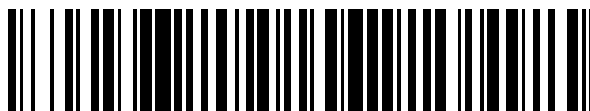


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 625 498**

51 Int. Cl.:

C07D 207/12 (2006.01)

C07D 209/94 (2006.01)

C07D 491/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **22.12.2011** **E 11195419 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **15.03.2017** **EP 2607351**

54 Título: **Proceso continuo para la alquilación de aminas terciarias cíclicas**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
19.07.2017

73 Titular/es:

CERBIOS-PHARMA S.A. (100.0%)
Via Pian Scairolo 6
CH-6917 Barbengo, CH

72 Inventor/es:

MEREU, ANDREA;
MOROSOLI, MORENO;
PERSEGHINI, MAURO y
SPREAFICO, ALESSANDRO

74 Agente/Representante:

SÁEZ MAESO, Ana

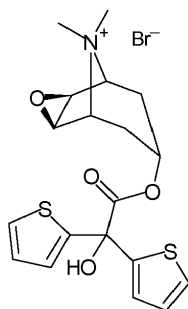
ES 2 625 498 T3

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).

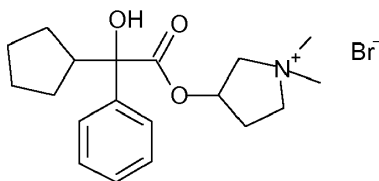
DESCRIPCIÓN

Proceso continuo para la alquilación de aminas terciarias cíclicas

- 5 La presente invención se refiere a un proceso continuo para la alquilación de aminas terciarias y, en particular, a un proceso continuo para la cuaternización de aminas terciarias cíclicas útiles para la preparación de sales cíclicas de amonio cuaternario con alta pureza.
- 10 Antecedentes de la invención
- 10 En la literatura se conocen varias sales de amonio cuaternario que son útiles en diferentes campos técnicos. Su preparación normalmente incluye la alquilación de aminas terciarias como etapa final, pero la mayoría de estos métodos de preparación requieren largos tiempos de reacción.
- 15 Por ejemplo, el documento núm. US 2,956,062 describe métodos de síntesis discontinua para la alquilación de aminas terciarias cíclicas (3-pirrolidinoles N-sustituidos) por reacción con un exceso de un agente alquilante en un solvente adecuado tal como éter o acetato de etilo. La reacción requiere varias horas e incluso días para completarse.
- 20 El documento núm. US 3,813,441 describe un proceso continuo para la producción de cloruros de amonio alifático cuaternario a partir de aminas alifáticas de cadena larga mediante reacción con cloruro de metilo y una solución acuosa de un hidróxido alcalino en un solvente de bajo punto de ebullición bajo presión. El cloruro de sodio subproducto de la reacción tiene que eliminarse continuamente por filtración.
- 25 El documento núm. EP 0 288 857 describe un proceso libre de solventes para la cuaternización de aminas terciarias con haluros de alquilo en una relación molar que varía de 1:3 a 1:8 a presiones altas (hasta 27.5 bar).
- El documento núm. US 5,041,664 describe un procedimiento continuo para la cuaternización de aminas terciarias de cadena larga con cloruros de alquilo, que se cataliza heterogéneamente por un óxido metálico.
- 30 El documento núm. US 5,491,240 describe la preparación de compuestos de amonio cuaternario útiles como suavizantes de telas y/o agentes acondicionadores para la piel o el cabello. La preparación incluye la cuaternización de aminas terciarias en donde el agente alquilante se añade por etapas. El tiempo de reacción es de aproximadamente 10 horas.
- 35 El documento núm. EP 0 869 114 describe un proceso discontinuo para la cuaternización de éster-aminas que requiere tiempos de reacción de al menos 24 horas. Los compuestos cuaternarios resultantes son útiles para aplicaciones suavizantes.
- 40 El documento núm. WO 2011/091197 describe la preparación de N,N-dialquilaminoetil(met)acrilatos cuaternizados útiles como intermedios para polímeros catiónicos floculantes. La preparación incluye un proceso de dos fases para la cuaternización de N,N-dialquilaminoetil(met)acrilatos en donde la fase que contiene el producto se retira continuamente del tanque reactor.
- 45 El documento núm. WO 03/053908 describe un proceso continuo para fabricar compuestos de amonio cuaternario caracterizado porque la reacción entre una amina terciaria y un haluro de alquilo se realiza en una reacción tubular a una presión suficiente para mantener el haluro de alquilo disuelto en la mezcla de reacción.
- 50 El documento núm. JP 2004 155669 describe un método para la preparación de sales de amonio cuaternario de (met)acrilato de dialquilaminoalquilo que comprende alimentar continuamente a un reactor con (met)acrilato de dialquilaminoalquilo, el agente de cuaternización y agua. Dicho método se caracteriza porque la mezcla de reacción se extrae continuamente y el agente de cuaternización se suministra con un eyector para evitar el flujo retrógrado de la solución del agente de cuaternización.
- 55 Algunas sales cíclicas de amonio cuaternario tales como, por ejemplo, bromuro de tiotropio (nombre químico: bromuro de 1 α ,2 β ,4 β ,7 β)-7-[(hidroxi-di-2-tienilacetil)oxi]-9,9-dimetil-3-oxa-9-azonia-triciclo[3.3.1.0^{2,4}]nonano) de fórmula

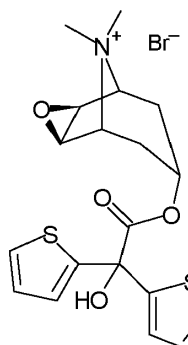


comercializado bajo la marca registrada Spiriva®, bromuro de glicopirronio (nombre químico: bromuro de 3-(2-ciclopentil-2-hidroxi-2-fenilacetoxi)-1,1-dimetilpirrolidinio) de fórmula

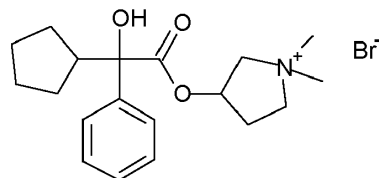


El documento núm. WO 2011/091197 describe la preparación de N,N-dialquilaminoetil(met)acrilatos cuaternizados útiles como intermedios para polímeros catiónicos floculantes. La preparación incluye un proceso de dos fases para la cuaternización de N,N-dialquilaminoetil(met)acrilatos en donde la fase que contiene el producto se retira continuamente del tanque reactor.

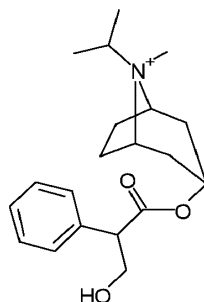
Algunas sales cíclicas de amonio cuaternario tales como, por ejemplo, bromuro de tiotropio (nombre químico: bromuro de 1 α ,2 β ,4 β ,7 β -7-[(hidroxi-di-2-tienilacetil)oxi]-9,9-dimetil-3-oxa-9-azonia-triciclo[3.3.1.0^{2,4}]nonano) de fórmula



comercializado bajo la marca registrada Spiriva®, bromuro de glicopirronio (nombre químico: 3-(2-ciclopentil-2-hidroxi-2-fenilacetoxi)-1,1- dimetilpirrolidinio bromuro) de fórmula



comercializado bajo la marca registrada Robinul®, y bromuro de ipratropio (nombre químico: [8-metil-8-(1-metiletil)-8-azoniabicyclo[3.2.1]oct-3-il]-3-hidroxi-2-fenilpropanoato) de fórmula



comercializado bajo la marca registrada Atrovent®, son fármacos anticolinérgicos conocidos con diferentes aplicaciones, principalmente para el tratamiento de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC). Su preparación incluye usualmente la alquilación de las aminas terciarias cíclicas correspondientes como etapa final, pero la mayoría de estos métodos de preparación requieren tiempos de reacción largos y purificación adicional para conseguir una calidad farmacéutica adecuada.

Por ejemplo, el documento núm. US 5,610,163 describe la preparación de bromuro de tiotropio y sus análogos por reacción de las aminas terciarias cíclicas correspondientes disueltas en cloruro de metileno/acetonitrilo con una solución de bromuro de metilo en acetonitrilo a temperatura ambiente durante 24 horas.

Todavía existe la necesidad de un proceso eficiente mejorado, particularmente de un proceso continuo eficiente para la preparación de compuestos cíclicos de amonio cuaternario. Ahora hemos encontrado un método para la alquilación continua de aminas terciarias cíclicas, particularmente útil para la producción de compuestos cíclicos de amonio cuaternario con alta pureza como se requiere para uso farmacéutico, que es más eficiente que los procesos de cuaternización que se conocen.

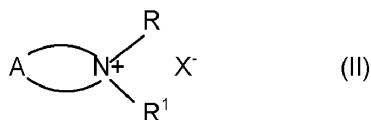
Descripción detallada de la invención

El objeto de la presente invención es un método para la alquilación continua de aminas terciarias cíclicas que comprende:

- alimentar de forma continua una solución de una amina terciaria cíclica en un solvente adecuado o en una mezcla de solventes y un agente alquilante, opcionalmente disuelto en un solvente adecuado o en una mezcla de solventes en un reactor de flujo continuo;
 - mantener la temperatura dentro del intervalo de 20-140 °C;
 - recoger la solución que contiene el compuesto de amonio cuaternario cíclico puro;
 - aislar el compuesto de amonio cuaternario cíclico puro,
- en donde dicho solvente o mezcla de solventes son solventes apróticos que se seleccionan entre amidas, nitrilos y sulfóxidos.

El método objeto de la presente invención permite obtener directamente el compuesto de amonio cuaternario cíclico con alta pureza sin necesidad de ninguna etapa de purificación adicional. Además, el método ofrece varias ventajas adicionales sobre los métodos conocidos tales como un mejor control de la reacción, un mejor control de la temperatura de la reacción y un escalado fácil para una producción mayor.

Para el propósito de la presente solicitud, la amina terciaria cíclica y los compuestos cíclicos de amonio cuaternario son compuestos de la fórmula general



respectivamente,
en donde

R es un grupo alquilo lineal o ramificado de C₁-C₁₂;

R¹ es un grupo alquilo lineal o ramificado C₁-C₃;

X es un átomo de halógeno o un carbonato, sulfato o triflato;

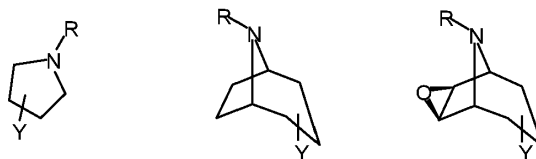
y A es un radical que forma un anillo monocíclico, bicíclico o tricíclico que opcionalmente se sustituye por el átomo de nitrógeno.

En los compuestos de la fórmula (I) y (II), los significados preferidos de R son grupos alquilo C₁-C₄ tales como metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo y t.butilo; los grupos particularmente preferidos son el metilo y el isopropilo.

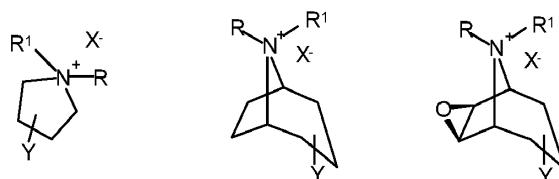
En los compuestos de la fórmula (II), los significados preferidos de R¹son metilo, etilo, propilo e isopropilo, y se prefiere particularmente el metilo.

En los compuestos de la fórmula (I) y (II), dichos anillos se seleccionan entre los anillos monocíclicos opcionalmente sustituidos que tienen de 4 a 7 átomos, que incluyen opcionalmente 1 o 2 heteroátomos que se seleccionan entre N, O y S, además del átomo de nitrógeno al que se enlazan; anillos bicíclicos opcionalmente sustituidos que tienen de 6 a 9 átomos, que incluyen opcionalmente 1 o 2 heteroátomos que se seleccionan entre N, O y S, además del átomo de nitrógeno al que se enlazan; y anillos tricíclicos opcionalmente sustituidos que tienen de 8 a 12 átomos, que incluyen opcionalmente 1 o 2 heteroátomos que se seleccionan entre N, O y S, además del átomo de nitrógeno al que se enlazan.

Los ejemplos de anillos monocíclicos, bicíclicos y tricíclicos particularmente preferidos son los anillos de la fórmula



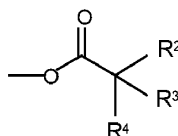
y las sales de amonio cuaternario correspondientes



en donde R, R¹ y X tienen los significados antes mencionados y Y es un sustituyente seleccionado entre (ciclo)alquilo, arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, (ciclo)alcoxi, ariloxi, heteroariloxi, (ciclo)alquilcarbonilo, arilcarbonilo, heteroarilcarbonilo, (ciclo)alquilcarboniloxi, arilcarboniloxi, heteroarilcarboniloxi, arilalquilcarboniloxi y heteroarilalquilcarboniloxi.

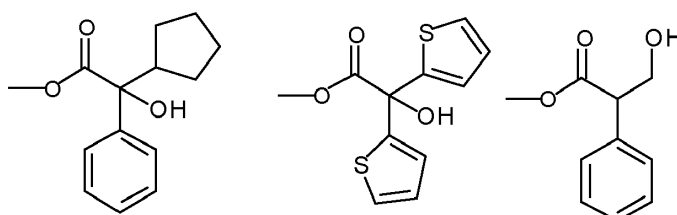
En una modalidad particularmente preferida de la presente invención, Y se selecciona entre los grupos (ciclo) alquilcarboniloxi, arilalquilcarboniloxi y heteroarilalquilcarboniloxi.

Ejemplos de significados particularmente preferidos del sustituyente Y son los grupos de la fórmula:



en donde R², R³ y R⁴, iguales o diferentes, son hidrógeno, hidroxilo, hidroxialquilo, preferentemente hidroximetilo, fenilo, cicloalquilo, preferentemente ciclopentilo, y heteroarilo, preferentemente tienilo.

Ejemplos específicos son



El agente alquilante útil en el método de acuerdo con la presente invención es un compuesto de la fórmula R^1X en donde R^1 y X tienen los significados indicados anteriormente.

- 5 Preferentemente, el agente alquilante es un compuesto de la fórmula R^1X en donde X es un átomo de halógeno seleccionado entre Cl, Br e I, y con mayor preferencia X es Br.

10 Ejemplos de agentes alquilantes útiles en el método de acuerdo con la presente invención son cloruro de metilo, bromuro de metilo, yoduro de metilo, cloruro de etilo, bromuro de etilo, yoduro de etilo, cloruro de n-propilo, bromuro de n-propilo, yoduro de n-propilo, bromuro de isopropilo y yoduro de isopropilo.

Se prefieren particularmente el cloruro de metilo, el bromuro de metilo y el yoduro de metilo, y el más preferido es el bromuro de metilo.

- 15 El método objeto de la presente invención se caracteriza por el uso de un solvente adecuado o una mezcla de solventes para disolver la amina terciaria cíclica y opcionalmente también el agente alquilante.

La selección del solvente es crítica para lograr los resultados que se desean, que son una alta conversión y una alta pureza.

20 El solicitante ha llevado a cabo varios experimentos para maximizar la conversión mientras mantiene un alto nivel de pureza en el compuesto final y encontró que se obtienen mejores resultados mediante el uso de solventes apróticos polares seleccionados entre amidas, nitrilos y sulfóxidos, tales como, por ejemplo, acetonitrilo, dimetilformamida, dimetilacetamida, N-metilpirrolidona y dimetilsulfóxido.

- 25 El solvente polar aprótico se usa para la preparación de la solución de la amina terciaria cíclica a cuaternizar de acuerdo con el proceso objeto de la presente invención.

El agente alquilante puede usarse puro o como una solución en un solvente adecuado.

- 30 Dicho solvente puede ser el mismo solvente que se usa para disolver la amina terciaria cíclica o un solvente diferente.

Cuando el agente alquilante se usa como una solución en el método objeto de la presente invención, preferentemente el solvente es un solvente polar aprótico diferente del solvente que se usa para la disolución de la amina.

- 35 Se prefiere particularmente el acetonitrilo para la preparación de la solución del agente alquilante a utilizar en el método de acuerdo con la presente invención.

40 Los solventes particularmente preferidos para la disolución de la amina terciaria cíclica son dimetilacetamida, dimetilsulfóxido y N-metilpirrolidona.

La combinación de N-metilpirrolidona para la disolución de la amina terciaria cíclica y de acetonitrilo para la disolución del agente alquilante se prefiere aún más.

- 45 La solución de la amina terciaria cíclica y el agente alquilante puro o como una solución se puede introducir en el reactor de flujo continuo por separado o, como alternativa, la solución de la amina terciaria cíclica y el agente alquilante puro o como una solución pueden mezclarse antes de la introducción en el reactor de flujo continuo.

La temperatura de la reacción está en el intervalo de 20 a 200 °C, preferentemente de 40 a 85 °C.

- 50 El régimen de flujo tiene que ajustarse adecuadamente para obtener un tiempo de residencia óptimo de la mezcla de reacción en el reactor de flujo continuo con el fin de completar la reacción.

55 Los intervalos de presión y flujo que se usan son característicos del modelo de reacción. Por ejemplo, en el caso de Corning Advanced Flow G1, el flujo está típicamente en el intervalo de 1 a 30 g/min y la presión está en el intervalo de 1 a 20 bar.

El método de acuerdo con la presente invención es particularmente útil para la preparación de fármacos anticolinérgicos tales como bromuro de tiotropio, bromuro de glicopirronio y bromuro de ipratropio.

- 60 En una modalidad particularmente preferida, el método de acuerdo con la presente invención es útil para la preparación de bromuro de tiotropio.

La presente invención se ilustra ahora, sin limitarla, por los siguientes ejemplos.

- 65 Ejemplo Comparativo 1

Síntesis de lotes de bromuro de tiotropio

En un matraz de 250 ml bajo nitrógeno, se disolvió N-demetil-tiotropio (10.0 g) en N-metilpirrolidona (33 ml) a temperatura ambiente. Se añadió una mezcla 1:1 (p/p) de metilbromuro/acetonitrilo (25 g). Después de 22 horas bajo agitación a temperatura ambiente, se filtró el precipitado blanco, se lavó con acetona y se secó.

Pureza por HPLC: 99.66 %

Ejemplo 2

Bromuro de tiotropio mediante química de flujo con bromuro de metilo líquido

Se inyectó una solución de N-demetil-tiotropio (12 g) en acetonitrilo (139.4 ml) y diclorometano (180 ml) en un reactor de flujo continuo a una velocidad de 10 g/min. Se inyectó metil bromuro líquido a una velocidad de 0.5 g/min. La temperatura del reactor era de 40 °C.

La solución que sale del reactor de flujo continuo se recogió y se agitó durante la noche a temperatura ambiente. El precipitado se filtró, se lavó con diclorometano y se secó a presión reducida.

Ejemplo 3

Bromuro de tiotropio mediante química de flujo con bromuro de metilo como solución, premezclado

Una mezcla 1:1 (p/p) de metilbromuro/acetonitrilo (15 g) se añadió a una solución de N-demetil-tiotropio (6.0 g) en N-metilpirrolidona (20 ml). Se inyectó la solución en el reactor de flujo continuo a una velocidad de 10 g/min. La temperatura del reactor era de 80 °C. La solución que salía del reactor de flujo continuo se recogió, se enfrió hasta temperatura ambiente y después hasta 0 °C. Se añadió acetona (100 ml). La suspensión resultante se agitó durante una hora más, después se almacenó a 0-5 °C durante la noche. El producto se filtró, se lavó dos veces con acetona y se secó a presión reducida.

Pureza por HPLC: 99.98 %

¹H-NMR (300 MHz, d₆-DMSO): 7.52 (dd, J=5.0 Hz, 1.1, 2H), 7.41 (s, 1H), 7.13 (dd, J=3.6, 1.1 Hz, 2H), 7.01 (dd, J=5.0, 3.7 Hz, 2H), 5.12 (t, J=5.8 Hz, 1H), 4.13 (bd, J=5.8 Hz, 2H), 3.50 (s, 2H), 3.25 (s, 3H), 3.05 (s, 3H), 1.93 (s, 1 H), 1.87 (s, 1 H). ¹³C-NMR (75.5 MHz, d₆-DMSO): 170.2, 147.1, 127.3, 126.7, 126.3, 76.8, 65.0, 64.2, 56.5, 54.1, 47.6, 28.7.

El espectro de rayos X es idéntico al espectro de rayos X del bromuro de tiotropio obtenido de acuerdo con el procedimiento descrito en el documento núm. US 5,610,163.

Ejemplo 4

El procedimiento de los ejemplos 2 y 3 se repitió con diferentes solventes o mezcla de solventes.

Los resultados se resumen en la siguiente tabla.

Tabla 1

Solvente amina/MeBr	Presión	Temperatura	Conversión	Pureza
CH ₂ Cl ₂ +MeCN/-	0.35 bar (líquido)	41 °C	17 %	n.d.
CH ₂ Cl ₂ /MeCN	12.3 bar	70 °C	25 %	99.1 %
MeOH/MeCN	15.6 bar	81 °C	61 %	73.9 %
MeOH/MeCN	3.4 bar	80 °C	84 %	n.d.
DMF/MeCN	10.6 bar	81 °C	97 %	n.d.
DMA/MeCN	10.6 bar	81 °C	97 %	99.95 %
DMSO/MeCN	10.8 bar	81 °C	94 %	98.20 %
NMP/MeCN	10.3 bar	81 °C	99.7 %	99.98 %

Los resultados que se obtienen muestran que el diclorometano es un solvente pobre para el producto final, que puede precipitar en el reactor de flujo continuo y obstruir los canales. La sustitución de diclorometano con metanol permite aumentar la temperatura, pero la conversión es bastante baja. El uso de solventes apróticos polares seleccionados

entre amidas, nitrilos y sulfóxidos, de acuerdo con la presente invención, da lugar a conversiones muy altas. Además, el proceso es muy limpio y el producto final puede aislarse con una pureza muy alta que cumple el requisito de las aplicaciones farmacéuticas sin necesidad de purificación adicional.

5 Ejemplo 5

Preparación de bromuro de glicopirronio

Se preparó bromuro de glicopirronio de una manera similar a como se describió en el ejemplo 3.

10

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, D_2O): 7.71-7.63 (m, 2H), 7.53-7.38 (m, 3H), 5.54 (s, 1H), 3.92-3.68 (m, 2H), 3.67-3.49 (m, 2H), 3.23-3.14 (m, 1H), 3.22 (s, 3Ha), 3.18 (s, 3Hb), 3.06 (s, 3Ha), 2.90 (s, 3Hb), 2.84-2.64 (m, 1H), 2.45-2.31 (m, 1Hb), 2.23-2.09 (m, 1 Ha), 1.81-1.46 (m, 8H), 1.34-1.20 (m, 1 H).

15

$^{13}\text{C-NMR}$ (75.5 MHz, D_2O): 174.4, 140.6+140.5 (1 C_{a+b}), 128.7 (2 C), 128.3, 126.2+126.0 (2 C_{a+b}), 80.7+80.5 (1 C_{a+b}), 74.0, 70.1, 64.8, 53.5, 52.9, 44.9+44.7 (1 C_{a+b}), 29.9+29.7 (1 C_{a+b}), 26.6+26.5 (1 C_{a+b}), 26.1+26.0 (2 C_{a+b}), 25.8+25.7 (1 C_{a+b}).

a = (R,S)/(S,R)

b = (S,S)/(R,R)

20

Ejemplo 6

Preparación de bromuro de ipratropio

Se preparó bromuro de ipratropio de una manera similar a como se describió en el ejemplo 3.

25

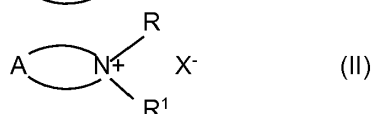
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, D_2O): 7.41-7.25 (m, 5H), 5.09-5.02 (m, 1 H), 4.19-4.07 (m, 1 H), 3.97-3.87 (m, 2H), 3.87-3.79 (m, 1 H), 3.76-3.68 (m, 1 H), 2.71 (s, 3H), 2.61-2.41 (m, 2H), 2.30-1.91 (m, 3H), 1.71 (d, $J=17$ Hz, 1 H).

30

$^{13}\text{C-NMR}$ (75.5 MHz, D_2O): 173.0, 135.2, 129.2 (2 C), 128.3 (2 C), 128.2, 65.5, 65.4, 64.1, 62.1, 55.5, 53.5, 39.0, 30.7 (2 C), 24.4, 24.1, 15.5 (2 C).

REIVINDICACIONES

1. Un método para la alquilación continua de aminas terciarias cíclicas que comprende:
- alimentar continuamente una solución de una amina terciaria cíclica en un solvente adecuado o mezcla de solventes y un agente alquilante, disueltos en un solvente adecuado o mezcla de solventes apróticos seleccionados entre amidas, nitrilos y sulfóxidos, en un reactor de flujo continuo;
 - mantener la temperatura dentro del intervalo de 20-200 °C;
 - recoger la solución que contiene el compuesto de amonio cuaternario cíclico puro;
 - aislar el compuesto de amonio cuaternario cíclico puro;
- en donde dichas aminas terciarias cíclicas y los compuestos de amonio cuaternario cíclico son compuestos de la fórmula general



respectivamente,
en donde

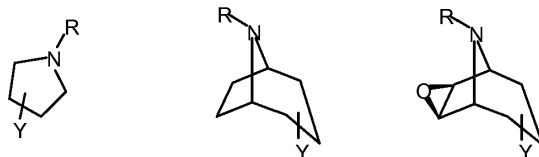
R es un grupo alquilo lineal o ramificado de C₁-C₁₂;

R¹ es un grupo alquilo lineal o ramificado de C₁-C₃;

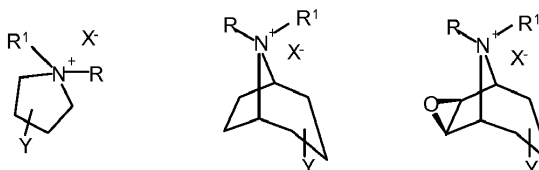
X es un átomo de halógeno o un carbonato, sulfato o triflato;

y A es un radical que forma un anillo monocíclico, bicíclico o tricíclico opcionalmente sustituido con el átomo de nitrógeno, dicho anillo se selecciona entre anillos monocíclicos opcionalmente sustituidos que tienen de 4 a 7 átomos, que incluyen opcionalmente 1 o 2 heteroátomos seleccionados entre N, O y S, además del átomo de nitrógeno al que están enlazados; anillos bicíclicos opcionalmente sustituidos que tienen de 6 a 9 átomos, que incluyen opcionalmente 1 o 2 heteroátomos seleccionados entre N, O y S, además del átomo de nitrógeno al que están enlazados; y un anillo tricíclico opcionalmente sustituido que tiene de 8 a 12 átomos, que incluye opcionalmente 1 o 2 heteroátomos seleccionados entre N, O y S, además del átomo de nitrógeno al que están enlazados.

2. Un método de acuerdo con la reivindicación 1, en donde R es un grupo alquilo de C₁-C₄.
3. Un método de acuerdo con la reivindicación 2 en donde R es metilo o isopropilo.
4. Un método de acuerdo con la reivindicación 1, en donde R¹ es metilo.
5. Un método de acuerdo con la reivindicación 1, en donde dichos anillos monocíclicos, bicíclicos y tricíclicos son los anillos de la fórmula



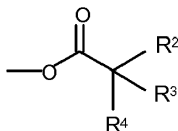
y las sales de amonio cuaternario correspondientes



en donde R, R¹ y X tienen los significados antes mencionados y Y es un sustituyente seleccionado entre (ciclo)alquilo, arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, (ciclo)alcoxi, ariloxi, heteroariloxi, (ciclo)alquilcarbonilo, arilcarbonilo, heteroarilcarbonilo, (ciclo)alquilcarboniloxi, arilcarboniloxi, heteroarilcarboniloxi, arilalquilcarboniloxi y heteroarilalquilcarboniloxi.

6. Un método de acuerdo con la reivindicación 5, en donde Y se selecciona entre grupos (ciclo)alquilcarboniloxi, arilalquilcarboniloxi y heteroarilalquilcarboniloxi.

7. Un método de acuerdo con la reivindicación 6, en donde Y es un grupo de la fórmula:



en donde R^2 , R^3 y R^4 , iguales o diferentes, son hidrógeno, hidroxilo, hidroxialquilo, preferentemente hidroximetilo, fenilo, cicloalquilo, preferentemente ciclopentilo, y heteroarilo, preferentemente tienilo.

8. Un método de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el agente alquilante es un compuesto de la fórmula R^1X en donde R^1 y X tienen los significados indicados anteriormente.

9. Un método de acuerdo con la reivindicación 8, en donde el agente alquilante es un compuesto de la fórmula R^1X en donde X es un átomo de halógeno que se selecciona entre Cl, Br e I.

10. Un método de acuerdo con la reivindicación 9, en donde el agente alquilante se selecciona entre cloruro de metilo, bromuro de metilo, yoduro de metilo, cloruro de etilo, bromuro de etilo, yoduro de etilo, cloruro de n-propilo, bromuro de n-propilo, yoduro de n-propilo, cloruro de isopropilo, bromuro de isopropilo y yoduro de isopropilo.

11. Un método de acuerdo con la reivindicación 10, en donde el agente alquilante es bromuro de metilo.

12. Un método de acuerdo con la reivindicación 1, en donde dicho solvente aprótico polar se selecciona entre acetonitrilo, dimetilformamida, dimetilacetamida, N-metilpirrolidona y dimetilsulfóxido.

13. Un método de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el agente alquilante se introduce puro en el reactor de flujo continuo.

14. Un método de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el agente alquilante se introduce en el reactor de flujo continuo como una solución, opcionalmente premezclada con la solución de la amina terciaria cíclica.

15. Un método de acuerdo con la reivindicación 14, en donde el solvente para la preparación de la solución del agente alquilante es acetonitrilo.

16. Un método de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el solvente para la disolución de la amina terciaria cíclica se selecciona entre dimetilacetamida, dimetilsulfóxido y N-metilpirrolidona.

17. Un método de acuerdo con la reivindicación 16, en donde el solvente es N-metilpirrolidona.

18. Un método de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la temperatura está en el intervalo de 20 a 200 °C, preferentemente de 40 a 85 °C.

19. Un método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores para la preparación de bromuro de tiotropio, bromuro de glicopirronio y bromuro de ipratropio.