

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 592 555**

51 Int. Cl.:

**C07D 451/10** (2006.01)

**C07D 451/14** (2006.01)

12

## TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **08.02.2013 PCT/GB2013/000050**

87 Fecha y número de publicación internacional: **15.08.2013 WO13117886**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **08.02.2013 E 13704817 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **22.06.2016 EP 2814827**

54 Título: **Procedimiento de preparación de bromuro de tiotropio**

30 Prioridad:

**10.02.2012 PT 10614212**

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

**30.11.2016**

73 Titular/es:

**HOVIONE INTERNATIONAL LTD. (100.0%)  
Aubin House 11th Floor 171-172 Gloucester  
Wanchai, HK**

72 Inventor/es:

**SOBRAL, LUIS;  
TEMTEM MARCIO;  
ANTUNES, RAFAEL y  
NUNES, BRUNA**

74 Agente/Representante:

**CARPINTERO LÓPEZ, Mario**

**ES 2 592 555 T3**

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

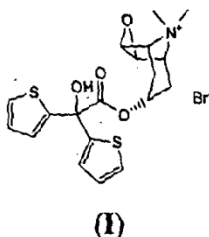
## DESCRIPCIÓN

Procedimiento de preparación de bromuro de tiotropio

- La presente invención se refiere a un nuevo procedimiento para preparar bromuro de (1 $\alpha$ , 2 $\beta$ , 4 $\beta$ , 5 $\alpha$ , 7 $\beta$ )-7-[(hidroxidi-2-tienilacetil)oxi]-9,9-dimetil-3-oxa-9-azoniatriciclo[3.3.1.0<sup>2,4</sup>]nonano, un compuesto conocido por el nombre de bromuro de tiotropio, comprendiendo el procedimiento las siguientes etapas: a) reacción de oxalato de (1 $\alpha$ , 2 $\beta$ , 4 $\beta$ , 5 $\alpha$ , 7 $\beta$ )-9-metil-3-oxa-9-azatriciclo[3.3.1.0<sup>2,4</sup>]nonan-7-ol (también conocido como oxalato de escopina) con dietilamina para preparar (1 $\alpha$ , 2 $\beta$ , 4 $\beta$ , 5 $\alpha$ , 7 $\beta$ )-9-metil-3-oxa-9-azatriciclo[3.3.1.0<sup>2,4</sup>]nonan-7-ol (también conocido como escopina) b) reacción de escopina con di-(2-ditienil)glicolato de metilo (también conocido como MDTG) y carbonato de potasio para preparar hidroxidi(ditiofen-2-il)acetato de 9-metil-3-oxa-9-azatriciclo[3.3.1.0<sup>2,4</sup>]non-7-ilo (también conocido como N-demetiltiotropio o di-(2-tienil)glicolato de escopina) con alta pureza consistente c) reacción de N-demetiltiotropio con bromometano para preparar bromuro de tiotropio d) cristalización de bromuro de tiotropio en bruto para obtener de manera consistente un producto con alta pureza polimórfica y opcionalmente e) micronización de bromuro de tiotropio para obtener un producto con tamaño de partícula adecuado para su inhalación, a la vez que se mantiene su forma polimórfica.
- La presente invención se refiere a un nuevo procedimiento para la preparación de bromuro de tiotropio, que es un agente anticolinérgico eficaz y se ha usado en el tratamiento de enfermedades respiratorias, tales como asma o enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC).

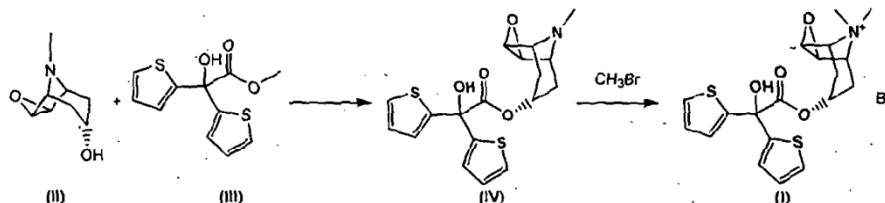
## Antecedentes de la invención

- El compuesto de bromuro de tiotropio (I), cuya estructura molecular está representada a continuación, se conoce a partir de la solicitud de patente europea EP0418716.



- El bromuro de tiotropio es un ingrediente farmacéutico activo altamente eficaz que se administra en bajas dosis terapéuticas (microgramos) mediante inhalación. Las sustancias activas farmacéuticas altamente eficaces usadas para preparar composiciones farmacéuticas adecuadas para su administración mediante inhalación tienen que ser de alta pureza química y tienen que ser de alta pureza polimórfica. Se han señalado formas polimórficas cristalinas de bromuro de tiotropio en diversas publicaciones (documentos US6777423; EP14101445; EP16825442; EP1879888; EP2085396; EP1869035 y WO2011/01588) que muestran que el compuesto puede dar lugar a una variedad de sólidos que tienen distintas propiedades físicas. La presente invención divulga un procedimiento para la preparación de bromuro de tiotropio que proporciona de manera consistente un producto con una pureza química excepcional y que proporciona un único polimorfo puro con un nivel consistente de pureza polimórfica.

La preparación de bromuro de tiotropio se divulgó por primera vez en el documento EP0418716 y la síntesis descrita en esta patente implica la reacción de transesterificación entre escopina (II) y MDTG (III) para preparar N-demetiltiotropio (IV), seguida de reacción de N-demetiltiotropio con bromometano para preparar bromuro de tiotropio (esquema 1).



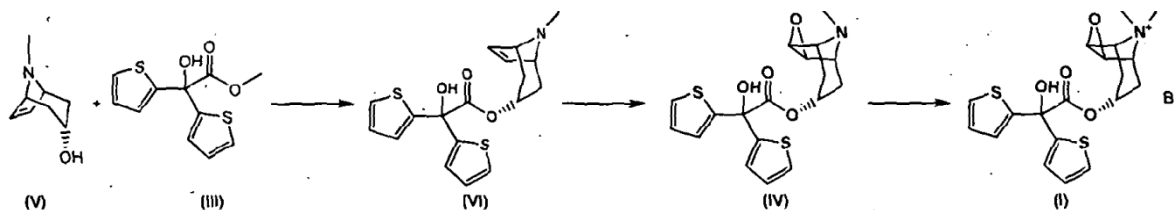
**Esquema 1:** ruta sintética de bromuro de tiotropio divulgada en el documento EP418716

- Una desventaja de esta ruta es el uso de escopina como material de partida, puesto que la escopina es un compuesto sensible que tiende a licuarse cuando se expone al aire y, debido a su inestabilidad inherente, no está disponible comercialmente. Otra desventaja es el uso de reactivos peligrosos, tales como sodio metal, en la reacción de transesterificación para formar N-demetiltiotropio. Los rendimientos señalados para la preparación de N-demetiltiotropio varían entre un 45 % y un 70 % (del teórico), pero el rendimiento más alto se obtiene cuando se lleva a cabo la reacción de transesterificación en una mezcla en fundido de escopina y MDTG, que es un procedimiento

difícil de emplear en un procedimiento industrial.

El documento US6486321 describe un procedimiento alternativo para la preparación de bromuro de tiotropio que parte de clorhidrato de tropenol (V). Sin embargo, este procedimiento es más complejo que el procedimiento divulgado en el documento EP0418716, puesto que engloba una ruta sintética más larga que la del documento EP0418716 (**esquema 2**).

5

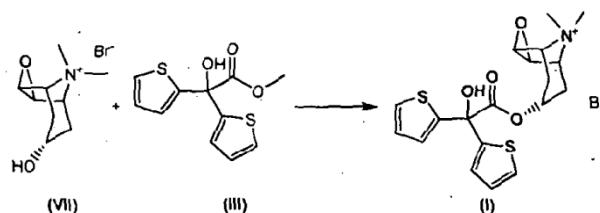


**Esquema 2:** ruta sintética de bromuro de tiotropio divulgada en el documento US6486321

El documento US6747154 describe una corta ruta de síntesis para preparar bromuro de tiotropio en la que este producto se prepara mediante una reacción de acoplamiento directo entre MTDG y metilbromuro de escopina (VII) en presencia de un agente de acoplamiento, tal como carbonildiimidazólido, y de bases, tales como imidazólidos de metales alcalinos (**esquema 3**). Sin embargo, no se divulgan detalles sobre la pureza de los productos obtenidos de acuerdo con el procedimiento reivindicado. Además de la ausencia de detalles sobre la pureza, se purifica el producto obtenido siguiendo el procedimiento reivindicado y el rendimiento señalado para la purificación es bajo, un 74 % (p/p). A pesar de seguir una corta ruta sintética, el procedimiento requiere el uso de reactivos peligrosos, tales como metales alcalinos o hidruros de metales alcalinos (tales como hidruro de litio) para preparar las sales de metal de las bases. Otra desventaja de este procedimiento es que los agentes de acoplamiento empleados (carbonildiimidazol o carbonildi-1,2,4-triazol o dicitclohexilcarbodiimida) son reactivos costosos.

10

15

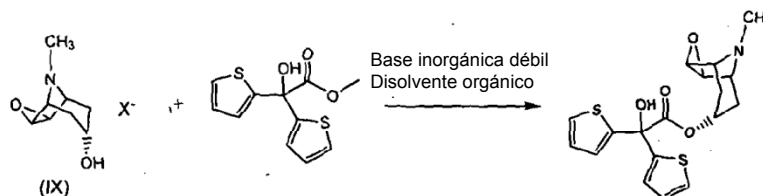


**Esquema 3:** ruta sintética de bromuro de tiotropio divulgada en el documento US6747154

El documento US7662963 describe la preparación de N-demetiltiotropio mediante reacción de una sal de escopina de fórmula (IX) con MDTG en presencia de una base inorgánica débil y en un disolvente orgánico polar (**esquema 4**). Las sales de escopina divulgadas son el bromuro (X es Br<sup>-</sup>), el cloruro (X es Cl<sup>-</sup>), el sulfato (X es SO<sub>4</sub><sup>2-</sup>), el acetato (X es CH<sub>3</sub>CO<sup>-</sup>), el fosfato (X es PO<sub>4</sub><sup>2-</sup>), el metanosulfonato (X es CH<sub>3</sub>SO<sub>3</sub><sup>-</sup>), el tartrato, el fumarato, el citrato, el maleato, el succinato, el p-toluenosulfonato y el amidosulfonato. Sin embargo, las purezas (mediante HPLC) señaladas en los ejemplos para la preparación del procedimiento de N-demetiltiotropio son de un 70 % (ejemplo 12), un 98,3 % (ejemplos 11 y 21) y un 98,5 % (ejemplo 13). En comparación, la pureza del N-demetiltiotropio obtenido de acuerdo con el procedimiento de la presente invención es mayor de un 99,0 %.

20

25



**Esquema 4:** síntesis de N-demetiltiotropio reivindicada en el documento US7662963

El documento WO2009087419 describe un procedimiento para preparar N-demetiltiotropio (que se designa como base de tiotropio) y bromuro de tiotropio con una pureza mayor de un 95 %, mediante HPLC, comprendiendo dicho procedimiento la transesterificación de escopina, o una sal de la misma, tal como clorhidrato de escopina, con MDTG en presencia de una base de amina orgánica, tal como 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU) y una base adicional, tal como una base inorgánica. Se usa una base inorgánica, tal como hidruro de sodio (NaH), para liberar la escopina de la sal de clorhidrato correspondiente. Aunque la solicitud afirma que el uso de DBU es muy ventajoso, puesto que permite preparar N-demetiltiotropio con una pureza preferentemente mayor de un 99 % mediante HPLC, no se divulgan detalles en la descripción del procedimiento que expliquen cómo se puede lograr dicha alta pureza. Además, el único ejemplo que señala la pureza de N-demetiltiotropio presenta una pureza de un 98 % mediante

30

35

- HPLC. Para obtener N-demetiliotropio con una pureza más alta de un 98 %, el material obtenido de acuerdo con el procedimiento reivindicado se recristaliza a partir de acetonitrilo y el rendimiento señalado es únicamente de un 86 % (p/p); la pureza señalada para el producto cristalizado es de un 99,8 % mediante HPLC. En el ejemplo que describe un procedimiento alternativo para preparar bromuro de tiotropio, que es un procedimiento telescópico en el que el bromuro de N-demetiliotropio intermedio no se aísla y se usa en solución para la reacción con bromuro de metilo, la pureza señalada para el bromuro de tiotropio obtenido es de un 98,66 %. Los ejemplos presentados también muestran que se obtiene bromuro de tiotropio un 99,83 % puro mediante HPLC a partir N-demetiliotropio cristalizado (material con una pureza mayor de un 99,8 % mediante HPLC), mientras que se obtiene bromuro de tiotropio con una pureza de únicamente un 98,66 % mediante HPLC a partir de N-demetiliotropio que no está cristalizado.
- El documento WO2011/01588 describe un procedimiento para preparar N-demetiliotropio y bromuro de tiotropio en forma sustancialmente pura, comprendiendo el procedimiento la transesterificación de escopina, o una sal de la misma, con MDTG, en el que se realiza la reacción de transesterificación en presencia de una base orgánica, tal como DBU, y una base inorgánica, tal como carbonato de potasio. La solicitud afirma que el N-demetiliotropio y el bromuro de tiotropio obtenidos mediante el procedimiento reivindicado tienen una pureza de al menos un 99 % mediante HPLC. El ejemplo presentado para la preparación de N-demetiliotropio se refiere a un producto con una pureza de un 98,7 % y el ejemplo para la preparación de bromuro de tiotropio se refiere a un producto con una pureza de un 99,9 %. Una desventaja de este procedimiento es que se requieren dos bases para obtener N-demetiliotropio con una pureza de un 99 % mediante HPLC. La otra desventaja es que las bases orgánicas reivindicadas (trietilamina, diisopropiletilamina, DBU, DBN, DMAP) son muy costosas en comparación con el carbonato de potasio y la cantidad de base orgánica usada es significativa (3 eq.). De manera sorprendente, la presente invención muestra que se puede preparar N-demetiliotropio con una pureza mayor de un 99,0 % mediante HPLC usando únicamente carbonato de potasio, una base económica que se puede eliminar fácilmente del procedimiento como se muestra a continuación. También muestra que se puede preparar bromuro de tiotropio con una pureza igual a o mayor de un 99,5 % mediante HPLC siguiendo el procedimiento de la presente invención.
- De acuerdo con un primer aspecto de la presente invención, se proporciona un procedimiento para preparar N-demetiliotropio con una pureza mayor de un 99,0 % mediante HPLC. En este procedimiento, se trata oxalato de escopina con dietilamina para proporcionar escopina, y la escopina formada así se combina con MDTG en presencia de carbonato de potasio anhidro para formar N-demetiliotropio. De manera sorprendente, se ha descubierto que se puede obtener N-demetiliotropio con una pureza muy alta cuando se prepara de acuerdo con el procedimiento de la presente invención. Ya que la pureza de este compuesto es muy alta, se puede usar en la síntesis de bromuro de tiotropio sin purificación adicional y permite preparar bromuro de tiotropio con una pureza mayor de un 99,5 %. Al evitar una etapa de purificación, este enfoque representa un gran beneficio en un procedimiento comercial, ya que ahorra cantidades significativas de tiempo y costes. En un segundo aspecto, la presente invención proporciona un procedimiento para fabricar bromuro de tiotropio con una alta pureza, igual a o mayor de un 99,5 %.
- El documento WO2007/0225314 describe tres formas cristalinas diferentes de bromuro de tiotropio que se pueden preparar mediante cristalización del producto a partir de metanol y acetona. De acuerdo con la solicitud, se puede obtener la forma 1 mediante cristalización del producto a partir de una mezcla de metanol y acetona con una proporción de 1/1 (vol/vol), se puede obtener la forma 2 mediante cristalización a partir de una mezcla de metanol y acetona con una proporción que oscila desde 1/1 (vol/vol) a 1/3 y se puede obtener la forma 3 mediante cristalización a partir de una mezcla de metanol y acetona con una proporción de 3/1 (vol/vol).
- De manera sorprendente, se ha encontrado que el procedimiento de la presente invención proporciona bromuro de tiotropio en una forma cristalina única y pura. El procedimiento de la presente invención engloba una cristalización de bromuro de tiotropio a partir de mezclas de metanol y acetona con diferentes proporciones, en el que se obtiene una forma cristalina única, independientemente de la proporción de metanol y acetona empleados en la cristalización. Al llevar a cabo la cristalización de bromuro de tiotropio en mezclas de metanol y acetona con una proporción de metanol más alta que de acetona, por ejemplo, metanol y acetona 3/1 (vol/vol), o una proporción de acetona más alta que de metanol, por ejemplo, metanol y acetona 1/3 (vol/vol) o incluso con la misma proporción de metanol y acetona, el procedimiento de la presente invención proporciona de manera consistente una forma cristalina anhidra única y pura. De ahí que en un tercer aspecto la presente invención proporcione un procedimiento para obtener de manera consistente una forma cristalina anhidra única pura de bromuro de tiotropio.
- Finalmente, un cuarto aspecto de la presente invención es el desarrollo de un procedimiento de micronización adecuado para obtener bromuro de tiotropio con un tamaño de partícula adecuado para su inhalación, a la vez que se mantiene su forma polimórfica.
- La molienda de chorro es el procedimiento empleado con más frecuencia para la micronización de productos de inhalación. El documento US2010/0215590 describe un procedimiento para la producción de bromuro de tiotropio micronizado virtualmente anhidro que comprende el uso de tiotropio monohidratado como materia prima. El procedimiento descrito se efectúa usando un molino de chorro con gas que se conoce como procedimiento de reducción de tamaño-energía alta que descompone cristales de sustancia activa, energía superficial de impacto y forma de cristal. El material producido con frecuencia contiene cantidades significativas de material amorfo, que pueden influir tanto en la estabilidad del producto acabado como en la formulación. De manera sorprendente, la invención actual usa un procedimiento de molienda que mantiene la forma polimórfica del bromuro de tiotropio y

permite controlar el tamaño de partícula.

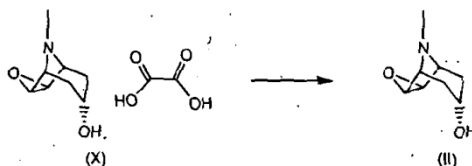
**Descripción detallada de la invención**

De acuerdo con un primer modo de realización de la presente invención, se proporciona un procedimiento para preparar bromuro de tiotropio que comprende:

- 5 i) hacer reaccionar oxalato de escopina con dietilamina en un disolvente inerte para formar escopina;
- ii) hacer reaccionar escopina y di-(2-ditienil)glicolato de metilo (MDTG) en presencia de una base inorgánica y en un disolvente inerte para formar N-demetiltiotropio;
- iii) hacer reaccionar N-demetiltiotropio con bromometano en un disolvente inerte para formar bromuro de tiotropio;
- 10 iv) cristalizar bromuro de tiotropio en una mezcla de metanol y acetona, y opcionalmente a continuación,
- v) micronizar el bromuro de tiotropio formado así.

El procedimiento para la fabricación de bromuro de tiotropio comprende preferentemente las siguientes etapas:

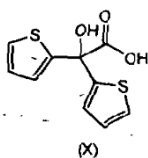
- i) hacer reaccionar oxalato de escopina (X) con dietilamina en un disolvente inerte, preferentemente a una temperatura entre aproximadamente 30 °C a aproximadamente 45 °C, para formar escopina (II),



- 15 y preferentemente a continuación retirar cualquier sal de oxalato de dietilamonio formada así de la mezcla de reacción, preferentemente mediante filtración, y realizar un intercambio de disolvente;

- ii) hacer reaccionar escopina y MDTG en presencia de una base inorgánica adecuada, tal como carbonato de potasio, en un disolvente inerte, preferentemente a una temperatura entre aproximadamente 80 °C y aproximadamente 110 °C, para formar N-demetiltiotropio, y preferentemente a continuación retirar cualquier sal inorgánica presente en la mezcla de reacción, preferentemente mediante filtración;

- iii) tratar preferentemente la mezcla de reacción que contiene N-demetiltiotropio con agua o salmuera (para retirar el subproducto principal de la reacción de transesterificación 2-hidroxi-2,2-di(tiofen-2-il)acético (X), designado DTG en el presente documento),



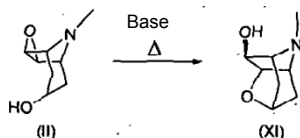
- 25 concentrar la solución resultante para cristalizar el N-demetiltiotropio presente de la solución; y a continuación aislar, preferentemente mediante filtración y secado, N-demetiltiotropio con una pureza mayor de un 99,0 % mediante HPLC;

- iv) hacer reaccionar N-demetiltiotropio con bromometano en un disolvente inerte, preferentemente a una temperatura entre aproximadamente 0 °C y aproximadamente 25 °C para formar bromuro de tiotropio (en el que al menos parte del producto deseado precipita de la mezcla de reacción), y preferentemente a continuación añadir opcionalmente un antidisolvente adecuado (para efectuar la precipitación adicional), suspender adicionalmente el bromuro de tiotropio formado así en una mezcla de un disolvente inerte adecuado y un antidisolvente adecuado, y aislar el producto formado así, preferentemente mediante filtración y secado, con una pureza igual a o mayor de un 99,5 % mediante HPLC;

- v) cristalizar el bromuro de tiotropio en una mezcla de metanol y acetona para obtener el producto con una pureza mayor de un 99,5 % mediante HPLC y en una forma cristalina anhidra única; y opcionalmente a continuación micronizar el bromuro de tiotropio formado así.

En un modo de realización preferente, el disolvente de la etapa i) para la reacción de dietilamina con oxalato de escopina está seleccionado del grupo que consiste en hidrocarburos halogenados, tales como diclorometano, y cetonas, tales como acetona. Preferentemente, el disolvente es acetona. En un modo de realización más preferente, la reacción se lleva a cabo a temperatura entre aproximadamente 40 °C y aproximadamente 45 °C, puesto que

temperaturas más altas de aproximadamente 45 °C promueven la isomerización de escopina en escopolina (XI).



5 En otro modo de realización preferente, el disolvente de la etapa ii) para la reacción de transesterificación está seleccionado del grupo que consiste en mezclas de hidrocarburos, tales como n-heptano, y amidas, tales como dimetilformamida. Preferentemente, el disolvente es una mezcla de n-heptano con dimetilformamida, más preferentemente en una proporción de 10 vol de n-heptano y 1 vol de dimetilformamida.

En otro modo de realización preferente, la base inorgánica de la etapa ii) está seleccionada del grupo que consiste en carbonato de potasio anhidro, carbonato de cesio anhidro y terc-butóxido de potasio. Preferentemente, la base inorgánica es carbonato de potasio anhidro.

10 En otro modo de realización preferente, la reacción de transesterificación se lleva a cabo a una temperatura entre 85 °C y 100 °C, más preferentemente a temperaturas entre aproximadamente 90 °C y aproximadamente 95 °C. A temperaturas más altas de aproximadamente 110 °C, se forman cantidades significativas de subproducto DTG y a temperaturas más bajas de aproximadamente 85 °C la reacción es lenta.

15 Tras completar la reacción de la etapa ii), se retiran las sales inorgánicas mediante filtración y la solución orgánica filtrada (que contiene N-demiltiotropio) se lava con salmuera, o con agua, para retirar el subproducto principal de la reacción de transesterificación, DTG. La solución orgánica obtenida después de los lavados con agua (o salmuera) contiene al menos un 90 % de N-demiltiotropio mediante HPLC. En otro modo de realización, la presente invención proporciona un procedimiento para la purificación de la mezcla de reacción de transesterificación que comprende purgar el subproducto DTG con agua o salmuera para producir una solución que contiene al menos un 90 %  
20 mediante HPLC de N-demiltiotropio. La solución orgánica obtenida después de los lavados con agua (o salmuera) se trata con carbón activado para eliminar el color y luego se concentra a presión reducida para cristalizar el producto.

25 En otro modo de realización preferente, se puede llevar a cabo la reacción de metilación de la etapa iv) en un disolvente seleccionado del grupo que consiste en amidas, tales como dimetilformamida, éteres cíclicos, tales como tetrahidrofurano o 2-metiltetrahidrofurano, nitrilos, tales como acetonitrilo, mezclas de acetona con tetrahidrofurano y de acetato de etilo con tetrahidrofurano. Preferentemente, el disolvente es dimetilformamida. En un modo de realización más preferente, se lleva a cabo la reacción de metilación a una primera temperatura de entre aproximadamente 0 °C y aproximadamente 5 °C (preferentemente durante un periodo de tiempo de entre aproximadamente 8 a aproximadamente 15 horas), seguida de una segunda temperatura de entre aproximadamente 10 °C y aproximadamente 15 °C (preferentemente durante un periodo de tiempo de hasta aproximadamente 5 horas, por ejemplo, 1, 2, 3, 4 o 5 horas), seguida de una tercera temperatura entre aproximadamente 20 y aproximadamente 25 °C (preferentemente durante un periodo de tiempo de hasta aproximadamente 5 horas, por ejemplo, 1, 2, 3, 4 o 5 horas). Siguiendo este gradiente de temperatura es posible consumir el material de partida N-demiltiotropio hasta niveles iguales a o más bajos de un 1,0 % y, por consiguiente, obtener bromuro de tiotropio con un contenido residual de N-demiltiotropio por debajo de un 0,2 %. Parte del producto precipita durante la reacción de metilación y, cuando la reacción se completa, se añade 2-metiltetrahidrofurano a la mezcla de reacción como antidisolvente para precipitar más producto. La adición de un antidisolvente permite obtener bromuro de tiotropio en bruto en rendimientos de hasta un 91 % (% del teórico). La pureza del producto obtenido siguiendo el procedimiento descrito anteriormente es igual a o mayor de un 99,4 % mediante HPLC. Por lo tanto, en otro modo de  
35 realización, la presente invención proporciona un procedimiento para preparar bromuro de tiotropio en bruto con una pureza igual a o mayor de un 99,4 % mediante HPLC.

40 El bromuro de tiotropio en bruto obtenido de acuerdo con el procedimiento presentado anteriormente se cristaliza a partir de una mezcla de metanol y acetona. Preferentemente, el material se disuelve en metanol a una temperatura entre aproximadamente 45 °C y aproximadamente 60 °C, y se añade acetona a la solución mientras se mantiene la temperatura de la solución entre aproximadamente 45 °C y aproximadamente 60 °C. Preferentemente, la solución resultante se enfría a una temperatura entre aproximadamente -10 °C y aproximadamente 0 °C y la suspensión resultante se agita a una temperatura entre aproximadamente -10 °C y aproximadamente 0 °C durante un periodo de aproximadamente 2 horas. El producto deseado precipita durante el enfriamiento de la mezcla. Preferentemente, el bromuro de tiotropio se filtra, se lava con acetona y se seca a presión reducida, preferentemente a vacío. El producto  
45 seco tiene una pureza mayor de un 99,5 % mediante HPLC y presenta una forma cristalina anhidra única. El difractograma de difracción de rayos X en polvo (XRPD), el termograma de calorimetría diferencial de barrido (DSC) y el termograma de análisis termogravimétrico (TGA) se presentan en las **figuras 1, 2 y 3**, respectivamente.

50 En otro modo de realización preferente, el bromuro de tiotropio húmedo obtenido a partir de la cristalización con metanol/acetona se seca a vacío, en primer lugar a una temperatura entre aproximadamente 45 y aproximadamente 55 °C y en segundo lugar a una temperatura entre aproximadamente 100 °C y aproximadamente 125 °C. Este

gradiente de temperatura evita la descomposición del bromuro de tiotropio durante el secado. Cuando el bromuro de tiotropio se seca directamente a una temperatura entre aproximadamente 100 °C y aproximadamente 125 °C, se produce la descomposición en N-demetil tiotropio en pequeña extensión durante el secado; por ejemplo, se secó durante la noche un producto húmedo con una pureza de un 99,91 % mediante HPLC y sin N-demetil tiotropio residual detectado mediante HPLC (un 0,00 % mediante HPLC) a 111 °C a presión reducida. El material obtenido después del secado fue un 99,87 % puro y el contenido de N-demetil tiotropio fue de un 0,07 % (mediante HPLC); se secó durante la noche otro producto húmedo con una pureza de un 99,59 % y que tenía un contenido residual de N-demetil tiotropio de un 0,09 % (mediante HPLC) a 111 °C a presión reducida y la pureza del material secado disminuyó a un 99,43 % y el contenido de N-demetil tiotropio se incrementó a un 0,25 %.

Se requieren típicamente temperaturas más altas de aproximadamente 90 °C, a presión reducida, para obtener la forma cristalina anhidra mencionada anteriormente de bromuro de tiotropio. El material húmedo obtenido a partir de la etapa de cristalización es un solvato de metanol y la conversión del solvato de metanol en la forma cristalina anhidra tiene lugar a temperaturas más altas de aproximadamente 90 °C, a presión reducida. Se secó a vacío el bromuro de tiotropio húmedo en forma de solvato de metanol (figura 4) a 90 °C durante 9 horas; el difractograma de XRPD del producto presenta una mezcla de solvato de metanol con forma cristalina anhidra (**figura 5**).

En otro modo de realización preferente, se lleva a cabo la cristalización de bromuro de tiotropio en bruto disolviendo el producto en una mezcla de etanol y acetona a una temperatura entre aproximadamente 45 °C y aproximadamente 60 °C, enfriando la solución resultante a una temperatura entre aproximadamente -10 °C y aproximadamente 0 °C, agitando la suspensión a una temperatura entre aproximadamente -10 °C y aproximadamente 0 °C durante aproximadamente 2 horas. A continuación, el producto resultante se aísla y seca a una primera temperatura de entre aproximadamente 45 y aproximadamente 55 °C y seguida de una segunda temperatura de entre aproximadamente 100 °C y aproximadamente 125 °C. En todavía otro modo de realización, la cristalización de bromuro de tiotropio en bruto se lleva a cabo: (i) disolviendo el producto en metanol a temperatura ambiente, (ii) concentrando a vacío la solución resultante hasta un volumen final (por ejemplo, 6 vol), (iii) añadiendo acetona mientras se mantiene la temperatura entre 35 °C y 60 °C, (iv) enfriando la solución resultante a una temperatura de entre aproximadamente 0 °C y aproximadamente -5 °C, (v) agitando la suspensión a una temperatura de entre aproximadamente 0 °C y aproximadamente -5 °C durante aproximadamente 2 horas, y (vi) secando a vacío, a una primera temperatura de entre aproximadamente 45 y aproximadamente 55 °C y a continuación a una segunda temperatura de entre aproximadamente 100 °C y aproximadamente 125 °C.

En otro modo de realización preferente, se obtiene la misma forma cristalina anhidra, independientemente de la proporción de metanol y acetona que se usan en la cristalización de bromuro de tiotropio. Por ejemplo, se cristalizó bromuro de tiotropio de acuerdo con el procedimiento descrito en el presente documento y a partir de mezclas de metanol con las siguientes proporciones: metanol/acetona (1:1), metanol/acetona (1:3), metanol/acetona (1:6), metanol/acetona (3:1) y metanol/acetona (6:1). Los difractogramas de XRPD de los productos (bromuro de tiotropio) obtenidos se presentan en las **figuras 6-10**.

El bromuro de tiotropio obtenido a partir de la cristalización con metanol/acetona de la presente invención se microniza preferentemente para obtener material con un tamaño de partícula adecuado para su inhalación. En otro modo de realización preferente, la presente invención proporciona un procedimiento de micronización para adaptar el tamaño de partícula a la vez que se mantiene la forma polimórfica del bromuro de tiotropio. El procedimiento de micronización comprende preferentemente moler en húmedo bromuro de tiotropio usando un microfluidizador para inducir la cavitación a alta presión. Típicamente, el microfluidizador comprende al menos una bomba de alta presión para impulsar una suspensión de bromuro de tiotropio en un antisolvente a través de una boquilla o canal que da como resultado un incremento de presión a medida que la suspensión atraviesa la entrada y una disminución de presión a medida que la suspensión abandona el canal/los orificios mencionados anteriormente. Esta disminución de presión da como resultado una disminución de presión suficiente para provocar la vaporización y, de esta manera, la cavitación en la corriente de fluido, que da lugar a la tensión de cavitación y la reducción de partículas. Preferentemente, la presión se incrementa hasta 2000 bar seguido de una caída de presión. Las colisiones partícula-partícula y la tensión de cizalladura en el orificio/los canales también promueven la molienda del producto; sin embargo, el mecanismo y la contribución de todos estos mecanismos no han sido aclarados en la técnica. Es conocido para un experto en la técnica que los efectos anteriores se puedan controlar con el control de las presiones, diseño de la cámara/el orificio y el número de pasos. En un modo de realización preferente, la cavitación y/o colisión partícula-partícula y/o tensión de cizalladura se promueve mediante el paso de la suspensión a través de pequeños canales caracterizados por una geometría seleccionada del grupo que consiste en: (i) una geometría de una única o múltiples ranuras de tipo "Z" y/o (ii) una geometría de una única o múltiples ranuras de tipo "Y". Los ejemplos de antisolventes adecuados para su uso en el procedimiento de micronización de la presente invención incluyen hidrocarburos, tales como heptano, o acetato de etilo, o acetona, o una mezcla de dos o más de dichos disolventes.

Después de la micronización en las condiciones descritas anteriormente, el producto se aísla preferentemente alimentando la suspensión a un secador por pulverización, en el que la temperatura de secado está preferentemente por encima de aproximadamente 90 °C. De manera alternativa, el producto también se puede aislar mediante filtración de la suspensión con el material micronizado seguido de secado a vacío del producto filtrado, en un horno, a una temperatura de entre aproximadamente 100 °C y aproximadamente 125 °C.

Se proporcionan los siguientes ejemplos para ilustrar el procedimiento reivindicado por la presente invención y no se pretende que sean interpretados como limitaciones de la presente invención.

#### Ejemplo 1: preparación de N-demetiliotropio

5 Se añadió oxalato de escopina (47 g; 0,19 mol) a dietilamina (188 ml; 1,85 mol) seguido de acetona (588 ml). Se calentó la mezcla a una temperatura entre 40 °C y 45 °C, se agitó a 40 °C - 45 °C durante 1 hora, se enfrió a 20 °C - 25 °C y se filtró. Se añadió acetona (588 ml) a las sales filtradas, se calentó la suspensión a 40 °C - 45 °C, se agitó a 40 °C - 45 °C durante 1 hora, se enfrió a 20 °C - 25 °C y se filtró. La solución filtrada de acetona se combinó con la solución de dietilamina /acetona filtrada. Se añadió acetona (588 ml) a las sales filtradas, se calentó la mezcla a 40 °C - 45 °C, se agitó a 40 °C - 45 °C durante 1 hora, se enfrió a 20 °C - 25 °C, se filtró y las sales se lavaron con acetona (188 ml). La solución y el lavado se combinaron con las soluciones combinadas previamente. Se añadió dimetilformamida (30 ml) a la solución resultante y la mezcla se concentró a vacío a una temperatura por debajo de 45 °C hasta un volumen final de 53 ml. Se añadió MDTG (53,11 g; 0,21 mol) y se agitó la mezcla durante más de 5 minutos. Entonces, se añadió n-heptano (296 ml) seguido de Zeolum 4A (23,5 g) y se agitó la mezcla durante 2 horas a temperatura ambiente. Se filtró el zeolum y se lavó con n-heptano/DMF (30 ml; 3 ml). Se añadió carbonato de potasio anhidro (26,46 g; 0,19 mol) y la mezcla se calentó a una temperatura entre 90 °C y 95 °C en atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a 90 °C - 95 °C en atmósfera de nitrógeno hasta que se consideró completa la reacción. El contenido de MDTG en la mezcla de reacción fue de un 3,74 % mediante HPLC. Se enfrió la mezcla de reacción a 80 °C, se añadió 2-metiltetrahidrofurano (876 ml), se enfrió la mezcla a 20 °C - 25 °C, se filtró y las sales se lavaron con 2-metiltetrahidrofurano (36 ml): El lavado se combinó con la solución principal, y se lavó la solución combinada con salmuera (423 ml) hasta que el contenido de DTG en la solución orgánica fue de un 0,68 %. El contenido de N-demetiliotropio en la solución orgánica fue de un 90,58 % mediante HPLC. Se trató la solución orgánica con carbón activado, el carbón activado se filtró, se lavó con 2-metiltetrahidrofurano y el lavado se combinó con la solución principal. Se concentró a vacío la solución combinada a una temperatura igual a o menor más baja de 45 °C hasta un volumen final de 71 ml. Se enfrió la suspensión a -20 °C - (-15 °C), se agitó a -20 °C - (-15 °C) durante 12 horas, el producto se filtró, se lavó con isopropanol (94 ml) enfriado previamente a 0 °C - 5 °C y se secó. Se obtuvo N-demetiliotropio (20,24 g) con una pureza de un 99,36 % mediante HPLC.

#### Ejemplo 2: preparación de bromuro de tiotropio en bruto

30 Se disolvió N-demetiliotropio (66 g; 0,17 mol) en dimetilformamida (330 ml) y se enfrió la solución a una temperatura entre 0 °C y 5 °C. Se añadió una solución de bromometano en 2-metiltetrahidrofurano (132 ml; 0,72 mol) y la mezcla de reacción se agitó durante la noche a 0 °C - 5 °C. El contenido de N-demetiliotropio en la mezcla de reacción fue de un 3,6 % mediante HPLC. Entonces, se calentó la mezcla de reacción a una temperatura entre 10 °C y 15 °C y se agitó en este intervalo de temperaturas durante 2 horas. El contenido de N-demetiliotropio en la mezcla de reacción disminuyó a un 1,7 %. Se calentó la mezcla de reacción a una temperatura entre 25 °C y 30 °C y se agitó en ese intervalo de temperaturas durante 1 hora. El contenido de N-demetiliotropio en la mezcla de reacción disminuyó a un 1,0 % mediante HPLC. Se añadió 2-metiltetrahidrofurano (594 ml) a la mezcla de reacción enfriada previamente a 0 °C - 5 °C, se agitó la suspensión durante 1 hora mientras se mantenía la temperatura entre 0 °C y 5 °C, el producto se filtró y lavó con 2-metiltetrahidrofurano (297 ml) enfriado previamente a una temperatura entre 0 °C y 5 °C. La pureza del producto húmedo fue de un 99,48 % y el contenido de N-demetiliotropio fue de un 0,33 % (mediante HPLC). El producto húmedo se resuspendió en dimetilformamida (297 ml) durante 1 hora, se filtró, se lavó con 2-metiltetrahidrofurano (297 ml) enfriado previamente a 0 °C - 5 °C y se secó. Se obtuvo bromuro de tiotropio en bruto (80,4 g; un 97,3 % del rendimiento teórico) con una pureza de un 99,77 % y con un contenido residual de N-demetiliotropio de un 0,16 % (mediante HPLC).

#### Ejemplo 3: recristalización de bromuro de tiotropio en bruto

45 Se disolvió bromuro de tiotropio en bruto (79 g) en metanol (3555 ml) a temperatura de reflujo. Se filtró la solución y el filtro se lavó con metanol. Se concentró a vacío la solución filtrada hasta un volumen final de 474 ml. Se añadió acetona (79 ml) mientras se mantenía la mezcla a una temperatura entre 35 °C y 45 °C. Se enfrió la mezcla a una temperatura entre 0 °C y -5 °C y se agitó a 0 °C - (-5 °C) durante 2 horas. El producto se filtró y se lavó con acetona (63 ml) enfriada previamente a una temperatura entre -5 °C y 0 °C. Se secó a vacío el producto húmedo a 50 °C durante la noche y después se secó a vacío a 111 °C durante 8 horas. Se obtuvo bromuro de tiotropio cristalino anhidro (62,91 g) que presentaba un difractograma de XRPD que coincidía con el presentado en la figura 1 y con una pureza de un 99,87 % mediante HPLC. El contenido de N-demetiliotropio en el producto obtenido fue de un 0,03 % mediante HPLC.

#### Ejemplo 4: micronización de bromuro de tiotropio

55 Se suspendió bromuro de tiotropio (9 g) en acetato de etilo (89,7 g) y se agitó hasta que se obtuvo una suspensión uniforme y luego se alimentó la suspensión a un equipo de cavitación de alta presión a escala de laboratorio que funcionaba a una presión de 5 kPsi (345 bar) durante 16 ciclos. Después de la etapa de cavitación, se transfirió la suspensión a un recipiente de retención para usarse en la etapa posterior. Se alimentó la suspensión a un secador por pulverización a escala de laboratorio mientras se agitaba con una velocidad de alimentación de 5 ml/min y una temperatura de secado de 100 °C.



El producto aislado presentó una XRPD idéntica a la del material de partida con una distribución de tamaño de partícula de  $Dv_{10} = 0,71 \mu\text{m}$ ;  $Dv_{50} = 2,82 \mu\text{m}$ ;  $Dv_{90} = 5,22 \mu\text{m}$ ; rango = 1,6, como se representa en la figura 11.

5 Se analizó el bromuro de tiotropio cristalino anhidro micronizado obtenido de acuerdo con la invención mediante difracción de rayos X en polvo. Se registraron los patrones de rayos X en polvo usando el sistema de difracción de rayos X PANalytical X'Pert PRO equipado con una fuente de cobre ( $\text{Cu}/K\alpha=1,54056 \text{ \AA}$ ). La siguiente tabla enumera los picos característicos.

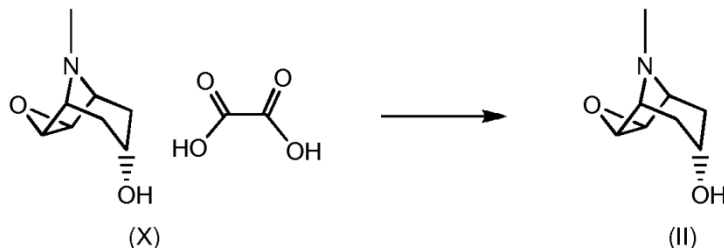
**Tabla 1** - Reflexiones de los rayos X en polvo de bromuro de tiotropio cristalino anhidro micronizado.

<b>2<math>\theta</math> [°]</b>	<b>d [Å]</b>
8,66	10,22
11,59	7,64
12,77	6,93
13,80	6,42
14,83	5,98
15,41	5,75
16,46	5,38
16,68	5,32
17,09	5,19
17,20	5,15
17,52	5,06
18,93	4,69
19,33	4,59
20,03	4,43
20,60	4,31
21,48	4,14
22,04	4,03
22,74	3,91
23,19	3,84
24,05	3,70
24,59	3,62
25,25	3,53
25,54	3,49
25,85	3,45
26,34	3,38
26,80	3,33
27,80	3,21
28,82	3,10
29,21	3,06
30,07	2,97
30,94	2,89
31,28	2,86
31,71	2,82
32,32	2,77
33,12	2,71
33,93	2,64
34,23	2,62

## REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento de preparación de bromuro de tiotropio, que comprende:

i) hacer reaccionar oxalato de escopina (X) con dietilamina en un disolvente inerte para formar escopina (II);

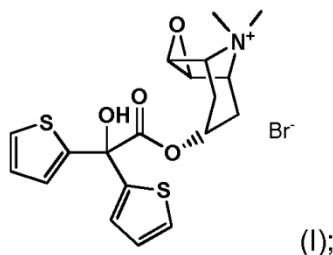


5 y, opcionalmente, retirar mediante filtración la sal de dietilamonio formada mediante la reacción entre oxalato de escopina (X) y dietilamina, e intercambiar el disolvente de reacción;

ii) hacer reaccionar escopina y di-(2-ditienil)glicolato de metilo (MDTG) en presencia de una base inorgánica y en un disolvente inerte para formar N-demetil tiotropio;

10 iii) opcionalmente, retirar mediante filtración las sales inorgánicas formadas durante la reacción de transesterificación entre escopina y MDTG en la etapa ii); lavar la solución que contiene N-demetil tiotropio con agua o salmuera; y concentrar la solución orgánica resultante para cristalizar el producto, y a continuación filtrar y secar el producto para dar N-demetil tiotropio con una pureza mayor de un 99,0 % mediante HPLC;

iv) hacer reaccionar N-demetil tiotropio con bromometano en un disolvente inerte para formar bromuro de tiotropio (I);



15 v) cristalizar bromuro de tiotropio en una mezcla de metanol y acetona, y opcionalmente a continuación, vi) micronizar el bromuro de tiotropio formado así.

2. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, en el que:

20 i) el bromuro de tiotropio formado mediante reacción entre N-demetil tiotropio y bromometano precipita de la mezcla de reacción y, a continuación, más producto es precipitado mediante adición de un antidisolvente, y opcionalmente,

ii) el bromuro de tiotropio formado así se resuspende en una mezcla de un disolvente inerte y antidisolvente; y

iii) el bromuro de tiotropio es filtrado y secado para aislar el producto con una pureza igual a o mayor de un 99,4 % mediante HPLC.

25 3. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1 o la reivindicación 2, **caracterizado porque** el bromuro de tiotropio obtenido a partir de la cristalización de metanol y acetona tiene una pureza mayor de un 99,5 % mediante HPLC y es una forma cristalina anhidra única.

4. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, en el que,

30 i) el disolvente inerte de la etapa i) está seleccionado del grupo que consiste en hidrocarburos halogenados y cetonas, y opcionalmente es diclorometano o acetona; y/o

ii) la reacción de la etapa i) se lleva a cabo a una temperatura de entre 30 °C y 45 °C.

5. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, en el que,

i) el disolvente de la etapa ii) para la reacción de transesterificación está seleccionado del grupo que consiste

en mezclas de hidrocarburos y amidas, y opcionalmente es una mezcla de n-heptano y dimetilformamida; y/o

ii) en el que la base inorgánica en la etapa ii) es carbonato de potasio anhidro, carbonato de cesio anhidro o terc-butóxido de potasio; y/o

5 iii) en el que la reacción de transesterificación de la etapa ii) se lleva a cabo a una temperatura de entre 80 °C y 110 °C.

6. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, en el que:

i) el disolvente para la reacción de metilación de la etapa iv) está seleccionado del grupo que consiste en amidas, éteres cíclicos, nitrilos, y mezclas de acetona con tetrahidrofurano y de acetato de etilo con tetrahidrofurano, y opcionalmente es dimetilformamida; y/o

10 ii) la reacción de metilación de la etapa iv) se lleva a cabo a una temperatura de entre 0 °C y 5 °C, seguida de una temperatura de entre 10 °C y 15 °C, seguida de una temperatura de entre 20 y 25 °C.

15 7. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, en el que la cristalización de bromuro de tiotropio en la etapa v) se lleva a cabo disolviendo el producto en metanol y acetona a una temperatura de entre 45 °C y 60 °C, seguido de enfriamiento a una temperatura de entre 0 °C y -5 °C, seguido de aislamiento mediante filtración y secado del producto.

8. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 7, en el que el bromuro de tiotropio húmedo aislado de la cristalización con metanol/acetona se seca a vacío, a una primera temperatura de entre 45 y 55 °C, seguida de secado a una segunda temperatura de entre 100 °C y 125 °C.

20 9. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 7, en el que la cristalización de bromuro de tiotropio se lleva a cabo (i) disolviendo el producto en metanol a temperatura ambiente; (ii) concentrando la solución de metanol a vacío, (iii) añadiendo acetona mientras se mantiene la temperatura de la solución entre 35 °C y 60 °C, (iv) enfriando la solución a una temperatura de entre 0 °C y -5 °C y (v) aislando el producto mediante filtración y secado.

25 10. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, en el que antes de la micronización de la etapa vi), se suspende bromuro de tiotropio en un disolvente en el que no es soluble, opcionalmente un hidrocarburo, acetato de etilo, acetona o una mezcla de dos o más de dichos disolventes.

11. Un procedimiento de acuerdo con cualquier reivindicación precedente, que comprende adicionalmente la etapa de aislar bromuro de tiotropio en forma de polvo, opcionalmente en el que la etapa de aislamiento comprende la filtración y secado en un horno o secado por pulverización.

30 12. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, en el que la forma cristalina de bromuro de tiotropio obtenida a partir de la cristalización en la etapa v) se mantiene durante la etapa de micronización vi).

13. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 12, en el que la forma cristalina de bromuro de tiotropio es anhidra.

35 14. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 12 o 13, en el que la forma cristalina obtenida a partir de la etapa de micronización vi) se mantiene durante la etapa de aislamiento.

Figura 1: difractograma de XRPD de bromuro de tiotropio cristalizado a partir de metanol/acetona

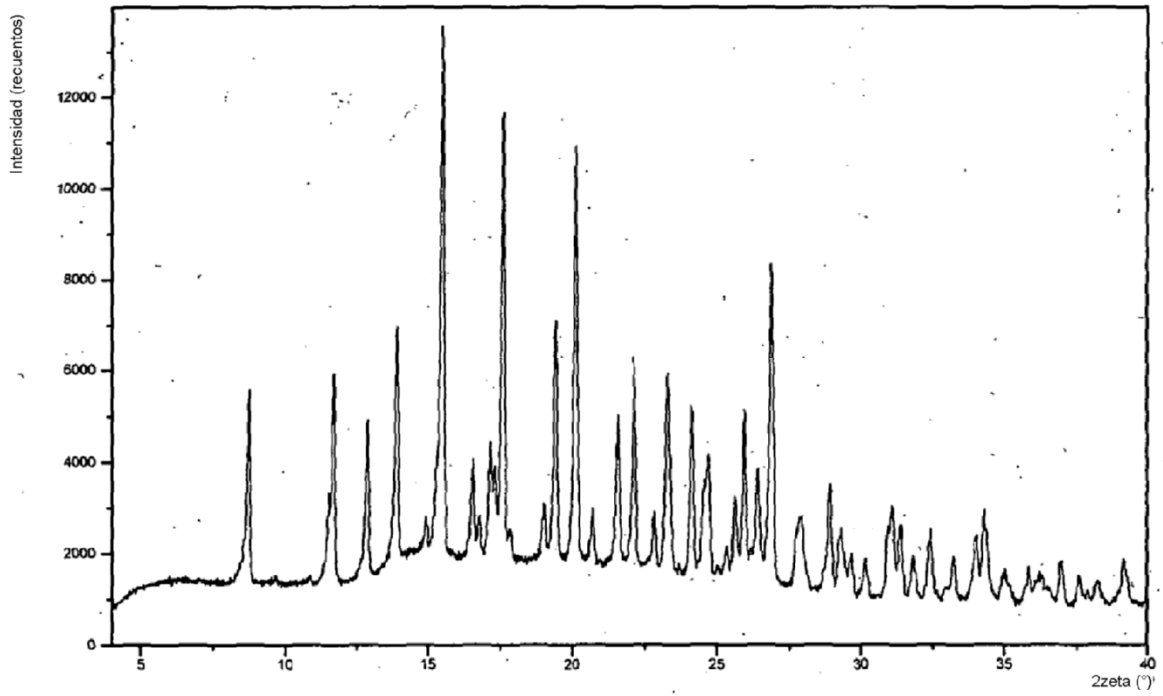


Figura 2: termograma de DSC de bromuro de tiotropio cristalizado a partir de metanol/acetona

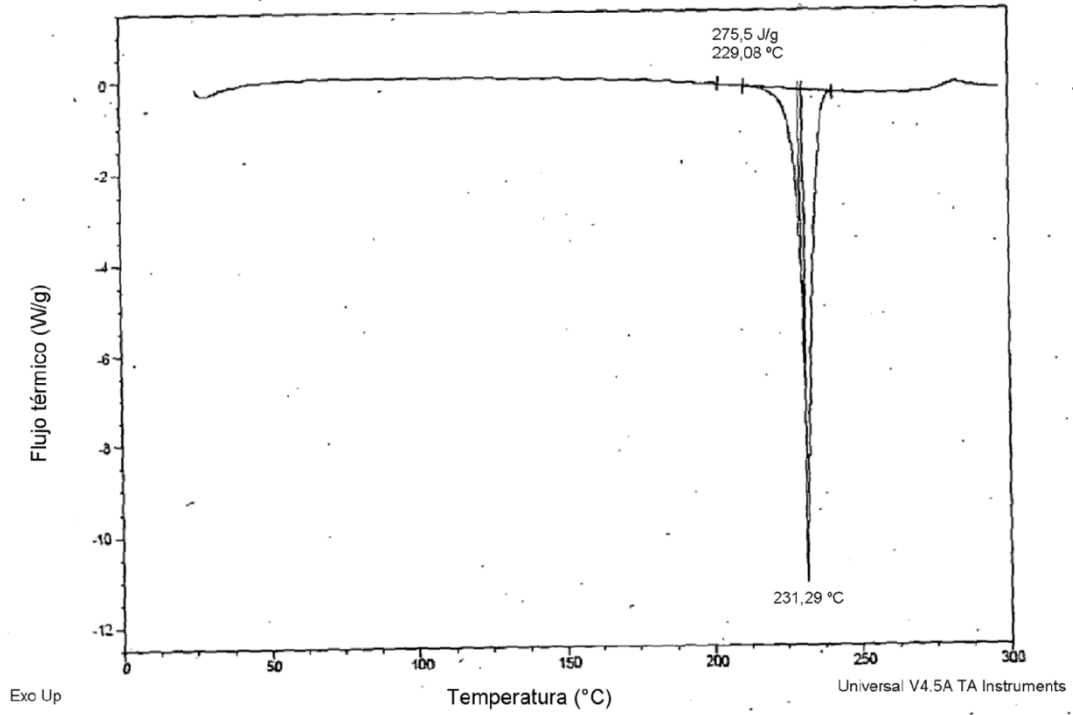


Figura 3: termograma de TGA de bromuro de tiotropio cristalizado a partir de metanol/acetona

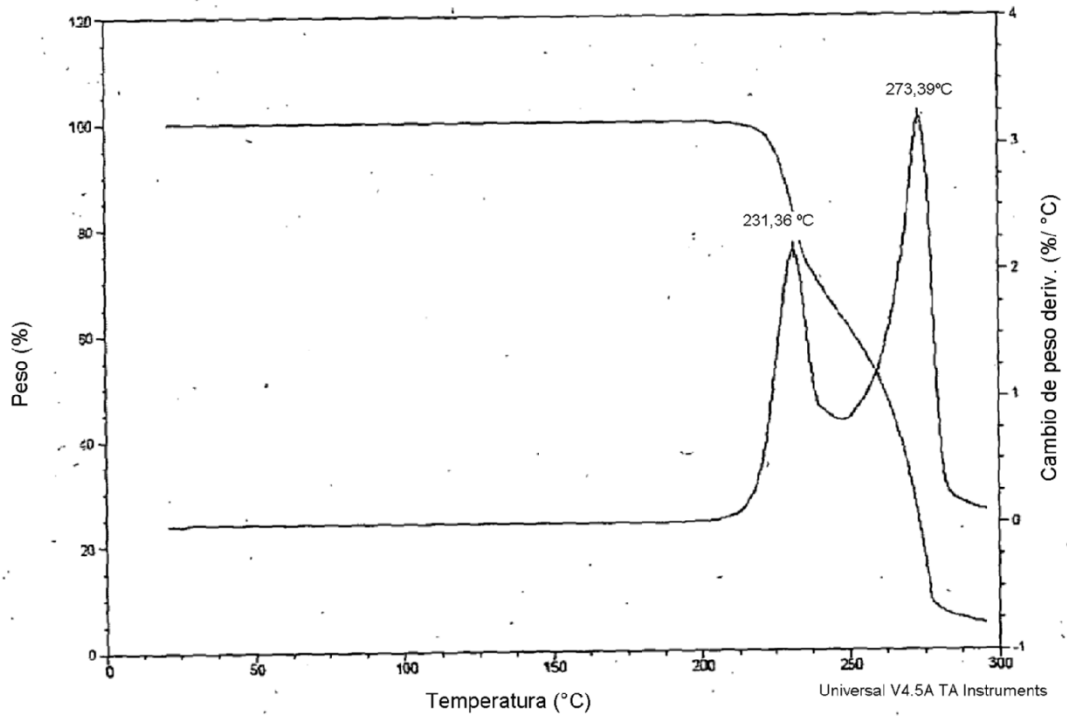


Figura 4: XRPD de bromuro de tiotropio como solvato de metanol

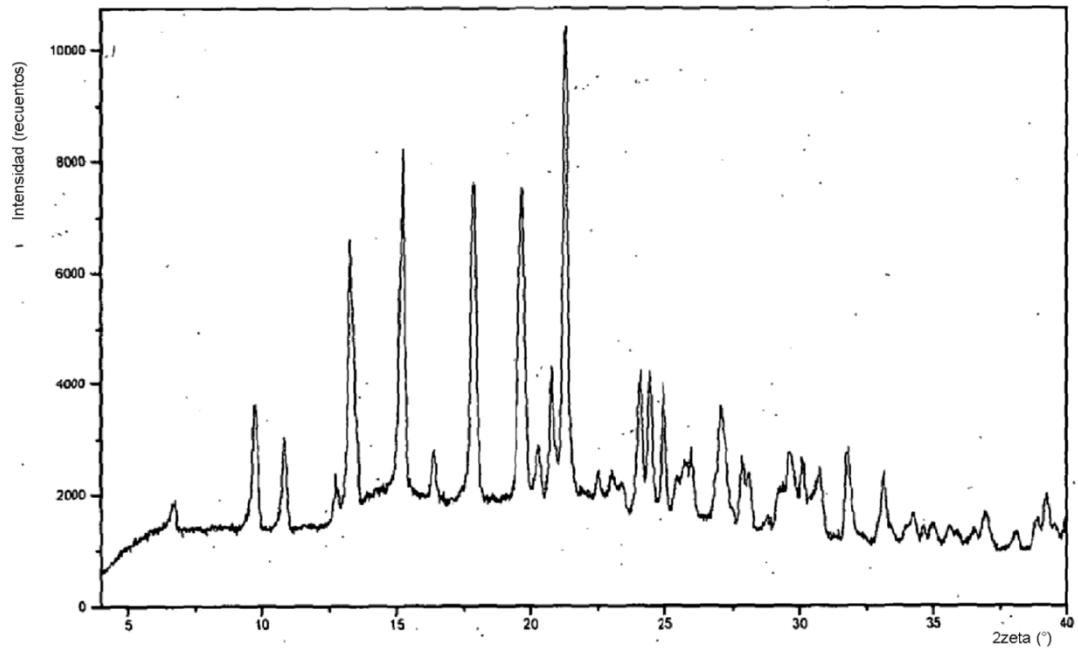


Figura 5: XRPD de bromuro de tiotropio después de secar a vacío a 90 °C durante 9 horas

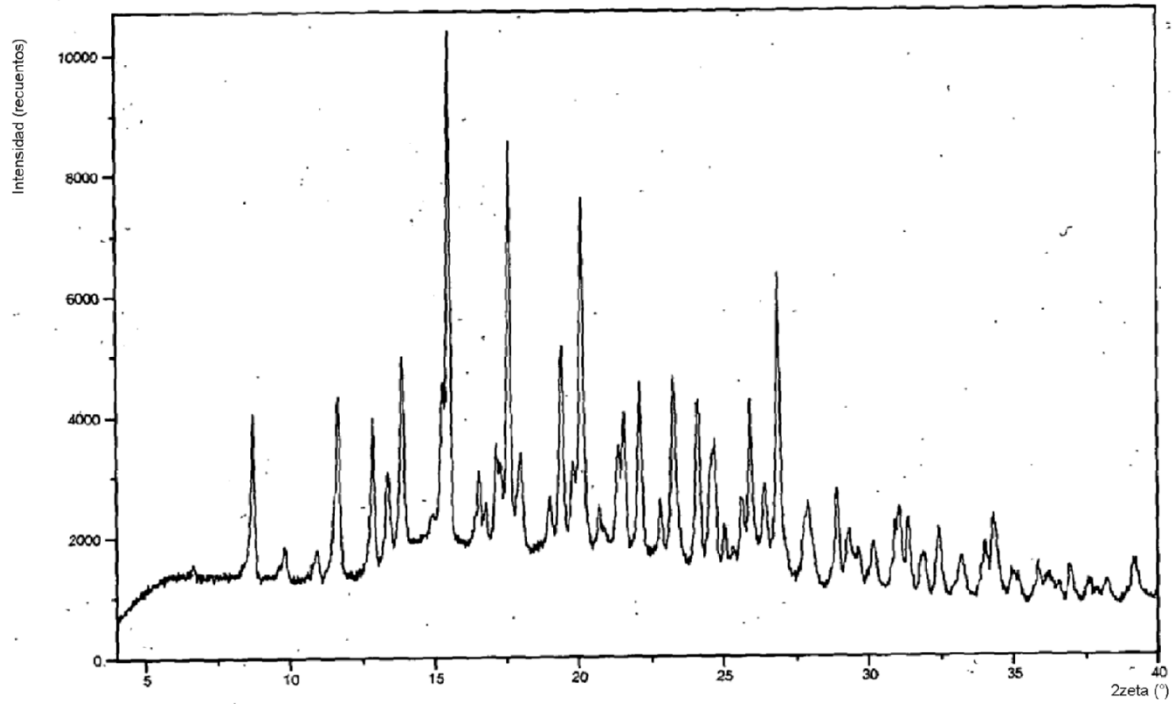




Figura 6: XRPD de bromuro de tiotropio obtenido mediante recristalización con metanol/acetona (1:1)

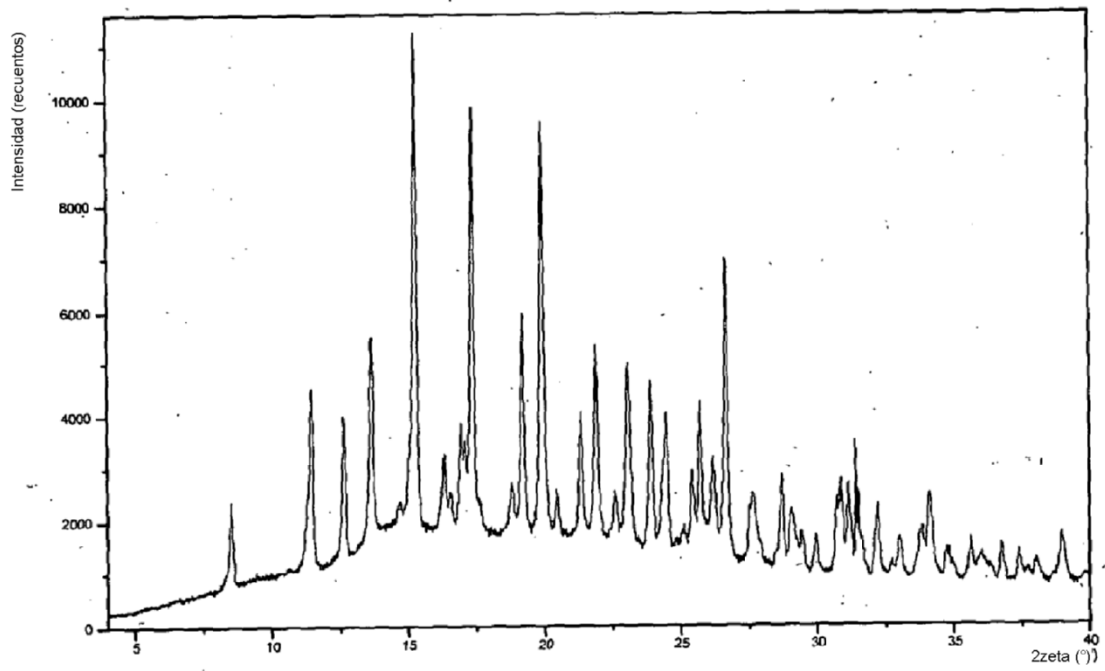


Figura 7: XRPD de bromuro de tiotropio obtenido mediante recristalización con metanol/acetona (1:3)

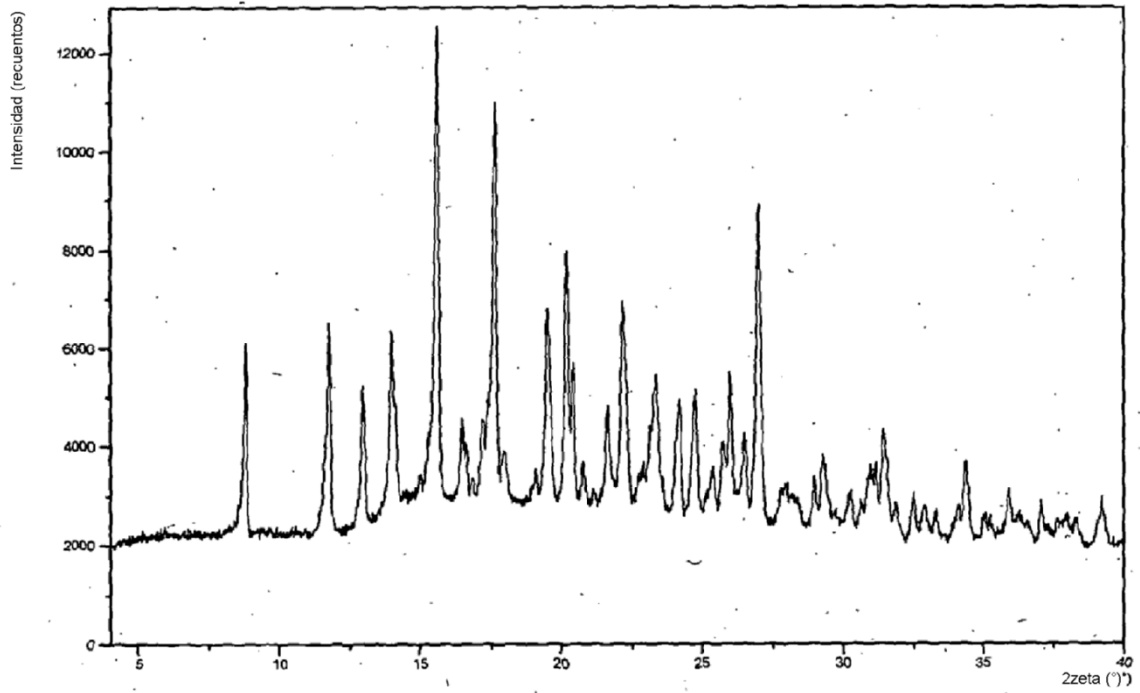


Figura 8: XRPD de bromuro de tiotropio obtenido mediante recristalización con metanol/acetona (1:6)

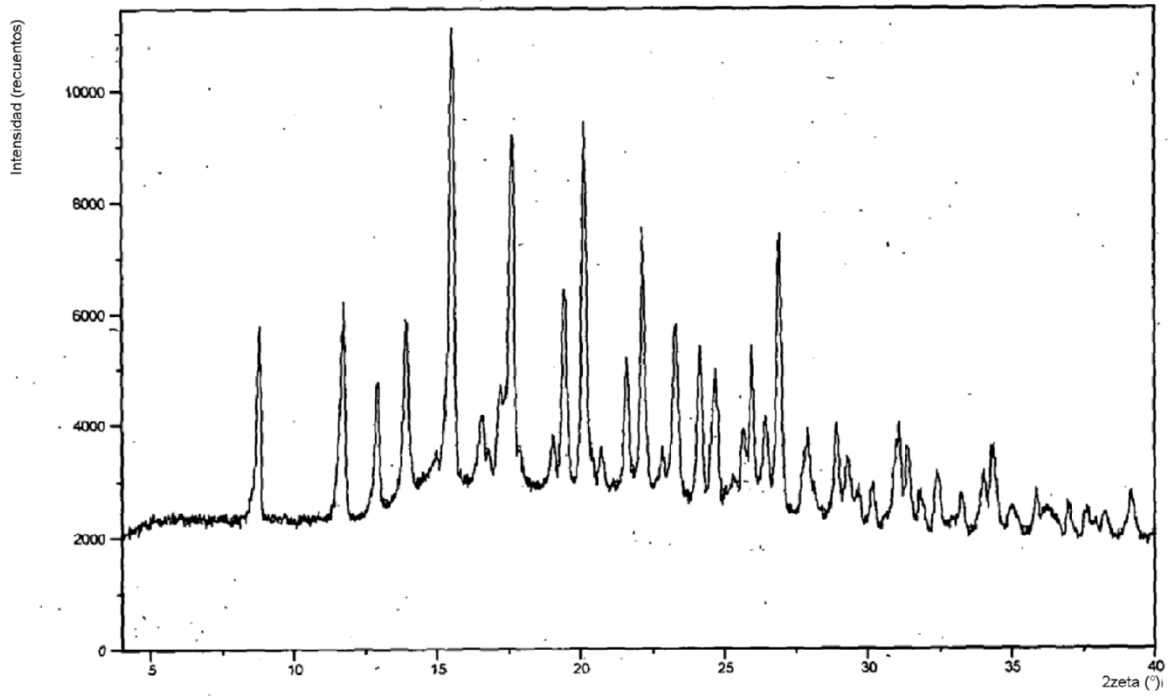


Figura 9: XRPD de bromuro de tiotropio obtenido mediante recristalización con metanol/acetona (3:1)

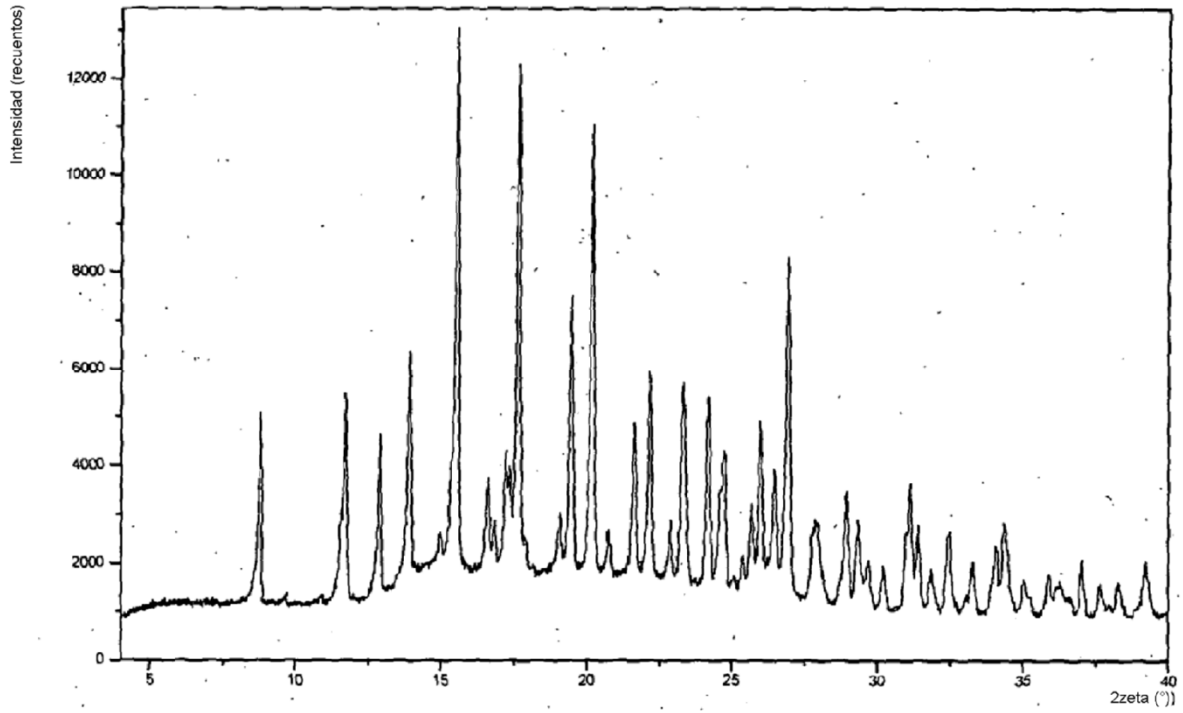


Figura 10: XRPD de bromuro de tiotropio obtenido mediante recristalización con metanol/acetona (6:1)

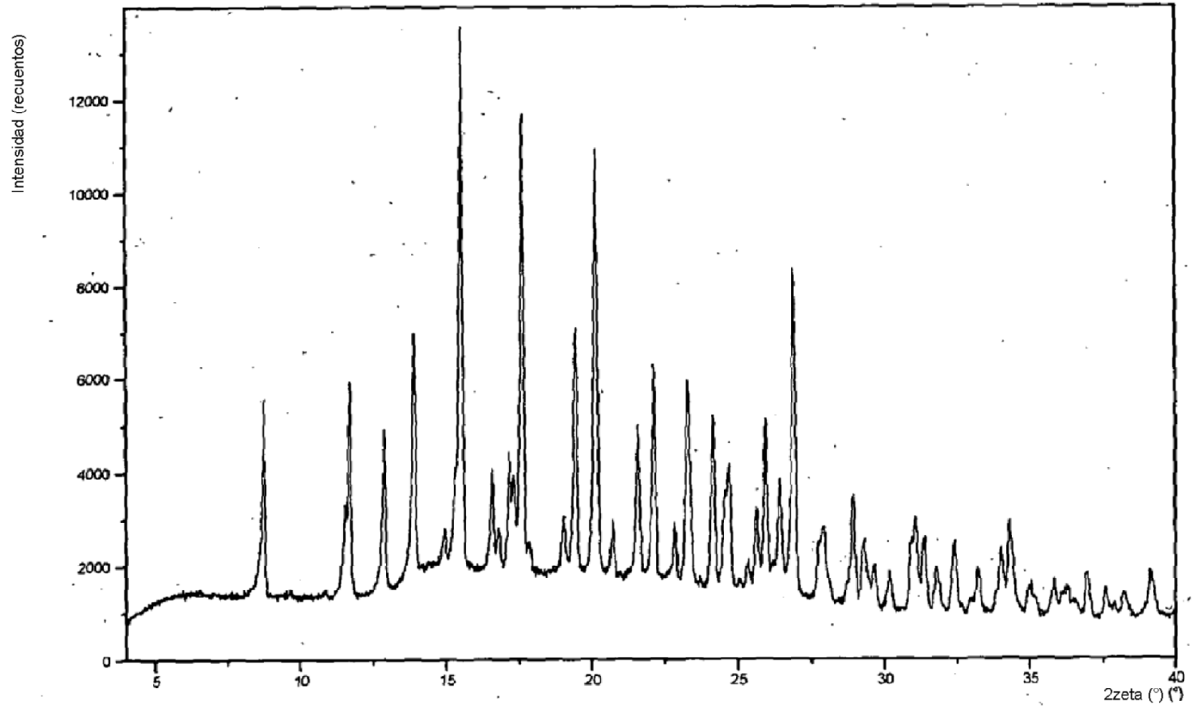


Figura 11: XRPD de bromuro de tiotropio antes y después de la micronización

