



(12) **Oversettelse av
europeisk patentskrift**

(11) **NO/EP 2240477 B1**

NORGE

(19) NO
(51) Int Cl.
C07D 451/10 (2006.01)

Patentstyret

(21)	Oversettelse publisert	2015.02.02
(80)	Dato for Den Europeiske Patentmyndighets publisering av det meddelte patentet	2014.09.10
(86)	Europeisk søknadsnr	09701042.5
(86)	Europeisk innleveringsdag	2009.01.09
(87)	Den europeiske søknadens Publiseringsdato	2010.10.20
(30)	Prioritet	2008.01.10, IN, KO00772008
(84)	Utpekte stater	AT BE BG CH CY CZ DE DK EE ES FI FR GB GR HR HU IE IS IT LI LT LU LV MC MK MT NL NO PL PT RO SE SI SK TR
(73)	Innehaver	Generics [UK] Limited, Albany Gate Darkes Lane, Potters BarHertfordshire EN6 1AG, GB-Storbritannia
(72)	Oppfinner	GAITONDE, Abhay, Mylan Development Centre Private LimitedPlot 1 A/2M.I.D.C. Industrial EstateTalojaPanvelDistrict Raigad, Maharashtra 410208, IN-India MANOJKUMAR, Bindu, Mylan Development Centre Private LimitedPlot 1 A/2M.I.D.C. Industrial EstateTalojaPanvelDistrict Raigad, Maharashtra 410208, IN-India SHINDE, Dattatraya, Mylan Development Centre Private LimitedPlot 1 A/2M.I.D.C. Industrial EstateTalojaPanvelDistrict Raigad, Maharashtra 410208, IN-India TANK, Sinderpal, Mylan Development Centre Private LimitedPlot 1 A/2M.I.D.C. Industrial EstateTalojaPanvelDistrict Raigad, Maharashtra 410208, IN-India
(74)	Fullmektig	Plougmann & Vingtoft, Postboks 1003 Sentrum, 0104 OSLO, Norge

(54)	Benevnelse	Ny fremgangsmåte for fremstillingen av scopinestere
(56)	Anførte publikasjoner	EP-A- 0 418 716 WO-A-03/057694 WO-A-2007/012626 WO-A-2008/089852 WO-A-2008/104955 US-A1- 2004 242 622 US-A1- 2007 167 480

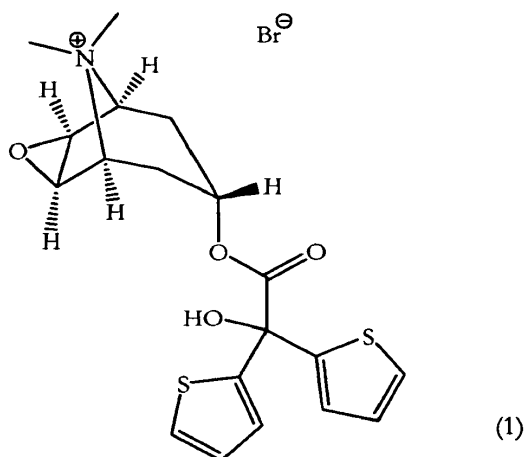
Beskrivelse

Oppfinnelsens område

[0001] Den foreliggende oppfinnelsen vedrører en ny fremgangsmåte for fremstillingen av skopionestere og deres fireverdige salter. Særlig vedrører den foreliggende oppfinnelsen en fremgangsmåte for fremstillingen av tiotropiumbromid.

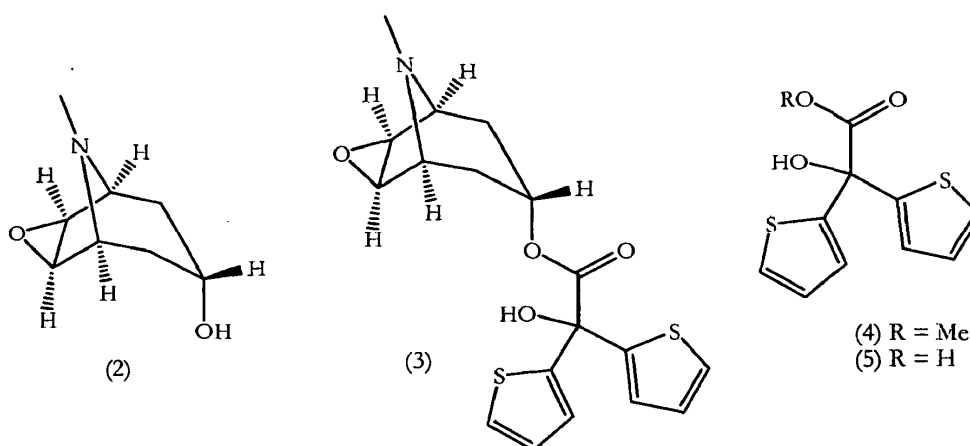
Oppfinnelsens bakgrunn

[0002] Tiotropiumbromid (1), først omtalt i Europeisk patentsøknad EP418716, er et svært effektiv antikolinergisk middel med en spesifisitet for muskarine reseptorer og det er for øyeblikket godkjent for behandlingen av respirasjonsforstyrrelser, slik som astma eller kronisk obstruktiv lungesykdom (KOLS), inkludert kronisk bronkitt og emfysem.



[0003] Tiotropiumbromid blir anvendt i lave (mikrogram) terapeutiske doser og det er derfor spesielt nødvendig å utvikle en industriell prosess for den kommersielle fremstillingen av tiotropiumbromid som sikrer at produktet blir fremstilt, ikke bare med et godt økonomisk utbytte men også med eksepsjonell renhet.

[0004] En fremgangsmåte for fremstillingen av tiotropiumbromid ble først rapportert i EP418716. Denne fremgangsmåten for å syntetisere tiotropiumbromid beskriver, i et første steg, transesterifiseringsreaksjon av skopin (2) med metyl di(2-tienyl)glykolat (4) for å danne di(2-tienyl)glykolsyre skopinester (3), som vi vil referere til i denne søknaden som tiotropiumbase. Esteren (3) blir så kvaternisert med metylbromid for å danne tiotropiumbromid. Farlige reagenser slik som metallisk natrium blir imidlertid anvendt for transesterifiseringssteget for å danne tiotropiumbase (3). I tillegg er utbyttet for fremstillingen av tiotropiumbasen (3) lav med en HPLC-renhet rundt 45-50 % - den gjenværende urenheten er di(2-tienyl)glykolsyre (5). Den rapporterte fremgangsmåten er også upraktisk da tiotropiumbasen (3) trenger å bli isolert og renses før kvaternisering for å gi tiotropiumbromid (1).



[0005] Alternative fremgangsmåter, rapportert i US patenter US6486321, US6506900, US6610849 og US6747153, beskriver fremstillingen av tiotropiumbromid som starter
 5 fra tropenolhydroklorid. Disse prosessene er imidlertid ikke enkle da de er komplekse prosedyrer som involverer mange syntetiske steg og krever en epoksideringsreaksjon senere i den syntetiske veien for å danne skopinesterdelen.

[0006] En alternativ fremgangsmåte, rapportert i US patent US6747154, beskriver fremstillingen av tiotropiumbromid via en direkte koblingsreaksjon mellom di(2-tienyl)glykolsyre og det kvaterniserte derivatet skopinmetylbromid. Selv om dette er en
 10 kort, direkte syntese, krever fremgangsmåten anvendelsen av kostbare koblingsmidler slik som karbonyldiimidazol, karbonyldi-1,2,4-triazol, etyldimetylaminpropylkarbodiimid eller disykloheksylkarbodiimid. I tillegg er det andre ulemper med denne fremgangsmåten da reaksjonen fortsetter ved lav (under-
 15 null) temperatur, farlige reagenser slik som litiumhydrid må brukes og utbyttet av rensset produkt er beskjedent.

[0007] De foreliggende oppfinnerne ble interessert i å fremstille svært rent tiotropium og relaterte forbindelser via den enkleste og korteste veien, som unngår anvendelsen av farlige og/eller miljømessig uegnede reagenser.

[0008] Fremgangsmåtene rapportert med tidligere teknikker, som beskrevet over, er ikke svært effektive eller enkle for kommersiell fremstilling av rent produkt og en alternativ fremgangsmåte er nødvendig.

Oppfinnelsens formål

[0009] Det er derfor et formål med den foreliggende oppfinnelsen å tilveiebringe en
 25 effektiv, enkel og ikke-farlig fremgangsmåte for fremstillingen av tiotropiumbromid (1), tiotropiumbase (3) og relaterte forbindelser.

Definisjoner

[0010] For formålene med den foreliggende oppfinnelsen er en "alkyl"-gruppe definert som et monovalent mettet hydrokarbon, som kan være rettkjedet eller forgrenet, eller
 30 være eller inkludere sykliske grupper. En alkylgruppe kan eventuelt bli substituert og

kan eventuelt inkludere ett eller flere heteroatomer N, O eller S i sitt karbonskjelett. Foretrukket er en alkylgruppe rettkjedet eller forgrenet. Foretrukket er en alkylgruppe ikke substituert. Foretrukket inkluderer en alkylgruppe ikke noen heteroatomer i sitt karbonskjelett. Eksempler på alkylgrupper er metyl-, etyl-, n-propyl-, i-propyl-, n-butyl-, i-butyl-, t-butyl-, n-pentyl-, syklopentyl-, sykloheksyl og sykloheptylgrupper. Foretrukket er en alkylgruppe en C₁₋₁₂ alkylgruppe, foretrukket en C₁₋₆ alkylgruppe. Foretrukket er en syklisk alkylgruppe en C₃₋₁₂ syklisk alkylgruppe, foretrukket en C₅₋₇ syklisk alkylgruppe.

[0011] En "alkenyl"-gruppe er definert som et monovalent hydrokarbon som omfatter minst et karbon-karbon dobbeltbånd som kan være rettkjedet eller forgreinet eller være eller inkludere sykliske grupper. En alkenylgruppe kan eventuelt bli substituert og kan eventuelt inkludere ett eller flere heteroatomer N, O eller S i sitt karbonskjelett.

Foretrukket er en alkenylgruppe rettkjedet eller forgrenet. Foretrukket er en alkenylgruppe ikke substituert. Foretrukket inkluderer en alkenylgruppe ikke noen heteroatomer i sitt karbonskjelett. Eksempler på alkenylgrupper er vinyl-, allyl-, but-1-enyl-, but-2-enyl-, sykloheksenyl og sykloheptenylgrupper. Foretrukket er en alkenylgruppe en C₂₋₁₂ alkenylgruppe, foretrukket en C₁₋₆ alkenylgruppe. Foretrukket er en syklisk alkenylgruppe en C₃₋₁₂ syklisk alkenylgruppe, foretrukket en C₅₋₇ syklisk alkenylgruppe.

[0012] En "alkynyl"-gruppe er definert som et monovalent hydrokarbon som omfatter minst et karbon-karbon trippelbånd som kan være rettkjedet eller forgreinet eller være eller inkludere sykliske grupper. En alkynylgruppe kan eventuelt bli substituert og kan eventuelt inkludere ett eller flere heteroatomer N, O eller S i sitt karbonskjelett.

Foretrukket er en alkynylgruppe rettkjedet eller forgrenet. Foretrukket er en alkynylgruppe ikke substituert. Foretrukket inkluderer en alkynylgruppe ikke noen heteroatomer i sitt karbonskjelett. Eksempler på alkynylgrupper er etynyl-, propargyl-, but-1-ynyl- og but-2-ynylgrupper. Foretrukket er en alkynylgruppe en C₂₋₁₂ alkynylgruppe, foretrukket en C₂₋₆ alkynylgruppe. Foretrukket er en syklisk alkynylgruppe en C₃₋₁₂ syklisk alkynylgruppe, foretrukket en C₅₋₇ syklisk alkynylgruppe.

[0013] En "aryl"-gruppe er definert som et monovalent aromatisk hydrokarbon. En arylgruppe kan eventuelt bli substituert og kan eventuelt inkludere ett eller flere heteroatomer N, O eller S i sitt karbonskjelett. Foretrukket er en arylgruppe ikke substituert. Foretrukket inkluderer en arylgruppe ikke noen heteroatomer i sitt karbonskjelett. Eksempler på arylgrupper er fenyl-, naftyl-, antracenyl-, fenantrenyl-, tienyl- og furylgrupper. Foretrukket er en arylgruppe en C₄₋₁₄ arylgruppe, foretrukket en C₆₋₁₀ arylgruppe.

[0014] For formålene med den foreliggende oppfinnelsen, der en kombinasjon av grupper er henvist til som en del, f.eks. arylalkyl, arylalkenyl, arylalkynyl, alkylaryl, alkenylaryl eller alkynylaryl, inneholder den sist nevnte gruppen atomet, på hvilken

delen er festet til resten av molekylet. Et vanlig eksempel på en arylalkylgruppe er benzyl

[0015] En "alkoksy"-gruppe er definert som en -O-alkyl-, -O-alkenyl-, -O-alkynyl-, -O-aryl-, -O-arylalkyl-, -O-arylalkenyl-, -O-arylalkynyl-, -O-alkylaryl-, -O-alkenylaryl- eller -O-alkynylarylgruppe. Foretrukket er en "alkoksy"-gruppe en -O-alkyl- eller -O-arylgruppe. Mer foretrukket er en "alkoksy"-gruppe en -O-alkylgruppe.

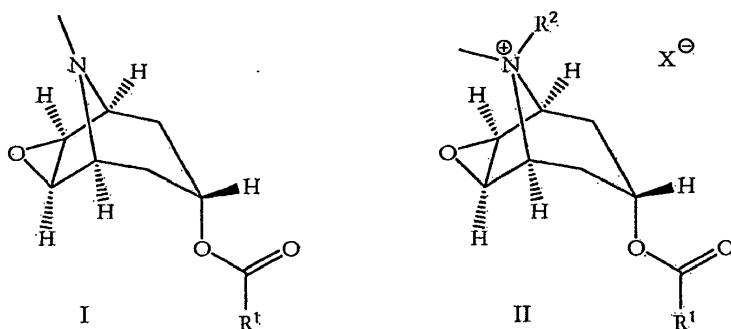
[0016] En "halo"-gruppe er en fluor-, klor-, brom- eller jodgruppe.

[0017] For formålene med denne oppfinnelsen, kan en eventuelt substituert gruppe bli substituert med en eller flere av -F, -Cl, -Br, -I, -CF₃, -CCl₃, -CBr₃, -CI₃, -OH, -SH, -NH₂, -CN, -NO₂, -COOH, -R^a-O-R^b, -R^a-S-R^b, -R^a-N(R^b)₂, -R^a-N(R^b)₃⁺, -R^a-P(R^b)₂, -R^a-Si(R^b)₃, -R^a-CO-R^b, -R^a-CO-OR^b, -R^aO-CO-R^b, -R^a-CO-N(R^b)₂, -R^a-NR^b-CO-R^b, -RO-CO-OR^b, -R^aO-CO-N(R^b)₂, -R^a-NR^b-CO-OR^b, -R^a-NR^b-CO-N(R^b)₂, -R^a-CS-R^b eller -R^b. I denne konteksten er -R^a- uavhengig et kjemisk bånd, en C₁-C₁₀ alkyl-, C₂-C₁₀ alkenyl- eller C₂-C₁₀ alkynylengruppe. -R^b er uavhengig hydrogen, usubstituert C₁-C₆ alkyl eller usubstituert C₆-C₁₀ aryl. Foretrukket kan en eventuelt substituert gruppe være substituert med en eller flere av C₁-C₄ alkyl, C₁-C₄ alkoksy, hydroksy, halo eller haloalkyl, alle usubstituert. Eventuelle substituent(er) er ikke tatt med i beregningen når det totale antallet karbonatomer i opphavsgruppen substituert med de(n) eventuelle substituent(er), blir beregnet. Foretrukket omfatter en substituert gruppe 1, 2 eller 3 substituent(er), mer foretrukket 1 eller 2 substituent(er) og enda mer foretrukket 1 substituent.

[0018] For formålene med den foreliggende oppfinnelsen er en forbindelse "vesentlig ren", hvis det omfatter mindre enn 1 % urenhet ved HPLC, foretrukket mindre enn 0,5 %, foretrukket mindre enn 0,3 %, foretrukket mindre enn 0,2 %, foretrukket mindre enn 0,1 %.

Sammendrag av oppfinnelsen

[0019] Et første aspekt ved den foreliggende oppfinnelsen tilveiebringer en fremgangsmåte for fremstillingen av skopinesteren I eller dens kvaternære salt II:



omfattende transesterifisering av skopin eller en mineralsyre eller organisk

syreaddisjonssalt derav, med en egnet karboksylester $R^1CO_2R^3$; hvori R^1 og R^2 uavhengig representerer hydrogen, alkyl, alkenyl, alkynyl, eventuelt substituert aryl, eller eventuelt substituert arylalkyl, arylalkenyl, arylalkynyl, alkylaryl, alkenylaryl eller alkynylaryl; R^3 representerer alkyl, alkenyl, alkenyl, eventuelt substituert aryl, eller eventuelt substituert arylalkyl, arylalkenyl, arylalkynyl, alkylaryl, alkenylaryl eller alkynylaryl; og X representerer et farmasøytisk akseptabelt anion;

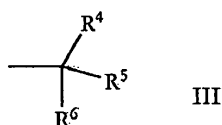
hvori transesterifiseringsreaksjonen blir utført i nærværet av en organisk aminbase; hvori en "alkyl"-gruppe er et monovalent mettet hydrokarbon, som kan være rettkjedet eller forgrenet, eller være eller inkludere sykliske grupper, og som eventuelt kan være substituert, og som eventuelt kan inkludere et eller flere heteroatomer N, O eller S i sitt karbonskjelett;

hvori en "alkenyl"-gruppe er et monovalent hydrokarbon, som omfatter minst et karbon-karbon dobbeltbånd og som kan være rettkjedet eller forgrenet, eller være eller inkludere sykliske grupper og som eventuelt kan bli substituert, og som eventuelt kan inkludere en eller flere heteroatomer N, O eller S i sitt karbonskjelett;

hvori en "alkynyl"-gruppe er et monovalent hydrokarbon, som omfatter minst et karbon-karbon trippelbånd, og som kan være rettkjedet eller forgrenet, eller være eller inkludere sykliske grupper, og som eventuelt kan være substituert, og som eventuelt kan inkludere en eller flere heteroatomer N, O eller S i sitt karbonskjelett; og

hvori en "aryl"-gruppe er et monovalent aromatisk hydrokarbon, som eventuelt kan være substituert, og som eventuelt inkluderer et eller flere heteroatomer N, O eller S i sitt karbonskjelett.

[0020] I en foretrukket fremgangsmåte er R^1 representert med formel III, hvori R^4 , R^5 og R^6 uavhengig representerer hydrogen, hydroksy, halo, alkoksy, alkyl, hydroksyalkyl, alkenyl, alkynyl, eventuelt substituert aryl, eller eventuelt substituert arylalkyl, arylalkenyl, arylalkynyl, alkylaryl, alkenylaryl eller alkynylaryl.



[0021] Foretrukket representerer R^4 og/eller R^5 aryl, hvori arylgruppen kan bli valgt fra fenyl, naftyl, tienyl og furyl, som eventuelt kan være mono- eller disubstituert av en eller to grupper valgt fra C_1 - C_4 alkyl, C_1 - C_4 alkoksy, hydroksy, halo eller haloalkyl. Mest foretrukket er arylgruppen 2-tienyl.

[0022] Foretrukket representerer R^6 hydroksy, C_1 - C_4 alkyl, C_1 - C_4 alkoksy, hydroksyalkyl, halo eller haloalkyl.

[0023] Mest foretrukket er R^4 2-tienyl, R^5 er 2-tienyl og R^6 er hydroksy.

[0024] Foretrukket representerer R^2 hydrogen eller C_1 - C_4 alkyl, mer foretrukket metyl.

[0025] Foretrukket representerer R^3 C₁-C₄ alkyl, og mest foretrukket representerer R^3 metyl.

[0026] Foretrukket representerer X halo, metansulfonat, toluensulfonat eller trifluormetansulfonat. Mest foretrukket representerer X et brom.

5 **[0027]** Mest foretrukket ved å danne det kvaternære saltet II, er R^2 metyl og X er brom.

[0028] Foretrukket blir skopin anvendt i formen av et salt, foretrukket et syre-addisjonssalt, og mest foretrukket i formen av dets hydroklorsalt.

[0029] Transesterifiseringsreaksjonen blir utført i nærværet av en organisk aminbase.

10 Den organiske aminbasen er foretrukket et trialkylamin slik som trietylamin eller diisopropyletylamin, eller et heterosyklisk amin slik som 1,8-diazabisyklo[5.4.0]undek-7-en (DBU), 1,5-diazabisyklo[4.3.0]non-5-en (DBN), 1,4-diazabisyklo[2.2.2]oktan (Dabco), pyridin eller 4-(dimetylamin)pyridin (DMAP). Mest foretrukket er den organiske aminbasen DBU. Foretrukket blir 1-5 ekvivalenter av den organiske
15 aminbasen anvendt i forhold til skopinet eller saltet derav, foretrukket blir 1-3 ekvivalenter av den organiske aminbasen anvendt.

[0030] I tillegg kan en ytterligere base bli anvendt for transesterifiseringsreaksjonen. Foretrukket er den ytterligere basen en uorganisk base, foretrukket et hydrid slik som NaH, KH eller CaH₂. Foretrukket er den ytterligere basen NaH. Foretrukket blir 1-2
20 ekvivalenter av den ytterligere basen anvendt i forhold til skopinet eller saltet derav.

[0031] Hvis to baser blir anvendt, kan de bli anvendt i enhver rekkefølge, dvs. den ytterligere basen kan bli tilsatt reaksjonsblandingen før, etter og/eller samtidig med den første basen. Uten å ønske å bli bundet av teori, tror man basen(e) som skal deprotonere skopinhydroksylgruppen eller en protonert reaksjon midlertidig. Videre,
25 hvis skopinet blir anvendt i formen av et salt, tror man at basen(e), spesielt den uorganiske basen vil frigi skopinfri base in situ.

[0032] Reaksjonstemperaturen anvendt i transesterifiseringssteget er foretrukket i området 30 til 90 °C, mer foretrukket i området 40 til 70 °C, og mer foretrukket i området 50 til 70 °C. Mest foretrukket blir reaksjonen utført ved ca. 60 °C.

30 **[0033]** Foretrukket blir fremgangsmåten ifølge det første aspektet ved oppfinnelsen utført slik at dannelse av det kvaternære saltet II blir oppnådd uten rensing og/eller isolasjon av ester I.

[0034] Foretrukket blir transesterifiseringsreaksjonen utført i polart aprotisk løsningsmiddel, slik som et løsningsmiddel valgt fra dimetylformamid, dimetylsulfoksid, acetonitril eller N-metylpyrrolidin. Foretrukket er løsningsmidlet
35 dimetylformamid.

[0035] Foretrukket blir skopinester I eller dets kvaternære salt II oppnådd i en HPLC-renhet større enn 95 %, foretrukket større enn 98 %, foretrukket større enn 99 %, og mest foretrukket større enn 99,9 %.

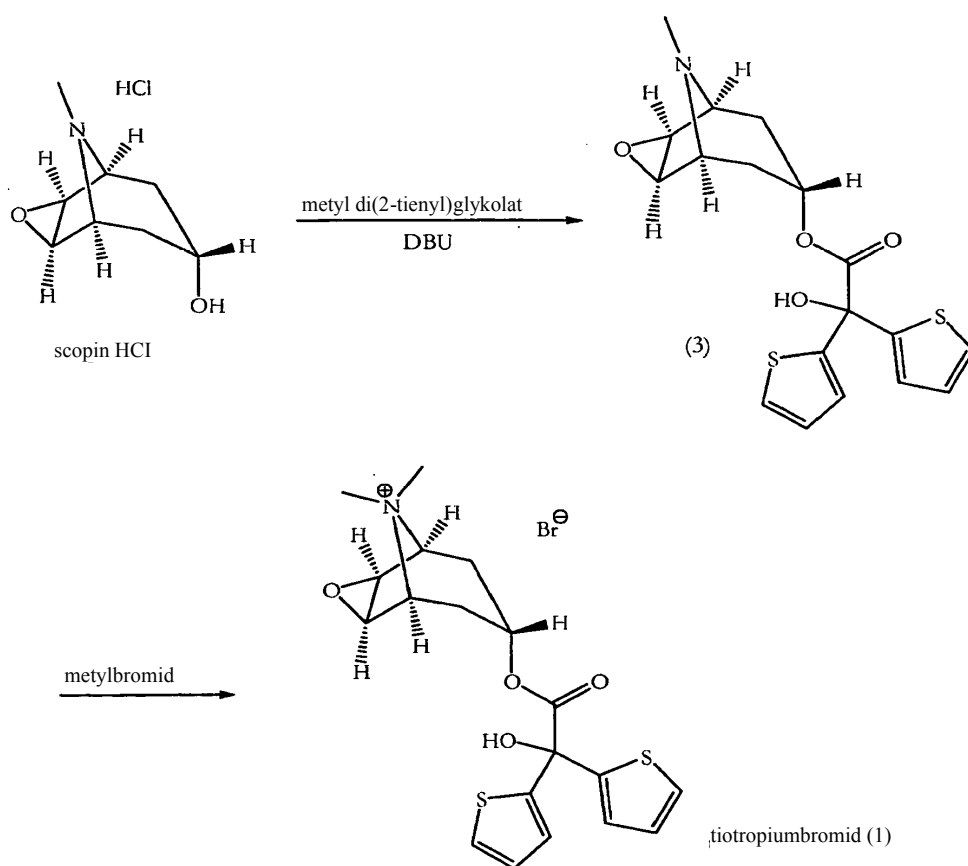
foretrukket større enn 99,5 %, foretrukket større enn 99,7 %, foretrukket større enn 99,8 %, mer foretrukket større enn 99,9 %.

[0036] Foretrukket blir skopinesteren I eller dens kvaternære salt II oppnådd med et utbytte større enn 50 %, foretrukket større enn 55 %, mer foretrukket større enn 60 %.

5 **Detaljert beskrivelse av oppfinnelsen**

[0037] Overraskende er det blitt funnet at tiotropiumbase (3) og tiotropiumbromid (1) kan bli oppnådd i vesentlig ren form når syntetisert med den effektive og mer fordelaktige fremgangsmåten med den følgende oppfinnelsen. En foretrukket utførelsesform med den foreliggende oppfinnelsen er beskrevet i skjema 1.

10



Skjema 1

[0038] Fremgangsmåten beskrevet i skjema 1 er en ny fremgangsmåte for fremstillingen av tiotropiumbase (3) og er svært fordelaktig da anvendelsen av DBU (1,8-diazabisyklo[5.4.0]undek-7-en) som base gir en dramatisk forbedring i renheten fra 45-50 % (oppnådd ved å anvende tidligere teknikks fremgangsmåter) til >99,6 % ved HPLC. Det totale utbyttet blir også forbedret fremfor tidligere teknikk. Det anvendte løsningsmidlet er foretrukket DMF og reaksjonen er blir foretrukket utført ved ca. 60 °C.

15

[0039] Foretrukket er løsningsmidlet anvendt i transesterifiseringssteget DMF, men alternativt kan det anvendte løsningsmiddelet være dimetylsulfoksid, acetonitril eller N-metylpyrrolidin.

[0040] Reaksjonstemperaturen anvendt i transesterifiseringssteget er foretrukket i området 30 til 90 °C, mer foretrukket i området 40 til 70 °C, og mer foretrukket i området 50 til 70 °C. Mest foretrukket blir reaksjonen utført ved ca. 60 °C.

[0041] Tiotropiumbasen (3) dannet med den følgende oppfinnelsen er så ren at den overraskende kan bli kvaternisert, f.eks. med metylbromid, uten isolasjon og rensing for å gi et svært rent kvaternært saltprodukt. Dette er en enorm fordel i en kommersiell operasjon da det sparer svært betydelig på tid og kostnader hvis en rensing og/eller et isolasjonssteg kan bli unngått.

[0042] De organiske aminbasene anvendt i den foreliggende oppfinnelsen er foretrukket trialkylaminer slik som diisopropyletylamin eller trietylamin, eller en heterosyklisk amin slik som 1,8-diazabisyklo[5.4.0]undek-7-en (DBU), 1,5-dimibisyklo[4.3.0]non-5-en (DBN), 1,4-diazabisyklo[2.2.2]oktan (Dabco), pyridin eller 4-(dimetylamin)pyridin (DMAP). Den anvendte basen er mest foretrukket DBU.

[0043] Foretrukket er skopinet anvendt i formen av dets hydrokloridsalt, men alternativt kan det bli anvendt i formen av den frie basen eller et annet mineralsyre-addisjonssalt (f.eks. HBr eller HI) eller et organisk syreaddisjonssalt (f.eks. acetat, benzoat, propionat, maleat, fumarat, oksalat, besylat, mesylat, tosylat, citrat av salisylat).

[0044] Andre foretrukne utførelsesformer med det første aspektet ved oppfinnelsen er fremstillingen av skopolamin [representert av ester I, hvori R^1 er representert av formel III og R^4 er hydrogen, R^5 er fenyl og R^6 er hydroksymetyl (CH_2OH)]; skopolamin hydrogenbromid [representert av salt II, hvori R^1 er representert av formel III og R^4 er hydrogen, R^5 er fenyl, R^6 er hydroksyetyl R^2 er hydrogen og X er brom]; oksitropiumbromid [representert av salt II, hvori R^1 er representert av formel III og R^4 er hydrogen, R^5 er fenyl, R^6 er hydroksymetyl, R^2 er etyl og X er brom]; og simetropiumbromid [representert av salt II, hvori R^1 er representert av formel III og R^4 er hydrogen, R^5 er fenyl, R^6 er hydroksyetyl, R^2 er $-CH_2$ -syklopropyl og X er brom].

[0045] En farmasøytisk sammensetning kan omfatte tiotropiumbromid fremstilt ifølge det første aspektet ved oppfinnelsen. Foretrukket er den farmasøytiske sammensetningen egnet for anvendelse i en tørrpudderinnhalator (DPI), en vannforstøver eller en trykkmålt doseinnhalator (pMDI).

[0046] DPI-sammensetningen inneholder foretrukket, i tillegg til den aktive substansen, en eller flere av de følgende fysiologiske akseptable eksipiensene: monosakkarider (f.eks. glukose eller arabinose), disakkarider (f.eks. laktose, sukrose, maltose), oligo- og polysakkarider (f.eks. dekstran), polyalkoholer (f.eks. sorbitol, mannitol, xylitol), salter (f.eks. natriumklorid, kalsiumkarbonat) eller blandinger av

disse eksipiensene med hverandre. Foretrukket blir mono- eller disakkarider anvendt, mens anvendelsen av laktose eller glukose er foretrukket, særlig i formen av deres hydrater. Laktose er en særlig foretrukket eksipiens, mens laktosemonohydrat er spesielt foretrukket.

5 **[0047]** Foretrukket anvender pMDI HFA 134a, HFA 227 eller blandinger derav som drivemiddelgass.

[0048] Den farmasøytiske sammensetningen kan også være en løsning, suspensjon eller en fast oral doseringsform om ønsket. Foretrukne orale doseringsformer inkluderer tabletter, kapsler og lignende som, om ønsket, eventuelt kan bli belagt.

10 Tabletter kan bli fremstilt ved konvensjonelle teknikker, inkludert direkte pressing, våt granulering og tørr granulering. Kapsler blir generelt dannet fra et gelatinmateriale og kan inkludere et konvensjonelt fremstilt granulat av eksipienser.

[0049] Den farmasøytiske sammensetningen omfatter normalt en eller flere konvensjonelle farmasøytisk akseptable eksipienser valgt fra gruppen omfattende et
15 fyllstoff, et bindemiddel, en disintegrant, et smøremiddel og eventuelt ytterligere omfatter minst en eksipiens valgt fra fargestoffer, adsorbenter, surfaktanter, filmdannere og myknere.

[0050] Hvis den faste farmasøytiske formuleringen er i formen av belagte tabletter, kan beleggingen bli fremstilt fra minst en filmdanner slik som hydroksypropylmetyl-
20 cellulose, hydroksypropylcellulose eller metakrylatpolymerer som eventuelt kan inneholde minst en mykner slik som polyetylenglykoler, dibutylsebacat, trietylcitrat og andre farmasøytisk hjelpestoffer konvensjonelle for filmbelegging, slik som pigmenter, fyllstoffer og andre.

[0051] Den farmasøytiske sammensetningen inneholder foretrukket ca. 0,001 til 20 %
25 tiotropiumbromid i tilsetning med en fysiologisk akseptabel eksipiens. Foretrukket inneholder sammensetningen 0,01 til 10 % tiotropiumbromid, mer foretrukket er sammensetninger som inneholder 0,01 til 2 % tiotropiumbromid, og mest foretrukket er sammensetninger som inneholder 0,04 til 0,8 % tiotropiumbromid.

[0052] De følgende eksemplene er tilveiebrakt for å illustrere den foreliggende
30 oppfinnelsen og må ikke bli tolket som begrensende derav.

Eksempler

Tiotropiumbase (3)

35 **[0053]** Skopin HCl ble tatt i DMF (5vol), kjølt til 5 °C, og NaH (1,7ekv) ble satt sakte til for å vedlikeholde temperaturen ved 5 °C. Reaksjonen ble omrørt i 1 time ved 10 °C og DBU (1ekv) og metyl di(2-tienyl)glykolat (1ekv) ble satt til. Reaksjonen ble varmet til 60 °C i 1 time og en andre del av DBU (2ekv) ble satt til. Reaksjonen ble varmet i ytterligere 4 timer ved 60 °C og overvåket ved TLC. Etter fullføring av reaksjonen ble

blandingen kjølt til 5 °C og en løsning av kons. HCl (2,5vol) i kaldt vann (10vol) ved 10 °C (pH 2) ble tilsatt. Blandingen ble vasket med toluen og gjort basisk med vandig natriumkarbonat (7,5ekv) til pH 10 og ekstrahert med DCM (3 x 10vol). Det kombinerte DCM-laget ble vasket med vann (3 x 10vol) og DCM ble destillert under vakuum (150 mbar) ved 30 °C. Produktet ble oppnådd som lyst brunt fast stoff. Molart utbytte = 60 %; HPLC-renhet = 98 %.

[0054] Råbasen (3) ble rekrySTALLISERT fra acetonitril (5vol). Utbytte av krystallisering = 86 %; HPLC-renhet = 99,8 %.

Tiotropiumbromid (1)

[0055] Den rensede tiotropiumbasen (3) ble løst i DCM (10vol) og acetonitril (3vol) og rensed med metylbromidgass ved et trykk på 10 kg/cm² i 20 minutter. Løsningen ble holdt ved 25-30 °C i 30 timer. Det presipiterte faste stoffet ble filtret og vasket med DCM (20vol). Tørring av det faste stoffet ved 25-30 °C under vakuum ga produktet som et hvitt fast stoff. Molart utbytte = 97,76%; HPLC-renhet = 99,83%.

[0056] ¹H-NMR (300 MHz, CD₃OD): 7,45 (2H dd), 7,23 (2H dd), 7,00 (2H dd), 5,27 (1H t), 4,60 (1H br s OH), 3,35 (8H m), 3,10 (2H s), 2,85 (2H dt), 2,10 (2H d). MS: 392,3 (M+1)

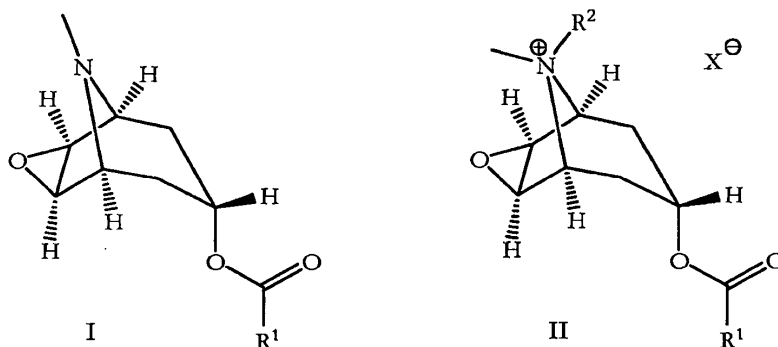
Alternativ fremgangsmåte for fremstillingen av tiotropiumbromid (1) uten isolasjon av tiotropiumbase (3)

[0057] Skopin HCl ble tatt i DMF (5vol), kjølt til 5 °C, og NaH (1,7ekv) ble satt sakte til for å vedlikeholde temperaturen ved 5 °C. Reaksjonsblandingen ble omrørt i 1 time ved 10 °C og DBU (1ekv) og metyl di(2-tienyl)glykolat (1ekv) ble satt til. Reaksjonen ble varmet til 60 °C i 1 time og en andre del av DBU (2ekv) ble satt til. Reaksjonsblandingen ble varmet i ytterligere 4 timer ved 60 °C og overvåket ved TLC. Etter fullføring av reaksjonen ble blandingen kjølt til 5 °C og en løsning av kons. HCl (2,5vol) i kaldt vann (10vol) ved 10 °C (pH 2) ble tilsatt. Blandingen ble vasket med toluen (1vol) og det vandige laget ble gjort basisk med mettet natriumkarbonat (7,5ekv) løsning til pH 10 og ekstrahert med DCM (3 x 10vol). Det kombinerte DCM-laget ble vasket med vann (3 x 10vol) og tørket over anhydros natriumsulfat.

[0058] Acetonitril ble satt til DCM-løsningen og blandingen ble rensed med metylbromidgass ved et trykk på 3 kg/cm² i 30 minutter. Løsningen ble holdt ved 25-30 °C i 30 timer. Det presipiterte faste stoffet ble filtret og vasket med DCM (20vol). Tørring av det faste stoffet ved 25-30 °C under vakuum ga produktet som et hvitt fast stoff. Molart utbytte = 41 %; HPLC-renhet = 98,66 %.

P a t e n t k r a v

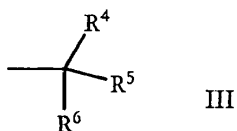
1. Fremgangsmåten for fremstillingen av skopinester I eller dets kvaternære salt II:



- 5 omfattende transesterifisering av skopin eller en mineralsyre eller organisk syreaddisjonssalt derav, med en egnet karboksylester representert av formel $R^1CO_2R^3$; hvori R^1 og R^2 uavhengig representerer hydrogen, alkyl, alkenyl, alkenyl, eventuelt substituert aryl, eller eventuelt substituert arylalkyl, arylalkenyl, arylalkynyl, alkylaryl, alkenylaryl eller alkynylaryl; R^3 representerer alkyl, alkenyl, alkenyl, eventuelt
- 10 substituert aryl, eller eventuelt substituert arylalkyl, arylalkenyl, arylalkynyl, alkylaryl, alkenylaryl eller alkenylaryl; og X representerer et farmasøytisk akseptabelt anion; hvori transesterifiseringsreaksjonen blir utført i nærværet av en organisk aminbase; hvori en "alkyl"-gruppe er et monovalent mettet hydrokarbon, som kan være rettkjedet eller forgrenet, eller være eller inkludere sykliske grupper, og som eventuelt kan være
- 15 substituert, og som eventuelt kan inkludere et eller flere heteroatomer N, O eller S i sitt karbonskjelett;
- hvori en "alkenyl"-gruppe er et monovalent hydrokarbon, som omfatter minst et karbon-karbon dobbeltbånd og som kan være rettkjedet eller forgrenet, eller være eller inkludere sykliske grupper og som eventuelt kan bli substituert, og som eventuelt kan
- 20 inkludere en eller flere heteroatomer N, O eller S i sitt karbonskjelett;
- hvori en "alkynyl"-gruppe er et monovalent hydrokarbon, som omfatter minst et karbon-karbon trippelbånd, og som kan være rettkjedet eller forgrenet, eller være eller inkludere sykliske grupper, og som eventuelt kan være substituert, og som eventuelt kan inkludere en eller flere heteroatomer N, O eller S i sitt karbonskjelett; og
- 25 hvori en "aryl"-gruppe er et monovalent aromatisk hydrokarbon, som eventuelt kan være substituert, og som eventuelt inkluderer et eller flere heteroatomer N, O eller S i sitt karbonskjelett.

2. Fremgangsmåten ifølge krav 1, hvori

- 30 (i) R^1 er representert av formel III:



hvor R^4 , R^5 og R^6 uavhengig representerer hydrogen, hydroksy, halo, alkoksy, alkyl, hydroksyalkyl, alkenyl, alkynyl, eventuelt substituert aryl, eller eventuelt substituert arylalkyl, arylalkenyl, arylalkynyl, alkylaryl, alkenylaryl eller alkynylaryl; og /eller

(ii) R^7 representerer hydrogen eller C_1 - C_4 alkyl; og/eller

(iii) R^3 representerer C_1 - C_4 alkyl; og/eller

(iv) R^3 representerer metyl; og/eller

(v) X representerer en halo, en metansulfonat-, en toluensulfonat- eller en trifluormetansulfonatgruppe; og/eller

(vi) X representerer en bromgruppe; og/eller

(vii) R^2 er metyl og X er brom.

3. Fremgangsmåten ifølge krav 2, hvor:

(i) R^4 og/eller R^5 representerer aryl; og/eller

(ii) R^4 og/eller R^5 representerer aryl, og hvor arylgruppen er valgt fra fenyl, naftyl, tienyl og furyl, som eventuelt kan være mono- eller disubstituert av en eller to grupper valgt fra C_1 - C_4 alkyl, C_1 - C_4 alkoksy, hydroksy, halo eller haloalkyl; og/eller

(iii) R^4 og/eller R^5 representerer aryl, og hvor arylgruppen er 2-tienyl; og/eller

(iv) R^6 representerer hydroksy, C_1 - C_4 alkyl, C_1 - C_4 alkoksy, hydroksyalkyl, halo eller haloalkyl; og/eller

(v) R^4 er 2-tienyl, R^5 er 2-tienyl og R^6 er hydroksyl.

4. Fremgangsmåten ifølge et hvilket som helst av de tidligere kravene hvor den organiske aminbasen er:

(i) en trialkylamin eller en heterosyklisk amin; og/eller

(ii) valgt fra trialkylamin, diisopropyletylamin, 1,8-diazabisyklo[5.4.0]undek-7-en (DBU), 1,5-diazabisyklo[4.3.0]non-5-en (DBN), 1,4-diazabisyklo[2.2.2]oktan (Dabco), pyridin eller 4-(dimetylamin)pyridin (DMAP); og/eller

(iii) DBU.

5. Fremgangsmåten ifølge et hvilket som helst av de tidligere kravene hvor en ytterligere base blir anvendt.

6. Fremgangsmåten ifølge krav 5, hvori den ytterligere basen er:

- (i) en uorganisk base; og/eller
- (ii) et hydrid; og/eller
- (iii) NaH, KH eller CaH₂; og/eller
- (iv) NaH.

5

7. Fremgangsmåten ifølge krav 5 eller 6, hvori skopion er:

- (i) anvendt i formen av et salt; og/eller
- (ii) anvendt i formen av et salt, og hvori den ytterligere basen blir anvendt for å frigi skopinfri base in situ.

10

8. Fremgangsmåten ifølge et hvilket som helst av de tidligere kravene, hvori:

- (i) skopinet blir anvendt i formen av dets hydrokloridsalt; og/eller
- (ii) dannelsen av det kvaternære saltet II blir utført uten rensing og/eller isolasjon av ester I; og/eller
- (iii) transesterifiseringsreaksjonen blir utført i dimetylformamid; og/eller
- (iv) skopinesteren I eller dens kvaternære salter II blir oppnådd i en HPLC-renhet større enn 95 %; og/eller
- (v) skopinesteren I eller dens kvaternære salt II blir oppnådd i et utbytte større enn 50 %.

15

20