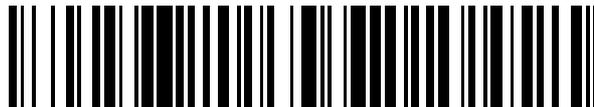


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 570 979**

51 Int. Cl.:

C07D 451/10 (2006.01)

C07D 451/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **28.03.2013** **E 13716179 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **02.03.2016** **EP 2831068**

54 Título: **Un método de preparación del éster de escopina del ácido di-(2-tienil)glicólico, un intermedio en la síntesis de bromuro de tiotropio**

30 Prioridad:

30.03.2012 CZ 20120226

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

23.05.2016

73 Titular/es:

**ZENTIVA, K.S. (100.0%)
U Kabelovny 130
102 37 Praha 10, CZ**

72 Inventor/es:

**CERNA, IGOR y
HAJICEK, JOSEF**

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 570 979 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

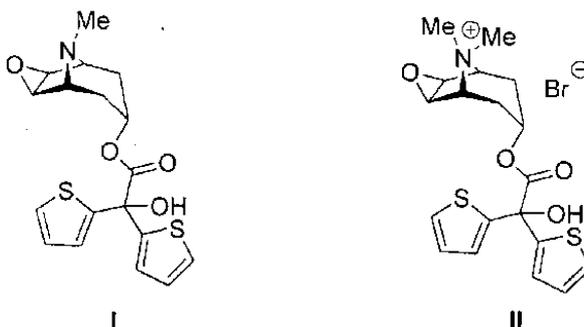
Un método de preparación del éster de escopina del ácido di-(2-tienil)glicólico, un intermedio en la síntesis de bromuro de tiotropio

5

Campo técnico

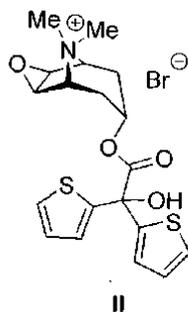
La invención se refiere a un nuevo método de preparación del éster de escopina del ácido di-(2-tienil)glicólico (en lo sucesivo, sólo el éster de escopina) de fórmula I. El éster de escopina I es un importante intermedio en la síntesis del bromuro de tiotropio, una sustancia con el nombre químico bromuro de (1R,2R,4S,5S,7S)-7-(2-hidroxi-2,2-di(tiofen-2-il)acetoxi)-9,9-dimetil-3-oxa-9-azatriciclo[3.3.1.0^{2,4}]nonan-9-io y la estructura II.

10

15 **Antecedentes de la técnica**

El bromuro de tiotropio (II), descrito por primera vez en la patente ER 0 418 716, es un antagonista selectivo competitivo reversible de los receptores colinérgicos con un efecto a largo plazo. Al contrario que el estructuralmente similar ipratropio, bloquea selectivamente los receptores muscarínicos M1 y M3, mientras que bloquea los receptores M2 durante un tiempo corto. Tiene unos efectos broncodilatadores significativos. Especialmente se usa para el tratamiento de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) y del asma. La dosis terapéutica de la sustancia activa es de microgramos, en forma de un polvo que se administra mediante un dispositivo de inhalación.

20



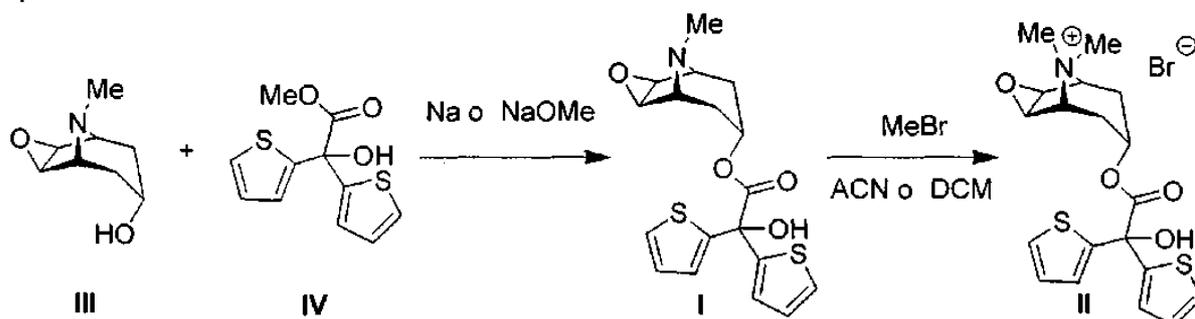
25

Con respecto a las bajas dosis terapéuticas de la sustancia activa, la producción farmacéutica de la sustancia y el proceso para su preparación están sometidos a unos importantes requisitos que no conciernen únicamente al rendimiento del proceso y a sus aspectos económicos y medioambientales, sino también a los requisitos de una elevada pureza de la sustancia activa resultante.

30

Un proceso de preparación del bromuro de tiotropio se publicó por primera vez en la patente ER 0 418 716 y se ilustra en el Esquema 1.

Esquema 1



La primera etapa es la transesterificación del di(2-tienil)glicolato de metilo (IV) con escopina (III) en un entorno fuertemente básico. La reacción se lleva a cabo en un disolvente orgánico (tolueno, xileno o heptano) o preferiblemente en un fundido. De acuerdo con la patente, se usa sodio metálico, hidruro de sodio, metóxido de sodio o etóxido de sodio como la base fuerte. El método descrito usa unas condiciones fuertemente básicas; la cantidad de la base varía desde subestequiométrica (0,1-0,36 equivalentes por mol de escopina) si se usa sodio metálico, hasta cantidades estequiométricas (1,0 equivalentes por mol de escopina) si se usa metóxido de sodio como la base. La temperatura de la reacción no debería superar los 95 °C; la reacción se lleva a cabo a una presión reducida (desde 50 kPa hasta 4 kPa). La mezcla de reacción se procesa mediante una acidificación, la fase ácida se alcaliniza posteriormente para preparar una base libre, que se extrae con diclorometano. El producto se cristaliza en acetonitrilo. Los rendimientos de la síntesis del éster de escopina I varían en el intervalo de desde el 45 % hasta el 70 %.

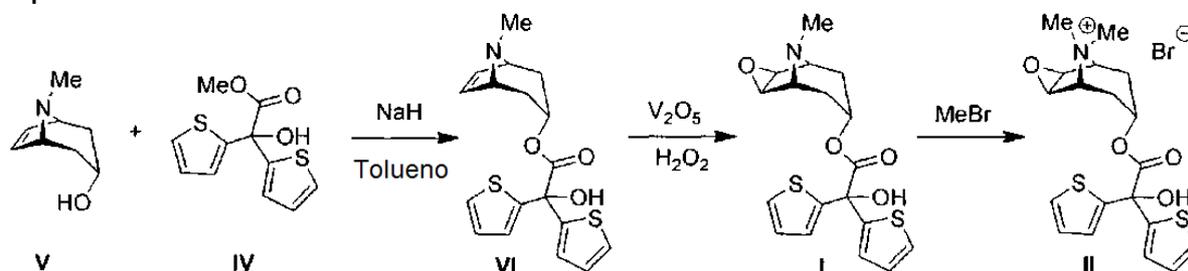
Como puede observarse, los ejemplos mencionados anteriormente que describen la preparación del éster de escopina usan unas condiciones rigurosas que difícilmente podrían usarse para la síntesis del producto a escala industrial.

Es especialmente la combinación del uso de sodio metálico y de llevar a cabo la reacción en un fundido a elevadas temperaturas y a una presión reducida lo que presenta un elevado riesgo cuando se emplea en una producción farmacéutica a mayor escala.

La segunda etapa es la cuaternización. La reacción del éster de escopina con bromuro de metilo se lleva a cabo en acetonitrilo o en una mezcla disolvente de diclorometano y acetonitrilo. La posterior recrystalización se lleva a cabo en una mezcla no especificada de forma precisa de metanol y acetona, y se obtuvo un producto cristalino de color blanco con un punto de fusión de entre 217 y 218 °C. Los ejemplos de la patente no mencionan ningún rendimiento de la cuaternización con bromuro de metilo.

Un método alternativo de síntesis del bromuro de tiotropio se describe en la patente US 6 506 900 B1 y se ilustra en el Esquema 2.

Esquema 2

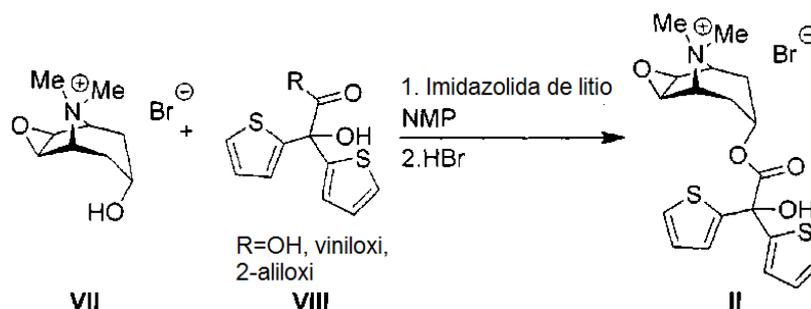


Se inicia con tropenol (V), que se usa en una reacción con el di(2-tienil)glicolato de metilo (IV) en presencia de al menos la cantidad estequiométrica de hidruro de sodio (preferiblemente de 1,5-2,0 equivalentes por mol de tropenol) a una temperatura de 60-75 °C y a una presión de 25-30 kPa. La segunda etapa es la oxidación del éster de tropenol VI al éster de escopina I con el uso de dióxido de vanadio y peróxido de hidrógeno, y la posterior cuaternización proporciona el bromuro de tiotropio II con un rendimiento total del 71 %. A pesar de que el procedimiento seleccionado se indica como una mejora del método descrito en la patente básica, usa una cantidad mayor de la estequiométrica de la base fuerte para la transesterificación, y el uso de tropenol como compuesto de partida añade una etapa de epoxidación a la síntesis.

Otra patente, la US 6 747 154 B2, menciona un procedimiento en el que se usa metobromuro de escopina **VII** en lugar de escopina en la reacción con el ácido di(2-tienil)glicólico **VIII** o sus derivados. La reacción se lleva a cabo en un disolvente dipolar aprótico (*N*-metilpirrolidiona, dimetilacetamida) en condiciones básicas en presencia de la sal de litio del imidazol (Esquema 3).

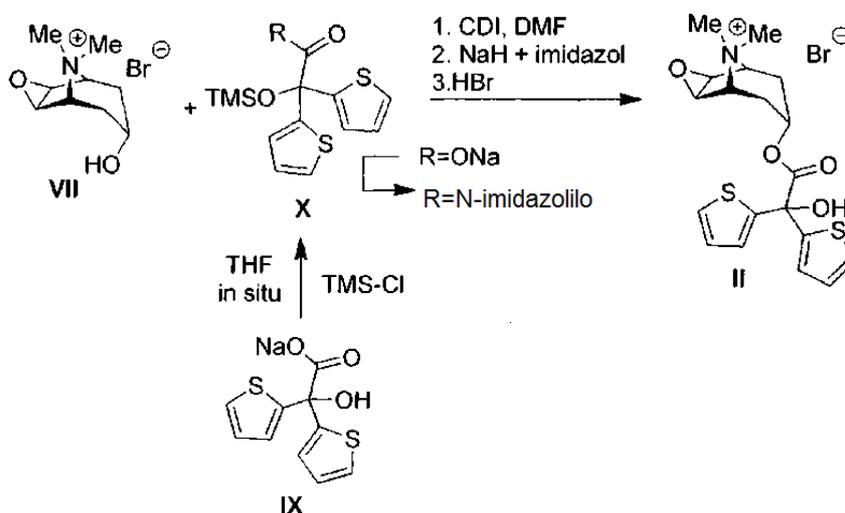
5 Sin embargo, la realización de la (trans)esterificación después de la cuaternización puede no ser demasiado adecuada desde el punto de vista de las impurezas sintéticas producidas durante la (trans)esterificación (escopolina, éster de escopolina y otras), que pueden ser eliminadas más eficazmente si se usa el orden inverso, a saber, mediante la purificación del éster de escopina después de la transesterificación y posteriormente mediante una
10 cristalización después de la cuaternización. Además, en la patente no se mencionan los detalles experimentales del uso de esta reacción para la síntesis del bromuro de tiotropio, incluyendo los rendimientos.

Esquema 3



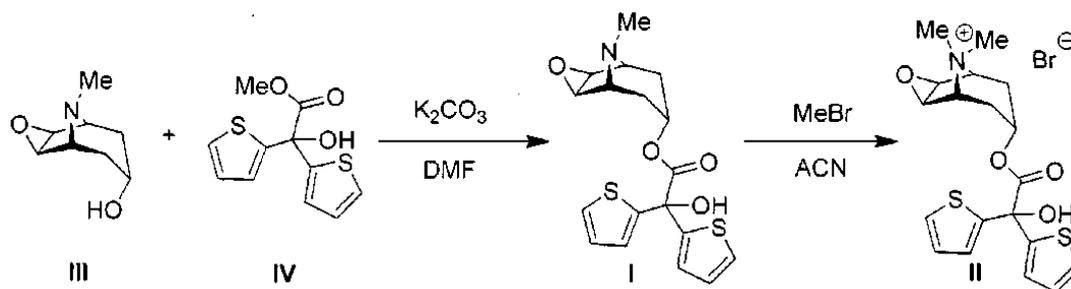
15 La solicitud US2006/0047120 presenta una mejora del método mencionado anteriormente desde el punto de vista del control de las impurezas, mediante el uso de la protección del grupo hidroxilo libre de la sal sódica del ácido di(2-tienil)glicólico **IX** con el grupo trimetil sililo (Esquema 4). Aunque esto es una producción *in situ* del derivado **X** protegido, aumenta la complejidad de la síntesis. Los rendimientos de la secuencia ejecutada de esta forma varían
20 en el intervalo del 34-85 % del bromuro de tiotropio **II** resultante.

Esquema 4



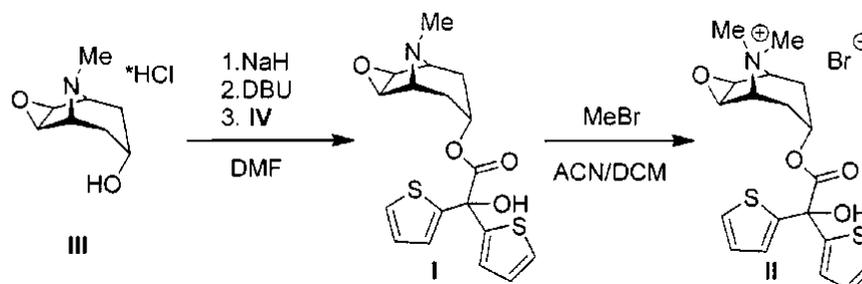
25 La solicitud de patente WO 2008/008376 describe el procedimiento de transesterificación mediante el uso de un exceso (2,5 equivalentes por mol de bromhidrato de escopina, o de 1,5 equivalentes por mol de escopina) de una base inorgánica anhidra (K_2CO_3) en dimetilformamida a la temperatura de 65 °C y a una presión reducida de 7-10 kPa (Esquema 5). La posterior cuaternización con bromuro de metilo se lleva a cabo en acetonitrilo a la temperatura
30 ambiente. El rendimiento total del bromuro de tiotropio era del 42-61 %.

Esquema 5



5 En la solicitud de patente WO 2009/087419 se usa escopina III para la transesterificación del di(2-tienil)glicolato de metilo IV en forma de la sal de clorhidrato (Esquema 6). La reacción se lleva a cabo en DMF a 60 °C en condiciones básicas en presencia de una amina orgánica (de 1 a 3 equivalentes de 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno; DBU), preferiblemente junto con otra base (de 1 a 2 equivalentes de NaH por mol de clorhidrato de escopina). La posterior cuaternización con bromuro de metilo también puede llevarse a cabo sin el aislamiento del éster de escopina II, pero dicho procedimiento proporciona el producto resultante con una pureza inadecuada y un bajo rendimiento. El
10 rendimiento total es de entre el 41 y el 50 %.

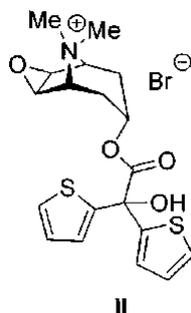
Esquema 6



15 Este resumen de la bibliografía patente documenta claramente la necesidad de un método simple, económico y medioambientalmente aceptable de síntesis del bromuro de tiotropio, aplicable también a una escala mayor con un control suficiente sobre las posibles impurezas producidas.

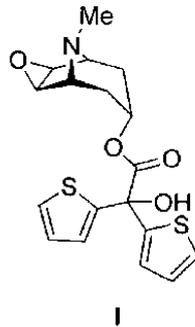
20 Divulgación de la invención

La invención proporciona un método eficiente de preparación del bromuro de tiotropio II



que comprende las siguientes etapas:

- 25 a) preparación del éster de escopina de fórmula I



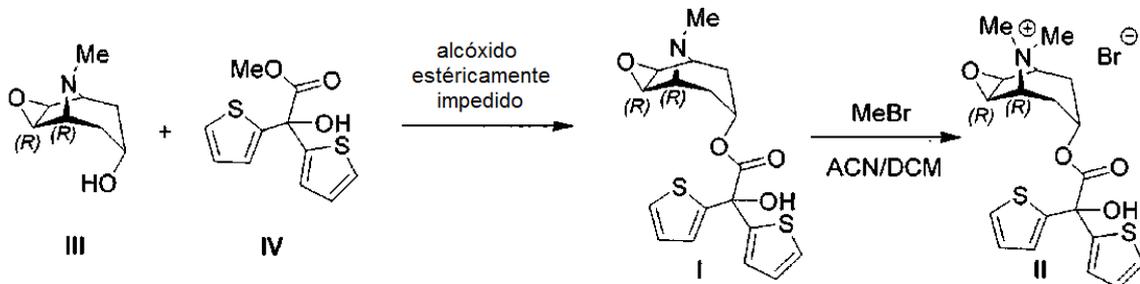
mediante la transesterificación del di(2tienil)glicolato de metilo de fórmula IV con la escopolina de fórmula III



- 5 en presencia de una base estéricamente impedida del grupo de las sales alcalinas de alcóxidos C₃ a C₅ ramificados en un disolvente inerte,
- 10 b) aislamiento del éster de escopolina de fórmula I, y
- c) cuaternización del éster de escopolina de fórmula I con bromuro de metilo.

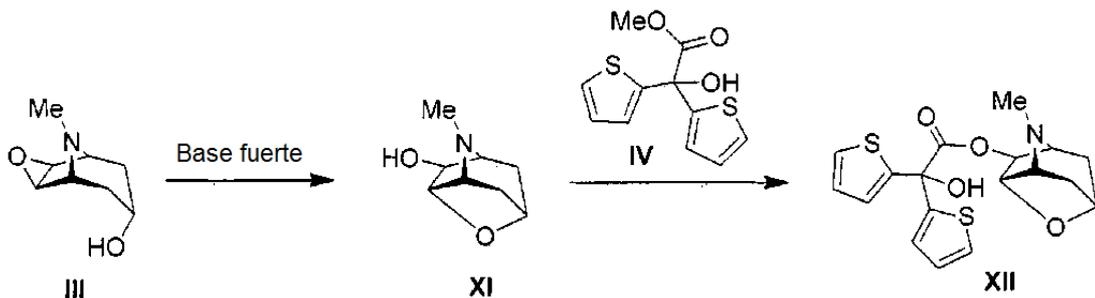
El nuevo método de síntesis del bromuro de tiotropio se muestra en el siguiente Esquema 7.

15 **Esquema 7**



20 Para la transesterificación se ha seleccionado una base estéricamente impedida que, en unas cantidades subestequiométricas (de 0,3-0,7 equivalentes por mol de escopolina), reduce probablemente el riesgo de formación de la indeseada escopolina XI (observada cuando se sometió la escopolina al efecto de una base fuerte, Esquema 8) y su derivado éster de escopolina XII, un producto secundario de la transesterificación.

Esquema 8



La Tabla 1 presenta ejemplos de realización de la transesterificación en diferentes condiciones. Los tres primeros ejemplos de la Tabla 1 son reproducciones de la patente EP0418716. El Ejemplo 1 reproduce un ejemplo de la patente EP041876 con el uso de sodio metálico, que se añadió en partes a una solución agitada de la escopina III y el reactivo IV en tolueno a 90 °C. Después de un procesado ácido-base se obtuvo una mezcla en bruto que contenía un 81 % del éster de escopina y un 18 % de impurezas derivadas de la escopolina (XI y XII). La cristalización en acetonitrilo produjo un 50 % del producto I con una pureza del 98,75 % (analizado mediante URIC). La reproducción del experimento de la patente EP0418716 mediante el uso de otras bases tales como hidruro de sodio, y especialmente metóxido de sodio, que sería mucho más aceptable que sodio metálico para la síntesis desde el punto de vista de llevar a cabo la reacción a una escala mayor, demostró que el curso de la reacción era muy poco selectivo e impredecible, con una elevada producción de impurezas de escopolina XI y XII en la mezcla de reacción en bruto (un 66,1 % de XI y de XII cuando se usa NaH; y un 58,7 % de XI y de XII en el caso de usar metóxido de sodio, respectivamente, Ejemplos 2, 3).

Sería una gran ventaja el uso de una base que pudiera estar disponible, preferiblemente fácil y segura de manipular desde el punto de vista del uso a una escala mayor, y por último pero no menos importante, lo suficientemente selectiva. Todas estas condiciones se cumplen mediante el uso de un alcóxido no nucleófilo estéricamente impedido.

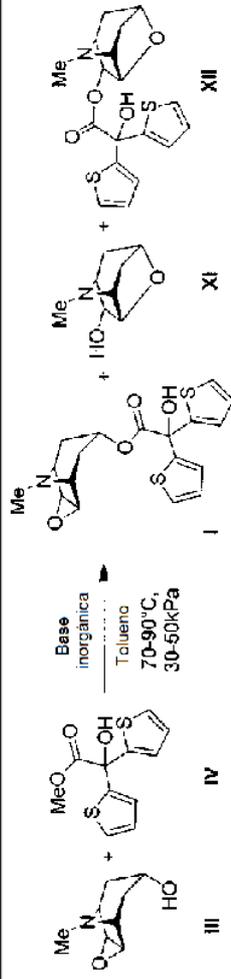
En los Ejemplos, el uso de *tert*-butóxido o de *tert*-pentóxido de sodio en las cantidades estequiométricas (Ejemplos 4, 5) dio como resultado un aumento significativo en la selectividad (-51 % del producto I y -42 % de las impurezas XI y XII en la mezcla de reacción en bruto) en comparación con el uso del relacionado metóxido de sodio (un 11,6 % del producto I y un 58,7 % de las impurezas XI y XII en la mezcla de reacción en bruto, Ejemplo 3).

En experimentos adicionales nos centramos en la cantidad usada del alcóxido estéricamente impedido. Se ha averiguado que mediante el uso de una cantidad subestequiométrica del alcóxido estéricamente impedido (de 0,3-0,5 equivalentes por mol de escopina III, *tert*-butóxido de sodio o de potasio, Ejemplos 6 y 7) pueden conseguirse unos valores aceptables de las impurezas de escopolina (-25 %) manteniendo una conversión próxima al 100 % de la reacción. Además, en una forma de realización preferible de la reacción con el uso de 0,5 equivalentes de *tert*-butóxido de sodio (Ejemplo 8), la mezcla en bruto contenía un 84,7 % del éster de escopina I y únicamente un 11,4 % de las impurezas XI y XII. La cristalización del producto en bruto en acetonitrilo proporciona un 58 % del producto I con una pureza del 99,2 % (analizado mediante UPLC).

Por lo tanto, el uso de una cantidad subestequiométrica de una base estéricamente impedida representa una alternativa muy conveniente al método que usa sodio metálico (u otras bases mencionadas en la bibliografía patente), desde el punto de vista tanto de la seguridad del proceso como de un mayor rendimiento, de la selectividad de proceso y de la pureza del producto final I.

Tabla 1

Ejemplo	Base (equivalente molares)	Análisis de la mezcla de reacción en bruto (después del procesado) mediante una cromatografía de gases					
		III	IV	I	XI	XII	
1	Na (0,36)	< 0,5 %	0,85 %	81,0 %	4,1 %	14,0 %	
2	NaH (1)	< 0,5 %	0,5 %	24,2 %	35,7 %	30,4 %	
3	NaOMe (1)	17,8 %	5,3 %	11,6 %	57,3 %	1,4 %	
4	t-pentONa (1)	< 0,5 %	1,0 %	49,6 %	32,5 %	12,1 %	
5	t-BuONa (1)	< 0,5 %	0,6 %	53,0 %	41,7 %	1,0 %	
6	t-BuOK (0,5)	< 0,5 %	0,5 %	72,0 %	18,4 %	5,6 %	
7	t-BuONa (0,3)	0,5 %	0,8 %	67,5 %	26,3 %	1,5 %	
8	t-BuONa (0,5)	< 0,05 %	< 0,05 %	84,7 %	5,3 %	6,1 %	



El término base estéricamente impedida significa un alcóxido estéricamente impedido tal como *terc*-butóxido, *terc*-pentóxido, isopropóxido o benzóxido, en forma de una sal con un metal alcalino. En una forma de realización preferible se usa la sal de sodio o de potasio del *terc*-butóxido o del *terc*-pentóxido, especialmente del *terc*-butóxido.

5 La transesterificación se lleva a cabo en un disolvente orgánico inerte tal como hidrocarburos aromáticos o éteres cíclicos, especialmente tolueno o tetrahidrofurano, o sus mezclas.

Para la reacción se usan 1-1,05 equivalentes de di(2-tienil)glicolato de metilo **IV** por mol de la escopina **III**, en una forma de realización preferible se usa 1 equivalente de **IV**.

10 La reacción se lleva a cabo mediante una lenta adición de la base a una solución agitada de los compuestos de partida **III** y **IV** en un disolvente adecuado. La base se añade mediante la adición de una solución de la base en un disolvente adecuado gota a gota; preferiblemente se usa una solución 2 M de *terc*-butóxido de sodio en tetrahidrofurano o en tolueno. La adición de la base se lleva a cabo a una temperatura de entre 50 y 90 °C, preferiblemente a la temperatura de 70 °C y a una velocidad de 7-8 g/30 min.

15 La propia reacción se lleva a cabo en el intervalo de temperatura de entre 80 y 130 °C, preferiblemente a 90 °C y a una presión en el intervalo de entre 50 kPa y 30 kPa, con la eliminación ocasional del metanol de la mezcla de reacción mediante destilación, durante 3-6 horas, preferiblemente durante 4 horas. El término aislamiento en la etapa b se refiere a la mezcla de la mezcla de reacción, después de una posible dilución con un disolvente de extracción, hasta una solución acuosa enfriada de un ácido inorgánico; en una forma de realización preferible se usa ácido clorhídrico. Mediante la agitación de la fase acuosa ácida con el disolvente de extracción, se libera la sal del éster de escopina **I** de la mayoría de sus impurezas orgánicas (residuos sin reaccionar de los compuestos de partida, escopolina). El diclorometano es un disolvente de extracción adecuado.

20 La capa acuosa que contiene la sal del éster de escopina **I** se alcaliniza con una base adecuada hasta un pH en el intervalo de 7-9, preferiblemente de 8-9; preferiblemente, se usa una solución acuosa de carbonato de sodio como la base. El producto se extrae posteriormente con un disolvente de extracción, usándose preferiblemente diclorometano como disolvente.

25 De esta forma se obtiene el producto del éster de escopina **I** con una pureza del 80,0-85,0 % (determinada mediante una cromatografía de gases), preferiblemente con una pureza mayor del 80 % (determinada mediante una cromatografía de gases).

30 La cristalización del producto en bruto así obtenido se lleva a cabo en un disolvente adecuado, acetonitrilo o tolueno y sus mezclas, usándose preferiblemente acetonitrilo. La cristalización se lleva a cabo en una solución del éster de escopina **I** en acetonitrilo a entre -5 °C y -50 °C, preferiblemente a entre -10 y -40 °C. El producto cristalino se aísla y se seca a la presión normal o a vacío a unas temperaturas en el intervalo de desde la temperatura ambiente hasta 50 °C.

35 El producto **I** se aísla con una pureza de entre el 98,5 % y el 99,5 %, preferiblemente con una pureza mayor del 99,0 %.

40 La segunda etapa de la síntesis del bromuro de tiotropio **II** es la cuaternización del éster de escopina **I** con bromuro de metilo, que se lleva a cabo de una forma análoga a la del procedimiento descrito en la patente básica EP0418714.

Ejemplos

45 Las temperaturas de fusión se midieron mediante el uso de un bloque de Kofler.

Método de análisis de la mezcla de reacción en bruto mediante cromatografía de gases

50 Se aplica una cromatografía de gases (2.2.28) con inyección directa y detección por FI:

Condiciones cromatográficas:

Columna capilar: Rtx-1 (30 m, de 0,25 mm de DI, 0,25 µm de df) o equivalente

55 *Programa de temperatura:* a 60 °C (0 min), gradiente desde 15 °C/min hasta 105 °C (0 min), gradiente desde 5 °C/min hasta 135 °C (0 min), gradiente desde 20 °C/min hasta 245 °C (0 min), gradiente desde 5 °C/min hasta 280 °C (0 min), gradiente desde 20 °C/min hasta 320 °C (8 min)

Gas portador: helio para la cromatografía R; 40 cm/s, caudal constante

Inyección: 1 µl

Inyector: a 250 °C, proporción de división de 10:1

60 *Detector:* FID, a 330 °C

Preparación de las soluciones:

Muestra de blanco: se transfiere 1 ml de *diclorometano* a un vial de CG de 2 ml y se cierra el vial.

- 5 *Muestra ensayada:* se disuelve la cantidad de 10 mg de la sustancia ensayada en 1 ml de diclorometano en un vial de CG de 2 ml y se cierra el vial.

Tiempos de retención aproximados:

Escopolina	6,6	min
Escopina	7,2	min
(Di-2-tienil)glicolato de metilo	12,9	min
Éster de escopolina	18,5	min
Éster de escopina	18,8	min

10

Evaluación:

- 15 Se evalúa el contenido de las impurezas individuales expresado en % mediante el uso del método de la normalización interna de las áreas de los picos de acuerdo con la fórmula:

$$x = \frac{A_x}{\sum_{i=1}^n A_i} \times 100$$

en la que

- 20 A_x área del pico de la impureza en el cromatograma de la muestra de la sustancia ensayada

$\sum_{i=1}^n A_i$ suma de las áreas de todos los picos de cromatograma de la muestra de la sustancia ensayada, excepto el pico del disolvente

- 25 Método de análisis mediante UPLC del éster de escopina I

Fase móvil:

A: hidrogenofosfato de potasio 0,01 M, a pH 7,8 ± 0,05

B: acetonitrilo R

Columna: UPLC BEH Shield RP 18 o equivalente

- 30 Elución: en gradiente

Tiempo (min)	% de A	% de B
0,0	80	20
5,0	30	70
7,0	30	70
7,5	80	20

Caudal: 0,4 ml/min.

Temperatura de la columna 15 °C

- 35 Temperatura del automuestreador: 20 °C

Inyección: 1 µl

Tiempo de análisis: 7,5 min

Tiempo de equilibrado: 2,5 min

Detección: 238 nm

40

Preparación de la muestra:

Se disuelven 25,0 mg de la sustancia ensayada en un disolvente de acetonitrilo-agua (1 + 1). Se coloca en un baño de ultrasonidos durante 1 min y después de enfriar hasta la temperatura del laboratorio, se diluye hasta 25,0 ml con el mismo disolvente.

45

Preparación del éster de escopina I**Ejemplo 1** (Ejemplo de referencia que reproduce el método de la patente EP0418716)

5 Se pesan 1,0 g (6,44 mmol) de escopina y 1,64 g de di(2-tienil)glicolato de metilo (1 equivalente, 6,44 mmol) en un matraz y la mezcla se disuelve en 5 ml de tolueno a 90 °C. Se añaden en partes 53 mg de sodio (0,36 equivalentes, 2,32 mmol) a la solución de la mezcla de reacción agitada a 90 °C en el transcurso de 15 min. Después de la adición, la mezcla de reacción se agitó adicionalmente a 90 °C y a una presión de 30-10 kPa durante 5 h, eliminándose ocasionalmente el metanol por destilación. La mezcla de reacción se mezcló posteriormente con una
 10 mezcla de hielo y HCl 2 M. La fase ácida se separa, se alcaliniza con Na₂CO₃ 2 M y la base libre del éster de escopina I se extrae con diclorometano. Después de secar con Na₂SO₄ se evapora el diclorometano a presión reducida. La mezcla en bruto (1,84 g) contenía un 81,0 % del éster de escopina I, un 4,1 % de la escopolina XI y un 14,0 % del éster de escopolina XII (analizado mediante una cromatografía de gases). La mezcla de reacción en bruto se disolvió en caliente en acetonitrilo (20 ml), se filtró, se concentró hasta el volumen de 10 ml, se enfrió hasta
 15 -32 °C y se dejó a esta temperatura sin agitación durante 20 h. El producto cristalizado se filtró, se lavó con una cantidad mínima de acetonitrilo frío y se dejó secar libremente a la temperatura ambiente durante 22 horas y después en un secador a vacío a la temperatura ambiente durante 3 h. Se obtuvieron 1,23 g de cristales de color beis del éster de escopina I con una pureza del 98,75 % (analizados mediante UPLC) y un rendimiento del 50 %.

Ejemplo 2 (Ejemplo de referencia que reproduce el método de la patente EP0418716)

Se pesan 0,50 g (3,22 mmol) de escopina y 0,82 g de di(2-tienil)glicolato de metilo (1 equivalente, 3,22 mmol) en un matraz y la mezcla se disuelve en 2,5 ml de tolueno a 70 °C. Se añade gota a gota una suspensión de hidruro de sodio (0,13 g, dispersión al 60 % de NaH en aceite mineral, 1 equivalente, 3,22 mmol) en tolueno (2,5 ml) a la
 25 solución de la mezcla de reacción agitada a 70 °C y bajo una atmósfera inerte de argón durante 15 min. Después de la adición, la mezcla de reacción se agitó adicionalmente a 90 °C y a una presión de 40-30 kPa durante 4 h, eliminándose ocasionalmente el metanol por destilación. La mezcla de reacción se mezcla posteriormente con una mezcla de hielo y HCl 2 M. La fase ácida se separa, se alcaliniza con Na₂CO₃ 2 M y la base libre del éster de escopina I se extrae con diclorometano. Después de secar con Na₂SO₄ se evapora el diclorometano a presión reducida. La mezcla en bruto (1,01 g) contenía un 24,2 % del éster de escopina I, un 35,7 % de la escopolina XI y un 30,4 % del éster de escopolina XII (analizada mediante una cromatografía de gases). La mezcla de reacción en bruto se disolvió en caliente en acetonitrilo, se filtró, se enfrió hasta -32 °C y se dejó a esta temperatura sin agitación durante 24 h. El producto cristalizado se filtró, se lavó con una cantidad mínima de acetonitrilo frío y se secó en un
 30 secador a vacío a la temperatura ambiente durante 20 horas. Se obtuvieron 0,26 g del éster de escopina I con una pureza del 98,71 % (analizado mediante UPLC) y un rendimiento del 21 %.

Ejemplo 3 (Ejemplo de referencia que reproduce el método de la patente EP0418716)

Se pesan 0,50 g (3,22 mmol) de escopina y 0,82 g de di(2-tienil)glicolato de metilo (1 equivalente, 3,22 mmol) en un matraz y la mezcla se disuelve en 4 ml de tolueno a 70 °C. Se añaden gradualmente en partes 174 g de metóxido de sodio (1 equivalente, 3,22 mmol) a la solución de la mezcla de reacción agitada a 90 °C en el transcurso de 15 min. Después de la adición, la mezcla de reacción se agitó adicionalmente a 90 °C y a una presión de 30-10 kPa durante 5 h, eliminándose ocasionalmente el metanol por destilación. La mezcla de reacción se mezcla posteriormente con una mezcla de hielo y HCl 2 M. La fase ácida se separa, se alcaliniza con Na₂CO₃ 2 M y la base libre del éster de escopina I se extrae con diclorometano. Después de secar con Na₂SO₄ se evapora el diclorometano a presión reducida. La mezcla en bruto (0,18 g) contenía un 11,6 % del éster de escopina I, un 57,3 % de la escopolina XI y un 1,4 % del éster de escopolina XII (analizada mediante una cromatografía de gases).

Ejemplo 4

Se pesan 0,50 g (3,22 mmol) de escopina y 0,82 g de di(2-tienil)glicolato de metilo (1 equivalente, 3,22 mmol) en un matraz y la mezcla se disuelve en 3 ml de tolueno a 70 °C. Se añade gota a gota una solución de *terc*-pentóxido de sodio (0,37 g, 1 equivalente, 3,22 mmol) en tolueno (6 ml) a la solución de la mezcla de reacción agitada a 70 °C bajo una atmósfera inerte de argón durante 15 min. Después de la adición, la mezcla de reacción se agitó
 55 adicionalmente a 70 °C y a una presión de 40-30 kPa durante 4,5 h, eliminándose ocasionalmente el metanol por destilación. La mezcla de reacción se mezcla posteriormente con una mezcla de hielo y HCl 2 M. La fase ácida se separa, se alcaliniza con Na₂CO₃ 2 M y la base libre del éster de escopina I se extrae con diclorometano. Después de secar con Na₂SO₄ se evapora el diclorometano a presión reducida. La mezcla en bruto (0,80 g) contenía un 49,6 % del éster de escopina I, un 32,5 % de la escopolina XI y un 12,1 % del éster de escopolina XII (analizada mediante una cromatografía de gases). La mezcla de reacción en bruto se disolvió en caliente en acetonitrilo, se filtró, se enfrió hasta -32 °C y se dejó a esta temperatura sin agitación durante 48 h. El producto cristalizado se filtró, se lavó con una cantidad mínima de acetonitrilo frío y se secó en un secador a vacío a la temperatura ambiente durante 20 horas. Se obtuvieron 0,30 g del éster de escopina I con una pureza del 98,75 % (analizado mediante URIC), un punto de fusión de 149,2-150,3 °C, con un rendimiento del 25 %.

65

Ejemplo 5

Se pesan 0,50 g (3,22 mmol) de escopina y 0,82 g de di(2-tienil)glicolato de metilo (1 equivalente, 3,22 mmol) en un matraz y la mezcla se disuelve en 3 ml de tolueno a 70 °C. Se añade gota a gota una solución de *terc*-butóxido de sodio (0,32 g, 1 equivalente, 3,22 mmol) en tolueno (6 ml) a la solución de la mezcla de reacción agitada a 70 °C bajo una atmósfera inerte de argón durante 15 min. Después de la adición, la mezcla de reacción se agitó adicionalmente a 90 °C y a una presión de 40-30 kPa durante 4,5 h, eliminándose ocasionalmente el metanol por destilación. La mezcla de reacción se mezcla posteriormente con una mezcla de hielo y HCl 2 M. La fase ácida se separa, se alcaliniza con Na₂CO₃ 2 M y la base libre del éster de escopina I se extrae con diclorometano. Después de secar con Na₂SO₄ se evapora el diclorometano a presión reducida. La mezcla en bruto (0,59 g) contenía un 53,0 % del éster de escopina I, un 41,7 % de la escopolina XI y un 1,0 % del éster de escopolina XII (analizada mediante una cromatografía de gases). La mezcla de reacción en bruto se disolvió en acetonitrilo y se enfrió hasta -10 °C. El producto cristalizado se filtró, se lavó con una cantidad mínima de acetonitrilo frío y se secó en un secador a vacío a la temperatura ambiente durante 20 horas. Se obtuvieron 0,23 g del éster de escopina I con una pureza del 99,08 % (analizado mediante URIC), un punto de fusión de 150,2-150,4 °C, con un rendimiento del 19 %.

Ejemplo 6

Se pesan 0,50 g (3,22 mmol) de escopina y 0,82 g de di(2-tienil)glicolato de metilo (1 equivalente, 3,22 mmol) en un matraz y la mezcla se disuelve en 3 ml de tolueno a 70 °C. Se añade gota a gota una solución de *terc*-butóxido de potasio (0,18 g, 0,5 equivalentes, 1,61 mmol) en tolueno (3 ml) a la solución de la mezcla de reacción agitada a 70 °C bajo una atmósfera inerte de argón durante 15 min. Después de la adición, la mezcla de reacción se agitó adicionalmente a 90 °C y a una presión de 40-30 kPa durante 4 h, eliminándose ocasionalmente el metanol por destilación, y al final la solución se concentró eliminando el tolueno por destilación, y se diluyó con diclorometano (10 ml). La solución se mezcla posteriormente con una mezcla de hielo y HCl 2 M. La fase ácida se separa, se alcaliniza con Na₂CO₃ 2 M y la base libre del éster de escopina I se extrae con diclorometano. Después de secar con Na₂SO₄ se evapora el diclorometano a presión reducida. La mezcla en bruto (0,82 g) contenía un 72,0 % del éster de escopina I, un 18,4 % de la escopolina XI y un 5,6 % del éster de escopolina XII (analizada mediante una cromatografía de gases). La mezcla de reacción en bruto se disolvió en acetonitrilo y se enfrió hasta -10 °C. El producto cristalizado se filtró, se lavó con una cantidad mínima de acetonitrilo frío y se secó en un secador a vacío a 45 °C durante cinco horas. Se obtuvieron 0,50 g del éster de escopina I, con un punto de fusión de 149,5-150,9 °C, con un rendimiento del 41 %.

Ejemplo 7

Se pesan 0,50 g (3,22 mmol) de escopina y 0,82 g de di(2-tienil)glicolato de metilo (1 equivalente, 3,22 mmol) en un matraz y la mezcla se disuelve en 3 ml de tolueno a 70 °C. Se añade gota a gota una solución de *terc*-butóxido de sodio (0,09 g, 0,3 equivalentes, 0,97 mmol) en tolueno (3 ml) a la solución de la mezcla de reacción agitada a 70 °C bajo una atmósfera inerte de argón durante 15 min. Después de la adición, la mezcla de reacción se agitó adicionalmente a 90 °C y a una presión de 40-30 kPa durante 4 h, eliminándose ocasionalmente el metanol por destilación, y al final la solución se concentró eliminando el tolueno por destilación, y se diluyó con diclorometano (10 ml). La solución se mezcla posteriormente con una mezcla de hielo y HCl 2 M. La fase ácida se separa, se alcaliniza con Na₂CO₃ 2 M y la base libre del éster de escopina I se extrae con diclorometano. Después de secar con Na₂SO₄ se evapora el diclorometano a presión reducida. La mezcla en bruto (0,84 g) contenía un 67,5 % del éster de escopina I, un 26,3 % de la escopolina XI y un 1,5 % del éster de escopolina XII (analizados mediante una cromatografía de gases). La mezcla de reacción en bruto se disolvió en acetonitrilo y se enfrió hasta -10 °C. El producto cristalizado se filtró, se lavó con una cantidad mínima de acetonitrilo frío y se secó en un secador a vacío a 45 °C durante cinco horas. Se obtuvieron 0,41 g del éster de escopina I, con un punto de fusión de 150,3-151,0 °C, con un rendimiento del 33 %.

Ejemplo 8

Se pesan 19,9 g (128,4 mmol) de escopina y 32,7 g de di(2-tienil)glicolato de metilo (1 equivalente, 128,4 mmol) en un matraz y la mezcla se disuelve a 70 °C en 120 ml de tolueno. Se añade gota a gota una solución 2 M de *terc*-butóxido de sodio en tetrahydrofurano (32,1 ml, 0,5 equivalentes, 64,2 mmol) a la solución de la mezcla de reacción agitada a 70 °C bajo una atmósfera inerte de argón durante 25 min. Después de la adición, la mezcla de reacción se agitó adicionalmente a 90 °C y a una presión de 50 kPa durante 4 horas, eliminándose ocasionalmente el metanol por destilación, al final la mezcla de reacción se concentró hasta 55 ml eliminando el tolueno por destilación a una presión de 30 kPa, y se diluyó con diclorometano (400 ml). Después la solución se mezcla en una mezcla de 200 g de hielo y 300 ml de HCl 1 M. La fase ácida se separa, se alcaliniza con Na₂CO₃ 2 M y la base libre del éster de escopina I se extrae con diclorometano (3 x 500 ml cada vez). Después de secar con Na₂SO₄ se evapora el diclorometano a presión reducida. La mezcla en bruto (37,2 g) contenía un 84,7 % del éster de escopina I, un 5,3 % de la escopolina XI y un 6,1 % del éster de escopolina XII (analizados mediante una cromatografía de gases). La mezcla de reacción en bruto se disolvió en acetonitrilo (120 ml) y se enfrió hasta -10 °C. El producto cristalizado se filtró, se lavó con una cantidad mínima de acetonitrilo frío (30 ml) y se secó en un secador a vacío a la temperatura de 45 °C durante cinco horas. Se obtuvieron 28,1 g del éster de escopina I con una pureza del 99,2 % (analizado

mediante una cromatografía de gases), un punto de fusión de 150,2-151,3 °C y con un rendimiento del 58 %.

Cuaternización del éster de escopina I con bromuro de metilo

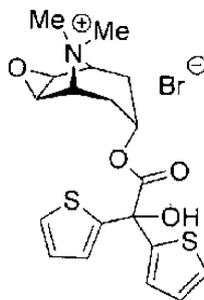
5 **Ejemplo 9** (Ejemplo de referencia que reproduce el método de la patente EP0418716)

10 Se disolvieron 23,6 g del éster de escopina I (39,7 mmol) en 230 ml de una mezcla de diclorometano seco (90 ml) y acetonitrilo seco (140 ml) a 55 °C, después la solución se enfrió hasta 33 °C y se añadieron 54,0 g de MeBr al 55 % en acetonitrilo seco (5,0 equivalentes). La solución se dejó enfriar libremente y posteriormente se agitó a la temperatura ambiente durante 19 horas. El producto cristalino resultante se filtró, se lavó con 900 ml de diclorometano y se secó en un secador a vacío (5 kPa) a 35 °C durante 17 horas. Se obtuvieron 30,8 g de cristales de color blanco, pureza mediante UPLC del 99,74 %. Contenido en disolvente (determinado mediante una cromatografía de gases): diclorometano 67.000 ppm, acetonitrilo 4.300 ppm.

15

REIVINDICACIONES

1. Un método de preparación de bromuro de tiotropio de fórmula II

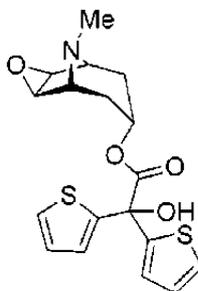


II

5

caracterizado por que comprende las siguientes etapas:

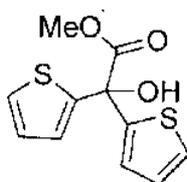
a) preparación del éster de escopina de fórmula I



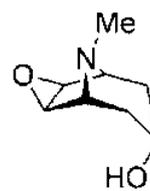
I

10

mediante la transesterificación del di(2tienil)glicolato de metilo de fórmula IV con la escopina de fórmula III



IV



III

15 en presencia de una cantidad subestequiométrica de una base estéricamente impedida seleccionada del grupo de sales alcalinas de alcóxidos C₃ a C₅ ramificados en un disolvente inerte,
 b) aislamiento del éster de escopina de fórmula I, y
 c) cuaternización del éster de escopina de fórmula I con bromuro de metilo.

20 2. El método de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizado por que** la base estéricamente impedida se elige de entre el grupo de las sales de sodio o de potasio de *terc*-butóxido, *terc*-pentóxido e isopropóxido.

25 3. El método de acuerdo con la reivindicación 2, **caracterizado por que** la base estéricamente impedida es la sal de sodio o de potasio de *terc*-butóxido o de *terc*-pentóxido.

4. El método de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizado por que** la base estéricamente impedida se usa en el intervalo de entre 0,3 y 0,7 equivalentes con respecto a la escopina.

30 5. El método de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizado por que** se usan tolueno, tetrahidrofurano o sus mezclas como disolvente inerte.

6. El método de acuerdo con las reivindicaciones 1-5, **caracterizado por que** la transesterificación se lleva a cabo a una temperatura en el intervalo de entre 80 y 130 °C.

7. El método de acuerdo con la reivindicación 6, **caracterizado por que** la transesterificación se lleva a cabo a una presión en el intervalo de entre 50 kPa y 30 kPa, eliminándose por destilación simultáneamente el metanol formado.
- 5 8. El método de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizado por que** el aislamiento de la etapa (b) comprende la mezcla de la mezcla de reacción de la etapa (a), opcionalmente después de su dilución con un disolvente de extracción, en una solución acuosa de un ácido inorgánico, la extracción de la fase acuosa con un disolvente de extracción, la alcalinización de la fase acuosa con una base inorgánica hasta un pH en el intervalo de 7-9, la extracción del producto con un disolvente de extracción y, después de la concentración, la cristalización del éster de escopina de fórmula I en bruto en el disolvente de cristalización.
- 10 9. El método de acuerdo con la reivindicación 8, **caracterizado por que** se usa diclorometano como agente de extracción.
- 15 10. El método de acuerdo con la reivindicación 8, **caracterizado por que** el disolvente de cristalización es acetonitrilo o tolueno o sus mezclas.