



[11] رقم البراءة : ١٩٦٢  
[45] تاريخ المنح : ١٤٢٩/٠٢/٣٠ هـ  
الموافق : ٢٠٠٨/٠٣/٠٨ م

[19] المملكة العربية السعودية SA  
مدينة الملك عبدالعزيز للعلوم والتقنية

## [12] براءة اختراع

<p>[56] المراجع:</p> <p>Bremner, "Alkaloids as Starting Materials, etc" ACGC Chem. Res. Communications, 11, 2000, pp 20-28.* . Nicholas S. Aberle et al; Parallel Modification of Tropane Alkaloids, Tetrahedron Letters 42, (2001) pp 1975-1977. John S. Bremer, et al: A Meisenheimer Rearrangement Approach to Bridgehead Hydroxylated Tropane Alkaloid Derivatives, Tetrahedron Letters vol. 37, No. 1, pp 97-100, 1996. Chemical Abstract 88:191188--CAPLUS, J. Am. Chem. Soc. 1978, 100, 6. John R. Malpass, et al; Synthesis of Epitaitidine Homologues: Homoepibatidine and Bis-Homoepibatidine, Tetrahedron Letters, vol. 37, No. 22 pp 3911-3914, 1996.</p> <p>اسم الفاحص: محمد بن سعد اليحيى</p>	<p>[72] اسم المخترع: د.رينر سوبوتا، ارمين راب</p> <p>[73] مالك البراءة : بوهرنجر انجلهايم فارما جي ام بي اتش اند كو.كيه جي عنوانه: ١٧٣ بنجرشتراسه، انجلهايم ٥٥٢١٦، المانيا</p> <p>[74] الوكيل: سعود محمد الشواف</p> <p>[21] رقم الطلب: ٠٢٢٣٠١٩٤</p> <p>[22] تاريخ الإيداع : ١٤٢٣/٠٤/٢٩ هـ الموافق : ٢٠٠٢/٠٧/١٠ م</p> <p>[51] التصنيف الدولي<sup>٨</sup> : Int. Cl.<sup>8</sup>:C07D 451/06</p>
---	--

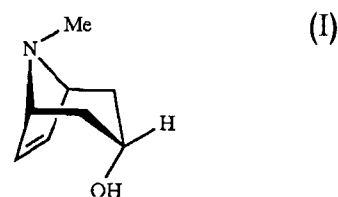
حيث يمثل R ألكيل-C1-C4-alkyl أو C1-C4-alkylene-phenyl فنييل،  
يحمل كل منها اختياريًا بدائل من هيدروكسي hydroxy أو ألكوكسي-C1-C4-alkoxy،  
أو ملح ناتج من إضافة حمض أو هيدرات hydrate،  
منه، باستخدام زنك zinc في مذيب ملائم في وجود  
ملح فلزي منشط activating metal salt؛ و(ب)  
تصبين المنتج الناتج في الخطوة (أ) باستخدام قاعدة base  
ملائمة للحصول على تروبينول tropenol بالصيغة (I) أو ملحه الناتج من إضافة حمض .

١٦ عنصر حماية

[54] اسم الاختراع: عملية لصناعة التروبينول tropenol

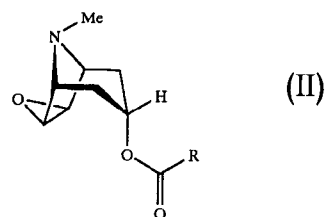
[57] الملخص: يتعلق الاختراع الراهن بطريقة لتحضير

تروبينول (I) tropenol



أو ملح ناتج من إضافة حمض acid addition salt منه، و تضمن العملية:

(أ) اختزال إستر سكوبين scopine ester بالصيغة (II)



## عملية لصناعة التروبينول tropenol

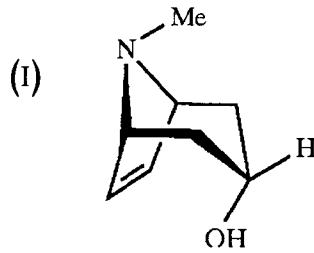
### الوصف الكامل

#### خلفية الاختراع

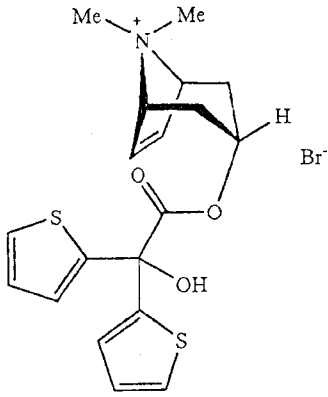
يتعلق الاختراع الراهن بطريقة إنتاج، ملائمة بصفة خاصة للاستخدام على نطاق صناعي، لإنتاج التروبينول tropenol، وبشكل اختياري على شكل أملاحه الناتجة من إضافة الحمض acid addition salts.

#### الوصف العام للاختراع

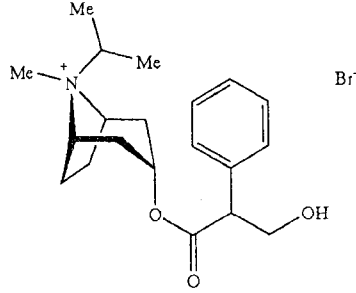
يُعرف مركب التروبينول tiotropium من التقنية السابقة وله البنية الكيميائية التالية:



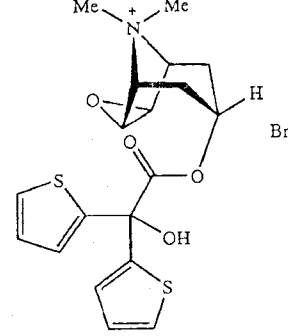
ويمكن استخدام المركب كمركب أولي starting compound لتحضير مركبات مفيدة عقاقيرياً. فعلى سبيل المثال، في هذا السياق، يمكن ذكر مركبات بروميد التيونتروبينوم tiotropium bromide، بروميد الإبراتروبينوم ipratropium bromide أو BEA2108. وتتميز هذه البنيات المفيدة عقاقيرياً بالبنيات الكيميائية التالية:



BEA٢١٠٨



بروميد الابراتروبوم



بروميد التروتروبوم

وبسبب الفعالية المرتفعة للمركبات المذكورة أعلاه، من الضروري توفيرها في أنقى شكل ممكن بواسطة طرق التخليق الفعّالة. وبصفة خاصة يقتضي متطلب النقاوة العالية، الذي ينبغي عادةً أن تحققه المركبات المستخدمة للعلاج، وجود أقل مستوى ممكن من الملوثات contaminants في المركبات الأولية. وعند استخدام مواد تحتوي على نسبة مرتفعة نسبياً من الشوائب impurities على أنها مركبات أولية، تكون تنقية المنتج النهائي غالباً صعبة، لأنه غالباً لا يمكن إزالة أية شوائب تدخل بشكل ابتدائي بسهولة في مراحل لاحقة للتخليق إلا بحدوث خسائر كبيرة في معدل الإنتاج. ويكون هذا صحيحاً بصفة خاصة عندما تختلف بنية المنتجات الثانوية والملوثات الموجودة بشكل قليل عن بنية المنتجات الرئيسية.

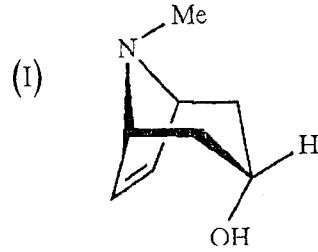
ومقابل هذه الخلفية يتمثل هدف الاختراع الراهن في تزويد طريقة للتخليق تمكن من إنتاج التروبينول tropenol على نطاق صناعي، ويفضل على شكل أحد أملاحه الناتجة عن إضافة حمض، بمعدل إنتاج جيد، وغالباً بشكل نقي بدرجة عالية.

#### الوصف التفصيلي للاختراع

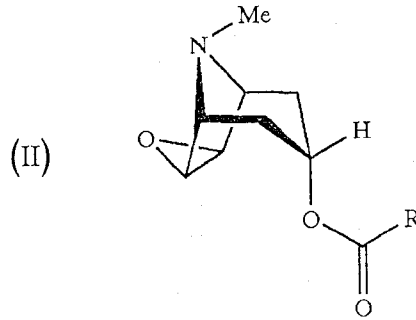
يتحقق الهدف المحدد أعلاه بواسطة الاختراع الموصوف لاحقاً في هذا البيان.

ووفقاً لذلك يتعلق الاختراع الراهن بعملية صناعية لتحضير تروبينول tropenol

بالصيغة (I)



واختيارياً على شكل أملاحه ناتجة عن إضافة حمض، تتميز في أن إسترات السكوبين  
(II) بالصيغة scopine esters



حيث:

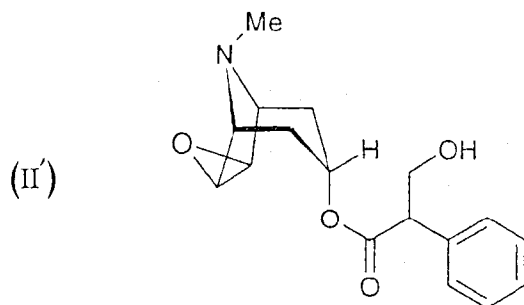
R يشير إلى مجموعة تُختار من ألكيل- $C_1-C_4$  و ألكيلين- $C_1-C_4$ -فنييل- $C_1$ - $C_4$ -alkyl  $C_1-C_4$ ، قد يحمل كل منها اختياريًا بدائل من هيدروكسي hydroxy أو ألكوكسي- $C_1-C_4$ -alkoxy  $C_1-C_4$ ،

بشكل اختياري على شكل أملاحه الناتجة من إضافة حمض وبشكل اختياري على شكل هيدراته hydrate، يتم اختزالها في مذيب ملائم باستخدام زنك zinc في وجود أملاح فلزية منشّطة activating metal salts، ويفضل أملاح الحديد iron أو النحاس copper المنشّطة، ثم تصبّن باستخدام قواعد base ملائمة لتشكيل تروبينول tropenol بالصيغة (I).

ويشير ألكيل- $C_1-C_4$   $C_1-C_4$ -alkyl ضمن نطاق الاختراع الراهن إلى مجموعات ألكيل alkyl متفرعة branched أو غير متفرعة unbranched تحتوي على ما لا يزيد عن ٤ ذرات كربون carbon. ويمكن ذكر على سبيل المثال ميثيل methyl، إيثيل ethyl، عادي (بروبيل n-propyl، أيزو-بروبيل isopropyl، ع-بيوتيل n-butyl، ثن (ثاني)-

بيوتيل sec-butyl، أيزو-بيوتيل isobutyl وثث (ثالثي)-بيوتيل tert-butyl. ويشير  
 ألكيلين-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-فنيل C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkylene-phenyl، لأغراض الاختراع الراهن إلى فنيل phenyl  
 يتصل مع ما لا يزيد عن ٤ ذرات كربون carbon بواسطة جسر ألكيلين alkylene bridge  
 متفرع أو غير متفرع. ويمكن ذكر بنزيل benzyl، فنيل-٢-إثيل phenyl-٢-ethyl،  
 فنيل-١-إثيل phenyl-١-ethyl، فنيل-٣-بروبيل phenyl-٣-propyl، فنيل-٢-بروبيل  
 phenyl-٢-propyl، إلخ، على سبيل المثال. ويمكن أن تحمل كل من مجموعات الألكيل-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-  
 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkyl ومجموعات الألكيلين-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-فنيل C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkylenephenyl، ما لم يُذكر غير  
 ذلك، بدائل من مجموعة هيدروكسي hydroxy و/أو ألكيلوكسي C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkyloxy واحدة أو  
 أكثر.

وبشكل مفضل، يتعلق الاختراع الراهن بعملية لتحضير تروبينول tropenol بالصيغة  
 (I)، وبشكل اختياري على شكل أملاح ناتجة عن إضافة حمض منه، تتميز في أن  
 سكوبولامين بالصيغة (II')



يستخدم بصفته مشتقة السكوبين scopine derivative بالصيغة (II)، وبشكل اختياري على  
 شكل أملاح ناتجة عن إضافة حمض منه وبشكل اختياري على شكل هيدرات hydrates  
 منه.

ووفقاً للاختراع، يمكن استخدام الإجراء التالي لإجراء عملية تحضير التروبينول  
 .tropenol

ويفضل أن يوضع المذيب تحت جو من غاز خامل inert gas، والأفضل تحت نتروجين  
 nitrogen، في وعاء تفاعل ملائم. وتشمل المذيبات الملائمة وفقاً للاختراع كحولات alcohols

تُختار من ميثانول methanol، إيثانول ethanol وأيزوبروبانول isopropanol أو ماء، بينما يفضل وفقاً للاختراع استخدام الماء. ووفقاً للاختراع، يستخدم ما بين ٠,٢٥ و ٥ لتر، ويفضل ما بين ٠,٥ و ٣ لتر، والأكثر تفضيلاً ما بين ٠,٧٥ و ١,٥ لتر من المذيب لكل مول مستخدم من المركب بالصيغة (II). ويضاف الزنك zinc، ويفضل على شكل مسحوق الزنك zinc powder، والأفضل مسحوق زنك zinc بمتوسط حجم جسيمي  $> ٨٠$  ميكرومتر، والأكثر تفضيلاً  $> ٧٠$  ميكرومتر إلى المذيب مع التقليل الشديد. ومن الضروري استخدام ١ مول على الأقل من الزنك zinc لكل مول مستخدم من المركب بالصيغة (II). ووفقاً للاختراع، يفضل استخدام الزنك zinc بكمية زائدة. ويفضل استخدام من ١,٢ إلى ٣,٥ مول، والأفضل من ١,٥ إلى ٣,٠ مول من الزنك zinc لكل مول مستخدم من المركب بالصيغة (II). وفي تجسيد مفضل بصفة خاصة للعملية وفقاً للاختراع، يستخدم من ١,٨ إلى ٢,٥ مول من الزنك zinc لكل مول مستخدم من المركب بالصيغة (II). وبعد إضافة الزنك zinc قد يكون من الضروري تنشيطه. ويمكن إجراء ذلك عن طريق إضافة HI، HBr أو HCl، على سبيل المثال. وبشكل مفضل يستخدم HI بصفته عامل التنشيط activating agent، ويفضل على شكل محاليل مائية، والأكثر تفضيلاً على شكل محاليل مائية مركزة. وقد يكون من الضروري، على سبيل المثال، إضافة من ٠,٠٥-٠,٢٥ مول، ويفضل من ٠,٠٨ إلى ٠,٢ مول من عامل التنشيط لكل مول مستخدم من المركب بالصيغة (II). ومن المفيد بشكل محتمل زيادة درجة حرارة المزيج الأولي قبل إضافة مادة التنشيط المفاعلة activating reagent. ولذلك يفضل تسخين المزيج إلى درجة حرارة تزيد عن ٥٠°م، ويفضل من ٥٥-٩٠°م، ويفضل بصفة خاصة من ٦٠-٨٠°م. ثم تضاف الأملاح الفلزية إلى معلق الزنك zinc في المذيب المستخدم، وينشط بشكل اختياري بواسطة إحدى المواد المفاعلة المذكورة أعلاه. وتشمل أمثلة الأملاح الفلزية التي يمكن استخدامها ضمن نطاق الاختراع الراهن أملاح الحديد iron salt (ويفضل أملاح الحديد (III) Fe(III) salts) أو النحاس copper (ويفضل أملاح النحاس (II) Cu(II) salts)، ويفضل هاليدات halides. ويفضل استخدام FeCl<sub>2</sub> بصفته ملح الحديد iron salt. غير أنه يفضل بصفة خاصة، ضمن نطاق العملية وفقاً للاختراع، استخدام أملاح النحاس (II) Cu(II) salts التي تختار من CuBr<sub>2</sub>، CuI<sub>2</sub>، CuCl<sub>2</sub>

- ومترابك من ثنائي مثيل كبريتيد و  $\text{CuBr}_2$ -dimethylsulfide complex  $\text{CuBr}_2$  بينما يكون  $\text{CuBr}_2$  مهماً بصفة خاصة وفقاً للاختراع. وتضاف مقادير دون المقادير المنضبطة من الملح الفلزي، ويفضل دائماً إضافة من ٠,٠١ إلى  $1 >$  مول من الملح الفلزي لكل مول مستخدم من المركب بالصيغة (II) وفقاً للاختراع. ويفضل استخدام من ٠,٠٥ إلى ٠,٥ مول، والأكثر تفضيلاً من ٠,٠٧٥ إلى ٠,٢ مول من الملح الفلزي لكل مول مستخدم من المركب الأولي (II).  
ويمكن إضافة الملح الفلزي إلى معلق الزنك zinc على شكل سائب أو مذاب. ووفقاً للاختراع، يفضل أن يُذاب الملح الفلزي في أحد المذيبات المذكورة أعلاه ومن ثم يضاف إلى معلق الزنك zinc بشكل مذاب أو معلق. ويفضل بصفة خاصة عند تحضير محلول أو معلق الملح الفلزي استخدام المذيب المستخدم مسبقاً لامتصاص الزنك zinc. ووفقاً للاختراع يستخدم من ٠,٥ إلى ١,٥ لتر ويفضل من ٠,٦ إلى ١,٠ لتر من المذيب لكل مول من الملح الفلزي المستخدم لتحضير محلول أو معلق الملح الفلزي. ومن ثم يضاف هذا المحلول أو المعلق إلى مزيج الزنك zinc الأولي مع التقليب.
- ومن ثم يضاف المركب بالصيغة (II) إلى مزيج الزنك zinc الذي يمكن الحصول عليه بالطريقة الموصوفة مسبقاً في هذا البيان. ويمكن بشكل اختياري إضافته على شكل أملاحه الناتجة عن إضافة حمض. ويفضل أن تُختار هذه الأملاح الناتجة عن إضافة حمض وفقاً للاختراع من المجموعة التي تشتمل على هيدروكلوريد hydrochloride، هيدروبروميد hydrobromide، فوسفات الهيدروجين hydrogen phosphate، كبريتات الهيدروجين hydrogen sulfate، رباعي فلوروبورات tetrafluoroborate وسداسي فلوروفوسفات hexafluorophosphate، حيث يفضل منها الهيدروكلوريدات hydrochlorides أو الهيدروبروميدات hydrobromides بصفة خاصة. وتشمل أية إشارة إلى الأملاح الناتجة عن إضافة حمض للمركب بالصيغة (II) أيضاً إشارة إلى هيدراتها hydrates، إذا وجدت. وعند إضافة الأملاح الناتجة عن إضافة حمض المذكورة أعلاه مباشرة، فإنه يمكن إضافتها إلى مزيج الزنك zinc الأولي على شكل مادة أو بشكل مذاب. وإذا أُضيفت الأملاح الناتجة عن إضافة حمض للمركبات بالصيغة (II) بشكل مذاب، فمن المستحسن إذابتها في أحد المذيبات المذكورة أعلاه. ويفضل أن يحضّر المحلول باستخدام المذيب الذي استخدم مسبقاً لتشكيل

- معلق الزنك zinc. ووفقاً للاختراع يفضل استخدام من ٠,٥ إلى ١,٥ لتر، ويفضل من ٠,٦ إلى ١,٠ لتر من المذيب لكل مول مستخدم من الملح الناتج عن إضافة حمض بالصيغة (II). وبشكل بديل، من الممكن تحويل المركبات بالصيغة (II) على شكل قواعدها الطلقة free bases إلى الأملاح الناتجة عن إضافة حمض المذابة بواسطة الأحماض المقابلة في تركيب اختبار منفصل، بشكل أولي في مذيب ملائم، ومن ثم إضافة هذا المحلول إلى مزيج الزنك zinc الأولي. وفي هذه الحالة يمكن استخدام أحد المذيبات المذكورة أعلاه بصفته المذيب. ويفضل استخدام المذيب الذي استخدم مسبقاً لتحضير معلق الزنك zinc الأولي. ووفقاً للاختراع، يفضل استخدام من ٠,٥ إلى ١,٥ لتر، ويفضل من ٠,٦ إلى ١,٠ لتر من المذيب لكل مول مستخدم من القاعدة الطلقة بالصيغة (II). ومن ثم يمزج المعلق الناتج مع الحمض المقابل اللازم لتشكيل الملح الناتج عن إضافة حمض، أي، الهيدروكلوريد hydrochloride، الهيدروبرومييد hydrobromide، فوسفات الهيدروجين hydrogen phosphate، كبريتات الهيدروجين hydrogen sulfate، رباعي فلوروبورات tetrafluoroborate أو سداسي فلوروفوسفات hexafluorophosphate. ويستخدم ١ مول على الأقل من الحمض المذكور لكل مول مستخدم من القاعدة الطلقة بالصيغة (II). غير أنه، ضمن نطاق العملية وفقاً للاختراع، من الممكن بشكل مؤكد استخدام الحمض بمقدار زائد (أي من ١,١ إلى حوالي ٢ مول لكل مول من القاعدة (II)). ووفقاً للاختراع، يفضل استخدام الهيدروكلوريدات hydrochlorides أو الهيدروبروميديات hydrobromides للمركبات (II). ويمكن إضافة حمض الهيدروكلوريك hydrochloric acid على شكل محلول مائي أو في صورة غاز، ويفضل على شكل محلول مائي. ويفضل أن يضاف حمض الهيدروكلوريك hydrochloric acid المركّز (تركيزه ٣٦%) مذاباً في ماء. وإذا استخدم حمض الهيدروبروميك hydrobromic acid، كما هو مفضل بصفة خاصة وفقاً للاختراع، فإنه يمكن إضافته كذلك على شكل محلول مائي أو في صورة غاز، ويفضل على شكل محلول مائي. ويفضل أن يضاف حمض الهيدروبروميك hydrobromic acid المركّز (تركيزه ٦٢%) مذاباً في الماء. وبإضافة أحد الأحماض المذكورة أعلاه لمعلق القاعدة الطلقة بالصيغة (II) في المذيب المذكور تضبط درجة الحموضة من ٣,٥ إلى ٥,٥ ويفضل من ٤,٥ إلى ٥.



ومن ثم يضاف محلول الأملاح الناتجة عن إضافة حمض بالصيغة (II) الموصوف أعلاه والذي يمكن الحصول عليه بشكل اختياري بواسطة طرق مختلفة إلى معلق الزنك zinc الأولي. غير أنه قد يكون من الضروري كذلك إضافته عند درجة حرارة مرتفعة مثلاً. ومن المستحسن بصفة خاصة استخدام درجة حرارة مرتفعة إذا سخن المزيج مسبقاً قبل إضافة المادة المنشطة الفعالة activating reagent. وإذا حدثت الإضافة عند درجة حرارة مرتفعة، تكون درجات حرارة أعلى من ٥٠°م، ويفضل تتراوح من ٥٥-٩٠°م، والأكثر تفضيلاً من ٦٠-٨٠°م مناسبة وفقاً للاختراع.

وبعد انتهاء الإضافة، يقلب مزيج التفاعل عند درجة حرارة في المدى من ٥٠ إلى ١٠٠°م، ويفضل من ٦٠ إلى ٩٥°م، والأكثر تفضيلاً عند حوالي ٧٠ إلى ٨٥°م. واعتماداً على اختيار المذيب، قد تكون درجة الحرارة القصوى المذكورة في أمداء درجات الحرارة أعلاه أقل بشكل طبيعي إذا كانت درجة غليان المذيب المستخدم أقل من درجة الحرارة القصوى المحددة. ويستمر التقليب عند درجة حرارة ثابتة حتى يكتمل التفاعل (من ٠,٥ إلى ٤ ساعات). ويمكن مراقبة تقدم التفاعل على سبيل المثال بواسطة استشراب الطبقات الرقيقة thin layer chromatography.

وبعد انتهاء التفاعل يمزج مزيج التفاعل مع قاعدة ملائمة لتصبين مجموعة الإستر ester الوظيفية. وتكون القواعد الملائمة، بشكل مفضل، عبارة عن قواعد غير عضوية inorganic bases تختار من كربونات فلزية ترابية قلووية أو قاعدية alkali or alkaline earth metal carbonates الكوكسيدات alkoxides فلزية ترابية قلووية أو قاعدية وهيدروكسيدات hydroxides ترابية فلزية قلووية أو قاعدية. وتفضل بصفة خاصة هيدروكسيدات hydroxides الليثيوم lithium، الصوديوم sodium، البوتاسيوم potassium والكالسيوم calcium، والأكثر تفضيلاً الصوديوم sodium أو الكالسيوم calcium. ووفقاً للاختراع يفضل بصفة خاصة استخدام هيدروكسيد الصوديوم sodium hydroxides بصفته القاعدة. ويمكن استخدام القواعد المذكورة أعلاه بشكل نقي أو، الأفضل، على شكل محاليل مركزة مائية. وإذا استخدم مثلاً هيدروكسيد الصوديوم sodium hydroxides، المفضل وفقاً للاختراع، بصفته القاعدة، يفضل إضافته على شكل محلول مائي بتركيز يبلغ ٤٠% وزناً على الأقل. وينبغي

استخدام مقادير المنضبطة على الأقل من القاعدة لكل مول مستخدم أصلاً من المركب بالصيغة (II). غير أنه من الممكن كذلك استخدام القاعدة بمقدار زائد. وتضاف القاعدة عند درجة حرارة في المدى من صفر إلى ٥٠°م، ويفضل من ١٠ إلى ٤٠°م، والأكثر تفضيلاً من حوالي ٢٠ إلى ٣٠°م، أو تضبط درجة الحرارة أعلاه مباشرة بعد إضافة القاعدة. ويستمر التقلب عند درجة الحرارة هذه حتى تكتمل عملية التحويل (من ١٢ إلى ٢٤ ساعة، اعتماداً على حجم المزيج). وفي حالة أحجام صغيرة للدفعات (مثلاً بمقياس الكيلوغرام) يمكن كذلك إجراء عملية التصبن عند درجة حرارة مرتفعة (من ٥٠ إلى ١٠٠°م، ويفضل من ٥٥ إلى ٩٠°م، والأكثر تفضيلاً من حوالي ٦٠ إلى ٨٠°م). وبهذه الطريقة يمكن تقصير زمن التفاعل من حوالي ١٥ دقيقة إلى ١٠ ساعات، ويفضل من ٠,٥-٣ ساعات. ويمكن مراقبة تقدم التفاعل، على سبيل المثال، بواسطة استشراب الطبقات الرقيقة.

وبعد اكتمال التفاعل، تجعل درجة حرارته في المدى من صفر إلى ٥٠°م، ويفضل من ١٥ إلى ٤٥°م، مع التقلب وتُزال أملاح الزنك zinc بالترشيح. ويمكن غسل الركاز الراشح بشكل اختياري باستخدام المذيب المستخدم للتفاعل. ولعملية الاستخلاص، يمزج الراشح مع مذيب عضوي يكون غير قابل للامتزاج إلى قابل للامتزاج بشكل قليل مع المذيب المختار للتفاعل. ويفضل استخدام مذيب عضوي يُختار من مثيل-ثت-بيوتيل إيثر methyl tert-butyl ether، ثنائي كلوروميثان dichloromethane، وكلوروفورم chloroform، ويفضل ثنائي كلوروميثان dichloromethane. ووفقاً للاختراع، يستخدم ما بين ٠,٥ و ٥، ويفضل ما بين ٠,٧٥ و ٤ لتر من المذيب العضوي لعملية الاستخلاص، لكل مول مستخدم من المركب بالصيغة (II). وتُجرى عملية الاستخلاص وفقاً للاختراع من ٣ إلى ٨ مرات، ويفضل من ٤ إلى ٦ مرات. وبعد انتهاء عملية الاستخلاص، تمزج الأطوار العضوية ويُزال المذيب العضوي بالتقطير في خواء.

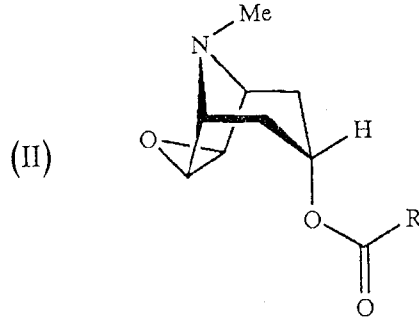
ويُذاب المنتج الخام المتبقي في مذيب عضوي يُختار من ميثانول methanol، إيثانول ethanol وأيزوبروبانول isopropanol ويفضل أيزوبروبانول isopropanol. ووفقاً للاختراع، يستخدم ما بين ٠,١ و ٢,٠ لتر، ويفضل بين ٠,٣ و ١,٠ لتر من هذا المذيب المذكور أعلاه لكل مول مستخدم أصلاً من المركب بالصيغة (II). ويفصل المحلول الذي

حُصل عليه من المادة الصلبة المترسبة (أملاح فلزية من الحمض RCOOH، حيث قد يكون لـ R المعاني المحددة مسبقاً في هذا البيان) بالترشيح. ويحتوي الراشح على تروبينول tropenol بالصيغة (I) على شكل قاعدته الطلقة. وإذا كان من المفروض أن تستخدم القاعدة الطلقة في التفاعل التالي، يُزال المذيب بالتقطير في خواء عند هذه النقطة. ومن ثم يمكن استخدام القاعدة الطلقة المتبقية في الخطوات التالية للتخليق، دون تنقية إضافية. غير أنه وفقاً للاختراع، يفضل أن تحول القاعدة الطلقة من التروبينول tropenol إلى أحد الأملاح الناتجة عن إضافة حمض. ويقصد من الأملاح الناتجة عن إضافة حمض من التروبينول tropenol، لأغراض الاختراع الراهن، الأملاح التي تُختار من الهيدروكلوريد hydrochloride، الهيدروبروميد hydrobromide، فوسفات الهيدروجين hydrogen phosphate، كبريتات الهيدروجين hydrogen sulfate، رباعي فلوروبورات tetrafluoroborate، أو سداسي فلوروفوسفات hexafluorophosphate. ويفضل بصفة خاصة أملاح الهيدروبروميد hydrobromide والهيدروكلوريد hydrochloride، بينما يكون هيدروكلوريد التروبينول tropenol hydrochloride ذا أهمية خاصة وفقاً للاختراع. ولتحضير الأملاح الناتجة عن إضافة حمض، يبرد الراشح إلى درجة حرارة في المدى من -١٠ م° إلى ٢٠ م°، ويفضل في المدى من -٥ م° إلى ١٥ م°. ومن ثم يمزج المعلق الذي حُصل عليه بهذه الكيفية مع الحمض المقابل اللازم لتشكيل الأملاح ناتجة عن إضافة حمض، وبالتحديد الهيدروكلوريد hydrochloride، الهيدروبروميد hydrobromide، فوسفات الهيدروجين hydrogen phosphate، كبريتات الهيدروجين hydrogen sulfate، رباعي فلوروبورات tetrafluoroborate، أو سداسي فلوروفوسفات hexafluorophosphate. وينبغي استخدام ١ مول على الأقل من الحمض المذكور لكل مول مستخدم في الأصل من القاعدة الطلقة بالصيغة (II). وقد يكون من الممكن، ضمن نطاق العمليات وفقاً للاختراع، استخدام الحمض بكمية زائدة (أي من ١,١ إلى حوالي ٢-٣ مول لكل مول مستخدم في الأصل من القاعدة (II)). ووفقاً للاختراع يفضل أن يحضّر الهيدروكلوريد hydrochloride من التروبينول tropenol. ويمكن إضافة حمض الهيدروكلوريك hydrochloric acid اللازم لهذا الإجراء على شكل محلول أو في صورة غاز. ويفضل أن يضاف كلوريد الهيدروجين hydrogen chloride في شكله الغازي إلى أحد المذيبات

المذكورة أعلاه في وعاء تفاعل منفصل حتى الوصول إلى نقطة إشباع saturation point. والأكثر تفضيلاً، أن يحضّر محلول HCl هذا باستخدام المذيب الذي استخدم لتحضير راشح التروبينول tropenol filtrate. ويضاف أحد الأحماض المذكورة أعلاه إلى محلول القاعدة الطليقة من التروبينول (I) (I) حتى يحصل على درجة حموضة تتراوح من ١,٥ إلى ٦,٥ ويفضل من ٢ إلى ٦. وبعد إضافة جميع الحمض، يمكن الاستمرار بالتقليب بشكل اختياري عند درجة حرارة ثابتة لمدة إضافية تتراوح من نصف ساعة إلى ساعتين. وأخيراً، يفصل الملح الناتج عن إضافة حمض المترسب للتروبينول tropenol ويغسل بشكل اختياري باستخدام مذيب يُختار من أسيتون acetone، مثيل أيزوبوتيل كيتون methyl isobutyl ketone ومثيل إيثيل كيتون methyl ethyl ketone، ويفضل أسيتون acetone، ويجفف في خواء.

وكما ذكر في المقدمة، يعتبر التروبينول tropenol، الذي يمكن الحصول عليه عن طريق عملية التحضير وفقاً للاختراع، مركباً أولياً مفيداً لتحضير مركبات فعّالة علاجياً مثل على سبيل المثال بروميد التيوتروبيوم tiotropium bromide، بروميد الإبراتروبيوم ipratropium bromide أو BEA٢١٠٨. وبسبب النقاوة المرتفعة للتروبينول tropenol الناتج وفقاً للاختراع الراهن، من الممكن تحضير المواد الفعّالة المذكورة أعلاه في المواصفات المطلوبة للاستخدام الصيدلي.

ووفقاً لذلك، يتعلّق الاختراع الراهن أيضاً باستخدام التروبينول tropenol، واختيارياً على شكل أملاحه الناتجة عن إضافة حمض، كمادة أولية لتحضير مركبات فعّالة علاجياً مثل، على سبيل المثال، بروميد التيوتروبيوم tiotropium bromide، بروميد الإبراتروبيوم ipratropium bromide أو BEA٢١٠٨، ويفضل بروميد التيوتروبيوم tiotropium bromide. وإضافة إلى ذلك، يتعلّق الاختراع الراهن باستخدام مركبات بالصيغة (II)



حيث:

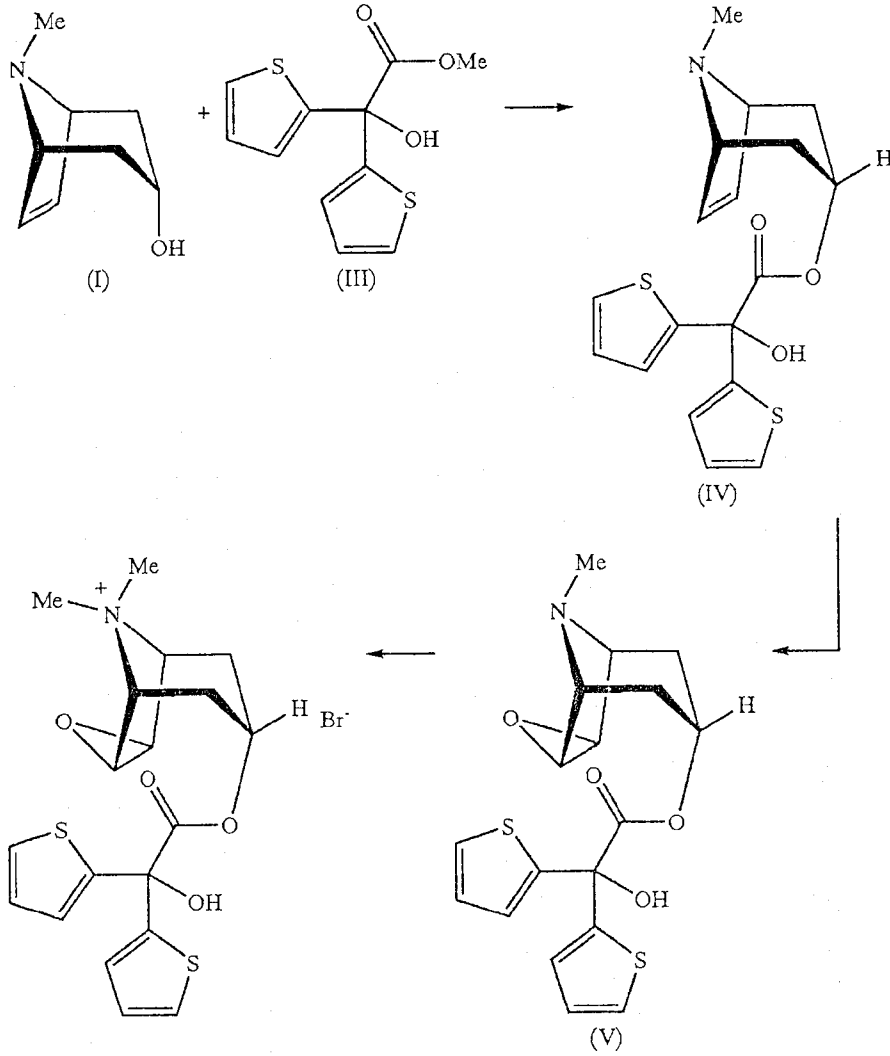
R يشير إلى مجموعة تُختار من ألكيل -C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkyl و ألكيلين -C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-فينيل أو C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkylene-phenyl قد يحمل في كل حالة بدائل من هيدروكسي hydroxy أو ألكوكسي -C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkoxy

و اختياريًا على شكل أملاح ناتجة عن إضافة حمض منها واختياريًا على شكل هيدراتها hydrate، كمادة أولية لتحضير مركبات فعّالة علاجياً مثل، على سبيل المثال، بروميد التيوتروبيوم tiotropium bromide، بروميد الإبراتروبيوم ipratropium bromide أو BEA٢١٠٨، ويفضل بروميد التيوتروبيوم tiotropium bromide.

وبشكل مفضل، يتعلّق الاختراع الراهن باستخدام السكوبولامين scopolamine، واختياريًا على شكل أملاحه الناتجة عن إضافة حمض واختياريًا على شكل هيدراته hydrate، بصفته مادة أولية لتحضير مركبات فعّالة علاجياً مثل، على سبيل المثال، بروميد التيوتروبيوم tiotropium bromide، بروميد الإبراتروبيوم ipratropium bromide أو BEA٢١٠٨، ويفضل بروميد التيوتروبيوم tiotropium bromide.

ويمكن استخدام الإجراء الموضح في الرسم التخطيطي ١ لتحضير بروميد التيوتروبيوم tiotropium bromide بدءاً من التروبينول tropenol.

## الرسم التخطيطي ١

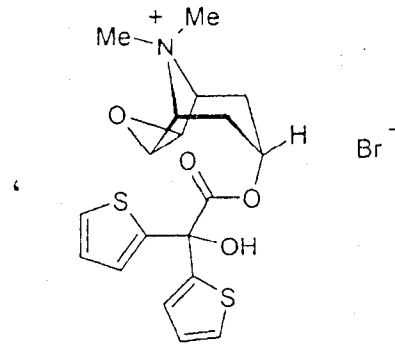


بدءاً من التروبينول (I) (I) tropenol الذي يمكن الحصول عليه وفقاً للاختراع، يشكل  
 أولاً ثنائي-(٢-ثينيل)-غلايكولات تروبينول (IV) (IV) tropenol di-(٢-thienyl)-glycolate  
 عن طريق التفاعل مع مشتقات حمض ثنائي (٢-ثينيل)-غلايكوليك (III) عن طريق  
 التفاعل مع مشتقات حمض ثنائي (٢-ثينيل)-غلايكوليك (III) di-(٢-thienyl)-glycolic acid derivatives (III) ويحول هذا الإستر ester بواسطة أكسدة  
 الرابطة الثنائية الأوليفينية olefinic double bond إلى إستر السكوبين المقابل (V)

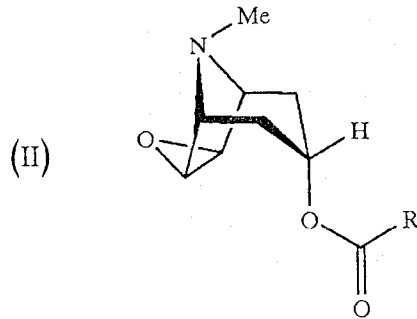
(V) scopine ester، الذي يمكن الحصول منه على بروميد التوتروبيوم tiotropium bromide عن طريق التفاعل مع بروميد الميثيل methyl bromide.

وهكذا، في وجه مفضل بصفة خاصة، يتعلق الاختراع الراهن بعملية لتحضير بروميد

التوتروبيوم tiotropium bromide



تتميز في أنه في الخطوة الأولى يختزل إستر السكوبين scopine ester بالصيغة (II)

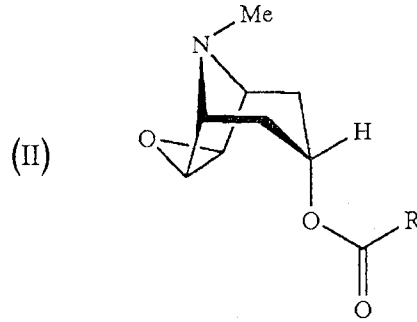


حيث:

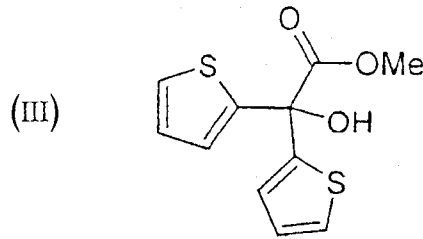
R يشير إلى مجموعة تُختار من ألكيل-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkyl، وألكيلين-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-فينيل، C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkylene-phenyl قد يحل محل بدائل في كل حالة من هيدروكسي hydroxy أو ألكوكسي-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkoxy،

واختيارياً على شكل أملاح ناتجة عن إضافة حمض منه، باستخدام الزنك zinc في مذيب ملائم في وجود أملاح فلزية منشّطة، ويفضل أملاح الحديد iron أو النحاس copper

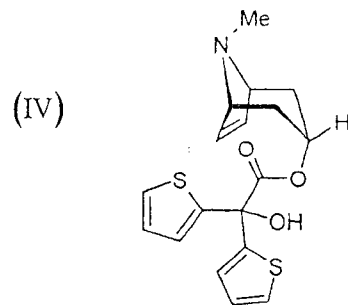
المنشّطة، ويُصَبَّن في نفس الوقت باستخدام قواعد ملائمة للحصول على تروبينول  
 (I) بالصيغة tropenol



الذي يتفاعل بشكل اختياري في خطوة ثانية، على شكل أملاح ناتجة عن إضافة حمض منه،  
 مع إستر ester بالصيغة (III)

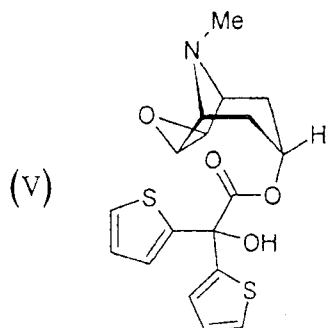


للحصول على إستر تروبينول tropenol ester بالصيغة (IV)



ويؤكسد هذا في خطوة ثالثة لتشكيل إستر السكوبين scopine ester بالصيغة (V)





الذي يشكل منه ملح رباعي باستخدام بروميد الميثيل methyl bromide في خطوة رابعة للحصول على بروميد التيوتروبويوم tiotropium bromide. وتعمل الأمثلة التالية على توضيح بعض طرق التخليق التي تجرى على سبيل المثال لتحضير بروميد التيوتروبويوم tiotropium bromide. ولا يقصد منها إلا أن تكون إجراءات محتملة، مزودة كتوضيح، دون تقييد الاختراع بمحتواها.

#### المثال ١

تحضير التروبينول (I) (I) tropenol على شكل هيدروكلوريده hydrochloride

(بمقدار كيلوغرام)

١٠ وضع ٣ لتر من الماء في مفاعل نظف بنتروجين nitrogen، وأضيف ٣٩٠ غم من مسحوق الزنك zinc (حجم جسيماته > ٦٣ ميكرومتر)، وأضيف ٦٦ مل من محلول حمض الهيدروبيوديك hydriodic acid المائي تركيزه ٥٧٪، بصفته المادة المنشطة، مع التقليب الشديد. وقلِّب هذا المزيج عند درجة حرارة الجو المحيط لمدة حوالي ٥ دقائق. ومن ثم أضيف ٦٧,٢ غم من بروميد النحاس (II) Cu(II) bromide، مذاباً في ٢٦٠ مل من الماء، ببطء.

١٥ وأضيف محلول من ٩١٠,٢ غم من قاعدة السكوبولامين scopolamine مذابة في حوالي ٢,٦ لتر من الماء ببطء إلى هذا المزيج وضبطت درجة الحموضة إلى ٤,٥-٥ باستخدام ٢٢٧ مل من محلول حمض الهيدروبروميك hydrobromic acid المائي تركيزه ٦٢٪. وبعد انتهاء الإضافة، سخّن المزيج إلى درجة حرارة تراوحت من ٧٥ إلى ٨٠ م° وقلِّب لمدة حوالي ساعتين عند درجة الحرارة هذه. وبعد اكتمال التفاعل (كما روقب بواسطة استشراب الطبقات الرقيقة)، برّد إلى حوالي ٦٥ م°. وأضيف ٤٨٠ مل من محلول هيدروكسيد

٢٠

الصوديوم sodium hydroxide المائي تركيزه ٤٥% وقلِّب المزيج عند درجة حرارة تراوحت من ٦٥ إلى ٧٠م حتى اكتملت عملية التصبن (حوالي ساعة واحدة). وبعد التبريد إلى حوالي ٤٠م رشحت أملاح الزنك Zn salts وغسلت باستخدام حوالي ٢٠٠ مل من الماء. واستخلص الراشح بشكل متكرر (٣ إلى ٥ مرات) باستخدام ٢ إلى ٤ لتر من ثنائي كلوروميثان dichloromethane في كل مرة، ومزجت الأطوار العضوية organic phases وقطر المذيب تحت ضغط منخفض. وأذيب الركاز المتبقي (٣٧١ غم من المنتج الخام) في ١,٥ لتر من أيزوبروبانول isopropanol ورشحت المادة الصلبة المترسبة (ملح فلزي من حمض التروبيك tropic acid). وبرّد الراشح إلى درجة حرارة تراوحت من ١٠م تحت الصفر إلى ١٠م وأضيف ١٢٠ غم من HCl المذاب في ٧٨٠ مل من أيزوبروبانول isopropanol ببطء مع التقليب الشديد. وضبطت درجة الحموضة عند ٢,٥ إلى ٤. وبعد انتهاء الإضافة، قلب المزيج لمدة ساعة أخرى عند حوالي ٥م تحت الصفر. ورشح المعلق أخيراً، غسل الركاز الراشح باستخدام حوالي ٦٠٠ مل من الأسيتون acetone وأخيراً جفف في خواء عند حوالي ٦٠م. فنتج ٤٠٨,١ غم من هيدروكلوريد التروبينول tropenol hydrochloride (معدل الإنتاج = ٧٧,٤% على أساس السكوبولامين scopolamine المستخدم).

#### المثال ٢

تحضير التروبينول (I) (I) tropenol على شكل الهيدروكلوريد hydrochloride

(على نطاق صناعي)

وضع ١٣٠ لتر من الماء في مفاعل نظف بنتروجين nitrogen وأضيف ٢١,٥ كغم من مسحوق الزنك zinc (حجم جسيماته > ٦٣ ميكرومتر) مع التقليب الشديد. وسخّن هذا المزيج إلى درجة حرارة تراوحت من ٦٥ إلى ٧٥م. وأضيف ٦,٢ كغم من حمض الهيدروبيديك hydriodic acid المائي تركيزه ٥٧% إلى هذا المزيج. ومن ثم أضيف محلول من ٣,٧ كغم من بروميد النحاس (II) Cu(II) bromide في ٢٠ إلى ٢٥ لتر من الماء. وقلب المزيج بشكل اختياري لمدة لا تزيد عن ٥ دقائق ومن ثم أضيف محلول من ٦٥,٨ كغم من سكوبولامين scopolamine-هيدروبروميد hydrobromide-ثلاثي هيدرات trihydrate في ١٤٥ إلى ١٤٥ لتر من الماء. وسخّن المزيج الناتج إلى ٧٥ إلى ٨٥م وقلِّب لمدة

٢ إلى ٢,٥ ساعة. وبعد التحول الكلي (المراقب بواسطة استشراب الطبقات الرقيقة (TLC)) أضيف ٣٥,٥ كغم من محلول هيدروكسيد الصوديوم sodium hydroxide المائي تركيزه ٤٥%. وجعلت درجة حرارة المزيج تصل إلى ٢٠ إلى ٣٠ م° وقلّبت لمدة ٢٠ إلى ٢٤ ساعة إضافية. وبعد التحول الكلي (المراقب بواسطة TLC) رشحت المحتويات الكلية للجهاز وغسل الركاز المتبقي باستخدام حوالي ٣٠ لتر من الماء. ومزج الراشح مع ٧٥ كغم من كلوريد الصوديوم sodium chloride عند درجة حرارة ثابتة. ولعملية الاستخلاص، أضيف ١٥٠ لتر من ثنائي كلوروميثان dichloromethane. وفصل الطور العضوي واستخلص الطور المائي ٤ مرات أخرى باستخدام نفس المقدار من ثنائي كلوروميثان dichloromethane. وأزيلت الأطوار العضوية الممزوجة من المذيب بالتقطير. وأضيف حوالي ١٠٠ لتر من أيزوبروبانول isopropanol إلى الركاز المتبقي وضبطت درجة الحرارة عند صفر إلى ١٠ م°. ومن ثم أضيف محلول من ٥,٥ كغم من كلوريد الهيدروجين hydrogen chloride في ٣٨ لتر من أيزوبروبانول isopropanol حتى حصل على درجة حموضة بلغت حوالي ٢,٥ إلى ٥,٥. وفصل هيدروكلوريد التروبينول tropenol hydrochloride المترسب وغسل باستخدام ٣٠ لتر من الأسيتون acetone. وبعد التجفيف، حصل على ٢١,٣ كغم من المنتج (معدل الإنتاج = ٨١% على أساس هيدروبروميدي السكوبولامين scopolamine hydrobromide المستخدم). ١٥

### المثال ٣

تحضير بروميد التيوتروبيوم tiotropium bromide

(أ) تحضير إستر التروبينول (IV) (IV) Tropenol Ester

٢٠ نقل ١,٨ كغم من الأمونيا ammonia بالأنابيب إلى ١٠,٩ كغم من هيدروكلوريد التروبينول tropenol hydrochloride (يحصل عليه وفقاً للمثال ١) في ٩٥ لتر من تولوين toluene عند ٢٥ م°. وقلّبت المعلق الناتج لمدة حوالي ساعة واحدة عند درجة حرارة ثابتة. ومن ثم رشح هيدروكلوريد الأمونيوم ammonium hydrochloride المتشكل وشطف باستخدام ٢٦ لتر من التولوين toluene. وعند درجة حرارة للغلاف jacket بلغت حوالي ٥٠ م° قطر بعض التولوين toluene (حوالي ٦٠ لتر) في خواء. وبعد التبريد إلى حوالي ٢٥ م° أضيف ٢٥

١٥,٨ كغم من ثنائي-(٢-ثيينيل) غليكولات المثل methyl di-(٢-thienyl)glycolate وسخّن المزيج الناتج إلى ٥٠°م لإذابته. ووضع ٤٠ لتر من التولوين toluene في جهاز آخر وأضيف ٢,٧ كغم من هيدريد الصوديوم sodium hydride إليه عند حوالي ٢٥°م. وأضيف المحلول المتشكّل مسبقاً من التروبينول tropenol وغليكولات المثل methyl glycolate إلى هذا المحلول عند ٣٠°م خلال ساعة واحدة. وبعد انتهاء الإضافة، سخّن المزيج إلى ٧٥°م تحت ضغط منخفض لمدة حوالي ٧ ساعات مع التقليب. وقطّر الميثانول methanol المتشكّل. وبرّد المزيج المتبقي وأضيف إلى مزيج من ٩٥٨ لتر من الماء و ١٣,٢ كغم من حمض الهيدروكلوريك hydrochloric acid تركيزه ٣٦%. ومن ثم فصل الطور المائي وغسل باستخدام ٥٦ لتر من كلوريد المثلين methylene chloride. وبعد إضافة المزيد من كلوريد المثلين methylene chloride (١٩٨ لتر) ضبطت درجة حموضة المزيج الذي حُصل عليه إلى ٩ باستخدام محلول الصودا soda المحضّر (٩,٦ كغم من الصودا في ٤٥ لتر من الماء). وفصل طور كلوريد المثلين methylene chloride وقلّب الطور المائي باستخدام ٢٦٢ لتر من كلوريد المثلين methylene chloride. وبخّر طور كلوريد المثلين methylene chloride إلى أن حصل على الركاز عند ٦٥°م. وأذيب الركاز في ١٦٦ لتر من التولوين toluene وسخّن إلى ٩٥°م. وبرّد محلول التولوين toluene إلى الصفر المئوي. وفصلت البلورات التي حصل عليها، غسلت باستخدام ٣٣ لتر من التولوين toluene وجففت عند حوالي ٥٠°م لمدة ٢٤ ساعة كحد أقصى في تيار من النتروجين nitrogen current. فنتج ١٨,٦ كغم (معدل الإنتاج = ٨٣%)؛ درجة الانصهار melting point: حوالي ١٦٠°م (حددت بواسطة استشراب الطبقات الرقيقة بمعدل تسخين بلغ ١٠ كلفن/دقيقة (K/min))؛

٢٠ (ب) تحضير إستر السكوبين (V) (Scopine Ester (V))

وضع ٢٦٠ لتر من ثنائي مثل فورماميد dimethylformamide (DMF) في جهاز تفاعل ملائم وسخّن إلى ٥٠°م. ثم أضيف ١٦,٢ كغم من إستر التروبينول (IV) tropenol ester (IV) وقلّب المزيج حتى حصل على محلول صافٍ. وبعد التبريد إلى ٤٠°م، أضيف ١٠,٢ كغم من مترابك من بيروكسيد الهيدروجين hydrogen peroxide-يوريا urea، ١٣ لتر من الماء و ٠,٧ كغم من أكسيد الفاناديوم vanadium(V) oxide (V) بالتتابع على دفعات

وسخنت محتويات الجهاز إلى حوالي ٥٠°م. وبعد مرور من ٢ إلى ٣ ساعات من التقليب عند درجة حرارة ثابتة، برّد المزيج إلى حوالي ٢٠°م. وضبطت درجة حموضة مزيج التفاعل الذي حصل عليه إلى حوالي ٤,٠ باستخدام حمض هيدروكلوريك hydrochloric acid تركيزه ٣٦%. وأضيف محلول محضّر من ٢,٤ كغم من ثنائي كبريتات الصوديوم sodium bisulfite في ٢٤ لتر من الماء. وعند درجة حرارة داخلية بلغت ٣٥°م قطر المذيب جزئياً في خواء (حوالي ٢١٠ لتر). وبرّد مرة أخرى إلى حوالي ٢٠°م ومزج مع ٣,٢ كغم من الكلارسيل Clarcel. وضبطت درجة الحموضة إلى حوالي ٢,٠ باستخدام حمض الهيدروكلوريك hydrochloric acid المخفف (تركيزه ٣٦%، ٠,٨ كغم في حوالي ٤٤٠ لتر من الماء). ورشح المحلول الناتج واستخلص باستخدام ٥٨ لتر من كلوريد الميثيلين methylene chloride وطرح طور كلوريد الميثيلين methylene chloride. ومن ثم أضيف ١٣٠ لتر من كلوريد الميثيلين methylene chloride مرة أخرى إلى الطور المائي وضبطت درجة الحموضة إلى حوالي ١٠,٠ باستخدام محلول الصودا المحضّر (١١,٠ كغم في ٥١ لتر من الماء). وفصل طور كلوريد الميثيلين methylene chloride واستخلص الطور المائي باستخدام ١٣٦ لتر من كلوريد الميثيلين methylene chloride. وقطر حوالي ١٧٥ لتر من كلوريد الميثيلين methylene chloride من أطوار كلوريد الميثيلين methylene chloride الممزوجة في خواء منخفض (٦٠٠ إلى ٧٠٠ ملي بار) عند ٤٠°م. وبرّدت محتويات الجهاز إلى ٢٠°م، وأضيف حوالي ٠,٥ كغم من كلوريد الأسيتيل acetyl chloride وقلّب المزيج لمدة حوالي ٤٠ دقيقة عند ٢٠°م. ونقل محلول التفاعل إلى جهاز ثان. وضبطت درجة الحموضة إلى ٢,٠ باستخدام محلول حمض هيدروكلوريك hydrochloric acid محضّر (٤,٧ كغم من حمض هيدروكلوريك hydrochloric acid تركيزه ٣٦% في ٤٦٠ لتر من الماء) عند ٢٠°م. وفصل طور كلوريد الميثيلين methylene chloride وطرح. وغسل الطور المائي باستخدام ٣٩ لتر من كلوريد الميثيلين methylene chloride. ومن ثم أضيف ١٣٠ لتر من كلوريد الميثيلين methylene chloride وضبطت درجة الحموضة إلى ١٠,٠ باستخدام محلول الصودا المحضّر (٧,٨ كغم من الصودا في ٣٨ لتر من الماء) عند ٢٠°م. وبعد ١٥ دقيقة من التقليب فصل الطور العضوي وغسل الطور المائي مرتين باستخدام ٩٧ لتر و ٦٥ لتر من

كلوريد الميثيلين methylene chloride. ومزجت أطوار كلوريد الميثيلين methylene chloride وقطر بعض كلوريد الميثيلين methylene chloride (٩٠ لتر) في خواء منخفض عند درجة حرارة تراوحت من ٣٠ إلى ٤٠°م. ومن ثم أضيف ١١٤ كغم من ثنائي ميثيل فورماميد dimethylformamide وقطر ما بقي من كلوريد الميثيلين methylene chloride في خواء عند ٤٠°م. وبردت محتويات الجهاز إلى ٢٠°م. ٥

### (ج) تحضير بروميد التيوتروبيوم tiotropium bromide

نقل ٥,١ كغم من بروميد الميثيل methyl bromide بالأنابيب إلى محلول إستر السكوبين scopine ester الذي حصل عليه بواسطة الطريقة الموصوفة أعلاه عند ٢٠°م. وقلبت محتويات الجهاز عند ٣٠°م لمدة حوالي ٢,٥ يوم. وقطر ٧٠ لتر من DMF عند ٥٠°م في خواء. ونقل المحلول إلى جهاز أصغر. وشطف باستخدام ١٠ لتر من DMF. وقطر DMF إضافي عند ٥٠°م في خواء حتى حُصل على مقدار كلي من ناتج التقطير بلغ حوالي ١٠٠ لتر. وبرد هذا الناتج إلى ١٥°م وقلب لمدة ساعتين عند درجة الحرارة هذه. وفصل المنتج باستخدام مجفف بالترشيح الماص suction filter drier، غسل باستخدام ١٠ لتر من DMF بارد بلغت درجة حرارته ١٥°م و ٢٥ لتر من أستون acetone بارد بلغت درجة حرارته ١٥°م. وجفف عند ٥٠°م كحد أقصى لمدة ٣٦ ساعة كحد أقصى في تيار نتروجين nitrogen. فنتج ١٣,٢ كغم (معدل الإنتاج = ٨٨%). درجة الانصهار: ٢٠٠ إلى ٣٠٠°م (بناءً على نقاوة المنتج الأولي)؛ ١٥

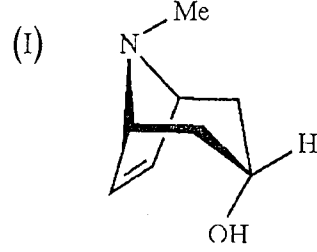
وأضيف ١٠,٣ كغم من المنتج الخام crude product الذي حصل عليه إلى ٦٦ لتر من ميثانول methanol. وسخن المزيج مع الترجيع لإذابته. وبرد المحلول إلى ٧°م وقلّب لمدة ١,٥ ساعة عند درجة الحرارة هذه. وفصل المنتج باستخدام مجفف بالترشيح الماص، غسل باستخدام ١١ لتر من ميثانول methanol بارد بلغت درجة حرارته ٧°م وجفف لمدة ٣٦ ساعة كحد أقصى عند حوالي ٥٠°م في تيار نتروجين nitrogen. فنتج ٩,٩ كغم (معدل الإنتاج = ٩٦%)؛ درجة الانصهار: ٢٢٨°م (حددت بواسطة استشراب الطبقات الرقيقة بمعدل تسخين بلغ ١٠ كلفن/دقيقة).

ويمكن تحويل المنتج الذي حصل عليه، حسب الرغبة، إلى أحادي الهيدرات البلوري crystalline monohydrate من بروميد التيوتروبيوم tiotropium bromide. وأجري هذا كما يلي:

أضيف ١٥,٠ كغم من بروميد التيوتروبيوم tiotropium bromide إلى ٢٥,٧ كغم من الماء في وعاء تفاعل ملائم. وسخّن المزيج إلى ٨٠ إلى ٩٠°م وقلّب عند درجة حرارة ثابتة حتى تشكّل محلول صافٍ. وعلّق ٠,٨ كغم من فحم منشط activated charcoal، مرطب بالماء في ٤,٤ كغم من الماء، وأضيف هذا المزيج إلى محلول يحتوي على بروميد التيوتروبيوم tiotropium bromide وشطف باستخدام ٤,٣ كغم من الماء. وقلب المزيج الناتج لمدة ١٥ دقيقة على الأقل عند ٨٠ إلى ٩٠°م ومن ثم رشح من خلال مرشح مسخّن heated filter إلى جهاز سخّن مسبقاً إلى درجة حرارة خارجية بلغت ٧٠°م. وشطف الراشح باستخدام ٨,٦ كغم من الماء. وبرّدت محتويات الجهاز إلى درجة حرارة تراوحت من ٢٠ إلى ٢٥°م بمعدل تراوح من ٣ إلى ٥°م لكل ٢٠ دقيقة. وبرّد الجهاز بشكل إضافي إلى درجة حرارة تراوحت من ١٠ إلى ١٥°م باستخدام ماء بارد وأكملت عملية التبلور بالتقليب لمدة ساعة واحدة على الأقل. وفصلت البلورات باستخدام مجفف بالترشيح الماص، وغسلت الرذغة البلورية crystal slurry المفصولة باستخدام ٩ لتر من الماء البارد (١٠ إلى ١٥°م) وأسيتون acetone بارد (١٠ إلى ١٥°م). وجففت البلورات التي حصل عليها عند حوالي ٢٥°م خلال حوالي ساعتين في تيار نتروجين nitrogen. فنتج ١٣,٤ كغم من أحادي هيدرات بروميد التيوتروبيوم tiotropium bromide-monohydrate (معدل الإنتاج = ٨٦% نظرياً). درجة الانصهار: ٢٣٠°م (حددت بواسطة استشراب الطبقات الرقيقة بمعدل تسخين بلغ ١٠ كلفن/دقيقة).

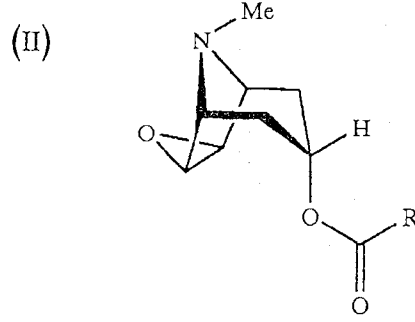
## عناصر الحماية

١ -١ عملية لتحضير تروبينول (I) tropenol ١



٣ أو ملح ناتج من إضافة حمض acid addition salt منه، تتضمن:

٤ (أ) اختزال إستر سكوبين scopine ester بالصيغة (II)



٦ حيث

٧ R يمثل ألكيل -C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkyl أو ألكيلين -C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-فينيل -C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkylene-phenyl، يحمل

٨ كل منها اختياريًا بدائل من هيدروكسي hydroxy أو ألكوكسي -C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkoxy،

٩ أو ملح ناتج من إضافة حمض أو هيدرات hydrate منه، باستخدام زنك zinc في مذيب

١٠ ملائم في وجود ملح فلزي منشط activating metal salt؛ و

١١ (ب) تصيب المنتج الناتج في الخطوة (أ) باستخدام قاعدة base ملائمة للحصول على

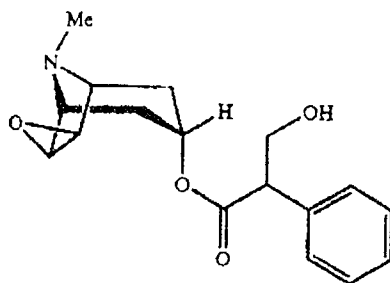
١٢ تروبينول tropenol بالصيغة (I) أو ملحه الناتج من إضافة حمض.

١ -٢ العملية وفقاً لعنصر الحماية ١، حيث يكون إستر السكوبين scopine ester بالصيغة (II)

٢ عبارة عن السكوبلامين scopolamine بالصيغة (II)



(II')



٣

٤ أو ملح ناتج من إضافة حمض acid addition salt أو هيدرات hydrate منه.

- ١ -٣ العملية وفقاً لعنصر الحماية ١، حيث يستخدم الزنك zinc بمقدار منضبط زائد  
٢ stoichiometric excess لاخترال إستر السكوبين scopine ester بالصيغة (II) أو الملح الناتج  
٣ من إضافة الحمض acid addition salt أو الهيدرات hydrate منه.
- ١ -٤ العملية وفقاً لعنصر الحماية ٢، حيث يستخدم الزنك zinc بمقدار منضبط زائد  
٢ stoichiometric excess لاخترال إستر السكوبين scopine ester بالصيغة (II) أو الملح الناتج  
٣ من إضافة الحمض acid addition salt أو الهيدرات hydrate منه.
- ١ -٥ العملية وفقاً لعنصر الحماية ١، حيث يتم تنشيط الزنك zinc باستخدام عامل منشط  
٢ .activating agent
- ١ -٦ العملية وفقاً لعنصر الحماية ٢، حيث يتم تنشيط الزنك zinc باستخدام عامل منشط  
٢ .activating agent
- ١ -٧ العملية وفقاً لعنصر الحماية ٥، حيث يتم اختيار العامل المنشط activating agent  
٢ من HCl، HBr و HI.
- ١ -٨ العملية وفقاً لعنصر الحماية ٦، حيث يتم اختيار العامل المنشط activating agent

- ٢ من HCl، HBr و HI.
- ١ ٩- العملية وفقاً لأي من عناصر الحماية من ١ إلى ٨، حيث يتم اختيار القاعدة base الملائمة
- ٢ من كربونات فلزية ترابية قلووية أو قاعدية alkali or alkaline earth metal carbonate،
- ٣ ألكوكسيد alkoxide فلز ترابي قلوي أو قاعدي، هيدروكسيد hydroxide فلز ترابي
- ٤ قلوي أو قاعدي، أو محلول مركز مائي منها.
- ١ ١٠- العملية وفقاً لأي من عناصر الحماية من ١ إلى ٨، حيث يتم اختيار القاعدة
- ٢ base الملائمة من هيدروكسيد الليثيوم lithium hydroxide، هيدروكسيد الصوديوم
- ٣ sodium hydroxide، هيدروكسيد البوتاسيوم potassium hydroxide، هيدروكسيد الكالسيوم
- ٤ calcium hydroxide، أو محلول مركز مائي منها.
- ١ ١١- العملية وفقاً لأي من عناصر الحماية من ١ إلى ٨، حيث يكون الملح الفلزي المنشط
- ٢ activating metal salt عبارة عن ملح الحديد iron salt أو ملح النحاس copper salt.
- ١ ١٢- العملية وفقاً لأي من عناصر الحماية من ١ إلى ٨، حيث يكون الملح الفلزي المنشط
- ٢ activating metal salt عبارة عن ملح الحديد (II) iron (II) salt أو ملح النحاس (II)
- ٣ copper (II) salt.
- ١ ١٣- العملية وفقاً لأي من عناصر الحماية من ١ إلى ٨، حيث يكون الملح الفلزي المنشط
- ٢ activating metal salt عبارة عن ملح هاليد الحديد (II) iron (II) halide salt أو ملح هاليد
- ٣ النحاس (II) copper (II) halide salt.
- ١ ١٤- العملية وفقاً لأي من عناصر الحماية من ١ إلى ٨، حيث يتم اختيار الملح الفلزي
- ٢ المنشط activating metal salt من FeCl<sub>٢</sub>، CuCl<sub>٢</sub>، CuI<sub>٢</sub>، CuBr<sub>٢</sub>، ومترابك ثنائي مثيل

- ٣ كبريتيد  $\text{CuBr}_2$ -dimethylsulfide complex .CuBr<sub>2</sub>
- ١ ١٥- العملية وفقاً لعنصر الحماية ١، حيث يتم إجراء خطوة الاحتزال reducing بإضافة إستر  
 ٢ السكوبين scopine ester بالصيغة (II) أو الملح الناتج من إضافة الحمض  
 ٣ acid addition salt أو الهيدرات hydrate منه إلى محلول يحتوي على الزنك zinc حضر  
 ٤ مسبقاً عن طريق إضافة الزنك zinc والملح الفلزي metal salt إلى المذيب الملائم.
- ١ ١٦- العملية وفقاً لعنصر الحماية ١٥، حيث يتم تنشيط الزنك zinc في المحلول الذي يحتوي  
 ٢ على الزنك zinc باستخدام عامل منشط activating agent قبل إضافة إستر السكوبين  
 ٣ scopine ester بالصيغة (II) أو الملح الناتج من إضافة الحمض acid addition salt أو  
 ٤ الهيدرات hydrate منه إلى المحلول الذي يحتوي على الزنك zinc.