

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利说明书

专利号 ZL 200380109818.7

[51] Int. Cl.

C07D 207/12 (2006.01)

C07D 409/12 (2006.01)

A61K 31/381 (2006.01)

A61K 31/40 (2006.01)

A61K 31/4025 (2006.01)

A61P 1/06 (2006.01)

[45] 授权公告日 2007 年 11 月 21 日

[11] 授权公告号 CN 100349867C

[51] Int. Cl. (续)

A61P 13/06 (2006.01)

C07D 333/00 (2006.01)

C07D 207/00 (2006.01)

[22] 申请日 2003.12.18

[21] 申请号 200380109818.7

[30] 优先权

[32] 2002.12.18 [33] AT [31] A1896/2002

[86] 国际申请 PCT/EP2003/014432 2003.12.18

[87] 国际公布 WO2004/054971 德 2004.7.1

[85] 进入国家阶段日期 2005.8.18

[73] 专利权人 药品控制研究及咨询有限责任公司

地址 奥地利谢尔丁

[72] 发明人 C·R·诺埃 M·R·瓦尔特

[56] 参考文献

CN1237159A 1999.12.1

Use of cyclodextrins as chiral selector for the chiral separation of anticholinergic drugs such as anisodamine and glycopyrronium in capillary zone electrophoresis. wang zhi et. al. J. high resolut. Chromatogr, Vol. 19 No. 12. 1996

审查员 彭 斌

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

代理人 刘维升 李连涛

权利要求书 6 页 说明书 17 页

[54] 发明名称

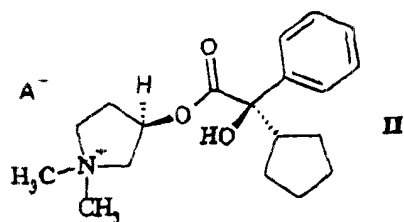
制备 R,R(或 S,S) 构型的格隆铵 - 立体异构体的方法

[57] 摘要

本发明涉及一种富集 R, R - 或 S, S - 构型的格隆铵异构体及其具有 R, S - 或 S, R - 构型的噻吩基衍生物的方法。

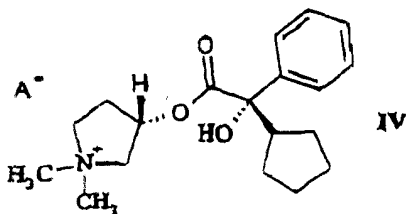
1. 一种方法，用于分离

- a) 格隆溴铵或格隆碘铵的3R,2'R-立体异构体 (式II: A=Br或I) ,



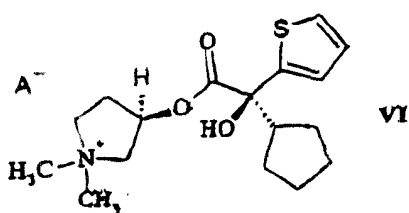
或

- b) 3S,2'S-异构体 (式IV: A=Br或I) ,



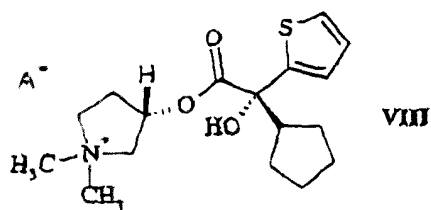
或

- c) 格隆铵的噻吩基相似体的3R,2'S-立体异构体 (式VI: A=Br或I) ,



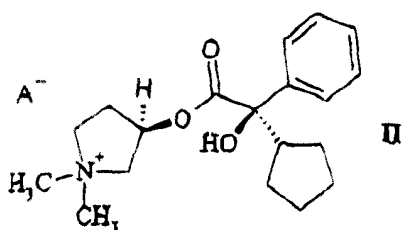
或

- d) 3S,2'R-异构体 (式VIII: A=Br或I)



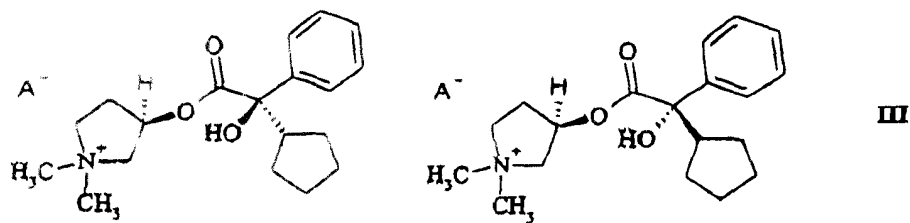
其中

a) 为了分离格隆溴铵或格隆碘铵的3R,2'R-立体异构体(式II: A=Br或I),

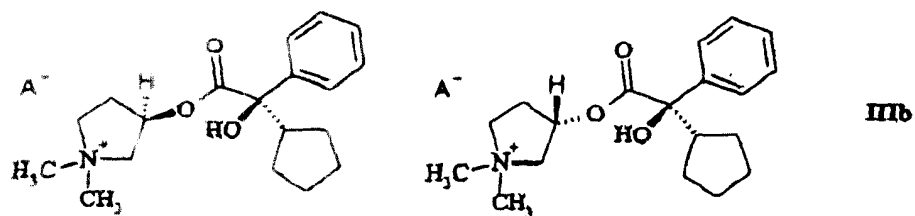


使用

由3R,2'R-和3R,2'S-异构体(式III)组成的非对映体混合物,

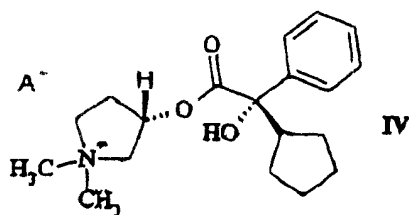


或由3R,2'R-和3S,2'R-异构体(式IIIb)组成的非对映体混合物,



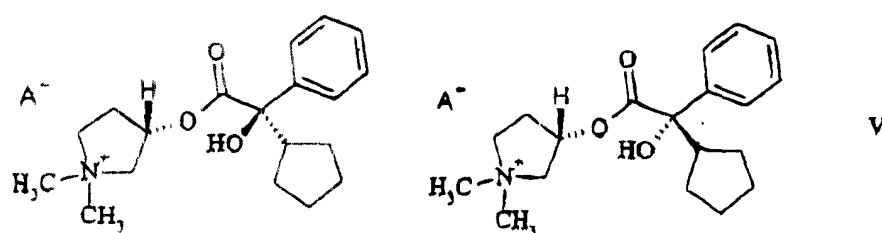
或者,

b) 为了分离3S,2'S-异构体(式IV: A=Br或I),

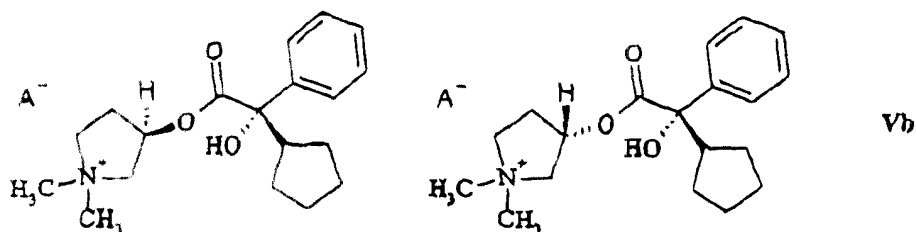


使用

由3S,2'R-和3S,2'S-异构体(式V)组成的非对映体混合物,

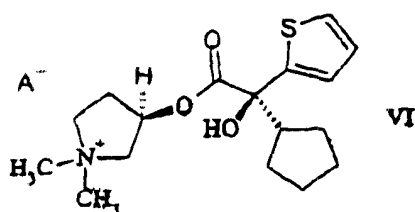


或由3R,2'S-和3S,2'S-异构体(式Vb)组成的非对映体混合物,



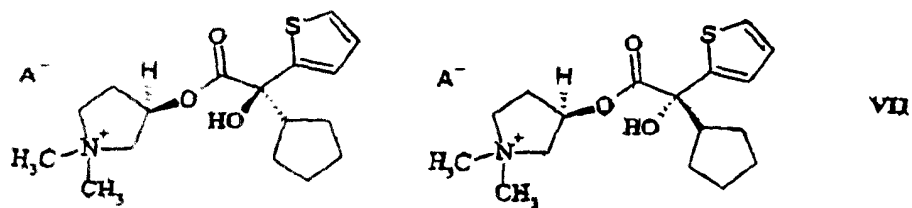
或者,

c) 为了分离格隆铵的噻吩基相似体的3R,2'S-立体异构体(式VI: A=Br或I),

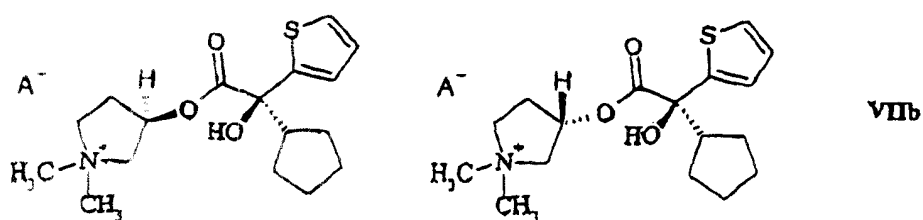


使用

由3R,2'S-和3R,2'R-异构体(式VII)组成的非对映体混合物,

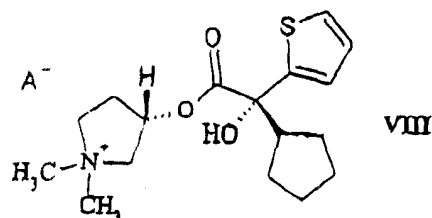


或由3R,2'S-和3S,2'S-异构体(式VIIb)组成的非对映体混合物,



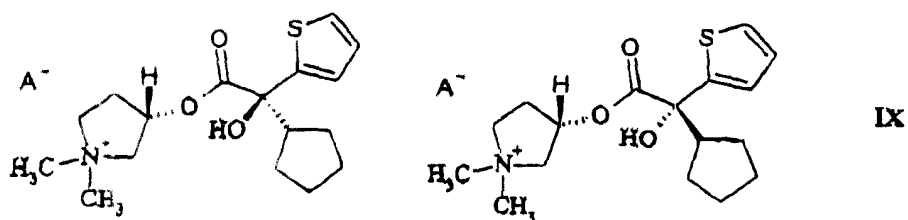
或者,

d) 为了分离3S,2'R-异构体(式VIII: A=Br或I),

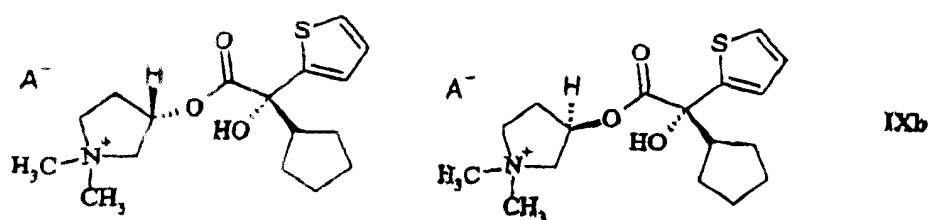


使用

由3S,2'S-和3S,2'R-异构体(式IX)组成的非对映体混合物,



或由3S,2'R-和3R,2'R-异构体(式IXb)组成的非对映体混合物,



进行重结晶，并且得到作为沉淀物富集的各个待分离的立体异构体，其中使用在沉淀中富集各个待分离立体异构体的溶剂，

和/或

在季盐化过程中使用各个叔的、碱性的非对映体混合物，且该混合物导致得到上述季盐化的非对映体混合物，并且各个待分离的立体异构体在反应后作为沉淀富集而得到，其中使用在沉淀中富集各个待分离立体异构体的溶剂，该溶剂选自甲醇、乙醇、异丙醇、1-丙醇、叔丁醇、异丁醇、正丁醇、丙酮、丁酮和乙腈或其混合物。

2. 权利要求1的方法，其中使用水含量小于5%的溶剂，使得只有希望的非对映体结晶析出，而其它非对映体留在溶液中或作为油析出。

3. 权利要求1或2的方法，其中在季盐化为所述季盐的非对映体混合物时使用异丙醇或丙酮作为溶剂，并因此以富集形式将所述立体异构体从所形成的沉淀中分离出来。

4. 权利要求1，2或3的方法，其中使用非对映体混合物良好溶于其中的溶剂甲醇和/或乙醇来进行重结晶，并添加第二种起到结晶作用的溶剂乙酸乙酯和/或叔丁基甲基醚来引发结晶。

5. 权利要求1，2或3的方法，其中为进行重结晶而将非对映体混合物溶于受热的溶剂中，并通过冷却来进行结晶。

6. 权利要求5的方法，其中在沸腾热下将非对映体混合物溶于2-丙醇或乙醇中，并冷却到室温或室温以下以进行结晶。

7. 权利要求1-3之一的方法，用于富集格隆溴铵的3R,2'R-异构体。

8. 权利要求1-3之一的方法，作为预提纯阶段用于得到初级非对映体富集体，或者在已经进行了富集之后用于进一步提高非对映体纯

度。

9. 权利要求1-3之一的方法，其中在季盐化过程中，使用含水量为0.5-2%的溶剂。

10. 权利要求9的方法，其中在季盐化过程中，使用含水量为1%的溶剂。

11. 权利要求1-3之一的方法，其中在重结晶时使用含水量为0.2-3%的溶剂。

12. 权利要求11的方法，其中在重结晶时使用含水量为0.5%的溶剂。

制备R,R(或S,S)构型的格隆铵-立体异构体的方法

本发明涉及一种富集R,R-或S,S-构型的格隆铵(Glycopyrronium)-异构体及其带有R,S-或S,R-构型的噻吩基相似体(Analoga)的方法。

阻断蕈毒碱受体的物质(Antimuskarinika)在世界范围内广泛使用于大量疾病中(Goodman & Gilman's *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 第九版, McGraw Hill, 1996; Mutschler *Arzneimittelwirkungen*, 第八版, 科学出版社, 斯图加特, 2001), 比如用于治疗慢性梗阻性呼吸道疾病、排尿障碍、肾石绞痛和胆石绞痛以及胃肠道的平滑肌肉组织过敏(如结肠过敏)。

这些作用归功于五个不同的蕈毒碱受体亚型。一些配位体-立体异构体对这五个受体亚型可以具有不同的亲和性, 并因此优选引起不同的——理想的——作用而不是其它的——不理想的——作用。由于其有着更少的副作用因此优选选择性物质而非非选择性的活性成分, 这一点在某些情况下可通过使用纯净单个的立体异构体来实现。

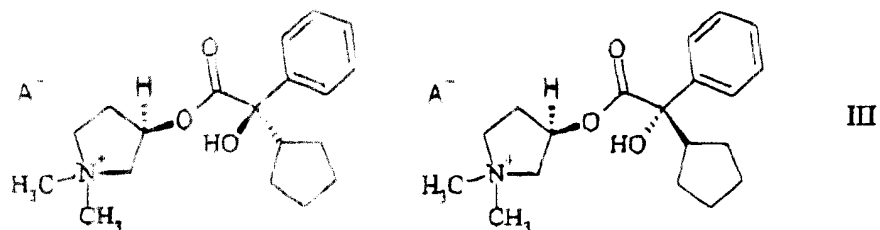
具有R,R-构型的格隆铵异构体具有特别有益的药理性质(WO9821183)。其制备过程也有记载(WO9821183)。格隆溴铵或由其衍生的化合物含有两个立体中心, 由此就也就分别存在四个立体异构体。

本发明的主题在于一种制备3R,2'R-构型的格隆铵盐或与格隆溴铵共用的且具有相应空间结构(例如如果是噻吩基则是基于Cahn, Ingold, Prelog-规则=3R,2'S-结构)的化合物的方法, 其特征在于, 从由3R,2'R-和3R,2'S-或由3R,2'R-和3S,2'R-异构体形成的对映体纯的非对映体混合物(或者如果是噻吩基-相似体的情况, 则是由3R,2'S-和3R,2'R-或由3R,2'S-和3S,2'S-异构体组成的对映体纯的非对映体混合物)中, 借助使用合适的溶剂而在季盐化过程中和/或借助季盐的重结晶过程而分离出所需的立体异构体。

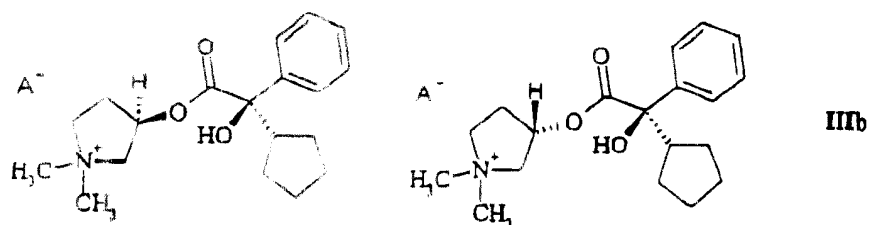
当要使用对映体时(若是苯基化合物时是3S,2'S+3S,2'R或3S,2'S+3R,2'S, 或者若是噻吩基相似体时是3S,2'R+3S,2'S或3S,2'R+3R,2'R), 原则上该方法同样也适合来制备对映体(苯基化合物中是3S,2'S, 或者噻吩基相似体中是3S,2'R)。

因此, 本发明的主题是下列一种方法

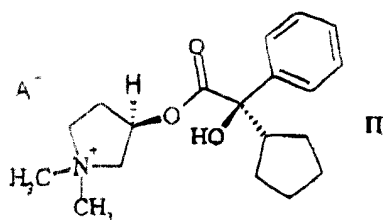
a) 从由3R,2'R-和3R,2'S-异构体(式III)组成的非对映体混合物中,



或由3R,2'R-和3S,2'R-异构体(式IIIb)组成的非对映体混合物中,

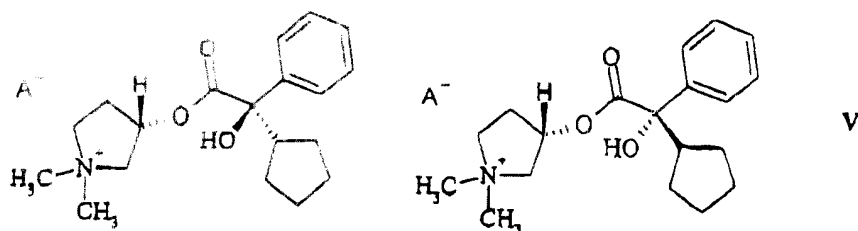


分离出格隆溴铵或格隆碘铵的3R,2'R-立体异构体(式II: A=Br或I),

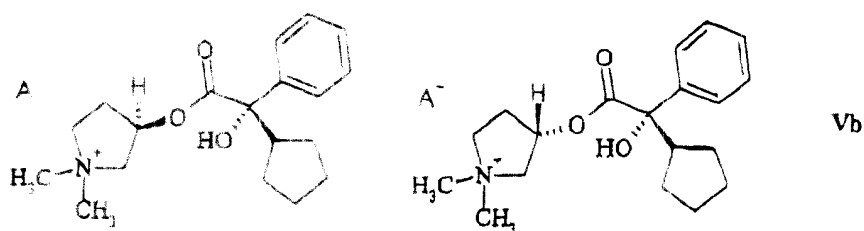


或者,

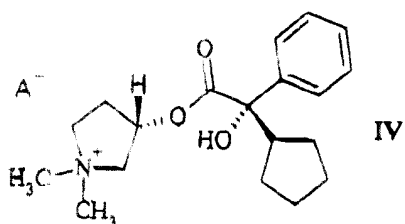
b) 从由3S,2'R-和3S,2'S-异构体(式V)组成的非对映体混合物中,



或由3R,2'S-和3S,2'S-异构体(式Vb)组成的非对映体混合物中,

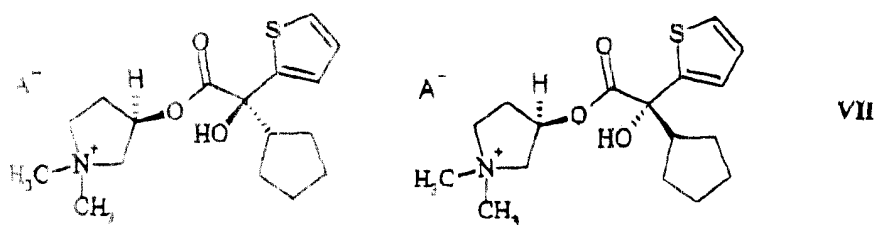


分离出3S,2'S-异构体(式IV: A=Br或I),

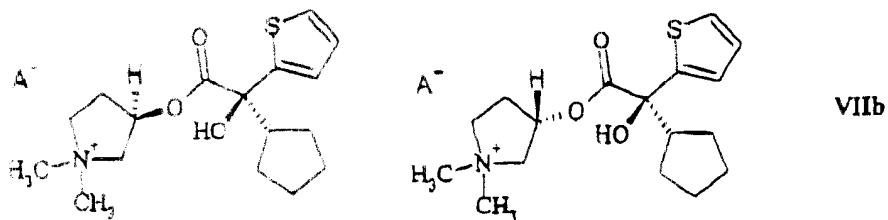


或者,

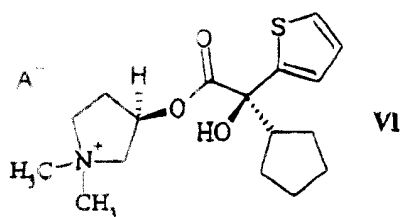
c) 从由3R,2'S-和3R,2'R-异构体(式VII)组成的非对映体混合物中,



或由3R,2'S-和3S,2'S-异构体(式VIIb)组成的非对映体混合物中,

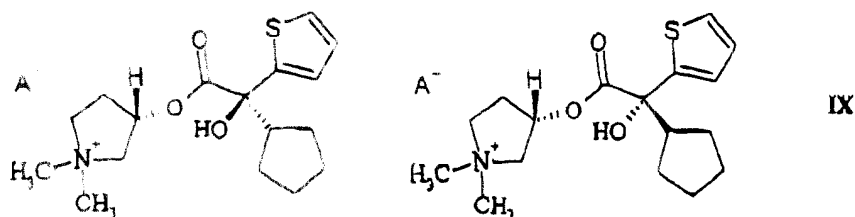


分离出格隆铵的噻吩基相似体的3R,2'S-立体异构体(式VI: A=Br或I),

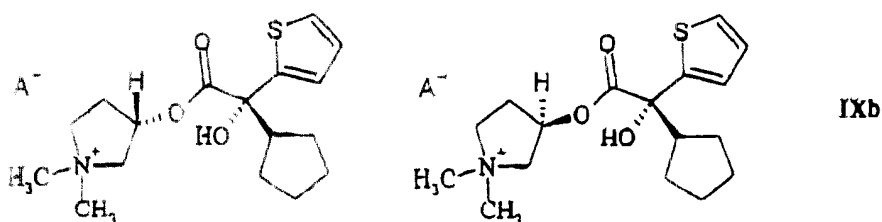


或者,

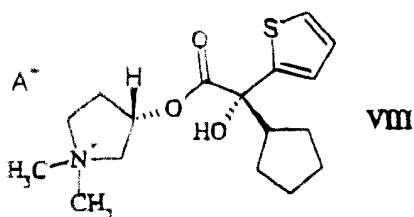
d) 从由3S,2'S-和3S,2'R-异构体(式IX)组成的非对映体混合物中,



或由3S,2'R-和3R,2'R-异构体(式IXb)组成的非对映体混合物中,



分离出3S,2'R-异构体(式VIII: A=Br或I),



其特征在于,在季盐化为上述非对映体混合物的过程中使用合适的溶剂,用以得到作为沉淀而富集的、各自待分离的立体异构体,和/或在于在合适的溶剂或溶剂混合物中重结晶上述季盐化合物的非对映体混合物并从中得到富集的各个理想异构体。

在本发明的一个实施方式中,在方法中,使用了具有一定水含量的溶剂或溶剂混合物。这就会使得只有所期望的非对映体结晶析出,

而其它非对映体留在溶液中或作为油析出。

如果在有着足够水含量的合适的溶剂中，将基于叔碱的非对映体混合物季盐转化为所述的铵盐非对映体混合物，则就能在沉淀中得到富集的所预期的立体异构体，而各其它非对映体留在溶液中。

为了转换本发明的方法，可以使用叔碱以及所形成的季盐溶于其中的溶剂来进行季盐化，并添加另一种溶剂以结晶所需的异构体。

根据本发明方法的另一特征，还可使用一种所形成的季盐的两种非对映体很难溶于其中的溶剂来进行季盐化，并添加另一种溶剂以使得不想要的异构体进入溶液或作为油析出。

适用于季盐化的溶剂可值得一提的有，例如，具有较低分子量的支链和非支链的醇，如甲醇、乙醇、异丙醇、1-丙醇、叔丁醇、异丁醇、正丁醇，以及丙酮、丁酮、乙腈和类似物，均可单独或以与其它溶剂的混合物形式使用。

在生产实践中，本发明的方法中优选使用水含量为约0.5-2%（溶剂中约5-20%的碱浓度），更优选为约1%的丙酮作为季盐化的溶剂。

根据本发明方法的另一特征，可使用一种非对映体混合物能很好溶于其中的溶剂来进行重结晶，并添加第二种能起到结晶作用的溶剂来引发结晶。

优选使用甲醇和/或乙醇来溶解并用醋酸乙酯和/或叔丁基甲醚来引发结晶。

根据再一个特征，在本发明方法中将非对映体混合物溶于一种经加热的溶剂中以进行重结晶，并通过冷却来实现结晶。

优选在本发明的方法中，将处于沸腾热下的非对映体混合物溶于2-丙醇或乙醇中以进行重结晶，并通过冷却至室温或室温以下而实现结晶。

优选在本发明的方法中，将处于沸腾热下的非对映体混合物溶于水含量为约0.2-3%（溶剂中约5-30%的季铵盐浓度），更优选为约0.5%的2-丙醇中，并通过冷却实现结晶。

适用于重结晶的溶剂可值得一提的有，例如，具有较低分子量的支链和非支链的醇，如甲醇、乙醇、异丙醇、1-丙醇、叔丁醇、异丁醇、正丁醇，以及丙酮、丁酮、乙腈和类似物，均可单独或以与其它溶剂的混合物形式使用。

根据本发明的另一个特征, 优选可引用本发明的方法来富集格隆溴铵的3R,2'R-异构体。

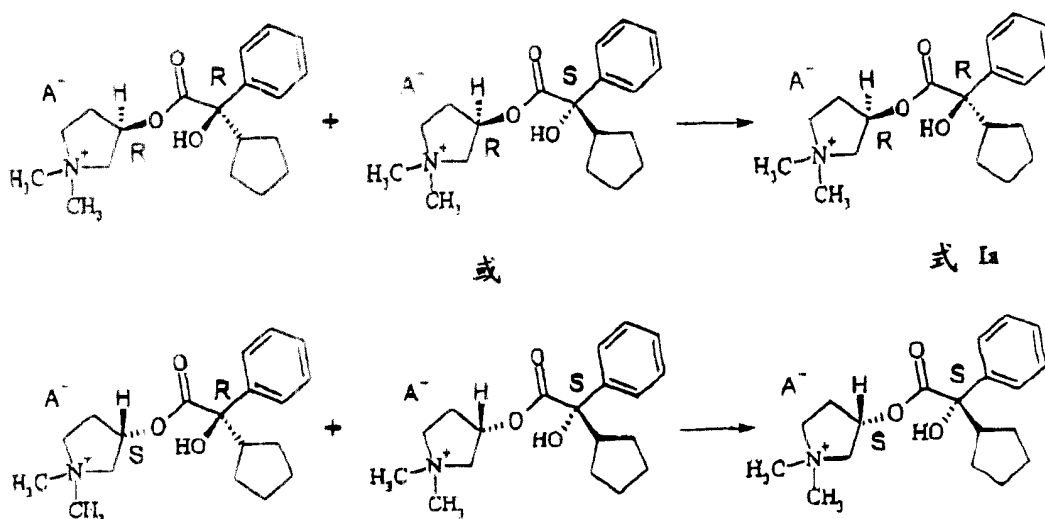
既在将作为基础的叔碱季盐化为所谓铵盐的非对映体过程中, 又在将季盐重结晶的过程中, 通过再次洗涤所预期的立体异构体的沉淀而将粘附于其表面上的不理想的异构体去除。这种再次洗涤的过程也可以在分离掉粗产品之后进行, 方法是将粗产品置于只能部分将其溶解的溶剂(优选含水量为1%的丙酮)中进行蒸煮, 并接着抽滤出清除了不理想非对映体后的沉淀。

本发明的方法也可以有利地用于与其它方法相结合, 来提高立体异构体的纯度:

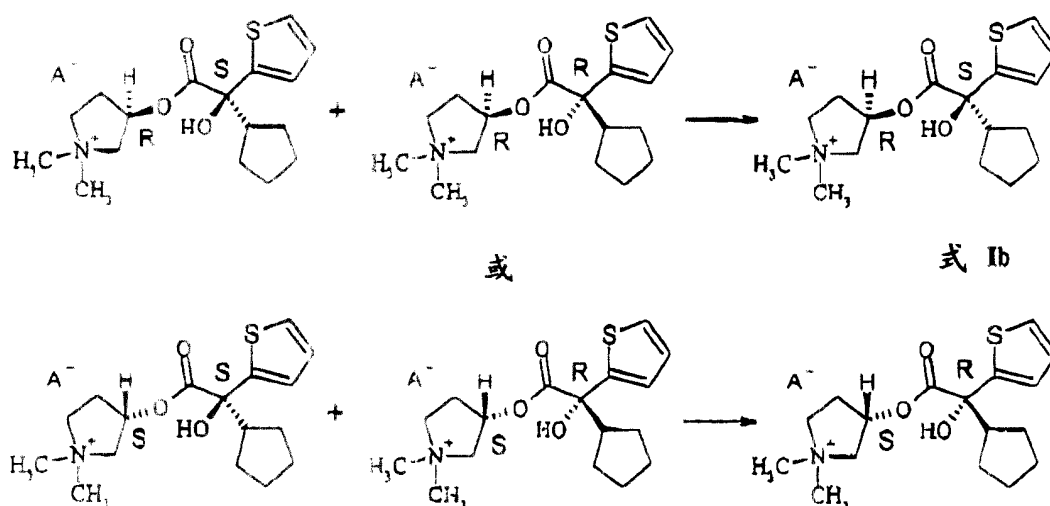
例如, 如果在富集非对映体的同时还存在着用于季盐化的碱或季铵盐, 则可以利用本发明的方法来优化该富集过程。

另一方面, 从预提纯角度考虑, 本发明的方法已经可以起到使立体异构体高过量的作用, 而这种高过量在使用一种其后的方法来提高立体异构体的纯度时是非常有益的。

所要求保护的方法适合于, 从在使用3R-构型的对映体纯的氨基醇和外消旋的酸(或一种相应的酯或一种活性酸衍生物)的情况下所形成的叔吡咯糖的3R,2'R-/3R,2'S-非对映体混合物中, 或是从在使用3S构型的氨基醇情况下所形成的3S,2'R-和3S,2'S-异构体混合物中, 借助于使用合适的溶剂而在季盐化过程中和/或通过季铵盐的重结晶富集出其中氨基醇成分和酸成分的非对称中心具有相同的绝对构型标记的异构体(即3R,2'R和3R,2'S; 式Ia)。通过重复的结晶操作就能进一步提高立体异构体的纯度。

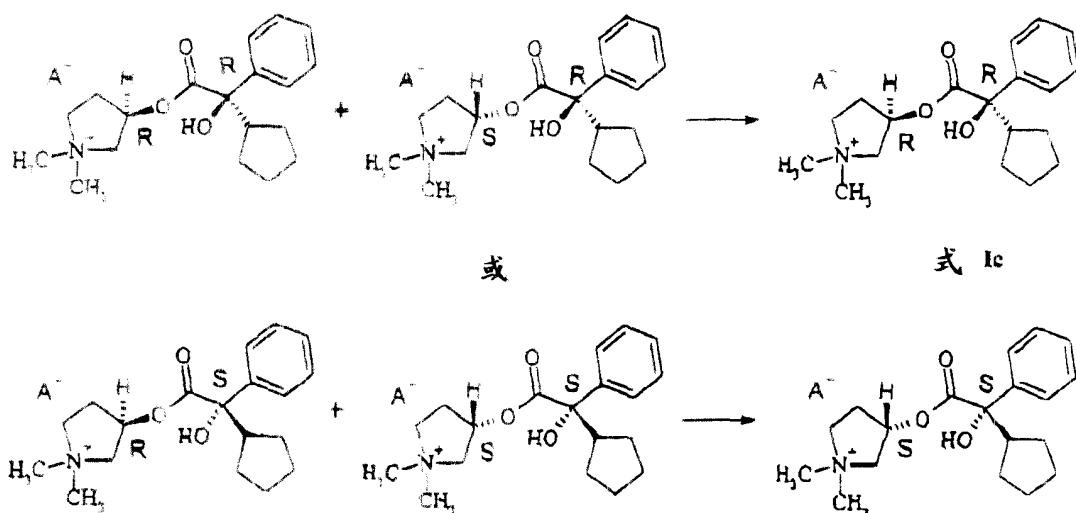


如果是2-噻吩基相似体的情况，则由于噻吩基团有着更高的优先度，而能从3R,2'S-和3R,2'R-异构体组成的非对映体混合物中或从3S,2'R-/3S,2'S-非对映体混合物中，得到具有相反的构型标记（即3R,2'S-和3S,2'R；式Ib）的、但又具有如苯基-化合物中一样的空间结构的立体异构体。

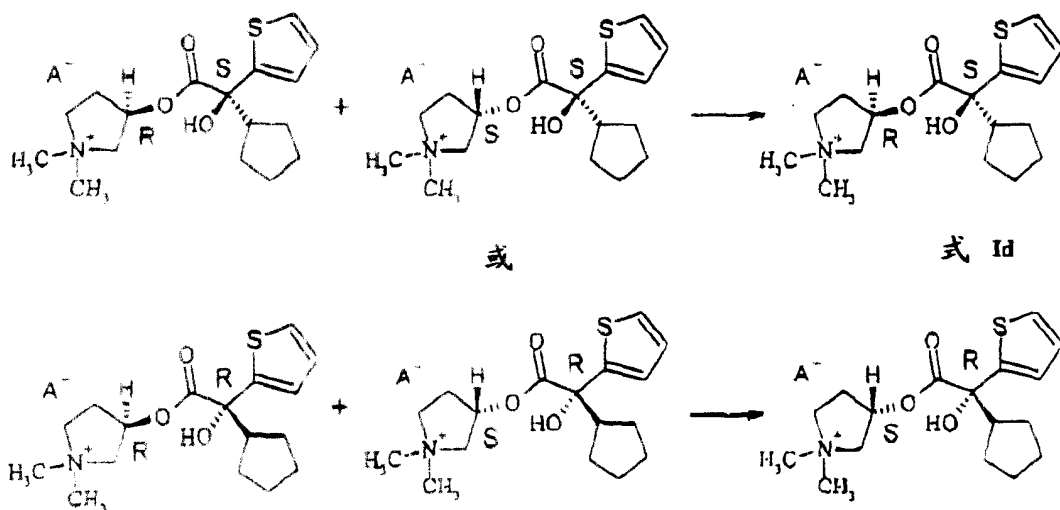


作为替代方案，也可以从对映体纯的酸成分（或相应的酯或活性的酸衍生物）和外消旋的氨基醇出发，和从所得的碱性非对映体混合物出发，借助于合适的溶剂而在季盐化过程中和/或重结晶季盐的过程中分离出所期望的立体异构体。

如果是2R-构型的酸成分的情况，则能从所形成的叔吡咯糖的3R,2'R-/3S,2'R-非对映体混合物中，或在使用2S-构型的酸成分的情况下从所形成的3R,2'S-和3S,2'S-异构体组成的混合物中，借助于合适的溶剂而在季盐化过程中和/或通过季铵盐的重结晶而得到其中氨基醇成分和酸成分的非对称中心具有相同的绝对构型标记的异构体（即3R,2'R和3S,2'S；式Ic）。



如果是2-噻吩基相似体的情况，则由于噻吩基团有着更高的优先度，而能从3R,2'S-和3S,2'R-异构体组成的非对映体混合物中或从3R,2'R-/3S,2'R-非对映体混合物中，得到具有相反的构型标记（即3R,2'S-和3S,2'R；式1d）的、但又具有如苯基化合物中一样的空间结构的立体异构体。



相反，如果对于格隆溴铵的情况将全部四种季铵盐的异构体组成的混合物进行重结晶，则就能得到固体形式的3R,2'S-和3S,2'R-异构体组成的混合物，即在这种方法下就会损失具有最有利药理性质的异构体。

为从季铵盐的非对映体混合物中分离出所述的立体异构体，可以使用各种结晶方法。

适合作为重结晶溶剂的是所有常规溶剂和溶剂混合物，只要满足

非对映体混合物——任选通过加热——能够进入溶液中并通过适当的措施可引发结晶，并且其中希望的异构体以固体形式富集析出。

对于所谓用以在非对映体混合物的溶液中引发结晶的适当措施，值得一提的有：冷却溶液，添加希望的异构体在其中具有比初始溶剂更低溶解度的其他溶剂，浓缩溶剂体积，去除希望的异构体在其中具有比在残留溶剂混合物中更高溶解度的溶剂混合物成分。

如所发现的那样，不希望的异构体具有强烈的吸水性，而这一性质在希望的异构体上则观察不到。在所要求保护的方法的一个实施方式中，其中使用了具有足够水含量的溶剂或向无水溶剂中添加了水，这然后使得只有希望的非对映体结晶析出，而其他非对映体则留在溶液中或形成可分离的油。

优选使用易于从所得固体中去除的挥发性溶剂。

特别优选的是只有希望的立体异构体能作为固体从中结晶出来的溶剂。

本发明所要求保护的方法实现了，仅用极少的技术成本廉价地获得极高纯度的希望的立体异构体。

基于在最后的反应步骤之后的异构体分离的原料消耗量，与其他那些可考虑的且是在合成路径的较早阶段即进行异构体分离的方法相比要相对更高一些。但是这一臆想的缺点可通过简单地实施本发明所要求保护的方法来得以过度补偿。

特别是，在该方法中，所预期的异构体相对于非希望的非对映体有着显著更高的结晶趋势，这一事实即构成了该方法的一个突出的优点并应特别值得注意。

对映体纯的氨基醇成分能够按照记载在文献（*Razematspaltung und asymmetrische Synthese: J. Med. Chem. 34(1991)1314-1328*）中的技术来制得。同样，对于酸成分也是如此：（*Razematspaltung: Bioorg. Med. Chem. 7(1999)2555-2567; asymmetrische Synthese: Bioorg. Med. Chem. Lett. 9(1999)2037-2038*）。因此也就给出了本方法的可行性。

在工业实用性方面，相对于其它可以考虑的、从各个非对映体混合物中制备所述立体异构体的方法，本发明的方法也显示出明显的优点。在本发明方法中并不需要额外的，部分很贵的且可能以较大量存在却还常常不能供使用的手性辅剂。而是只需要使用单一对映体纯的

且本身就能构成产品骨架的物质就已足够。因此，相对于从全部四种异构体的混合物中，甚或从目前市售的(3R,2'S)-和(3S,2'R)-格隆溴铵的异构体混合物得到的产品来说，纯异构体的制备并不比它们昂贵。在所述的后者的情况下，最具有治疗意义的异构体不能一次性地被包含在产品中。

此外，本发明的方法还避免了额外的在外消旋体拆分时所必需的加工步骤，如用手性碱或酸进行的结晶过程、使所形成的盐多次重结晶、从所述盐中释放和如果是酸成分的情况还要预先皂化酯并重新形成甲基酯。

以下实施例用于阐释本发明但并不限制本发明。

实施例1

制备(3R,2'R)-[(2-环戊基-2-羟基-2-苯乙酰基)氧]-1,1-二甲基吡咯烷鎓溴化物

(式Ia: A=Br⁻)

酯交换反应

在干燥的反应设备中，将0.17mol的(3R)-1-甲基-3-吡咯烷醇和0.17mol的外消旋2-环戊基-2-羟基-2-苯乙酸甲酯置于800ml的无水(abs.)正庚烷中。接着蒸馏去除400ml庚烷以除去所有水量并通过水分离器排出。在冷却后添加0.9g NaOMe (10mol%)并再加热至沸点。经由5-6小时连续地借助于滴液漏斗来补偿转变量的溶剂。经过水提反应混合物和用醚萃取之后，有机相用Na₂SO₄/K₂CO₃干燥。去除了干燥剂和溶剂之后就能提供得率为82%的游离碱。

季盐化作用：

通过添加3eq的溶于叔丁基甲醚中的甲基溴而季盐化游离碱，并抽滤出得率93%的晶体析出产品。所形成的(3R,2'S)-和(3R,2'R)-[(2-环戊基-2-羟基-2-苯乙酰基)氧]-1,1-二甲基吡咯烷鎓溴化物构成的非对映体混合物，其比例约为1:1。

通过重结晶分离非对映体：

将粗产品溶于250ml甲醇中，用300ml乙酸乙酯稀释并加入450ml二乙醚。两天之后抽滤所形成的晶体并第二次重结晶。得到得率为50%的(3R,2'R)-异构体。

分析数据：

外观：无色晶体

$^1\text{H-NMR}(\text{D}_2\text{O})(300\text{MHz})$: $\delta = 7.55\text{-}7.52(\text{m}, 2\text{H}, \text{苯基})$; $7.37\text{-}7.24(\text{m}, 3\text{H}, \text{苯基})$; $5.42\text{-}5.34(\text{m}, 1\text{H})$; $4.67(\text{s}, \text{H}_2\text{O})$; $3.65(\text{dd}, 1\text{H})$; $3.61\text{-}3.43(\text{m}, 2\text{H})$; $3.40(\text{dd}, 1\text{H})$; $3.13\text{-}2.98(\text{m}, 1\text{H}, \text{环戊基次甲基})$; $3.04(\text{s}, 3\text{H}, \text{NCH}_3, (3\text{R}, 2'\text{R}))$; $2.75(\text{s}, 3\text{H}, \text{NCH}_3, (3\text{R}, 2'\text{R}))$; $2.71\text{-}2.55(\text{m}, 1\text{H})$; $2.30\text{-}2.17(\text{m}, 1\text{H}, (3\text{R}, 2'\text{R}))$; $1.65\text{-}1.43(\text{m}, 7\text{H}, \text{环戊基})$; $1.19\text{-}1.05(\text{m}, 1\text{H})$

通过位移以下信号就能看出实际上这些非对映体化合物互不相同： $3.08(\text{s}, \text{NCH}_3)$; $2.91(\text{s}, \text{NCH}_3)$; $2.11\text{-}1.92(\text{m})$ 。通过 $2.75(\text{s}, 3\text{H}, \text{NCH}_3, (3\text{R}, 2'\text{R}))$ 和 $2.91(\text{s}, \text{NCH}_3, \text{非对映体})$ 处的信号积分比较可以看出，对于 R,R-格隆溴铵有超过 98 % de. 的非对映体过量。从对映体纯的 3R-N-甲基吡咯烷醇的使用可以得到对映体纯度。

$^{13}\text{C-NMR}(\text{D}_2\text{O})(50\text{MHz})$: $\delta = 177.1(\text{s}, 1'\text{-COO})$; $143.2(\text{s}, \text{苯基})$; $131.4(\text{d}, \text{苯基})$; $131.0(\text{d}, \text{苯基})$; $128.8(\text{d}, \text{苯基})$; $83.2(\text{s})$; $76.6(\text{d})$; $72.9(\text{t})$; $67.6(\text{t})$; $56.3(\text{q}, \text{NCH}_3)$; $55.6(\text{q}, \text{NCH}_3)$; $47.5(\text{d}, \text{环戊基次甲基})$; $32.4(\text{t})$; $29.2/28.8/28.7/28.4(\text{t}, \text{环戊基亚甲基})$

总化学式/阳离子质量: $(\text{C}_{19}\text{H}_{28}\text{NO}_3)^+(\text{Br})^-/318.44$;

(ESI+)-质谱: $318.2=\text{M}^+$

元素分析: Ber.: C 57.29 H 7.09 N 3.52; Gef.: C 57.41 H 7.00 N 3.54

绝对构型的确定借助于X射线结构分析来进行。

实施例2

制备 $(3\text{R}, 2'\text{R})\text{-}[(2\text{-环戊基-2-羟基-2-苯乙酰基})\text{氧}]\text{-}1,1\text{-二甲基吡咯烷鎓溴化物}$

(式 Ia: $\text{A}^-=\text{Br}^-$)

酯交换反应和季盐化过程如实施例1中所述方法进行。

借助于在异丙醇中重结晶非对映体混合物来拆分非对映体。为此要将粗产品在沸腾热状态下溶于8倍重量份的异丙醇中。在室温下放置过夜并抽出所形成的晶体。再次重复该步骤。如此所得的 $(3\text{R}, 2'\text{R})\text{-格隆溴铵}$ 会带来如实施例1中所记载的相同的分析数据。

实施例3

制备 $(3\text{R}, 2'\text{R})\text{-}[(2\text{-环戊基-2-羟基-2-苯乙酰基})\text{氧}]\text{-}1,1\text{-二甲基吡咯烷鎓碘化物}$

(式Ia: $A^-=I^-$)

酯交换反应, 季盐化反应(和甲基碘)和非对映体的拆分均如实施例1中所述进行。

如此所得的(3R,2'R)-格隆碘铵会带来如实施例1中所记载的相同的NMR光谱数据。

实施例4

制备(3R,2'S)-3-[(2'-环戊基-2'-羟基-2'-(2''-噻吩基)乙酰基)氧]-1,1-二甲基吡咯烷鎓溴化物

(式Ib: $A^-=Br^-$)

酯交换反应(与(3R)-1-甲基-3-吡咯烷醇和外消旋的2-环戊基-2-羟基-2-(2'-噻吩基)醋酸甲酯), 季盐化反应和非对映体的拆分都如实施例1中所述的进行。

1H -NMR(300MHz, D_2O): δ =7.33(d, 1H, 噻吩基); 7.13(d, 1H, 噻吩基); 6.96(dd, 1H, 噻吩基); 5.50-5.42(m, 1H); 4.67(s, H_2O); 3.78-3.62(m, 2H); 3.58-3.47(m, 2H); 3.08(s, 3H, N- CH_3 , (3R,2'S)); 3.01-2.83(m, 4H, N- CH_3 , (3R,2'S) 和 环戊基次甲基); 2.76-2.62(m, 1H); 2.37-2.22(m, 1H (3R,2'S)); 1.65-1.20(m, 8H, 环戊基亚甲基)。

通过位移以下信号就能看出实际上这些非对映体化合物(3R,2'R 和 3S,2'S)互不相同: 3.11(s, N CH_3); 3.04(s, N CH_3); 2.15-2.03(m)。

借助于毛细管-电泳法确定非对映体过量超过98% de.. 从对映体纯的3R-N-甲基吡咯烷醇的使用可以得到对映体纯度。

^{13}C -NMR(D_2O)(50MHz, D_2O): δ =176.2(s, 1'-COO); 147.7(s, 噻吩基); 130.1(d, 噻吩基); 128.8(d, 噻吩基); 128.4(d, 噻吩基); 82.2(s); 76.9(d); 72.9(t); 67.7(t); 56.4(q, N CH_3); 55.8(q, N CH_3); 49.4(d, 环戊基次甲基); 32.5(t); 29.2/29.0/28.7/28.4(t, 环戊基亚甲基)

总化学式/阳离子质量: $(C_{17}H_{26}NO_3S)^+(Br^-)/324.47$;

(ESI+)-质谱: 324.4= M^+ 。

绝对构型的确定借助于X射线结构分析来进行。

实施例5

制备(3S,2'S)-[(2-环戊基-2-羟基-2-苯乙酰基)氧]-1,1-二甲基吡咯烷鎓溴化物

(式Ia: $A^-=Br^-$)

酯交换反应（和(3S)-1-甲基-3-吡咯烷醇和外消旋的2-环戊基-2-羟基-2-苯乙酸甲酯），季盐化反应和非对映体的拆分如实施例1中所述方法进行。

NMR-光谱数据相应于实施例1中对于对映体化合物所述的数值。

实施例6

制备(3S,2'R)-3-[(2'-环戊基-2'-羟基-2'-(2''-噻吩基)乙酰基)氧]-1,1-二甲基吡咯烷鎓溴化物

（式Ib: $A^+=Br^-$ ）

酯交换反应（和(3S)-1-甲基-3-吡咯烷醇和外消旋的2-环戊基-2-羟基-2-(2'-噻吩基)乙酸甲酯），季盐化反应和非对映体的拆分如实施例1中所述方法进行。

NMR-光谱数据相应于实施例4中对于对映体化合物所述的数值。

实施例7

制备(3R,2'R)-[(2-环戊基-2-羟基-2-苯乙酰基)氧]-1,1-二甲基吡咯烷鎓溴化物

（式Ia: $A^+=Br^-$ ）

酯交换反应（和外消旋的1-甲基-3-吡咯烷醇和(2R)-2-环戊基-2-羟基-2-苯乙酸甲酯）和季盐化反应都如实施例1中所述方法进行。

非对映体的拆分如实施例2中所述的，借助于在异丙醇中重结晶非对映体混合物的方法来进行。

NMR-光谱数据相应于实施例1中所述的数值。

实施例8

制备(3R,2'S)-3-[(2'-环戊基-2'-羟基-2'-(2''-噻吩基)乙酰基)氧]-1,1-二甲基吡咯烷鎓溴化物

（式Ib: $A^+=Br^-$ ）

酯交换反应（和外消旋的1-甲基-3-吡咯烷醇和(2S)-2-环戊基-2-羟基-2-(2'-噻吩基)乙酸甲酯）和季盐化反应如实施例1中所述方法进行。

非对映体的拆分如实施例1中所述的，借助于在甲醇、乙酸乙酯和乙醚组成的混合物中重结晶非对映体混合物的方法来进行。

NMR-光谱数据相应于实施例4中所述的数值。

实施例9

制备(3S,2'S)-[(2-环戊基-2-羟基-2-苯乙酰基)氧]-1,1-二甲基吡咯烷鎓溴

化物

(式Ia: $A^-=Br^-$)

酯交换反应(和外消旋的1-甲基-3-吡咯烷醇和(2S)-2-环戊基-2-羟基-2-苯乙酸甲酯)和季盐化反应都如实施例1中所述方法进行。

非对映体的拆分如实施例2中所述的,借助于在异丙醇中重结晶非对映体混合物的方法来进行。

NMR-光谱数据相应于实施例1中对于对映体化合物所述的数值。

实施例10

制备(3S,2'R)-3-[(2'-环戊基-2'-羟基-2'-(2''-噻吩基)乙酰基)氧]-1,1-二甲基吡咯烷鎓溴化物

(式Ib: $A^-=Br^-$)

酯交换反应(和外消旋的1-甲基-3-吡咯烷醇和(2R)-2-环戊基-2-羟基-2-(2'-噻吩基)乙酸甲酯)和季盐化反应如实施例1中所述方法进行。

非对映体的拆分如实施例1中所述的,借助于在甲醇、乙酸乙酯和二乙醚组成的混合物中重结晶非对映体混合物的方法来进行。

NMR-光谱数据相应于实施例4中对于对映体化合物所述的数值。

实施例11

制备(3R,2'R)-[(2-环戊基-2-羟基-2-苯乙酰基)氧]-1,1-二甲基吡咯烷鎓溴化物

(式Ia: $A^-=Br^-$)

酯交换反应和季盐化反应如实施例1中所述方法进行,区别在于,在异丙醇中进行甲基化过程。抽滤掉所形成的沉淀之后就会得到98%的3R,2'R-和2%的3R,2'S-异构体的非对映体比例。

其它的非对映体的拆分如实施例2中所述进行。因为为了进行重结晶要使用已经富集有非对映体的粗产品,所以在结晶步骤数目相同的条件下得到更高的立体异构体纯度,或者为了达到相同的富集情况而只需更少数量的重结晶过程。

如此所得的(3R,2'R)-格隆溴铵会得到与实施例1中所述相同的分析数据。

实施例12

制备(3R,2'R)-[(2-环戊基-2-羟基-2-苯乙酰基)氧]-1,1-二甲基吡咯烷鎓溴化物

(式1a: $A=Br^-$)

酯交换反应和季盐化反应如实施例1中所述方法进行, 区别在于, 在丙酮中进行甲基化过程。抽滤掉所形成的沉淀之后就会得到90%的3R,2'R-和10%的3R,2'S-异构体的非对映体比例。

其它的非对映体的拆分如实施例11中所述进行。

如此所得的(3R,2'R)-格隆溴铵会得到与实施例1中所述相同的分析数据。

实施例13

制备(3R,2'R)-[(2-环戊基-2-羟基-2-苯乙酰基)氧]-1,1-二甲基吡咯烷鎓溴化物

酯交换反应如实施例1中所述方法进行。

季盐化反应:

添加1.3eq的甲基溴以季盐化溶于具有1%水含量的丙酮中的游离碱, 并抽滤出结晶产品且其得率约74% (以所期望的非对映体计)。非对映体比例为95比5或更好。

其他的非对映体拆分过程如实施例2中所述方法进行。因为为了进行重结晶要使用已经富集有非对映体的粗产品, 所以在结晶步骤数目相同的条件下得到更高的立体异构体纯度, 或者为了达到相同的富集情况而只需更少数量的重结晶过程。

如此所得的(3R,2'R)-格隆溴铵会得到与实施例1中所述相同的分析数据。

在其他相同, 但是使用了水含量在0.5至2%之间的丙酮且丙酮中溶解了足够多的能以溶剂量计达到5至20重量百分比浓度的碱的操作方法中, 能够在季盐化过程中得到在非对映体富集程度上堪相比较的结果。

实施例14

制备(3R,2'R)-[(2-环戊基-2-羟基-2-苯乙酰基)氧]-1,1-二甲基吡咯烷鎓溴化物

酯交换反应如实施例1中所述方法进行, 季盐化反应如实施例13中所述方法进行。

非对映体的拆分利用在含有0.5%水含量的异丙醇中重结晶非对映体混合物的方法来进行。仅在重复一次重结晶过程后, 不理想的非对

映体含量就能低于0.5%。

如此所得的(3R,2'R)-格隆溴铵会得到与实施例1中所述相同的分析数据。

在其他相同，但是使用了水含量在0.2%至3%之间的异丙醇且其添加量使得粗产品能以溶剂量计达到5至30重量百分比浓度的操作方法中，能够在两次重结晶过程后得到在非对映体富集程度上堪相比较的结果。

实施例15

制备(3R,2'R)-[(2-环戊基-2-羟基-2-苯乙酰基)氧]-1,1-二甲基吡咯烷鎓溴化物

酯交换反应类似于实施例1中所述的方法进行。

季盐化反应：

将6kg的吡咯糖-碱溶于55升水含量为约1%的丙酮中，并将混合物冷却到-5℃(±5)。缓慢导入1.3当量的气态溴乙烷，以使其能够浓缩于冷却的溶液中。接着在3小时内加热至室温并再搅拌3小时。滤去所形成的沉淀物并用10升丙酮再进行洗涤以从产品中去除甲基溴。

通过干燥，可以得到得率为70%（以所期望的非对映体计）的，结晶白色沉淀物粗产品，且其中含有小于5%的不理想非对映体。

重结晶过程：

向沉淀中加入20升的水含量为0.5%的异丙醇，并将该混合物回流加热。当固体完全溶解后，过滤溶液以去除悬浮物。在3小时的时间段内将溶液冷却到室温以进行结晶。再经历3小时，可以抽滤掉所析出的产品，并且再用5升的异丙醇洗涤。

重复一次重结晶过程就足以得到其品质超过对于用于制备药剂的活性成分的要求的(3R,2'R)-格隆溴铵，即其含量总数小于其他三种立体异构体的0.5%且小于1%的杂质总量。

实施例16

制备(3R,2'R)-[(2-环戊基-2-羟基-2-苯乙酰基)氧]-1,1-二甲基吡咯烷鎓溴化物

(式Ia: A⁺=Br⁻)

酯交换反应和季盐化反应如实施例1中所述的方法进行。

所形成的(3R,2'S)-和(3R,2'R)-[(2-环戊基-2-羟基-2-苯乙酰基)氧]-

1,1-二甲基吡咯烷鎓溴化物构成的非对映体混合物，以约为1:1的比例被拆分。

将3g的这种非对映体混合物悬浮于21ml水含量为1%的丙酮中并在室温下搅拌6小时。抽滤固体之后能够得到1.047g，其中含有93% de的所预期的非对映体。

实施例17

制备(3R,2'R)-[(2-环戊基-2-羟基-2-苯乙酰基)氧]-1,1-二甲基吡咯烷鎓溴化物

(式Ia: A=Br)

酯交换反应和季盐化反应如实施例1中所述的方法进行。

所形成的(3R,2'S)-和(3R,2'R)-[(2-环戊基-2-羟基-2-苯乙酰基)氧]-1,1-二甲基吡咯烷鎓溴化物构成的非对映体混合物，以约为1:1的比例被拆分。

将8g的这种非对映体混合物溶于40ml水含量为0.5%的沸腾的异丙醇中，接着在3小时内将溶液冷却到室温。又经过3小时的室温下搅拌后，抽滤所析出的产品。得到2.227g固体，其中含有96% de的希望的
非对映体。