



УКРАЇНА

(19) UA (11) 94914 (13) C2

(51) МПК (2011.01)

C07D 451/10 (2006.01)

C07D 451/06 (2006.01)

A61K 31/46 (2006.01)

A61P 11/00

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ  
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІОПИС  
ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

## (54) СПОСІБ ОДЕРЖАННЯ СОЛЕЙ ТІОТРОПІУ

1

(21) а200802325

(22) 24.07.2006

(24) 25.06.2011

(86) РСТ/ЕР2006/064559, 24.07.2006

(31) 10 2005 035 112.3

(32) 27.07.2005

(33) DE

(46) 25.06.2011, Бюл.№ 12, 2011 р.

(72) БРАНДЕНБУРГ ЙОРГ, DE, ПФРЕНГЛЕ ВАЛЬ-  
ДЕМАР, DE(73) БЬОРИНГЕР ИНГЕЛЬХАЙМ ФАРМА ГМБХ &  
КО. КГ, DE

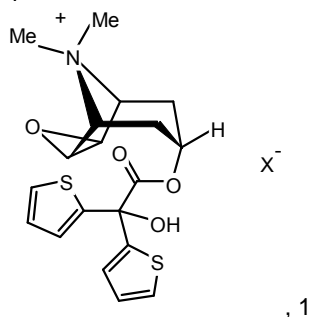
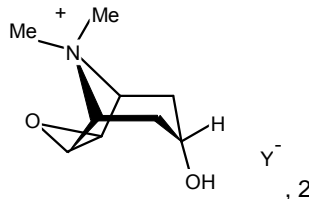
(56) WO, 03057694, A, 17.07.2003

WO, 2005042526, A, 12.05.2005

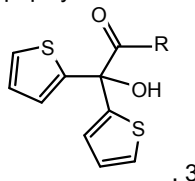
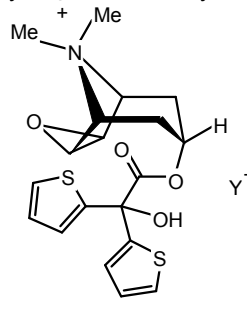
US, 2005096641, A1, 05.05.2005

EP, 1504756, A, 09.02.2005

WO, 02096423, A2, 05.12.2002

(57) 1. Спосіб одержання солей тіотропію формули  
1у якій  $X^-$  може позначати однозарядний аніон, який  
**відрізняється** тим, що сполука формули 2у якій  $Y^-$  може означати відмінний від аніону  $X^-$   
однозарядний ліпофільний аніон, вибраний з гру-  
пи, що включає гексафторофосфат, тетрафторо-  
борат, тетрафенілборат і сахаринат, особливо

2

переважно з групи, що включає гексафторофос-  
фат і тетрафенілборат,  
в одну стадію в неполярному або слабополярному  
розчиннику при додаванні каталізатора, вибраного  
із групи, що включає цеоліти, алкоголяти, ліпази і  
третинні аміни, піддають взаємодії зі сполукою  
формули 3у якій R є залишком, вибраним з групи, що вклю-  
чає метоксигрупу, етоксигрупу, пропоксигрупу,  
ізопропоксигрупу, ізопропенілоксигрупу, бутоксиг-  
рупу, O-N-сукцинімід, O-N-фталімід, фенілоксигру-  
пу, нітрофенілоксигрупу, фторофенілоксигрупу,  
пентафторофенілоксигрупу, вінілоксигрупу, 2-  
алілоксигрупу, -S-метил, -S-етил і -S-феніл, з  
утворенням сполуки формули 4у якій  $Y^-$  може мати вказані вище значення, і потім  
сполуку формули 4 без її виділення переводять  
взаємодією з сіллю  $Kat^+X^-$ , де  $Kat^+$  позначає катіон,  
вибраний з групи, що включає  $Li^+$ ,  $Na^+$ ,  $K^+$ ,  $Mg^{2+}$ ,  
 $Ca^{2+}$  і органічні катіони з четвертинним N, такі як  
N,N-діалкілімідазолій, тетраалкіламоній, а  $X^-$  може  
мати вказані вище значення, в сполуку формули 1.  
2. Спосіб за п. 1, який **відрізняється** тим, що  
отримують сполуку формули 1, в якій  $X^-$  може  
означати однозарядний аніон, вибраний з групи,  
що включає хлорид, бромід, йодид, метансульфо-

(13) C2

(11) 94914

(19) UA

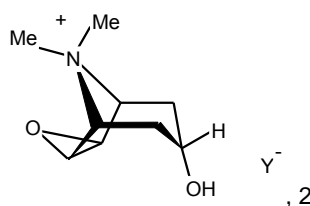
нат, п-толуолсульфонат і трифторометансульфонат, переважно з групи, що включає хлорид, бромід і метансульфонат, особливо переважно означає бромід.

3. Спосіб за п. 1 або 2, який **відрізняється** тим, що проводять взаємодію зі сполукою формули 3, в якій R може бути залишком, вибраним з групи, що включає метоксигрупу, етоксигрупу, пропоксигрупу, ізопроксигрупу, ізопропенілоксигрупу, бутоксигрупу, О-Н-сукцинімід, О-Н-фталімід, фенілоксигрупу, нітрофенілоксигрупу, фторфенілоксигрупу, пентафторфенілоксигрупу, вінілоксигрупу і 2-алілоксигрупу.

4. Спосіб за пп. 2, 3, який **відрізняється** тим, що проводять взаємодію зі сполукою формули 2, в якій Y<sup>-</sup> може означати однозарядний аніон, вибраний з групи, що включає гексафторофосфат, тетрафтороборат, тетрафенілборат і сахаринат.

5. Спосіб за одним з пп. 2-4, який **відрізняється** тим, що завершальне перетворення сполуки формули 4 в сполуку формули 1 проводять за допомогою солі Kat<sup>+</sup>X<sup>-</sup>, де Kat<sup>+</sup> вибраний з групи, що включає Li<sup>+</sup>, Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>, Mg<sup>2+</sup>, Ca<sup>2+</sup> і органічні катіони з четвертинним N, такі як N,N-діалкілімідазолій, тетраалкіламоній, а X<sup>-</sup> - може мати вказані вище значення.

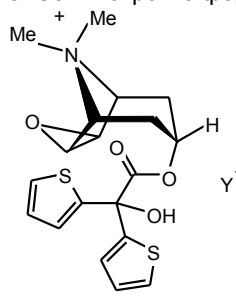
6. Солі скопіну формули 2



у якій Y<sup>-</sup> означає однозарядний ліпофільний аніон, вибраний з групи, що включає гексафторофосфат, тетрафтороборат, тетрафенілборат і сахаринат.

7. Застосування солей скопіну формули 2 за п. 6 як вихідних сполук для одержання сполук формули 1.

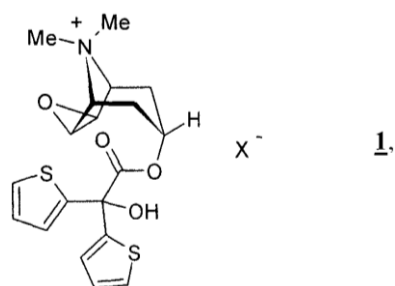
8. Солі тіотропію формули 4



у якій Y<sup>-</sup> означає однозарядний ліпофільний аніон, вибраний з групи, що включає гексафторофосфат, тетрафтороборат, тетрафенілборат і сахаринат.

9. Застосування солей тіотропію формули 4 за п. 8 як вихідних сполук для одержання сполук формули 1.

Дійсний винахід відноситься до нового способу одержання солей тіотропію загальної формули 1



у якій X<sup>-</sup> може мати вказані у формулі винаходу і в подальшому описі значення.

Передумови створення винаходу

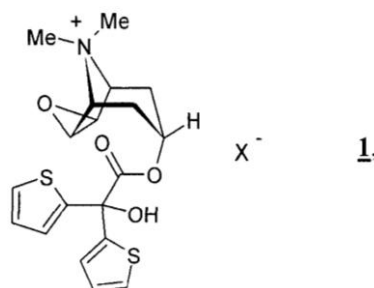
Антихолінергічні засоби можуть ефективно використовуватися при терапії багатьох захворювань. Особливо при цьому слід зазначити можливість їх застосування, наприклад, для терапії астми або хронічного обструктивного захворювання легень (ХОЗЛ). Для лікування цих захворювань пропонуються, наприклад, описані в публікації WO 02/03289 антихолінергічні засоби з скопіновим, тропеноловим або ж тропіновим скелетом. Окрім цього з рівня техніки відома можливість застосування перш за все тіотропійброміду як високоефективного антихолінергічного засобу. Тіотропійбромід відомий, наприклад, з EP 418716 A1.

Разом з описаними у вищезазваному рівні техніки способами синтезу скопінових ефірів можна назвати перш за все спосіб одержання ефірів скопіну, запропонований в публікації WO 03/057694.

В основу дійсного винаходу було покладено завдання розробити вдосконалений технічний спосіб синтезу сполук загальної формули 1, який дозволяв би отримувати їх простішим та ефективнішим в порівнянні з рівнем техніки шляхом.

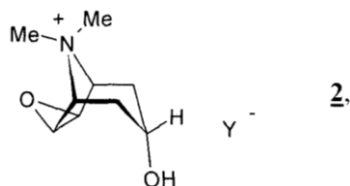
Докладний опис винаходу

У дійсному винаході пропонується спосіб одержання солей тіотропію формули 1

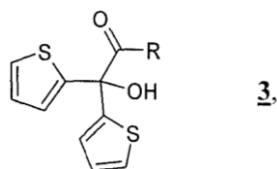


у якій X<sup>-</sup> може позначати однозарядний аніон, переважно аніон, вибраний групи, що включає хлорид, бромід, йодид, сульфат, фосфат, метансульфонат, нітрат, малеат, ацетат, цитрат, фумарат, тартрат, оксалат, сукцинат, бензоат, п-

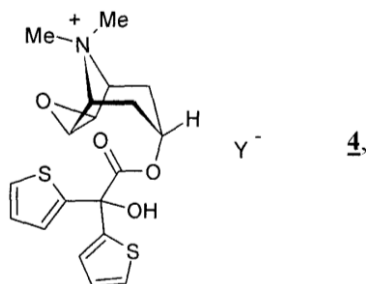
толуолсульфонат і трифторометансульфонат, що відрізняється тим, що сполука формули 2



у якій  $Y^-$  може позначати однозарядний ліпофільний аніон, переважно аніон, вибраний з групи, що включає гексафторофосфат, тетрафтороборат, тетрафенілборат і сахаринат, особливо переважно з групи, що включає гексафторофосфат і тетрафенілборат, в одну стадію піддають в прийнятному розчиннику при додаванні прийнятної основи взаємодії зі сполукою формули 3



у якій R є залишком, вибраним з групи, що включає метоксигрупу, етоксигрупу, пропоксигрупу, ізопроксигрупу, ізопропенілоксигрупу, бутоксигрупу, O-N-сукцинімід, O-N-фталімід, фенілоксигрупу, нітрофенілоксигрупу, фторофенілоксигрупу, пентафторофенілоксигрупу, вінілоксигрупу, 2-алілоксигрупу, -S-метил, -S-етил і -S-феніл, з утворенням сполуки формули 4



у якій  $Y^-$  може мати вказані вище значення, і потім сполуку формули 4 без її виділення переводять взаємодією з сіллю  $Kat^+X^-$ , де  $Kat^+$  позначає катіон, вибраний з групи, що включає  $Li^+$ ,  $Na^+$ ,  $K^+$ ,  $Mg^{2+}$ ,  $Ca^{2+}$  і органічні катіони з четвертинним N (наприклад, N,N-діалкілімідазолій, тетраалкіламоній). а X може мати вказані вище значення, в сполуку формули 1.

У переважному варіанті пропонується у винаході способом отримують солі тіотропію формули 1, в якій  $X^-$  може позначати однозарядний аніон, вибраний з групи, що включає хлорид, бромід, йодид, метансульфонат, п-толуолсульфонат і трифторометансульфонат, переважно з групи, що включає хлорид, бромід, йодид, метансульфонат і трифторометансульфонат, особливо переважно з групи, що включає хлорид, бромід і метансульфонат, найпереважніше позначає бромід.

В одному з особливо переважних варіантів здійснення винаходу пропонується в ньому спосіб відрізняється тим, що взаємодію проводять зі сполукою формули 3, в якій R є залишком, вибраним з групи, що включає метоксигрупу, етоксигрупу, пропоксигрупу, ізопроксигрупу, ізопропенілоксигрупу, бутоксигрупу, O-N-сукцинімід, O-N-фталімід, фенілоксигрупу, нітрофенілоксигрупу, фторофенілоксигрупу, пентафторофенілоксигрупу, вінілоксигрупу і 2-алілоксигрупу.

В іншому особливо переважному варіанті здійснення винаходу пропонується в ньому спосіб відрізняється тим, що взаємодію проводять зі сполукою формули 3, в якій R є залишком, вибраним з групи, що включає метоксигрупу, етоксигрупу, пропоксигрупу, ізопроксигрупу, ізопропенілоксигрупу, бутоксигрупу, O-N-сукцинімід, O-N-фталімід, вінілоксигрупу і 2-алілоксигрупу, переважно з групи, що включає метоксигрупу, етоксигрупу, пропоксигрупу і бутоксигрупу, найпереважніше з групи, що включає метоксигрупу і етоксигрупу.

У ще одному особливо переважному варіанті здійснення винаходу пропонується в ньому спосіб відрізняється тим, що взаємодію проводять зі сполукою формули 2, в якій  $Y^-$  позначає однозарядний аніон, вибраний з групи, що включає гексафторофосфат, тетрафтороборат і тетрафенілборат, переважно позначає гексафторофосфат.

В іншому особливо переважному варіанті здійснення винаходу пропонується в ньому спосіб відрізняється тим, що завершальне перетворення сполуки формули 4 в сполуку формули 1 проводять за допомогою солі  $Kat^+X^-$ , де  $Kat^+$  вибраний з групи, що включає  $Li^+$ ,  $Na^+$ ,  $K^+$ ,  $Mg^{2+}$ ,  $Ca^{2+}$  і органічні катіони з четвертинним N (наприклад, N,N-діалкілімідазолій, тетраалкіламоній), а  $X^-$  може мати вказані вище значення.

Під алкільними групами і алкільними групами, що є фрагментом інших залишків, маються на увазі розгалужені і нерозгалужені алкільні групи з 1-4 атомами вуглецю. Як приклад таких груп можна назвати метил, етил, пропіл і бутіл. Якщо не вказане інше, то у вказані вище поняття "пропіл" і "бутіл" включені також всі можливі ізомерні форми кожного з таких залишків. Так, наприклад, в поняття "пропіл" включені обидва його ізомерних залишки - н-пропіл та ізопропіл, а в поняття "бутіл" включені н-бутіл, ізобутіл, втор-бутіл і трет-бутіл.

Під алкоксигрупами або алкілоксигрупами маються на увазі розгалужені і нерозгалужені алкільні групи з 1-4 атомами вуглецю, приєднані через атом кисню. Як приклад таких груп можна назвати метоксигрупу, етоксигрупу, пропоксигрупу і бутоксигрупу. Якщо не вказане інше, то у вказані вище поняття включені також всі можливі ізомерні форми кожного з таких залишків.

Під поняттями "фенілметил" і "феніл- $NO_2$ " маються на увазі фенільні кільця, заміщені метилом, відповідно групою  $NO_2$ . У такі поняття включені також всі можливі ізомери (орто-, мета- або пара-), при цьому особливе значення надається заміщенню в пара- або мета-пояженню.

Під циклоалкільними групами маються на увазі циклоалкільні залишки з 3-6 атомами вуглецю,

наприклад, циклопропіл, циклобутил, циклопентил або циклогексил.

Під ліпофільними аніонами згідно винаходу маються на увазі такі аніони, розчинність натрієвих або калієвих солей яких в полярних органічних розчинниках, таких як метанол або ацетон, перевищує 1 мас. %.

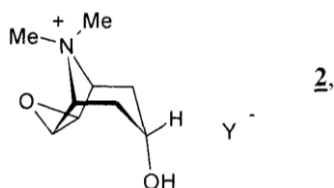
Пропонований у винаході спосіб відрізняється перш за все можливістю його здійснення у відносно неполярних розчинниках завдяки хорошій розчинності в них початкових сполук формули 2 і проміжних сполук формули 4. Подібна можливість дозволяє проводити реакції в досить м'яких умовах, завдяки чому, на відміну від проведення реакцій у високополярних апротонних розчинниках, з урахуванням чутливості солей тіотропію до реакційних умов, вдається зменшити число побічних реакцій і, тим самим, підвищити вихід продукту. Взаємодію сполук формули 2 зі сполуками формули 3 доцільно проводити в апротонному органічному розчиннику, переважно в слабополярному органічному розчиннику. В якості таких розчинників згідно винаходу особливо переважно використовувати ацетон, піридин, ацетонітрил і метилетиленкетон, найбільш переважні з яких ацетон, ацетонітрил і піридин. Вказану взаємодію особливо переважно проводити в розчиннику, вибраному з групи, що включає ацетон і ацетонітрил, а найпереважніше згідно винаходу - в ацетоні.

За певних умов може виявитися доцільним активувати взаємодію сполуки формули 2 зі сполукою формули 3 додаванням каталізатору. Особливо м'які умови активування дозволяють згідно винаходу забезпечити каталізатори, вибрані з групи, що включає цеоліти, ліпази, третинні аміни, такі, наприклад, як N,N-діалкіламінопіридин, 1,4-діазабіцикло[2.2.2]октан (ДАБЦО) і діізопропілетиламін, і алкоголяти, при цьому найпереважніше використовувати згідно винаходу цеоліти, перш за все цеоліти і трет-бутилат калію. До особливо переважних цеолітів відносяться молекулярні сита, вибрані з групи молекулярних сит з основним характером, що включає натрій-або калійвмісні алюмосилікати, переважно молекулярні сита сумарної формули  $\text{Na}_{12}[(\text{AlO}_2)_{12}(\text{SiO}_2)_{12}] \cdot \text{H}_2\text{O}$ , а найпереважніше згідно винаходу використовувати молекулярні сита з розміром пор 4 ангстрема (4 Å).

Взаємодія сполуки формули 2 зі сполукою формули 3 з утворенням сполуки формули 4 можна залежно від типу використовуваного каталізатору проводити при підвищеній температурі. Переважно проводити цю взаємодію при температурі 30°C, особливо переважно при температурі в межах від 0 до 30°C.

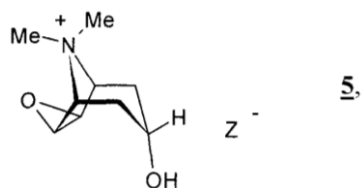
Сполуки формули 3 можна отримувати за методами, відомими з рівня техніки. В цьому відношенні можна послатися, наприклад, на публікацію WO 03/057694, яка в цій частині в повному об'ємі включена в дійсний опис як посилання.

Сполуки формули 2 відіграють центральну роль при одержанні солей тіотропію пропонованим у винаході способом. Відповідно до цього ще одним об'єктом дійсного винаходу є також самі ці сполуки формули 2



у якій  $\text{Y}^-$  позначає однозарядний ліпофільний аніон, переважно аніон, вибраний з групи, що включає гексафторофосфат, тетрафтороборат, тетрафенілборат і сахаринат, особливо переважно з групи, що включає гексафторофосфат і тетрафенілборат.

Сполуки формули 2 можна отримувати наступним шляхом. З цією метою в переважному варіанті відповідну сіль скопіну формули 5



у якій Z позначає відмінний від аніону  $\text{Y}^-$  однозарядний аніон, розчиняють в прийнятному розчиннику, переважно в полярному розчиннику, особливо переважно в розчиннику, вибраному з групи, що включає воду, метанол, етанол, пропанол та ізопропанол. Переважними згідно винаходу розчинниками є при цьому вода і метанол, а найпереважніше згідно винаходу використовувати воду.

Для одержання сполуки формули 2 особливо переважно використовувати як вихідні такі сполуки формули 5, в яких  $\text{Z}^-$  позначає однозарядний аніон, переважно аніон, вибраний з групи, що включає хлорид, бромід, йодид, сульфат, фосфат, метансульфонат, нітрат, малеат, ацетат, цитрат, фумараг, тартрат, оксалат, сукцинат, бензоат і п-толуолсульфонат.

Для одержання сполуки формули 2 переважно далі використовувати як вихідні такі сполуки формули 5, в яких  $\text{Z}^-$  позначає однозарядний аніон, вибраний з групи, що включає хлорид, бромід, п-толуолсульфонат і метансульфонат, переважно позначає бромід.

Отриманий таким шляхом розчин змішують з сіллю  $\text{Kat}^+\text{Y}^-$ . У цій формулі Y позначає один з вказаних вище аніонів, а  $\text{Kat}^+$  позначає катіон, переважно вибраний з групи, що включає протони ( $\text{H}^+$ ), катіони лужних і лужноземельних металів і амоній, переважно протони і катіони лужних металів, особливо переважно  $\text{Li}^+$ ,  $\text{Na}^+$  і  $\text{K}^+$ -іони. На моль використуваної сполуки формули 5 сіль  $\text{Kat}^+\text{Y}^-$  переважно використовувати згідно винаходу в кількості 1 моля, переважніше в кількості від 1 до 1,5 моля, а за певних умов в кількості від 2 до 5 моля. Очевидно, що сіль  $\text{Kat}^+\text{Y}^-$  можна використовувати і в менших кількостях, що, проте, може привести лише до часткового перетворення сполуки формули 5.

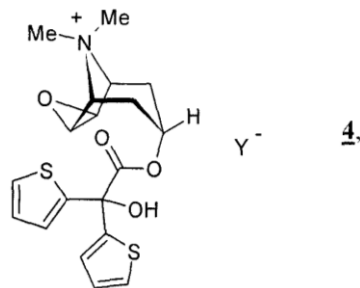
Отриманий розчин перемішують до повного завершення реакції. При цьому можна працювати

при кімнатній температурі (біля 23°C) або ж при необхідності при злегка підвищеній температурі в інтервалі від 25 до 50°C. Після закінчення додавання, а частково також вже в процесі додавання вказаної солі сполуки формули 2 викристалізуються з розчину. При необхідності отримані продукти можна очищати шляхом перекристалізації з одного з вказаних вище розчинників. Отримані кристали відокремлюють і сушать у вакуумі.

Об'єктом дійсного винаходу є далі застосування сполук формули 2 як вихідних сполук для одержання сполук формули 1. Об'єктом дійсного винаходу є також застосування сполук формули 2 як вихідних сполук для одержання сполук формули 4. Об'єктом дійсного винаходу є, крім того, застосування сполук формули 5 як вихідних сполук для одержання сполук формули 2. Об'єктом дійсного винаходу є окрім цього застосування сполук формули 5 як вихідних сполук для одержання сполук формули 4.

Ще одним об'єктом дійсного винаходу є спосіб одержання сполук формули 1, що відрізняється тим, що для одержання сполук формули 1 як вихідну використовують сполуку формули 2. Об'єктом дійсного винаходу є також спосіб одержання сполук формули 4, що відрізняється тим, що для одержання сполук формули 4 як вихідну використовують сполуку формули 2. Наступним об'єктом дійсного винаходу є спосіб одержання сполук формули 2, що відрізняється тим, що для одержання сполук формули 2 як вихідну використовують сполуку формули 5. Об'єктом дійсного винаходу є також спосіб одержання сполук формули 4, що відрізняється тим, що для одержання сполук формули 4 як вихідну використовують сполуку формули 5.

Сполуки формули 4 відіграють центральну роль при одержанні солей тіотропію пропонованим у винаході способом. Відповідно до цього ще одним об'єктом дійсного винаходу є самі ці сполуки формули 4



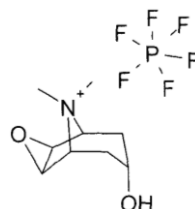
у якій група  $Y^-$  може мати вказані вище значення. Ще одним об'єктом дійсного винаходу є застосування сполук формули 4 як вихідних для одержання сполук формули 1. Об'єктом дійсного винаходу є також спосіб одержання сполук формули 1, що відрізняється тим, що для одержання сполук формули 1 як вихідну використовують сполуку формули 4.

При одержанні сполук формули 1 пропонованим у винаході способом сполуки формули 4 отримують, як описано вище, у вигляді проміжних продуктів. При цьому в одному з переважних варі-

антів здійснення винаходу при проведенні пропонованого в ньому способу одержання сполук формули 1 сполуку формули 4 не виділяють.

Нижче пропонований у винаході спосіб синтезу солей тіотропію проілюстрований на прикладах. При цьому, проте, об'єм винаходу не обмежений представленими в цих прикладах можливими варіантами його здійснення.

Приклад 1: N-метилскопінійгексафторофосфат



N-метилскопінійбромід розчиняють у воді і змішують з еквімолярною або надлишковою кількістю водорозчинного гексафторофосфату (натрієвою або калієвою сіллю). (При використанні гексафторофосфорної кислоти також відбувається осадження). N-метилскопінійгексафторофосфат випадає в осад, відповідно викристалізовується у вигляді нерозчинного у воді продукту білого кольору, який відокремлюють, при необхідності промивають метанолом і потім сушать в сушильній шафі при температурі порядку 40°C.

$t_{пл}$ : 265-267°C (розплавлення зі зміною забарвлення).

H-ЯМР в ацетонітрилі- $d_3$ ,  $\delta$  (част./млн): 1,9 (dd, 2H), 2,55 (dd, 2H), 2,9 (s, 3H), 3,29 (s, 3H), 3,95 (dd, 4H), 3,85 (s, 1H).

Приклад 2: Тіотропійбромід

1,6 г (5 ммоль) метилскопінійгексафторофосфату (приклад 1) і 2,0 г (7,8 ммоль) метилового ефіру дитієнілгліколевої кислоти протягом 50-70 год. кип'ятять зі зворотним холодильником в 50 мл ацетону у присутності 10 г молекулярного сита 4 Å. Потім реакційну суміш фільтрують і фільтра і змішують з розчином 0,3 г LiBr в 10 мл ацетону. Викристалізований N-метилскопінійбромід, що ще не прореагував, відокремлюють шляхом фільтрації. Після додавання ще 0,6 г LiBr (розчиненого в ацетоні) тіотропійбромід випадає в осад з виходом після відділення, що складає 30% (у перерахунку на використану кількість сполуки з прикладу 1).

Приклад 3: Тіотропійгексафторофосфат

Тіотропійгексафторофосфат при проведенні реакцій відповідно до прикладу 2 не виділяють, а безпосередньо перетворюють далі на тіотропійбромід. Для визначення відповідних характеристик тіотропійгексафторофосфату його спеціально отримували з цієї метою і виділяли. При цьому були отримані вказані нижче дані, що характеризують цю сполуку:

$t_{пл}$ : 233-236°C (розплавлення зі зміною забарвлення);

H-ЯМР в ацетоні- $d_6$ ,  $\delta$  (част./млн): 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), 7,027,22 (m, 2H), 7,46 (m, 2H);

Р-ЯМР в ацетоні- $d_6$ ,  $\delta$  (част./млн): -143,04, гептет, J=4,37.

#### Приклад 4: Тіотропійбромід

31,5 г (100 ммоль) метилскопінійгексафторофосфату (приклад 1) і 25,4 г (100 ммоль) метилового ефіру дитієнілгліколевої кислоти протягом 24 год. кип'яять зі зворотним холодильником в 400 мл ацетону у присутності 40 г порошкоподібного молекулярного сита 4 Å (продукт фірми Fluka) і ДМАП (4,4-диметиламінопіридин). (Через 3 год. молекулярне сито замінюють на таку ж його кількість.) Потім реакційну суміш фільтрують, промивають 200 мл ацетону і фільтрат поступово окремими порціями змішують з розчином 9,6 г LiBr (110 ммоль) в 110 мл ацетону. Викристалізований N-метилскопінійбромід, що ще не прореагував, відокремлюють шляхом фільтрації (фракціоноване осадження). Кристалічні фракції фільтрують і сушать. Склад фракцій визначають за допомогою тонкошарової хроматографії (ТШХ). Вихід тіотропійброміду після його відділення складає 16,6 г (35% в перерахунку на використану кількість сполуки з прикладу 1). Чистота продукту згідно РХВР (рідинної хроматографії високого розділення) перевищує 99%. Чистота продукту згідно ТШХ: наявність домішок не виявлена.

#### Приклад 5: Тіотропійбромід

1,6 г (5 ммоль) метилскопінійгексафторофосфату (приклад 1) і 1,25 г (5 ммоль) метилового ефіру дитієнілгліколевої кислоти протягом 4 год. перемішують при 0°C в 50 мл ацетону у присутності 2 г порошкоподібного молекулярного сита 4 Å (продукт фірми Fluka) і 6 міліграм трет-бутилату калію. Потім реакційну суміш фільтрують, промивають 20 мл ацетону і фільтрат поступово окремими порціями змішують з розчином 0,7 г LiBr (13 ммоль) в 11 мл ацетону. Викристалізований N-метилскопінійбромід, що ще не прореагував, відокремлюють шляхом фільтрації (фракціоноване осадження). Кристалічні фракції фільтрують і сушать. Склад фракцій визначають за допомогою ТШХ. Фракції, що містять тіотропійбромід, відокремлюють вакуум-фільтрацією, промивають ацетоном, перекристалізовують з води, знов промивають ацетоном і сушать. Таким шляхом тіотропійбромід виділяють в кількості 1,2 г (вихід 48% в перерахунку на використану кількість сполуки з прикладу 1). Чистота продукту згідно РХВР:

99,8%. Чистота продукту згідно ТШХ: наявність домішок не виявлена.

#### Приклад 6: Тіотропійбромід

31,5 г (0,1 моля) метилскопінійгексафторофосфату (приклад 1) і 30,5 г (0,1 моля) метилового ефіру 2,2'-дитієнілгліколевої кислоти розчиняють в 400 мл ацетону і протягом 20-24 год. перемішують при 0°C у присутності 90 г цеоліту 4 Å ( $\text{Na}_{12}\text{Al}_{12}\text{Si}_{12}\text{O}_{48} \cdot n\text{H}_2\text{O}$ ) і 0,2 г (1 ммоль) трет-бутилату калію. Потім реакційну суміш фільтрують і фільтрат змішують з розчином 8,7 г LiBr (0,10 моля) в 100 мл ацетону. Продукт, що викристалізовувався при цьому, відокремлюють шляхом фільтрації, промивають ацетоном і на завершення сушать. Таким шляхом продукт отримують з виходом 41,4 г (87,7%) при ступені перетворення, рівному 90%.

#### Приклад 7: N-метилскопінійтетрафенілборат

20 г (80 ммоль) метилскопінійброміду розчиняють в 500 мл метанолу. Потім додають 27,38 г (80 ммоль) тетрафенілборату натрію, розчиненого в 150 мл метанолу. Суспензію, що утворилася, протягом 10 хв. перемішують при кімнатній температурі і фільтрують. Відокремлені кристали промивають 50 мл метанолу і сушать.

Вихід: 39,1 г (91,73%).

$t_{\text{пл}}$ : 261°C.

#### Приклад 8: Тіотропійтетрафенілборат

0,245 г (0,5 ммоль) метилскопінійтетрафенілборату (приклад 7) і 0,154 г (0,6 ммоль) метилового ефіру 2,2'-дитієнілгліколевої кислоти розчиняють в 25 мл ацетону і протягом 20-30 год. перемішують при 0°C у присутності 1,0 г цеоліту 4 Å ( $\text{Na}_{12}\text{Al}_{12}\text{Si}_{12}\text{O}_{48} \cdot n\text{H}_2\text{O}$ ) і 5 міліграм трет-бутилату калію. За даними РХВР-аналізу 79% метилового ефіру 2,2'-дитієнілгліколевої кислоти, що прореагував, після закінчення 26 год. перетворюється на тіотропійтетрафенілборат (вихід невиділеного продукту: 43%).

Описані вище в прикладах реакції протікають практично без утворення яких-небудь побічних продуктів. Якщо при проведенні певних реакцій не відбувається повного хімічного перетворення вихідних матеріалів, то виділений на першій стадії переробки N-метилскопінійбромід можна повертати в реакцію, описану в прикладі 1, що дозволяє істотно підвищити загальний вихід продукту, що отримується в ході одного процесу його синтезу.