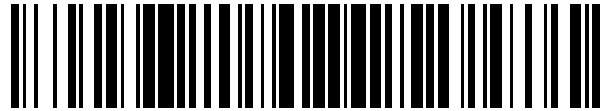


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 581 534**

51 Int. Cl.:

**C07D 451/10** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **14.03.2013 E 13716178 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **27.04.2016 EP 2825535**

54 Título: **Un método para preparar el éster de escopina de ácido di-(2-tienil)glicólico, un intermedio en la síntesis de bromuro de tiotropio, y su nueva forma**

30 Prioridad:

**16.03.2012 CZ 20120190**

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

**06.09.2016**

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 2 581 534 T3**

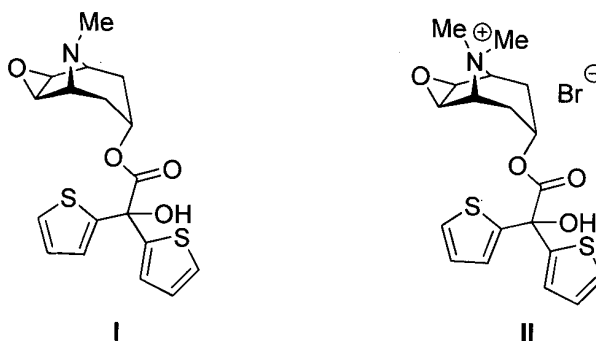
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar 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 para preparar el éster de escopina de ácido di-(2-tienil)glicólico, un intermedio en la síntesis de bromuro de tiotropio, y su nueva forma

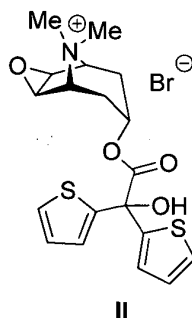
5 **Campo técnico**

La invención se refiere a un nuevo método de preparación del éster de escopina de ácido di-(2-tienil)glicólico (en lo sucesivo en el presente documento sólo el éster de escopina) de fórmula I. El éster de escopina de fórmula I es un intermedio importante en la síntesis de 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-dimetill-3-oxa-9-azatriciclo[3.3.1.0<sup>2,4</sup>]nonan-9-ilo, de fórmula II.



15 **Antecedentes de la técnica**

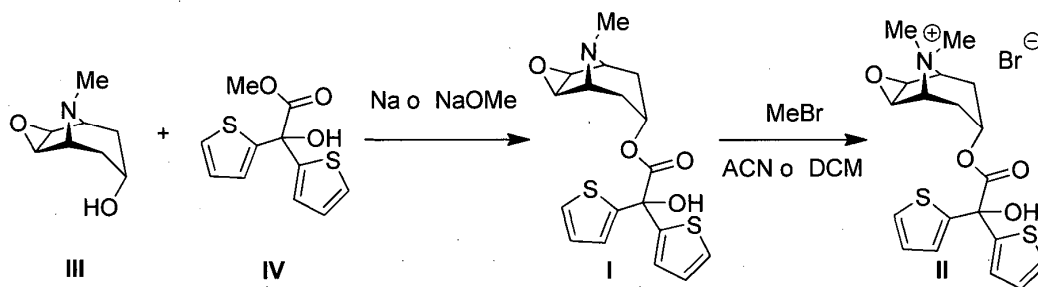
El bromuro de tiotropio de fórmula II, descrito por primera vez en la patente EP 0 418 716, es un antagonista selectivo, competitivo, reversible de los receptores colinérgicos con un efecto a largo plazo. A diferencia del ipratropio estructuralmente similar bloquea selectivamente los receptores muscarínicos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



Con respecto a las bajas dosis terapéuticas de la sustancia activa, la producción farmacéutica de la sustancia y el proceso de su preparación se somete a altos requerimientos que no solamente conciernen al rendimiento del proceso y a sus aspectos económicos y ambientales, sino también a los requerimientos de alta pureza de la sustancia activa resultante.

Un proceso de preparación de bromuro de tiotropio se publicó en primer lugar en la patente EP 0 418 716 y se ilustra en el Esquema 1.

Esquema 1



La primera etapa es la transesterificación de metil-di(2-tienil)glicolato de fórmula IV con la escopina de fórmula III en un medio fuertemente básico. La reacción se lleva a cabo en un disolvente orgánico (tolueno, xileno, heptano) o preferentemente en una masa fundida. De acuerdo con la patente se usa como la base fuerte sodio metálico, hidruro sódico, metóxido sódico o etóxido sódico. El método descrito usa condiciones fuertemente básicas; la cantidad de la base varía de subestequiométrica (0,1 - 0,36 equivalentes por mol de escopina) si se usa sodio metálico, a cantidades estequiométricas (1,0 equivalentes por mol de escopina) si se usa metóxido sódico como la base. La temperatura de la reacción no debe exceder 95 °C; la reacción se lleva a cabo a una presión reducida (50 kPa a 4 kPa). La mezcla de reacción se procesa por acidificación, la fase ácida se alcaliza posteriormente para preparar una base libre, que se extrae con diclorometano. El producto se cristaliza a partir de acetonitrilo y de esta forma se obtiene un producto cristalino, denominado en este punto forma A, con el punto de fusión de 148 a 150 °C. Los rendimientos de la síntesis del éster de escopina I varían en el intervalo del 45 % al 70 %.

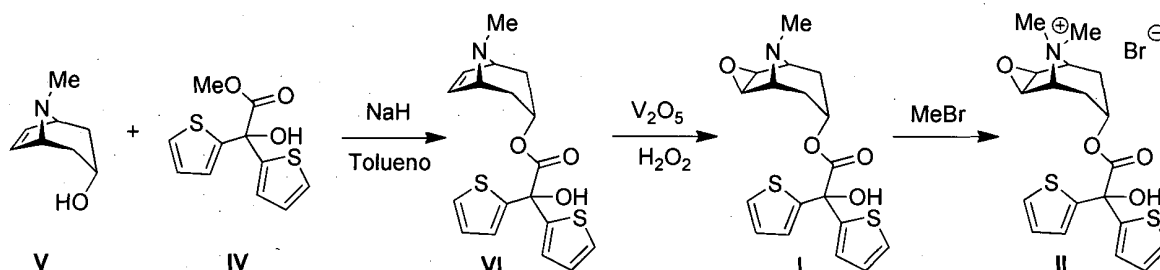
Como puede verse, los ejemplos anteriormente mencionados que describen la preparación del éster de escopina usan condiciones duras que difícilmente pueden usarse para sintetizar el producto a escala industrial.

Es especialmente la combinación de usar sodio metálico y llevar a cabo la reacción en una masa fundida a altas temperaturas y a presión reducida lo que plantea importantes retos cuando se emplea a una escala más grande en la producción farmacéutica.

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

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

Esquema 2

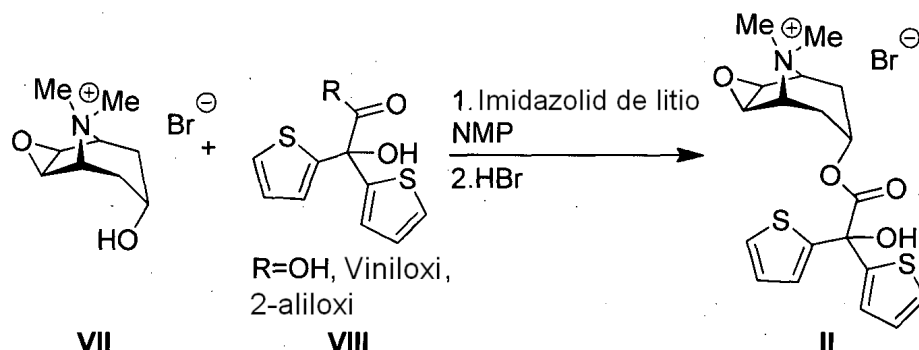


Empieza con tropenol de fórmula V, que se usa en una reacción con metil-di(2-tienil)glicolato de fórmula IV en presencia de al menos la cantidad estequiométrica de hidruro sódico (preferentemente 1,5-2,0 equivalentes por mol de tropenol) a una temperatura de 60 a 75 °C y una presión de 25 a 30 kPa. La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

Otra patente US 6 747 154 B2 menciona un procedimiento en el que se usa metabromuro de escopina de fórmula VII en lugar de escopina en la reacción con ácido di(2-tienil)glicólico de fórmula VIII o sus derivados. La reacción avanza en un disolvente aprótico dipolar (N-metilpirrolidiona, dimetilacetamida) en condiciones básicas en

presencia de la sal de litio de imidazol (Esquema 3). La patente no menciona ningún detalle experimental, incluyendo rendimientos, para usar esta reacción para la síntesis de bromuro de tiotropio.

Esquema 3

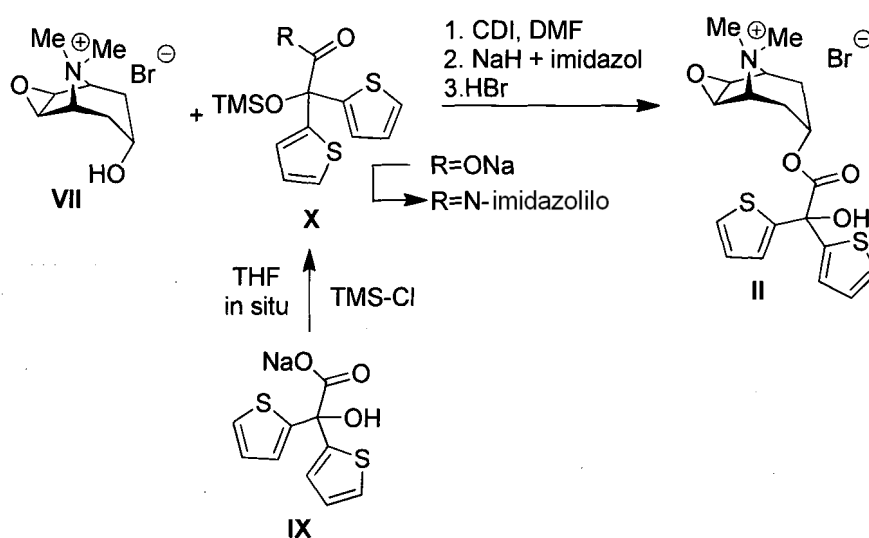


5

10

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

Esquema 4

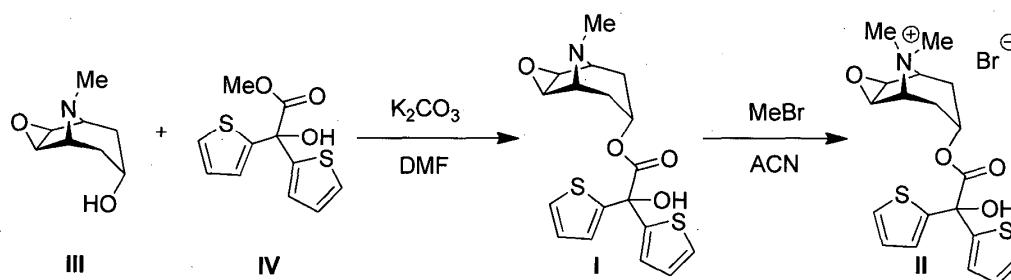


15

La solicitud de patente WO 2008/008376 describe el procedimiento de transesterificación usando un exceso (2,5 equivalentes por mol de bromhidrato de escopina, o 1,5 equivalentes por mol de escopina) de una base inorgánica anhidra ( $\text{K}_2\text{CO}_3$ ) en dimetilformamida a la temperatura de 65 °C y a presión reducida de 7 a 10 kPa (Esquema 5). La posterior cuaternización con bromuro de metilo se realizó en acetonitrilo a temperatura ambiente. El rendimiento total de bromuro de tiotropio fue del 42 al 61 %.

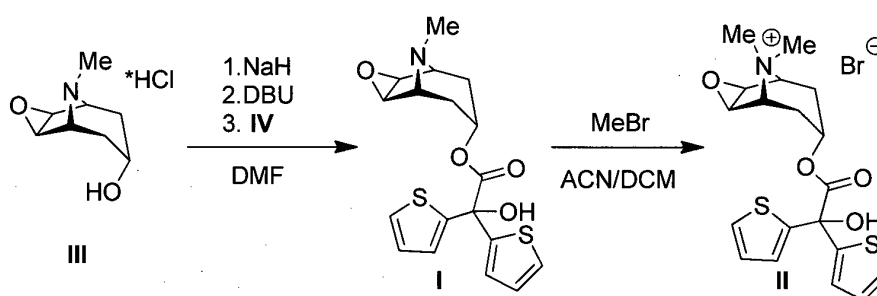
20

Esquema 5



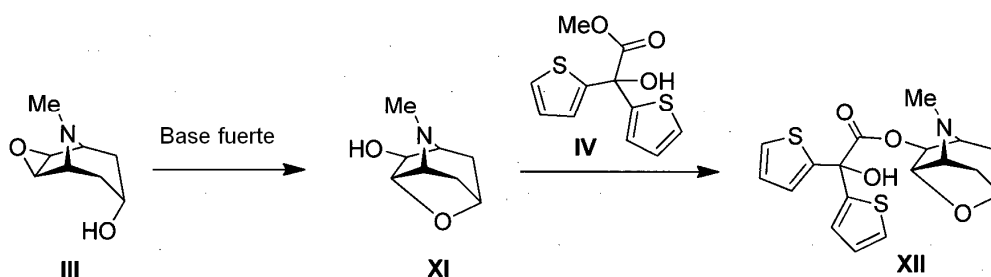
En la solicitud de patente WO 2009/087419 la escopina de fórmula III se usa para la transesterificación de metil-di(2-tienil)glicolato de fórmula IV en la forma de sal de clorhidrato (Esquema 6). La reacción se realiza en DMF a 60 °C en condiciones básicas en presencia de una amina orgánica (1 a 3 equivalentes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

Esquema 6



Casi todos los métodos anteriormente mencionados usan como la etapa clave la (trans)esterificación de ácido di-(2-tienil) glicólico o sus derivados con la escopina de fórmula III, o con el metobromuro de escopina de fórmula VII en presencia de una base. Sin embargo, estas condiciones dan lugar a la formación de escopolina y sus impurezas relacionadas en un mayor o menor grado (Esquema 8).

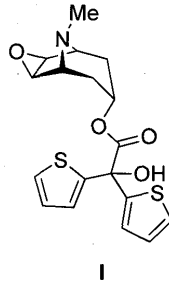
Esquema 8



De esta manera, una nueva aproximación para la síntesis de bromuro de tiotropio de fórmula II que de alguna forma eludiría el punto crítico anteriormente mencionado de la (trans)esterificación mejoraría de forma considerable el control sobre las impurezas de escopolina de fórmula XI y XII, contribuyendo a la preparación de bromuro de tiotropio de fórmula II con una mejor pureza.

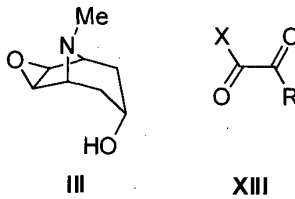
## 25 Divulgación de la invención

La invención proporciona un nuevo método eficaz de preparación del éster de escopina de fórmula I

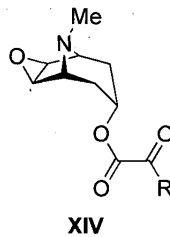


que consiste en las siguientes etapas:

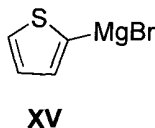
- 5 a) reacción de la escopina de fórmula III con derivados de ácido oxálico de fórmula XIII



- 10 en la que X significa F, Cl, Br o I y R es X u *O-terc*-butilo, *O*-metilo, *N*-pirrolidinilo, *N*-morfolinilo o *N*-imidazolilo, en presencia de una base débil y un catalizador, en un disolvente orgánico inerte, produciendo un derivado de fórmula XIV



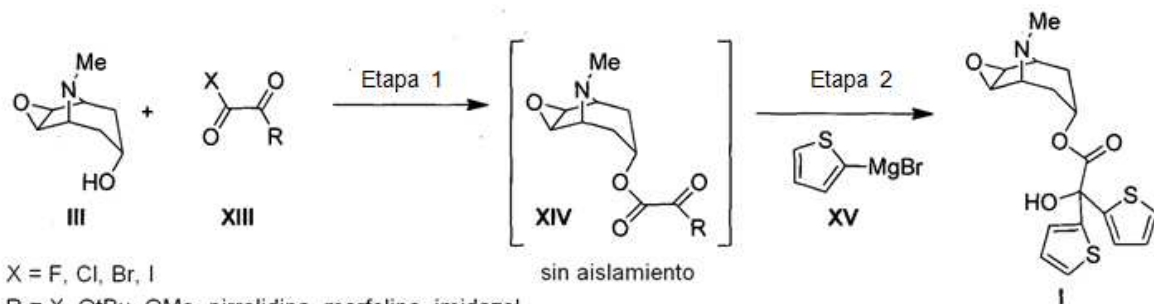
- 15 b) reacción del derivado de fórmula XIV con al menos 2 equivalentes de bromuro de 2-tienilmagnesio de fórmula XV



- 20 c) aislamiento del éster de escopina resultante de fórmula I y cristalizarlo a partir de un disolvente de cristalización.

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

### Esquema 7



## ES 2 581 534 T3

El nuevo método de preparación consiste en dos etapas, que se llevan a cabo preferentemente sin aislamiento del intermedio de fórmula XIV.

5 La primera etapa consiste en una reacción de la escopina de fórmula III con un derivado de ácido oxálico de fórmula XIII, en el que:

X se selecciona del grupo de los halógenos flúor, cloro, bromo o yodo; seleccionándose cloro en una realización preferida,

10 R se selecciona del grupo de halógenos, o también *O-terc*-butilo, *O*-metilo, *N*-pirrolidinilo, *N*-morfolinilo o *N*-imidazolilo, seleccionándose preferentemente el sustituyente R del grupo de halógenos y seleccionándose cloro en una realización preferida.

15 Para la reacción, se usan 1-3 equivalentes del derivado de ácido oxálico de fórmula XIII por mol de escopina de fórmula III; en una realización preferible, se usan 1-1,05 equivalentes del compuesto de fórmula XIII.

La reacción se realiza por la adición controlada de una solución de una mezcla de escopina de fórmula III con una base débil a una solución pre-enfriada del derivado de ácido oxálico de fórmula XIII en presencia de un catalizador.

20 La reacción se lleva a cabo en un disolvente orgánico inerte, tal como éteres o éteres cíclicos, especialmente tetrahidrofurano.

25 La adición de la escopina de fórmula III se lleva a cabo lentamente y a una mezcla del derivado de ácido oxálico de fórmula XIII, que se ha enfriado hasta una temperatura de -10 °C a 15 °C, preferentemente a una mezcla que se ha enfriado a 0 °C.

La base débil se selecciona del grupo de aminas terciarias; preferentemente se usa trietilamina como la base en una cantidad de 1-1,5 equivalentes por mol de escopina de fórmula III; más preferentemente se usa 1 equivalente.

30 Se usa como el catalizador dimetilaminopiridina en una cantidad del 5 al 10 % en moles, preferentemente del 5 % en moles.

Después de la adición la mezcla de reacción se hace reaccionar a 0 °C durante 2 h.

35 La segunda etapa se inicia enfriando la mezcla de reacción a una temperatura de -30 °C, seguido de la adición controlada de bromuro de 2-tienilmagnesio a la mezcla de reacción enfriada.

Para la reacción, se usan 2-3,5 equivalentes de bromuro de 2-tienilmagnesio por mol de escopina de fórmula III, preferentemente se usan 3 equivalentes de bromuro de 2-tienilmagnesio.

40 Después de la adición la mezcla de reacción se hace reaccionar a -30 °C durante 3 h.

45 Después de completarse la reacción de los compuestos de partida el éster de escopina de fórmula I producido se convierte en una sal vertiendo la mezcla de reacción en una solución acuosa enfriada de un ácido inorgánico, usándose ácido clorhídrico en una realización preferible. Agitando la fase ácida con un disolvente orgánico adecuado la mayoría de las impurezas orgánicas se retiran de la sal del éster de escopina de fórmula I. Los disolventes orgánicos adecuados incluyen diclorometano o tolueno.

50 La capa acuosa que contiene las sal del éster de escopina de fórmula I se alcaliza con una base adecuada a un pH en el intervalo de 8 a 9; usándose preferentemente una solución acuosa de carbonato sódico como la base. El producto se extrae posteriormente con un disolvente orgánico adecuado, usándose convenientemente diclorometano como el disolvente.

55 Este método proporciona el producto, es decir éster de escopina de fórmula I, con la pureza del 80,0 al 85,0 % (determinada por UPLC), preferentemente con una pureza mayor del 80 % (determinado por UPLC).

60 La cristalización del producto bruto obtenido de esta manera se lleva a cabo en un disolvente adecuado, usando acetonitrilo o tolueno, preferentemente acetonitrilo. La cristalización se lleva a cabo a partir de una solución del éster de escopina de fórmula I en acetonitrilo de -5 °C a -40 °C, preferentemente de -10 a -30 °C. El producto cristalino se aísla y se seca a presión normal o al vacío a temperaturas en el intervalo desde temperatura ambiente hasta 50 °C. De esta manera también puede prepararse la nueva forma B cristalina del éster de escopina de fórmula I, que difiere de la forma A conocida publicada en la patente EP 0 418 716 por su punto de fusión característico en el intervalo de 115 a 120 °C.

65 La forma B del éster de escopina de fórmula I difiere de la forma A conocida manifestando los siguientes reflejos en la grabación de polvo de rayos X, medida por medio de radiación CuK $\alpha$ : 10,03; 12,00; 14,03; 16,53; 20,10; 26,24 +/-

0,2° 2Th.

La forma B del éster de escopina de fórmula I muestra reflejos característicos adicionales en la grabación de polvo de rayos X: 8,24; 13,09; 18,13; 18,94; 23,18; 24,27; 25,03; 26,92; 33,43 +/- 0,2° 2Th.

5 El producto de fórmula I se aísla con una pureza del 97,0 al 99,0 %, convenientemente en una pureza mayor del 97,5 % (determinado por UPLC).

10 La segunda etapa de síntesis de bromuro de tiotropio de fórmula II es la cuaternización del éster de escopina de fórmula I con bromuro de metilo, que se lleva a cabo análogamente al procedimiento descrito en la patente básica EP 0 418 714.

#### Breve descripción de los dibujos

15 **Figura 1a.** Grabación de polvo de rayos X del éster de escopina de fórmula I, forma B

**Figura 1b.** Grabación de polvo de rayos X del éster de escopina I, forma A (la forma descrita en la patente EP0418716)

#### 20 Ejemplos

Las temperaturas de fusión se midieron usando un bloque Kofler.

25 Parámetros de medición de difracción en polvo de rayos X: Los patrones de difracción se midieron usando un difractómetro X'PERT PRO MPD PANalytical con un monocromador de grafito, radiación usada: CuK $\alpha$  ( $\lambda = 1,542 \text{ \AA}$ ), voltaje de excitación; 45 kV, corriente del ánodo: 40 mA, intervalo medido: 2 - 40° 2 $\theta$ . La medición se llevó a cabo usando una muestra en polvo delgada que se colocó en una placa de Si. Para los diafragmas de divergencia programables de ajuste óptico primario con el área de muestra irradiada de 10 mm, se usaron diafragmas Soller de 0,2 rad y un diafragma anti-dispersión de %. Para el ajuste óptico secundario se usaron un detector X'celerator con la apertura máxima del espacio de detección, diafragmas Soller de 0,02 rad y un diafragma anti-dispersión de 5,0 mm.

#### Método de análisis de UPLC del éster de escopina de fórmula I

35 Fase móvil:

A: fosfato de potasio e hidrógeno 0,01 M, pH 7,8  $\pm$  0,05

B: acetonitrilo R

Columna: UPLC BEH Shield RP 18 o equivalente

40 Elución: gradiente

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

45 Velocidad de caudal: 0,4 ml/min

Temperatura de columna 15 °C

Temperatura del automuestreador: 20 °C

Inyección: 1  $\mu$ l

Tiempo de análisis: 7,5 min

Tiempo de equilibrado: 2,5 min

50 Detección: 238 nm

#### *Preparación de la muestra:*

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



Preparación del éster de escopina de fórmula I**Ejemplo 1**

5 Una mezcla disuelta de escopina (500 g, 3,22 mmol) y trietilamina (450  $\mu$ l, 1 eq.) en 4 ml de tetrahidrofurano se añadió gota a gota gradualmente a una solución agitada de cloruro de oxalilo (286  $\mu$ l, 1,05 eq.) y dimetilaminopiridina (19,7 mg, 0,05 eq.) en tetrahidrofurano (4 ml) a la temperatura de 0 °C a la velocidad de 15 ml/h. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 2 horas. Posteriormente, la mezcla se enfrió a -30 °C y, durante 1 h, se añadió gota a gota una solución de bromuro de 2-tienilmagnesio (3 equivalentes, 9,66 ml de una solución 1 M en tetrahidrofurano) y después la mezcla de reacción se agitó a -30 °C durante otras 2 h. La solución se diluyó después con tolueno (30 ml) y se mezcló con una mezcla de 40 g de hielo y 10 ml de HCl 2 M. La fase ácida se separa, se alcaliza con Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> hasta pH 9 y la base libre del éster de escopina I se extrae con diclorometano (4 x 20 ml). Después de volver a secar con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> se evapora el diclorometano a una presión reducida. El producto bruto obtenido (0,750 g) con la pureza del 82,98 % (analizado con UPLC) se cristalizó a partir de acetonitrilo enfriando la solución a la temperatura de -32 °C durante 80 h. El producto cristalizado se filtró, se lavó con una cantidad mínima de acetonitrilo enfriado y se secó libremente a la temperatura ambiente. Se obtuvieron 0,323 g del éster de escopina de fórmula I, la forma B de la pureza del 98,28 % (analizado con UPLC); punto de fusión 117,4-118,0 °C con el rendimiento del 31 %. La grabación de rayos X se presenta en el Anexo en la figura 1a.

20 Difracción en polvo de rayos X - Picos de difracción del éster de escopina de fórmula I, forma B

Pos. [°2Th].	d-espaciamiento [Å]	Rel. Int. [%]
8,24	10,722	7,0
<b>10,03</b>	8,812	100,0
<b>12,00</b>	7,367	25,4
13,09	6,757	11,6
<b>14,03</b>	6,307	20,6
<b>16,53</b>	5,358	18,9
18,13	4,889	13,5
18,94	4,682	5,3
20,10	4,415	38,5
23,18	3,834	6,3
24,27	3,665	3,2
25,03	3,554	2,5
<b>26,24</b>	3,394	6,2
26,92	3,310	3,6
33,43	2,678	6,1

**Ejemplo 2**

25 Una mezcla disuelta de escopina (1 g, 6,44 mmol) y trietilamina (900  $\mu$ l, 1 eq.) en 8 ml de tetrahidrofurano se añadió gota a gota lentamente (a la velocidad de 15 ml/h) a una solución agitada de cloruro de oxalilo (572  $\mu$ l, 1,05 equivalentes) y dimetilaminopiridina (39,4 mg, 0,05 eq.) en tetrahidrofurano (8 ml) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 2 horas. Después la mezcla de reacción se enfrió a -30 °C y, durante 1 hora, una solución de bromuro de 2-tienilmagnesio (3 equivalentes, 19,32 ml de una solución 1 M en tetrahidrofurano) se añadió gota a gota (a la velocidad de 37 ml/min), después la mezcla de reacción se agitó a -30 °C durante otras 2 horas. La solución se diluye después con tolueno (60 ml) y se mezcla con una mezcla de 80 g de hielo y 20 ml de HCl 2 M. La fase ácida se separa, se alcaliza con Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 2 M hasta pH 9 y la base libre del éster de escopina I se extrae con diclorometano (3 x 100 ml). Después de volver a secar con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> se evapora el diclorometano a una presión reducida. La muestra bruta se disolvió en acetona y se filtró en una columna baja de gel de sílice. El producto bruto obtenido (0,939 g) se cristalizó a partir de acetonitrilo (8 ml) enfriando la solución a -32 °C. El producto cristalizado se filtró, se lavó con una cantidad mínima de acetonitrilo enfriado y se secó al vacío a 45 °C durante cinco horas. Se obtuvieron 0,564 g del éster de escopina I, la forma A con la pureza del 97,69 % (analizado con UPLC), punto de fusión 148,7-150,0 °C con el rendimiento del 25 %. La grabación de rayos X se presenta en el Anexo en la figura 1b.

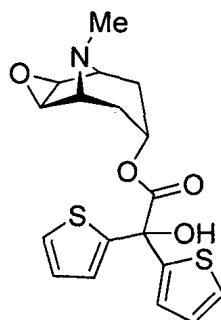
# ES 2 581 534 T3

Difracción en polvo de rayos X - Picos de difracción del éster de escopina de fórmula I, forma A

Pos. [°2Th]	d-espaciamento [Å]	Rel. Int. [%]
8,31	10,635	20,4
9,98	8,855	15,2
<b>10,72</b>	8,245	35,8
11,06	7,994	17,4
<b>12,48</b>	7,090	76,6
12,78	6,923	41,5
13,85	6,390	22,9
<b>14,91</b>	5,938	68,2
16,71	8,302	57,3
<b>17,38</b>	5,099	100,0
17,63	5,026	20,4
18,25	4,856	55,8
18,66	4,752	31,9
<b>20,12</b>	4,411	60,3
20,65	4,297	36,7
21,59	4,113	35,3
<b>22,31</b>	3,981	37,0
22,76	3,903	12,0
24,81	3,586	8,2
25,19	3,532	10,4
25,81	3,450	21,8
<b>26,30</b>	3,386	26,3
26,89	3,313	21,0
27,61	3,228	9,2
30,08	2,968	9,5
<b>31,31</b>	2,855	13,1
33,83	2,648	10,9

## REIVINDICACIONES

1. Un método para preparar el éster de escopina de fórmula I,



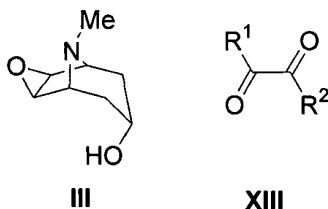
I

5

caracterizado por que consiste en las siguientes etapas:

a) reacción de la escopina de fórmula III con derivados de ácido oxálico de fórmula XIII

10

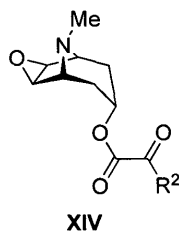


III

XIII

en la que X significa F, Cl, Br o I y R es X u *O-terc*-butilo, *O*-metilo, *N*-pirrolidinilo, *N*-morfolinilo o *N*-imidazolilo, en presencia de una base débil y un catalizador en un disolvente orgánico inerte, produciendo un derivado de fórmula XIV

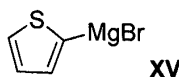
15



XIV

b) reacción del derivado de fórmula XIV con al menos 2 equivalentes de bromuro de 2-tienilmagnesio de fórmula XV

20



XV

c) aislamiento del éster de escopina resultante de fórmula I y cristalización a partir de un disolvente de cristalización.

25

2. El método de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizado por que** el compuesto de fórmula XIV no se aísla en la etapa a).

30

3. El método de acuerdo con las reivindicaciones 1 o 2, **caracterizado por que** cada uno de R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> en el compuesto de fórmula XIII es cloro.

4. El método de acuerdo con las reivindicaciones 1 o 2, **caracterizado por que** la base débil seleccionada en la etapa a) es una amina terciaria.

35

5. El método de acuerdo con las reivindicaciones 1 o 2, **caracterizado por que** el catalizador seleccionado en la etapa a) es dimetilaminopiridina.

6. El método de acuerdo con las reivindicaciones 1 o 2, **caracterizado por que** el disolvente en la etapa a) se selecciona de éteres alifáticos o cíclicos.
- 5 7. El método de acuerdo con la reivindicación 6, **caracterizado por que** el disolvente seleccionado es tetrahidrofurano.
8. El método de acuerdo con las reivindicaciones 1 o 2, **caracterizado por que** la cantidad de bromuro de 2-tienilmagnesio de fórmula XV en la etapa b) es de 2 a 3,5 equivalentes.
- 10 9. El método de acuerdo con las reivindicaciones 1 o 2, **caracterizado por que** el aislamiento se lleva a cabo por medio de cromatografía.
- 15 10. El método de acuerdo con la reivindicación 9, **caracterizado por que** el producto aislado se cristaliza a partir de tolueno o de acetonitrilo, o de sus mezclas.

Figura 1a.

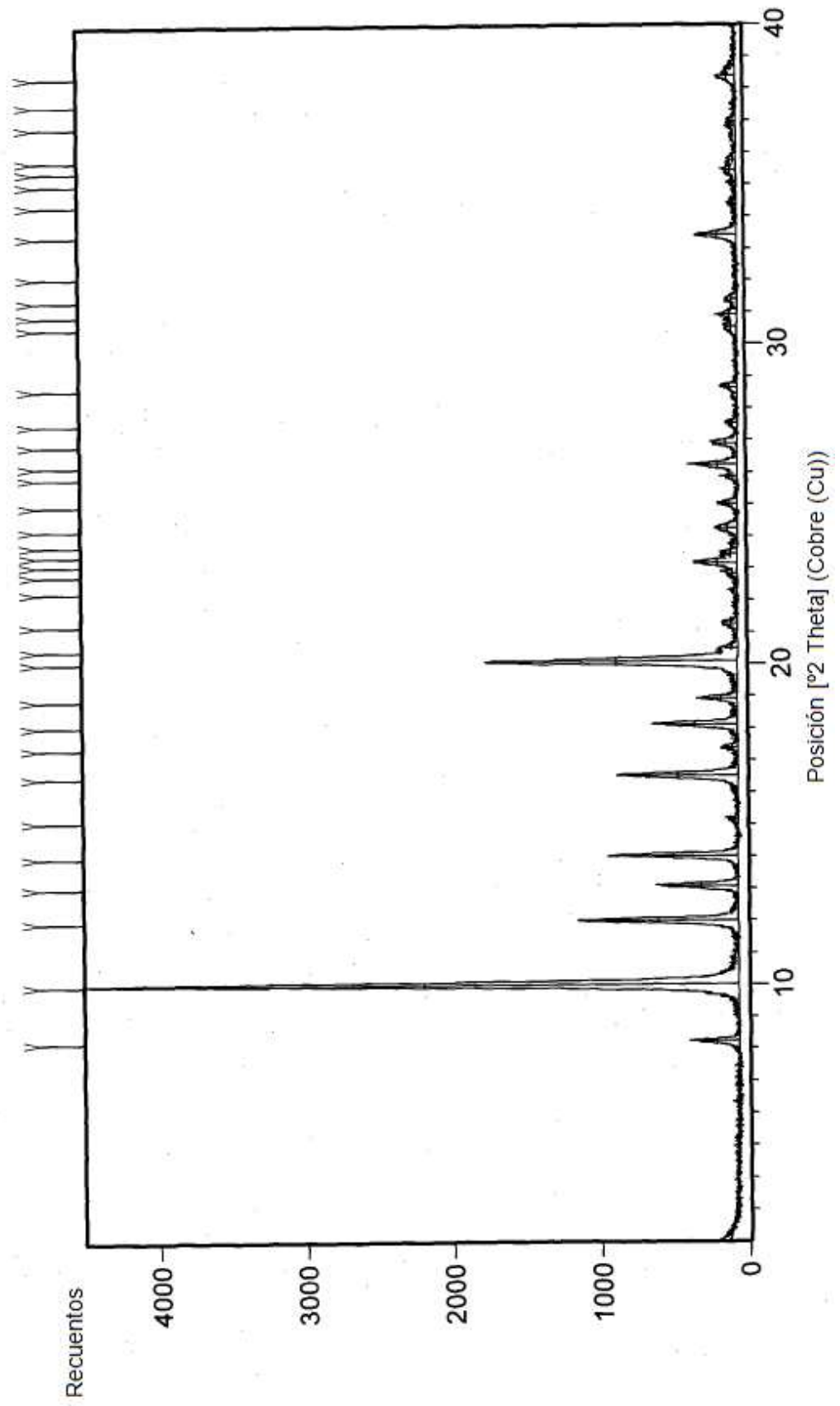


Figura 1b.

