

PATENTOVÝ SPIS

(11) Číslo dokumentu:

305 012

(13) Druh dokumentu: **B6**

(51) Int. Cl.:

C07D 451/06 (2006.01)
C07D 451/10 (2006.01)
A61K 31/46 (2006.01)
A61P 11/00 (2006.01)
A61P 11/06 (2006.01)
A61P 11/08 (2006.01)

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(21) Číslo přihlášky: **2012-226**
(22) Přihlášeno: **30.03.2012**
(40) Zveřejněno: **09.10.2013**
(Věstník č. 41/2013)
(47) Uděleno: **11.02.2015**
(24) Oznámení o udělení ve věstníku: **25.03.2015**
(Věstník č. 12/2015)

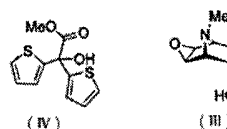
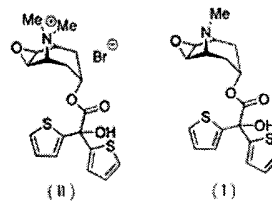
(56) Relevantní dokumenty:

US 2010/0099867; CZ 284 589; EP 1 953 156; CZ 294 958; WO 2008/104955.

(73) Majitel patentu:
Zentiva, k.s., Praha 10 - Dolní Měcholupy, CZ

(72) Původce:
Igor Čerňa, 06716 Výprava, SK
Josef Hájíček, Nehvizdy, CZ

(74) Zástupce:
Rott, Růžička & Guttmann
Patentové, známkové a advokátní kanceláře, Ing.
Jana Fuchsová, Vinohradská 37, 120 00 Praha 2



(54) Název vynálezu:
Způsob přípravy skopinesteru kyseliny di(2-thienyl)glykolové, intermediátu v syntéze tiotropium bromidu

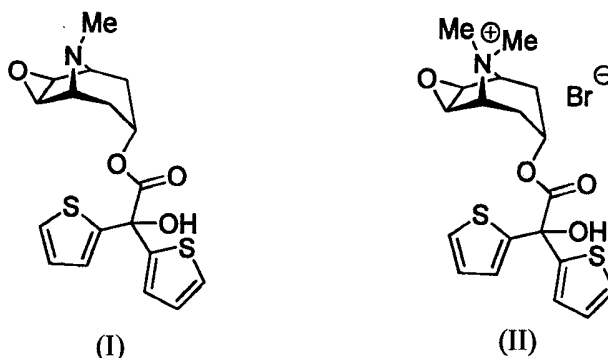
(57) Anotace:
Předložené řešení se týká způsobu přípravy tiotropium bromidu vzorce II, zahrnující následující kroky:
a) přípravu skopinesteru vzorce I transesterifikací methyl-di(2-thienyl)glykolátu vzorce IV se skopinem vzorce III v přítomnosti substechiometrického množství stericky bráněné báze vybrané ze sodné nebo draselné soli terc-butoxidu, terc-pentoxidu, isopropoxidu v inertním rozpouštědle, přičemž se transesterifikace provádí při teplotě 80 až 130 °C a za tlaku v rozmezí 50 kPa až 30 kPa za současného oddestilování vzniklého methanolu;
b) izolaci skopinesteru vzorce I;
c) kvarternizaci skopinesteru vzorce I methylbromidem.

CZ 305012 B6

Způsob přípravy skopinesteru kyseliny di(2-thienyl)glykolové, intermediátu v syntéze tiotropium bromidu

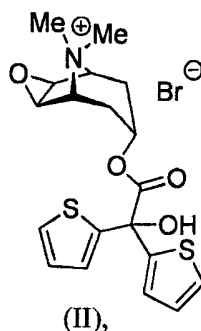
5 Oblast techniky

Vynález se týká nového způsobu přípravy skopinesteru kyseliny di(2-thienyl)glykolové (dále jen skopinesteru) struktury I. Skopinester I je důležitým intermediátem v syntéze tiotropium bromidu, látky chemického názvu (1R,2R,4S,5S,7s)-7-(2-hydroxy-2,2-di(thiofen-2-yl)acetoxy)-9,9-dimethyl-3-oxa-9-azatricyklo[3.3.1.0^{2,4}]nonan-9-ium bromid a struktury II.



Dosavadní stav techniky

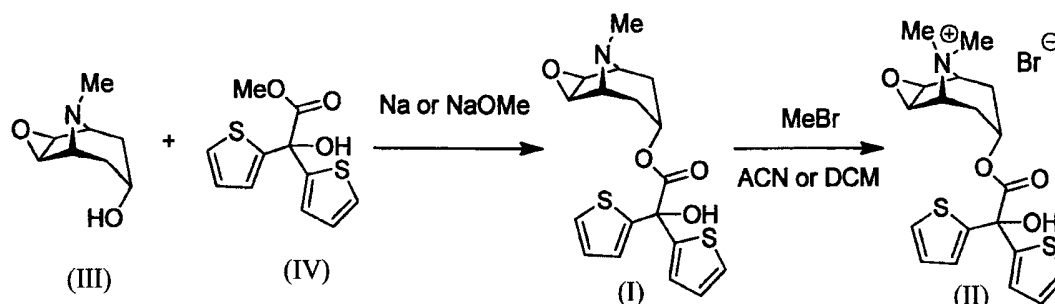
15 Tiotropium bromid II, prvně popsáný v patentu EP 0 418 716, je selektivní, kompetitivní, reverzibilní antagonist cholinergních receptorů s dlouhodobým působením. Na rozdíl od strukturně blízkého ipratropia selektivně blokuje muskarinové receptory M1 a M3, zatímco receptory M2 blokuje krátce. Má významné bronchodilatační účinky. Užívá se zejména k léčbě chronické
20 obstrukční plicní nemoci (CHOPN) a k léčbě astmatu. Terapeutické dávkování účinné látky je v mikrogramech, ve formě prášku, který je aplikován pomocí inhalační pomůcky.



25 S ohledem na nízké terapeutické dávkování účinné látky jsou na farmaceutickou produkci substance a proces její přípravy kladeny vysoké nároky nejen vzhledem na výtěžnosti procesu a jeho ekonomickou a environmentální stránku, ale také nároky na vysokou čistotu výsledné účinné látky.

30 Proces přípravy tiotropium bromidu byl prvně publikován v patentu EP 0 418 716 a je znázorněn ve schématu 1.

Schéma 1



5

Prvním krokem je transesterifikace methyl-di(2-thienyl)glykolátu IV se skopinem III v silně bazickém prostředí. Reakce se provádí v organickém rozpouštědle (toluén, xylen, heptan) nebo s výhodou v tavenině. Jako silná báze se podle patentu použije kovový sodík, hydrid sodný, methoxid sodný, případně ethoxid sodný. Popsaná metoda využívá silně bazické podmínky, množství báze se pohybuje od substechiometrických (0,1 až 0,36 ekvivalentů na mol skopinu) v případě použití kovového sodíku po stechiometrické množství (1,0 ekvivalentu na mol skopinu) při použití methoxidu sodného jako báze. Teplota reakce by neměla přesáhnout 95 °C, reakce se provádí za sníženého tlaku (50 kPa až 4 kPa). Zpracování reakční směsi se provede okyselením a následnou alkalizací kyselé fáze se připraví volná báze, která se extrahuje pomocí dichlormethanu. Krystalizace produktu se provádí z acetonitrilu. Výtěžky syntézy skopinesteru I se pohybují od 45 % až do 70 %.

10

15

Uvedené příklady popisující přípravu skopinesteru využívají tedy drastické podmínky, které by jen stěží našly použití v syntéze v průmyslovém měřítku.

20

Obzvláště pak kombinace použití kovového sodíku a převedení reakce v tavenině za vysokých teplot a sníženého tlaku je vysoce riziková při provedení ve větším měřítku ve farmaceutické výrobě.

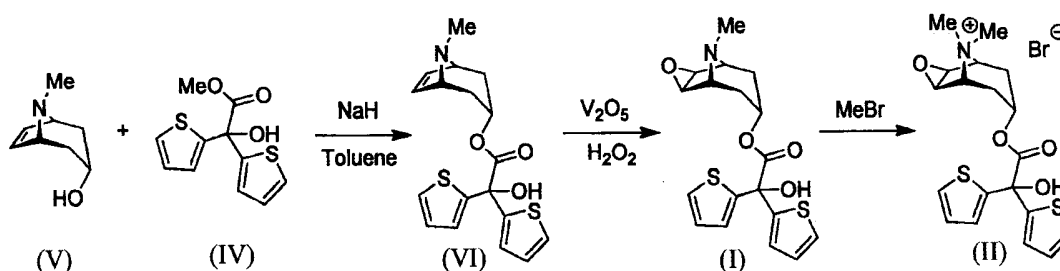
25

Druhým krokem je kvarternizace. Reakce skopinesteru s methylbromidem se provádí v acetonitrilu případně ve směsi rozpouštědel dichlormethan a acetonitril. Následná rekrystalizace byla provedena v blíže nespecifikované směsi methanolu a acetonu a byl získán bílý krystalický produkt s teplotou tání 217 až 218 °C. V patentových příkladech se neuvádí výtěžek kvarternizace s methylbromidem.

30

Alternativní postup syntézy tiotropium bromidu je popsán v patentu US 6 506 900 B1 a je uveden ve schématu 2.

35 Schéma 2



40

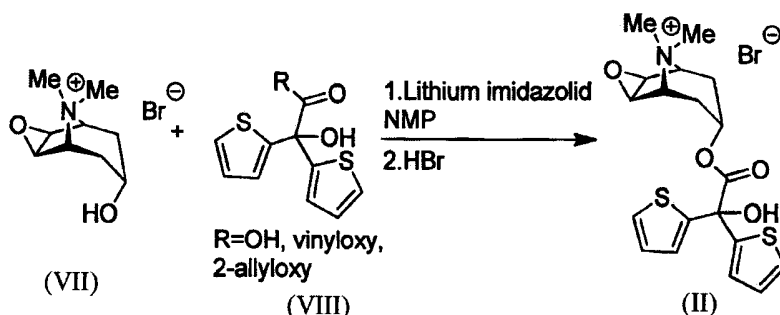
Vychází z tropenolu V, který je použit v reakci s methyl-di(2-thienyl)glykolátem IV v přítomnosti minimálně stechiometrického množství hydridu sodného (s výhodou 1,5 až 2,0 ekvivalenty

na mol tropenolu), za teploty 60 až 75 °C a tlaku 25 až 30 kPa. Druhým krokem je oxidace trope-
 nolesteru VI na skopinester I za použití oxidu vanadičného a peroxidu vodíku a následná kvar-
 ternizace poskytne tiotropium bromid II v celkovém výtěžku 71 %. I když je zvolený postup
 označován jako vylepšení metody popsané v základním patentu, používá k transesterifikaci více
 5 než stechiometrické množství silné báze a také použití tropenolu jako výchozí substance vnáší do
 syntézy navíc krok epoxidace.

V dalším US patentu 6 747 154 B2 je uveden postup, kde do reakce s kyselinou di(2-thienyl)gly-
 kolovou VIII případně jejích derivátů se místo skopinu použije skopin methobromidu VII.
 10 Reakce probíhá v dipolárním aprotickém rozpouštědle (*N*-methylpyrrolidinon, dimethylacet-
 amid) za bazických podmínek v přítomnosti lithné soli imidazolu (schéma 3).

Umístění (trans)esterifikace za kvarternizaci však nemusí být zcela vhodné z pohledu syntetic-
 kých nečistot vznikajících při (trans)esterifikaci (skopolin, skopolin ester a jiné), které při obrá-
 15 cém umístění mohou být účinněji odstraněny, jednak pro čištění skopinesteru po transesteri-
 fikaci a následně krystalizaci po kvarternizaci. Navíc experimentální detaily použití této reakce
 pro syntézu tiotropium bromidu včetně výtěžku nejsou v patentu uvedeny.

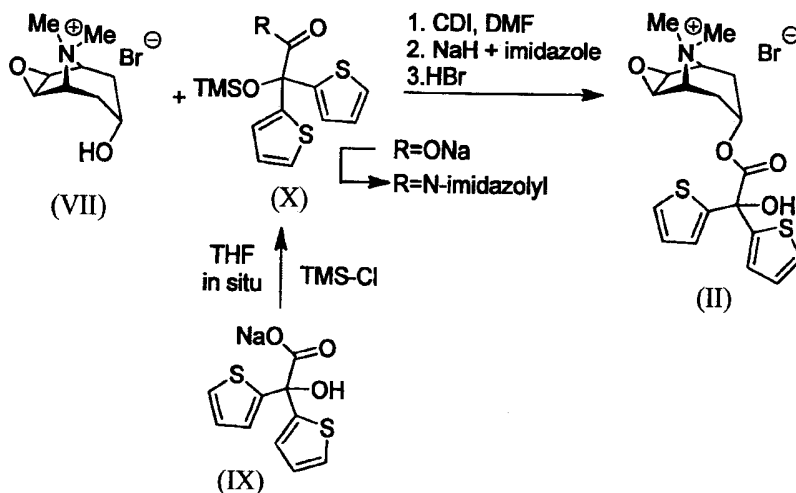
20 Schéma 3



V přihlášce US 2006/0047120 je předešlá metoda vylepšena, z pohledu kontroly nad nečistotami,
 25 použitím chránění volné hydroxylové skupiny sodné soli kyseliny di(2-thienyl)glykolové IX tri-
 methylsilylovou skupinou (schéma 4). I když se jedná o *in situ* produkci chráněného derivátu X
 vede to k zvyšování komplexnosti syntézy. Výtěžky takto provedené sekvence se pohybují od 34
 až 85 % výsledného tiotropium bromidu II.

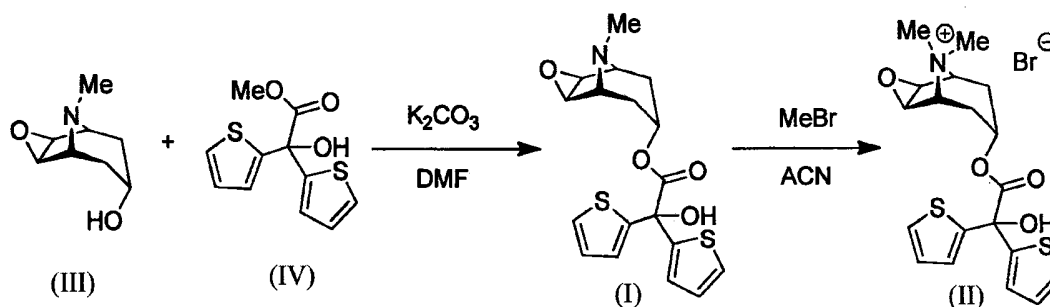
30

Schéma 4



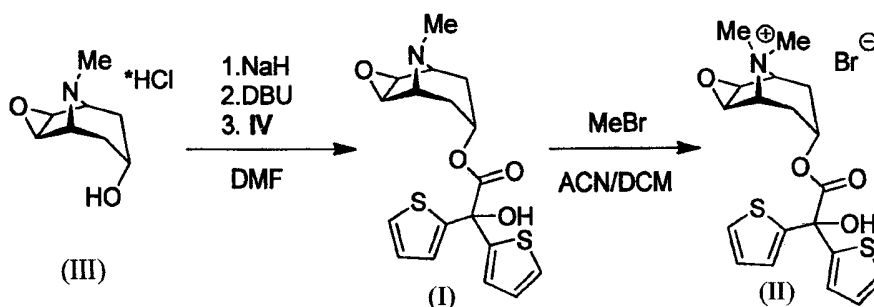
Patentová přihláška WO 2008/008376 ukazuje postup transesterifikace za použití nadbytku (2,5 ekvivalentu na mol skopin hydrobromidu, případně 1,5 ekvivalentu na mol skupinu) bezvodé anorganické báze (K_2CO_3) v dimethylformamidu, při teplotě 65 °C a sníženém tlaku 7 až 10 kPa (schéma 5). Následná kvarternizace s methylbromidem byla provedena v acetonitrilu, při teplotě místnosti. Celkový výtěžek tiotropium bromidu byl 42 až 61 %.

Schéma 5



V patentové přihlášce WO 2009/087419 je k transesterifikaci methyl-di(2-thienyl)glykolátu IV použit skopin III ve formě soli hydrochloridu (Schéma 6). Reakce se provádí v DMF při teplotě 60 °C v bazických podmínkách v přítomnosti organického aminu (1 až 3 ekvivalenty 1,8-diazabicyklo[5.4.0]undec-7-enu; DBU), s výhodou v kombinaci s druhou bází (1 až 2 ekvivalenty NaH na mol skopin hydrochloridu). Následnou kvarternizací s methylbromidem je možné provést i bez izolace skopinesteru II, ale takový postup poskytuje výsledný produkt v nevyhovující čistotě a v nízkém výtěžku. Celkový výtěžek je 41 až 50 %.

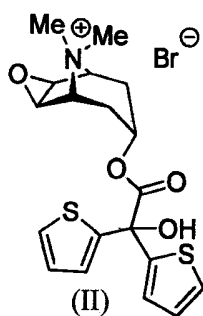
Schéma 6



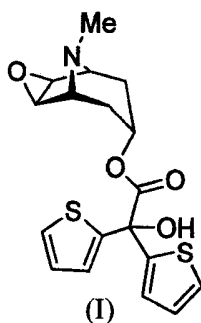
Tento výčet patentové literatury je jasným důkazem potřeby jednoduché, ekonomicky a environmentálně přijatelné syntézy tiotropium bromidu, aplikovatelné i ve větším měřítku s dostatečnou kontrolou nad možnými vznikajícími nečistotami.

Podstata vynálezu

Předmětem vynálezu je nový efektivní způsob výroby Tiotropium bromidu II, který zahrnuje následující kroky:

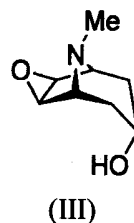
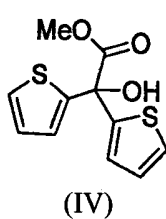


a) přípravu skopinesteru vzorce I



5

transesterifikací methyl-di(2thienyl)glykolátu vzorce IV se skopinem vzorce III



10

v přítomnosti stericky bráněné báze vybrané ze skupiny alkalických solí rozvětveného C3 až C5 alkoxidu v inertním rozpouštědle,

b) izolaci skopinesteru vzorce I

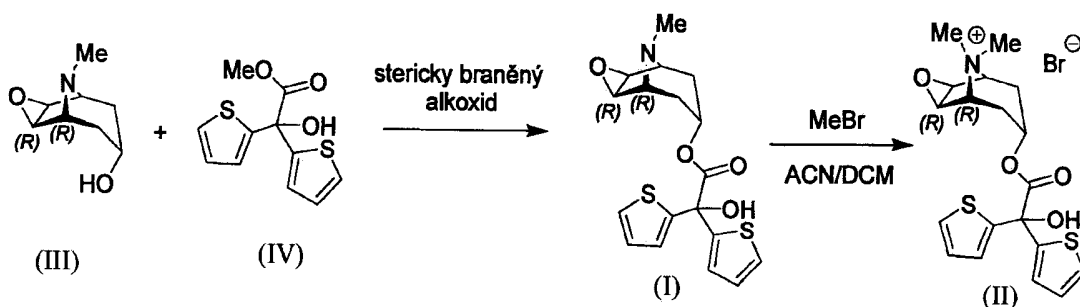
15

c) kvarternizaci skopinesteru vzorce I methylbromidem.

Nový způsob syntézy tiotropium bromidu je znázorněn na následujícím schématu 7.

20

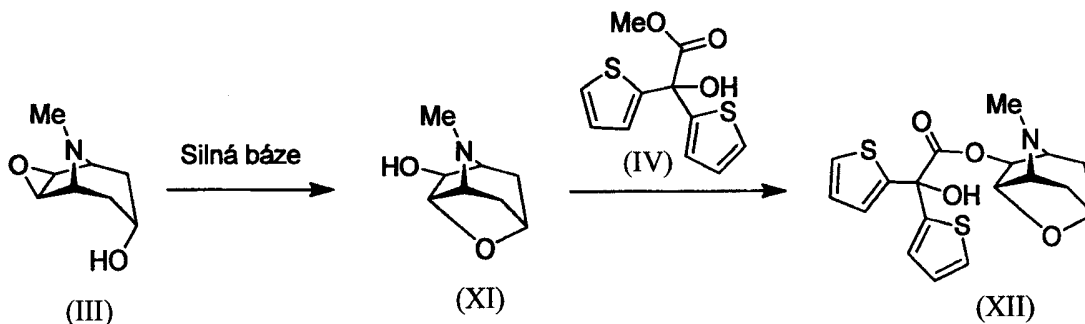
Schéma 7



Pro transesterifikaci byla zvolena stericky bráněná báze, která v substechiometrických množstvích (0,3 až 0,7 ekvivalentu na mol skopinu) prokazatelně snižuje riziko tvorby nežádoucího skopolinu XI (pozorované při působení silné báze na skopin, schéma 8), a z něj odvozeného skopolinesteru XII, vedlejšího produktu transesterifikace.

5

Schéma 8



10

V tabulce 1 jsou uvedeny příklady provedení transesterifikace za různých podmínek. První tři příklady z tabulky 1 jsou provedením patentu EP 0 418 716. Reprodukci příkladu patentu EP 0 418 716 za použití kovového sodíku (příklad 1), který byl po částech přisypáván do míchacího se roztoku skopinu III a reagentu IV v toluenu při 90 °C. Po kyselo–bazickém zpracování byla získána surová směs, která obsahovala 81 % skopinesteru a 18 % nečistot odvozených od skopolinu (XI a XII). Krystalizací z acetonitrilu bylo získáno 50 % produktu I o čistotě 98,75 % (analyzováno UPLC). Provedení pokusu z patentu EP 0 418 716 za použití jiných bází jako hydrid sodný a zejména pak methoxid sodný, které by byly pro syntézu z hlediska provedení reakce ve větším měřítku mnohem přijatelnější než kovový sodík, reakce probíhala velice neselektivně a nepředvídatelně s vysokým podílem skopolinových nečistot XI a XII v surové reakční směsi (66,1 % XI a XII za použití NaH; respektive 58,7 % XI a XII v případě použití methoxidu sodného, příklady 2, 3).

Velkou výhodou by bylo použití báze, která by byla dostupná, s výhodou lehkou manipulovatelná a bezpečná z hlediska použití ve větším měřítku a v neposlední řadě dostatečně selektivní. Všechny tyto podmínky splňuje použití nenukleofilního stericky bráněného alkoxidu.

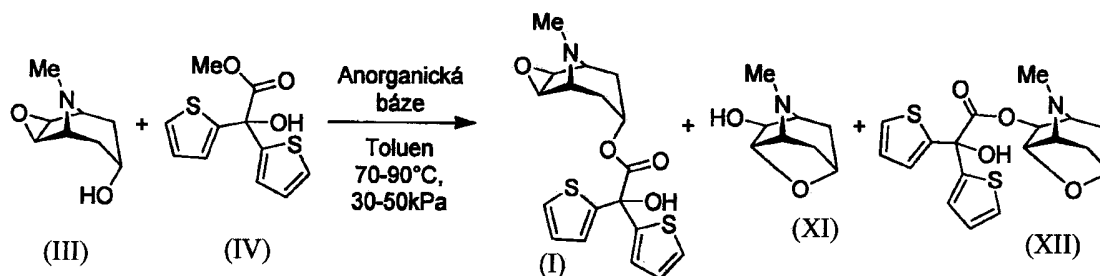
V příkladech pak použití *tert*-butoxidu případně *tert*-pentoxidu sodného ve stechiometrickém množství (příklad 4, 5) vedlo k výraznému zvýšení selektivity (v surové reakční směsi ~51 % produktu I a ~42 % nečistot XI a XII) ve srovnání s použitím příbuzného methoxidu sodného (v surové reakční směsi 11,6 % produktu I a 58,7 % nečistot XI a XII, příklad 3).

V dalších pokusech jsme se zaměřili na množství použitého stericky bráněného alkoxidu. Bylo zjištěno, že použitím substechiometrického množství stericky bráněného alkoxidu (0,3 až 0,5 ekvivalentu na mol skopinu III, *tert*-butoxid sodný nebo draselný, příklady 6 a 7) je možné dosáhnout přijatelných hodnot skopolinových nečistot (~25 %), a to při zachování téměř 100 % konverze reakce. Navíc výhodné provedení reakce za použití 0,5 ekvivalentu *tert*-butoxidu sodného (příklad 8) surová směs obsahovala 84,7 % skopinesteru I a jen 11,4 % nečistot XI a XII. Krystalizací surového produktu z acetonitrilu bylo získáno 58 % produktu I o čistotě 99,2 % (analyzováno UPLC).

Použití substechiometrického množství stericky bráněné báze tedy představuje velmi výhodnou alternativu k postupu využívajícímu kovový sodík (případně jiné báze uvedené v patentové literatuře) jak z hlediska bezpečnosti procesu, tak i z hlediska vyššího výtěžku, selektivity procesu a čistoty finálního produktu I.

45

Tabulka 1



Příklad	Báze (ekvivalent v mol)	Analýza surové reakční směsi (po zpracování) plynovou chromatografií				
		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 %

5

Stericky bráněnou bází se myslí stericky bráněný alkoksid ve formě soli s alkalickým kovem jako je například *terc*-butoxid, *terc*-peroxid, isopropoxid a benzoxyd. Ve výhodném provedení se používá sodná nebo draselná sůl *terc*-butoxidu a *terc*-pentoxidu, zejména pak *terc*-butoxidu.

10

Transesterifikace se provádí v inertním organickém rozpouštědle, jako jsou např. aromatické uhlovodíky a cyklické ethery, zejména toluen a tetrahydrofuran, případně jejich směsi.

15

Na reakci se použije 1 až 1,05 ekvivalentu methyl-di(2-thienyl)glykolátu IV na mol skopinu III, ve výhodném provedení se použije 1 ekvivalent IV.

Reakce se provádí pomalým přidáváním báze do míchaného roztoku výchozích látek III a IV ve vhodném rozpouštědle. Přidávání báze se uskutečňuje přikapáváním roztoku báze ve vhodném

rozpouštědla, s výhodou se použije 2M roztok *tert*-butoxidu sodného v tetrahydrofuranu nebo v toluenu. Přidávání báze se provádí při teplotě 50 až 90 °C, výhodně při teplotě 70 °C a rychlostí 7 až 8 g/30 min.

- 5 Samotná reakce se provádí v rozmezí teplot 80 až 130 °C, výhodně při teplotě 90 °C a tlaku v rozmezí 50 kPa až 30 kPa za občasného oddestilování methanolu z reakční směsi, po dobu 3 až 6 hodin, výhodně po dobu 4 hodin.

- 10 Izolací v kroku b se rozumí vmíchání reakční směsi, po případném naředění extrakčním rozpouštědlem, do vychlazeného vodného roztoku anorganické kyseliny, ve výhodném provedení se použije kyselina chlorovodíková. Protřepáním kyselé vodné fáze extrakčním rozpouštědlem se sůl skopinesteru I zbaví většiny organických nečistot (nedoreagované zbytky výchozích substancí, skopolin). Vhodným extrakčním rozpouštědlem je dichlormethan.

- 15 Vodná vrstva obsahující sůl skopinesteru I je zalkalizována vhodnou bází na pH v rozmezí 7 až 9, výhodně 8 až 9, výhodně je jako báze použit vodný roztok uhličitanu sodného. Produkt je následně extrahován extrakčním rozpouštědlem, výhodně se jako rozpouštědlo použije dichlormethan.

- 20 Tímto způsobem dostaneme produkt skopinester I o čistotě 80,0 až 85,0 % (stanoveno plynovou chromatografií), s výhodou o čistotě větší než 80 % (stanoveno plynovou chromatografií).

- 25 Krystalizace takto získaného surového produktu se provádí ve vhodném rozpouštědle, použije se acetonitril nebo toluen a jejich směsi, výhodně acetonitril. Krystalizace se provádí z roztoku skopinesteru I v acetonitrilu při teplotě -5 °C až -50 °C, výhodně při teplotě -10 až -40 °C. Krystalický produkt se izoluje a suší za normálního tlaku nebo za vakua při teplotách v rozmezí teplota místnosti až 50 °C.

- 30 Produkt I je izolován v čistotě 98,5 % až 99,5 %, s výhodou o čistotě vyšší než 99,0 %.

Druhým krokem syntézy tiotropium bromidu II je kvarternizace skopinesteru I methylbromidem, která je provedena analogicky podle postupu uvedeného v základním patentu EP 0 418 714.

35 Příklady uskutečnění vynálezu

Teploty tání byly měřeny na Koflerově bloku.

Metody analýzy surové reakční směsi plynovou chromatografií

- 40 Provede se plynová chromatografie (2.2.28) s přímým nástřikem a FI detekcí:

Chromatografické podmínky:

- 45 Kapilární kolona: Rtx-1 (30 m, 0,25 mm ID, 0,25 μm df) nebo ekvivalentní

Teplotní program: 60 °C (0 min), gradient 15 °C/min na 105 °C (0 min), gradient 5 °C/min na 135 °C (0 min), gradient 20 °C/min na 245 °C (0 min), gradient 5 °C/min na 280 °C (0 min), gradient 20 °C/min na 320 °C (8 min)

- 50 Nosný plyn: helium pro chromatografii R; 40 cm/s, konstantní průtok

Nástřik: 1 μl

- 55 Injektor: 250 °C, splitovací poměr 10:1

Detektor: FID, 330 °C

Příprava roztoků:

5

Slepý vzorek (blank): 1 ml *dichlormethanu* se převede do 2 ml GC vialky a vialka se uzavře.

Zkoušený vzorek: 10 mg zkoušené látky se rozpustí v 1 ml dichlormethanu ve 2ml GC vialce a vialka se uzavře.

10

Orientační retenční časy:

Skopolin 6,6 min.

Skopin 7,2 min.

15

Methyl(di-2-thienyl)glykolát 12,9 min.

Skopolinester 18,5 min.

Skopinester 18,8 min.

Hodnocení:

20

Obsah jednotlivých nečistot vyjádřený v % se vyhodnotí metodou vnitřní normalizace ploch píků podle vzorce:

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

25

A_x plocha píku nečistoty na chromatogramu vzorku zkoušené látky

$\sum_{i=1}^n A_i$ součet ploch všech píků na chromatogramu vzorku zkoušené látky s vynecháním píku rozpouštědla

30

Metoda UPLC analýzy skopinesteru I

Mobilní fáze:

35

A: Hydrogenfosforečnan draselný 0,01 M, pH 7,8 ± 0,05

B: acetonitril R

Kolona: UPLC BEH Shield RP 18 nebo ekvivalentní

40

Eluce: gradientová

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

Průtok: 0,4 ml/min

5 Teplota kolony: 15 °C

Teplota autosampleru: 20 °C

Nástřík: 1 µl

Doba analýzy: 7,5 min

Doba ekvilibrace: 2,5 min

10 Detekce: 238 nm

Příprava vzorku:

15 25,0 mg zkoušené látky se rozpustí v rozpouštědle acetonitril–voda (1+1). Vloží se na 1 min do ultrazvukové lázně a po ochlazení na teplotu místnosti se zředí stejným rozpouštědlem na 25,0 ml.

Příprava skopinesteru I

20

Příklad 1 (Referenční příklad provedení dle postupu v patentu EP 0 418 716)

25 Do baňky se naváží 1,0 g (6,44 mmol) skopinu a 1,64 g methyl–di(2–thienyl)glykolátu (1 ekvivalent, 6,44 mmol) a směs se rozpustí při teplotě 90 °C v 5 ml toluenu. Do roztoku reakční směsi míchané při teplotě 90 °C se v průběhu 15 min po částech přidá 53 mg sodíku (0,36 ekvivalentu, 2,32 mmol). Po přidání byla reakční směs dále míchána při teplotě 90 °C po dobu 5 h a tlaku 30 až 10 kPa za občasného oddestilování methanolu. Reakční směs se následně vmíchá do směsi ledu a 2M HCl. Kyselá fáze se oddělí, alkalizuje 2M Na₂CO₃ a volná báze skopinesteru I se extrahuje dichlormethanem. Po přerušení s Na₂SO₄ se dichlormethan odpaří za sníženého tlaku.

30 Surová směs (1,84 g) obsahovala 81,0 % skopinesteru I, 4,1 % skopolinu XI a 14,0 % skopolinesteru XII (analyzováno plynovou chromatografií). Surová reakční směs byla rozpuštěna za horka v acetonitrilu (20 ml), zfiltrována, zahuštěna na objem 10 ml, ochlazená na teplotu –32 °C a při této teplotě ponechána bez míchání po dobu 20 h. Vykrytalizovaný produkt byl zfiltrován, promyt minimálním množstvím vychlazeného acetonitrilu a sušen 22 h volně při teplotě místnosti, dále 3 h ve vakuové sušárně při teplotě místnosti. Bylo získáno 1,23 g béžových krystalků

35 skopinesteru I o čistotě 98,75 % (analyzováno UPLC), ve výtěžku 50 %.

Příklad 2 (Referenční příklad provedení dle postupu v patentu EP 0 418 716)

5 Do baňky se naváží 0,50 g (3,22 mmol) skopinu a 0,82 g methyl-di(2-thienyl)glykolátu (1 ekvivalent, 3,22 mmol) a směs se rozpustí při teplotě 70 °C ve 2,5 ml toluenu. Do roztoku reakční směsi míchané při teplotě 70 °C a pod inertní atmosférou argonu se v průběhu 15 min přikape suspenze hydridu sodného (0,13 g, 60% disperze NaH v minerálním oleji, 1 ekvivalent, 3,22 mmol) v toluenu (2,5 ml). Po přidání byla reakční směs dále míchána při teplotě 90 °C po 10 dobu 4 h a tlaku 40 až 30 kPa za občasného oddestilování methanolu. Reakční směs se následně vmíchá do směsi ledu a 2M HCl. Kyselá fáze se oddělí, alkalizuje 2M Na₂CO₃ a volná báze skopinesteru I se extrahuje dichlormethanem. Po přerušení s Na₂SO₄ se dichlormethan odpaří za sníženého tlaku. Surová směs 1,01 g obsahovala 24,2 % skopinesteru I, 35,7 % skopolinu XI a 30,4 % skopolinesteru XII (analyzováno plynovou chromatografií). Surová reakční směs byla 15 rozpuštěna za horka v acetonitrilu, zfiltrována, ochlazena na teplotu -32 °C a při této teplotě ponechána bez míchání po dobu 24 h. Vykrytalizovaný produkt byl zfiltrován, promyt minimálním množstvím vychlazeného acetonitrilu a sušen ve vakuové sušárně při teplotě místnosti po dobu 20 hodin. Bylo získáno 0,26 g skopinesteru I o čistotě 98,71 % (analyzováno UPLC) ve výtěžku 21 %.

20

Příklad 3 (Referenční příklad provedení dle postupu v patentu EP 0 418 716)

Do baňky se naváží 0,50 g (3,22 mmol) skopinu a 0,82 g methyl-di(2-thienyl)glykolátu (1 ekvivalent, 3,22 mmol) a směs se rozpustí při teplotě 70 °C ve 4 ml toluenu. Do roztoku reakční směsi 25 míchané při teplotě 90 °C se v průběhu 15 min po částech přidá 174 mg methoxidu sodného (1 ekvivalent, 3,22 mmol). Po přidání byla reakční směs dále míchána při teplotě 90 °C po dobu 5 h a tlaku 30 až 10 kPa za občasného oddestilování methanolu. Reakční směs se následně vmíchá do směsi ledu a 2M HCl. Kyselá fáze se oddělí, alkalizuje 2M Na₂CO₃ a volná báze skopinesteru I se extrahuje dichlormethanem. Po přerušení s Na₂SO₄ se dichlormethan odpaří za sníženého tlaku. Surová směs (0,18 g) obsahovala 11,6 % skopinesteru I, 57,3 % skopolinu XI a 1,4 % 30 skopolinesteru XII (analyzováno plynovou chromatografií).

35

Příklad 4

Do baňky se naváží 0,50 g (3,22 mmol) skopinu a 0,82 g methyl-di(2-thienyl)glykolátu (1 ekvivalent, 3,22 mmol) a směs se rozpustí při teplotě 70 °C ve 3 ml toluenu. Do roztoku reakční směsi míchané při teplotě 70 °C a pod inertní atmosférou argonu se v průběhu 15 min přikape roztok 40 *tert*-pentoxidu sodného (0,37 g, 1 ekvivalent, 3,22 mmol) v toluenu (6 ml). Po přidání byla reakční směs dále míchána při teplotě 70 °C po dobu 4,5 h a tlaku 40 až 30 kPa za občasného oddestilování methanolu. Reakční směs se následně vmíchá do směsi ledu a 2M HCl. Kyselá fáze se oddělí, alkalizuje 2M Na₂CO₃ a volná báze skopinesteru I se extrahuje dichlormethanem. Po přerušení s Na₂SO₄ se dichlormethan odpaří za sníženého tlaku. Surová směs (0,80 g) obsahovala 49,6 % skopinesteru I, 32,5 % skopolinu XI a 12,1 % skopolinesteru XII (analyzováno plynovou chromatografií). Surová reakční směs byla rozpuštěna za horka v acetonitrilu, zfiltrována, 45 ochlazena na teplotu -32 °C a při této teplotě ponechána bez míchání po dobu 48 hodin. Vykrytalizovaný produkt byl zfiltrován, promyt minimálním množstvím vychlazeného acetonitrilu a sušen ve vakuové sušárně při teplotě místnosti po dobu 20 hodin. Bylo získáno 0,30 g skopinesteru I o čistotě 98,75 % (analyzováno UPLC), teplota tání 149,2 až 150,3 °C ve výtěžku 25 %.

50

Příklad 5

Do baňky se naváží 0,50 g (3,22 mmol) skopinu a 0,82 g methyl-di(2-thienyl)glykolátu (1 ekvivalent, 3,22 mmol) a směs se rozpustí při teplotě 70 °C ve 3 ml toluenu. Do roztoku reakční směs-

55

si míchané při teplotě 70 °C a pod inertní atmosférou argonu se v průběhu 15 min přikape roztok *tert*-butoxidu sodného (0,32 g, 1 ekvivalent, 3,22 mmol) v toluenu (6 ml). Po přidání byla reakční směs dále míchána při teplotě 90 °C po dobu 4,5 h a tlaku 40 až 30 kPa za občasného oddestilování methanolu. Reakční směs se následně vmíchá do směsi ledu a 2M HCl. Kyselá fáze se oddělí, alkalizuje 2M Na₂CO₃ a volná báze skopinesteru I se extrahuje dichlormethanem. Po přerušení s Na₂SO₄ se dichlormethan odpaří za sníženého tlaku. Surová směs (0,59 g) obsahovala 53,0 % skopinesteru I, 41,7 % skopolinu XI a 1,0 % skopolin esteru XII (analyzováno plynovou chromatografií). Surová reakční směs byla rozpuštěna za horka v acetonitrilu a ochlazená na teplotu -10 °C. Vykrytalizovaný produkt byl zfiltrován, promyt minimálním množstvím vychlazeného acetonitrilu a sušen ve vakuové sušárně při teplotě místnosti po dobu 20 hodin. Bylo získáno 0,23 g skopinesteru I o čistotě 99,08 % (analyzováno UPLC), teplota tání 150,2 až 150,4 °C ve výtěžku 19 %.

15 Příklad 6

Do baňky se naváží 0,50 g (3,22 mmol) skopinu a 0,82 g methyl-di(2-thienyl)glykolátu (1 ekvivalent, 3,22 mmol) a směs se rozpustí při teplotě 70 °C ve 3 ml toluenu. Do roztoku reakční směsi míchané při teplotě 70 °C a pod inertní atmosférou argonu se v průběhu 15 min přikape roztok *tert*-butoxidu draselného (0,18 g, 0,5 ekvivalent, 1,61 mmol) v toluenu (3 ml). Po přidání byla reakční směs dále míchána při teplotě 90 °C po dobu 4 h a tlaku 40 až 30 kPa za občasného oddestilování methanolu, ke konci byla reakční směs zahuštěna oddestilováním toluenu, a naředěna dichlormethanem (10ml). Roztok se následně vmíchá do směsi ledu a 2M HCl. Kyselá fáze se oddělí, alkalizuje 2M Na₂CO₃ a volná báze skopinesteru I se extrahuje dichlormethanem. Po přerušení s Na₂SO₄ se dichlormethan odpaří za sníženého tlaku. Surová směs (0,82 g) obsahovala 72,0 % skopinesteru I, 18,4 % skopolinu XI a 5,6 % skopolinesteru XII (analyzováno plynovou chromatografií). Surová reakční směs byla rozpuštěna v acetonitrilu a ochlazená na teplotu -10 °C. Vykrytalizovaný produkt byl zfiltrován, promyt minimálním množstvím vychlazeného acetonitrilu a sušen ve vakuové sušárně při teplotě 45 °C po dobu pěti hodin. Bylo získáno 0,50 g skopinesteru I, teplota tání 149,5 až 150,9 °C ve výtěžku 41 %.

Příklad 7

Do baňky se naváží 0,50 g (3,22 mmol) skopinu a 0,82 g methyl-di(2-thienyl)glykolátu (1 ekvivalent, 3,22 mmol) a směs se rozpustí při teplotě 70 °C ve 3 ml toluenu. Do roztoku reakční směsi míchané při teplotě 70 °C a pod inertní atmosférou argonu je v průběhu 15 min přikapán roztok *tert*-butoxidu sodného (0,09 g, 0,3 ekvivalent, 0,97 mmol) v toluenu (3 ml). Po přidání byla reakční směs dále míchána při teplotě 90 °C po dobu 4 h a tlaku 40 až 30 kPa za občasného oddestilování methanolu, ke konci byla reakční směs zahuštěna oddestilováním toluenu, a naředěna dichlormethanem (10 ml). Roztok se následně vmíchá do směsi ledu a 2M HCl. Kyselá fáze se oddělí, alkalizuje 2M Na₂CO₃ a volná báze skopinesteru I se extrahuje dichlormethanem. Po přerušení s Na₂SO₄ se dichlormethan odpaří za sníženého tlaku. Surová směs (0,84 g) obsahovala 67,5 % skopinesteru I, 26,3 % skopolinu XI a 1,5 % skopolinesteru XII (analyzováno plynovou chromatografií). Surová reakční směs byla rozpuštěna v acetonitrilu a ochlazená na teplotu -10 °C. Vykrytalizovaný produkt byl zfiltrován, promyt minimálním množstvím vychlazeného acetonitrilu a sušen ve vakuové sušárně při teplotě 45 °C po dobu pěti hodin. Bylo získáno 0,41 g skopinesteru I, teplota tání 150,3 až 151,0 °C ve výtěžku 33 %.

50 Příklad 8

Do baňky se naváží 19,9 g (128,4 mmol) skopinu a 32,7 g methyl-di(2-thienyl)glykolátu (1 ekvivalent, 128,4 mmol) a směs se rozpustí při teplotě 70 °C v 120 ml toluenu. Do roztoku reakční směsi míchané při teplotě 70 °C a pod inertní atmosférou argonu je v průběhu 25 min přikapán

roztok *tert*-butoxidu sodného v tetrahydrofuranu (32,1 ml, 0,5 ekvivalentu, 64,2 mmol). Po přidání byla reakční směs dále míchána při teplotě 90 °C po dobu 4 h a tlaku 50 kPa za občasného oddestilování methanolu, ke konci byla reakční směs zahuštěna na 55 ml oddestilováním toluenu při tlaku 30 kPa, a naředěna dichlormethanem (400 ml). Roztok se následně vmíchá do směsi 200 g ledu a 300 ml 1M HCl. Kyselá fáze se oddělí, alkalizuje 2M Na₂CO₃ a volná báze skopinesteru I se extrahuje dichlormethanem (3x po 500 ml). Po přerušení s Na₂SO₄ se dichlormethan odpaří za sníženého tlaku. Surová směs, 37,2 g, obsahovala 84,7 % skopinesteru I, 5,3 % skopolinu XI a 6,1 % skopolinesteru XII (analyzováno plynovou chromatografií). Surová reakční směs byla rozpuštěna v acetonitrilu (120 ml) a ochlazena na teplotu -10 °C. Vykrytalizovaný produkt byl zfiltrován, promyt minimálním množstvím vychlazeného acetonitrilu (30ml) a sušen ve vakuové sušárně při teplotě 45 °C po dobu pěti hodin. Bylo získáno 28,1 g skopinesteru I o čistotě 99,2 % (analyzováno plynovou chromatografií), teplotu tání 150,2 až 151,3 °C a ve výtěžku 58 %.

15 Kvarternizace skopinesteru I methylbromidem

Příklad 9 (Referenční příklad provedení dle postupu v patentu EP 0 418 716)

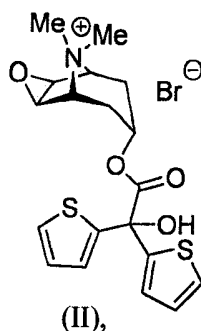
20 23,6 g skopinesteru I (39,7 mmol) bylo rozpuštěno za teploty 55 °C v 230 ml směsi suchého dichlormethanu (90 ml) a suchého acetonitrilu (140 ml), následně byl roztok vychlazen na 33 °C a bylo přidáno 54,0 g 55% MeBr v suchém acetonitrilu (5,0 ekvivalentu). Roztok byl ponechán volně chladnout, následně míchán 19 h při teplotě místnosti. Vzniklý krystalický produkt byl zfiltrován, promyt 900 ml dichlormethanu a sušen 17 h při 35 °C ve vakuové sušárně (5 kPa). Bylo získáno 30,8 g bílých krystalů, UPLC čistota 99,74 %. Obsah rozpouštědel (stanoveno plynovou chromatografií): dichlormethan 67 %, acetonitril 4,3 %.

30

PATENTOVÉ NÁROKY

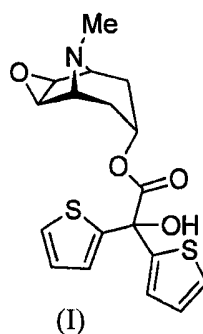
1. Způsob přípravy tiotropium bromidu vzorce II

35

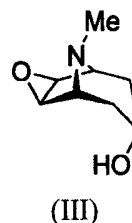
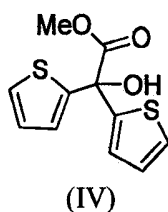


v y z n a ě u j í c í s e t í m, že zahrnuje následující kroky:

40 a) přípravu skopinesteru vzorce I



transesterifikací methyl–di(2thienyl)glykolátu vzorce IV se skopinem vzorce III



5

v přítomnosti substechiometrického množství v rozmezí 0,3 až 0,7 ekvivalentu vzhledem ke skopinu stericky bráněné báze vybrané ze sodné nebo draselné soli *terc*-butoxidu, *terc*-pentoxidu, isopropoxidu v inertním rozpouštědle, přičemž transesterifikace se provádí při teplotě 80 až 130 °C a za tlaku v rozmezí 50 kPa až 30 kPa za současného oddestilování vzniklého methanolu;

10

b) izolaci skopinesteru vzorce I;

15

c) kvarternizaci skopinesteru vzorce I methylbromidem.

2. Způsob přípravy podle nároku 1, **v y z n a ě u j í c í s e t í m**, že stericky bráněnou bázi je sodná nebo draselná sůl *terc*-butoxidu a *terc*-pentoxidu.

20

3. Způsob přípravy podle nároku 1, **v y z n a ě u j í c í s e t í m**, že jako inertní rozpouštědlo se použije toluen, tetrahydrofuran a jejich směsi.

25

4. Způsob přípravy podle nároku 1, **v y z n a ě u j í c í s e t í m**, že izolace v kroku b) zahrnuje smísení reakční směsi z kroku a) případně po jejím naředění extrakčním rozpouštědlem do vodného roztoku anorganické kyseliny, extrakci vodné fáze extrakčním rozpouštědlem, alkalizaci vodné fáze anorganickou bázi na rozmezí pH 7 až 9, extrakci produktu do extrakčního rozpouštědla a po zahuštění krystalizací surového skopinesteru vzorce I z krystalizačního rozpouštědla.

30

5. Způsob podle nároku 4, **v y z n a ě u j í c í s e t í m**, že jako extrakční činidlo se použije dichlormethan.

6. Způsob podle nároku 4, **v y z n a ě u j í c í s e t í m**, že krystalizačním rozpouštědlem je acetonitril nebo toluen a jejich směsi.

35

Konec dokumentu

40