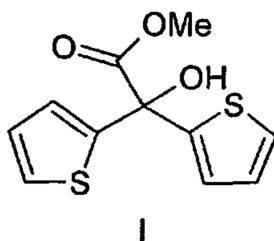
Fórmula II-s

que contiene 0,5% a 40% en peso de sales inorgánicas;

25 en la que X se selecciona de entre el grupo constituido por Br, Cl, SO₄, MeCOO, PO₄, MeSO₃, tartrato, fumarato, citrato, maleato, succinato, p-toluensulfonato y amidosulfonato

en un procedimiento para la preparación de N-demetil tiotropio de fórmula III como se define en la reivindicación 7 o bromuro de tiotropio.

30 27. Utilización según la reivindicación 26, que comprende hacer reaccionar di-(2-tienil)-glicolato de metilo de fórmula I,



35 con la sal de escopina de fórmula II-s para preparar el N-demetil-tiotropio de fórmula III.

40 28. Utilización según la reivindicación 27, en la que hacer reaccionar comprende combinar di-(2-tienil)-glicolato de metilo de fórmula I, una base inorgánica débil que presenta un pKa de 8 a 12, un disolvente orgánico polar y la sal de escopina de fórmula II-s y calentar dicha mezcla.

29. Utilización según cualquiera de las reivindicaciones 26 a 28 que comprende hacer reaccionar el N-demetil-tiotropio de fórmula III con bromuro de metilo en un disolvente orgánico para formar el bromuro de tiotropio.

45 30. Utilización según cualquiera de las reivindicaciones 26 a 29 en la que la sal de escopina de fórmula II-s se prepara por un procedimiento que comprende:

a. filtrar los sólidos de una mezcla de reacción que contiene base de escopina y sales inorgánicas insolubles para producir un filtrado,

50 lavar los sólidos con un disolvente orgánico polar;

b. añadir a dicho filtrado para precipitar las sales inorgánicas insolubles;

5

c. filtrar dichas sales inorgánicas insolubles de dicho filtrado;

d. añadir un ácido a dicho filtrado para precipitar dicha sal de escopina;

e. recoger dicha sal de escopina precipitada; y que comprende además lavar dicha sal de escopina precipitada con un disolvente orgánico polar.

10