

PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

zveřejněná podle § 31 zákona č. 527/1990 Sb.

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **16.03.2012**

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **25.09.2013**
(Věstník č. 39/2013)

(21) Číslo dokumentu:

2012-190

(13) Druh dokumentu: **A3**

(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)

(71) Přihlašovatel:

Zentiva, k.s., Praha 10 - Dolní Měcholupy, CZ

(72) Původce:

Čerňák Igor, 06716 Výprava, SK
Hájíček Josef, Nehvizdy, CZ

(74) Zástupce:

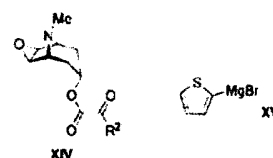
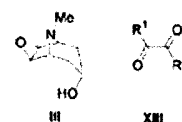
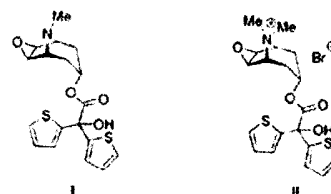
Rott, Růžička & Guttman Patentové, známkové a
advokátní kanceláře, Ing. Jana Fuchsová, Vinohradská
37, Praha 2, 12000

(54) Název přihlášky vynálezu:

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

(57) Anotace:

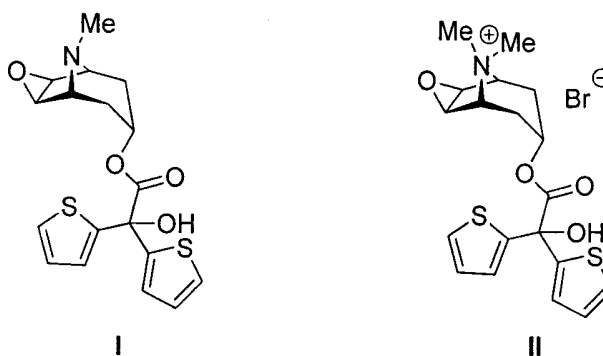
Řešení se týká způsobu přípravy skopinesteru kyseliny di-(2-thienyl)glykolové vzorce I. Skopinester vzorce I je důležitým intermediátem v syntéze tiotropium bromidu, látky chemického názvu (1R,2R,4S,5S,7S)-7-(2-hydroxy-2,2-di(thiophen-2-yl)acetoxy)-9,9-dimethyl-3-oxa-9-azatricyclo[3.3.1.0^{2,4}]nonan-9-ium bromid vzorce II. Způsob sestává z následujících kroků, a) z reakce skopinu vzorce III s deriváty kyseliny šťavelové vzorce XII, kde X znamená F, Cl, Br, I a R je X nebo O-terc-butyl, O-methyl, N-pyrrolidinyl, N-morfolinyl a N-imidazolyl, za přítomnosti slabé báze a katalyzátoru v inertním organickém rozpouštědle za vzniku derivátu vzorce XIV, b) z reakce derivátu vzorce XIV s nejméně 2 ekvivalenty 2-thienylmagnesium bromidu vzorce XV, c) vzniklý skopinester vzorce I se pak izoluje a krystaluje z krystalizačního rozpouštědla.



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

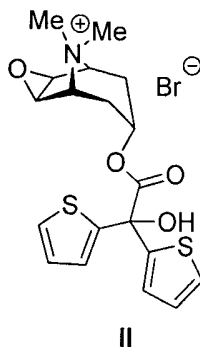
Oblast techniky

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



Dosavadní stav techniky

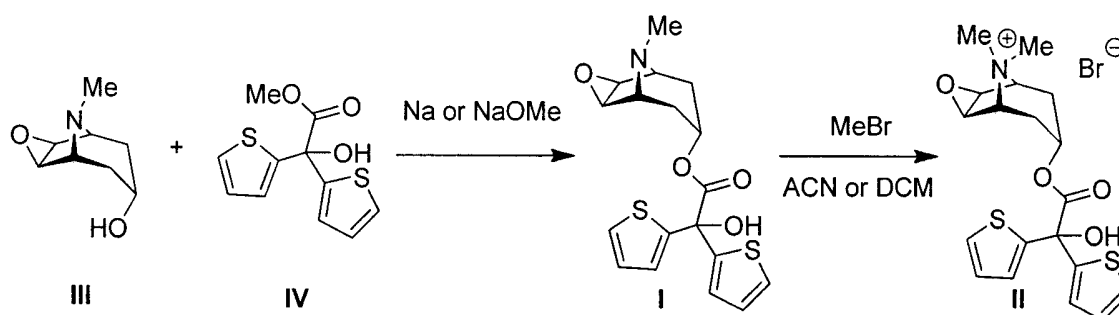
Tiotropium bromid vzorce II, prvně popsáný v patentu EP 0 418 716, je selektivní, kompetitivní, reverzibilní antagonist cholinergních receptorů s dlouhodobým působením. Na rozdíl od strukturně blízkého ipratropia selektivně blokuje muskarinové receptory M1 a M3, zatímco receptory M2 blokuje krátce. Má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



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

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

Schéma 1



Prvním krokem je transesterifikace methyl-di(2-thienyl)glykolátu vzorce IV se skopinem vzorce III v silně bázičském prostředí. Reakce se provádí v organickém rozpouštědle (toluen, xylén, heptan) nebo s výhodou v tavenině. Jako silná báze se podle patentu použije kovový sodík, hydrid sodný, methoxid sodný, případně ethoxid sodný. Popsaná způsob využívá silně bázičské podmínky, množství báze se pohybuje od substechiometrických (0,1-0,36 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 a tímto způsobem se získá krystalický produkt, zde označen jako forma A s teplotou tání 148 až 150 °C. Výtěžky syntézy skopinesteru I se pohybují od 45 % až do 70 %.

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

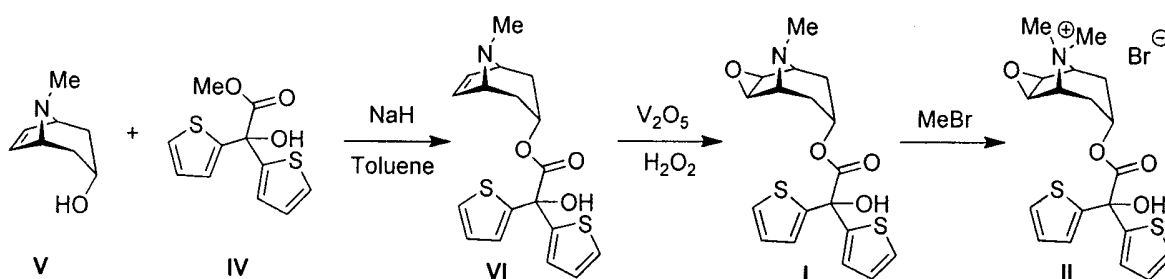
Obzvláště pak kombinace použití kovového sodíku a převedení reakce v tavenině za vysokých teplot a sníženého tlaku je vysoce riziková při provedení ve větším měřítku ve farmaceutické výrobě.

Druhým krokem je kvarternizace. Reakce skopinesteru vzorce I s methylbromidem se provádí v acetonitrilu případně ve směsi rozpouštědel dichlormethan a acetonitril.

Následná rekrytalizace byla provedena v blíže nespecifikované směsi methanolu a acetonu a byl získán bílý krystalický produkt s bodem tání 217 až 218 °C. V patentových příkladech se neuvádí výtěžek kvarternizace s methylbromidem.

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

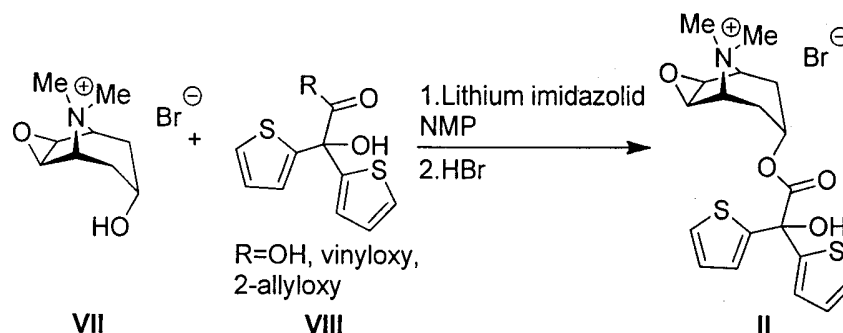
Schéma 2



Vychází z tropenolu vzorce V, který je použit v reakci s methyl-di(2-thienyl)glykolátem vzorce IV v přítomnosti minimálně stechiometrického množství hydridu sodného (s výhodou 1,5-2,0 ekvivalenty na mol tropenolu), za teploty 60 až 75 °C a tlaku 25 až 30 kPa. Druhým krokem je oxidace tropolol esteru vzorce VI na skopinester vzorce I za použití oxidu vanadičného a peroxidu vodíku a následná kvarternizace poskytne tiotropium bromid vzorce II v celkovém výtěžku 71 %. I když je zvolený postup označován jako vylepšení způsobu popsaneho v základním patentu, používá k transesterifikaci více než stechiometrické množství silné báze a také použití tropenolu jako výchozí substance vnáší do syntézy navíc krok epoxidace.

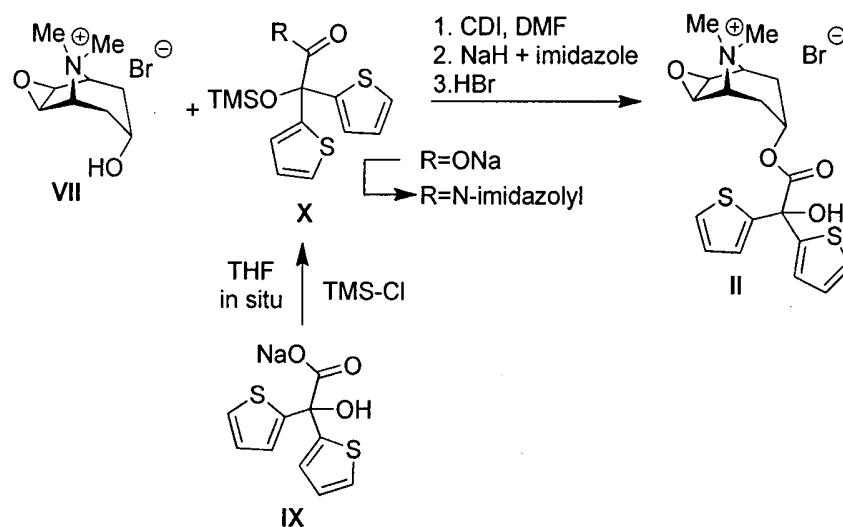
V dalším patentu US 6 747 154 B2 je uveden postup, kde do reakce s kyselinou di(2-thienyl)glykolovou vzorce VIII případně jejích derivátů se místo skopinu použije skopin methobromid vzorce VII. Reakce probíhá v dipolárním aprotickém rozpouštědle (*N*-methylpyrrolidinon, dimethylacetamid) za bázeckých podmínek v přítomnosti lithné soli imidazolu (schéma 3). Experimentální detaily použití této reakce pro syntézu tiotropium bromidu včetně výtěžku nejsou v patentu uvedeny.

Schéma 3



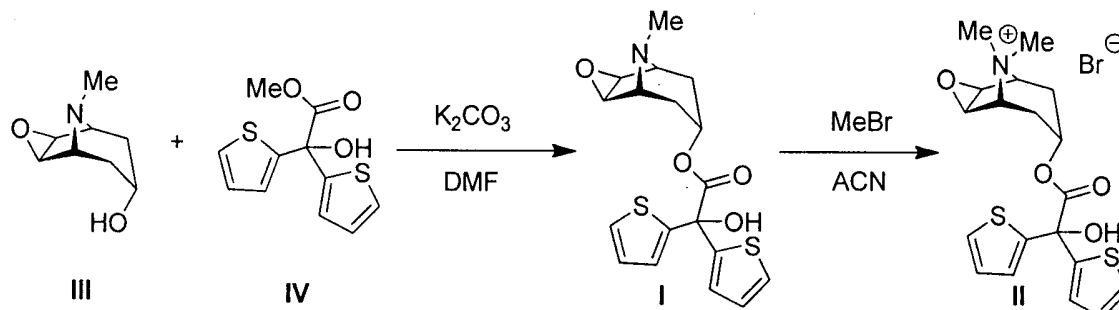
V přihlášce US2006/0047120 je předešlá metoda vylepšena, z pohledu kontroly nad nečistotami, použitím chránění volné hydroxylové skupiny sodné soli kyseliny di(2-thienyl)glykolové vzorce IX trimethylsilylovou skupinou (schéma 4). I když se jedná o *in situ* produkci chráněného derivátu vzorce X vede to k zvyšování komplexnosti syntézy. Výtěžky takto provedené sekvence se pohybují od 34-85 % výsledného tiotropium bromidu vzorce II.

Schéma 4



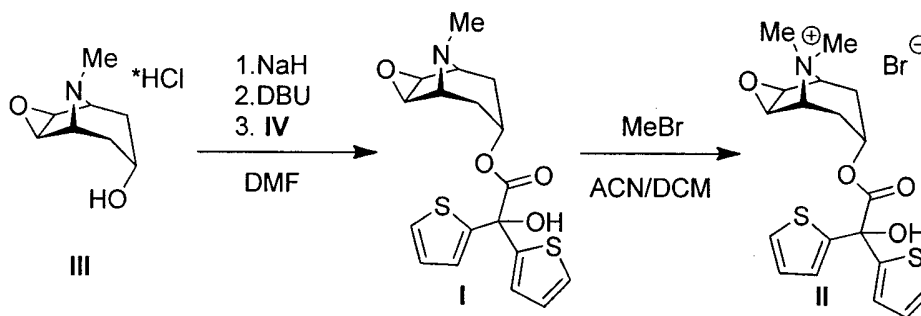
Patentová přihláška WO 2008/008376 ukazuje postup transesterifikace za použití nadbytku (2,5 ekvivalentu na mol skupin hydrobromidu, případně 1,5 ekvivalentu na mol skupinu) bezvodé anorganické báze (K₂CO₃) v dimethylformamidu, při teplotě 65 °C a sníženém tlaku 7 až 10 kPa (schéma 5). Následná kvarternizace s methylbromidem byla provedena v acetonitrilu, při teplotě místnosti. Celkový výtěžek tiotropium bromidu byl 42 až 61 %.

Schéma 5



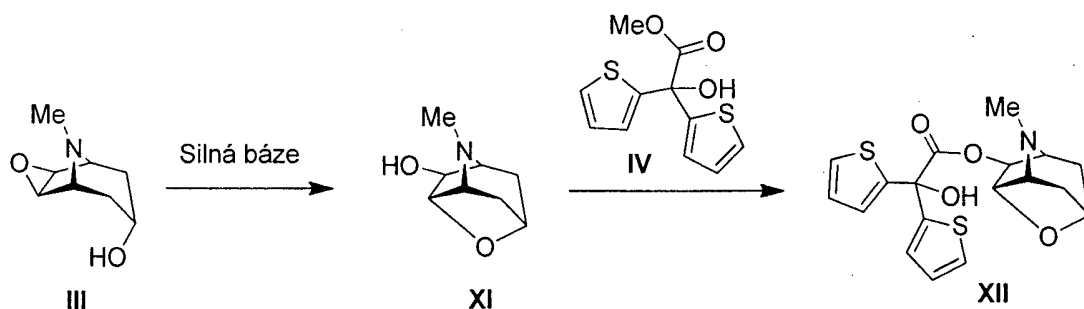
V patentové přihlášce WO 2009/087419 je k transesterifikaci methyl-di(2-thienyl)glykolátu vzorce IV použit skopin vzorce III ve formě soli hydrochloridu (Schéma 6). Reakce se provádí v DMF při teplotě 60 °C v bázičských podmínkách v přítomnosti organického aminu (1 až 3 ekvivalenty 1,8-diazabicyklo[5.4.0]undec-7-enu;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

Schéma 6



Téměř všechny uvedené postupy využívají jako klíčový krok (trans)esterifikaci kyseliny di-(2-thienyl) glykolové, případně jejích derivátů se skopinem vzorce III, případně skopin methobromidem vzorce VII v přítomnosti báze. Tyto podmínky ale ve větší nebo menší míře vedou k tvorbě skopolinu, a jeho příbuzných nečistot (schéma 8).

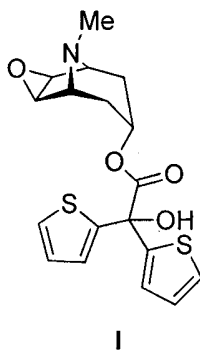
Schéma 8



Nový přístup k syntezě tiotropium bromidu vzorce II, který by obcházel zmiňovaný kritický bod (trans)esterifikace by tedy výrazně zlepšil kontrolu nad skopolinovými nečistotami vzorce XI a XII a tím přispěl k přípravě tiotropium bromidu vzorce II v lepší čistotě.

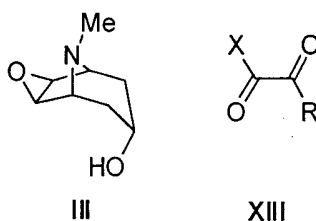
Podstata vynálezu

Předmětem vynálezu je nový efektivní postup přípravy Způsob přípravy skopinesteru vzorce I,

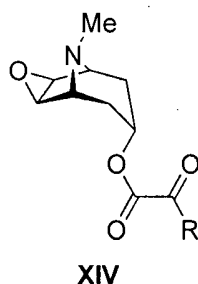


který že sestává z následujících kroků,

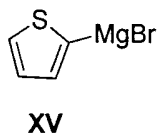
a) z reakce skopinu vzorce III s deriváty kyseliny šťavelové vzorce XIII



kde X znamená F, Cl, Br, I a R je X nebo *O*-terc-butyl, *O*-methyl, *N*-pyrrolidinyl, *N*-morfolinyl a *N*-imidazolyl, za přítomnosti slabé báze a katalyzátoru v inertním organickém rozpouštědle za vzniku derivátu vzorce **XIV**



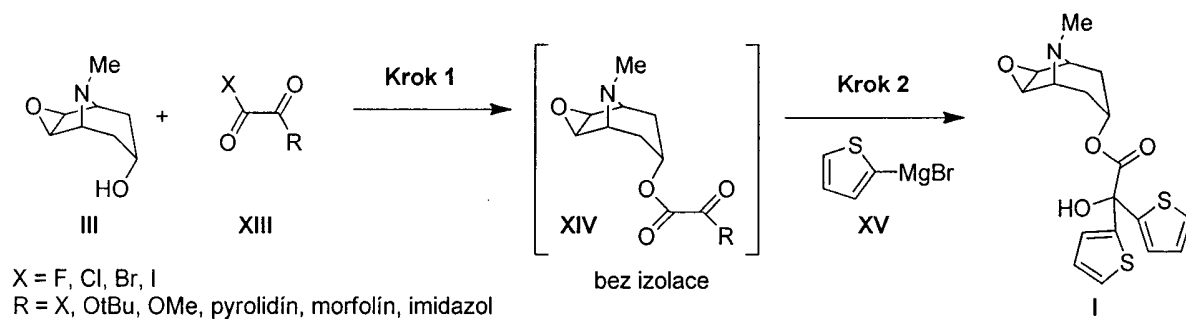
b) z reakce derivátu vzorce **XIV** s nejméně 2 ekvivalenty 2-thienylmagnesium bromidu vzorce **XV**



c) vzniklý skopinester vzorce **I** se pak izoluje a krystaluje z krystalizačního rozpouštědla.

Nový způsob syntézy tiotropium bromidu je znázorněn ve schématu 7.

Schéma 7



Nový způsob přípravy se skládá ze dvou kroků, které jsou s výhodou provedeny bez izolace meziprojektu vzorce **XIV**.

Prvním krokem je reakce skopinu vzorce **III** s derivátem kyseliny šťavelové vzorce **XIII** kde:

X je vybrán ze skupiny halogenu fluor, chlor, brom nebo jod ve výhodném provedení je zvolen chlor,

R je vybrán ze skupiny halogenu nebo také O-terc-butyl, O-methyl, N-pyrrolidiny, N-morfoliny a N-imidazoly s výhodou je substituent R zvolen ze skupiny halogenu ve výhodném provedení je pak zvolen chlor.

Na reakci se použije 1-3 ekvivalentu derivátu kyseliny šťavelové vzorce **XIII** na mol skopinu vzorce **III**, ve výhodném provedení se použije 1-1,05 ekvivalentu vzorce **XIII**.

Reakce se provádí kontrolovaným přidáváním roztoku směsi skopinu vzorce **III** se slabou bází, do předem vychlazeného roztoku derivátu kyseliny šťavelové vzorce **XIII** v přítomnosti katalyzátoru.

Reakce se provádí v inertním organickém rozpouštědle, jako jsou např. ethery, případně cyklické ethery, zejména pak tetrahydrofuran.

Přidávání skopinu vzorce **III** se provádí pomalu a do směsi derivátu kyseliny šťavelové vzorce **XIII**, která je vychlazená na teplotu -10 °C až 15 °C, výhodně je směs vychlazená na teplotu 0 °C.

Slabá báze je zvolena ze skupiny terciárních aminů s výhodou je jako báze použit triethylamin a v množství 1-1,5 ekvivalentu na mol skopinu vzorce **III**, ve výhodném provedení se použije 1 ekvivalent.

Jako katalyzátor se použije dimethylaminopyridin v množství 5 až 10 mol%, ve výhodném provedení se použije 5 mol% dimethylaminopyridinu.

Po přidání je reakční směs ponechána reagovat po dobu 2h při teplotě 0 °C.

Druhý krok je zahájen vychlazením reakční směsi na teplotu -30 °C, následovaný kontrolovaným přidáváním 2-thienylmagnesium bromidu do vychlazené reakční směsi.

Do reakce se použije 2-3,5 ekvivalentu 2-thienylmagnesium bromidu na mol skopinu vzorce III, ve výhodném provedení se pak použijí 3 ekvivalenty 2-thienylmagnesium bromidu.

Po přidání je reakční směs ponechána reagovat po dobu 3h při teplotě -30 °C.

Po doreagování výchozích látek je produkt skopinester vzorce I převeden na sůl vlitím reakční směsi do vychlazeného vodného roztoku anorganické kyseliny, ve výhodném provedení se použije kyselina chlorovodíková. Protřepáním kyselé fáze s vhodným organickým rozpouštědlem se sůl skopinesteru vzorce I zbaví většiny organických nečistot. Vhodným organickým rozpouštědlem je dichlormethan případně toluen.

Vodní vrstva obsahující sůl skopinesteru vzorce I je zalkalizována vhodnou bází na pH v rozmezí 8 až 9, výhodně je jako báze použit vodní roztok uhličitanu sodného. Produkt je následně extrahován vhodným organickým rozpouštědlem, výhodně je jako rozpouštědlo použit dichlormethan.

Tímto způsobem dostaneme produkt skopinester vzorce I o čistotě 80,0 až 85,0% (stanoveno UPLC), s výhodou o čistotě větší než 80 % (stanoveno UPLC).

Krystalizace takto získaného surového produktu se provádí ve vhodném rozpouštědle, použije se acetonitril nebo toluen, výhodně acetonitril. Krystalizace se provádí z roztoku skopinesteru vzorce I v acetonitrilu při teplotě -5 °C až -40 °C, výhodně při teplotě -10 až -30 °C. Krystalický produkt se izoluje a suší za normálního tlaku nebo za vakua při teplotách v rozmezí teplota místnosti až 50 °C. Tímto způsobem lze připravit i novou krystalickou formu B skopinesteru vzorce I která se od známé formy A publikované v patentu EP 0 418 716 odlišuje charakteristickým bodem tání v rozmezí 115 až 120 °C.

Dále se forma B skopinesteru vzorce I odlišuje od známé formy A tím, že vykazuje charakteristické reflexe v práškovém RTG záznamu měřeném za použití záření CuK α , 10,03; 12,00; 14,03; 16,53; 20,10; 26,24 +/- 0,2° 2Th

Forma B skopinesteru vzorce I vykazuje další charakteristické reflexe v práškovém RTG záznamu 8,24; 13,09; 18,13; 18,94; 23,18; 24,27; 25,03; 26,92; 33,43 +/- 0,2° 2Th

Produkt vzorce I je izolován v čistotě 97,0 až 99,0%, s výhodou o čistotě větší než 97,5% (stanoveno UPLC).

Druhým krokem syntézy tiotropium bromidu vzorce II je kvarternizace skopinesteru vzorce I metylbromidem, který je proveden analogicky podle postupu uvedeného v základním patentu EP 0 418 714.

Přehled obrázků na výkresech

Obrázek 1a. RTG práškový záznam skopinesteru I formy B

Obrázek 1b. RTG práškový záznam skopinesteru I formy A (forma popsána v patentu EP0418716)

Příklady provedení

Teploty tání byly měřeny na Koflerově bloku.

Měřicí parametry RTG práškové difrakce: Difraktogramy byly naměřeny na difraktometru X'PERT PRO MPD PANalytical s grafitovým monochromátorem, použité záření $\text{CuK}\alpha$ ($\lambda=1.542 \text{ \AA}$), excitační napětí: 45 kV, anodový proud: 40 mA, měřený rozsah: $2 - 40^\circ 2\theta$, velikost kroku: $0,01^\circ 2\theta$. Měření probíhalo na plochém práškovém vzorku, který byl umístěn na Si destičku. Pro nastavení primární optiky byly použity programovatelné divergenční clonky s ozářenou plochou vzorku 10 mm, Sollerovy clonky 0,02 rad a protirozptylová clonka $\frac{1}{4}$. Pro nastavení sekundární optiky byl použit detektor X'Celerator s maximálním otevřením detekční štěrby, Sollerovy clonky 0,02 rad a protirozptylová clonka 5,0 mm.

Metoda UPLC analýzy skopinesteru vzorce I

Mobilní fáze:

A: Hydrogenfosforečnan draselný 0,01 M, pH $7,8 \pm 0,05$

B: acetonitril R

Kolona: UPLC BEH Shield RP 18 nebo ekvivalentní

Eluce: gradientová

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

Průtok: 0,4 ml/min.

Teplota kolony 15 °C

Teplota autosampleru: 20 °C

Nástřik: 1 µl

Doba analýzy: 7,5 min

Doba ekvilibrace: 2,5 min

Detekce: 238 nm

Příprava vzorku:

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 laboratorní teplotu se zředí stejným rozpouštědlem na 25,0 ml.

Příprava skopinesteru vzorce I

Příklad 1

Rozpuštěna směs skopinu (500g, 3,22 mmol) a triethylamínu (450 µl, 1equiv) v 4ml tetrahydrofuranu byla rychlostí 15ml/h přikapána do míchajícího se roztoku oxalyl chloridu (286 µl, 1,05 ekvivalentu) a dimethylaminopyridinu (19,7mg, 0,05 ekvivalentu) v tetrahydrofuranu (4mL) při teplotě 0 °C. reakční směs byla míchána při teplotě 0 °C 2 hodiny. Následně byla směs vychlazena na teplotu -30 °C a během 1h

byl přikapán roztok 2-thienylmagnesium bromidu (3 ekvivalenty, 9,66ml 1M roztok v tetrahydrofuranu) poté byla reakční směs ještě míchána při teplotě -30 °C 2h. Roztok se následně zředí toluenem (30ml) vmíchá do směsi 40g ledu a 10ml 2M HCl. Kyselá fáze se oddělí, alkalizuje 2M Na₂CO₃ do pH 9 a volná báze skopinesteru I se extrahuje dichlormethanem (4x po 20ml). Po přesušení s Na₂SO₄ se dichlormethan odpaří za sníženého tlaku. Získaný surový produkt 0,750 g o čistotě 82,98% (analyzováno UPLC) byl krystalizován z acetonitrilu ochlazením roztoku na teplotu -32°C po dobu 80h. Vykrytalizovaný produkt byl zfiltrován, promyt minimálním množstvím vychlazeného acetonitrilu a sušen volně při teplotě místnosti. Bylo získáno 0,323 g skopinesteru vzorce I forma B o čistotě 98,28 % (analyzováno UPLC), bod tání 117,4-118,0 °C ve výtěžku 31 %. RTG záznam uveden v příloze na obrázku 1a.

RTG prášková difrakce – Difrakční píky skopinesteru vzorce I formy B

Pos. [°2Th.]	d-spacing [Å]	Rel. Int. [%]
8,24	10,722	7,0
10,03	8,812	100,0
12,00	7,367	25,4
13,09	6,757	11,6
14,03	6,307	20,6
16,53	5,358	18,9
18,13	4,889	13,5
18,94	4,682	5,3
20,10	4,415	38,5
23,18	3,834	6,3
24,27	3,665	3,2
25,03	3,554	2,5
26,24	3,394	6,2
26,92	3,310	3,6
33,43	2,678	6,1

Příklad 2

Rozpuštěna směs skopinu (1 g, 6,44 mmol) a triethylaminu (900 µl, 1 ekvivalentu) v 8 ml tetrahydrofuranu byla pomalu (rychlostí 15 ml/h) přikapána do míchajícího se roztoku oxalyl chloridu (572 µl, 1,05 ekvivalentu) a dimethylaminopyridinu (39,4 mg, 0,05 equiv) v tetrahydrofuranu (8 ml) při teplotě 0 °C. reakční směs byla míchána při teplotě 0 °C 2 hodiny. Následně byla směs vychlazená na teplotu -30 °C a během 1hodiny byl přikapán (rychlostí 37 ml/h) roztok 2-thienylmagnesium bromidu (3

ekvivalenty, 19,32ml 1M roztok v tetrahydrofuranu) poté byla reakční směs ještě míchána při teplotě -30 °C 2 hodiny. Roztok se následně zředí toluenem (60 ml) vmíchá do směsi 80 g ledu a 20 ml 2M HCl. Kyselá fáze se oddělí, alkalizuje 2M Na₂CO₃ do pH 9 a volná báze skopinesteru I se extrahuje dichlormethanem (3x po 100 ml). Po přesušení s Na₂SO₄ se dichlormethan odpaří za sníženého tlaku. Surová směs byla rozpuštěna v acetonu a zfiltrována na nízkém sloupci silikagelu. Získaný surový produkt 0,939 g byl krystalizován z acetonitrilu (8 ml) ochlazením roztoku na teplotu -32 °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 0,564 g skopinesteru I forma A o čistotě 97,69% (analyzováno UPLC), bod tání 148,7-150,0 °C ve výtěžku 25 %. RTG záznam uveden v příloze na obrázku **1b**.

RTG prášková difrakce – Difrakční píky skopinesteru vzorce I formy A

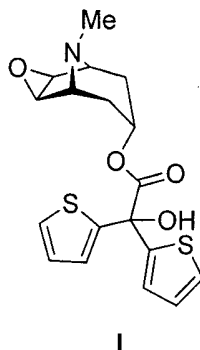
Pos. [°2Th.]	d-spacing [Å]	Rel. Int. [%]
8,31	10,635	20,4
9,98	8,855	15,2
10,72	8,245	35,8
11,06	7,994	17,4
12,48	7,090	76,6
12,78	6,923	41,5
13,85	6,390	22,9
14,91	5,938	68,2
16,71	5,302	53,7
17,38	5,099	100,0
17,63	5,026	20,4
18,25	4,856	55,8
18,66	4,752	31,9
20,12	4,411	60,3
20,65	4,297	36,7
21,59	4,113	35,3
22,31	3,981	37,0
22,76	3,903	12,0
24,81	3,586	8,2
25,19	3,532	10,4
25,81	3,450	21,8
26,30	3,386	26,3
26,89	3,313	21,0
27,61	3,228	9,2
30,08	2,968	9,5
31,31	2,855	13,1
33,83	2,648	10,9
35,23	2,546	13,2
36,02	2,492	8,1

Kvarternizace skopinesteru I methylbromidem**Příklad 3** (Referenční příklad provedení dle postupu v patentu EP0418716)

23,6 g skopinester I (39,7 mmol) byl rozpuštěn 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 hodin při teplotě místnosti. Vzniklý krystalický produkt byl zfiltrován, promyt 900 ml dichlormethanu a sušen 17 hodin při 35 °C ve vakuové sušárně (5 kPa). Bylo získáno 30,8 g bílých krystalů, HPLC čistota 99,74%. Obsah rozpouštědel (stanoveno plynovou chromatografií): dichlormethan 67000 ppm, acetonitril 4300 ppm.

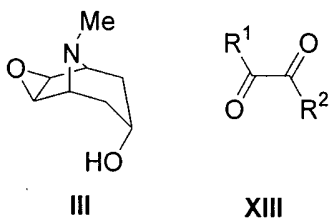
Patentové nároky

1) Způsob přípravy skopinesteru vzorce I

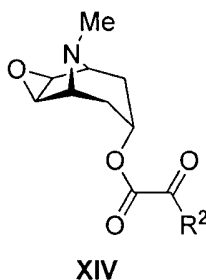


vyznačující se tím, že sestává z následujících kroků,

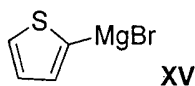
a) z reakce skopinu vzorce III s deriváty kyseliny šťavelové vzorce XIII



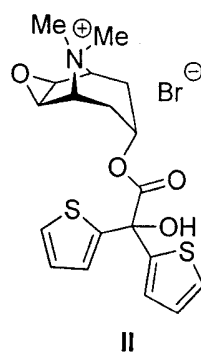
kde X znamená F, Cl, Br, I a R je X nebo O-terc-butyl, O-methyl, N-pyrrolidinyl, N-morfolinyl a N-imidazolyl, za přítomnosti slabé báze a katalyzátoru v inertním organickém rozpouštědle za vzniku derivátu vzorce XIV



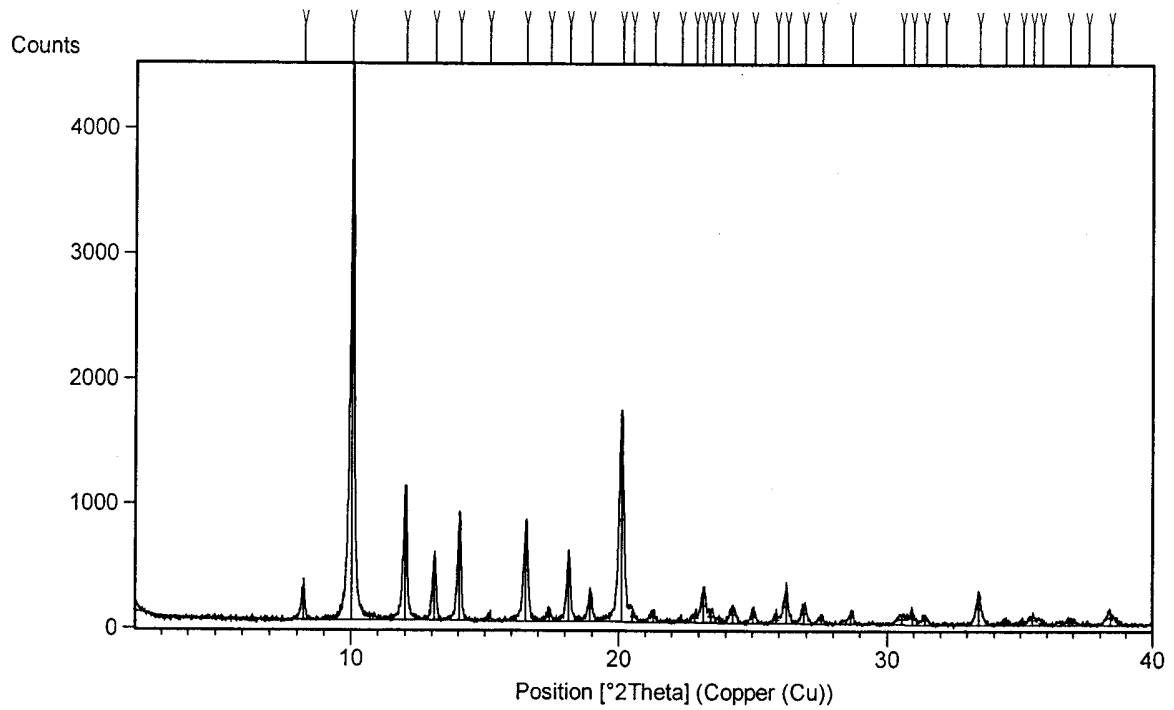
b) z reakce derivátu vzorce XIV s nejméně 2 ekvivalenty 2-thienylmagnesium bromidu vzorce XV



- c) vzniklý skopinester vzorce I se pak izoluje a krystaluje z krystalizačního rozpouštědla.
- 2) Způsob přípravy podle nároku 1 vyznačující se tím, že se sloučenina vzorce XIV v kroku a) neisoluje.
 - 3) Způsob přípravy podle nároku 1 nebo 2 vyznačující se tím, že R^1 a R^2 v sloučenině vzorce XIII je chlor.
 - 4) Způsob přípravy podle nároku 1 nebo 2 vyznačující se tím, že v kroku a) zvolenou slabou bázi je terciární amin.
 - 5) Způsob podle nároku 1 nebo 2 vyznačující se tím, že zvoleným katalyzátorem je v kroku a) dimethylaminopyridin.
 - 6) Způsob přípravy podle nároku 1 nebo 2 vyznačující se tím, že rozpouštědlo v kroku a) se zvolí z alifatických nebo cyklických etherů.
 - 7) Způsob přípravy podle nároku 6 vyznačující se tím, že zvoleným rozpouštědlem je tetrahydrofuran.
 - 8) Způsob přípravy podle nároku 1 nebo 2 vyznačující se tím, že v kroku b) množství 2 thienylmagnesium bromidu vzorce XV je 2 až 3,5 ekvivalentu.
 - 9) Způsob přípravy podle nároků 1 a 2 vyznačující se tím, že se izolace provádí chromatograficky.
 - 10) Způsob přípravy podle nároku 9 vyznačující se tím, že izolovaný produkt se krystaluje z toluenu nebo acetonitrilu, případně jejich směsí.
 - 11) Polymorfní forma skopinesteru vzorce I připravená podle nároků 1 až 11 vykazující charakteristické reflexe v RTG práškovém záznamu měřeném za použití záření $CuK\alpha$ 10,03; 12,00; 14,03; 16,53; 20,10; 26,24 $\pm$ 2-theta.
 - 12) Polymorfní forma skopinesteru vzorce I podle nároku 12 vykazující tyto další charakteristické reflexe záznamu 8,24; 13,09; 18,13; 18,94; 23,18; 24,27; 25,03; 26,92; 33,43 $\pm$ 0,2° 2Th.
 - 13) Použití skopinesteru vzorce I připraveného podle nároku 1 k přípravě tiotropium bromidu vzorce II.



Obrázek 1a.



Obrázek 1b.

