

(12) FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO

(22) Data de pedido: 2007.07.16	(73) Titular(es): ALMIRALL, S.A.	
(30) Prioridade(s): 2006.07.21 ES 200601951	RONDA GENERAL MITRE 151 08022	
(43) Data de publicação do pedido: 2009.04.08	BARCELONA	ES
(45) Data e BPI da concessão: 2009.11.18 245/2009	(72) Inventor(es): NURIA BUSQUETS BAQUE	ES
	FRANCESCA PAJUELO LORENZO	ES
	(74) Mandatário: ANTÓNIO JOÃO COIMBRA DA CUNHA FERREIRA	
	RUA DAS FLORES, Nº 74, 4º AND 1249-235 LISBOA	PT

(54) Epígrafe: **PROCESSO PARA PRODUÇÃO DE BROMETO DE 3(R)-(2-HIDROXI-2,2- DITIEN-2-ILACETOXI)-1-(3-FENOXIPROPIL)-1-AZONIABICICLO- [2.2.2]OCTANO**

(57) Resumo:

DESCRIÇÃO

"Processo para produção de brometo de 3(R)-(2-hidroxi-2,2-ditien-2-ilacetoxi)-1-(3-fenoxipropil)-1-azoniabicciclo-[2.2.2]octano"

O presente invento refere-se a um processo para produção de 3(R)-(2-hidroxi-2,2-ditien-2-ilacetoxi)-1-(3-fenoxipropil)-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano.

Este composto, assim como um processo para a sua produção, é descrito em WO 01/04118 A2.

Os inventores constataram inesperadamente que, por uma selecção adequada das condições reaccionais, o processo descrito em WO 01/04118 A2 pode ser optimizado, permitindo o decréscimo do tempo de reacção e a quantidade de solventes e reagente alquilante utilizados, ao mesmo tempo que se aumenta o rendimento e se mantém o nível de impurezas.

Estes objectivos podem ser conseguidos realizando a reacção de quaternização entre éster 1-azabicciclo[2.2.2]-oct-3(R)ílico de ácido 2-hidroxi-2,2-ditien-2-ilacético e brometo de 3-fenoxipropilo num solvente ou mistura de solventes possuindo um ponto de ebulição entre 50 e 210°C e seleccionado do grupo que consiste em cetonas e éteres cíclicos. Numa concretização vantajosa do presente invento é utilizado um único solvente.

Seguem-se alguns exemplos de cetonas ou éteres cíclicos que podem ser utilizados como solventes para a realização do invento: acetona, metiletilcetona, etilisobutilcetona, fenil-metilcetona, ciclopentanona, dioxano, tetra-hidrofurano, etil-tetra-hidrofurano. Os solventes preferidos são seleccionados do grupo que consiste em acetona, dioxano ou tetra-hidrofurano. Um solvente particularmente preferido é tetra-hidrofurano.

Em particular, foi vantajoso utilizar uma razão equivalente de brometo de 3-fenoxipropilo para éster 1-azabicciclo[2.2.2]oct-3(R)ílico de ácido 2-hidroxi-2,2-ditien-2-ilacético na gama de 1,0 a 3,0, mais preferivelmente entre 1,1 e 1,5, muito preferivelmente entre 1,2 e 1,3.

Numa outra concretização preferida, o éster 1-azabíciclo[2.2.2]oct-3(R)ílico de ácido 2-hidroxi-2,2-ditien-2-ilacético é suspenso (ou dissolvido) num volume de solvente ou mistura de solventes compreendido entre 1,7 e 7 litros de solvente(s) por mole de éster 1-azabíciclo[2.2.2]oct-3(R)ílico de ácido 2-hidroxi-2,2-ditien-2-ilacético. De modo mais preferível, o éster é suspenso (ou dissolvido) num volume de solvente compreendido entre 2 e 4 litros por mole de éster.

Sob estas condições, provou-se adequado permitir que a mistura reaja durante um período de tempo não excedendo 24 horas, preferivelmente não superior a 12 horas, mais preferivelmente não superior a 9 horas e muito preferivelmente até 6 horas.

Resultados particularmente bons são obtidos quando o éster 1-azabíciclo[2.2.2]oct-3(R)ílico de ácido 2-hidroxi-2,2-ditien-2-ilacético é suspenso em 2 a 4 L de tetra-hidrofurano por mole de éster 1-azabíciclo[2.2.2]oct-3(R)ílico de ácido 2-hidroxi-2,2-ditien-2-ilacético, são adicionados 1,2 a 1,3 equivalentes de brometo de 3-fenoxipropilo à suspensão resultante e a mistura é agitada durante não mais de 9 horas, preferivelmente não mais de 6 h a refluxo numa atmosfera inerte.

Os exemplos seguintes mostram processos ilustrativos para a preparação de compostos de acordo com o presente invento, e não se pretende que limitem o âmbito do invento.

Secção experimental

Exemplo Comparativo 1 (de acordo com WO 01104118)

Suspendem-se 0,6 mmoles de éster 1-azabíciclo[2.2.2]oct-3(R)ílico de ácido 2-hidroxi-2,2-ditien-2-ilacético em 4 ml de CH₃CN e 6 ml de CHCl₃, juntaram-se 0,48 ml de brometo de 3-fenoxipropilo à suspensão resultante e a mistura foi agitada durante 72 h a temperatura ambiente numa atmosfera inerte. Os solventes foram subsequentemente evaporados para proporcionar (90%) de brometo de 3(R)-(2-hidroxi-2,2-ditien-2-ilacetoxi)-1-(3-fenoxipropil)-1-azoniabíciclo[2.2.2]octano. O produto foi isolado por filtração a temperatura ambiente e

o nível de brometo de 3-fenoxipropilo é determinado como sendo de 117 ppm.

Exemplos 2 a 12

As moles de éster 1-azabicyclo[2.2.2]oct-3(R)ílico de ácido 2-hidroxi-2,2-ditien-2-ilacético indicadas na coluna B foram suspensas na quantidade (coluna E) do solvente indicada na coluna D. Depois, a quantidade de brometo de 3-fenoxipropilo resultante da multiplicação da coluna B pela coluna C foi adicionada à suspensão resultante e a mistura foi agitada durante 6 h a refluxo numa atmosfera inerte. Os solventes foram subsequentemente evaporados para proporcionar brometo de 3(R)-(2-hidroxi-2,2-ditien-2-ilacetoxi)-1-(3-fenoxipropil)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano. O produto foi isolado por filtração a temperatura ambiente e tanto o rendimento como o nível de brometo de 3-fenoxipropilo foram determinados e indicados nas colunas F e G, respectivamente.

A tabela seguinte resume os resultados do Exemplo Comparativo 1 e Exemplos 2 a 12 do presente invento.

Tabela I

[illegible]

Como se pode observar, os resultados da Tabela I mostram que o processo do presente invento permite encurtar o tempo de reacção e reduzir a quantidade de brometo de 3-fenoxipropilo empregue, enquanto simultaneamente se aumenta o rendimento, mantendo no entanto a quantidade da impureza genotóxica brometo de 3-fenoxipropilo a um nível aceitável inferior a 500 ppm.

Lisboa, 2009-12-15

REIVINDICAÇÕES

1. Processo para produção de brometo de 3(R)-(2-hidroxi-2,2-ditien-2-ilacetoxi)-1-(3-fenoxipropil)-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano através da reacção de éster 1-azabicciclo[2.2.2]oct-3(R)ílico de ácido 2-hidroxi-2,2-ditien-2-ilacético e brometo de 3-fenoxipropilo, em que a reacção tem lugar num solvente ou mistura de solventes tendo um ponto de ebulição entre 50 e 210°C e seleccionado do grupo que consiste em cetonas e éteres cíclicos.

2. Processo de acordo com a reivindicação 1, em que a razão de equivalentes de brometo de 3-fenoxipropilo para éster 1-azabicciclo[2.2.2]oct-3(R)ílico de ácido 2-hidroxi-2,2-ditien-2-ilacético está na gama de 1,0 a 3,0.

3. Processo de acordo com a reivindicação 2, em que a razão de equivalentes está na gama de 1,1 a 1,5.

4. Processo de acordo com a reivindicação 2, em que a razão de equivalentes está na gama de 1,2 a 1,3.

5. Processo de acordo com qualquer reivindicação precedente, em que o éster 1-azabicciclo[2.2.2]oct-3(R)ílico de ácido 2-hidroxi-2,2-ditien-2-ilacético é suspenso ou dissolvido num volume de solvente ou mistura de solventes compreendido entre 1,7 e 7 litros de solvente(s) por mole de éster 1-azabicciclo[2.2.2]oct-3(R)ílico de ácido 2-hidroxi-2,2-ditien-2-ilacético.

6. Processo de acordo com reivindicação 5, em que o volume de solvente está compreendido entre 2 e 4 litros por mole de éster 1-azabicciclo[2.2.2]oct-3(R)ílico de ácido 2-hidroxi-2,2-ditien-2-ilacético.

7. Processo de acordo com qualquer reivindicação precedente, em que o solvente é seleccionado do grupo que consiste em acetona, dioxano e tetra-hidrofurano.

8. Processo de acordo com a reivindicação 7, em que o solvente é tetra-hidrofurano.

9. Processo de acordo com qualquer reivindicação precedente, em que a mistura é deixada reagir durante um período de tempo que não excede 24 horas.

10. Processo de acordo com a reivindicação 9, em que o período de tempo não é superior a 12 horas.

11. Processo de acordo com a reivindicação 10, em que o período de tempo não é superior a 9 horas.

12. Processo de acordo com a reivindicação 11, em que o período de tempo não é superior a 6 horas.

Lisboa, 2009-12-15

RESUMO

"Processo para produção de brometo de 3(R)-(2-hidroxi-2,2-ditien-2-ilacetoxi)-1-(3-fenoxipropil)-1-azoniabicciclo-[2.2.2]octano"

O invento refere-se a um processo para fabrico de brometo de 3(R)-(2-hidroxi-2,2-ditien-2-ilacetoxi)-1-(3-fenoxipropil)-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano através de reacção de éster 1-azabicciclo[2.2.2]oct-3(R)ílico de ácido 2-hidroxi-2,2-ditien-2-ilacético e brometo de 3-fenoxipropilo num solvente ou mistura de solventes possuindo um ponto de ebulição entre 50 e 210°C e seleccionados do grupo que consiste em cetonas and éteres cíclicos.