



HU000230320B1

(19) **HU****MAGYARORSZÁG**
Szellemi Tulajdon Nemzeti Hivatala(11) Lajstromszám: **230 320**(13) **B1**

SZABADALMI LEÍRÁS

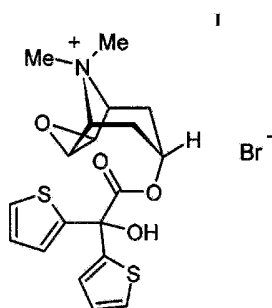
(21) A bejelentés ügyszáma: **P 03 01457**(22) A bejelentés napja: **2001. 12. 12.**(40) A közzététel napja: **2003. 10. 28.**(45) A megadás meghirdetésének dátuma a Szabadalmi
Közlöny és Védjegyértesítőben: **2016. 01. 28.**(51) Int. Cl.: **C07D 451/10** (2006.01)(86) A nemzetközi (PCT) bejelentési szám:
PCT/EP 01/14566(87) A nemzetközi közzétételi szám:
WO 02051840

(30) Elsőbbségi adatok: 100 64 816.9 2000. 12. 22. DE	(73) Jogosult(ak): Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, Ingelheim/Rhein (DE)
(72) Feltaláló(k): Banholzer, Rolf, Stuttgart (DE) Graulich, Manfred, Waldalgesheim (DE) Luettker, Sven, Ockenheim (DE) Mathes, Andreas, Ockenheim (DE) Meissner, Helmut, Ingelheim/Rhein (DE) Specht, Peter, Ober-Hilbersheim (DE) Broeder, Wolfgang, Heidesheim (DE)	(74) Képviselő: SBGK Szabadalmi Ügyvivői Iroda, Budapest

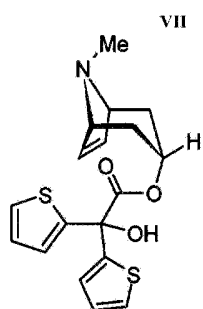
(54) **Eljárás az antikolinergikum tiotropium-bromid előállítására**

(57) Kivonat

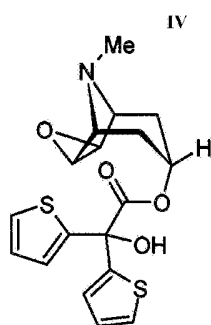
A találmány tárgya egy új eljárás az



(I) képletű tiotropium-bromid előállítására a



(VII) képletű tropenol-észter

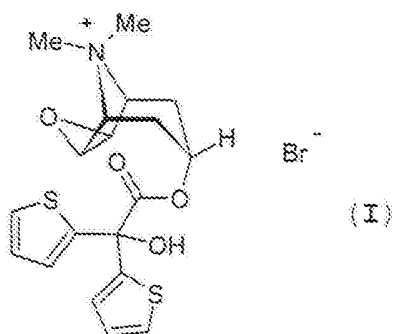


(IV) képletű szkopin-észterre való epoxidálásával, majd metil-bromiddal az (I) képletű tiotropium-bromiddá való kvaternerezésével.

Eljárás az antikolinergikum tiotropium-bromid előállítására

A találmány tárgya új eljárás az $(1\alpha, 2\beta, 4\beta, 5\alpha, 7\beta)$ -7-[hidroxidi(2-tienil)-acetoxi]-9,9-dimetil-3-oxa-9-azónia-triciklo[3.3.1. $0^{2,4}$]-nonán-bromid előállítására.

Az $(1\alpha, 2\beta, 4\beta, 5\alpha, 7\beta)$ -7-[hidroxidi(2-tienil)-acetoxi]-9,9-dimetil-3-oxa-9-azónia-triciklo[3.3.1. $0^{2,4}$]nonán-bromid az EP 418 716 A1 számú európai közrebecsátási iratból ismert, és kémiai szerkezete az alábbi:



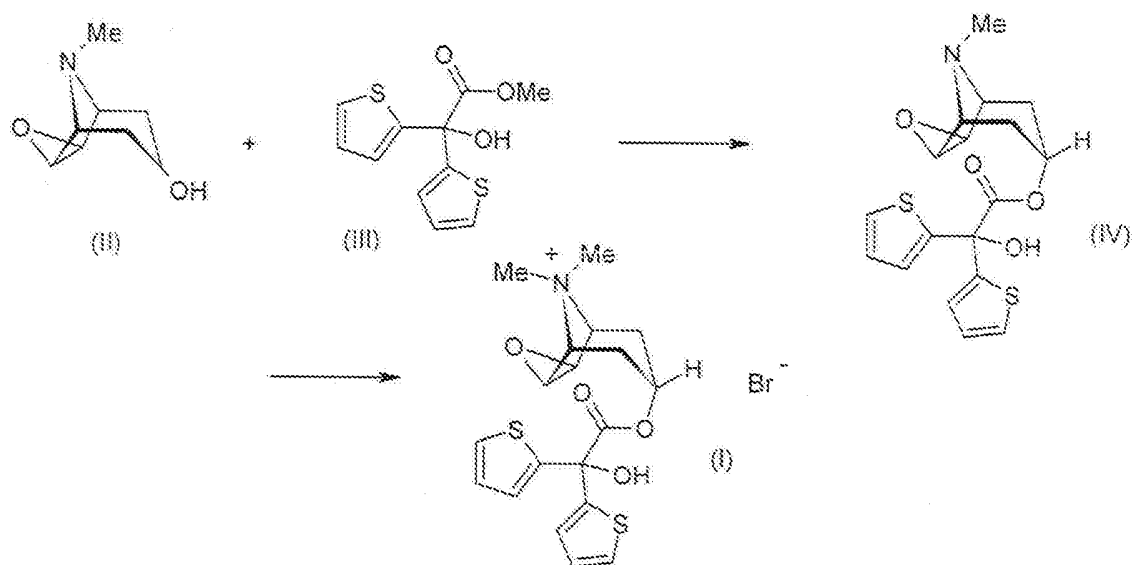
A vegyületnek értékes farmakológiai tulajdonságai vannak, és tiotropium-bromid (BA679) néven ismert. A tiotropium-bromid nagyon hatásos antikolinergikum, és ezért ez az asztma vagy a COPD (chronic obstructive pulmonary disease = krónikus obstruktív tüdőbetegség) kezelésére alkalmas.

A tiotropium-bromidot előnyösen inhalációval alkalmazzák. Erre a célra az alkalmas inhalációs port, amit alkalmas kapszulákba (inhalációs kapszulákba) töltünk, a megfelelő porinhalátorokkal alkalmazhatjuk. Alternatív módon azonban az inhalációs alkalmazás megfelelő inhalációs aeroszolok alkalmazásával is történhet. Ide tartoznak a porformájú inhalációs aeroszolok is, amelyek hajtógázként például HFA134a-t, HFA227-t vagy elegyeiket tartalmazzák.

Kiváló hatása alapján a tiotropium-bromidot már kis terápiás dózisban is alkalmazhatjuk. Ez egyfelől különös követelményeket támaszt az alkalmazni kívánt készítmény gyógyszerészeti előállításánál, másfelől különös módon szükséges a tiotropium-bromid előállítására egy olyan technikai szintéziseljárást kifejleszteni, amellyel a terméket nem csak jó kitermeléssel, hanem kiváló tisztaságban is nyerjük.

Az EP 418 716 A1 számú európai közrebocsátási iratban egy eljárást ismertetnek a tiotropium-bromid előállítására. Ez megfelel az alábbi [1] reakcióvázlatnak.

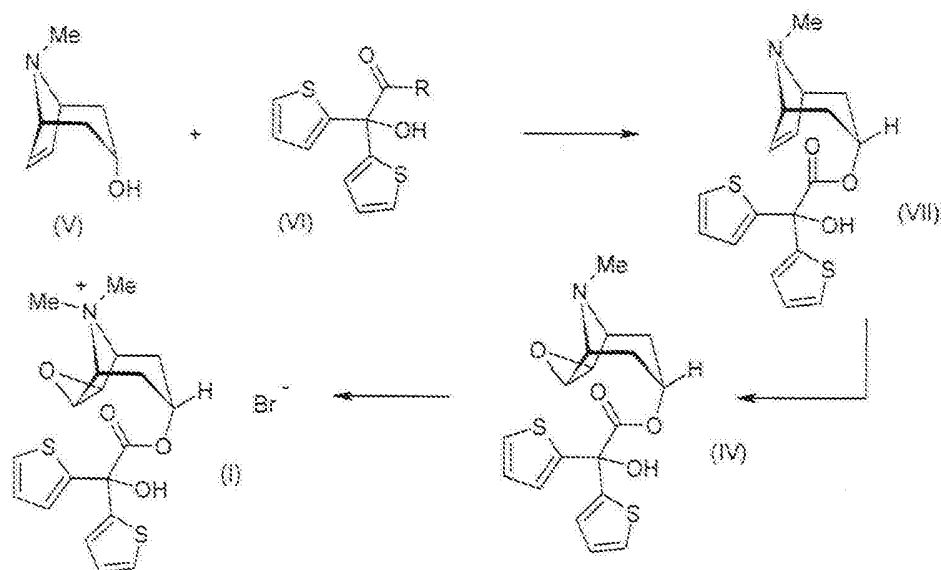
[1] reakcióvázlat:



Az első reakciólépésben a (II) képletű szkopint a (III) képletű di(2-tienil)-glikolsav-metil-észterrel reagáltatva nyerjük a (IV) képletű di(2-tienil)-glikolsav-szkopin-észtert, amit azután metil-bromiddal tiotropium-bromiddá kvaternerezünk.

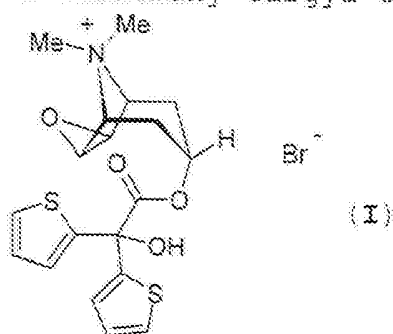
Meglepő módon azt találtuk, hogy a tiotropium-bromidot lényegesen nagyobb tisztaságban nyerhetjük, ha a szintézist más, az EP 418 716 A1 számú európai közrebocsátási iratban közöltek-től eltérő úton hajtjuk végre. Ezt az alternatív és meglepő módon előnyösebb eljárást az alábbi [2] reakcióvázlaton mutatjuk be.

[2] reakcióvázlat:

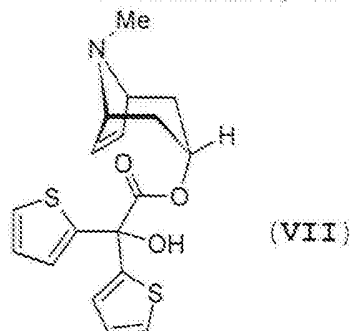


A technika jelenlegi állása szerint ismert (V) képletű tro-penolból indulunk ki, és ezt a (VI) általános képletű di(2-tienil)-glikolsav-származékkal reagáltatva nyerjük a (VII) képletű di-(2-tienil)-glikolsav-tropenol-észtert, majd pedig ezt az olefines ket-tőskötés epoxidálásával a (IV) képletű szkopin-észterre alakítjuk át.

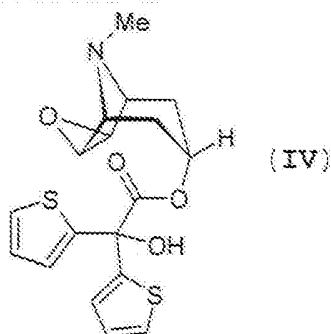
Ennek megfelelően a találmány tárgya eljárás az (I)



képletű tiotropium-bromid előállítására, azzal jellemezve, hogy a



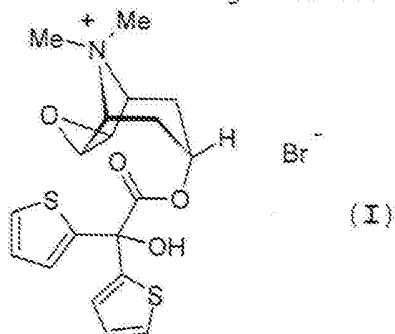
(VII) képletű tropenol-észter a



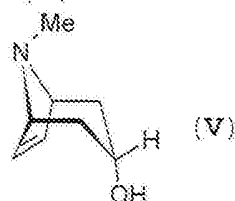
(IV) képletű szkopin-észterre epoxidáljuk, majd ezt metilbromiddal az (I) képletű tiotropium-bromiddá kvaternerezük.

A (VII) képletű tropenol-észternek a találmány szerinti központi jelentősége alapján a találmány tárgyát képezi továbbá a (VII) képletű tropenol-észternek, adott esetben egy savaddíciós sója formájában általában való alkalmazása, az (I) képletű tiotropium-bromid előállítására. A találmány tárgyát képezi továbbá a (VII) képletű tropenol-észternek, adott esetben egy savaddíciós sója formájában való alkalmazása, a (IV) képletű szkopin-észter előállítására. Ha a (IV) képletű szkopin-észter előállítására a (VII) képletű tropenol-észtert egy savaddíciós sója formájában alkalmazzuk, úgy ez a savaddíciós só előnyösen az alábbi csoportba tartozók egyike: hidroklorid, hidrobromid, hidrogén-foszfát, hidrogén-szulfát, [tetrafluoroborát(III)] és [hexafluorofoszfát(V)], különösen előnyösen hidroklorid vagy hidrobromid.

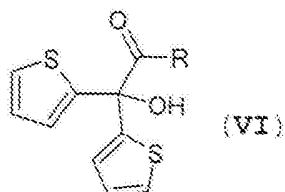
A találmány tárgya továbbá eljárás az (I)



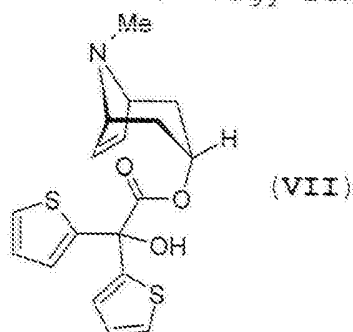
képletű tiotropium-bromid előállítására, azzal jellemezve, hogy az első reakciólépésben az (V)



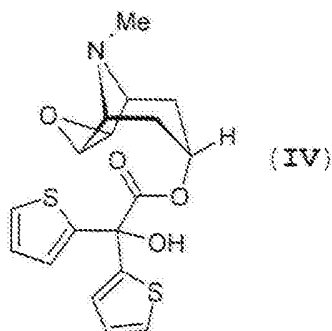
képletű tropenolt, adott esetben egy savaddíciós sója formájában egy



(VI) általános képletű észterrel - a képletben R jelentése hidroxil-, metoxil-, etoxil-, szukcinimidil-oxil-, ftálimidoxil-, fenoxil-, nitro-fenoxil-, fluor-fenoxil-, pentafluor-fenoxil-, vinil-oxil-, metil-tiol-, etil-tiol- vagy fenil-tiocsoport — a



(VII) képletű tropenol-észterre reagáltatjuk, amit a második reakciólépésben a



(IV) képletű szkopin-észterre epoxidálunk, és végül ezt a harmadik reakciólépésben metil-bromiddal az (I) képletű tiotropium-bro-

middá kvaternerezzük.

Az (V) képletű tropenolnak, mint kiindulási vegyületnek az (I) képletű tiotropium-bromid előállítására a találmány szerinti központi jelentősége alapján a találmány tárgyát képezi továbbá az (V) képletű tropenolnak, adott esetben egy savaddíciós sója formájában, kiindulási vegyületként való alkalmazása az (I) képletű tiotropium-bromid előállítására.

A (VII) képletű tropenol-észter előállítására a tropenolt, adott esetben egy, a hidroklorid, hidrobromid, hidrogén-foszfát, hidrogén-szulfát, [tetrafluoro-borát(III)] és a [hexafluoro-foszfát(V)] csoportjába tartozó savaddíciós sója formájában, előnyösen a hidrokloridja vagy a hidrobromidja formájában és különösen előnyösen a hidrokloridja formájában egy alkalmas szerves oldószerrel, célszerűen egy, a toluol, benzol, n-butil-acetát, metilén-diklorid, tetrahidrofurán, dioxán, dimetil-acetamid, dimetil-formamid és az N-metil-pirrolidinon közül kiválasztott oldószerrel, előnyösen egy, a toluol, benzol, tetrahidrofurán, dioxán, dimetil-acetamid, dimetil-formamid és az N-metil-pirrolidinon közül kiválasztott oldószerrel, különösen előnyösen toluollal vagy benzollal és rendkívülien előnyösen toluollal felvesszük. A bevitt (V) képletű tropenol egy móljára vonatkoztatva a találmány szerinti módon 0,5-3 liter, előnyösen 0,75-2,5 liter és különösen előnyösen 1,25-1,75 liter szerves oldószert alkalmazunk.

Amennyiben a tropenolt egy savaddíciós sója formájában vittük be, úgy a kapott oldatban a tropenolt egy bázissal felszabadítjuk. Erre a célra bázisként szerepelhetnek mind a szervetlen mind pedig a szerves bázisok, azonban a szerves aminok alkalma-

zása különösen előnyös. Szerves aminként trietil-amint, N-etil-diizopropil-amint, piridint, dimetil-amino-piridint, N-metil-pirrolidint, N-metil-morfolint vagy ammóniát, előnyösen trietil-amint, N-etil-diizopropil-amint, piridint vagy ammóniát de a legelőnyösebben ammóniát alkalmazhatunk. A bevitt tropenolsó egy móljára vonatkoztatva legalább 1 mól, előnyösen 1,25-2,5 mól és különösen előnyösen 1,5-2 mól amint adunk a reakcióelegyhez. Az aminnak a reakcióelegyhez való hozzáadása 0 és 60 °C közötti, előnyösen 15 °C-tól 50 °C-ig és különösen előnyösen 20 °C-tól 30 °C-ig terjedő hőmérsékleten történhet. Az amin bevitelének a befejeződése után a kapott szuszpenziót állandó hőmérsékleten még 0,1-5 órán át, előnyösen 0,5-2,5 órán át és különösen előnyösen 0,75-1,5 órán át keverjük. Az eközben képződött ammóniumsót kiszűrjük és adott esetben a fentiekben megnevezett szerves oldószerek egyikével mossuk. A bevitt (V) képletű tropenol egy móljára vonatkoztatva erre a célra 0,1-1,5 liter, előnyösen 0,3-1,0 liter oldószert alkalmazunk.

Emelt hőmérsékleten, előnyösen 30-80 °C-on, különösen előnyösen 40-60 °C-on az oldószer egy részét vákuumban ledesztilláljuk. A desztilláció hőmérséklete természetesen az oldószer kiválasztásától függ. Az oldószer kiválasztása szerint a vákuum értékét úgy állítjuk be, hogy a desztilláció a fentiekben megnevezett hőfoktartományon belül történjen. A bevitt (V) képletű tropenol egy móljára vonatkoztatva 0,25-2 liter, előnyösen 0,5-1,5 liter oldószert desztillálunk le. A fentiekben megnevezett oldószermennyiség ledesztillálása után a reakcióelegyet 0-50 °C-ra, előnyösen 15-35 °C-ra lehűtjük, és ehhez hozzáadjuk a (VI) álta-

lános képletű di(2-tienil)-glikolsav-származékot. (VI) általános képletű di(2-tienil)-glikolsav-származékként a találmány szerint olyan vegyületek szerepelhetnek, amelyek képletében R hidroxí-, metoxi-, etoxi-, szukcinimid-oxi-, ftálimid-oxi-, fenoxi-, nitro-fenoxi-, fluor-fenoxi-, pentafluor-fenoxi-, vinil-oxi-, metil-tio-, etil-tio- vagy fenil-tiocsoportot jelent. Különösen előnyösen olyan (VI) általános képletű vegyületet alkalmazunk, amelynek a képletében az R hidroxí-, metoxi- vagy etoxicsoportot, főleg metoxi- vagy hidroxicsoportot jelent. Ha (VI) általános képletű vegyületként olyan vegyületet alkalmazunk, amelynek a képletében az R hidroxicsoportot jelent, úgy a reakciót kapcsolási reagens, így karbonil-diimidazol, karbonil-di-1,2,4-triazol, diciklohexil-karbodiimid vagy etil-(dimetil-amino-propil)-karbodiimid jelenlétében hajtjuk végre. A bevitt (V) képletű tropenol egy móljára vonatkoztatva 1-2 mól, előnyösen 1-1,5 mól és különösen előnyösen sztöchiometrikus mennyiségű (VI) általános képletű vegyületet alkalmazunk. Oldat előállítására a kapott reakcióelegyet adott esetben 30-80 °C-ra, előnyösen 40-60 °C-ra és különösen előnyösen pedig 45-55 °C-ra felmelegítjük.

Az így kapott oldatot azután egy szervetlen vagy szerves bázisnak egy, a fentiekben megnevezett oldószerrel, előnyösen olyan oldószerrel készült oldatához vagy elegyéhez adjuk, amelyet az (V) képletű és a (VI) általános képletű vegyületek elegyének az előállítására használtunk. A bázistartalmú oldat vagy elegy előállítására a bevitt (V) képletű tropenol egy móljára vonatkoztatva 0,2-2,0 liter, előnyösen 0,4-1,5 liter, különösen előnyösen pedig 0,5-1,0 liter oldószert alkalmazunk. Ha az R

metoxi-, etoxi-, vinil-oxi-, fenoxi-, metil-tio-, etil-tio- vagy fenil-tiocsoportot jelent, úgy a reakciót egy szerves vagy szervetlen bázis jelenlétében hajtjuk végre. Erre a célra szerves bázisként szerepelhetnek előnyösen a szerves aminok, különösen előnyösen az N-etil-diizopropil-amin, trietil-amin, a gyűrűs aminok, így a DBU vagy a piridin. Szervetlen bázisként szerepelhetnek az alkálifém- és az alkáliföldfém-karbonátok, a lítium, nátrium, kálium és a kalcium alkoholátjai és hidridjei, így a nátrium-karbonát, lítium-karbonát, kálium-karbonát, kalcium-karbonát, nátrium-hidrid, kálium-hidrid, kalcium-hidrid, nátrium-metanolát, nátrium-etanolát, kálium-metanolát vagy a kálium-etanolát. Szervetlen bázisként különösen előnyösen a fentiekben megnevezett hidridek vagy alkoholátok egyikét, előnyösebben a fentiekben megnevezett hidridek egyikét és a legelőnyösebben a nátrium-hidridet alkalmazzuk. A bevitt (V) képletű tropenol egy móljára vonatkoztatva legalább sztöchiometrikus mennyiségű, előnyösen 1-3 mól, különösen előnyösen 1,25-2,5 mól és a legelőnyösebben pedig 1,5-2 mól bázist alkalmazunk.

Az (V) képletű és a (VI) általános képletű vegyület oldatát 0,2-2,0 órán át, előnyösen 0,5-1,5 órán át látjuk el a fentiekben leírt bázistartalmú oldattal vagy eleggyel. Ha (VI) általános képletű vegyületként például egy olyan észtert alkalmazunk, amelynek a képletében az R metoxi- vagy etoxicsoportot jelent, úgy szükséges lehet, 40-90 °C-on, előnyösen 50-80 °C-on és különösen előnyösen 60-75 °C-on, vákuumban, előnyösen 150-500 mbar, különösen előnyösen 200-350 mbar és a legelőnyösebben 250-300 mbar nyomáson a képződött alkoholt ledesztillálni. Egy ilyen re-

akciómenettel a reakció egyensúlyát a (VII) képletű tropenol-észter irányába toljuk el. Ezek között a reakciókörülmények között az oldószer egy részét is ledesztilláljuk. A desztilláció befejeződése (körülbelül 5-10 óra) után a reakcióelegyből ki-desztillált oldószer mennyiségét adott esetben a reakcióelegybe visszavezethetjük. A desztilláció befejeződése után a kapott oldatot minden esetben 40 °C alá, előnyösen 0-35 °C-ra és különösen előnyösen 10-25 °C-ra visszahűtjük.

Ehhez a reakcióelegyhez állandó hőmérsékleten, 0,2-2 órán át, előnyösen 0,4-0,6 órán át sósavat adunk. A sósav hozzáadása vagy vizes oldata formájában vagy sósavgáz formájában történhet, amelyek közül a vizes oldat az előnyös. Előnyösen a koncentrált (36%-os) sósavat vízben oldva adjuk a reakcióelegyhez. A bevitt (V) képletű tropenol egy móljára vonatkoztatva 1-4 mól, előnyösen 1,5-3 mól és különösen előnyösen 2,0-2,5 mól HCl-t adunk a reakcióelegyhez. A bevitt (V) képletű tropenol egy móljára vonatkoztatva előnyösen 0,1-0,4 kg, különösen előnyösen pedig 0,15-0,25 kg 36%-os vizes sósavat 10-20 liter, előnyösen 12-17 liter vízben oldva adunk a reakcióelegyhez.

A sósav beadásának a befejeződése és a reakcióelegy jó átkeverése után a vizes fázist leválasztjuk. Ezt egy alkalmas, vízzel nem elegyedő szerves oldószerrel mossuk. Erre a célra előnyös vízzel nem elegyedő oldószer a metilén-diklorid és a butil-acetát, főleg a metilén-diklorid. Adott esetben az első, a vizes fázis extrakciójához használt szerves fázist elöntjük, és az extrakciós eljárást még egyszer elvégezzük.

A vizes fázishoz, adott esetben egy, a fentiekben megneve-

zett, vízzel nem elegyedő oldószerezrel való előzetes mosás után, még egyszer egy, vízzel nem elegyedő oldószert adunk. Erre a célra az eredetileg bevitt (V) képletű tropenol egy móljára vonatkoztatva 1-5 liter, előnyösen 2-4 liter és különösen előnyösen 2,5-3,5 liter vízzel nem elegyedő oldószert használunk. Az így kapott reakcióelegyhez egy szervetlen bázist, előnyösen egy, a lítium, nátrium, kálium és a kalcium közül kiválasztott alkálifém- vagy alkáliföldfém karbonátját, így például nátrium-karbonátot, lítium-karbonátot, kálium-karbonátot vagy kalcium-karbonátot, különösen előnyösen nátrium-karbonátot adunk, és ezzel a pH értékét 7,5-11-re, előnyösen 8-10-re állítjuk be. A szervetlen bázist előnyösen vizes oldata formájában adjuk a reakcióelegyhez. A találmány szerint különösen előnyös a bevitt (V) képletű tropenol egy móljára vonatkoztatva 0,05-0,4 kg, előnyösen 0,1-0,2 kg szervetlen bázist, 0,25-1,5 liter, előnyösen 0,5-1 liter és különösen előnyösen 0,7-0,8 liter vízben oldva a reakcióelegyhez adni.

A kapott reakcióelegy jó átkeverése után a vizes fázist leválasztjuk, és ezt a fentiekben megnevezett, vízzel nem elegyedő oldószerek egyikével egyszer vagy többször extraháljuk. A vizes fázis extrakciójához az eredetileg bevitt (V) képletű tropenol egy móljára vonatkoztatva összesen 1-8 liter, előnyösen 2-6 liter és különösen előnyösen 3-5 liter, a fentiekben megnevezett, vízzel nem elegyedő oldószert alkalmazunk. Végül az egyesített szerves fázist emelt hőmérsékleten, előnyösen 30-90 °C-on és különösen előnyösen 50-70 °C-on desztillációval oldószervesztjük. A fentiekben megnevezett hőfoktartomány — amint ez a szak-

ember számára nyilvánvaló — erősen függ az alkalmazott oldószer-től. Adott esetben ehhez a desztillációs oldószereltávolításhoz vákuum alkalmazását is társíthatjuk, hogy a hőmérsékletet a fentiekben definiált hőfoktartományon belül tartsuk. Olyan oldószer-eknél, amelyek a fentiekben definiált maximális hőfoktartomány alatt desztillálnak ki, a maximális desztillációs hőmérséklet természetesen a mindenkori oldószer forráspontja.

A desztilláció után visszamaradó bepárlási maradékot egy szerves oldószerrel felvesszük. Ezt az oldószert azok közül választhatjuk ki, amelyeket a fenti leírás szerint az (V) képletű és a (VI) általános képletű vegyületnek a (VII) képletű vegyületté való átalakításához használtunk. Előnyösen azt az oldószert használjuk, amely ennél a reakciónál alkalmazásra került. A bepárlási maradék oldására az eredetileg bevitt (V) képletű tropenol egy móljára vonatkoztatva 1-5 liter, előnyösen 1,5-4 liter és különösen előnyösen 2-3 liter oldószert alkalmazunk. Az így kapott oldatot legfeljebb az oldószer forráspontjára, előnyösen 50-100 °C-ra és különösen előnyösen 80-95 °C-ra melegítjük fel. A felmelegített oldatot lassan (-10)-20 °C-ra, előnyösen 0-10 °C-ra hűtjük le. A (VII) képletű tropenol-észter szintelen kristályok formájában válik ki, amit kiszűrünk és megszáritunk. A szárítás előnyösen 30-50 °C-on, közömbös védőgáz alatt történik.

Az így kapott (VII) képletű tropenol-észtert az alábbiak szerint a (IV) képletű szkopin-észterre epoxidáljuk. Egy alkalmas reaktorba egy alkalmas oldószert, előnyösen a víz, dimetil-formamid, acetonitril, dimetil-acetamid és az N-metil-pirrolidon csoportjába tartozó oldószerek egyikét, főleg dimetil-formamidot

viszünk be, és ezt ott 30-70 °C-ra, előnyösen 40-60 °C-ra felmelegítjük. Erre a célra a bevitt (VII) képletű tropenol-észter egy móljára vonatkoztatva 2-10 liter, előnyösen 3-8 liter, előnyösebben 4-7 liter és különösen előnyösen pedig 5-6 liter oldószert alkalmazunk. A fentiekben leírt felmelegített oldószerbe bevisszük a (VII) képletű tropenol-észtert, és a kapott elegyet állandó hőmérsékleten addig keverjük, amíg tiszta oldat nem keletkezik.

Végül ebbe az oldatba, 20-50 °C-on, előnyösen 35-45 °C-on apránként beadunk egy epoxidálószeret. Epoxidálószerként előnyösen a vanádium(V)-oxidot (~~vanádium-pentoxid~~) a hidrogén-peroxiddal való elegyben és főleg a hidrogén-peroxid—karbamid (1/1) komplexet a vanádium(V)-oxiddal való kombinációban alkalmazhatjuk. Előnyösen úgy járunk el, hogy váltakozva apránként hol hidrogén-peroxid—karbamid (1/1) komplexet hol pedig vanádium(V)-oxidot adunk a reakcióelegyhez és főleg vizet is. A bevitt (VII) képletű tropenol-észter egy móljára vonatkoztatva 0,1-0,5 kg, előnyösen 0,15-0,3 kg hidrogén-peroxid—karbamid (1/1) komplexet, 0,1-1,0 liter, előnyösen 0,15-0,7 liter és különösen előnyösen 0,2-0,4 liter vizet valamint 0,001-0,1 kg, előnyösen 0,005-0,05 kg és különösen előnyösen 0,01-0,025 kg vanádium(V)-oxidot viszünk be a reakcióelegybe. Az adagolás befejeződése után a reakcióelegyet 30-70 °C-on, előnyösen 40-60 °C-on és különösen előnyösen 45-55 °C-on 1-6 órán át, előnyösen 1,5-4 órán át és különösen előnyösen 2-3 órán át keverjük.

Végül a reakcióelegyet 10 °C-tól 30 °C-ig, előnyösen 15 °C-tól 25 °C-ig terjedő hőmérsékletre lehűtjük, és a pH-ját sósavval 2,5-5,5-re, előnyösen 3,5-4,5-re állítjuk be. A sósav hozzá-

adása vagy vizes oldata formájában vagy sósavgáz formájában történhet, amelyek közül a vizes oldat az előnyös. Előnyösen a koncentrált (36%-os) sósavat vízben oldva adjuk a reakcióelegyhez. Jó átkeverése után a reakcióelegyhez egy szervetlen sót, előnyösen nátrium-hidrogén-szulfidot adunk, előnyösen vizes oldata formájában. A bevitt (VII) képletű tropenol-észter egy móljára vonatkoztatva 20-100 g, előnyösen 30-80 g de főleg 40-60 g szervetlen sót 0,1-1 liter, előnyösen 0,3-0,7 liter vízben oldva adjuk a reakcióelegyhez. 20-25 °C, előnyösen 30-40 °C belső hőmérsékleten az oldószer egy részét ledesztilláljuk. A bevitt vegyület egy móljára vonatkoztatva mintegy 2-8 liter, előnyösen 3-6 liter oldószert távolítunk el. A mintegy 15-25 °C-ra való lehűlése után a reakcióelegyhez, a bevitt (VII) képletű vegyület egy móljára vonatkoztatva körülbelül 40-100 g, előnyösen 60-80 g Clarcel-t (Celite-t) adunk. Sósavnak, előnyösen hígított vizes sósavnak az újbóli beadásával a pH értékét 1-3-ra, előnyösen 1,5-2,5-re állítjuk be. A bevitt (VII) képletű vegyület egy móljára vonatkoztatva 10-30 g, előnyösen 15-20 g 36%-os sósavat 5-15 liter, előnyösen 8-12 liter vízben oldva alkalmazunk.

A kapott oldatot szűrjük és adott esetben egy alkalmas, vízzel nem elegyedő oldószerezrel egyszer, kétszer vagy háromszor extraháljuk. Erre a célra előnyös vízzel nem elegyedő oldószer a metilén-diklorid és a butil-acetát, főleg a metilén-diklorid. A vizes fázis extrakciójához használt szerves fázisokat elöntjük.

A vizes fázishoz, adott esetben egy, a fentiekben megnevezett, vízzel nem elegyedő oldószerezrel való előzetes mosás után, még egyszer egy, vízzel nem elegyedő oldószert adunk. Erre a

célra az eredetileg bevitt (VII) képletű tropenol-észter egy móljára vonatkoztatva 1-5 liter, előnyösen 2-4 liter és különösen előnyösen 2,5-3,5 liter vízzel nem elegyedő oldószert használunk. Az így kapott reakcióelegyhez egy szervesetlen bázist, előnyösen egy, a lítium, nátrium, kálium és a kalcium közül kiválasztott alkálifém- vagy alkáliföldfém karbonátját, így például nátrium-karbonátot, lítium-karbonátot, kálium-karbonátot vagy kalcium-karbonátot, de különösen előnyösen nátrium-karbonátot adunk, és ezzel a pH értékét 8-11-re, előnyösen 9-10,5-re állítjuk be. A szervesetlen bázist előnyösen vizes oldata formájában adjuk a reakcióelegyhez. A találmány szerint különösen előnyös a bevitt (VII) képletű észter egy móljára vonatkoztatva 0,05-0,4 kg, előnyösen 0,15-0,3 kg nátrium-karbonátot, 0,25-2 liter, előnyösen 0,75-1,25 liter vízben oldva a reakcióelegyhez adni.

A kapott reakcióelegy jó átkeverése után a vizes fázist leválasztjuk, és ezt a fentiekben megnevezett, vízzel nem elegyedő oldószerek egyikével egyszer vagy többször extraháljuk. A vizes fázis extrakciójához az eredetileg bevitt (VII) képletű tropenol-észter egy móljára vonatkoztatva összesen 1-5 liter, előnyösen 2-4 liter a fentiekben megnevezett, vízzel nem elegyedő oldószert alkalmazunk. Végül az egyesített szerves fázist előnyösen 25-50 °C-on és különösen előnyösen 30-40 °C-on desztillációval részben oldószერmentesítjük. A fentiekben megnevezett hőfoktartomány — amint ez a szakember számára nyilvánvaló — erősen függ az alkalmazott oldószertől. Adott esetben ehhez a desztillációs oldószereeltávolításhoz vákuum alkalmazását is társíthatjuk, hogy a hőmérsékletet a fentiekben definiált hőfoktartomá-

nyon belül tartsuk. Előnyösen gyenge vákuumban, 500-800 mbar, előnyösen 600-700 mbar nyomáson desztillálunk. Az eredetileg bevitt (VII) képletű észter egy móljára vonatkoztatva mintegy 2-6 liter, előnyösen 3-5 liter oldószert desztillálunk le.

Ebben a stádiumban adott esetben szükséges lehet a szennyezéseket szekunder aminok formájában eltávolítani. Ez a találmány szerinti módon szerves karbonsav-halogenidek, előnyösen az acetyl-klorid, a propionil-klorid és a butiril-klorid csoportjába tartozó savkloridok, előnyösen az acetyl-klorid alkalmazásával történik. Az eredetileg bevitt (VII) képletű észter egy móljára vonatkoztatva szokásosan 5-30 g, előnyösen 10-20 g karbonsav-halogenidet alkalmazunk. A karbonsav-halogenid hozzáadása után a reakcióelegyet 15-25 °C-on 15-90 percig, előnyösen állandó hőmérsékleten 30-45 percig keverjük. Végül a hőmérsékletet 10-30 °C-ra, előnyösen 15-25 °C-ra és a pH értékét sósavval 1-3-ra, előnyösen 1,5-2,5-re állítjuk be. A sósav hozzáadása vagy vizes oldata formájában vagy sósavgáz formájában történhet, amelyek közül a vizes oldat az előnyös. Előnyösen a koncentrált (36%-os) sósavat vízben oldva adjuk a reakcióelegyhez. A bevitt (VII) képletű vegyület egy móljára vonatkoztatva 0,05-0,5 kg, előnyösen 0,075-1,25 kg 36%-os sósavat 5-15 liter, előnyösen 8-12 liter vízben oldva alkalmazunk. A szerves fázist leválasztjuk és elöntjük.

A vizes fázishoz, adott esetben egy, a fentiekben megnevezett, vízzel nem elegyedő oldószerezrel való előzetes mosás után, még egyszer egy, vízzel nem elegyedő oldószert adunk. Erre a célra az eredetileg bevitt (VII) képletű tropenol-észter egy

móljára vonatkoztatva 1-5 liter, előnyösen 2-4 liter és különösen előnyösen 2,5-3,5 liter vízzel nem elegyedő oldószert használunk. Az így kapott reakcióelegyhez egy szervetlen bázist, előnyösen egy, a lítium, nátrium, kálium és a kalcium közül kiválasztott alkálifém vagy alkáliföldfém karbonátját, így például nátrium-karbonátot, lítium-karbonátot, kálium-karbonátot vagy kalcium-karbonátot, de különösen előnyösen nátrium-karbonátot adunk, és ezzel a pH értékét 8-11-re, előnyösen 9-10,5-re állítjuk be. A szervetlen bázist előnyösen vizes oldata formájában adjuk a reakcióelegyhez. A találmány szerint különösen előnyös a bevitt (VII) képletű észter egy móljára vonatkoztatva 0,05-0,4 kg, előnyösen 0,1-0,2 kg nátrium-karbonátot 0,25-2 liter, előnyösen 0,7-1,2 liter vízben oldva a reakcióelegyhez adni.

A kapott reakcióelegy jó átkeverése után a vizes fázist leválasztjuk, és ezt a fentiekben megnevezett, vízzel nem elegyedő oldószerek egyikével egyszer vagy előnyösen kétszer extraháljuk. A vizes fázis extrakciójához az eredetileg bevitt (VII) képletű tropenol-észter egy móljára vonatkoztatva 0,5-2,5 liter, előnyösen 1-2 liter a fentiekben megnevezett, vízzel nem elegyedő oldószert alkalmazunk. Végül az egyesített szerves fázist előnyösen 25-50 °C-on és különösen előnyösen 30-40 °C-on desztillációval részben oldószერmentesítjük, vagyis a reakcióelegyből a bevitt (VII) képletű észter egy móljára vonatkoztatva mintegy 1-3 liter, előnyösen 1,5-2,5 liter oldószert távolítunk el. Végül a bepárlási maradékhoz egy, a dimetil-formamid, dimetil-acetamid, N-metil-pirrolidinon és a metilén-diklorid csoportjába tartozó oldószert, előnyösen dimetil-formamidot adunk. A bevitt (VII) ké-

letű észter egy móljára vonatkoztatva 1-5 kg, előnyösen 1,5-4 kg és különösen előnyösen 2-3 kg oldószert alkalmazunk. Ebből az oldatból gyenge vákuumban (600-700 mbar) és 30-40 °C hőmérsékleten ledesztilláljuk az előzőleg, az extrakcióhoz használt, vízzel nem elegyedő oldószer maradékát. Az így kapott (IV) képletű szkopin-észter oldatát közvetlenül, a köztitermék minden további kinyerése nélkül használjuk fel a következő reakciólépéshez.

Az (I) képletű tiotropium-bromid előállítására az előző előírás szerint nyerhető szkopin-észteroldatba 10-30 °C-on, előnyösen 15-25 °C-on metil-bromid gázt vezetünk be. Mivel ebben a stádiumban a (IV) képletű szkopin-észter oldatát használjuk fel, anélkül, hogy az előző reakciólépés kitermelését meghatároznánk, így az alábbiakban a mennyiségi adatokat az eredetileg bevitt (VII) képletű tropenol-észterre vonatkoztatjuk. A bevitt (IV) képletű szkopin-észter egy móljára vonatkoztatva legalább egy mól metil-bromidot alkalmazunk. A találmány szerint előnyösen a bevitt (VII) képletű tropenol-észter egy móljára vonatkoztatva 0,1-0,2 kg, előnyösen 0,11-0,15 kg metil-bromidot alkalmazunk. A metil-bromid bevezetésének a befejeződése után a reakcióelegyet 15-35 °C-on 1-3 napig, előnyösen 48-72 órán át keverjük. Végül a reakcióelegyből a dimetil-formamidot vákuumban, 30-60 °C-on, előnyösen 45-55 °C-on részben kidesztilláljuk. A vákuum mértékét úgy választjuk meg, hogy az oldószer kidesztillálása a fentiekben megnevezett hőmérséklettartományon belül történjen. A bevitt (VII) képletű tropenol-észter egy móljára vonatkoztatva mintegy 0,5-2,0 liter, előnyösen 1,0-1,75 liter oldószert desztillálunk ki, és végül ezt a bepárlási maradékot mintegy 5-20 °C-ra, elő-

nyősen 10-15 °C-ra lehűtjük. A bepárlási maradékot ezen a hőmérsékleten a nyerstermék teljes kikristályosodásáig keverjük, a kivált kristályokat kiszűrjük és 30-50 °C-on közömbös védőgáz, előnyösen nitrogéngáz alatt megszáritjuk.

A további tisztítás a terméknek metanolból való átkristályosításával történhet. Az (I) képletű tiotropium-bromid egy móljára vonatkoztatva mintegy 2-8 liter, előnyösen 3-7 liter és különösen előnyösen 4-5 liter metanolt alkalmazunk, és az így kapott elegyet a termék teljes oldódásáig visszafolyatós hűtő alatt forraljuk. Végül az oldatot 0-15 °C-ra, előnyösen 3-7 °C-ra lehűtjük, és keverés közben a termék kikristályosodik. A teljes kristályosodás után a kristályokat kiszűrjük, adott esetben hideg metanollal mossuk és végül 30-50 °C-on közömbös védőgáz, előnyösen nitrogéngáz alatt megszáritjuk.

Az így kapott terméket adott esetben monohidrátjává alakíthatjuk át. Erre a célra az alábbiakban leírtak szerint járhatunk el.

Egy alkalmas méretű reaktorban az oldószert a tiotropium-bromiddal összekeverjük. A bevitt tiotropium-bromid egy móljára vonatkoztatva oldószerként 0,4-1,5 kg, előnyösen 0,6-1 kg és különösen előnyösen körülbelül 0,8 kg vizet alkalmazunk. Az így kapott elegyet keverés közben felmelegítjük, előnyösen több mint 50 °C-ra és különösen előnyösen több mint 60 °C-ra. A választható maximális hőmérsékletet a víznek mint oldószernek a forráspontja határozza meg. Az elegyet előnyösen 80-90 °C-ra melegítjük fel. Ebbe az oldatba száraz vagy náccsnedves aktívszenet teszünk. A bevitt tiotropium-bromid egy móljára vonatkoztatva előnyösen 10--50 g, különösen előnyösen 15-35 g és rendkívülien előnyösen

pedig mintegy 25 g aktívszenet alkalmazunk. Adott esetben az aktívszenet a tiotropium-bromid-tartamú oldatba való bevitele előtt vízben felfuszpendáljuk. A bevitt tiotropium-bromid egy móljára vonatkoztatva az aktívszén felfuszpendálásához 70-200 g, előnyösen 100-160 g és különösen előnyösen körülbelül 135 g vizet használunk. Ha az aktívszenet a tiotropium-bromid-tartalmú oldatba való bevitele előtt vízben felfuszpendáljuk, úgy ajánlatos a szenet azonos mennyiségű vízzel átöblíteni. Az aktívszén hozzáadása után az elegyet állandó hőmérsékleten még 5-60 percig, előnyösen 10-30 percig és különösen előnyösen mintegy 15 percig tovább keverjük, majd szűrjük, hogy az aktívszenet eltávolítsuk. Végül a szűrőt vízzel átöblítjük. Erre a célra a bevitt tiotropium-bromid egy móljára vonatkoztatva 140-400 g, előnyösen 200-320 g és különösen előnyösen körülbelül 270 g vizet használunk. Végül a szűrletet előnyösen 20-25 °C-ra lassan lehűtjük. A lehűtést 1-10 °C/10-30 perc, előnyösen 2-8 °C/10-30 perc, különösen előnyösen 3-5 °C/10-20 perc és rendkívül előnyösen pedig 3-5 °C/körülbelül 20 perc sebességgel hajtjuk végre. Adott esetben úgy is eljárhatunk, hogy a 20-25 °C-ra való lehűtést egy további, 20 °C alá, különösen előnyösen 10-15 °C-ra való lehűtés követi. A lehűlés befejeződése után a kristályosodás teljessé tételére az elegyet még 20-180 percig, előnyösen 40-120 percig és különösen előnyösen mintegy 60 percig továbbkeverjük. A képződött kristályokat szűréssel vagy az oldószer leszívásával különítjük el. Amennyiben szükséges a kapott kristályokat egy további mosásnak alávetni, úgy ajánlatos mosószerként vizet vagy acetont használni. A kapott tiotropium-bromid-monohidrát kristá-

lyok mosására a bevitt tiotropium-bromid egy móljára vonatkoztatva 0,1-1,0 liter, előnyösen 0,2-0,5 liter és különösen előnyösen mintegy 0,3 liter oldószert alkalmazhatunk. A mosást adott esetben megismételhetjük. A kapott terméket vákuumban vagy keringetett meleg levegővel addig szárítjuk, amíg a 2,5-4,0% víztartalmat el nem érjük.

Az alábbi példák a tiotropium-bromid előállítására példaként elvégzett szintéziseljárás szemléltetésére szolgálnak. Ezek alatt csupán lehetséges, példaként elvégzett eljárásokat értünk, anélkül azonban, hogy a találmány tárgyát a példák eseteire korlátoznánk.

A (VII) képletű tropenol-észter előállítása

95 liter toluolban 10,9 kg tropenol-hidrokloridhoz 25 °C-on 1,8 kg ammóniagázt vezetünk be. A kapott szuszpenziót állandó hőmérsékleten mintegy egy órán át keverjük. Végül a képződött ammónium-kloridot kiszűrjük és 26 l toluollal átöblítjük. Körülbelül 50 °C köpenyhőmérsékleten a toluol egy részét (körülbelül 60 litert) vákuumban ledesztilláljuk. Mintegy 25 °C-ra való lehűlése után a bepárlási maradékhoz 15,8 kg di(2-tienil)-glikolsav-metil-észtert adunk, és a kapott elegyet 50 °C-on oldódásig melegítjük. Egy másik készülékbe 40 l toluolt helyezünk, majd ebbe 25 °C-on 2,7 kg nátrium-hidridet mérünk be. Ebbe 30 °C-on egy órán belül beadjuk az előbb készített, tropenolból és glikolsav-metil-észterből álló oldatot. A beadagolás befejeződése után a reakcióelegy hőmérsékletét vákuumban és keverés közben mintegy 7 órán át 75 °C-on tartjuk. Az eközben képződött metanolt a reakcióelegyből kidesztilláljuk. A visszamaradó elegyet lehűtjük, és

ehhez 958 l vízben oldott 13,2 kg 36%-os sósavat adunk. Végül a vizes fázist leválasztjuk és 56 l metilén-dikloriddal mossuk. A vizes fázishoz újabb 198 l metilén-dikloridot adunk, és az így kapott elegy pH-ját egy előkészített nátrium-karbonát-oldattal (9,6 kg nátrium-karbonát 45 l vízben) 9-re állítjuk be. A szerves fázist leválasztjuk, és a vizes fázist 262 l metilén-dikloriddal kikeverjük. Az egyesített szerves fázist 65 °C-on bepároljuk. A bepárlási maradékot 166 l toluollal felvesszük, és az oldatot 95 °C-ra felmelegítjük. Ezután a toluolos oldatot 0 °C-ra hűtjük le. A kivált kristályokat kiszűrjük, 33 l toluollal mossuk és mintegy 50 °C-on legfeljebb 24 órán át nitrogén gázáramban megszárítjuk. Így 18,6 kg cím szerinti vegyületet nyerünk (kitermelés: 83%).

Olvadáspontja: körülbelül 160 °C (DSC-vel, 10K/perc értéknél meghatározva)

A (IV) képletű szkopin-észter előállítása

Egy alkalmas készülékbe 260 l dimetil-formamidot mérünk be, és ezt 50 °C-ra melegítjük. Ehhez 16,2 kg (VII) képletű tropenol-észtert adunk, majd ezt addig keverjük, amíg tiszta oldat nem keletkezik. 40 °C-ra való lehűlése után az oldatba egymásután és apránként 10,2 kg hidrogén-peroxid—karbamid (1/1) komplexet, 13 liter vizet és 0,7 kg vanádium(V)-oxidot viszünk be, és a készülék tartalmát mintegy 50 °C-ra melegítjük fel. Állandó hőmérsékleten 2-3 órás keverés után a reakcióelegyet 20 °C-ra hűtjük le. A kapott reakcióelegy pH-ját 36%-os sósavval 4,0-re állítjuk be. Ehhez egy előkészített nátrium-biszulfit-oldatot (2,4 kg 24 liter vízben) adunk. 35 °C-os belső hőmérsékleten és vákuumban az

oldószer egy részét (mintegy 210 litert) ledesztilláljuk. A bepárlási maradékot újból mintegy 20 °C-ra lehűtjük, és ehhez 3,2 kg Clarcel-t adunk. A pH értékét hígított sósavval (0,8 kg 36%-os sósav 440 liter vízben) mintegy 2,0-re állítjuk be. A kapott oldatot szűrjük és 58 l metilén-dikloriddal extraháljuk. A szerves fázist előntjük. A vizes fázishoz újból 130 l metilén-dikloridot adunk, és az elegy pH-ját egy előkészített nátrium-karbonát-oldattal (11,0 kg 5 liter vízben) mintegy 10-re állítjuk be. A szerves fázist leválasztjuk, és a vizes fázist 136 l metilén-dikloriddal extraháljuk. Az egyesített szerves fázisból 40 °C-on és gyenge vákuumban (600-700 mbar) mintegy 175 l metilén-dikloridot desztillálunk ki. A készülék tartalmát 20 °C-ra hűtjük le, ehhez mintegy 0,5 kg acetil-kloridot adunk, és a reakcióelegyet 20 °C-on mintegy 40 percig keverjük. A reakcióelegyet egy másik készülékbe visszük át. A reakcióelegy pH-ját 20 °C-on egy előkészített sósavoldattal (4,7 kg 36%-os sósav 460 liter vízben) 2,0-re állítjuk be. A szerves fázist leválasztjuk és előntjük. A vizes fázist 39 l metilén-dikloriddal mossuk. Ezután a vizes fázishoz 130 l metilén-dikloridot adunk, és az elegy pH-ját 20 °C-on egy előkészített nátrium-karbonát-oldattal (7,8 kg 38 l vízben) 10,0-re állítjuk be. 15 perces keverés után a szerves fázist leválasztjuk, és a vizes fázist (97 l és 65 l) metilén-dikloriddal kétszer mossuk. Az egyesített szerves fázisból 30-40 °C-on és gyenge vákuumban a metilén-diklorid egy részét (90 litert) kidesztilláljuk. Végül a bepárlási maradékhoz 114 kg dimetil-formamidot adunk, és ebből 40 °C-on és vákuumban kidesztilláljuk a maradék metilén-dikloridot. A készülék tartalmát 20 °C-ra hűtjük le.

Az (I) képletű tiotropium-bromid előállítás

Az előző előírás szerint nyert szkopin-észter-oldatba 20 °C-on 5,1 kg metil-bromid gázt vezetünk be. A készülék tartalmát 30 °C-on mintegy 2,5 napon át keverjük. A reakcióelegyből 50 °C-on, vákuumban 70 l dimetil-formamidot desztillálunk ki. Ezt az oldatot egy kisebb készülékbe visszük át. Az előző készüléket 10 l dimetil-formamiddal átöblítjük. A reakcióelegyből 50 °C-on, vákuumban további dimetil-formamidot desztillálunk ki, amíg a desztillátum összmenyisége a mintegy 100 litert el nem éri. A bepárlási maradékot 15 °C-ra lehűtjük és ezen a hőmérsékleten két órán át keverjük. A terméket nuccson kiszűrjük, a szüredéket 10 liter 15 °C-os dimetil-formamiddal és 25 liter 15 °C-os acetonnal mossuk. Ezt legfeljebb 50 °C-on, legfeljebb 36 órán át nitrogén gázáramban megszárítjuk. Így 13,2 kg cím szerinti vegyületet nyerünk (kitermelés: 88%). ??

Olvadáspontja: 200-230 °C (a nyerstermék tisztaságától függően).

Az így kapott 10,3 kg nyersterméket 66 l metanolba visszük. Az elegyet oldódásáig visszafolyatós hűtő alatt forraljuk. Az oldatot 7 °C-ra hűtjük le és ezen a hőmérsékleten 1,5 órán át keverjük. A terméket nuccson kiszűrjük, a szüredéket 11 l 7 °C-os metanollal mossuk és mintegy 50 °C-on, legfeljebb 36 órán át nitrogén gázáramban megszárítjuk. Így 9,9 kg cím szerinti vegyületet nyerünk (kitermelés: 96%).

Olvadáspontja: 228 °C (DSC-vel 10K/perc értéknél meghatározva).

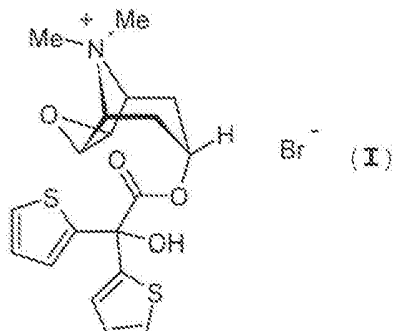
Az így kapott terméket adott esetben a tiotropium-bromid kristályos monohidrátjává alakíthatjuk át. Ebből a célból az alábbiak szerint járunk el:

Egy alkalmas reaktorba 25,7 kg vizet és 15,0 kg tiotropium-bromidot mérünk be. Az elegyet 80-90 °C-ra melegítjük majd ezen a hőmérsékleten addig keverjük, amíg tiszta oldat nem keletkezik. Vízrel megnedvesített 0,8 kg aktívszenet 4,4 kg vízben feliszapolunk, és ezt a tiotropium-bromidot tartalmazó oldathoz adjuk és 4,3 kg vízzel beöblítjük. Az így kapott elegyet 80-90 °C-on legalább 15 percig keverjük majd egy fűtött szűrőn át egy 70 °C-os köpenyhőmérsékletű előmelegített készülékbe szűrjük. A szűrőt 8,6 kg vízzel átöblítjük. A készülék tartalmát 3-5 °C/20 perc sebességgel 20-25 °C-ra hűtjük le. Ezután a készülék tartalmát hideg vizes hűtéssel 10-15 °C-ra továbbhűtjük, majd legalább egy órányi utókeverés során befejeződik a kristályosodás. A kristálykását nuccson szűrjük, és az elkülönített kristálykását 9 l hideg (10-15 °C-os) vízzel és hideg (10-15 °C-os) acetonnal mossuk. A kapott kristályokat mintegy 25 °C-on nitrogén gázáramban mintegy két órán át szárítva 13,4 kg tiotropium-bromid-monohidrátot nyerünk (kitermelés: 86%).

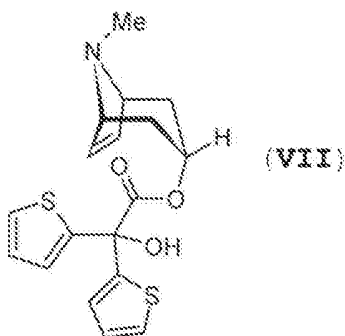
Olvadáspontja: 230 °C (DSC-vel 10K/perc értéknél meghatározva).

Szabadalmi igénypontok

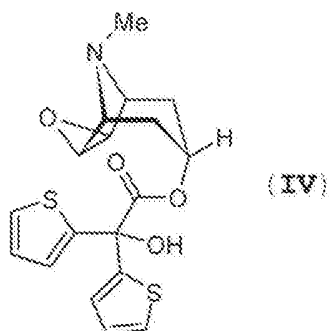
1. Eljárás az (I) képletű tiotropium-bromid előállítására,



azzal jellemezve, hogy a (VII) képletű tropenol-észtert



a (IV) képletű szkopin-észterre



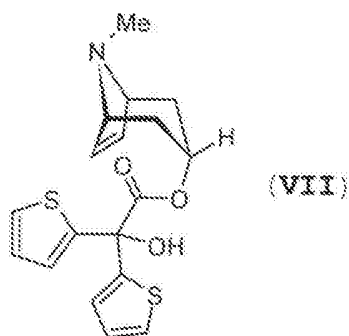
epoxidáljuk, majd ezt metil-bromiddal az (I) képletű tiotropium-bromiddá kvaternerezünk.

2. Az 1. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy a (VII) képletű vegyületnek a (IV) képletű vegyületté való epoxidálásához epoxidálószerként vanádium-pentoxid és hidrogén-peroxid elegyét használjuk.

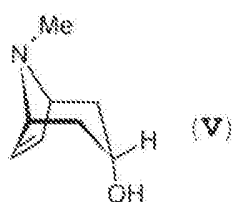
3. Az 1. vagy 2. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy a (VII) képletű vegyület epoxidálását (IV) képletű vegyületté olyan oldószerben hajtjuk végre, amelyet a víz, dimetil-formamid, acetonitril, dimetil-acetamid és az N-metil-pirrolidinon közül választunk ki.

4. Az 1-3. igénypontok bármelyike szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy a (IV) képletű vegyület kvaternerezését (I) képletű vegyületté metil-bromiddal olyan oldószerben hajtjuk végre, amelyet a víz, dimetil-formamid, dimetil-acetamid, N-metil-pirrolidinon és metilén-diklorid közül választunk ki.

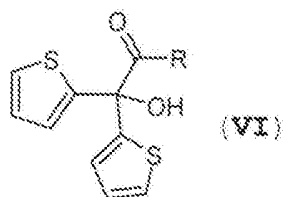
5. Az 1-4. igénypontok bármelyike szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy a (VII) képletű vegyületet úgy kapjuk meg,



hogy az (V) képletű tropenolt,



adott esetben savaddíciós sója formájában, egy (VI) általános képletű észterrel,



amelyben R jelentése hidroxil-, metoxi-, etoxi-, szukcinimid-oxi-, ftálimid-oxi-, fenoxi-, nitro-fenoxi-, fluor-fenoxi-, pentafluor-fenoxi-, vinil-oxi-, metil-tio-, etil-tio- vagy fenil-tio-csoport, reagáltatjuk.

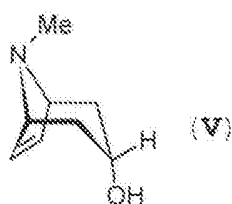
6. Az 5. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy az (V) képletű tropenolt egy savaddíciós sója formájában alkalmazzuk, amelyet a hidroklorid, hidrobromid, hidrogén-foszfát, hidrogén-szulfát, tetrafluoro-borát vagy hexafluoro-foszfát közül választunk ki.

7. Az 5. vagy 6. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy az (V) képletű vegyület (VII) képletű vegyületté való átalakítását egy alkalmas szerves oldószerben végezzük, előnyösen egy olyan oldószerben, amelyet a toluol, benzol, n-butil-acetát, metilén-diklorid, tetrahidrofurán, dioxán, dimetil-acetamid, dimetil-formamid és az N-metil-pirrolidinon közül választunk ki.

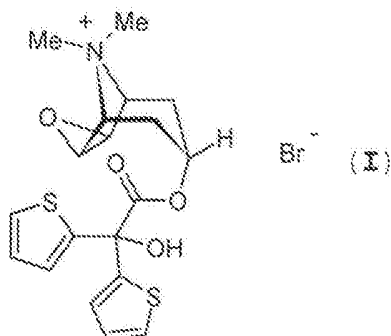
8. Az 5-7. igénypontok bármelyike szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy az (V) képletű vegyület (VII) képletű vegyületté való átalakítását egy szerves vagy szervetlen bázis jelenlétében végezzük, előnyösen egy olyan bázis jelenlétében, melyet a szerves aminok, különösen előnyösen a diizopropil-etil-amin, trietil-amin, DBU vagy piridin közül választunk ki, vagy egy olyan szervetlen bázis jelenlétében, melyet az alkálifém- vagy alkáliföldfém-karbonátok, a lítium, nátrium, kálium és kalcium alkoholátjai és hidridjei közül választunk ki.

9. Az 5-7. igénypontok bármelyike szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy ha a (VI) általános képletű vegyületben az R hidroxilcsoportot jelent, úgy az (V) képletű vegyület (VII) képletű vegyületté való átalakítását olyan kapcsoló-reagensek jelenlétében végezzük, amelyeket a karbonil-diimidazol, karbonil-di-1,2,4-triazol, diciklohexil-karbodiimid és az etil-(dimetil-amino-propil)-karbodiimid közül választunk ki.

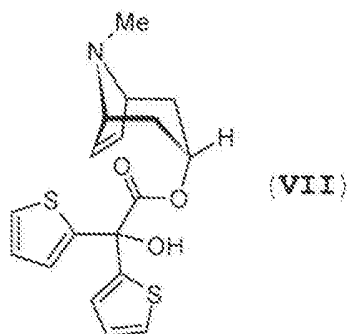
10. Az (V) képletű tropenol alkalmazása,



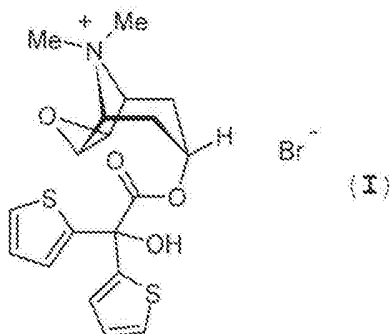
adott esetben savaddíciós sója formájában, kiindulási vegyületként az (I) képletű tiotropium-bromid előállításához



11. A (VII) képletű tropenol-észter alkalmazása,



adott esetben savaddíciós sója formájában, kiindulási vegyületként az (I) képletű tiotropium-bromid előállításához.



A meghatalmazott:

[Signature]

Dr. Láng Tivadarné

szabadalmi ügyvivő

S.B.G. & K. Szabadalmi Ügyvivői Iroda

H-1062 Budapest, Andrássy út 113.

Telefon: 461-1000 Fax: 461-1099