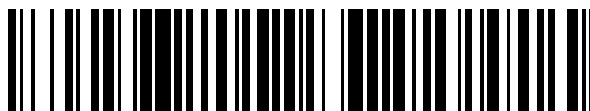


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 523 695**

51 Int. Cl.:

C07D 451/10 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **09.01.2009 E 09701042 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **10.09.2014 EP 2240477**

54 Título: **Nuevo proceso para la preparación de ésteres de escopina**

30 Prioridad:

10.01.2008 IN KO00772008

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

28.11.2014

73 Titular/es:

**GENERIC [UK] LIMITED (100.0%)
Albany Gate Darkes Lane Potters Bar
Hertfordshire EN6 1AG, GB**

72 Inventor/es:

**GAITONDE, ABHAY;
MANOJKUMAR, BINDU;
SHINDE, DATTATRAYA y
TANK, SINDERPAL**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 523 695 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

Nuevo proceso para la preparación de ésteres de escopina

5 **Campo de la Invención**

La presente invención se refiere a nuevos procesos para la preparación de ésteres de escopina y sus sales cuaternarias. En particular, la presente invención se refiere a un proceso para la preparación de bromuro de tiotropio.

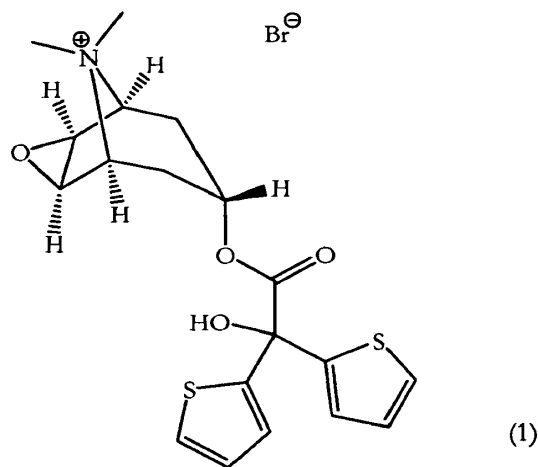
10

Antecedentes de la Invención

El bromuro de tiotropio (1), descrito por primera vez en la Solicitud de Patente Europea EP418716 es un agente anticolinérgico de alta eficacia con especificidad para los receptores muscarínicos y está aprobado actualmente para el tratamiento de trastornos respiratorios, tales como asma o enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD), con

15

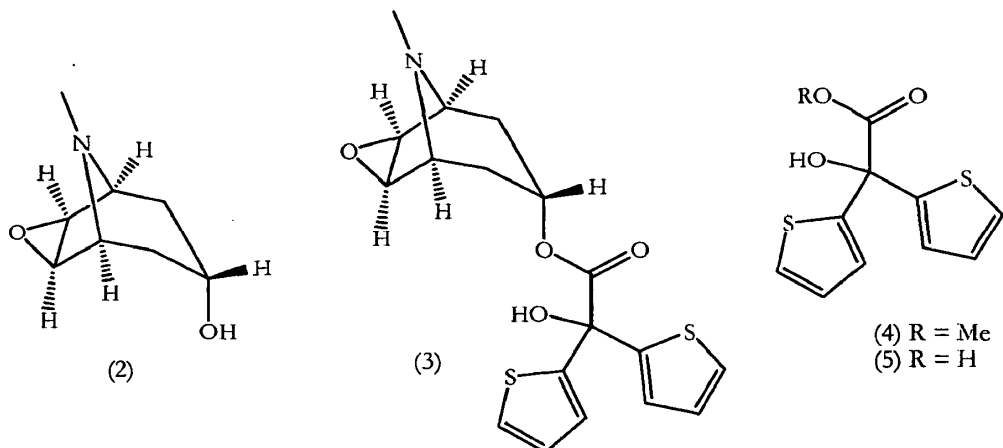
inclusión de bronquitis crónica y enfisema.



20 El bromuro de tiotropio se utiliza en dosis terapéuticas bajas (microgramos) y es por tanto particularmente necesario desarrollar un proceso industrial para la preparación comercial de bromuro de tiotropio que asegure que el producto se prepara no sólo con rendimiento económico satisfactorio, sino también con pureza excepcional.

25 Un proceso para la preparación de bromuro de tiotropio fue publicado por primera vez en EP418716. Este método de síntesis de bromuro de tiotropio describe, en un primer paso, la reacción de transesterificación de escopina (2) con di(2-tienil)glicolato de metilo (4) para formar el éster de escopina del ácido di(2-tienil)-glicólico (3), al que se hará referencia en esta solicitud como tiotropio base. El éster (3) se cuaterniza luego con bromuro de metilo para formar bromuro de tiotropio. Sin embargo, se utilizan reactivos peligrosos tales como sodio metálico para el paso de transesterificación a fin de formar el tiotropio base (3). Adicionalmente, los rendimientos para la preparación de

30 tiotropio base (3) son bajos, con una pureza HPLC aproximada de 45-50% - siendo la impureza restante ácido di(2-tienil)glicólico (5). El proceso publicado es también poco práctico, dado que el tiotropio base (3) precisa ser aislado y purificado antes de la cuaternización para producir bromuro de tiotropio (1).



35

Procesos alternativos, publicados en las Patente de Estados Unidos US 6.486.321, US 6.506.900, US 6.610.849 y US 6.747.153, describen la preparación de bromuro de tiotropio a partir de hidrocloreto de tropenol. Sin embargo, estos procesos no son prácticos dado que son procedimientos complejos que implican numerosos pasos de síntesis y requieren una reacción de epoxidación posterior en la ruta de síntesis para formar el resto éster de escopina.

5 Un proceso alternativo, publicado en la Patente de Estados Unidos US 6.747.154, describe la preparación de bromuro de tiotropio por una reacción de acoplamiento directo entre ácido di(2-tienil)glicólico y el derivado cuaternizado metil-bromuro de escopina. Aunque ésta es una síntesis directa y corta, el método requiere el uso de agentes de acoplamiento caros tales como carbonildiimidazol, carbonildi-1,2,4-triazol, etildimetilaminopropilcarbodiimida o dicitclohexil-carbodiimida. Adicionalmente, existen otras desventajas en este método, dado que la reacción transcurre a temperatura baja (inferior a cero), tienen que emplearse reactivos peligrosos tales como hidruro de litio, y los rendimientos del producto purificado son pequeños.

15 Los autores de la presente invención se interesaron en la preparación de tiotropio y compuestos afines de alta pureza por la ruta más práctica y más corta, que evita el uso de reactivos peligrosos y/o ambientalmente inconvenientes.

20 Los procesos publicados en la técnica anterior, como se ha descrito arriba, no son muy eficientes o convenientes para la fabricación comercial de producto puro, requiriéndose un método alternativo.

Objeto de la Invención

25 Es por tanto un objeto de la presente invención proporcionar un proceso eficiente, simple y no peligroso para la preparación de bromuro de tiotropio (1), tiotropio base (3) y compuestos afines.

Definiciones

30 Para los propósitos de la presente invención, un grupo "alquilo" se define como un hidrocarburo saturado monovalente, que puede ser de cadena lineal o ramificado, o ser o incluir grupos cíclicos. Un grupo alquilo puede estar opcionalmente sustituido, y puede incluir opcionalmente uno o más heteroátomos N, O o S en su esqueleto de carbono. Preferiblemente un grupo alquilo es de cadena lineal o ramificado. Preferiblemente un grupo alquilo no está sustituido. Preferiblemente un grupo alquilo no incluye heteroátomo alguno en su esqueleto de carbono. Ejemplos de grupos alquilo son grupos metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, terc-butilo, n-pentilo, ciclopentilo, ciclohexilo y cicloheptilo. Preferiblemente, un grupo alquilo es un grupo alquilo C₁₋₁₂, preferiblemente un grupo alquilo C₁₋₆. Preferiblemente, un grupo alquilo cíclico es un grupo alquilo cíclico C₃₋₁₂, preferiblemente un grupo alquilo cíclico C₅₋₇.

40 Un grupo "alqueno" se define como un hidrocarburo monovalente, que comprende al menos un enlace doble carbono-carbono, que puede ser de cadena lineal o ramificado, o ser o incluir grupos cíclicos. Un grupo alqueno puede estar opcionalmente sustituido, y puede incluir opcionalmente uno o más heteroátomos N, O o S en su esqueleto de carbono. Preferiblemente un grupo alqueno es de cadena lineal o ramificado. Preferiblemente un grupo alqueno no está sustituido, preferiblemente un grupo alqueno no incluye heteroátomo alguno en su esqueleto de carbono. Ejemplos de grupos alqueno son grupos vinilo, alilo, but-1-enilo, but-2-enilo, ciclohexenilo y cicloheptenilo. Preferiblemente un grupo alqueno es un grupo alqueno C₂₋₁₂, preferiblemente un grupo alqueno C₁₋₆. Preferiblemente un grupo alqueno cíclico es un grupo alqueno cíclico C₃₋₁₂, preferiblemente un grupo alqueno cíclico C₅₋₇.

50 Un grupo "alquino" se define como un hidrocarburo monovalente, que comprende al menos un enlace triple carbono-carbono, que puede ser de cadena lineal o ramificado, o ser o incluir grupos cíclicos. Un grupo alquino puede estar opcionalmente sustituido, y puede incluir opcionalmente uno o más heteroátomos N, O o S en su esqueleto de carbono. Preferiblemente un grupo alquino es de cadena lineal o ramificada. Preferiblemente un grupo alquino no está sustituido. Preferiblemente un grupo alquino no incluye heteroátomo alguno en su esqueleto de carbono. Ejemplos de grupos alquino son grupos etinilo, propargilo, but-1-ino y but-2-ino. Preferiblemente un grupo alquino es un grupo alquino C₂₋₁₂, preferiblemente un grupo alquino C₂₋₆. Preferiblemente un grupo alquino cíclico es un grupo alquino cíclico C₃₋₁₂, preferiblemente un grupo alquino cíclico C₅₋₇.

60 Un grupo "arilo" se define como un hidrocarburo aromático monovalente. Un grupo arilo puede estar opcionalmente sustituido, y puede incluir opcionalmente uno o más heteroátomos N, O o S en su esqueleto de carbono. Preferiblemente un grupo arilo no está sustituido. Preferiblemente un grupo arilo no incluye heteroátomo alguno en su esqueleto de carbono. Ejemplos de grupos arilo son grupos fenilo, naftilo, antraceno, fenantreno, tienilo y furilo. Preferiblemente un grupo arilo es un grupo arilo C₄₋₁₄, preferiblemente un grupo arilo C₆₋₁₀.

65 Para los propósitos de la presente invención, donde se hace referencia a una combinación de grupos como un solo resto, por ejemplo arilalquilo, arilalqueno, arilalquino, alquilarilo, alquenilarilo, o alquinarilo, el último grupo mencionado contiene el átomo por el cual el grupo está unido al resto de la molécula. Un ejemplo típico de un grupo arilalquilo es bencilo.

Un grupo "alcoxi" se define como un grupo -O-alquilo, -O-alquenilo, -O-alquinilo, -O-arilo, -O-arilalquilo, -O-arilalquenilo, -O-arilalquinilo, -O-alquilarilo, -O-alquenilarilo u -O-alquinilarilo. Preferiblemente, un grupo "alcoxi" es un grupo -O-alquilo u -O-arilo. Más preferiblemente, un grupo "alcoxi" es un grupo -O-alquilo.

5

Un grupo "halo" es un grupo fluoro, cloro, bromo o yodo.

Para los propósitos de esta invención, un grupo opcionalmente sustituido puede estar sustituido con uno o más de -F, -Cl, -Br, -I, -CF₃, -CCl₃, -CBr₃, -Cl₃, -OH, -SH, -NH₂, -CN, -NO₂, -COOH, -R^a-O-R^b, -R^a-S-R^b, -R^a-N(R^b)₂, -R^a-N(R^b)₃⁺, -R^a-P(R^b)₂, -R^a-Si(R^b)₃, -R^a-CO-R^b, -R^a-CO-OR^b, -R^aO-CO-R^b, -R^a-CO-N(R^b)₂, -R^a-NR^b-CO-R^b, -RO-CO-OR^b, -R^aO-CO-N(R^b)₂, -R^a-NR^b-CO-OR^b, -R^a-NR^b-CO-N(R^b)₂, -R^a-CS-R^b o -R^b. En este contexto, -R^a- es independientemente un enlace químico, un grupo alquileo C₁-C₁₀, alquenileo C₂-C₁₀ o alquinileo C₂-C₁₀. -R^b- es independientemente hidrógeno, alquilo C₁-C₆ insustituido o arilo C₆-C₁₀ insustituido. Preferiblemente, un grupo opcionalmente sustituido puede estar sustituido con uno o más de alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, hidroxilo, halo o haloalquilo, todos ellos insustituídos. El o los sustituyentes opcionales no se tienen en cuenta cuando se calcula el número total de átomos de carbono en el grupo originario sustituido con el o los sustituyentes opcionales. Preferiblemente, un grupo sustituido comprende 1, 2 ó 3 sustituyentes, más preferiblemente 1 ó 2 sustituyentes, y aún más preferiblemente un solo sustituyente.

10

15

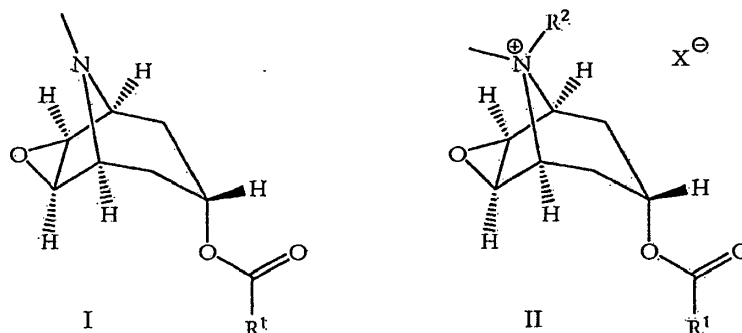
20

Para los propósitos de la presente invención, un compuesto es "sustancialmente puro", si contiene menos de 1% de impureza por HPLC, preferiblemente menos de 0,5%, preferiblemente menos de 0,3%, preferiblemente menos de 0,2%, preferiblemente menos de 0,1%.

Sumario de la Invención

25

Un primer aspecto de la presente invención proporciona un proceso para la preparación del éster de escopina I o su sal cuaternaria II:



30

que comprende transesterificación de escopina, o una sal de ácido mineral o ácido orgánico de la misma, con un éster carboxílico adecuado R¹CO₂R³; en donde R¹ y R² representan independientemente hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo opcionalmente sustituido, o arilalquilo, arilalquenilo, arilalquinilo, alquilarilo, alquenilarilo o alquinilarilo opcionalmente sustituidos; R³ representa alquilo, alquenilo, alquenilo, arilo opcionalmente sustituido, o arilalquilo, arilalquenilo, arilalquinilo, alquilarilo, alquenilarilo o alquinilarilo opcionalmente sustituidos; y X representa un anión farmacéuticamente aceptable;

35

en donde la reacción de transesterificación se realiza en presencia de una base amínica orgánica;

40

en donde un grupo "alquilo" es un hidrocarburo saturado monovalente, que puede ser de cadena lineal o ramificado, o ser o incluir grupos cíclicos, y que puede estar sustituido opcionalmente, y que puede incluir opcionalmente uno o más heteroátomos N, O o S en su esqueleto de carbono;

45

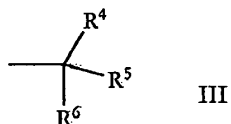
en donde un grupo "alquenilo" es un hidrocarburo monovalente, que comprende al menos un enlace doble carbono-carbono, y que puede ser de cadena lineal o ramificado, o ser o incluir grupos cíclicos, y que puede estar opcionalmente sustituido, y que puede incluir opcionalmente uno o más heteroátomos N, O o S en su esqueleto de carbono;

50

en donde un grupo "alquinilo" es un hidrocarburo monovalente, que comprende al menos un enlace triple carbono-carbono, y que puede ser de cadena lineal o ramificada, o ser o incluir grupos cíclicos, y que puede estar opcionalmente sustituido, y que puede incluir opcionalmente uno o más heteroátomos N, O o S en su esqueleto de carbono; y

en donde un grupo "arilo" es un hidrocarburo aromático monovalente, que puede estar opcionalmente sustituido, y que puede incluir opcionalmente uno o más heteroátomos N, O o S en su esqueleto de carbono.

- 5 En un proceso preferido, R¹ se representa por la fórmula III, en donde R⁴, R⁵ y R⁶ representan independientemente hidrógeno, hidroxilo, halo, alcoxi, alquilo, hidroxialquilo, alqueno, alquino, arilo opcionalmente sustituido o arilalquilo, arilalqueno, arilalquino, alquilarilo, alquenoarilo o alquinarilo opcionalmente sustituidos.



- 10 Preferiblemente, R⁴ y/o R⁵ representan arilo, en donde el grupo arilo puede seleccionarse de fenilo, naftilo, tienilo y furilo, que pueden estar opcionalmente mono- o disustituidos con uno o dos grupos seleccionados de alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, hidroxilo, halo o haloalquilo. Muy preferiblemente, el grupo arilo es 2-tienilo.

15 Preferiblemente, R⁶ representa hidroxilo, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, hidroxialquilo, halo o haloalquilo.

Muy preferiblemente, R⁴ es 2-tienilo, R⁵ es 2-tienilo y R⁶ es hidroxilo.

Preferiblemente R² representa hidrógeno o alquilo C₁-C₄, más preferiblemente metilo.

- 20 Preferiblemente, R³ representa alquilo C₁-C₄, y muy preferiblemente R³ representa metilo.

Preferiblemente, X representa halo, metanosulfonato, toluenosulfonato o trifluorometanosulfonato. Muy preferiblemente X representa bromo.

- 25 Muy preferiblemente, cuando se forma la sal cuaternaria II, R² es metilo y X es bromo.

Preferiblemente, la escopina se utiliza en la forma de una sal, preferiblemente una sal de adición de ácido, y muy preferiblemente en la forma de su sal hidrocloreto.

- 30 La reacción de transesterificación se realiza en presencia de una base amínica orgánica. La base amínica orgánica es preferiblemente una trialkilamina tal como trietilamina o diisopropilamina, o una amina heterocíclica tal como 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU), 1,5-diazabicyclo[4.3.0]non-5-eno (DBN), 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano (Dabco), piridina o 4-(dimetilamino)piridina (DMAP). Muy preferiblemente, la base amínica orgánica es DBU.
- 35 Preferiblemente, se utilizan 1-5 equivalentes de la base amínica orgánica con relación a la escopina o la sal de la misma, utilizándose preferiblemente 1-3 equivalentes de la base amínica orgánica.

- Puede utilizarse además una base adicional para la reacción de transesterificación. Preferiblemente, la base adicional es una base inorgánica, preferiblemente un hidruro tal como NaH, KH o CaH₂. Preferiblemente, la base adicional es NaH. Preferiblemente se utilizan 1-2 equivalentes de la base adicional con relación a la escopina o la sal de la misma.
- 40

- Si se utilizan dos bases, las mismas pueden utilizarse en cualquier orden, es decir la base adicional puede añadirse a la mezcla de reacción antes, después y/o simultáneamente con la primera base. Sin desear quedar ligados por la teoría, se cree que la o las bases desprotonizan el grupo hidroxilo de la escopina o un compuesto intermedio de reacción protonizado. Además, si se utiliza la escopina en la forma de una sal, se cree que la o las bases, en particular la base inorgánica, liberan base escopina libre in situ.
- 45

- La temperatura de reacción utilizada en el paso de transesterificación está comprendida preferiblemente en el intervalo de 30 a 90°C, más preferiblemente en el intervalo de 40 a 70°C, y más preferiblemente en el intervalo de 50 a 70°C. Muy preferiblemente, la reacción se lleva a cabo a aproximadamente 60°C.
- 50

Preferiblemente, el proceso conforme al primer aspecto de la invención se lleva a cabo de tal modo que la formación de la sal cuaternaria II se logra sin purificación y/o aislamiento del éster I.

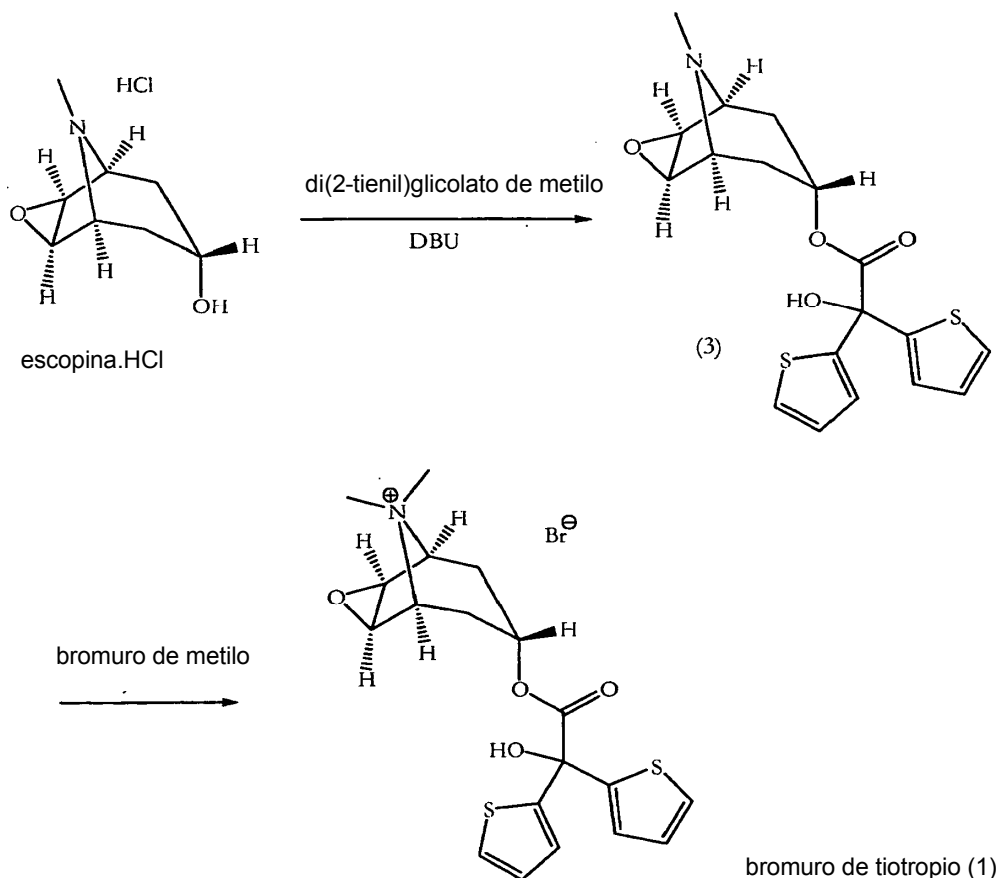
- 55 Preferiblemente, la reacción de transesterificación se lleva a cabo en un disolvente aprótico polar, tal como un disolvente seleccionado de dimetilformamida, dimetilsulfóxido, acetonitrilo o N-metilpirrolidina. Preferiblemente, el disolvente es dimetilformamida.

- 60 Preferiblemente, el éster de escopina I o su sal cuaternaria II se obtienen con una pureza HPLC mayor que 95%, preferiblemente mayor que 98%, preferiblemente mayor que 99%, preferiblemente mayor que 99,5%, preferiblemente mayor que 99,7%, preferiblemente mayor que 99,8%, más preferiblemente mayor que 99,9%.

Preferiblemente, el éster de escopina I o su sal cuaternaria II se obtienen con un rendimiento mayor que 50%, preferiblemente mayor que 55%, más preferiblemente mayor que 60%.

Descripción detallada de la invención

5 Sorprendentemente, se ha encontrado que pueden obtenerse tiotropio base (3) y bromuro de tiotropio (1) en forma sustancialmente pura cuando se sintetizan por el proceso eficiente y más ventajoso de la presente invención. Una realización preferida de la presente invención se reseña en el Esquema 1.



Esquema 1

15 El proceso reseñado en el Esquema 1 es un proceso nuevo para la preparación de tiotropio base (3) y es muy ventajoso dado que el uso de DBU (1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno) como base proporciona una mejora espectacular en la pureza desde 45-50% (obtenida cuando se utilizan los procesos de la técnica anterior) a > 99,6% por HPLC. El rendimiento global se mejora también con respecto a la técnica anterior. El disolvente utilizado es preferiblemente DMF y la reacción se lleva a cabo con preferencia a aproximadamente 60°C.

20 Preferiblemente, el disolvente utilizado en el paso de transesterificación es DMF, pero alternativamente el disolvente utilizado puede ser dimetilsulfóxido, acetonitrilo o N-metilpirrolidina.

25 La temperatura de reacción utilizada en el paso de transesterificación está comprendida preferiblemente en el intervalo de 30 a 90°C, más preferiblemente en el intervalo de 40 a 70°C, y más preferiblemente en el intervalo de 50 a 70°C. Muy preferiblemente, la reacción se lleva a cabo a aproximadamente 60°C.

30 El tiotropio base (3) formado por la presente invención es tan puro que el mismo puede cuaternizarse sorprendentemente, por ejemplo con bromuro de metilo, sin aislamiento y purificación para proporcionar un producto de sal cuaternaria altamente puro. Este es un enorme beneficio en la operación comercial dado que proporciona ahorros muy importantes en tiempo y coste si puede evitarse un paso de purificación y/o aislamiento.

Las bases amínicas orgánicas utilizadas en la presente invención son preferiblemente trialkilaminas tales como diisopropiletilamina o trietilamina, o una amina heterocíclica tal como 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU), 1,5-

dimibiciclo[4.3.0]non-5-eno (DBN), 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano (Dabco), piridina o 4-(dimetilamino)piridina (DMAP). La base orgánica utilizada es muy preferiblemente DBU.

5 Preferiblemente, la escopina se utiliza en la forma de su sal hidrocioruro, pero puede utilizarse alternativamente en la forma de la base libre u otra sal de adición de ácido mineral (v.g. HBr o HI) o una sal de adición de ácido orgánico (v.g., acetato, benzoato, propionato, maleato, fumarato, oxalato, besilato, mesilato, tosilato, citrato o salicilato).

10 Otras realizaciones preferidas del primer aspecto de la invención son la preparación de escopolamina [representada por el éster I, en donde R¹ está representado por la fórmula III y R⁴ es hidrógeno, R⁵ es fenilo y R⁶ es hidroximetilo (CH₂OH)]; hidrobromuro de escopolamina [representado por la sal II, en donde R¹ se representa por la fórmula III y R⁴ es hidrógeno, R⁵ es fenilo, R⁶ es hidroxietilo, R² es hidrógeno y X es bromo]; bromuro de oxitropio [representado por la sal II, en donde R¹ se representa por la fórmula III y R⁴ es hidrógeno, R⁵ es fenilo, R⁶ es hidroximetilo, R² es etilo y X es bromo]; y bromuro de cimetropro [representado por la sal II, en donde R¹ se representa por la fórmula III y R⁴ es hidrógeno, R⁵ es fenilo, R⁶ es hidroxietilo, R² es -CH₂-ciclopropilo y X es bromo].

15 Una composición farmacéutica puede comprender bromuro de tiotropio preparado conforme al primer aspecto de la invención. Preferiblemente, la composición farmacéutica para uso en un inhalador de polvo seco (DPI), un nebulizador acuoso, o un inhalador presurizado de dosis medidas (pMDI).

20 Las composiciones DPI contienen preferiblemente, además de la sustancia activa, uno o más de los excipientes fisiológicamente aceptables siguientes: monosacáridos (v.g. glucosa o arabinosa), disacáridos (v.g. lactosa, sacarosa, maltosa), oligo- y polisacáridos (v.g. dextrano), polialcoholes (v.g. sorbitol, manitol, xilitol), sales (v.g. cloruro de sodio, carbonato de calcio) o mezclas de estos excipientes unos con otros. Preferiblemente, se utilizan mono- o disacáridos, si bien se prefiere el uso de lactosa o glucosa, particularmente en la forma de sus hidratos. La lactosa es un excipiente particularmente preferido, siendo muy particularmente preferido el monohidrato de lactosa.

25 Preferiblemente, el pMDI utiliza HFA 134a, HFA 227 o mezclas de los mismos como gas propelente.

30 La composición farmacéutica puede ser también una solución, suspensión o una forma de dosificación oral sólida si se desea. Formas de dosificación oral preferidas incluyen tabletas, cápsulas y análogas que, opcionalmente, pueden estar recubiertas en caso deseado. Las tabletas se pueden preparar por técnicas convencionales, que incluyen compresión directa, granulación húmeda y granulación seca. Las cápsulas están formadas generalmente a partir de un material de gelatina y pueden incluir un granulado de excipientes preparado convencionalmente.

35 La composición farmacéutica comprende típicamente uno más excipientes convencionales farmacéuticamente aceptables seleccionados del grupo que comprende una carga, un aglomerante, un desintegrante, un lubricante y comprende además opcionalmente al menos un excipiente seleccionado de agentes colorantes, adsorbentes, surfactantes, formadores de film y plastificantes.

40 Si la formulación farmacéutica sólida se encuentra en la forma de tabletas recubiertas, el recubrimiento puede prepararse a partir de al menos un formador de film tal como hidroxipropil-metil-celulosa, hidroxipropil-celulosa o polímeros de metacrilato que pueden contener opcionalmente al menos un plastificante tal como polietilenglicoles, sebacato de dibutilo, citrato de trietilo, y otras sustancias adyuvantes farmacéuticas convencionales para recubrimientos de film, tales como pigmentos, cargas y otros.

45 Las composiciones farmacéuticas contienen con preferencia aproximadamente 0,001 a 20% de bromuro de tiotropio en mezcla con un excipiente fisiológicamente aceptable. Composiciones preferidas contienen 0,01 a 10% de bromuro de tiotropio, siendo más preferidas composiciones que contienen 0,01 a 2% de bromuro de tiotropio, y siendo muy preferidas composiciones que contienen 0,04 a 0,8% de bromuro de tiotropio.

50 Los ejemplos que siguen se proporcionan para ilustrar la presente invención y no deben interpretarse como limitantes de la misma.

Ejemplos

55 Tiotropio base (3)

Se tomó escopina.HCl en DMF (5 vol), se enfrió a 5°C, y se añadió lentamente NaH (1,7 eq) manteniendo la temperatura a 5°C. La reacción se agitó durante 1 hora a 10°C y se añadieron DBU (1 eq) y di(2-tienil)glicolato de metilo (1 eq). La reacción se calentó a 60°C durante 1 hora y se añadió una segunda porción de DBU (2 eq). La reacción se calentó durante 4 horas más a 60°C y se monitorizó por TLC. Después de completarse la reacción, la mezcla se enfrió a 5°C y se añadió una solución de HCl conc. (2,5 vol) en agua fría (10 vol) a 10°C (pH 2). La mezcla se lavó con tolueno y se basificó con carbonato de sodio acuoso (7,5 eq) a pH 10 y se extrajo con DCM (3 x 10 vol). La capa de DCM combinada se lavó con agua (3 x 10 vol) y se destiló DCM a vacío (150 milibar) a 30°C. El producto se obtuvo como un sólido pardo claro. Rendimiento molar = 60%; pureza HPLC = 98%.

La base bruta (3) se recristalizó en acetonitrilo (5 vol). Rendimiento de cristalización = 86%; pureza HPLC > 99,8%.

Bromuro de tiotropio (1)

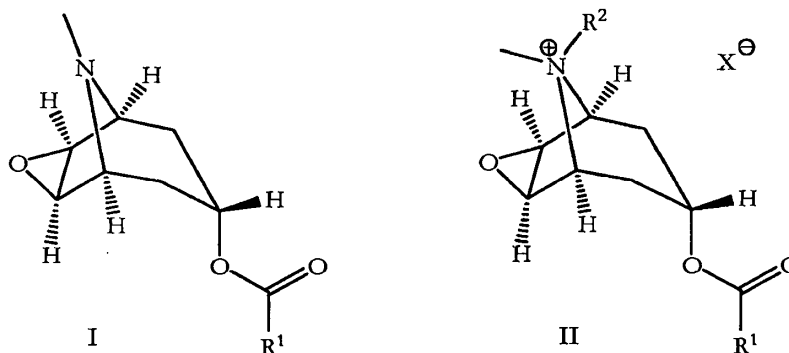
- 5 El tiotropio base purificado (3) se disolvió en DCM (10 vol) y acetonitrilo (3 vol), y se purgó con bromuro de metilo gaseoso a una presión de 10 kg/cm² durante 20 minutos. La solución se mantuvo a 25-30°C durante 30 horas. El sólido precipitado se filtró y se lavó con DCM (20 vol). El secado del sólido a 25-30°C a vacío proporcionó el producto como un sólido blanco. Rendimiento molar = 97,76%; pureza HPLC = 99,83%.
- 10 ¹H-NMR (300 MHz, CD₃OD): 7,45 (2H dd), 7,23 (2H dd), 7,00 (2H dd), 5,27 (1H t), 4,60 (1H br s OH), 3,35 (8H m), 3,10 (2H s), 2,85 (2H dt), 2,10 (2H d), MS: 392,3 (M+1)

Proceso alternativo para la preparación de bromuro de tiotropio (1) sin aislamiento de tiotropio base (3)

- 15 Se tomó escopina.HCl en DMF (5 vol), se enfrió a 5°C, y se añadió lentamente NaH (1,7 eq) manteniendo la temperatura a 5°C. La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora a 10°C y se añadieron DBU (1 eq) y di(2-tienil)glicolato de metilo (1 eq). La reacción se calentó a 60°C durante 1 hora y se añadió un segundo lote de DBU (2 eq). La mezcla de reacción se calentó durante 4 horas más a 60°C y se monitorizó por TLC. Una vez completada la reacción, la mezcla se enfrió a 5°C y se añadió una solución de HCl concentrado (2,5 vol) en agua fría (10 vol) a 10°C (pH 2). La mezcla se lavó con tolueno (1 vol) y la capa acuosa se basificó con solución saturada de carbonato de sodio (7,5 eq) a pH 10 y se extrajo con DCM (3 x 10 vol). La capa de DCM combinada se lavó con agua (3 x 10 vol) y se secó sobre sulfato de sodio anhidro.
- 20 Se añadió acetonitrilo a la solución de DCM y la mezcla se purgó con bromuro de metilo gaseoso a una presión de 3 kg/cm² durante 30 minutos. La solución se mantuvo a 25-30°C durante 30 horas. El sólido precipitado se filtró y se lavó con DCM (20 vol). El secado del sólido a 25-30°C a vacío proporcionó el producto como un sólido blanco. Rendimiento molar = 41%; pureza HPLC = 98,63%.
- 25

REIVINDICACIONES

1. Un proceso para preparación de éster de escopina I o su sal cuaternaria II:



5

que comprende transesterificación de escopina, o una sal de ácido mineral o ácido orgánico de la misma, con un éster carboxílico adecuado representado por la fórmula $R^1CO_2R^3$; en donde R^1 y R^2 representan independientemente hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquenoilo, arilo opcionalmente sustituido, o arilalquilo, arilalquenilo, arilalquenoilo, alquilarilo, alquenoilarilo o alquenoilarilo opcionalmente sustituidos; R^3 representa alquilo, alquenilo, alquenoilo, arilo opcionalmente sustituido, o arilalquilo, arilalquenilo, arilalquenoilo, alquilarilo, alquenoilarilo o alquenoilarilo opcionalmente sustituidos; y X representa un anión farmacéuticamente aceptable; en donde la reacción de transesterificación se realiza en presencia de una base amínica orgánica;

10

15 en donde un grupo "alquilo" es un hidrocarburo saturado monovalente, que puede ser de cadena lineal o ramificado, o ser o incluir grupos cíclicos, y que puede estar sustituido opcionalmente, y que puede incluir opcionalmente uno o más heteroátomos N, O o S en su esqueleto de carbono;

20 en donde un grupo "alquenilo" es un hidrocarburo monovalente, que comprende al menos un enlace doble carbono-carbono, y que puede ser de cadena lineal o ramificado, o ser o incluir grupos cíclicos, y que puede estar opcionalmente sustituido, y que puede incluir opcionalmente uno o más heteroátomos N, O o S en su esqueleto de carbono;

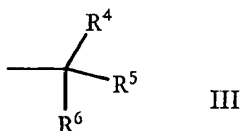
25 en donde un grupo "alquenoilo" es un hidrocarburo monovalente, que comprende al menos un enlace triple carbono-carbono, y que puede ser de cadena lineal o ramificada, o ser o incluir grupos cíclicos, y que puede estar opcionalmente sustituido, y que puede incluir opcionalmente uno o más heteroátomos N, O o S en su esqueleto de carbono; y

30 en donde un grupo "arilo" es un hidrocarburo aromático monovalente, que puede estar opcionalmente sustituido, y que puede incluir opcionalmente uno o más heteroátomos N, O o S en su esqueleto de carbono.

2. Un proceso conforme a la reivindicación 1, en donde:

(i) R^1 se presenta por la fórmula III:

35



en donde R^4 , R^5 , y R^6 representan independientemente hidrógeno, hidroxi, halo, alcoxi, alquilo, hidroxialquilo, alquenilo, alquenoilo, arilo opcionalmente sustituido, o arilalquilo, arilalquenilo, arilalquenoilo, alquilarilo, alquenoilarilo o alquenoilarilo opcionalmente sustituidos; y/o

40

(ii) R^7 representa hidrógeno o alquilo C_1-C_4 ; y/o

(iii) R^3 representa alquilo C_1-C_4 , y/o

45

(iv) R^3 representa metilo; y/o

(v) X representa un grupo halo, metanosulfonato, toluenosulfonato o trifluorometanosulfonato; y/o

(vi) X representa un grupo bromo, y/o

(vii) R² es metilo y X es bromo.

5

3. Un proceso conforme a la reivindicación 2, en donde:

(i) R⁴ y/o R⁵ representan arilo, y/o

10

(ii) R⁴ y/o R⁵ representan arilo, y en donde el grupo arilo se selecciona de fenilo, naftilo, tienilo y furilo, que pueden estar opcionalmente mono- o disustituidos con uno o dos grupos seleccionados de alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, hidroxilo, halo o haloalquilo; y/o

15

(iii) R⁴ y/o R⁵ representan arilo, y en donde el grupo arilo es 2-tienilo; y/o

(iv) R⁶ representa hidroxilo, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, hidroxialquilo, halo o haloalquilo; y/o

(v) R⁴ es 2-tienilo, R⁵ es 2-tienilo y R⁶ es hidroxilo.

20

4. Un proceso conforme a una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde la base amínica orgánica es:

(i) una trialkilamina o una amina heterocíclica; y/o

25

(ii) se selecciona de trietilamina, diisopropiletilamina, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU), 1,5-diazabicyclo[4.3.0]non-5-eno (DBN), 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano (Dabco), piridina o 4-(dimetilamino)piridina (DMAP); y/o

(iii) DBU.

30

5. Un proceso conforme a una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde se utiliza una base adicional.

6. Un proceso conforme a la reivindicación 5, en donde la base adicional es:

(i) una base inorgánica; y/o

35

(ii) un hidruro; y/o

(iii) NaH, KH o CaH₂; y/o

40

(iv) NaH.

7. Un proceso conforme a la reivindicación 5 ó 6, en donde la escopina:

(i) se utiliza en la forma de una sal; y/o

45

(ii) se utiliza en la forma de una sal, y en donde la base adicional se utiliza para liberar la escopina base libre in situ.

50

8. Un proceso conforme a una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde

(i) la escopina se utiliza en la forma de su sal hidrocloreto; y/o

(ii) la formación de la sal cuaternaria II se lleva a cabo sin purificación y/o aislamiento del éster I; y/o

55

(iii) la reacción de transesterificación se lleva a cabo en dimetilformamida; y/o

(iv) el éster de escopina I o su sal cuaternaria II se obtienen con una pureza HPLC mayor que 95%; y/o

60

(v) el éster de escopina I o su sal cuaternaria II se obtienen con un rendimiento mayor que 50%.