



(12) **BẢN MÔ TẢ SÁNG CHẾ THUỘC BẰNG ĐỘC QUYỀN SÁNG CHẾ**

(19) **Cộng hòa xã hội chủ nghĩa Việt Nam (VN)**
CỤC SỞ HỮU TRÍ TUỆ



(51)⁷ **C07D 451/10, A61K 31/46, A61P 11/00, (13) B**
C07D 451/06

(21) 1-2008-00477

(22) 24.07.2006

(86) PCT/EP2006/064559 24.07.2006

(87) WO2007/012626 01.02.2007

(30) 10 2005 035 112.3 27.07.2005 DE

(45) 25.10.2018 367

(43) 25.04.2008 241

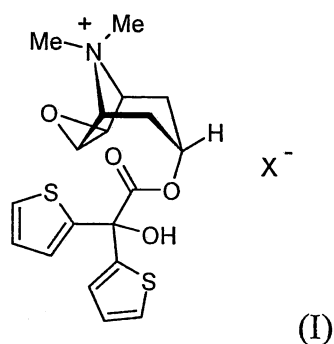
(73) **BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH & CO. KG (DE)**
Binger Strasse 173, D-55216 Ingelheim am Rhein, Germany

(72) **BRANDENBURG, Joerg (DE), PFRENGLE, Waldemar (DE)**

(74) **Công ty Luật TNHH T&G (TGVN)**

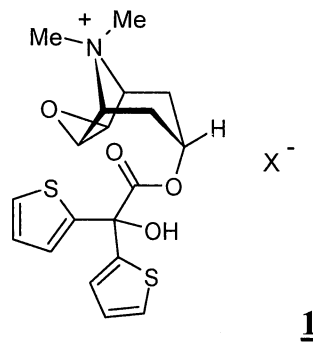
(54) **PHƯƠNG PHÁP ĐIỀU CHẾ MUỐI TIOTROPI VÀ HỢP CHẤT DÙNG TRONG PHƯƠNG PHÁP NÀY**

(57) Sáng chế đề cập đến phương pháp điều chế muối tiotropi có công thức (I), trong đó X có ý nghĩa như nêu trong phần bản mô tả:



Lĩnh vực kỹ thuật của sáng chế

Sáng chế đề cập đến quy trình mới để điều chế muối tiotropi có công thức chung **1**:



trong đó, X⁻ có ý nghĩa như được nêu dưới đây.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

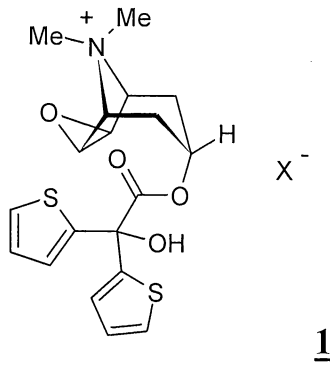
Các chất chống tiết axetyl cholin có thể được sử dụng để điều trị một số bệnh. Ví dụ, chúng có thể được sử dụng để điều trị bệnh hen hoặc COPD (chronic obstructive pulmonary disease – bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính). Các chất chống tiết axetyl cholin có cấu trúc cơ bản scopin, tropenol hoặc tropin được mô tả trong WO 02/03289 để điều trị các bệnh này. Ngoài ra, tiotropi bromua được mô tả cụ thể trong lĩnh vực kỹ thuật này làm chất chống tiết axetyl cholin hiệu lực cao. Tiotropi bromua đã biết được mô tả trong EP 418 716 A1.

Ngoài các phương pháp tổng hợp dùng để điều chế các scopin este đã biết được mô tả trên đây, quy trình điều chế các este của scopin cũng được mô tả cụ thể trong WO03/057694.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Mục đích của sáng chế nhằm đề xuất phương pháp tổng hợp được cải tiến và có thể áp dụng trên quy mô công nghiệp, có khả năng điều chế các hợp chất có công thức chung **1** một cách dễ dàng hơn, bằng cách cải tiến các phương pháp đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này.

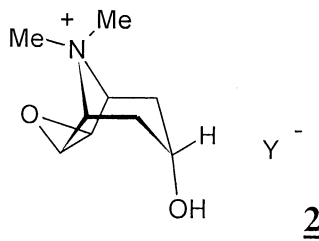
Sáng chế đề cập đến quy trình điều chế muối tiotropi có công thức **1**:



trong đó:

X - có thể là anion có điện tích -1, tốt hơn nếu anion được chọn trong số clorua, bromua, iodua, sulphat, phosphat, metansulphonat, nitrat, maleat, axetat, xitrat, fumarat, tartrat, oxalat, succinat, benzoat, p-toluensulphonat và triflometansulphonat,

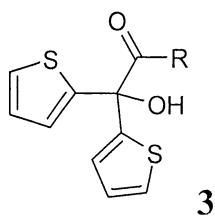
khác biệt ở chỗ hợp chất có công thức 2:



trong đó:

Y^- là anion ưa chất béo có điện tích -1, tốt hơn nếu anion được chọn trong số hexaflophosphat, tetrafloroborat, tetraphenylborat và sacarinat, đặc biệt tốt nếu là hexaflophosphat hoặc tetraphenylborat

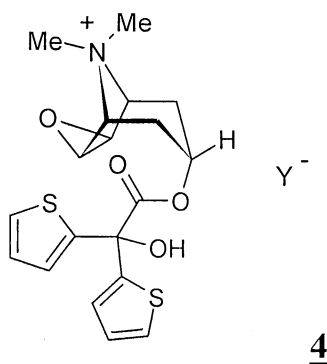
được cho phản ứng trong một bước với hợp chất có công thức 3:



trong đó:

R là nhóm được chọn trong số metoxy, etoxy, propoxy, isopropoxy, isopropenyloxy, butoxy, O-N-succinimit, O-N-phtalimit, phenyloxy, nitrophenyloxy, flophenyloxy, pentaflorophenyloxy, vinyloxy, 2-alyloxy, -S-metyl, -S-etyl và -S-phenyl,

trong dung môi thích hợp cùng với việc bổ sung bazơ thích hợp để tạo hợp chất có công thức 4:



trong đó, nhóm Y^- có ý nghĩa như nêu trên,

hợp chất hợp chất có công thức 4 không được tách mà được chuyển hóa thành hợp chất có công thức 1 bằng phản ứng với muối cat^+X^- , trong đó cat^+ là cation được chọn trong số Li^+ , Na^+ , K^+ , Mg^{2+} , Ca^{2+} , các cation hữu cơ có

nguyên tử N bậc bốn (ví dụ, N,N-dialkylimidazoli, tetraalkylamoni) và X^- có ý nghĩa như nêu trên.

Tốt hơn, nếu sáng chế đề cập đến quy trình điều chế các muối tiotropi có công thức 1, trong đó:

X^- có thể là anion có điện tích -1 được chọn trong số clorua, bromua, iodua, metansulphonat, p-toluensulphonat và triflometansulphonat, tốt hơn là clorua, bromua, iodua, metansulphonat hoặc triflometansulphonat, đặc biệt tốt nếu là clorua, bromua hoặc metansulphonat, đặc biệt tốt nếu là bromua.

Quy trình đặc biệt được ưu tiên theo sáng chế khác biệt ở chỗ, phản ứng được tiến hành với hợp chất có công thức 3, trong đó:

R là nhóm được chọn trong số metoxy, etoxy, propoxy, isopropoxy, isopropenyloxy, butoxy, O-N-succinimit, O-N-phthalimit, phenyloxy, nitrophenyloxy, flophenyloxy, pentaflorophenyloxy, vinyloxy và 2-alyloxy.

Quy trình đặc biệt được ưu tiên theo sáng chế khác biệt ở chỗ, phản ứng được tiến hành với hợp chất có công thức 3, trong đó

R là nhóm được chọn trong số metoxy, etoxy, propoxy, isopropoxy, isopropenyloxy, butoxy, O-N-succinimit, O-N-phthalimit, vinyloxy và 2-alyloxy, tốt hơn nếu được chọn từ metoxy, etoxy, propoxy, và butoxy, đặc biệt tốt nếu là metoxy hoặc etoxy.

Quy trình đặc biệt được ưu tiên theo sáng chế khác biệt ở chỗ, phản ứng được tiến hành với hợp chất có công thức 2, trong đó:

Y^- có thể là anion có điện tích -1 được chọn trong số hexaflophosphat, tetrafloroborat và tetraphenylborat, tốt hơn là hexaflophosphat.

Quy trình đặc biệt được ưu tiên theo sáng chế khác biệt ở chỗ, phản ứng cuối cùng của hợp chất có công thức **4** để thu được hợp chất có công thức **1** được tiến hành với sự hỗ trợ của muối catX, trong đó cat⁺ được chọn trong số Li⁺, Na⁺, K⁺, Mg²⁺, Ca²⁺, các cation hữu cơ có nguyên tử N bậc bốn (ví dụ, N,N-dialkylimidazoli, tetraalkylamoni) và trong đó X- có ý nghĩa như nêu trên.

Mô tả chi tiết sáng chế

Thuật ngữ nhóm alkyl, bao gồm cả các nhóm là một phần của nhóm khác, chỉ nhóm alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh có từ 1 đến 4 nguyên tử cacbon. Các ví dụ bao gồm: metyl, etyl, propyl, butyl. Trừ khi được nêu theo cách khác, thuật ngữ propyl và butyl được sử dụng ở trên bao gồm tất cả các dạng đồng phân có thể có của chúng. Ví dụ, thuật ngữ propyl bao gồm hai nhóm đồng phân n-propyl và iso-propyl, trong khi đó thuật ngữ butyl bao gồm n-butyl, iso-butyl, sec. butyl và tert.-butyl.

Thuật ngữ nhóm alkoxy hoặc alkyloxy chỉ nhóm alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh có từ 1 đến 4 nguyên tử cacbon mà liên kết bởi nguyên tử oxy. Các ví dụ bao gồm: metoxy, etoxy, propoxy, butoxy. Trừ khi có được nêu theo cách khác, các thuật ngữ nêu trên bao gồm tất cả các dạng đồng phân có thể có của chúng.

Thuật ngữ phenyl-metyl và phenyl-NO₂ chỉ các vòng phenyl được thế bằng metyl hoặc NO₂. Tất cả các đồng phân có thể có cũng được bao gồm (ortho, meta hoặc para), trong khi đó việc thế ở vị trí para- hoặc meta là đặc biệt được quan tâm.

Thuật ngữ nhóm xycloalkyl chỉ các nhóm xycloalkyl có từ 3 đến 6 nguyên tử cacbon, ví dụ, xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl hoặc xyclohexyl.

Thuật ngữ anion ưa béo theo sáng chế trong trường hợp này chỉ các anion thuộc loại có muối natri hoặc kali có độ tan trong dung môi hữu cơ phân cực như metanol hoặc axeton > 1% trọng lượng.

Quy trình theo sáng chế đặc biệt khác biệt ở chỗ nó có thể được tiến hành trong dung môi tương đối không phân cực, nhờ tính tan của các hợp chất ban đầu formula 2 và sản phẩm trung gian có công thức 4. Điều này cho phép phản ứng có thể được tiến hành trong điều kiện rất êm dịu, với ít phản ứng phụ hơn so với các phản ứng được tiến hành trong các dung môi không proton có độ phân cực cao và do đó, cho hiệu suất cao hơn.

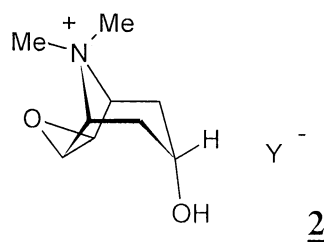
Tốt hơn nếu, phản ứng của các hợp chất có công thức 2 với các hợp chất có công thức 3 được tiến hành trong dung môi hữu cơ không proton, tốt hơn nếu trong dung môi hữu cơ phân cực kém. Các dung môi được đặc biệt ưu tiên có thể được sử dụng theo sáng chế là axeton, pyridin, axetonitril và metyletylketon, tốt hơn nếu trong số đó axeton, axetonitril và pyridin được sử dụng. Đặc biệt tốt nếu phản ứng được tiến hành trong dung môi được chọn từ trong số axeton và axetonitril, trong khi đó việc sử dụng axeton là được đặc biệt ưu tiên theo sáng chế.

Tùy ý, có lợi nếu hoạt hóa phản ứng của hợp chất có công thức 2 với 3 bằng cách bổ sung chất xúc tác. Cụ thể, có thể hoạt hóa nhẹ theo sáng chế bằng cách sử dụng chất xúc tác được chọn trong số zeolit, lipaza, amin bậc ba, ví dụ như N,N-dialkylamino-pyridin, 1,4-diazabicyclo[2,2,2]octan (DABCO) và diisopropyletylamin và alkoxit, ví dụ, [sic] trong khi đó việc sử dụng zeolit và cụ thể là zeolit và kali-tert.-butoxit là được đặc biệt ưu tiên theo sáng chế. Zeolit được đặc biệt ưu tiên là các rây phân tử được chọn trong số các rây phân tử có bản chất là bazơ gồm nhôm silicat chứa natri-hoặc kali, tốt hơn nếu các rây phân tử có công thức thực nghiệm là $\text{Na}_{12}[(\text{AlO}_2)_{12}(\text{SiO}_2)_{12}] \times \text{H}_2\text{O}$, trong khi đó việc sử dụng rây phân tử loại 4A (chỉ cỡ lỗ là 4 Angström) được đặc biệt ưu tiên theo sáng chế.

Phản ứng của 2 với 3 để thu được hợp chất có công thức 4 có thể được tiến hành ở nhiệt độ cao tùy thuộc vào loại chất xúc tác. Tốt hơn nếu phản ứng được tiến hành ở nhiệt độ 30°C, đặc biệt tốt nếu là trong khoảng nhiệt độ từ 0 đến 30°C.

Các hợp chất có công thức 3 có thể thu được bằng cách phương pháp đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này. Có thể xem ví dụ về phương pháp nêu trong WO03/057694.

Các hợp chất có công thức 2 là hợp chất quan trọng đối với quy trình theo sáng chế. Do đó, theo một khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến các hợp chất có công thức 2:

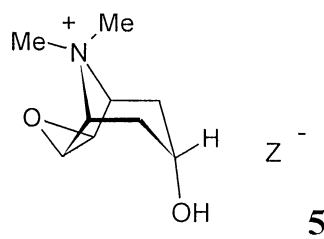


trong đó:

Y^- là anion ưa chất béo có điện tích -1, tốt hơn nếu anion được chọn trong số hexaflophosphat, tetrafloroborat, tetraphenylborat và sacarinat, đặc biệt tốt nếu là hexaflophosphat hoặc tetraphenylborat.

Phương pháp dưới đây có thể được sử dụng để điều chế các hợp chất có công thức 2.

Tốt hơn nếu, muối scopin có công thức 5:



trong đó, Z^- là anion có điện tích -1 khác với Y^- , hòa tan trong dung môi thích hợp, tốt hơn nếu trong dung môi phân cực, đặc biệt tốt nếu trong dung môi được chọn trong số nước, metanol, etanol, propanol hoặc isopropanol. Theo sáng chế, nước và metanol được ưu tiên làm dung môi, trong khi đó nước là yếu tố đặc biệt quan trọng theo sáng chế.

Các hợp chất ban đầu được đặc biệt ưu tiên dùng để điều chế hợp chất có công thức 2 là các hợp chất có công thức 5, trong đó:

Z^- là anion có điện tích -1, tốt hơn nếu anion được chọn trong số clorua, bromua, iodua, sulphat, phosphat, metansulphonat, nitrat, maleat, axetat, xitrat, fumarat, tartrat, oxalat, succinat, benzoat và p-toluensulphonat.

Cũng được ưu tiên làm các hợp chất ban đầu dùng để điều chế hợp chất có công thức 2 là các hợp chất có công thức 5, trong đó:

Z^- có thể là anion có điện tích -1 được chọn từ trong số clorua, bromua, 4-toluensulphonat và metansulphonat, tốt hơn là bromua.

Do đó, dung dịch thu được được trộn với muối cat' Y . Y ở đây là một trong số các anion được đề cập ở trên, trong đó cat' là cation mà tốt hơn nếu được chọn từ trong số các proton (H^+), cation của kim loại kiềm hoặc kiềm thổ, amoni, tốt hơn là các proton hoặc cation của kim loại kiềm, đặc biệt tốt nếu là ion Li^+ , Na^+ và K^+ .

Tốt hơn nếu, theo sáng chế, 1 mol, tốt hơn là 1- 1,5 mol, tùy ý là 2-5 mol muối cat' Y được sử dụng cho 1 mol hợp chất có công thức 5 được sử dụng. Rõ ràng đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này là có thể sử dụng muối cat' Y với lượng nhỏ hơn, nhưng điều này có thể dẫn đến việc chỉ một phần hợp chất có công thức 5 tham gia phản ứng.

Dung dịch thu được được khuấy cho đến khi phản ứng kết thúc. Bước xử lý tiếp theo có thể được tiến hành ở nhiệt độ môi trường (khoảng 23°C) hoặc tùy

ý, cũng ở nhiệt độ cao hơn không nhiều nằm trong khoảng từ 25 đến 50°C. Sau khi kết thúc việc bổ sung, và cũng như trong một thời điểm bất kỳ trong quá trình bổ sung, các hợp chất có công thức 2 kết tinh khỏi dung dịch này. Nếu cần, các sản phẩm thu được có thể được tinh chế bằng cách tái kết tinh từ một trong số các dung môi được đề cập ở trên. Các tinh thể được tách ra và làm khô trong chân không.

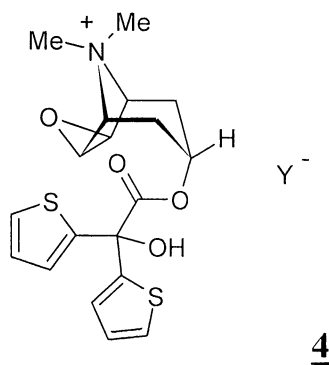
Theo khía cạnh khác, sáng chế mô tả việc sử dụng các hợp chất có công thức 2 làm các hợp chất ban đầu để điều chế hợp chất có công thức 1. Theo khía cạnh khác, sáng chế mô tả việc sử dụng hợp chất có công thức 2 làm hợp chất ban đầu để điều chế các hợp chất có công thức 4. Theo khía cạnh khác, sáng chế mô tả việc sử dụng các hợp chất có công thức 5 làm các hợp chất ban đầu để điều chế các hợp chất có công thức 2. Theo khía cạnh khác, sáng chế mô tả việc sử dụng các hợp chất có công thức 5 làm các hợp chất ban đầu để điều chế các hợp chất có công thức 4.

Theo khía cạnh khác sáng chế đề xuất quy trình điều chế hợp chất có công thức 1, khác biệt ở chỗ hợp chất có công thức 2 được sử dụng làm hợp chất ban đầu để điều chế các hợp chất có công thức 1. Theo khía cạnh khác, sáng chế đề xuất quy trình điều chế hợp chất có công thức 4, khác biệt ở chỗ hợp chất có công thức 2 được sử dụng làm hợp chất ban đầu để điều chế các hợp chất có công thức 4.

Theo khía cạnh khác sáng chế đề xuất quy trình điều chế hợp chất có công thức 2, khác biệt ở chỗ hợp chất có công thức 5 được sử dụng làm hợp chất ban đầu để điều chế các hợp chất có công thức 2.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề xuất quy trình điều chế hợp chất có công thức 4, khác biệt ở chỗ hợp chất có công thức 5 được sử dụng làm hợp chất ban đầu để điều chế các hợp chất có công thức 4.

Các hợp chất có công thức 4 là một trong số các hợp chất quan trọng đối với quy trình theo sáng chế. Do đó, theo khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến các hợp chất có công thức 4:



trong đó nhóm Y- có ý nghĩa như nêu trên.

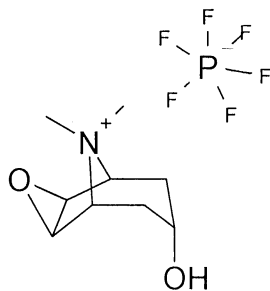
Theo khía cạnh khác, sáng chế mô tả việc sử dụng các hợp chất có công thức 4 làm các hợp chất ban đầu để điều chế các hợp chất có công thức 1. Theo khía cạnh khác, sáng chế đề xuất quy trình điều chế hợp chất có công thức 1, khác biệt ở chỗ hợp chất có công thức 4 được sử dụng làm hợp chất ban đầu để điều chế các hợp chất có công thức 1.

Các hợp chất có công thức 4 thu được như được mô tả ở đây nằm trong phạm vi của quy trình theo sáng chế để điều chế các hợp chất có công thức 1 dưới dạng các sản phẩm trung gian. Trong phạm vi của quy trình theo sáng chế để điều chế các hợp chất có công thức 1, theo một phương án được ưu tiên sáng chế, hợp chất có công thức 4 không cần phải tách ra khỏi hỗn hợp phản ứng.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Các ví dụ dưới đây nhằm mục đích minh họa một số phương pháp tổng hợp được tiến hành. Chúng chỉ nhằm mục đích minh họa các phương án có thể thực hiện mà không nhằm mục đích giới hạn phạm vi của sáng chế.

Ví dụ 1: N-metylscopini hexaflophosphat



N-metylscopini bromua được hòa tan trong nước và kết hợp với đương lượng mol hoặc lượng dư hexaflophosphat tan trong nước (muối natri hoặc kali). (Dung dịch nước chứa axit hexaflophosphoric cũng dẫn đến kết tủa).

N-metylscopini hexaflophosphat được kết tủa/kết tinh dưới dạng sản phẩm tan trong nước, màu trắng, được tách ra, tùy ý được rửa bằng metanol và sau đó, làm khô ở nhiệt độ khoảng 40°C trong tủ làm khô.

Điểm chảy: 265-267°C (nóng chảy kèm theo mất màu);

H-NMR: trong axetonitril-d₃ σ (ppm): 1,9 (dd, 2H) , 2,55 (dd, 2H), 2,9 (s, 3H), 3,29 (s, 3H), 3,95 (dd, 4H), 3,85 (s, 1H),

Ví dụ 2: Tiotropi bromua

1,6 g (5mmol) metylscopini hexaflophosphat (Ví dụ 1) và 2,0 g (7,8 mmol) metyl dithienylglycolat được hồi lưu trong 50 ml axeton và với sự có mặt của 10g rây phân tử 4A trong 50-70 giờ.

Hỗn hợp phản ứng được lọc, dịch lọc được kết hợp với dung dịch chứa 0,3 g LiBr trong 10 ml axeton. N-metylscopini bromua chưa phản ứng mà kết tinh được tách bằng cách lọc bỏ. Sau khi bổ sung một lượng LiBr nữa (0,6 g) (hòa tan trong axeton), tiotropi bromua kết tủa với hiệu suất tách được là 30% (dựa trên hợp chất của Ví dụ 1 được sử dụng).

Ví dụ 3: Tiotropi hexaflophosphat

Tiotropi hexaflophosphat không được tách trong phạm vi của phản ứng theo Ví dụ 2 mà tiếp tục được cho phản ứng một cách trực tiếp để thu được tiotropi bromua.

Đối với mục đích phân tích đặc trưng của tiotropi hexaflophosphat, hợp chất này được điều chế và tách một cách cụ thể và thu được dữ liệu về đặc tính dưới đây.

Điểm chảy: 233-236°C (nóng chảy kèm theo mất màu)

H-NMR: trong axeton-d₆: σ (ppm): 2,08 (dd, 2H), 2,23 (dd, 2H), 3,32 (s, 3H), 3,50 (s, 3H), 3,62 (s, 2H), 4,28 (m, 2H), 5,39 (m, 1H), 6,25 (s), 7,02 (m, 2H), 7,02-7,22 (m, 2H), 7,46 (m, 2H), P-NMR: trong axeton-d₆: σ (ppm): -143,04, heptet, $J=4,37$.

Ví dụ 4: Tiotropi bromua

31,5 g (100mmol) metylscopini hexaflophosphat (Ví dụ 1) và 25,4 g (100 mmol) metyl dithienylglycolat được hồi lưu trong 400 ml axeton và với sự có mặt của 40g bột rây phân tử 4A (Fluka) và DMAP (4,4-dimethylaminopyridin) trong 24 giờ. (Rây phân tử được thay thế sau 3 giờ bằng lượng tương đương).

Hỗn hợp phản ứng được lọc, rửa bằng 200ml axeton, dịch lọc được kết hợp từng đợt với dung dịch chứa 9,6 g LiBr (110mmol) trong 110 ml axeton. N-metylscopini bromua chưa phản ứng mà kết tinh, được tách bằng cách lọc bỏ (kết tủa từng phân đoạn). Các phân đoạn tinh thể được lọc ra và làm khô. Thành phần của các phân đoạn này được xác định bằng sắc ký lớp mỏng. Tiotropi bromua thu được với hiệu suất tách là 16,6g (35%) (dựa trên hợp chất của Ví dụ 1 được sử dụng). Độ tinh khiết HPLC > 99%. Độ tinh khiết theo TLC: không phát hiện thấy tạp chất.

Ví dụ 5: Tiotropi bromua

1,6 g (5 mmol) metylscopini hexaflophosphat (Ví dụ 1) và 1,25 g (5 mmol) metyl dithienylglycolat được khuấy trong 50 ml axeton và với sự có mặt của 2g bột rây phân tử 4A (Fluka) và 6mg kali-tert.-butoxit ở 0°C trong 4 giờ.

Hỗn hợp phản ứng được lọc, rửa bằng 20ml axeton, dịch lọc được kết hợp từng đợt với dung dịch chứa 0,7 g LiBr (13mmol) trong 11 ml axeton. Nguyên liệu chưa phản ứng mà kết tinh, được tách bằng cách lọc bỏ (kết tủa từng phân đoạn). Các phân đoạn tinh thể được lọc ra và làm khô. Thành phần của các phân đoạn này được xác định bằng sắc ký lớp mỏng. Các phân đoạn tiotropi bromua được lọc hút, rửa bằng axeton, tái kết tinh từ nước, rửa bằng axeton và làm khô. 1,2g (hiệu suất 48% dựa trên hợp chất theo Ví dụ 1 được sử dụng). Tiotropi bromua được tách ra theo cách này.

Độ tinh khiết HPLC: 99,8%, TLC: không phát hiện thấy tạp chất

Ví dụ 6: Tiotropi bromua

31,5g (0,1 mol) metylscopini hexaflophosphat (Ví dụ 1) và 30,5g (0,10mol) 2,2'- metyl dithienylglycolat được hòa tan trong 400 ml axeton và khuấy với sự có mặt 90g zeolit loại 4A ($\text{Na}_{12}\text{Al}_{12}\text{Si}_{12}\text{O}_{48} \times n \text{H}_2\text{O}$) và 0,2g (1mmol) kali-tert.-butoxit trong thời gian 20-24 giờ ở 0°C.

Hỗn hợp phản ứng được lọc, dịch lọc được kết hợp với dung dịch chứa 8,7 g LiBr (8,7 g 0,10mol trong 100 ml axeton).

Sản phẩm mà kết tinh được tách bằng cách lọc, rửa bằng axeton và sau đó làm khô.

Hiệu suất 41,4 g (87,7%), với mức chuyển hóa 90%.

Ví dụ 7: N-methylscopini tetraphenylborat

20g (80 mmol) methylscopini bromua được hòa tan trong 500 ml metanol.

27,38 (80mmol) natri tetraphenylborat, hòa tan trong 150 ml metanol được định lượng. Huyền phù thu được được khuấy trong 10 phút ở nhiệt độ môi trường và lọc.

Các tinh thể được tách ra và rửa bằng 50 ml metanol và làm khô.

Hiệu suất: 39,1g (hiệu suất 91,73%); Điểm chảy: 261°C.

Ví dụ 8: Tiotropi tetraphenylborat

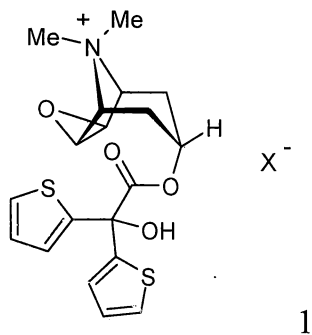
0,245 g (0,5 mmol) methylscopini tetraphenylborat (Ví dụ 7), và 0,154 g (0,6 mmol) 2,2-methyl dithienylglycolat được hòa tan trong 25 ml axeton và khuấy với sự có mặt 1,0 g zeolit loại 4A ($\text{Na}_{12}\text{Al}_{12}\text{Si}_{12}\text{O}_{48} \times n \text{H}_2\text{O}$) và 5 mg kali tert.-butoxit trong thời gian từ 20 đến 30 giờ ở 0°C.

Theo HPLC, 79% 2,2-methyl dithienylglycolat tham gia phản ứng được chuyển hóa sau 26 giờ thành tiotropi tetraphenylborat. (Hiệu suất chưa tách: 43%).

Các phản ứng được nêu trong các ví dụ trên đây diễn ra hầu như không tạo thành sản phẩm phụ. Nếu nguyên liệu ban đầu trong các phản ứng xảy ra không hoàn toàn thì N-methylscopini bromua tách được ở bước thứ nhất của quy trình xử lý có thể được đưa trở lại phản ứng trong Ví dụ 1, nhờ đó làm tăng đáng kể hiệu suất tổng trong phạm vi của quy trình điều chế.

Yêu cầu bảo hộ

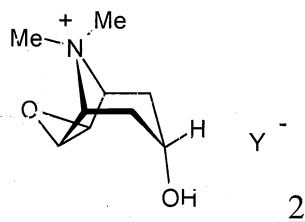
1. Quy trình điều chế muối tiotropi có công thức 1:



trong đó:

X^- có thể là anion có điện tích -1, được chọn trong số clorua, bromua, iodua, metansulphonat, p-toluensulphonat và triflometansulphonat, tốt hơn là clorua, bromua hoặc metansulphonat,

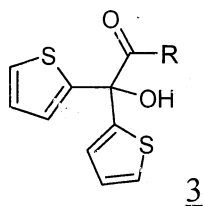
khác biệt ở chỗ, hợp chất ban đầu có công thức 2:



trong đó:

Y^- có thể là anion có điện tích -1 được chọn trong số hexaflophosphat, tetrafloborat, tetraphenylborat và sacarinat,

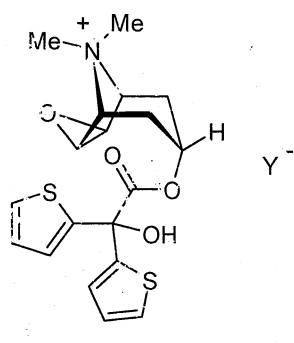
được cho phản ứng trong một bước với hợp chất ban đầu có công thức 3:



trong đó:

R là nhóm được chọn trong số metoxy, etoxy, propoxy, isopropoxy, isopropenyloxy, butoxy, O-N-succinimit, O-N-phthalimit, phenyloxy, nitrophenyloxy, flophenyloxy, pentaflorophenyloxy, vinyloxy và 2-alyloxy,

trong dung môi được chọn từ nhóm bao gồm axeton, pyridin, axetonitril, và metyletylketon cùng với việc bổ sung chất xúc tác được chọn trong số zeolit, alkoxit, lipaza và amin bậc bốn để thu được hợp chất trung gian có công thức 4:



trong đó nhóm Y^- có ý nghĩa như nêu trên, và không được tách ra,

hợp chất trung gian có công thức 4 nêu trên được chuyển hóa thành hợp chất có công thức 1 bằng phản ứng với muối cat^+X^- , trong đó cat^+ là cation được chọn trong số Li^+ , Na^+ , K^+ , Mg^{2+} , Ca^{2+} , và các cation hữu cơ có nguyên tử N bậc bốn và X^- có ý nghĩa như nêu trên.

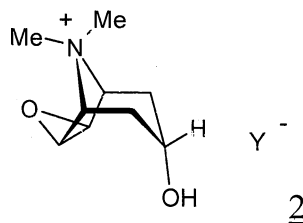
2. Quy trình theo điểm 1, trong đó phản ứng được tiến hành với hợp chất ban đầu có công thức 2 trong đó:

Y^- có thể là anion có điện tích -1 được chọn trong số hexaflorophosphat, tetrafloroborat, và tetraphenylborat.

3. Quy trình theo điểm 1 hoặc 2, khác biệt ở chỗ, phản ứng cuối cùng của hợp chất trung gian có công thức 4 để thu được hợp chất có công thức 1 được tiến hành với sự hỗ trợ của muối $catX$, trong đó cat^+ được chọn trong số Li^+ , Na^+ ,

K^+ , Mg^{2+} , Ca^{2+} , các cation hữu cơ có nguyên tử N bậc bốn và trong đó X^- có ý nghĩa như nêu trên.

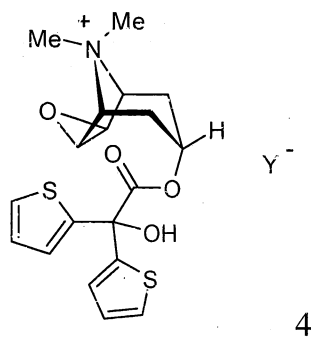
4. Hợp chất ban đầu có công thức 2:



trong đó:

Y^- là anion ưa chất béo có điện tích -1, tốt hơn nếu anion được chọn trong số hexaflophosphat, tetraflorolat, tetraphenylborat và sacarinat.

5. Hợp chất có công thức 4:



trong đó:

Y^- là anion ưa chất béo có điện tích -1, tốt hơn nếu anion này được chọn trong số hexaflophosphat, tetraflorolat, tetraphenylborat và sacarinat.