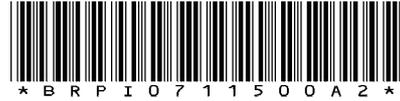




República Federativa do Brasil  
Ministério do Desenvolvimento, Indústria  
e do Comércio Exterior  
Instituto Nacional da Propriedade Industrial.

(21) **PI0711500-8 A2**

(22) Data de Depósito: 16/07/2007  
(43) Data da Publicação: 01/11/2011  
(RPI 2130)



\* B R P I 0 7 1 1 5 0 0 A 2 \*

(51) *Int.Cl.:*  
C07D 453/02

**(54) Título:** PROCESSO PARA A FABRICAÇÃO DE BROMETO DE 3 (R) - (2-HIDRÓXI-2, 2-DITIENO-2-ILACETÓXI) -1-(3-FENOXIPROPILA) 1-AZONIABICICLO [2.2.2] OCTANA

**(30) Prioridade Unionista:** 21/07/2006 ES P200601951

**(73) Titular(es):** LABORATORIOS ALMIRALL, S.A.

**(72) Inventor(es):** FRANCESCA PAJUELO LORENZO, NURIA BUSQUETS BAQUE

**(74) Procurador(es):** Martinez & Moura Barreto S/S Ltda

**(86) Pedido Internacional:** PCT EP2007006278 de 16/07/2007

**(87) Publicação Internacional:** WO 2008/009397 de 24/01/2008

**(57) Resumo:** PROCESSO PARA A FABRICAÇÃO DE BROMETO DE 3(R)-(2-HIDRÓXI-2,2- DITIENO-2-ILACETÓXI) -1- (3-FENOXIPROPILA) -1- AZONIABICICLO [2.2.2] OCTANA A presente invenção refere-se a um processo para a fabricação de brometo de 3(R) - (2-hidróxi-2,2--ditieno-2-ilacetóxi) -1-(3-fenoxipropila)-l-azoniabicciclo[2.2.2]octana pela reação deéster de 2-hidróxi-2,2-ditieno-2-ácido ilacético 1-azabiciclo [2.2.2]oct-3(R)ila e brometo de 3-fenoxipropila, no qual a reação ocorre em um solvente ou em urna mistura de solventes tendo um ponto de ebulição entre 50 °C e 210 °C e selecionado a partir do grupo consistindo de acetonas e de éteres cíclicos.



PI0711500-8

1/5

"PROCESSO PARA A FABRICAÇÃO DE BROMETO DE 3(R)-(2-HIDRÓXI-2,2-DITIENO-2-ILACETÓXI)-1-(3-FENOXIPROPILA)-1-AZONIABICICLO[2.2.2]OCTANA"

A presente invenção refere-se a um processo para a  
5 fabricação de 3(R)-(2-hidróxi-2,2-ditieno-2-ilacetóxi)-1-(3-fenoxipropila)-1-azoniabicciclo[2.2.2]octana.

Este composto, assim como um processo para a sua fabricação estão descritos no pedido de patente internacional publicado sob o No. WO 01/04118 A2.

10 Inesperadamente, os inventores agora descobriram que por meio de uma apropriada seleção das condições de reação o processo descrito no pedido de patente internacional publicado sob o No. WO 01/041118 A2 pode ser otimizado permitindo a redução do tempo de reação e a quantidade de solventes e de reagentes de  
15 alquilação usados enquanto, ao mesmo tempo, aumentando a produção e mantendo o nível de impurezas.

Estes objetivos podem ser alcançados pela realização da reação de quaternização entre o éster de 2-hidróxi-2,2-ditieno-2-ácido ilacético 1-azabiciclo[2.2.2]oct-3(R)ila e brometo de 3-  
20 fenoxipropila em um solvente ou em misturas de solventes tendo um ponto de ebulição entre 50 e 210° C e selecionado a partir do grupo consistindo de acetonas e éteres cíclicos. Em uma realização vantajosa da presente invenção um único solvente é usado.

A seguir são fornecidos alguns exemplos de acetonas  
25 ou de éteres cíclicos que podem ser usados como solventes para realizar a invenção: acetona, acetona de metila etila, acetona de metila isobutila, acetona de fenila metila, ciclopentanona, dioxano, tetrahidrofurano, etilatetrahidrofurano. Os solventes preferidos são selecionados a partir do grupo consistindo de  
30 acetona, dioxano ou tetrahidrofurano. Um solvente particularmente

preferido é o tetrahidrofurano.

Em particular, foi vantajoso usar uma razão equivalente de brometo de 3-fenoxipropila para éster de 2-hidróxi-2,2-ditieno-2-ácido ilacético 1-azabicyclo[2.2.2]oct-3(R)ila numa taxa de 1.0 para 3.0, mais preferivelmente entre 1,1 e 1,5, e ainda mais preferivelmente entre 1,2 e 1,3.

Adicionalmente, em uma realização preferida o éster de 2-hidróxi-2,2-ditieno-2-ácido ilacético 1-azabicyclo[2.2.2]oct-3(R)ila é suspenso (ou é dissolvido) em um volume de solvente ou em uma mistura de solventes compreendida entre 1.7 e 7 litros de solvente(s) por mol de éster de 2-hidróxi-2,2-ditieno-2-ácido ilacético 1-azabicyclo[2.2.2]oct-3(R)ila. Mais preferivelmente o éster é suspenso (ou é dissolvido) em um volume de solvente compreendido entre 1 e 7, preferivelmente entre 2 e 4 litros por mol de éster.

Sob estas condições foi comprovado como sendo algo adequado permitir com que a mistura reaja por um período de tempo que não exceda 24 horas, preferivelmente não mais do que 12 horas e mais preferivelmente não mais do que 9 horas e ainda mais preferivelmente até 6 horas.

Resultados particularmente bons são obtidos quando o éster de 2-hidróxi-2,2-ditieno-2-ácido ilacético 1-azabicyclo[2.2.2]oct-3(R)ila é suspenso em 2 a 4 l de tetrahidrofurano por mole de éster de 2-hidróxi-2,2-ditieno-2-ácido ilacético 1-azabicyclo[2.2.2]oct-3(R)ila, a partir de 1,2 a 1,3 equivalentes de brometo de 3-fenoxipropila são adicionados a suspensão resultante e a mistura é misturada por não mais do que 9 horas, preferivelmente não mais do que 6 horas em refluxo e uma atmosfera inerte.

Os exemplos a seguir mostram métodos ilustrativos

para a preparação dos compostos de acordo com a presente invenção, e não são intencionados a limitar o escopo da invenção.

#### Seção Experimental

EXEMPLO COMPARATIVO 1 (de acordo com o pedido de patente internacional publicado sob o No. WO 01/04118)

0.6 mmol de éster de 2-hidróxi-2,2-ditieno-2-ácido ilacético 1-azabicyclo[2.2.2]oct-3(R)ila são suspensos em 4 ml de CH<sub>3</sub>CN e 6 ml de CHCl<sub>3</sub>. 0.48 ml de brometo de 3-fenoxipropila foram adicionados a suspensão resultante e a mistura foi misturada por 72 h em temperatura ambiente em uma atmosfera inerte. Os solventes foram subsequentemente evaporados para produzir (90%) de brometo de 3(R)-(2-hidróxi-2,2-ditieno-2-ilacetóxi)-1-(3-fenoxipropila)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octana. O produto é isolado por filtração em temperatura ambiente e o nível de brometo de 3-fenoxipropila é determinado como sendo 117 ppm.

#### EXEMPLES 2 a 8

Os moles de éster de 2-hidróxi-2,2-ditieno-2-ácido ilacético 1-azabicyclo[2.2.2]oct-3(R)ila indicados na coluna B foram suspensos na quantidade (coluna E) do solvente indicado na coluna D. Então, a quantidade de brometo de 3-fenoxipropila resultante a partir da multiplicação da coluna B pela coluna C foi adicionada a suspensão resultante e a mistura foi misturada por 6 horas em refluxo em uma atmosfera inerte. Os solventes foram subsequentemente evaporados para produzir brometo de 3(R)-(2-hidróxi-2,2-ditieno-2-ilacetóxi)-1-(3-fenoxipropila)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octana. O produto foi isolado por filtração em temperatura ambiente e, ambas as produções e o nível de brometo de 3-fenoxipropila foram determinados e indicados nas colunas F e G, respectivamente.

A tabela a seguir sumariza os resultados do exemplo

comparativo 1 e dos exemplos de 2 a 8 da presente invenção.

Tabela I

A	B	C	D	E	F	G
Ex	Quantidade de teste <sup>1</sup>	Razão <sup>2</sup>	Solvente	Quantidade de solvente (l/mol)	Produção (%)	Quantidade de brometo <sup>3</sup>
1 <sup>4</sup>	0,6	5,0	CH <sub>3</sub> CN/CHCl <sub>3</sub>	16,7	90	117
2	71,53	1,25	THF	2,1	95,0	148
3	71,53	1,10	THF	2,1	92,4	60
4	71,53	1,10	Acetona	2,1	95,3	152
5	71,53	1,25	Acetona	2,1	98,7	173
6	71,53	1,25	Acetona	7,0	93,7	60
7	14,31	1,50	Acetona de metila etila	2,1	96,9	304
8	14,31	1,50	Acetona de metila isobutila	3,5	94,7	410
9	42,92	1,25	Dioxano	2,1	98,2	31
10	71,53	1,25	Metila THF	2,1	96,7	212
11	42,92	1,25	Acetofenona	2,1	98,5	53
12	42,92	1,25	Ciclopentanonona	2,1	94,4	167

<sup>1</sup> Quantidade de teste de 2-hidróxi-2,2-ditieno-2-ácido ilacético 1-azabicyclo[2.2.2]oct-3(R)ila (mmoles)

<sup>2</sup> Razão (Eq) de brometo de 3-fenoxi propila para éster de 2-hidróxi-2,2-ditieno-2-ácido ilacético 1-azabicyclo[2.2.2]oct-3(R)ila

<sup>3</sup> Quantidade de brometo de 3-fenóxi propila (ppm)

<sup>4</sup> A reação do exemplo comparativo 1 foi realizada pela mistura em temperatura ambiente durante 72 horas

Como pode ser visto a partir dos resultados da tabela 1, é demonstrado que o método da presente invenção permite a redução do tempo de reação e a redução da quantidade de brometo de 3-fenoxipropila empregados enquanto, simultaneamente, aumenta a 5 produção e ainda assim mantém a quantidade de impureza do genotóxico brometo de 3-fenoxipropila em um nível aceitável de 500 ppm.

## Reivindicações

1. Processo para a fabricação de brometo de 3(R)-(2-hidróxi-2,2-ditieno-2-ilacetóxi)-1-(3-fenoxipropila)-1-azoniabi-  
ciclo[2.2.2]octana pela reação de ester de 2-hidróxi-2,2-ditieno-  
5 2-ácido ilacético 1-azabicyclo[2.2.2]oct-3(R)ila e brometo de 3-  
fenoxipropila, caracterizado pelo fato que a reação ocorre em um  
solvente ou em uma mistura de solventes tendo um ponto de ebulição  
entre 50 °C e 210 °C e selecionado a partir do grupo consistindo  
de acetonas e de éteres cíclicos.
- 10 2. Processo de acordo com a reivindicação 1,  
caracterizado pelo fato que a razão equivalente de brometo de 3-  
fenoxipropila para éster de 2-hidróxi-2,2-ditieno-2-ácido  
ilacético 1-azabicyclo[2.2.2]oct-3(R)ila encontra-se na taxa de  
1.0 para 3.0.
- 15 3. Processo de acordo com a reivindicação 2,  
caracterizado pelo fato que a razão equivalente encontra-se numa  
taxa de 1,1 para 1,5.
4. Processo de acordo com a reivindicação 1,  
caracterizado pelo fato que a razão equivalente encontra-se numa  
20 taxa de 1,2 para 1,3.
5. Processo de acordo com qualquer uma das  
reivindicações precedentes, caracterizado pelo fato que o éster de  
2-hidróxi-2,2-ditieno-2-ácido ilacético 1-azabicyclo[2.2.2] oct-  
3(R)ila é suspenso ou é dissolvido em um volume de solvente ou em  
25 uma mistura de solventes compreendida entre 1,7 e 7 litros de  
solvente(s) por mol de éster de 2-hidróxi-2,2-ditieno-2-ácido  
ilacético 1-azabicyclo[2.2.2]oct-3(R)ila.
6. Processo de acordo com a reivindicação 5,  
caracterizado pelo fato que o volume de solvente é compreendido  
30 entre 2 e 4 litros por mol de éster de 2-hidróxi-2,2-ditieno-2-

ácido ilacético 1-azabicyclo[2.2.2]oct-3(R)ila.

7. Processo de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes, caracterizado pelo fato que o solvente é selecionado a partir do grupo consistindo de acetona, dioxano e tetrahydrofurano.

8. Processo de acordo com a reivindicação 7, caracterizado pelo fato que o solvente é tetrahydrofurano.

9. Processo de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes, caracterizado pelo fato que é permitido com que a mistura reaja por um período de tempo que não exceda 24 horas.

10. Processo de acordo com a reivindicação 9, caracterizado pelo fato que o período de tempo não é maior do que 12 horas.

11. Processo de acordo com a reivindicação 10, caracterizado pelo fato que o período de tempo não é maior do que 9 horas.

12. Processo de acordo com a reivindicação 11, caracterizado pelo fato que o período de tempo não é maior do que 6 horas.

Resumo

"PROCESSO PARA A FABRICAÇÃO DE BROMETO DE 3(R)-(2-HIDRÓXI-2,2-DITIENO-2-ILACETÓXI)-1-(3-FENOXIPROPILA)-1-AZONIABICICLO[2.2.2]OCTANA"

5                   A presente invenção refere-se a um processo para a  
 fabricação de brometo de 3(R)-(2-hidróxi-2,2-ditieno-2-ilacetóxi)  
 -1-(3-fenoxipropila)-1-azoniabiciclo[2.2.2]octana pela reação de  
 éster de 2-hidróxi-2,2-ditieno-2-ácido ilacético 1-azabiciclo  
 [2.2.2]oct-3(R)ila e brometo de 3-fenoxipropila, no qual a reação  
 10 ocorre em um solvente ou em uma mistura de solventes tendo um  
 ponto de ebulição entre 50 °C e 210 °C e selecionado a partir do  
 grupo consistindo de acetonas e de éteres cíclicos.