



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

(11) PI 0116444-9 B1



(22) Data de Depósito: 12/12/2001

(45) Data da Concessão: 01/09/2015
(RPI 2330)

(54) Título: PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE BROMETO DE TIOTRÓPIO ANTICOLINÉRGICO, BEM COMO USO DE ÉSTER DE TROPENOL COMO MATERIAL DE PARTIDA

(51) Int.Cl.: C07D451/10; A61K31/46; A61P11/08

(30) Prioridade Unionista: 22/12/2000 DE 100 64 816.9

(73) Titular(es): Boehringer Ingelheim Pharma GMBH & CO. KG.

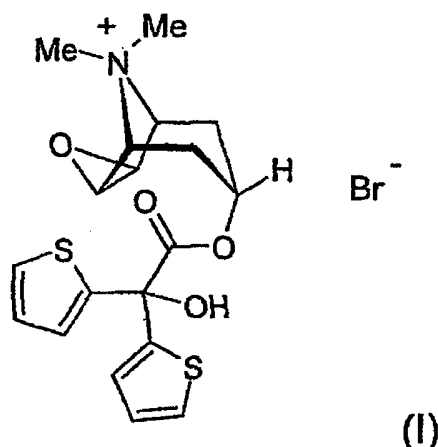
(72) Inventor(es): Andreas Mathes, Helmut Meissner, Manfred Graulich, Peter Specht, Rolf Bahnholzer, Sven Luettke, Wolfgang Broeder

Relatório Descritivo da Patente de Invenção para "**PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE BROMETO DE TIOTRÓPIO ANTICOLINÉR-GICO, BEM COMO USO DE ÉSTER DE TROPENOL COMO MATERIAL DE PARTIDA**".

- 5 A invenção refere-se a um novo processo para a preparação de brometo de $(1\alpha,2\beta,4\beta,5\alpha,7\beta)$ -7-[(hidroxidi-2-tienilacetil)óxi]-9,9-dimetil-3-oxa-9-azoniatriciclo[3.3.1.0^{2,4}]nonano.

Fundamentos da Invenção

- 10 O composto brometo de $(1\alpha,2\beta,4\beta,5\alpha,7\beta)$ -7-[(hidroxidi-2-tienilacetil)óxi]-9,9-dimetil-3-oxa-9-azoniatriciclo[3.3.1.0^{2,4}]nonano é conhecido do pedido de patente europeia EP 418 716 A1 e apresenta a estrutura química a seguir:



- 15 O composto possui valiosas propriedades farmacológicas e é conhecido sob o nome de brometo de tiotrópio (BA679). Brometo de tiotrópio representa um anticolinérgico altamente eficaz e, por isso, na terapia de asma ou COPD (chronic obstructive pulmonary disease = doença pulmonar obstrutiva crônica) pode desenvolver um efeito terapêutico útil.

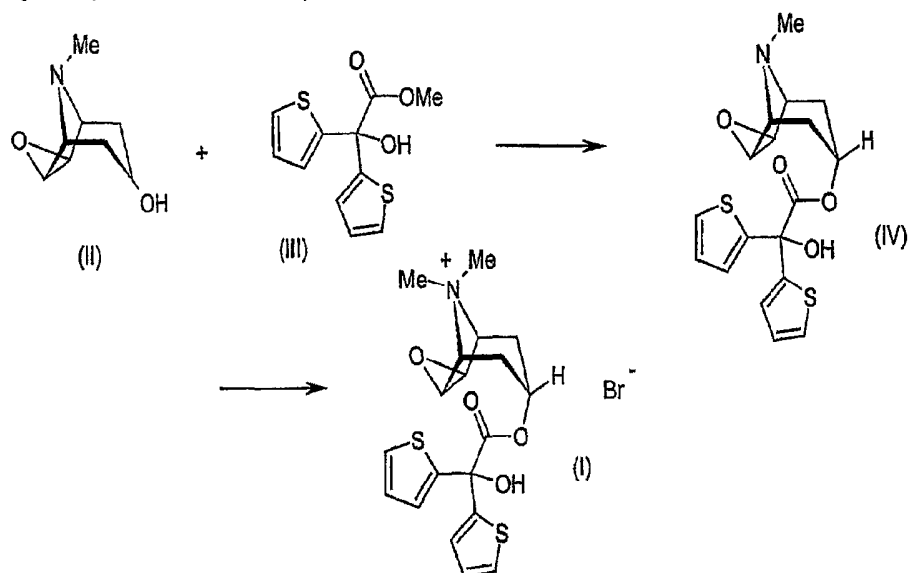
- 20 O uso de brometo de tiotrópio é, de preferência, por inalação. Aqui podem ser usados pós apropriados para inalação com correspondentes inaladores para pó, que são colocados em cápsulas apropriadas ("Inhaler"). Alternativamente, também pode ser empregado por inalação utilizando para a aplicação apropriados aerossóis de inalação. A estes pertencem também aerossóis de inalação em forma de pó que contêm, por exemplo, HFA134a, HFA227 ou suas misturas como gás propelente.

Em virtude de sua elevada atividade, o brometo de tiotrópio é empregável já em reduzidas doses terapêuticas. Isto requer, por um lado, exigências específicas na preparação farmacêutica da formulação a ser empregada, por outro lado é necessário de modo particular, desenvolver um

5 processo técnico de síntese para preparação do brometo de tiotrópio, que garanta a preparação do produto não somente em bom rendimento como, particularmente, com excelente pureza.

No pedido de patente européia EP 418 716 A1 é divulgado um acesso sintético ao brometo de tiotrópio. Este corresponde ao modo de execução representado no esquema 1.

10



Esquema 1

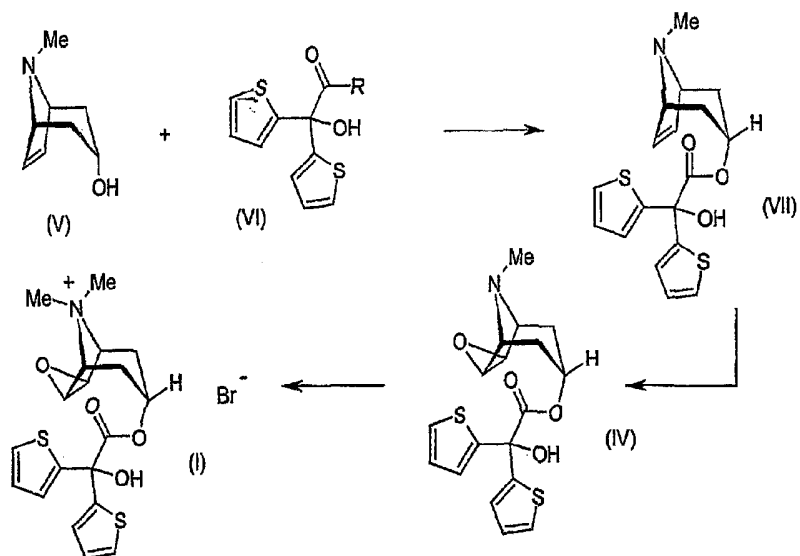
Em uma primeira etapa é, pois, reagido escopino (II) com metil-éster de ácido di-(2-tienil)-glicólico (III) para formar o éster escopínico de ácido di-(2-tienil)-glicólico (IV), o qual é a seguir quaternizado para formar

15 brometo de tiotrópio.

Descrição Detalhada da Invenção

Verificou-se, surpreendentemente, que brometo de tiotrópio pode ser obtido com pureza essencialmente maior, quando a síntese ocorre por uma via sintética diferente daquela mencionada no pedido de patente EP

20 418 716 A1. Esta via alternativa e surpreendentemente mais vantajosa é representada esquematicamente no esquema 2.

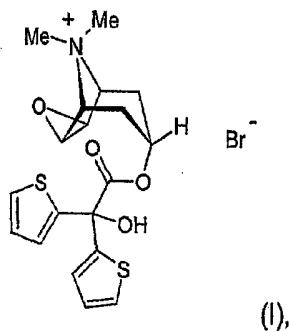


Esquema 2:

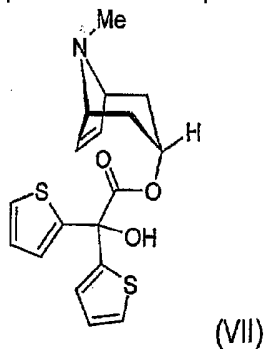
Partindo-se do tropenol (V) conhecido do estado da técnica, pela reação com derivados de ácido di-(2-tienil)-glicólico (VI) ocorre primeiramente a formação do éster de tropenol de ácido di-(2-tienil)-glicólico (VII).

- 5 Este é transformado por epoxidação da ligação dupla no correspondente éster escopínico (IV).

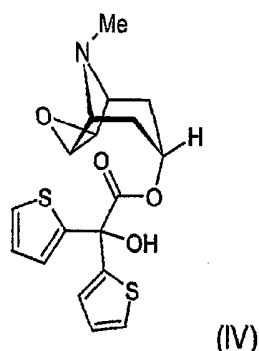
Em conformidade com isto a presente invenção refere-se a um processo para a preparação de brometo de tiotrópio (I)



caracterizado pelo fato de que o éster de tropenol da fórmula (VII)



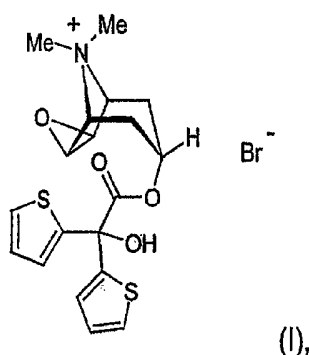
é epoxidado para formar éster escopínico da fórmula (IV)



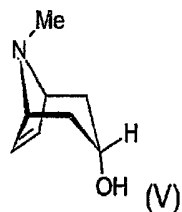
e este é quatemizado por meio de brometo de metila para formar brometo de tiotrópio (I).

Em virtude do significado central de acordo com a invenção do
 5 éster de tropenol da fórmula (VII), um outro aspecto da presente invenção
 refere-se, de modo geral, ao uso do éster de tropenol (VII), eventualmente
 em forma de um sal de adição ácido, para a preparação de brometo de tio-
 trópio (I). Um outro aspecto da presente invenção refere-se também ao uso
 do éster de tropenol (VII), eventualmente na forma de seus sais de adição
 10 ácidos, para a preparação do éster escopínico da fórmula (IV). Empregando-
 se éster de tropenol (VII) em forma de um sal de adição ácido para a prepa-
 ração do éster escopínico (IV), este sal de adição ácido é de preferência es-
 colhido do grupo consistindo em cloridrato, bromidrato, hidrogenofosfato,
 hidrogenossulfato, tetrafluoroborato e hexafluorofosfato; particularmente
 15 preferidos são o cloridrato e bromidrato.

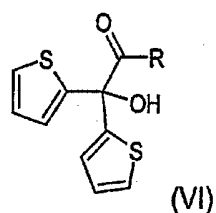
Um outro aspecto da presente invenção refere-se a um processo
 para a preparação de brometo de tiotrópio da fórmula (I)



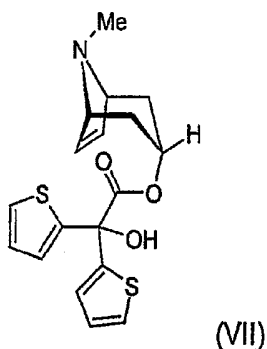
caracterizado pelo fato de que, em uma primeira etapa, tropenol da fórmula
 (V),



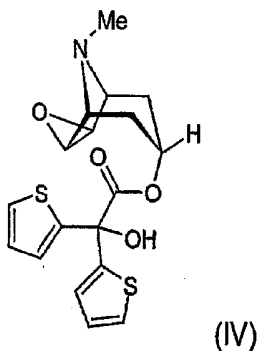
eventualmente em forma de seu sal de adição ácido, é reagido com um éster da fórmula (VI)



em que R é um radical escolhido do grupo consistindo em hidróxi, metóxi, etóxi, O-N-succinimida, O-N-ftalimida, fenilóxi, nitrofenilóxi, fluorofenilóxi, pentafluorofenilóxi, vinilóxi, -S-metila, -S-etila e -S-fenila, para formar o éster de tropenol da fórmula (VII)



este é epoxidado, em uma segunda etapa, para formar o éster escopínico da fórmula (IV)



e este, em uma terceira etapa, é quaternizado com brometo de metila para formar brometo de tiotrópio (I).

Em virtude do significado central do tropenol (V), de acordo com a invenção, como material de partida para a preparação de brometo de tiotrópio (I) um outro aspecto da presente invenção refere-se também ao uso do tropenol (V), eventualmente em forma de seus sais de adição ácidos, como material de partida para a preparação de brometo de tiotrópio (I).

Para preparação do éster de tropenol (VII), tropenol eventualmente em forma de um sal de adição de ácido escolhido dos grupos consistindo em cloridrato, bromidrato, hidrogenofosfato, hidrogenossulfato, tetrafluorborato e hexafluorofosfato, de preferência em forma do cloridrato ou bromidrato, particularmente preferido em forma do cloridrato é absorvido em um solvente orgânico apropriado, de preferência em um solvente escolhido do grupo consistindo em tolueno, benzeno, acetato de n-butila, diclorometano, THF, dioxano, dimetilacetamida, DMF e N-metilpirrolidona, de preferência escolhido a partir de tolueno, benzeno, THF, dioxano, dimetilacetamida, DMF e N-metilpirrolidona, particularmente preferido tolueno ou benzeno, sendo que tolueno como solvente é o de maior preferência. Por mol de tropenol (V) empregado são empregados de acordo com a invenção 0,5 - 3 L, de preferência 0,75 - 2,5 L, particularmente preferido entre 1,25 e 1,75 L de solvente orgânico.

À mistura assim obtida, caso tropenol seja empregado em forma de um sal de adição ácido, é adicionada uma base para liberação do tropenol. Como bases são apropriadas bases orgânicas ou inorgânicas de acordo com a invenção, sendo que o uso de aminas orgânicas é particularmente preferido. Como aminas orgânicas podem ser empregados trietilamina, diisopropiletilamina, piridina, dimetilaminopiridina, N-metilpirrolidina, N-metil-morfolina ou amoníaco, sendo preferido o uso de trietilamina, diisopropiletilamina, piridina ou amoníaco, sendo particularmente preferido o uso de amoníaco. Por mol de sal de tropenol empregado são adicionados pelo menos 1 mol, de preferência 1,25 até 2,5 moles, particularmente preferido 1,5 até 2 moles de amina. A adição da amina pode ser efetuada a temperaturas entre 0 e 60°C, de preferência 15 até 50°C, particularmente preferido 20 até 30°C. Terminada a adição da amina, a suspensão obtida é agitada sob temperatura constante, entre 0,1 até 5 horas, de preferência entre 0,5 até 2,5 h,

particularmente preferido entre 0,75 e 1,5 h. O sal de amônio aqui resultante é separado por filtração e eventualmente lavado com o solvente orgânico mencionado acima. Por mol de tropenol (V) empregado são empregados para isto entre 0,1 e 1,5 l, de preferência 0,3 - 1,0 l de solvente.

- 5 Sob temperatura mais elevada, de preferência a 30° - 80°C, particularmente preferido a 40 até 60°C, uma parte do solvente é separada por destilação no vácuo. A temperatura de destilação depende naturalmente da escolha do solvente empregado. Dependendo da escolha do solvente, o vácuo é ajustado de tal modo que a destilação ocorra na faixa de temperatura
- 10 mencionada acima. Por mol de tropenol (V) empregado são separados por destilação entre 0,25 e 2 L, de preferência entre 0,5 e 1,5 L de solvente. Após separação por destilação da quantidade de solvente mencionada acima, a solução reacional é resfriada até uma faixa de temperatura de 0 - 50°C, de preferência 15 - 35°C e o derivado de ácido di-(2-tienil)glicólico (VI)
- 15 é adicionado. Como derivados de ácido di-(2-tienil)glicólico (VI) são considerados de acordo com a invenção aqueles compostos nos quais R significa hidróxi, metóxi, etóxi, O-N-succinimida, O-N-ftalimida, fenilóxi, nitrofenilóxi, fluorofenilóxi, pentafluorocfenilóxi, vinilóxi, -S-metila, -S-etila ou -S-fenila. De modo particularmente preferido é empregado o composto (VI), no qual R
- 20 representa hidróxi, metóxi ou etóxi, particularmente preferido metóxi ou hidróxi. Escolhendo-se como composto (VI) aquele composto em que R significa hidróxi, então a reação pode ser efetuada em presença de reagentes de copulação como carbonildiimidazol, carbonildi-1,2,4-triazol, díciclohexilcarbodiimida ou etil-dimetilaminopropilcarbodiimida. Por mol de tropenol (V)
- 25 empregado são empregados entre 1 - 2 moles do composto (VI). São empregados, de preferência, 1 - 1,5 moles de (VI), sendo que o emprego é particularmente preferido de acordo com a invenção em quantidades estequiométricas de (VI) em comparação com (V). Eventualmente a mistura reacional obtida é aquecida para a preparação de uma solução. Para isto é escolhida
- 30 uma temperatura na faixa de 30 - 80°C, de preferência 40 - 60°C, particularmente preferido de aproximadamente 45-55°C.

A solução assim obtida é então adicionada a uma outra solução

ou mistura de uma base orgânica ou inorgânica em um dos solventes mencionados acima, de preferência no solvente apropriado para a mistura de (V) e (VI). Por mol de tropenol (V) empregado são empregados, para a preparação da solução ou mistura contendo bases, entre 0,2 e 2,0 L, de preferência 0,4 - 1,5 L, particularmente preferido 0,5 até 1,0 L de solventes. No caso de R igual a metóxi, etóxi, vinilóxi, fenilóxi, -S-metila, -S-etila ou -S-fenila, a reação ocorre em presença de uma base orgânica ou inorgânica. Como bases orgânicas são consideradas de preferência aminas orgânicas, particularmente preferido diisopropiletilamina, trietilamina, aminas cíclicas, como DBU, ou piridina. Como bases inorgânicas são considerados os carbonatos alcalinos ou os alcalino-terrosos, os alcoolatos e hidretos de lítio, de sódio, de potássio, de cálcio como carbonato de sódio, carbonato de lítio, carbonato de potássio, carbonato de cálcio, hidreto de sódio, hidreto de potássio, hidreto de cálcio, metilato de sódio, etilato de sódio, metilato de potássio ou etilato de potássio. De modo particularmente preferido é empregado como base inorgânica um dos hidretos ou alcoolatos mencionados acima, de preferência um dos hidretos mencionados, sendo que o uso de hidreto de sódio é particularmente preferido de acordo com a invenção. Por mol de tropenol (V) são empregadas pelo menos quantidades estequiométricas de base. De preferência, são empregados por mol de tropenol (V), 1 - 3 moles, particularmente preferido 1,25 - 2,5 moles, mais preferido 1,5 até 2 moles de base.

A solução de (V) e (VI) é misturada com a solução ou mistura contendo bases descrita acima, de preferência, por um período de 0,2 - 2,0 h, preferido um período de 0,5 até 1,5 h. Empregando-se como composto (VI), por exemplo, um éster, no qual R significa metóxi ou etóxi, pode ser necessário separar por destilação o álcool resultante a 40-90°C, de preferência 50 até 80°C, particularmente preferido a 60-75°C no vácuo, de preferência a 150 até 500 mbar, particularmente preferido a 200 - 350 mbar, mais preferido a 250 - 300 mbar. Por meio de tal modo de execução, o equilíbrio reacional é alterado no lado do éster de tropenol (VII). Sob estas condições reacionais uma parte do solvente também é separada por destilação.

Terminada a destilação (aproximadamente 5 até 10 h), a quanti-

dade de solvente separado por destilação da mistura reacional é eventualmente novamente adicionada. Em todo caso, a solução obtida é novamente resfriada após o término da destilação, até uma faixa de temperatura de menos de 40°C, de preferência 0 - 35°C, particularmente preferido 10 - 25°C.

5 A esta mistura, sob temperatura constante por um período de 0,2 até 2 h, de preferência 0,4 - 0,6 h, é adicionado ácido clorídrico. A adição de ácido clorídrico pode ser efetuada ou em forma de soluções aquosas ou em forma gasosa, sendo que a adição de soluções aquosas é preferida. De preferência, é adicionado ácido clorídrico concentrado (a 36%) diluído em
10 água. Por mol de tropenol (V) empregado são adicionados de preferência entre 1 e 4 moles, preferido 1,5 - 3 moles, particularmente preferido 2,0 até 2,5 moles HCL. Por mol de tropenol (V) são empregados, de preferência 0,1 - 0,4 kg, particularmente preferido 0,15 - 0,25 kg de ácido clorídrico aquoso a 36% diluído em 10 - 20 L, de preferência em 12 - 17 L de água.

15 Terminada a adição e após boa misturação do preparado, a fase aquosa é separada. Esta é lavada com um solvente orgânico apropriado, não miscível com água. Para isto é empregado, de preferência, um solvente não miscível com água escolhido do grupo consistindo em cloreto de metileno e acetato de n-butila, de preferência cloreto de metileno. Eventualmente o
20 primeiro é rejeitado para a extração da fase aquosa da fase orgânica empregada e a etapa de extração efetuada mais uma vez.

 A fase aquosa, eventualmente após lavagem prévia com um dos solventes mencionados acima, não miscíveis com água, é misturada mais uma vez com o solvente não miscível com água. São empregados, de preferência, por mol de tropenol (V) originalmente empregado, 1 - 5 L, de preferência 2 - 4 L, particularmente preferido 2,5 - 3,5 L do solvente não miscível em água. A mistura assim obtida é misturada com uma base inorgânica, de preferência escolhida a partir dos carbonatos alcalinos ou alcalino-terrosos de lítio, de sódio, de potássio, de cálcio como por exemplo carbonato de sódio, carbonato de lítio, carbonato de potássio ou carbonato de cálcio, sendo
30 que carbonato de sódio é particularmente preferido, e com isto é ajustado em um pH de 7,5 até 11, de preferência 8 até 10. A adição da base inorgâni-

ca ocorre, de preferência, em forma de soluções aquosas. Por mol de tropenol (V) empregado são adicionados, por exemplo e particularmente preferido de acordo com a invenção, 0,05 até 0,4 kg, de preferência 0,1 até 0,2 kg de base inorgânica dissolvida em 0,25 até 1,5 L, de preferência em 0,5 até 1 L, particularmente preferido em 0,7 até 0,8 L de água.

Após boa misturação da mistura reacional obtida, a fase aquosa é separada e extraída uma ou mais vezes com o solvente não miscível em água mencionado acima. Por mol de tropenol (V) originalmente empregado são utilizados, para a extração da fase aquosa, no total 1 - 8 L, de preferência 2 - 6 L, particularmente preferido 3 - 5 L do solvente não miscível em água mencionado acima. As fases orgânicas unificadas são a seguir isentadas do solvente por destilação, sob temperatura mais elevada, de preferência a 30 - 90°C, particularmente preferido a 50 - 70°C. As faixas de temperatura mencionadas acima, tal como é do conhecimento do técnico, dependem fortemente da escolha do solvente empregado. Eventualmente, para esta retirada de solvente por destilação também pode ser empregado vácuo a fim de manter a temperatura na faixa de temperaturas anteriormente definida. Temperatura de destilação máxima em solventes que separam por destilação dentro das faixas máximas de temperatura definidas acima, é naturalmente o ponto de ebulição do respectivo solvente.

O resíduo remanescente após destilação é retomado em um solvente orgânico, este solvente pode ser escolhido do grupo dos solventes que podem ser empregados de acordo com a presente descrição para a execução da reação de (V) e (VI) para formar (VII). De preferência é empregado o mesmo solvente utilizado nesta reação. Por mol de tropenol (V) originalmente empregado são utilizados para a solução do resíduo 1-5 L, de preferência 1,5 - 4 L, preferido 2 - 3 L de solvente. A solução assim obtida é aquecida, no máximo até a temperatura de ebulição do solvente, de preferência em uma faixa de 50 - 100°C, particularmente preferido de 80 - 95°C. A solução aquecida é lentamente resfriada até uma temperatura na faixa de -10°C até 20°C, de preferência 0 - 10°C. O éster de tropenol (VII) precipita em forma de cristais incolores, que são separados e secados. A secagem

ocorre de preferência sob gás inerte a temperaturas de 30 -50°C. O éster de tropenol (VII) assim obtido é, então, epoxidado para formar o éster escopínico (IV) tal como descrito a seguir. Em um aparelho reacional apropriado é colocado um solvente apropriado, de preferência escolhido do grupo consistindo em, particularmente preferido água, dimetilformamida, acetonitrila, dimetilacetamida e N-metilpirrolidinona dimetilformamida e aquecido até uma temperatura na faixa de 30 - 70°C, de preferência 40 - 60°C. Por mol de éster de tropenol (VII) empregado são utilizados 2 - 10 L, de preferência 3 - 8 L, preferido 4 - 7 L, particularmente preferido 5 - 6 L de solvente. No solvente aquecido tal como mencionado acima o éster de tropenol (VII) é introduzido e a mistura obtida é agitada à temperatura constante até que seja obtida uma solução clara.

A seguir junta-se a esta solução, a uma temperatura na faixa de 20 - 50°C, de preferência 35 - 45°C, em porções, um agente de epoxidação. Como agente de epoxidação é empregado, de preferência, pentóxido de vanádio na mistura com H_2O_2 , particularmente preferido complexo de H_2O_2 -uréia em combinação com pentóxido de vanádio. A adição de complexo de peróxido de hidrogênio-uréia e pentóxido de vanádio é feita em porções, alternadamente, sendo particularmente preferida também a adição de água. Por mol de éster de tropenol (VII) empregado são empregados 0,1 - 0,5 kg, de preferência 0,15 - 0,3 kg de complexo de peróxido de hidrogênio - uréia, 0,1 - 1,0L, de preferência 0,15 - 0,7 L, particularmente preferido 0,2-0,4 L água bem como 0,001 - 0,1 kg, de preferência 0,005 - 0,05 kg, particularmente preferido 0,01 - 0,025 kg de pentóxido de vanádio. Terminada a adição, é agitado por um período de 1-6 h, de preferência 1,5 - 4 h, preferido 2-3 h a uma temperatura de 30 - 70°C, preferido 40 - 60°C, particularmente preferido 45 - 55°C.

A seguir é resfriado até uma temperatura na faixa de 10 - 30°C, de preferência 15 - 25°C, e ajustado com ácido clorídrico um pH de 2,5 - 5,5, de preferência um pH de 3,5 - 4,5. A adição do ácido clorídrico pode ocorrer ou em forma de soluções aquosas ou de forma gasosa, sendo preferida a adição de soluções aquosas. De preferência, o ácido clorídrico (a 36%) é

adicionado diluído em água. Após boa mistura ocorre a adição de um sal inorgânico, de preferência hidrogenossulfeto de sódio. O último é adicionado, de preferência, em forma de soluções aquosas. De modo particularmente preferido são empregados por mol de éster de tropenol (VII) empregado, 20 - 100 g, de preferência 30 - 80 g, particularmente preferido 40 - 60 g de sal inorgânico diluído em 0,1 - 1 L, de preferência 0,3 - 0,7 L de água (em cada caso por mol de composto (VII) empregado). A uma temperatura interna de 20 - 50°C, de preferência 30 - 40°C, uma parte do solvente é separada por destilação. Por mol de composto empregado são separados aproximadamente 2 - 8 L, de preferência 3 - 6 L do solvente. Após resfriamento a aproximadamente 15 - 25°C, é misturado com Clarcel (Celite) (por mol de composto (VII) empregado aproximadamente 40 - 100 g, de preferência 60 - 80 g). Por meio de nova adição de ácido clorídrico, de preferência de ácido clorídrico aquoso diluído, é ajustado um pH de 1-3, de preferência de 1,5 - 2,5. Por mol de composto (VII) empregado são utilizados de preferência 10 - 30 g, preferido 15 - 20g de ácido clorídrico a 36%, dissolvido em 5 - 15 L, de preferência 8 - 12 L de água (por mol de (VII) empregado).

A solução obtida é filtrada e eventualmente extraída uma, duas ou três vezes, com um solvente apropriado, não miscível em água. Para isto é empregado, de preferência, um solvente não miscível em água escolhido do grupo consistindo em cloreto de metileno e acetato de n-butila, de preferência cloreto de metileno. As fases orgânicas empregadas para a extração da fase aquosa são rejeitadas.

A fase aquosa, eventualmente após prévia lavagem com um dos solventes não miscíveis com água mencionados acima, é misturada mais uma vez com o solvente não miscível em água. De preferência, são empregados por mol de éster de tropenol (VII) originalmente empregados, 1 - 5 L, de preferência 2 - 4 L, particularmente preferido 2,5 - 3,5 L do solvente não miscível em água. A mistura assim obtida é misturada com uma base inorgânica, de preferência escolhida dos carbonatos alcalinos ou alcalino-terrosos de lítio, de sódio, de potássio, de cálcio como por exemplo carbonato de sódio, carbonato de lítio, carbonato de potássio ou carbonato de cálcio.

cio, sendo que carbonato de sódio é particularmente preferido, e com isto é ajustado em um pH de 8 até 11, de preferência 9 até 10,5. A adição da base inorgânica ocorre de preferência em forma de soluções aquosas. Por mol de éster (VII) empregado são adicionados, por exemplo e particularmente preferido
5 de acordo com a invenção, 0,05 até 0,4 kg, de preferência 0,15 até 0,3 kg de carbonato de sódio dissolvidos em 0,25 até 2L, de preferência 0,75 até 1,25 L.

Após boa misturação da mistura reacional obtida, a fase aquosa é separada e extraída uma ou mais vezes com o solvente não miscível em água mencionado acima. Por mol de éster de tropenol (VII) originariamente
10 empregado são usados, para a extração da fase aquosa, no total 1 - 5 L, de preferência 2 - 4 L do solvente não miscível em água mencionado acima. As fases orgânicas unificadas são, a seguir, parcialmente isentadas do solvente por destilação de preferência a 25 - 50° C, particularmente preferido a 30 - 40° C. As faixas de temperatura mencionadas acima, tal como é do conhe-
15 cimento do técnico, dependem fortemente da escolha do solvente empregado. Eventualmente, para esta retirada de solvente por destilação também pode ser empregado vácuo a fim de manter a temperatura nas faixas de temperaturas anteriormente definidas. De preferência é separado por destilação sob fraco vácuo a 500 - 800 mbar, de preferência a 600 - 700 mbar.
20 Por mol de éster (VII) originalmente empregado são separados por destilação aproximadamente 2 - 6 L, de preferência 3 - 5 L do solvente.

Eventualmente pode ser necessário retirar impurezas em forma de aminas secundárias neste ponto. Isto ocorre de acordo com a invenção pelo emprego de halogenetos de ácido carboxílico orgânicos, de preferência
25 por cloretos ácidos escolhidos dos grupos consistindo em cloreto de acetila, cloreto de ácido propiônico ou cloreto de ácido butírico. De preferência é empregado cloreto de acetila. Usualmente são empregados, por mol de éster (VII) originalmente usado, entre 5 e 30 g, de preferência 10 - 20 g de halogeneto de ácido carboxílico. Após adição do halogeneto de ácido carboxílico a 15-25° C é agitado durante 15 minutos até 1,5 h, de preferência entre
30 30 e 45 minutos sob temperatura constante. A seguir, é ajustado em uma temperatura na faixa de 10 - 30° C, de preferência em 15 - 25° C, e com áci-

do clorídrico é ajustado um pH de 1 - 3, de preferência um pH de 1,5 - 2,5. A adição do ácido clorídrico pode ser efetuada ou em forma de soluções aquosas ou em forma gasosa, sendo que a adição de soluções aquosas é preferida. De preferência, é adicionado ácido clorídrico concentrado (a 36%) diluído em água. Por mol de composto (VII) empregado são adicionados de preferência entre 0,05 - 0,5 kg, preferido 0,075 - 1,25 kg de ácido clorídrico a 36%, diluído em 5 - 15 L, de preferência 8 - 12 L de água (por mol de (VII) empregado). A fase orgânica é separada e removida.

A fase aquosa, eventualmente após prévia lavagem com um dos solventes não miscíveis em água mencionados acima, é misturada mais uma vez com o solvente não miscível em água. De preferência, por mol de éster de tropenol (VII) originalmente empregado são usados 1 - 5 L, de preferência 2 - 4 L, particularmente preferido 2,5 - 3,5 L do solvente não miscível em água. A mistura assim obtida é misturada com uma base inorgânica, de preferência escolhida de carbonatos alcalinos e alcalino-terrosos de lítio, de sódio, de potássio, de cálcio como por exemplo carbonato de sódio, carbonato de lítio, carbonato de potássio ou carbonato de cálcio, sendo que carbonato de sódio é particularmente preferido, e com isto é ajustado em um pH de 8 até 11, de preferência 9 até 10,5. A adição da base inorgânica ocorre de preferência em forma de soluções aquosas. Por mol de éster (VII) empregado são adicionados, por exemplo e particularmente preferido de acordo com a invenção, 0,05 até 0,4 kg, de preferência 0,1 até 0,2 kg de carbonato de sódio dissolvido em 0,25 até 2 L, de preferência em 0,7 até 1,2 L.

Após boa mistura da mistura reacional obtida, a fase aquosa é separada e extraída uma ou de preferência duas vezes com o solvente não miscível em água mencionado acima. Por mol de éster de tropenol (VII) originalmente empregado são utilizados, para a extração da fase aquosa, no total 0,5 - 2,5 L, de preferência 1 - 2 L do solvente não miscível em água mencionado acima. As fases orgânicas unificadas são a seguir parcialmente isentadas do solvente por destilação, de preferência a 25 - 50°C, particularmente preferido a 30 - 40°C (por mol de éster (VII) empregado são retirados aproximadamente 1-3 L, de preferência 1,5 - 2,5 L de solvente). A seguir, é

adicionado um solvente escolhido a partir de dimetilformamida, dimetilacetamida, N-metilpirrolidona ou diclorometano, de preferência dimetilformamida. Por mol de éster (VII) empregado são usados entre 1 e 5 kg, de preferência entre 1,5 e 4 kg, particularmente preferido entre 2 e 3 kg de solvente.

- 5 A partir desta solução, sob fraco vácuo (600 - 700 mbar) e uma temperatura de 30-40° C, os restos remanescentes do solvente não miscível em água anteriormente empregado para extração são separados por destilação. A solução assim obtida de éster escopínico (IV) é diretamente empregada na próxima etapa sem outro isolamento do composto intermediário.

- 10 Para a preparação de brometo de tiotrópio (I), brometo de metila é introduzido na solução de éster escopínico obtível segundo o procedimento precedente, a 10-30° C, de preferência 15-25° C. Uma vez que nesta etapa é empregada uma solução de éster escopínico (IV), sem que seja efetuada uma determinação do rendimento da etapa precedente, as indica-
- 15 ções de quantidade a seguir referem-se ao éster de tropenol (VII) originalmente empregado. Por mol de éster escopínico (IV) empregado é empregado pelo menos 1 mol de brometo de metila. De acordo com a invenção são empregados, de preferência, por mol de éster de tropenol (VII), 0,1 - 0,2 kg, de preferência 0,11 - 0,15 kg de brometo de metila. Terminada a adição do
- 20 brometo de metila é agitado a 15-35° C durante 1-3 dias, de preferência por 48 - 72 horas. A seguir, o solvente dimetilformamida é parcialmente separado por destilação no vácuo, a 30 - 60° C, de preferência a 45 - 55° C. O vácuo é escolhido de tal modo que ocorre uma separação por destilação do solvente nas faixas de temperatura mencionadas acima. Por mol de éster de
- 25 tropenol (VII) empregado são separados por destilação aproximadamente 0,5 - 2,0 L, de preferência 1,0 - 1,75 L de solvente e a seguir resfriado até aproximadamente 5-20° C, de preferência 10-15° C. A seguir é agitado a esta temperatura até total cristalização do produto bruto e os cristais precipitados são separados e secados a 30-50° C sob gás inerte, de preferência nitrogênio.

- 30 Uma purificação contínua do produto pode ser efetuada por cristalização a partir de metanol. Por 1 mol de brometo de tiotrópio (I) são empregados aproximadamente 2 - 8 L, de preferência 3 - 7 L, particular-

mente preferido 4 - 5 L de metanol e a mistura assim obtida é aquecida até refluxo até a solução do produto. A seguir, é resfriado até 0 - 15° C, de preferência 3-7° C e o produto cristaliza sob agitação. Após total cristalização os cristais são separados, lavados eventualmente com metanol frio e a seguir

5 secados a 30-50° C, sob gás inerte, de preferência nitrogênio.

O produto assim obtido pode eventualmente ser transformado em seu monohidrato. Para isto pode-se proceder como descrito a seguir.

O solvente é misturado com brometo de tiotrópio em um recipiente reacional apropriadamente dimensionado. Por mol de brometo de tiotrópio

10 empregado são usados 0,4 até 1,5 kg, de preferência 0,6 até 1 kg, particularmente preferido aproximadamente 0,8 kg de água como solvente. A mistura obtida é aquecida sob agitação, de preferência até mais de 50° C, particularmente preferido até mais de 60° C. A temperatura máxima a ser escolhida é determinada pelo ponto de ebulição da água empregada como solvente. A

15 mistura é aquecida, de preferência, até uma faixa de 80-90° C. Nesta solução é introduzido carvão ativado, seco ou umedecido com água. De preferência, por mol de brometo de tiotrópio empregado são empregados 10 até 50 g, particularmente preferido 15 até 35 g, mais preferido aproximadamente 25 g de carvão ativado. Eventualmente o carvão ativado é posto em suspensão em água

20 antes da introdução na solução contendo brometo de tiotrópio. Por mol de brometo de tiotrópio empregado são empregados para a suspensão do carvão ativado 70 até 200 g, de preferência 100 até 160 g, particularmente preferido aproximadamente 135 g de água. Suspendendo-se previamente em água o carvão ativado antes da introdução na solução contendo brometo de tiotrópio,

25 recomenda-se enxaguar com a mesma quantidade de água.

Sob temperatura constante, após efetuada a adição de carvão ativado é agitado entre 5 até 60 minutos, de preferência entre 10 e 30 minutos, particularmente preferido aproximadamente 15 minutos e a mistura obtida é filtrada para separar o carvão ativado. O filtro é a seguir enxaguado

30 com água. Para isto são empregados, por mol de brometo de tiotrópio empregado, 140 até 400 g, de preferência 200 até 320 g, mais preferido aproximadamente 270 g de água.

O filtrado é, a seguir, lentamente resfriado, de preferência até uma temperatura de 20-25° C. O resfriamento é efetuado de preferência em uma taxa de resfriamento de 1 até 10° C por 10 até 30 minutos, de preferência de 2 até 8° C por 10 até 30 minutos, particularmente preferido de 3 até 5° C por 10 até 20 minutos, mais preferido de 3 até 5° C por cerca de 20 minutos. Eventualmente após o resfriamento até 20 a 25° C pode seguir-se um outro resfriamento até menos de 20° C, particularmente preferido até 10 a 15° C.

Após o resfriamento é agitado entre 20 minutos e 3 horas, de preferência entre 40 minutos e 2 horas, particularmente preferido aproximadamente uma hora para finalização da cristalização.

Os cristais resultantes são isolados a seguir por filtração ou separação por filtração sob sucção do solvente. Caso seja necessário submeter os cristais obtidos a uma outra etapa de lavagem, recomenda-se empregar água ou acetona como solvente para lavagem. Por mol de brometo de tiotrópio empregado podem ser empregados para lavagem dos cristais de monohidrato de brometo de tiotrópio empregado, 0,1 até 1,0 L, de preferência 0,2 até 0,5 L, particularmente preferido aproximadamente 0,3 L de solvente. Eventualmente a etapa de lavagem pode ser repetidamente efetuada.

O produto obtido é secado no vácuo ou aquecido por meio de ar circulante até obtenção de um teor de água de 2,5 - 4,0 %.

Os exemplos a seguir servem para ilustrar com exemplos, processos de síntese efetuados para a preparação de brometo de tiotrópio. Eles devem ser entendidos meramente como métodos exemplificativos de procedimentos possíveis, sem limitar a invenção a seu conteúdo.

25 **Preparação do éster de tropenol (VII)**

Em 10,9 kg de cloridrato de tropenol em tolueno (95 L) é introduzido amoníaco a 25° C (1,8 kg). A suspensão obtida é agitada durante aproximadamente 1 h à temperatura constante. A seguir, o cloridrato de amônio resultante é separado por filtração e enxaguado com tolueno (26 L). Uma parte do tolueno (aproximadamente 60 L) é separado por destilação no vácuo a aproximadamente 50° C de temperatura de camisa. Após resfriamento até aproximadamente 25° C são adicionados 15,8 kg de metiléster de ácido

di-(2-tienil)glicólico e a mistura obtida é aquecida até 50° C até dissolução. Em um outr aparelho é colocado tolueno (40 L) e neste é introduzido a aproximadamente 25° C hidreto de sódio (2,7 kg). Nesta solução é adicionado, no decorrer de 1 h, a solução gerada de tropenol e metiléster de ácido glicólico a 30° C. Terminada a adição é aquecido sob pressão reduzida aproximadamente 7 horas sob agitação a 75° C. O metanol que aqui se forma é separado por destilação. A mistura remanescente é resfriada e adicionada a uma mistura de água (958 L) e ácido clorídrico (13,2 kg) a 36%. A fase aquosa é a seguir separada e lavada com cloreto de metileno (56 L). Após nova adição de cloreto de metileno (198 L) a mistura assim obtida é ajustada com solução sódica preparada (9,6 kg de soda em 45 L de água) em pH = 9. A fase de cloreto de metileno é separada e a fase aquosa misturada com cloreto de metileno (262 L). As fases de cloreto de metileno são concentradas a 65° C até o resíduo. O resíduo é extraído em tolueno (166 L) e aquecido até 95° C. A solução toluênica é resfriada até 0° C. Os cristais obtidos são separados, lavados com tolueno (33 L) e secados a aproximadamente 50° C por no máximo 24 horas na corrente de nitrogênio.

Rendimento: 18,6 kg (83%); ponto de fusão: aproximadamente 160° C (determinado por DSC com taxa de aquecimento de 10 K/min);

20 **Preparação do éster escopínico (IV)**

Em um aparelho reacional apropriado são colocados 260 L de DMF e aquecidos até 50°C. A seguir são adicionados 16,2 kg de éster de tropenol (VII) e é agitado até que seja obtida uma solução clara. Após resfriamento até 40°C são introduzidos consecutivamente e em porções complexo de peróxido de hidrogênio-uréia (10,2 kg), água (13 L) e óxido de vanádio (V) (0,7 kg) e o conteúdo do aparelho é aquecido até aproximadamente 50°C. Após 2 - 3 h de agitação sob temperatura constante é resfriado até aproximadamente 20°C. A mistura reacional obtida é ajustada com ácido clorídrico (a 36%) em cerca de pH 4,0. Adiciona-se solução de bissulfeto de sódio preparada (2,4 kg em 24 L de água). A uma temperatura interna de 35°C, o solvente é parcialmente separado por destilação no vácuo (aproximadamente 210 L). É novamente resfriado até aproximadamente 20°C e

misturado com Clarcel (3,2 kg). Com ácido clorídrico diluído (a 36%, 0,8 kg em aproximadamente 440 L de água) é ajustado em um pH de aproximadamente 2,0. A solução obtida é filtrada e extraída com cloreto de metileno (58 L). A fase de cloreto de metileno é rejeitada. Para a fase aquosa é novamente adicionado cloreto de metileno (130 L) e com uma solução de soda preparada (11,0 kg em 51 L de água) é ajustado um pH de aproximadamente 10,0. A fase cloreto de metileno é separada e a fase aquosa extraída com cloreto de metileno (136 L). No vácuo fraco (600 - 700 mbar), cloreto de metileno (aproximadamente 175 L) é separado por destilação a 40°C das fases cloreto de metileno unificadas. O conteúdo do aparelho é resfriado até 20°C, é adicionado cloreto de acetila (aproximadamente 0,5 kg) e é agitado por aproximadamente 40 minutos a 20°C. A solução reacional é transferida para um segundo aparelho. Com uma solução de ácido clorídrico preparada (4,7 kg de ácido clorídrico a 36% em 460 L de água) é ajustado, a 20°C, um pH de 2,0. A fase cloreto de metileno é separada e removida. A fase aquosa é lavada com cloreto de metileno (39 L). A seguir é adicionado cloreto de metileno (130 L) e com uma solução de soda preparada (7,8 kg de soda em 38 L de água), a 20°C, é ajustado um valor pH de 10,0. Após 15 minutos de agitação, a fase orgânica é separada e a fase aquosa é lavada duas vezes com cloreto de metileno (97 L e 65 L). As fases cloreto de metileno são unificadas e no vácuo fraco uma parte do cloreto de metileno (90 L) é separada por destilação a uma temperatura de 30-40°C. A seguir é adicionado dimetilformamida (114 kg) e o cloreto de metileno restante é separado por destilação no vácuo a 40°C. O conteúdo do aparelho é resfriado até 20°C.

Preparação do brometo de tiotrópio (I)

Na solução de éster escopínico obtida segundo o procedimento precedente é introduzido, a 20°C, brometo de metila (5,1 kg). O conteúdo do aparelho é agitado a 30°C por aproximadamente 2,5 dias. A 50°C, 70 L de DMF são separados por destilação no vácuo. A solução é transferida para um aparelho menor. É enxaguado com DMF (10 L). Mais DMF é separado por destilação, a 50°C, no vácuo, até que seja obtida uma quantidade total de destilado de aproximadamente 100 L. É resfriado até 15°C e agitado a

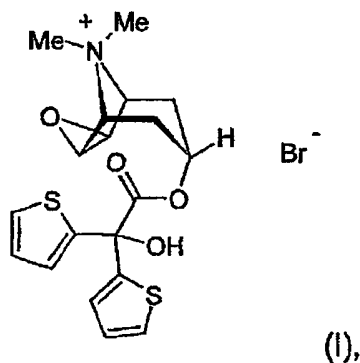
esta temperatura durante 2 h. O produto é isolado por meio de secador de filtro por sucção, lavado com DMF (10 L) frio a 15°C e acetona (25 L) fria a 15°C. É secado a no máximo 50°C durante no máximo 36 horas na corrente de nitrogênio. Rendimento: 13,2 kg (88%); ponto de fusão: 200 - 230°C (dependendo do grau de pureza do produto bruto);

O produto bruto assim obtido (10,3 kg) é introduzido em metanol (66 L). A mistura é aquecida até refluxo para dissolução. A solução é resfriada até 7°C e agitada 1,5 h nesta temperatura. O produto é isolado por meio de secador de filtro por sucção, lavado com metanol frio a 7°C (11 L) e secado no máximo 36 h a aproximadamente 50°C na corrente de nitrogênio. Rendimento: 9,9 kg (96%); ponto de fusão: 228°C (determinado com DSC com taxa de aquecimento de 10 K/min).

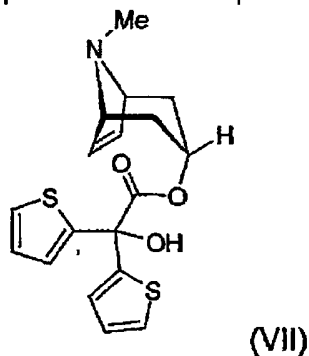
Eventualmente o produto assim obtido pode ser transformado no monohidrato cristalino do brometo de tiotrópio. Para isto pode-se proceder como a seguir. Em um recipiente reacional apropriado são introduzidos em 25,7 kg de água, 15,0 kg de brometo de tiotrópio. A mistura é aquecida até 80-90°C e agitada, sob temperatura constante, até que resulte uma solução clara. Carvão ativado (0,8 kg), umedecido com água, é posto em suspensão em 4,4 kg de água, esta mistura é introduzida na solução contendo brometo de tiotrópio e enxaguada com 4,3 kg de água. A mistura assim obtida é agitada pelo menos 15 minutos a 80-90°C e a seguir filtrada por um filtro aquecido em um aparelho preaquecido a uma temperatura de camisa de 70°C. O filtro é enxaguado com 8,6 kg de água. O conteúdo do aparelho é resfriado com 3-5°C por 20 minutos até uma temperatura de 20-25°C. Com resfriamento com água fria o aparelho é resfriado até 10-15°C e a cristalização é completada por agitação de pelo menos uma hora. O cristalizado é isolado em um secador de filtro por sucção, a massa de cristais isolada é lavada com 9 L de água fria (10-15°C) e acetona fria (10-15°C). Os cristais obtidos são secados a aproximadamente 25°C durante aproximadamente 2 horas na corrente de nitrogênio. Rendimento: 13,4 kg de monohidrato de brometo de tiotrópio (86% da teoria) Ponto de fusão: 230°C (determinado por DSC com taxa de aquecimento de 10 K/min).

REIVINDICAÇÕES

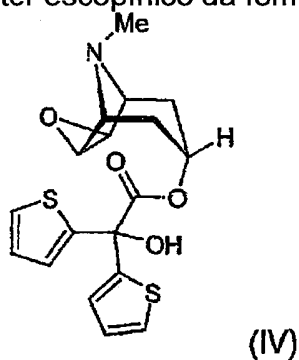
1. Processo para a preparação de brometo de tiotrópio da fórmula (I):



caracterizado pelo fato de que o éster de tropenol da fórmula (VII):



5 é epoxidado para formar éster escopínico da fórmula (IV):



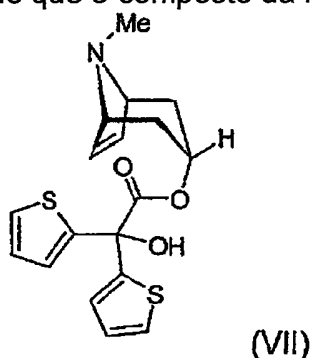
e este é quaternizado por meio de brometo de metila para formar brometo de tiotrópio (I),

e em que o agente de epoxidação empregado é uma mistura de pentóxido de vanádio com peróxido de hidrogênio.

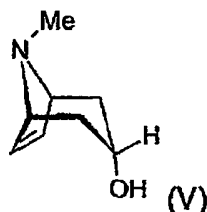
10 2. Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que a epoxidação de (VII) para (IV) ocorre em um solvente escolhido do grupo consistindo em água, dimetilformamida, acetonitrila, dimetilacetamida e N-metilpirrolidinona.

3. Processo de acordo com a reivindicação 1 ou 2, caracterizado pelo fato de que a quaternização de (IV) para (I) ocorre por meio de brometo de metila em um solvente escolhido do grupo consistindo em água, dimetilformamida, dimetilacetamida, N-metilpirrolidinona e diclorometano.

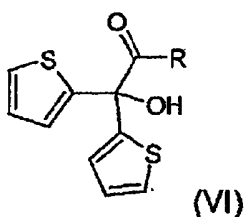
5 4. Processo de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 3, caracterizado pelo fato de que o composto da fórmula (VII):



é obtido pela reação de tropenol da fórmula (V):



eventualmente em forma de seus sais de adição ácidos com um éster da fórmula (VI):



10 em que R é um radical escolhido do grupo consistindo em hidróxi, metóxi, etóxi, O-N-succinimida, O-N-ftalimida, fenilóxi, nitrofenilóxi, fluorofenilóxi, pentafluorofenilóxi, vinilóxi, -S-metila, -S-etila e -S-fenila.

5. Processo de acordo com a reivindicação 4, caracterizado pelo fato de que tropenol (V) é empregado em forma de um sal de adição ácido,
15 escolhido do grupo consistindo em cloridrato, bromidrato, hidrogenofosfato, hidrogenossulfato, tetrafluoroborato e hexafluorofosfato.

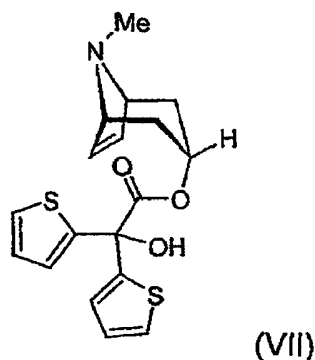
6. Processo de acordo com a reivindicação 4 ou 5, caracterizado

pelo fato de que a reação de (V) para (VII) ocorre em um solvente orgânico apropriado, de preferência em um solvente escolhido do grupo consistindo em tolueno, benzeno, acetato de n-butila, diclorometano, THF, dioxano, dimetilacetamida, DMF e N-metilpirrolidinona.

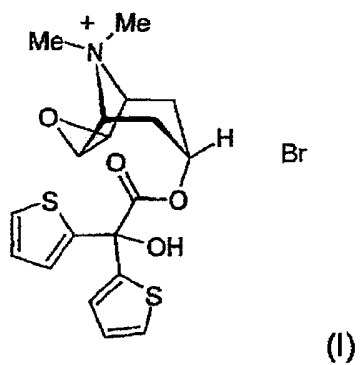
5 7. Processo de acordo com qualquer uma das reivindicações 4 a 6, caracterizado pelo fato de que a reação de (V) para (VII) ocorre em presença de uma base orgânica ou inorgânica, de preferência em presença de uma base escolhida do grupo que consiste em aminas orgânicas, particularmente preferido diisopropiletilamina, trietilamina, DBU ou piridina, ou do
10 grupo de bases inorgânicas consistindo em carbonatos alcalinos ou alcalino-terrosos, alcoolatos e hidretos do lítio, do sódio, do potássio e do cálcio.

8. Processo de acordo com qualquer uma das reivindicações 4 a 6, caracterizado pelo fato de que caso R signifique hidróxi no composto da fórmula (VI), a reação de (V) para (VII) é efetuada em presença de reagentes de acoplamento que, de preferência, são escolhidos do grupo consistindo em carbonildiimidazol, carbonildi-1,2,4-triazol, diciclohexil-carbodiimida e
15 etil-dimetilaminopropilcarbodiimida.

9. Uso de éster de tropenol da fórmula (VII):



eventualmente em forma de seus sais de adição ácido, caracterizado pelo
20 fato de ser como material de partida para a preparação de brometo de tiotrópio da fórmula (I):



a referida preparação englobando uma etapa de epoxidação realizada através do uso de um agente de epoxidação que é uma mistura de pentóxido de vanádio com peróxido de hidrogênio.

RESUMO

Patente de Invenção: "PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE BROMETO DE TIOTRÓPIO ANTICOLINÉRGICO, BEM COMO USO DE ÉSTER DE TROPENOL COMO MATERIAL DE PARTIDA".

- 5 A invenção refere-se a um novo processo para a preparação de brometo de $(1\alpha, 2\beta, 4\beta, 5\alpha, 7\beta)$ -7-[(hidroxidi-2-tienilacetil)óxi]-9,9-dimetil-3-oxa-9-azoniatriciclo[3.3.1.0^{2,4}]nonano.