

PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

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

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **12.12.2001**

(32) Datum podání prioritní přihlášky: **22.12.2000**

(31) Číslo prioritní přihlášky: **2000/10064816**

(33) Země priority: **DE**

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **15.10.2003**
(Věstník č. 10/2003)

(86) PCT číslo: **PCT/EP01/14566**

(87) PCT číslo zveřejnění: **WO02/051840**

(21) Číslo dokumentu:

2003 - 1685

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl. ⁷:

C 07 D 451/10

(71) Přihlašovatel:

**BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH &
CO. KG, Ingelheim am Rhein, DE;**

(72) Původce:

**Banholzer Rolf, Stuttgart, DE;
Broeder Wolfgang, Heidesheim, DE;
Graulich Manfred, Waldalgesheim, DE;
Luetke Sven, Ockenheim, DE;
Mathes Andreas, Ockenheim, DE;
Meissner Helmut, Ingelheim, DE;
Specht Peter, Ober-Hilbersheim, DE;**

(74) Zástupce:

Korejzová Zdeňka JUDr., Spálená 29, Praha 1, 11000;

(54) Název přihlášky vynálezu:

Způsob výroby tiotropiumbromidu

(57) Anotace:

Řešení se týká způsobu výroby (1 α , 2 β , 4 β , 5 α , 7 β)-7-
[(hydroxydi-2-thienyl-acetyl)oxy]-9,9-dimethyl-3-oxy-9-
azoniatricyklo[3.3.1.0^{2,4}-]nonanbromidu.

CZ 2003 - 1685 A3

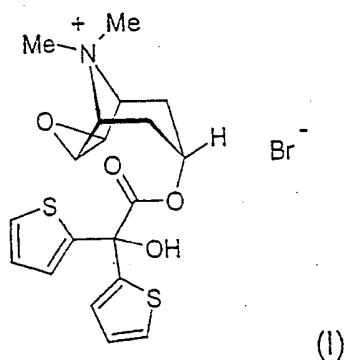
Způsob výroby tiotropiumbromidu

Oblast techniky

Vynález se týká nového způsobu výroby $(1\alpha,2\beta,4\beta,5\alpha,7\beta)$ -7-[(hydroxydi-2-thienylacetyl)oxy]-9,9-dimethyl-3-oxa-9-azoniatricyklo[3.3.1.0^{2,4}]nonanbromidu.

Dosavadní stav techniky

Sloučenina $(1\alpha,2\beta,4\beta,5\alpha,7\beta)$ -7-[(hydroxydi-2-thienylacetyl)oxy]-9,9-dimethyl-3-oxa-9-azoniatricyklo[3.3.1.0^{2,4}]nonanbromid je známá z evropské patentové přihlášky EP 418 716 A1 a má následující chemickou strukturu:



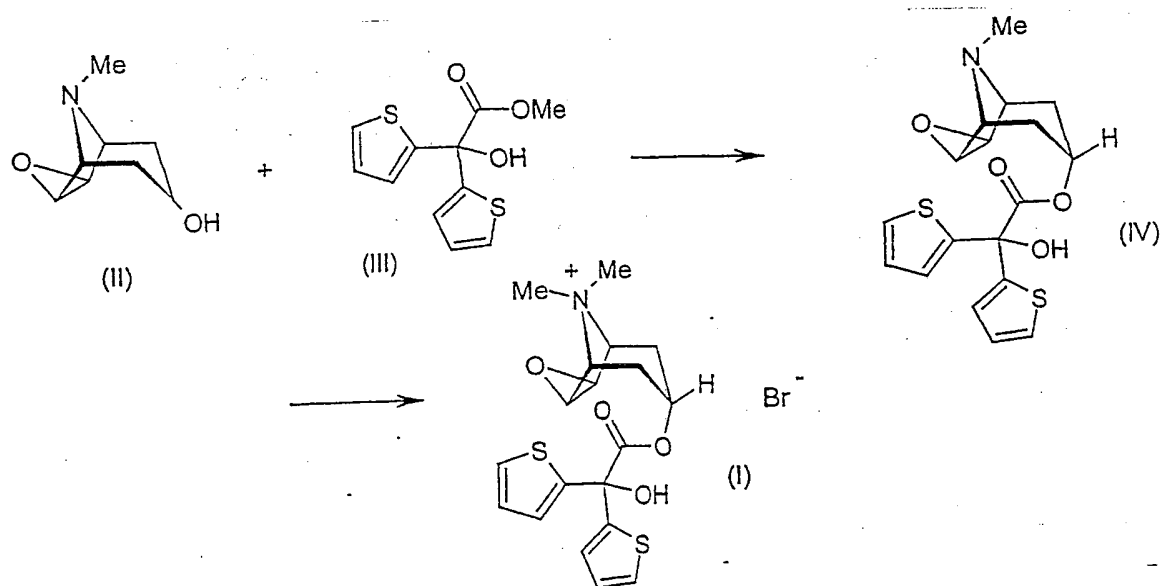
Sloučenina má cenné farmakologické vlastnosti a je známá pod označením tiotropiumbromid (BA679). Tiotropiumbromid představuje vysoce účinné anti-cholinergikum a může se proto použít při léčbě astma nebo COPD (chronic obstructive pulmonary disease = chronické obstruktivní onemocnění plic).

Aplikace tiotropiumbromidu probíhá výhodně inhalačním způsobem. Přitom se mohou použít vhodné inhalační prášky, které se plní do vhodných kapslí (inhalet) a aplikují odpovídajícími práškovými inhalátory. Alternativně k tomu může inhalační použití probíhat aplikací vhodných inhalačních aerosolů. Patří

k nim také práškové inhalační aerosoly, které jako hnací plyn obsahují například HFA134a, HFA227 nebo jejich směs.

Na základě vysoké účinnosti je tiotropiumbromid použitelný již v malých terapeutických dávkách. To představuje na jedné straně zvláštní požadavky na farmaceutickou výrobu používané formulace, na druhé straně je zvláště potřebné, aby se vyvinul technický způsob syntézy pro výrobu tiotropiumbromidu, který zajistí přípravu produktu nejen v dobrém výtěžku, nýbrž zvláště ve vynikající čistotě.

V evropské patentové přihlášce EP 418 716 A1 se zveřejňuje syntéza tiotropiumbromidu. Odpovídá schema 1, který se následně uvádí.

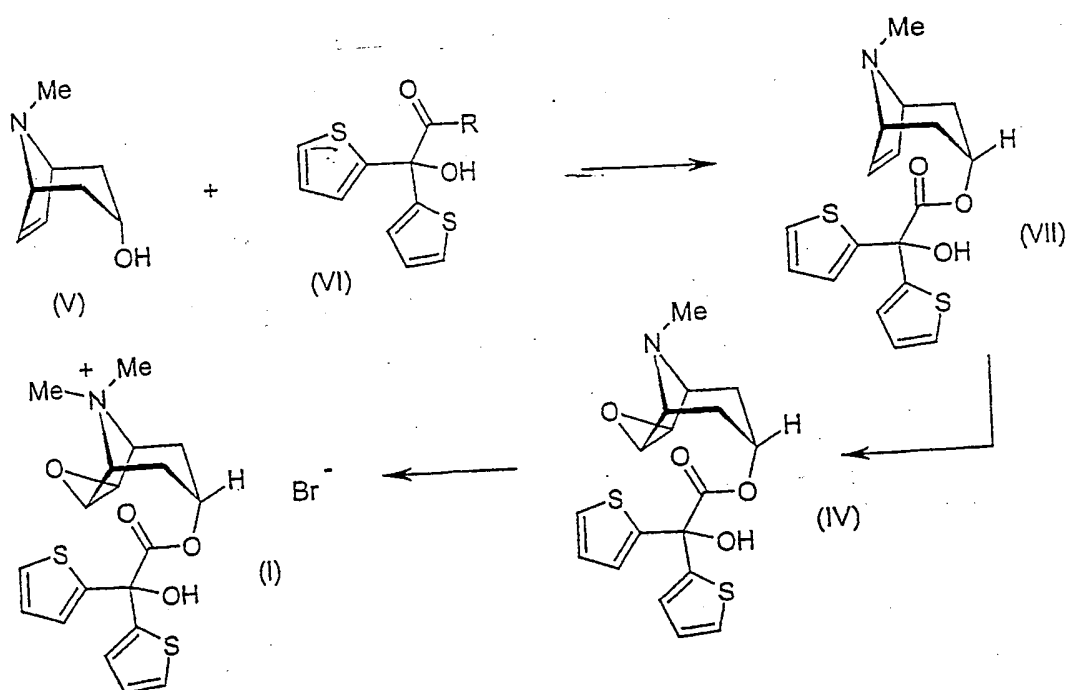


Schema 1:

V prvním kroku se provede reakce scopinu (II) s methylesterem kyseliny di-(2-thienyl)-glykolové na scopinester kyseliny di-(2-thienyl)-glykolové (IV), který se následně kvarternizuje na tiotropiumbromid.

Podstata vynálezu

S překvapením se zjistilo, že se může získat tiotropiumbromid v podstatně větší čistotě, když se syntéza proběhna jiným způsobem než podle EP 418 716 A1. Tato alternativa a překvapivě výhodný postup je schematicky zobrazen ve schema 2.

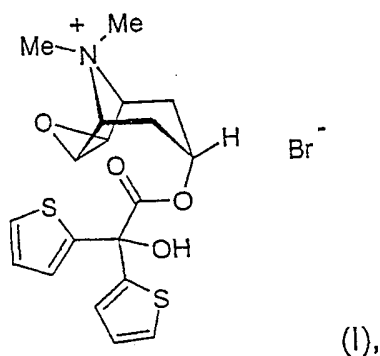


Schema 2:

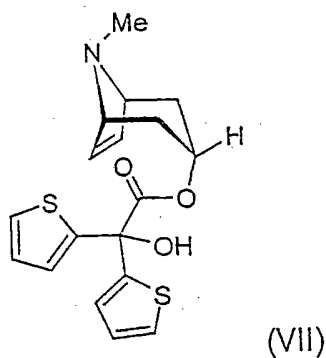
Nejdříve proběhne vytvoření tropenolesteru kyseliny di-(2-thienyl)-glykolové (VII) tak, že se provede reakce tropenolu (V) s derivátem kyseliny di-(2-thienyl)-glykolové (VI). Ten se epoxidací olefinické dvojné vazby převede na odpovídající scopinester (IV).

17.08.03

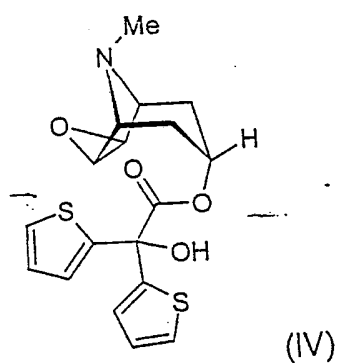
Podle to se předkládaný vynález týká způsobu výroby tiotropiumbromidu (I),



vyznačující se tím, že se tropenolester vzorce (VII)



epoxiduje na scopinester vzorce (IV)

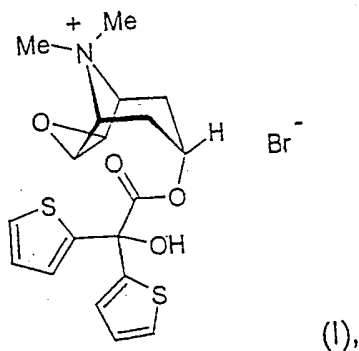


a ten se kvarternizuje methylbromidem na tiotropiumbromid (I).

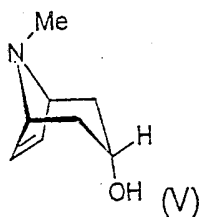
Podle vynálezu se v důsledku ústředního významu tropenolesteru vzorce (VII) další aspekt předkládaného vynálezu obecně týká použití tropenolesteru (VII),

případně ve formě svých adičních solí s kyselinami, pro výrobu tiotropium-bromidu (I). Další aspekt vynálezu se dále týká použití tropenolesteru (VII), případně ve formě svých adičních solí s kyselinami, pro výrobu scopinesteru vzorce (IV). Jestliže se tropenolester (VII) použije pro výrobu scopinesteru (IV) ve formě své adiční soli s kyselinou, zvolí se adiční sůl s kyselinou výhodně ze skupiny, sestávající z hydrochloridu, hydrobromidu, hydrogenfosfátu, hydrogensulfátu, tetrafluoroborátu a hexafluorofosfátu, zvláště výhodný je hydrochlorid nebo hydrobromid.

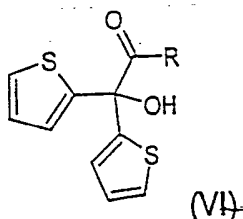
Další aspekt předkládaného vynálezu se týká způsobu výroby tiotropium-bromidu vzorce (I),



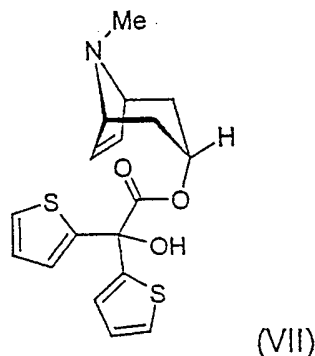
vyznačující se tím, že se v prvním kroku provede reakce tropenolu vzorce (V),



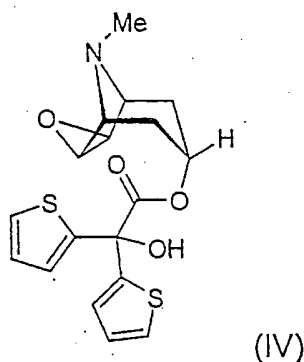
případně ve formě svých adičních solí s kyselinami, s esterem vzorce (VI),



kde R je zbytek, zvolený ze skupin hydroxy, methoxy, ethoxy, O-N-sukcinimid, O-N-ftalimid, fenyloxy, nitrofenyloxy, fluorofenyloxy, pentafluorofenyloxy, vinyloxy, -S-methyl, -S-ethyl a -S-fenyl, na tropenolester vzorce (VII)



a ten se ve druhém kroku epoxiduje na scopinester vzorce (IV)



a ten se ve třetím kroku kvarternizuje pomocí methylbromidu na tiotropiumbromid (I).

Podle vynálezu se v důsledku ústředního významu tropenolu (V) jako výchozího materiálu pro výrobu tiotropiumbromidu (I) další aspekt předkládaného vynálezu dále týká použití tropenolu (V), případně ve formě svých adičních solí s kyselinami, jako výchozího materiálu pro výrobu tiotropiumbromidu (I).

Pro získání tropenolesteru (VII) se tropenol, případně ve formě své adiční soli s kyselinou, zvolené ze skupiny, sestávající z hydrochloridu, hydrobromidu,

hydrogenfosfátu, hydrogensulfátu, tetrafluoroborátu a hexafluorofosfátu, výhodně ve formě hydrochloridu nebo hydrobromidu, zvláště výhodně ve formě hydrochloridu, pohltí ve vhodném organickém rozpouštědle, výhodně v rozpouštědle, zvoleném ze skupiny, sestávající z toluenu, benzenu, n-butylacetátu, dichlormethanu, THF, dioxanu, dimethylacetamidu, DMF a N-methylpyrrolidinu, výhodně zvoleného z toluenu, benzenu, THF, dioxanu, dimethylacetamidu, DMF a N-methylpyrrolidinonu, zvláště výhodně z toluenu nebo benzenu, přičemž toluen je jako rozpouštědlo nejvýhodnější. Na mol použitého tropenolu (V) se podle vynálezu použije 0,5 až 3 l, výhodně 0,75 až 2,5 l, zvláště výhodně 1,25 až 1,75 l organického rozpouštědla.

Pokud se použije tropenol ve formě své adiční soli s kyselinou, přidá se do takto získané směsi baze pro uvolnění tropenolu. Jako baze přicházejí podle vynálezu v úvahu anorganické nebo organické baze, přičemž je zvláště výhodné použití organických aminů. Jako organické aminy se mohou použít triethylamin, diisopropylethylamin, pyridin, dimethylaminopyridin, N-methylpyrrolidin, N-methylmorfolin nebo čpavek, přičemž je výhodné použití triethylaminu, diisopropylethylaminu, pyridinu nebo čpavku, použití čpavku je nejvýhodnější. Na mol použité soli tropenolu se přidá alespoň 1 mol, výhodně 1,25 až 2,5 mol, zvláště výhodně 1,5 až 2 mol aminu. Přidávání aminu může probíhat při teplotách 0 až 60 °C, výhodně 15 až 50 °C, zvláště výhodně 20 až 30 °C. Po ukončení přidávání aminu se získaná suspenze míchá 0,1 až 5 hodin, výhodně 0,5 až 2,5 hodin, zvláště výhodně 0,75 až 1,5 hodin při konstantní teplotě.

Přitom se získaná amoniová sůl odfiltruje a případně promyje výše uvedeným organickým rozpouštědlem. Na mol použitého tropenolu (V) se přitom použije 0,1 až 1,5 l, výhodně 0,3 až 1,0 l rozpouštědla.

Při zvýšené teplotě, výhodně při 30 až 80 °C, zvláště výhodně při 40 až 60 °C se ve vakuu oddestiluje část rozpouštědla. Destilační teplota je přirozeně závislá na volbě použitého rozpouštědla. Podle volby rozpouštědla se vakuum nastaví tak, že destilace probíhá ve výše uvedeném teplotním rozmezí. Na

mol použitého tropenolu (V) se oddestiluje 0,25 až 2 l, zvláště výhodně 0,5 až 1,5 l rozpouštědla. Po oddestilování výše uvedeného množství rozpouštědla se reakční roztok ochladí na teplotní rozmezí 0 až 50 °C, výhodně na 15 až 35 °C a přidá se derivát kyseliny di-(2-thienyl)-glykolové (VI). Jako deriváty kyseliny di-(2-thienyl)-glykolové (VI) přicházejí podle vynálezu v úvahu sloučeniny, kde R znamená skupiny hydroxy, methoxy, ethoxy, O-N-sukcinimid, O-N-ftalimid, fenyloxy, nitrofenyloxy, fluorofenyloxy, pentafluorofenyloxy, vinyloxy, -S-methyl, -S-ethyl nebo -S-fenyl. Zvláště výhodně se použije sloučenina (VI), kde R znamená skupinu hydroxy, methoxy nebo ethoxy, zvláště výhodně methoxy nebo hydroxy. Jestliže se jako sloučenina (VI) zvolí sloučenina, kde R znamená skupinu hydroxy, může se reakce provést za přítomnosti vazebných reagentů, jako je karbonyldiimidazol, karbonyldi-1,2,4-triazol, dicyklohexylkarbodiimid nebo ethyldimethylamino-propylkarbodiimid. Na mol použitého tropenolu (V) se použije 1 až 2 mol sloučeniny (VI). Výhodně se použije 1 až 1,5 mol (VI), přičemž použití stechiometrických množství (VI) ve srovnání s (V) je podle vynálezu zvláště výhodné. Případně se získaná reakční směs pro výrobu roztoku zahřeje. Přitom se zvolí teplota v rozmezí 30 až 80 °C, výhodně 40 až 60 °C, zvláště výhodně asi 45 až 55 °C.

Takto získaný roztok se potom přidá do dalšího roztoku nebo směsi anorganické nebo organické baze v některém z výše uvedených rozpouštědel, výhodně v rozpouštědle, které se použije pro výrobu směsi z (V) a (VI). Na mol použitého tropenolu (V) se pro výrobu roztoku s obsahem baze nebo směsi použije 0,2 až 2,0 l, výhodně 0,4 až 1,5 l, zvláště výhodně 0,5 až 1,0 l rozpouštědla. V případě, že se R rovná skupině methoxy, ethoxy, vinyloxy, fenyloxy, -S-methyl, -S-ethyl nebo -S-fenyl, probíhá reakce za přítomnosti organické nebo anorganické baze. Jako organická base přicházejí výhodně v úvahu organické aminy, zvláště výhodně diisopropylethylamin, triethylamin, cyklické aminy, jako DBU, nebo pyridin. Jako anorganické baze přicházejí v úvahu uhličitany alkalických kovů nebo kovů alkalických zemin, alkoholáty a hydridy lithia, sodíku, draslíku, vápníku, jako je uhličitán sodný, uhličitán lithný, uhličitán draselný, uhličitán vápenatý, hydrid sodný, hydrid draselný,

hydrid vápenatý, methylát sodný, ethylát sodný, methylát draselný nebo ethylát draselný. Zvláště výhodně se jako anorganické baze použije některý z výše uvedených hydridů nebo alkoholátů, výhodně některý z uvedených hydridů, přičemž použití hydridu sodného je podle vynálezu nejvýhodnější. Na mol tropenolu (V) se použije alespoň stechiometrická množství baze. Výhodně se na mol tropenolu (V) použije 1 až 3 mol, zvláště výhodně 1,25 až 2,5 mol, nejvýhodněji 1,5 až 2 mol baze.

Roztok (V) a (VI) se smíchá s výše popsáním roztokem nebo směsí s obsahem baze výhodně po dobu 0,2 až 2,0 hodin, výhodněji po dobu 0,5 až 1,5 hodin. Jestliže se jako sloučenina (VI) použije například ester, kde R znamená skupinu methoxy nebo ethoxy, může být žádoucí oddestilovat vzniklý alkohol při teplotě 40 až 90 °C, výhodně při 50 až 80 °C, zvláště výhodně při 60 až 75 °C ve vakuu, výhodně při 0,015 až 0,05 MPa (150 až 500 mbar), zvláště výhodně při 0,02 až 0,03 MPa (200 až 300 mbar), nejvýhodněji při 0,025 až 0,03 MPa (250 až 300 mbar). Tímto postupem se reakční rovnováha posune na stranu tropenolesteru (VII). Za těchto reakčních podmínek se společně oddestiluje část rozpouštědla.

Po ukončené destilaci (ca. 5 až 10 hodin) se může množství oddestilovaného rozpouštědla případně opět přivést do reakčního roztoku.

V každém případě se získaný roztok po ukončení destilace opět ochladí na teplotní rozmezí pod 40 °C, výhodně na teplotu 0 až 35 °C, zvláště výhodně na teplotu 10 až 25 °C.

K této směsi se ze stálé teploty po dobu 0,2 až 2 hodiny, výhodně 0,4 až 0,6 hodin, přidává kyselina chlorovodíková. Přidávání kyseliny chlorovodíkové může probíhat buď ve formě vodného roztoku nebo v plynné formě, přičemž je výhodné přidávání vodných roztoků. Výhodně se přidává koncentrovaná kyselina chlorovodíková (36%) rozpuštěná ve vodě. Na mol použitého tropenolu (V) se výhodně přidá 1 až 4 mol, výhodněji 1,5 až 3 mol, zvláště výhodně 2,0 až 2,5 mol HCl. Výhodně se na mol tropenolu (V) přidá 0,1 až 0,4

kg, zvláště výhodně 0,15 až 0,25 kg 36% vodné kyseliny chlorovodíkové rozpuštěné v 10 až 20 l, výhodně ve 12 až 17 l vody.

Po ukončeném přidávání a důkladném promíchání vsázky se vodná fáze oddělí. Ta se promyje vhodným rozpouštědlem nemísitelným s vodou. S výhodou se přitom použije rozpouštědlo nemísitelné s vodou, zvolené ze skupiny, sestávající z methylchloridu a n-butylacetátu, výhodně methylenchlorid. Případně se první organická fáze použitá pro extrakci vodné fáze odstraní a proces extrakce se provede ještě jednou.

Vodná fáze, případně po předchozím promytí některým z výše uvedených s vodou nemísitelných rozpouštědel, se ještě jednou smíchá s rozpouštědlem nemísitelným s vodou. Výhodně se na mol původně použitého tropenolu (V) použije 1 až 5 l, výhodně 2 až 4 l, zvláště výhodně 2,5 až 3,5 l rozpouštědla nemísitelného s vodou. Takto získaná směs se smíchá s anorganickou bází, výhodně zbolenou z uhličitanů alkalických kovů nebo kovů alkalických zemin lithia, sodíku, draslíku, vápníku, jako je například uhličitan sodný, uhličitan lithný, uhličitan draselný nebo uhličitan vápenatý, přičemž uhličitan sodný je zvláště výhodný, a tím se nastaví na hodnotu pH 7,5 až 11, výhodně 8 až 10. Přídavek anorganické baze probíhá výhodně ve formě vodných roztoků.

Například a podle vynálezu zvláště výhodně se na mol použitého tropenolu (V) přidá 0,05 až 0,4 kg, výhodně 0,1 až 0,2 kg anorganické baze rozpuštěné v 0,25 až 1,5 l, výhodně v 0,5 až 1 l, zvláště výhodně v 0,7 až 0,8 l vody.

Po důkladném promíchání získané reakční směsi se vodná fáze oddělí a jednou nebo vícekrát extrahuje výše uvedeným rozpouštědlem nemísitelným s vodou. Na mol původně použitého tropenolu (V) se pro extrakci vodné fáze použije celkem 1 až 8 l, výhodně 2 až 6 l, zvláště výhodně 3 až 5 l výše uvedeného rozpouštědla nemísitelného s vodou. Spojené organické fáze se následně při zvýšené teplotě, výhodně při 30 až 90 °C, zvláště výhodně při 50 až 70 °C destilací zbaví rozpouštědla. Výše uvedená teplotní rozmezí jsou, jak je pro odborníka zřejmé, silně závislé na volbě použitého rozpouštědla.

Případně se může pro toto odstranění rozpouštědla destilací připojit vakuum, aby se teplota udržela ve výše definovaném teplotním rozmezí. Maximální teplota destilace je u rozpouštědel, která se oddestilují pod výše uvedeným teplotním rozmezím, přirozeně teplota varu příslušného rozpouštědla.

Zbytek, který zůstane po destilaci, se pohltí v organickém rozpouštědle. Toto rozpouštědlo se může zvolit ze skupiny rozpouštědel, která se mohou podle předkládaného popisu použít pro provedení reakce (V) a (VI) na (VII). Výhodně se použije stejné rozpouštědlo, které se použije při této reakci. Na mol původně použitého tropenolu (V) se na roztok zbytku použije 1 až 5 l, výhodně 1,5 až 4 l, výhodněji 2 až 3 l rozpouštědla. Takto získaný roztok se zahřeje, maximálně až na teplotu varu rozpouštědla, výhodně na rozmezí 50 až 100 °C, zvláště výhodně na 80 až 95 °C. Zahřátý roztok se pomalu ochladí na teplotu v rozmezí -10 °C až 20 °C, výhodně na 0 až 10 °C. Tropenolester (VII) vypadne ve formě bezbarvých krystalů, které se oddělí a suší. Sušení probíhá výhodně pod inertním plynem při teplotách 30 až 50 °C.

Takto získaný tropenolester (VII) se teď, jak je následně popsáno, epoxiduje na scopinester (IV). Do vhodné reakční nádoby se předloží vhodné rozpouštědlo, výhodně zvolené ze skupiny, sestávající z vody, dimethylformamidu, acetonitrilu, dimethylacetamidu a N-methylpyrrolidinonu, zvláště výhodně dimethylformamid, a zahřeje na teplotu v rozmezí 30 až 70 °C, výhodně 40 až 60 °C. Na mol použitého tropenolesteru (VII) se použije 2 až 10 l, výhodně 3 až 8 l, výhodněji 4 až 7 l, zvláště výhodně 5 až 6 l rozpouštědla. Do zahřátého rozpouštědla popsaného výše se přivede tropenolester (VII) a získaná směs se míchá při konstantní teplotě tak dlouho, až se získá čirý roztok.

Následně se do roztoku při teplotě v rozmezí 20 až 50 °C, výhodně při 35 až 45 °C po částech přivede epoxidační činidlo. Jako epoxidační činidlo se používá výhodně oxid vanadičný ve směsi s H₂O₂, zvláště výhodně komplex H₂O₂-močovina v kombinaci s oxidem vanadičným. Výhodně probíhá

17.08.03

přidávání komplexu peroxid vodíku-močovina a oxidu vanadičného střídavě po částech, zvláště výhodně se dále přidá voda. Na mol použitého tropenolesteru (VII) se použije 0,1 až 0,5 kg, výhodně 0,15 až 0,3 kg komplexu peroxid vodíku-močovina, 0,1 až 1 l, výhodně 0,15 až 0,7 l, zvláště výhodně 0,2 až 0,4 l vody a 0,001 až 0,1 kg, výhodně 0,005 až 0,05 kg, zvláště výhodně 0,01 až 0,025 kg oxidu vanadičného. Po ukončení přidávání se směs míchá po dobu 1 až 6 hodin, výhodně 1,5 až 4 hodiny, výhodněji 2 až 3 hodiny při teplotě 30 až 70 °C, výhodně 40 až 60 °C, zvláště výhodně 45 až 55 °C.

Následně se směs ochladí na teplotu v rozmezí 1 až 30 °C, výhodně na 15 až 25 °C a kyselinou chlorovodíkovou se nastaví hodnota pH na 2,5 až 5,5, výhodně na 3,5 až 4,5. Přidávání kyseliny chlorovodíkové může probíhat buď ve formě vodného roztoku, nebo v plynné formě, přičemž je výhodné přidávání vodných roztoků. Výhodně se přidává koncentrovaná kyselina chlorovodíková (36%) rozpuštěná ve vodě. Po důkladném promíchání probíhá přidávání anorganických solí, výhodně hydrogensířčitanu sodného. S výhodou se přidává ve formě vodných roztoků. Zvláště výhodně se na mol použitého tropenolesteru (VII) přidá 20 až 100 g, výhodně 30 až 80 g, zvláště výhodně 40 až 60 g anorganické soli, rozpuštěné v 0,1 až 1 l, výhodně 0,3 až 0,7 l vody (na mol použité sloučeniny (VII)). Při vnitřní teplotě 20 až 50 °C, výhodně 30 až 40 °C se část rozpouštědla oddestiluje. Na mol použité sloučeniny se odstraní asi 2 až 8 l, výhodně 3 až 6 l rozpouštědla. Po ochlazení na asi 15 až 25 °C se přimíchá clarcel (celit) (na mol použité sloučeniny (VII) asi 40 až 100 g, výhodně 60 až 80 g). Obnoveným přidáváním kyseliny chlorovodíkové, výhodně vodou zředěné kyseliny chlorovodíkové, se hodnota pH nastaví na 1 až 3, výhodně 1,5 až 2,5. Na mol použité sloučeniny (VII) se výhodně použije 10 až 30 g, výhodněji 15 až 20 g 36% kyseliny chlorovodíkové, rozpuštěné v 5 až 15 l, výhodně 8 až 12 l vody (na mol použité sloučeniny (VII)).

Získaný roztok se filtruje a případně jednou, dvakrát nebo třikrát extrahuje vhodným rozpouštědlem nemísitelným s vodou. Výhodně se přitom použije

rozpouštědlo nemísitelné s vodou, zvolené ze skupiny, sestávající z methylenchloridu a n-butylacetátu, výhodně methylenchloridu. Organické fáze použité pro extrakci vodné fáze se odstraní.

Vodná fáze, případně po předchozím promytí některým z výše uvedených rozpouštědel nemísitelných s vodou, se ještě jednou smíchá s rozpouštědlem nemísitelným s vodou. Výhodně se na mol původně použitého tropenolesteru (VII) použije 1 až 5 l, výhodně 2 až 4 l, zvláště výhodně 2,5 až 3,5 l rozpouštědla nemísitelného s vodou. Takto získaná směs se smíchá s anorganickou bází, výhodně zvolené z uhličitánů alkalických kovů nebo kovů alkalických zemin lithia, sodíku, draslíku, vápníku, jako je například uhličitán sodný, uhličitán lithný, uhličitán draselný nebo uhličitán vápenatý, přičemž uhličitán sodný je zvláště výhodný, a tím se nastaví hodnota pH na 8 až 11, výhodně na 9 až 10,5.

Přidávání anorganické baze probíhá výhodně ve formě vodných roztoků. Například a podle vynález zvláště výhodně se na mol použitého esteru (VII) přidá 0,05 až 0,4 kg, výhodně 0,15 až 0,3 kg uhličitanu sodného rozpuštěného v 0,25 až 2 l, výhodně v 0,75 až 1,25 l.

Po důkladném promíchání získané reakční směsi se vodná fáze oddělí a jednou nebo vícekrát extrahuje výše uvedeným rozpouštědlem nemísitelným s vodou. Na mol původně použitého tropenolesteru (VII) se pro extrakci vodné fáze použije celkem 1 až 5 l, výhodně 2 až 4 l výše uvedeného rozpouštědla nemísitelného s vodou. Spojené organické fáze se následně, výhodně při teplotě 25 až 50 °C, zvláště výhodně při 30 až 40 °C, částečně zbaví rozpouštědla destilací. Výše uvedená teplotní rozmezí jsou, jak je pro odborníka zřejmé, silně závislá na volbě použitého rozpouštědla. Případně lze k tomuto odstraňování rozpouštědla destilací připojit vakuum, aby se udržela teplota ve výše definovaných teplotních rozmezích. Výhodně se oddestiluje ve slabém vakuu při 0,05 až 0,08 MPa (500 až 800 mbar), výhodně při 0,06 až 0,07 MPa (600 až 700 mbar). Na mol původně použitého esteru (VII) se oddestiluje asi 2 až 6 l, výhodně 3 až 5 l rozpouštědla.

Případně může být na tomto místě žádoucí, aby se odstranily nečistoty ve formě sekundárních aminů. To probíhá podle vynálezu tak, že se použije organický halogenid karboxylové kyseliny, výhodně chlorid kyseliny, zvolený ze skupiny, sestávající z acetylchloridu, chloridu kyseliny propionové nebo chloridu kyseliny máselné. Výhodně se použije acetylchlorid. Obvykle se na mol původně použitého esteru (VII) použije 5 až 30 g, výhodně 10 až 20 g halogenidu karboxylové kyseliny. Po přidání halogenidu karboxylové kyseliny při teplotě 15 až 25 °C se směs míchá 15 minut až 1,5 hodiny, výhodně 30 až 45 minut, při stálé teplotě.

Následně se nastaví teplota v rozmezí 10 až 30 °C, výhodně 15 až 25 °C a kyselinou chlorovodíkovou se nastaví hodnota pH na 1 až 3, výhodně 1,5 až 2,5. Přidávání kyseliny chlorovodíkové může probíhat buď ve formě vodných roztoků, nebo v plynné formě, přičemž je výhodné přidávání vodných roztoků. S výhodou se přidává koncentrovaná kyselina chlorovodíková (36%) rozpuštěná ve vodě. Na mol použité sloučeniny (VII) se výhodně použije 0,05 až 0,5 kg, výhodněji 0,075 až 1,25 kg 36% kyseliny chlorovodíkové, rozpuštěné v 5 až 15 l, výhodně 8 až 12 l vody (na mol použitého (VII)). Organická fáze se oddělí a odstraní.

Vodná fáze, případně po předchozím promytí některým z výše uvedených rozpouštědel nemísitelných s vodou, se ještě jednou smíchá s rozpouštědlem nemísitelným s vodou. Výhodně se na mol původně použitého tropenolesteru (VII) použije 1 až 5 l, výhodně 2 až 4 l, zvláště výhodně 2,5 až 3,5 l rozpouštědla nemísitelného s vodou. Takto získaná směs se smíchá s anorganickou bází, výhodně zvolenou z uhličitánů alkalických kovů nebo kovů alkalických zemin lithia, sodíku, draslíku, vápníku, jako je například uhličitán sodný, uhličitán lithný, uhličitán draselný nebo uhličitán vápenatý, přičemž uhličitán sodný je zvláště výhodný, a tím se nastaví hodnota pH na 8 až 11, výhodně 9 až 10,5. Přidávání anorganické baze probíhá výhodně ve formě vodných roztoků. Například a podle vynálezu zvláště výhodně se na mol použitého esteru (VII) přidá 0,05 až 0,4 kg, výhodně 0,1 až 0,2 kg uhličitanu sodného rozpuštěného v 0,25 až 2 l, výhodně v 0,7 až 1,2 l.

Po důkladném promíchání získané reakční směsi se vodná fáze oddělí a jednou nebo výhodně dvakrát extrahuje výše uvedeným rozpouštědlem nemísitelným s vodou. Na mol původně použitého tropenolesteru (VII) se pro extrakci vodné fáze použije 0,5 až 2,5 l, výhodně 1 až 2 l výše uvedeného rozpouštědla nemísitelného s vodou. Spojené organické fáze se následně při teplotě výhodně 25 až 50 °C, zvláště výhodně při 30 až 40 °C částečně zbaví rozpouštědla destilací (na mol použitého esteru (VII) se odstraní asi 1 až 3 l, výhodně 1,5 až 2,5 l rozpouštědla). Následně se přidá rozpouštědlo, zvolené z dimethylformamidu, dimethylacetamidu, N-methylpyrrolidinonu nebo dichlormethanu, výhodně dimethylformamid. Na mol použitého esteru (VII) se použije 1 až 5 kg, výhodně 1,5 až 4 kg, zvláště výhodně 2 až 3 kg rozpouštědla. Z tohoto roztoku se při slabém vakuu (0,06 až 0,07 MPa (600 až 700 mbar)) a teplotě 30 až 40 °C oddestilují poslední zbytky výše uvedeného rozpouštědla nemísitelného s vodou a použitého pro extrakci. Takto získaný roztok scopinesteru (IV) se bez dalšího izolování mezisloučenin použije přímo v dalším stupni.

Pro výrobu tiotropiumbromidu (I) se do roztoku scopinesteru získaného podle výše uvedeného postupu při teplotě 10 až 30 °C, výhodně při 15 až 25 °C zavede methylbromid. Protože se v tomto stupni použije roztok scopinesteru (IV), aniž proběhne stanovení výtěžku předcházejícího stupně, vztahují se následující množství na původně použitý tropenolester (VII). Na mol použitého scopinesteru (IV) se použije alespoň 1 mol methylbromidu. Výhodně se podle vynálezu na mol použitého tropenolesteru (VII) použije 0,1 až 0,2 kg, výhodně 0,11 až 0,15 kg methylbromidu. Po ukončení přidávání methylbromidu se směs míchá 1 až 3 dny při teplotě 15 až 35 °C, výhodně 48 až 72 hodin. Ve vakuu se následně při teplotě 30 až 60 °C, výhodně při 45 až 55 °C rozpouštědlo dimethylformamid částečně oddestiluje. Vakuum se zvolí tak, že oddestilování rozpouštědla probíhá ve výše uvedených teplotních mezích. Na mol použitého tropenolesteru (VII) se oddestiluje asi 0,5 až 2,0 l, výhodně 1,0 až 1,75 l rozpouštědla a následně se ochladí na asi 5 až 20 °C, výhodně na 10 až 15 °C. Při této teplotě se opět míchá a do úplné

krystalizace surového produktu a vypadlé krystaly se oddělí a suší při teplotě 30 až 50 °C pod inertním plynem, výhodně dusíkem.

Další čištění produktu může probíhat krystalizací z methanolu. Na mol tiotropiumbromidu (I) se použije asi 2 až 8 l, výhodně 3 až 7 l, zvláště výhodně 4 až 5 l methanolu a takto získaná směs se zahřívá až do rozpuštění produktu k refluxu. Následně se roztok ochladí na teplotu 0 až 15 °C, výhodně 3 až 7 °C a za míchání krystalizuje produkt. Po úplné krystalizaci se krystaly oddělí, případně promyjí studeným methanolem a následně suší při teplotě 30 až 50 °C pod inertním plynem, výhodně dusíkem.

Případně se může takto získaný produkt převést na svůj monohydrát. Přitom se může postupovat následně popsáním způsobem.

Ve reakční nádobě s vhodnými rozměry se smíchá rozpouštědlo s tiotropiumbromidem. Na mol použitého tiotropiumbromidu se použije 0,4 až 1,5 kg, výhodně 0,6 až 1 kg, zvláště výhodně ca. 0,8 kg vody jako rozpouštědla. Získaná směs se zahřeje za míchání, výhodně na více než 50 °C, zvláště výhodně na více než 60 °C. Maximální volitelná teplota se stanoví teplotou varu použitého rozpouštědla vody. Výhodně se směs zahřeje na teplotní rozmezí 80 až 90 °C. Do tohoto roztoku se přivede aktivní uhlí, suché nebo zvlhčené vodou. Výhodně se na mol použitého tiotropiumbromidu použije 10 až 50 g, zvláště výhodně 15 až 35 g, nejvýhodněji asi 25 g aktivního uhlí. Případně se aktivní uhlí před přivedením do roztoku s obsahem tiotropiumbromidu ve vodě rozplaví. Na mol použitého tiotropiumbromidu se pro rozplavení aktivního uhlí použije 70 až 200 g, výhodně 100 až 160 g, zvláště výhodně ca. 135 g vody. Jestliže se aktivní uhlí před přivedením do roztoku s obsahem tiotropiumbromidu nejdříve rozplaví ve vodě, doporučuje se promýt stejným množstvím vody.

Při konstantní teplotě se roztok po provedeném přidání aktivního uhlí dále míchá 5 až 60 minut, výhodně 10 až 30 minut, zvláště výhodně asi 15 minut a získaná směs se filtruje, aby se odstranilo aktivní uhlí. Filtr se následně

opláchne vodou. Přitom se na mol použitého tiotropiumbromidu použije 140 až 400 g, výhodně 200 až 320 g, nejvýhodněji ca. 270 g vody.

Filtrát se následně pomalu ochladí, výhodně na teplotu 20 až 25 °C. Ochlazení se výhodně provede rychlostí ochlazování 1 až 10 °C za 10 až 30 minut, výhodně 2 až 8 °C za 10 až 30 minut, zvláště výhodně 3 až 5 °C za 10 až 20 minut, nejvýhodněji 3 až 5 °C za ca. 20 minut. Případně se po ochlazení na 20 až 25 °C může následovat další ochlazení na teplotu pod 20 °C, zvláště výhodně na 10 až 15 °C.

Po provedeném ochlazení se filtrát opět míchá 20 minut až 3 hodiny, výhodně 40 minut až 2 hodiny, zvláště výhodně asi jednu hodinu do ukončení krystalizace.

Vzniklé krystaly se následně izolují filtrací nebo odsáním rozpouštědla. Pokud je nutné podrobit získané krystaly dalšímu kroku promývání, doporučuje se jako promývací rozpouštědlo použít vodu nebo aceton. Na mol použitého tiotropiumbromidu se mohou na promývání získaných krystalů monohydrátu tiotropiumbromidu použít 0,1 až 1,0 l, výhodně 0,2 až 0,5 l, zvláště výhodně asi 0,3 l rozpouštědla. Případně se může promývací krok provést opakovaně.

Získaný produkt se suší ve vakuu nebo pomocí zahřátého vzduchu až k dosažení obsahu vody 2,5 až 4,0 %.

Následující příklady slouží pro ilustraci příkladně provedených způsobů syntézy pro výrobu tiotropiumbromidu. Rozumějí se toliko jako možné, exemplárně provedené postupy, aniž by tím omezovaly vynález co do rozsahu.

Příklady provedení vynálezu

Příprava tropenolesteru (VII)

Do 10,9 kg tropenohydrochloridu v toluenu (95 l) se při teplotě 25 °C zavede čpavek (1,8 kg). Získaná suspenze se míchá při konstantní teplotě asi 1 hodinu. Následně se vzniklý amoniumhydrochlorid odfiltruje a propláchne toluenem (26 l). Při teplotě pláště asi 50 °C se část toluenu (ca. 60 l) oddestiluje ve vakuu. Po ochlazení na teplotu asi 25 °C se přidá 15,8 kg methylesteru kyseliny di-(2-thienyl)-glykolové a získaná směs se zahřívá na teplotu 50 °C do rozpuštění. V dalším zařízení se předloží toluen (40 l) a při teplotě asi 25 °C se přivede hydrid sodný (2,7 kg). Do tohoto roztoku se během jedné hodiny při teplotě 30 °C přidá výše generovaný roztok tropenolu a methylesteru kyseliny glykolové. Po ukončení přidávání se směs za míchání zahřívá za sníženého tlaku asi 7 hodin na teplotu 75 °C. Vytvářející se methanol se přitom oddestiluje. Vzniklá směs se ochladí a vloží do směsi vody (958 l) a 36% kyseliny chlorovodíkové (13,2 kg). Vodná fáze se následně oddělí a promyje methylenchloridem (56 l). Po opětovém přidání methylenchloridu (198 l) se takto získaná směs nastaví připraveným roztokem sody (9,6 kg sody ve 45 l vody) na hodnotu pH = 9. Methylenchloridová fáze se oddělí a vodná fáze se vymíchá methylenchloridem (262 l). Methylenchloridové fáze se při teplotě 65 °C zkoncentrují až na zbytek. Zbytek se pohltí v toluenu a zahřeje na teplotu 95 °C. Toluenový roztok se ochladí na teplotou 0 °C. Získané krystaly se oddělí, promyjí toluenem (33 l) a suší při teplotě asi 50 °C maximálně 24 hodin v proudu dusíku.

Výtěžek: 18,6 kg (83 %)

Teplota tání: ca. 160 °C (stanovena DSC při rychlosti zahřívání
10 K/min.)

Příprava scopinesteru (IV)

Do vhodné reakční nádoby se předloží 260 l DMF a zahřeje na teplotu 50 °C. Následně se přidá 16,2 kg tropenolesteru (VII) a směs se míchá, až se získá čirý roztok. Po ochlazení na teplotu 40 °C se následně a po částech přivádí komplex peroxid vodíku-močovina (10,2 kg), voda (13 l) a oxid vanadičný (0,7 kg) a obsah nádoby se zahřeje na teplotu asi 50 °C. Po 2 až 3 hodinách míchání při konstantní teplotě se ochladí na teplotu asi 20 °C. Získaná reakční směs se kyselinou chlorovodíkovou (36%) nastaví na hodnotu pH 4,0. Přidá se připravený roztok hydrogensířičitanu sodného (2,4 kg ve 24 l vody). Při vnitřní teplotě 35 °C se rozpouštědlo ve vakuu částečně oddestiluje (asi 210 l). Rostok se opět ochladí na teplotu asi 20 °C a přidá se clarcel (3,2 kg). Zředěnou kyselinou chlorovodíkovou (36%, 0,8 kg v asi 440 l vody) se nastaví hodnota pH asi na 2,0. Získaný roztok se filtruje a extrahuje methylenchloridem (58 l). Methylenchloridová fáze se odstraní. Do vodné fáze se opět přidá methylenchlorid (130 l) a připraveným roztokem sody (11,0 kg v 51 l vody) se nastaví hodnota pH na asi 10,0. Methylenchloridová fáze se oddělí a vodná fáze se extrahuje methylenchloridem (136 l). Ve slabém vakuu (0,06 až 0,07 MPa (600 až 700 mbar)) se při teplotě 40 °C ze spojených methylenchloridových fází oddestiluje methylenchlorid (asi 175 l). Obsah zařízení se ochladí na teplotu 20 °C, přidá se acetylchlorid (asi 0,5 kg) a míchá se asi 40 minut při teplotě 20 °C. Reakční roztok se převede do druhého zařízení. Připraveným roztokem kyseliny chlorovodíkové (4,7 kg 36% kyseliny chlorovodíkové ve 460 l vody) se při teplotě 20 °C nastaví hodnota pH na 2,0. Methylenchloridová fáze se oddělí a odstraní. Vodná fáze se promyje methylenchloridem (39 l). Potom se přidá methylenchlorid (130 l) a připraveným roztokem sody (7,8 kg sody v 38 l vody) se při teplotě 20 °C nastaví hodnota pH na 10,0. Po 15 minutách míchání se organická fáze oddělí a vodná fáze se dvakrát promyje methylenchloridem (97 l a 65 l). Methylenchloridové fáze se spojí a v slabém vakuu se při teplotě 30 až 40 °C oddestiluje část methylenchloridu (90 l). Následně se přidá dimethylformamid (114 kg) a ve vakuu při teplotě 40 °C se oddestiluje zbývající methylenchlorid. Obsah zařízení se ochladí na teplotu 20 °C.

Příprava tiotropiumbromidu (I)

Do roztoku scopinesteru získaného výše uvedeným způsobem se při teplotě 20 °C zavede methylbromid (5,1 kg). Obsah zařízení se míchá při teplotě 30 °C asi 2,5 dne. Při teplotě 50 °C se ve vakuu oddestiluje 70 l DMF. Roztok se převede do menšího zařízení. Propláchne se DMF (10 l). Při teplotě 50 °C se ve vakuu oddestiluje další DMF, až se dosáhne celkového destilačního množství asi 100 l. Ochladí se na teplotu 15 °C a při této teplotě se opět 2 hodiny míchá. Produkt se izoluje na nuči a promyje 15 °C studeným DMF (10 l) a 15 °C studeným acetonem (25 l). Suší se při teplotě max. 50 °C maximálně 36 hodin v proudu dusíku.

Výtěžek: 13,2 kg (88 %)

Teplota tání: 200 až 230 °C (v závislosti na stupni čistoty surového produktu)

Takto získaný surový produkt (10,3 kg) se přivede do methanolu (66 l). Směs se do rozpuštění zahřívá k refluxu. Roztok se ochladí na teplotu 7 °C a opět míchá při této teplotě 1,5 hodiny. Produkt se izoluje na nuči, promyje methanolem (11 l) a suší max. 36 hodin při teplotě max. 50 °C v proudu dusíku.

Výtěžek: 9,9 kg (96 %)

Teplota tání: 228 °C (stanovana DSC při rychlosti ohřevu 10 K/min.)

Případně se takto získaný produkt převede na krystalický monohydrát tiotropiumbromidu. Přitom lze postupovat následujícím způsobem.

Ve vhodné reakční nádobě se do 25,7 kg vody přivede 15,0 kg tiotropiumbromidu. Směs se zahřeje na teplotu 80 až 90 °C a při stálé teplotě míchá tak dlouho, až vznikne čirý roztok. Aktivní uhlí (0,8 kg), zvlhčené vodou, se rozplaví ve 4,4 kg vody, tato směs se přivede do roztoku s obsahem tiotropiumbromidu a propláchne 4,3 kg vody. Takto získaná směs se alespoň

15 minut míchá při teplotě 80 až 90 °C a následně filtruje přes zahřátý filtr v zařízení předeheřtém na teplotu pláště 70 °C. Filtr se propláchne 8,6 kg vody. Obsah zařízení se ochladí rychlostí ochlazování 3 až 5 °C za 20 minut na teplotu 20 až 25 °C. Chlazením studenou vodou se zařízení dále ochladí na teplotu 10 až 15 °C a krystalizace se dokončí alespoň jednohodinovým mícháním. Krystalizát se izoluje na nuči, izolovaná krystalová kaše se promyje 9 l studené vody (10 až 15 °C) a studeným acetonem (10 až 15 °C). Získané krystaly se suší při teplotě asi 25 °C asi 2 hodin v proudu dusíku.

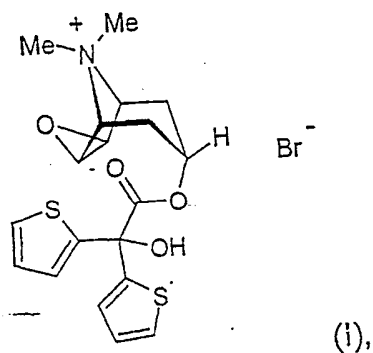
Výtěžek: 13,4 kg tiotropiumbromid-monohydrát (86 % teoret.
výtěžku)

Teplota tání: 230 °C (stanovena DSC při rychlosti ohřevu 10 K/min.)

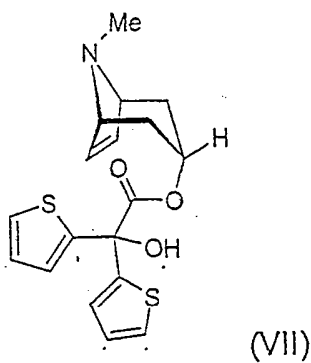
Zastupuje:

Patentové nároky

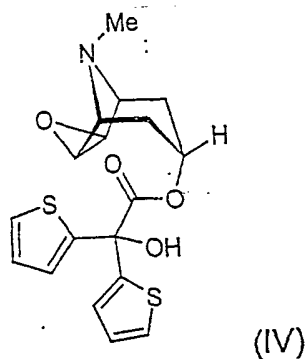
1. Způsob výroby tiotropiumbromidu vzorce (I),



v y z n a č u j í s e t ě m, že se tropenolester vzorce (VII)

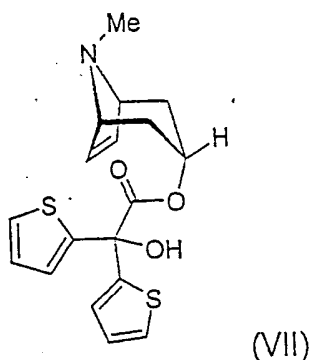


epoxiduje na scopinester vzorce (IV)

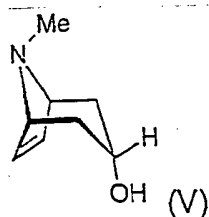


a ten se methylbromidem kvarternizuje na tiotropiumbromid (I)

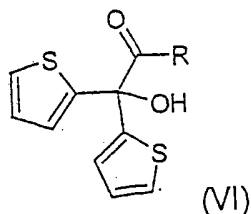
2. Způsob podle nároku 1, v y z n a č u j í c í s e t í m, že se pro epoxidaci (VII) na (IV) jako epoxidační činidlo použije směs oxidu vanadičného s peroxidem vodíku.
3. Způsob podle nároku 1 nebo 2, v y z n a č u j í c í s e t í m, že se epoxidace (VII) na (IV) provede v rozpouštědle, které se zvolí ze skupiny, sestávající z vody, dimethylformamidu, acetonitrilu, dimethylacetamidu a N-methylpyrrolidinonu.
4. Způsob podle některého z nároků 1, 2 nebo 3, v y z n a č u j í c í s e t í m, že se kvarternizace (IV) na (I) provede methylbromidem v rozpouštědle, které se zvolí ze skupiny, sestávající z vody, dimethylformamidu, dimethylacetamidu, N-methylpyrrolidinonu a dichlormethanu.
5. Způsob podle některého z nároků 1 až 4, v y z n a č u j í c í s e t í m, že se sloučenina vzorce (VII)



získá tak, že se provede reakce tropenolu vzorce (V),



případně ve formě své adiční soli s kyselinou, s esterem vzorce (VI),

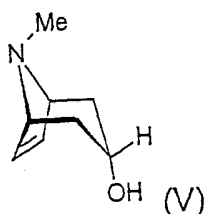


kde R je zbytek, který je zvolený ze skupin hydroxy, methoxy, ethoxy, O-N-sukcinimid, O-N-ftalimid, fenyloxy, nitrofenyloxy, fluorofenyloxy, pentafluorofenyloxy, vinyloxy, -S-methyl, -S-ethyl a -S-fenyl.

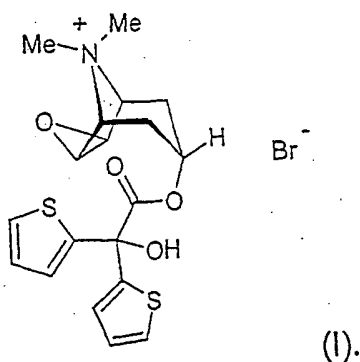
6. Způsob podle nároku 5, v y z n a č u j í c í s e t í m, že se tropenol (V) použije ve formě adiční soli s kyselinou, která se zvolí ze skupiny, sestávající z hydrochloridu, hydrobromidu, hydrogenfosfátu, hydrogen-sulfátu, tetrafluoroborátu a hexafluorofosfátu.
7. Způsob podle některého z nároků 5 nebo 6, v y z n a č u j í c í s e t í m, že se reakce (V) na (VII) provede ve vhodném organickém rozpouštědle, výhodně v rozpouštědle, které se zvolí ze skupiny, sestávající z toluenu, benzenu, n-butylacetátu, dichlormethanu, THF, dioxanu, dimethylacetamidu, DMF a N-methylpyrrolidinonu.
8. Způsob podle některého z nároků 5, 6 nebo 7, v y z n a č u j í c í s e t í m, že se reakce (V) na (VII) provede za přítomnosti organické nebo anorganické baze, výhodně za přítomnosti baze, která se zvolí ze skupiny, sestávající z organických aminů, zvláště výhodně z diisopropylethylaminu, triethylaminu, DBU nebo pyridinu, nebo ze skupiny anorganických bazí, sestávající z uhličitánů alkalických kovů nebo kovů alkalických zemin, alkoholátů a hydridů lithia, sodíku, draslíku a vápníku.

9. Způsob podle některého z nároků 5, 6 nebo 7, v y z n a č u j í c í s e t í m, že se v případě, že ve sloučenině vzorce (VI) R znamená skupinu hydroxy, reakce (V) na (VII) provede za přítomnosti vazebných reagensů, které se výhodně zvolí ze skupiny, sestávající z karbonyldiimidazolu, karbonyldi-1,2,4-triazolu, dicyklohexylkarbodiimidu a ethyldimethylaminopropylkarbodiimidu.

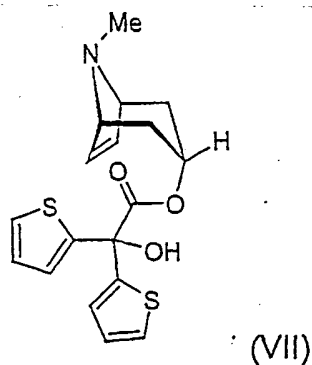
10. Použití tropenolu vzorce (V),



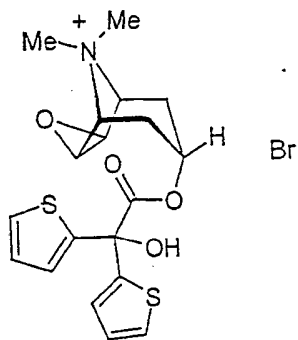
případně ve formě své adiční soli s kyselinou, jako výchozího materiálu pro výrobu tiotropiumbromidu vzorce (I)



11. Použití tropenolesteru vzorce (VII),



případně ve formě své adiční soli s kyselinou, jako výchozího materiálu pro výrobu tiotropiumbromidu vzorce (I)



(I).

Zastupuje: