

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl.
C07D 451/10 (2006.01)



[12] 发明专利说明书

专利号 ZL 01820885.1

[45] 授权公告日 2006年3月8日

[11] 授权公告号 CN 1244581C

[22] 申请日 2001.12.12 [21] 申请号 01820885.1

[30] 优先权

[32] 2000.12.22 [33] DE [31] 10064816.9

[86] 国际申请 PCT/EP2001/014566 2001.12.12

[87] 国际公布 WO2002/051840 德 2002.7.4

[85] 进入国家阶段日期 2003.6.19

[71] 专利权人 贝林格尔英格海姆法玛两合公司

地址 德国英格海姆

[72] 发明人 罗尔夫·班霍尔泽

曼弗雷德·格劳利克 斯文·利特克

安德烈亚斯·马西斯

赫尔穆特·迈斯纳 彼得·施佩希特

沃尔夫冈·布罗德

审查员 何湘琼

[74] 专利代理机构 北京市柳沈律师事务所

代理人 范明娥 张平元

权利要求书 4 页 说明书 15 页

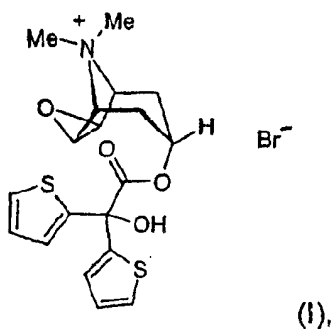
[54] 发明名称

制备抗胆碱能剂替托品溴化物的方法

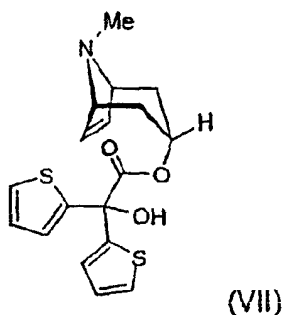
[57] 摘要

本发明是关于一种制备(1 α , 2 β , 4 β , 5 α , 7 β)-7-[(羟基二-2-噻吩基乙酰基)氧]-9,9-二甲基-3-氧杂-9-氮鎓三环[3.3.1.0^{2,4}]壬烷-溴化物的新颖方法。

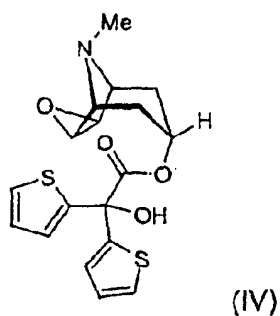
1. 一种制备下式(I)替托品溴化物的方法



5 其特征为, 使下式(VII)托品醇酯



经环氧化以形成下式(IV)的良莠品酯



接着经甲基溴季铵化以形成替托品溴化物(I)。

10 2. 根据权利要求1的方法, 其特征为, 使用五氧化钒与过氧化氢的混合物作为使(VII)环氧化以形成(IV)的环氧化剂。

3. 根据权利要求1的方法, 其特征为, 在一种选自水, 二甲基甲酰胺, 乙腈, 二甲基乙酰胺和 N-甲基吡咯烷酮的溶剂中进行使(VII)形成(IV)的环氧化反应。

15 4. 根据权利要求2的方法, 其特征为, 在一种选自水, 二甲基甲酰胺, 乙腈, 二甲基乙酰胺和 N-甲基吡咯烷酮的溶剂中进行使(VII)形成(IV)的环

氧化反应。

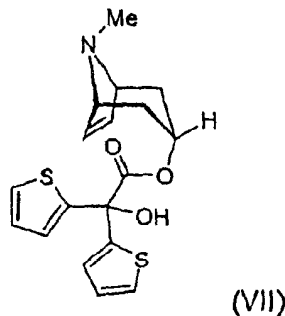
5. 根据权利要求1的方法，其特征为，在一种选自二甲基甲酰胺，二甲基乙酰胺，N-甲基吡咯烷酮和二氧甲烷的溶剂中使用甲基溴进行使该(IV)形成(I)的季碱化反应。

5 6. 根据权利要求2的方法，其特征为，在一种选自二甲基甲酰胺，二甲基乙酰胺，N-甲基吡咯烷酮和二氧甲烷的溶剂中使用甲基溴进行使该(IV)形成(I)的季碱化反应。

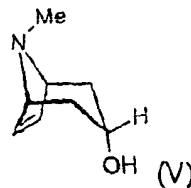
7. 根据权利要求3的方法，其特征为，在一种选自二甲基甲酰胺，二甲基乙酰胺，N-甲基吡咯烷酮和二氧甲烷的溶剂中使用甲基溴进行使该(IV)形成(I)的季碱化反应。

8. 根据权利要求4的方法，其特征为，在一种选自二甲基甲酰胺，二甲基乙酰胺，N-甲基吡咯烷酮和二氧甲烷的溶剂中使用甲基溴进行使该(IV)形成(I)的季碱化反应。

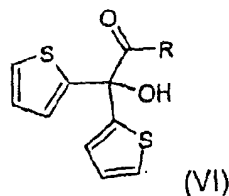
9. 根据权利要求1~8之一的方法，其特征为，式(VII)的化合物：



通过任选呈酸加成盐形式的下式(V)托品醇



与下式(VI)的酯反应而获得



20

其中 R 为一种选自羟基，甲氧基，乙氧基，O-N-琥珀酰亚胺，O-N-邻苯二

甲酰亚胺，苯氧基，硝基苯氧基，氟苯氧基，五氟苯氧基，乙烯氧基，-S-甲基，-S-乙基和-S-苯基的基团。

10. 根据权利要求9的方法，其特征为，以酸加成盐的形式使用托品醇(V)，该酸加成盐为选自其盐酸盐，氢溴酸盐，磷酸氢盐，硫酸氢盐，四氟
5 硼酸盐和六氟磷酸盐中。

11. 根据权利要求9的方法，其特征为，在适合有机溶剂中进行(V)形成(VII)的反应。

12. 根据权利要求10的方法，其特征为，在适合有机溶剂中进行(V)形成(VII)的反应。

10 13. 权利要求11的方法，其中所述的有机溶剂选自甲苯，苯，醋酸正-丁酯，二氯甲烷，THF，二噁烷，二甲基乙酰胺，DMF和N-甲基吡咯烷酮。

14. 权利要求12的方法，其中所述的有机溶剂选自甲苯，苯，醋酸正-丁酯，二氯甲烷，THF，二噁烷，二甲基乙酰胺，DMF和N-甲基吡咯烷酮。

15 15. 根据权利要求9的方法，其特征为，在有机或无机碱存在下，进行使(V)形成(VII)的反应。

16. 根据权利要求10的方法，其特征为，在有机或无机碱存在下，进行使(V)形成(VII)的反应。

17. 权利要求15的方法，其中使用的碱为有机碱。

18. 权利要求16的方法，其中使用的碱为有机碱。

20 19. 权利要求17的方法，其中所述的有机碱选自二异丙基乙胺，三乙胺，DBU或吡啶。

20. 权利要求18的方法，其中所述的有机碱选自二异丙基乙胺，三乙胺，DBU或吡啶。

21. 权利要求15的方法，其中使用的碱为无机碱。

25 22. 权利要求16的方法，其中使用的碱为无机碱。

23. 权利要求21的方法，其中所述的无机碱选自锂，钠，钾及钙的碱金属或碱土金属的碳酸盐，醇盐及氢化物。

24. 权利要求22的方法，其中所述的无机碱选自锂，钠，钾及钙的碱金属或碱土金属的碳酸盐，醇盐及氢化物。

30 25. 根据权利要求9的方法，其特征为，在式(VI)化合物中，若R表示羟基，则在耦合剂存在下进行(V)形成(VII)的反应。

26. 根据权利要求 10 的方法, 其特征为, 在式(VI)化合物中, 若 R 表示羟基, 则在耦合剂存在下进行(V)形成(VII)的反应。

27. 根据权利要求 11 的方法, 其特征为, 在式(VI)化合物中, 若 R 表示羟基, 则在耦合剂存在下进行(V)形成(VII)的反应。

5 28. 根据权利要求 12 的方法, 其特征为, 在式(VI)化合物中, 若 R 表示羟基, 则在耦合剂存在下进行(V)形成(VII)的反应。

29. 权利要求 25 的方法, 所述的耦合剂选自羰基二咪唑, 羰基二-1,2,4-三唑, 二环己基碳化二亚胺和乙基-二甲氨基丙基碳化二亚胺。

10 30. 权利要求 26 的方法, 所述的耦合剂选自羰基二咪唑, 羰基二-1,2,4-三唑, 二环己基碳化二亚胺和乙基-二甲氨基丙基碳化二亚胺。

31. 权利要求 27 的方法, 所述的耦合剂选自羰基二咪唑, 羰基二-1,2,4-三唑, 二环己基碳化二亚胺和乙基-二甲氨基丙基碳化二亚胺。

32. 权利要求 28 的方法, 所述的耦合剂选自羰基二咪唑, 羰基二-1,2,4-三唑, 二环己基碳化二亚胺和乙基-二甲氨基丙基碳化二亚胺。

15

制备抗胆碱能剂替托品
溴化物的方法

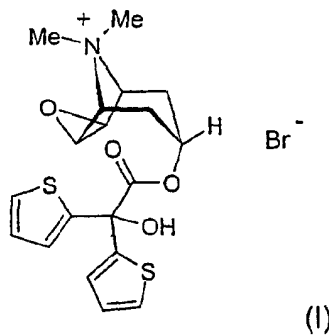
5

本发明是关于一种制备(1 α , 2 β , 4 β , 5 α , 7 β)-7-[(羟基二-2-噻吩基乙酰基)氧]-9,9-二甲基-3-氧杂-9-氮杂三环[3.3.1.0^{2,4}]壬烷-溴化物的新颖方法。

10 发明背景

该化合物(1 α , 2 β , 4 β , 5 α , 7 β)-7-[(羟基二-2-噻吩基乙酰基)氧]-9,9-二甲基-3-氧杂-9-氮杂三环[3.3.1.0^{2,4}]壬烷-溴化物由欧洲专利申请案 EP 418 716 A1 中已知, 且其具以下化学结构:

15



20

该化合物具有重要的药理性质, 且以名称替托品(tiotropium)溴化物(BA679)为人所知。替托品(Tiotropium)溴化物是一种高效的抗胆碱能药物, 因此其可以在气喘或 COPD(慢性阻塞性肺病)的治疗上产生疗效。

25

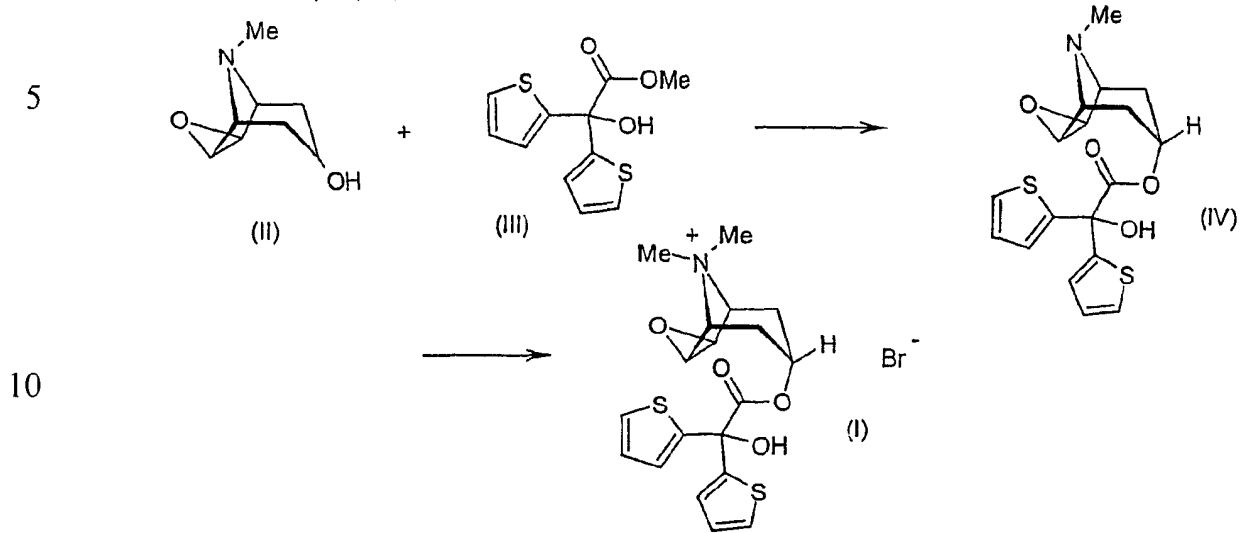
优选可通过吸入法施用替托品溴化物。可使用通过相应粉末吸入器已填入合适胶囊(Inhaletten)内的适合可吸入粉末。或者, 也可以通过适合可吸入的气溶胶而吸入使用。这些也包括含, 例如, HFA134a, HFA227 或其混合物作为推进剂气体的粉末状可吸入气溶胶。

30

由于其优良效力, 可以以低的治疗剂量使用替托品溴化物。一方面, 特别要求对要使用的该制剂的药物制造, 另一方面尤其有必要研发一种可合成替托品溴化物的工业生产方法, 其不仅可确保以高产率制成该产物, 而且也

可制成具有优良纯度的产物。

欧洲专利申请 EP 418 716 A1 揭示了一种合成替托品溴化物的方法。其相当于方案 1 中所图示的方法。

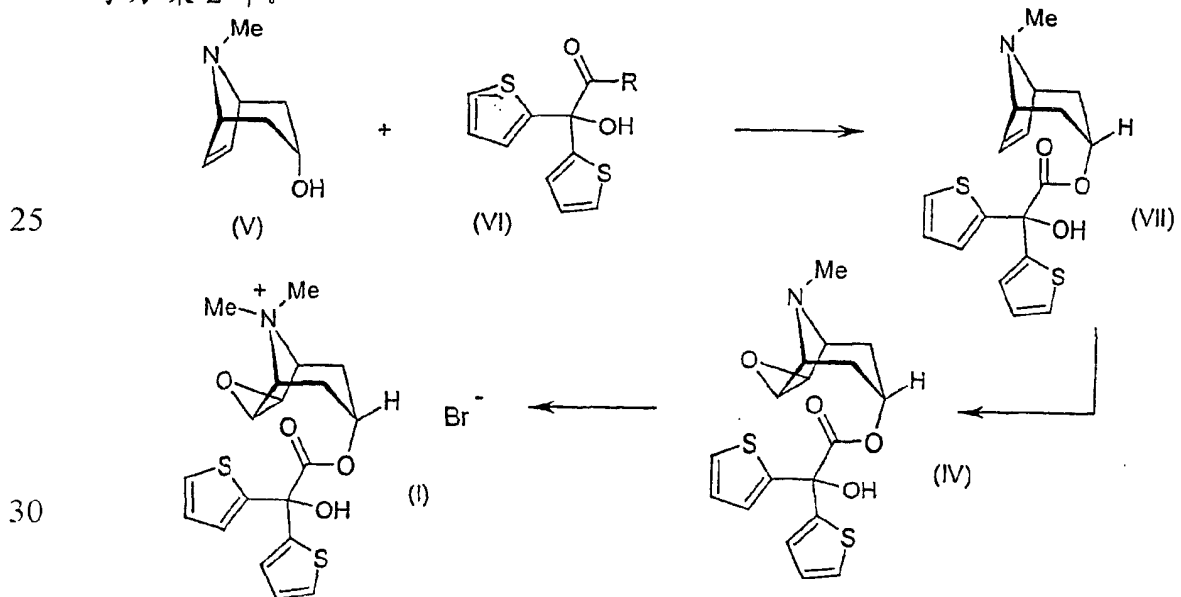


方案 1:

15 在第一步骤中,使良莠品(II)与二-(2-噻吩基)-羟基乙酸甲酯(III)反应以生成二-(2-噻吩基)-羟基乙酸良莠品酯(IV),然后使基季铵化以形成替托品溴化物。

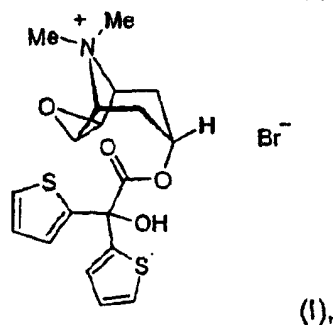
发明详述

20 令人惊讶地发现,若通过一个与 EP 418 716 A1 所述不同的合成方法,可以获得具有高纯度的替托品溴化物。这种另外的且令人惊异地有利方法示于方案 2 中。



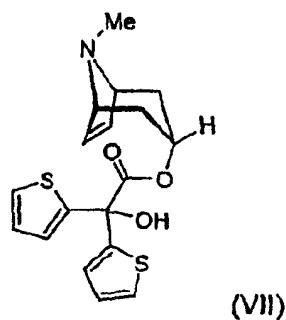
使现有技术中已知的托品醇(tropenol)(V)与二-(2-噻吩基)-羟基乙酸衍生物(VI)反应,首先形成二-(2-噻吩基)-羟基乙酸托品醇酯(VII)。通过使烯烃双键进行环氧化反应,而使其转化成对应的良莠品脂(IV)。

因此,本发明是关于一种制备替托品溴化物(I)的方法,

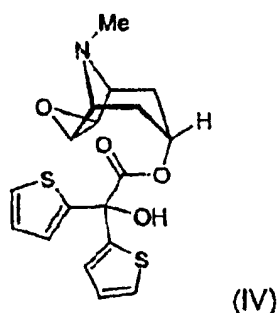


5

其特征为,使下式(VII)托品醇脂



经环氧化以形成式(IV)良莠品脂



10 然后使其通过甲基溴的季铵化以形成替托品溴化物(I)。

在上述方法中,使用五氧化钒与过氧化氢的混合物作为使(VII)环氧化以形成(IV)的环氧化剂。

一方面,在上述方法中,优选在一种选自水,二甲基甲酰胺,乙腈,二甲基乙酰胺及 N-甲基吡咯烷酮的溶剂中进行使(VII)形成(IV)的环氧化反

15 应。

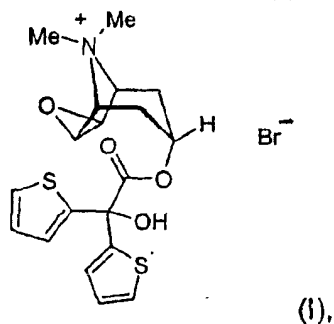
另一方面,在上述方法中,优选在一种选自二甲基甲酰胺,二甲基乙

酰胺, N-甲基吡咯烷酮及二氧甲烷的溶剂中使用甲基溴进行使该(IV)形成(I)的季碱化反应。

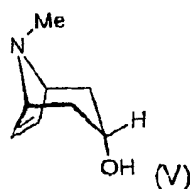
基于本发明式(VII)托品醇脂的主要重要性, 本发明另一方面通常是关于使用该托品醇酯(VII)(视需要可以其酸加成盐形式存在)以制备替托品溴化物(I)的用途。本发明另一方面是关于使用该托品醇酯(VII)(视需要可以其酸加成盐型式存在)以制备式(IV)良莠品脂的用途。

当使用呈酸加成盐型式的托品醇脂(VII)以制备该良莠良酯(IV)时, 该酸加成盐优选选自其盐酸盐, 溴酸盐, 磷酸氢盐, 硫酸氢盐, 四氟硼酸盐及六氟磷酸盐; 特别优选为盐酸盐及溴酸盐。

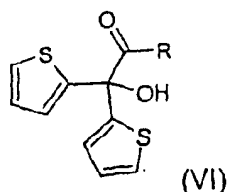
10 本发明的另一方面是关于一种制备下式(I)替托品溴化物的方法



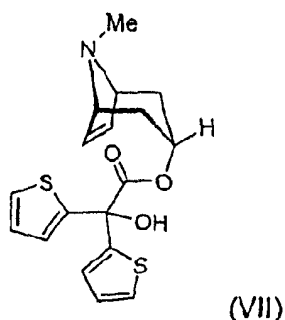
该方法的特征为在第一步骤中, 使下式(V)托品醇(视需要可呈其酸加成盐型式),



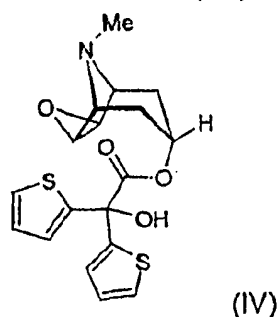
15 与下式(VI)的酯反应



(其中 R 表示一种选自羟基, 甲氧基, 乙氧基, O-N-琥珀酰亚胺, O-N-邻苯二甲酰亚胺, 苯氧基, 硝基苯氧基, 氟苯氧基, 五氟苯氧基, 乙烯氧基, -S-甲基, -S-乙基及-S-苯基)以形成下式(VII)托品醇酯



然后在第二步骤中使其环氧化而形成下式(IV)良莠品酯



接着在第三步骤中使用甲基溴使其季铵化以获得该替托品溴化物(I)。

- 5 优选地，在上述制备式(VII)化合物的方法中，以酸加成盐的形式使用托品醇(V)，该酸加成盐为选自其盐酸盐，氢溴酸盐，磷酸氢盐，硫酸氢盐，四氟硼酸盐及六氟磷酸盐中。

- 10 另一方面，在适合有机溶剂中，优选在一种选自甲苯，苯，醋酸正-丁酯，二氯甲烷，THF，二噁烷，二甲基乙酰胺，DMF及N-甲基吡咯烷酮的溶剂中进行(V)形成(VII)的反应。

另一方面，在有机或无机碱存在下，优选在一种选自有机胺，最佳为二异丙基乙胺，三乙胺，DBU或吡啶，或选自锂，钠，钾及钙的碱金属或碱土金属的碳酸盐，醇盐及氯化物的无机碱存在下，进行使(V)形成(VII)的反应。

- 15 另一方面，在式(VI)化合物中，若R表示羟基，则在优选有选自羰基二咪唑，羰基二-1,2,4-三唑，二环己基碳化二亚胺及乙基-二甲氨基丙基碳化二亚胺的耦合剂存在下进行(V)形成(VII)的反应。

- 20 该托品醇(V)作为制备替托品溴化物(I)的起始物质的主要重要性，所以本发明另一方面是进一步使用托品醇(V)(视需要其可呈其酸加成盐型式)作为制备替托品溴化物(I)的起始物质的用途。

为了制备该托品醇酯(VII)，必需使托品醇，视需要呈其酸加成盐型式，

该酸加成盐选自盐酸盐，溴酸盐，磷酸氢盐，硫酸氢盐，四氟硼酸盐及六氟磷酸盐，优选呈其盐酸盐或溴酸盐形式，最佳呈其盐酸盐型式，溶解在适合的有机溶剂中，优选溶解在一种选自甲苯，苯，醋酸正-丁酯，二氯甲烷，THF，二噁烷，二甲基乙酰胺，DMF及N-甲基吡咯烷酮的溶剂中，该溶剂优选选自甲苯、苯、THF，二噁烷，二甲基乙酰胺，DMF及N-甲基吡咯烷酮，更佳为甲苯或苯，特别是甲苯。根据本发明，每摩尔使用的托品醇(V)需使用0.5-3升(优选0.75-2.5升，最佳在1.25与1.75升之间)的有机溶剂。

在这样得到的混合物，如使用其酸加成盐型式的托品醇时，必需添加碱以使其形成游离的托品醇。根据本发明的适合碱为无机或有机碱，特别是有机胺。可以使用的有机胺包括三乙胺，二异丙基乙胺，吡啶，二甲氨基吡啶，N-甲基吡咯烷，N-甲基吗啉或氨，优选为三乙胺，二异丙基乙胺，吡啶或氨，而最佳为氨。每摩尔所使用托品醇盐添加至少1摩尔优选1.25至2.5摩尔，最佳1.5至2摩尔的胺。可在0与60℃间的温度下，优选在15至50℃温度下，最佳在20至30℃温度下，添加胺。已添加胺后，于恒温下搅拌所得悬浮液，0.1至5小时，优选0.5至2.5小时，最佳0.75与1.5小时之间。过滤这样制得的铵盐，并视需要以上述有机溶剂洗涤。每摩尔托品醇(V)需使用0.1与1.5升之间，优选0.3-1.0升的溶剂。

在高温下，优选在30-80℃温度下，特别在40至60℃温度下，以真空蒸馏部分溶剂。蒸馏温度当然取决于所选用该溶剂。根据该溶剂的选择。必需调整该真空以使蒸馏步骤能够在上述温度范围内进行。每摩尔使用的托品醇(V)可蒸馏出0.25与2升间，优选0.5-1.5升的溶剂。蒸馏出上述溶剂量后，使该反应溶液冷却至0-50℃温度范围内，优选至15-35℃温度范围内，然后添加二-(2-噻吩基)羟基乙酸衍生物(VI)。根据本发明，可以使用的二-(2-噻吩基)羟基乙酸衍生物(VI)为这样的化合物，其中R表示羟基，甲氧基，乙氧基，O-N-琥珀酰亚胺，O-N-邻苯二甲酰亚胺，苯氧基，硝基苯氧基，氟苯氧基，五氟苯氧基，乙烯氧基，-S-甲基，-S-乙基或-S-苯基。特别优选使用的化合物(VI)，其中R表示羟基，甲氧基或乙氧基，最佳为甲氧基或羟基。若使用其中R为羟基的化合物作为化合物(VI)，则可以于耦合剂(例如，羰基二咪唑，羰基二-1,2,4-三唑，二环己基碳二亚胺或乙基-二甲氨基丙基碳二亚胺)存在下进行该反应。每摩尔使用的托品醇(V)，需使用1摩尔与2

摩尔间的化合物(VI)。根据本发明,与所使用(V)比较,优选使用 1-1.5 摩尔(VI),且最佳使用化学计量的(VI)。视需要可使所制得的反应混合物经加热以形成一种溶液。选择的温度在 30-80°C 范围内,优选在 40-60°C,最佳在约 45-55°C。

5 将这样获得的该溶液添加到另一种溶液或无机或有机碱在一种上述溶剂中的混合物内,优选在以制备(V)与(VI)混合物中所使用的溶剂中。每摩尔所用的托品醇(V),使用 0.2 与 2.0 升间,优选 0.4-1.5 升,最佳 0.5 至 1.0 升的溶剂以制备溶液或含碱的混合物。如 R 表示甲氧基,乙氧基,乙烯氧基,苯氧基,-S-甲基,-S-乙基或-S-苯基,则可以在有机或无机碱存在下进行该反应。所使用的有机碱优选为有机胺,特别优选为二异丙基乙胺,三乙胺,环状胺,例如,DBU 或吡啶。适合的无机碱为锂,钠,钾,钙的碱金属或碱土金属碳酸盐,醇盐或氢化物,如,碳酸钠,碳酸锂,碳酸钾,碳酸钙,氯化钠,氯化钾,氯化钙,甲醇钠,乙醇钠,甲醇钾或乙醇钾。10 所使用的无机碱优选为上述氢化物或醇盐,优选为上述氢化物,根据本发明,特别优选使用氯化钠。每摩尔托品醇(V)至少使用化学计量的碱。每摩尔托品醇(V)优选使用 1-3 摩尔,更优选 1.25-2.5 摩尔,最佳 1.5 至 2 摩尔碱。

(V)及(VI)溶液与上述含碱溶液或上述混合物反应,优选 0.2-2.0 小时,更佳 0.5 至 1.5 小时,如使用其中 R 表示甲氧基或乙氧基的酯作为化合物(VI)时,则必需在 40-90°C 下,优选在 50-80°C 下,最佳于 60-75°C 下,并在真空,20 优选在 150 至 500 毫巴下,更佳在 200-350 毫巴下,最佳在 250-300 毫巴下蒸馏出所形成的醇。这样该程序可以将反应平衡移向托品醇酯(VII)。于这些反应条件下,亦可蒸馏出部分溶剂。完成蒸馏后(约 5 至 10 小时),若需要,可以将所蒸馏出的溶剂再返回至反应溶液内。

在任何情况下,一旦完成蒸馏时,使所获得的溶液再冷却至 40°C 下的25 温度范围内,优选冷却至 0-35°C,最佳冷却至 10-25°C。

在保持相同温度下,以 0.2 至 2 小时,。优选 0.4-0.6 小时,添加盐酸至混合物内。添加的盐酸可呈水溶液或气体形式;其中优选添加水溶液。优选添加浓盐酸(36%)的水溶液。每摩尔所使用托品醇(V),优选添加 1 与 4 摩尔(更佳 1.5-3 摩尔,最佳 2.0 至 2.5 摩尔)的 HCl。每摩尔托品醇(V)优选30 添加 0.1-0.4 公斤(最佳 0.15-0.25 公斤)的 36% 水性盐酸的 10-20 升(优选 12-17 升)的水溶液。

添加全部组份，且已搅拌混合物后，分离水相。接着以适合的与水不互溶的有机溶剂洗涤水相。与水不混溶的优选溶剂为一种选自二氯甲烷及醋酸正-丁酯，优选为二氯甲烷。必要时，弃去第一次萃取该水相所使用的有机相，并再重复该萃取过程。

5 可视需要用一种上述与水不互溶的溶剂洗涤后，再使该水相用与水不互溶溶剂再混合一次。每摩尔原先加入的托品醇(V)优选使用 1-5 升，最佳 2-4 升，最佳 2.5-3.5 升的与水不互溶的溶剂。使这样获得的混合物与无机碱(优选选自锂，钠，钾，钙的碱金属或碱土金属的碳酸盐，例如，碳酸钠，碳酸锂，碳酸钾或碳酸钙，其中碳酸钠更佳)反应，并因此可将 pH 调整为
10 7.5 至 11，优选 8 至 10。优选以水溶液型式添加无机碱。例如，根据本发明，每摩尔所使用托品醇(V)，优选添加 0.05 至 0.4 公斤，更佳 0.1 至 0.2 公斤的无机碱在 0.25 升至 1.5 升，优选 0.5 至 1 升，最佳 0.7 至 0.8 升的水中。

完全混合所得的反应混合物后，分离水相，并用上述与水不互溶的溶剂萃取一次或多次。每摩尔原使用的托品醇(V)，使用总共 1-8 升，优选 2-6
15 升，最佳 3-5 升的上述与水不互溶的溶剂以萃取该水相。接着于高温下，优选在 30-90℃下，最佳于 50-70℃下，通过蒸馏合并的有机相以除去溶剂。如专业人员所知，上述温度范围主要取决于所选用的溶剂。如需要，蒸馏去除溶剂的方法也可使用真空以保持该温度于上文限定的温度范围内。就
20 在上文限定的最高温度范围下所蒸馏的溶液而言，该最高蒸馏温度当然为所述溶剂的沸点。

使蒸馏后所剩下的残留物溶解在有机溶剂中。该溶剂可选自根据本专利说明书进行(V)与(VI)的反应以形成(VII)所使用的各种溶剂。优选使用与本反应相同的溶剂。每摩尔原使用的托品醇(V)，使用 1-5 升，优选 1.5-4 升，
25 更优选 2-3 升的溶剂。使这样获得的溶液进行加热至不超过该溶剂的沸腾温度，优选加热至 50-100℃，最佳至 80-95℃。使已加热溶液缓慢冷却至-10℃至 20℃温度范围内，优选 0-10℃。获得呈无色结晶的托品醇酯(VII)，使其分离并干燥。优选在 30-50℃温度下，在惰性气体下进行干燥。

如下文所述，使这样获得的托品醇酯(VII)经环氧化而形成良若品酯
30 (IV)。将适合溶剂，优选选自水，二甲基甲酰胺，乙腈，二甲基乙酰胺及 N-甲基吡咯烷酮，最佳二甲基甲酰胺，置于适合反应装置内，并加热至 30-70

°C温度范围内, 优选加热至 40-60°C。每摩尔所使用的托品醇酯(VII), 使用 2-10 升, 优选 3-8 升, 更佳 4-7 升, 最佳 5-6 升的溶剂。在上述已加热的溶剂内添加托品醇酯(VII), 并于恒温下搅拌所形成的混合物, 直至获得透明溶液为止。

- 5 然后在 20-50°C范围内的温度下, 优选在 35-45°C温度下, 分批添加环氧化剂至该溶液内。作为环氧化剂优选为与 H₂O₂ 混合的五氧化钒, 最佳为与五氧化钒组合的 H₂O₂-脲配位物。优选交替分批添加 H₂O₂-脲配位物和五氧化钒, 最佳还添加水。每摩尔使用的托品醇酯(VII), 使用 0.1-0.5 公斤(优选 0.15-0.3 公斤)的 H₂O₂-脲配位物, 0.1-1.0 升(优选 0.15-0.7 升; 最佳 0.2-0.4
- 10 升)的水以及 0.001-0.1 公斤(优选 0.005-0.05 公斤, 最佳 0.01-0.025 公斤)的五氧化钒。已添加各组份后, 于 30-70°C温度下, 优选在 40-60°C下, 最佳在 45-55°C下, 搅拌混合物 1-6 小时, 优选 1.5-4 小时, 最佳 2-3 小时。

- 然后使其冷却至 10-30°C温度范围内, 优选冷却至 15-25°C, 并以盐酸调整 pH 至 2.5-5.5, 优选至 pH3.5-4.5。可再添加呈水溶液或气体型式的盐酸, 优选添加水溶液。优选添加浓盐酸(36%)的水溶液。完全混合后, 添加无机盐, 优选添加亚硫酸氢钠。更佳添加呈水溶液型式的亚硫酸氢钠。每摩尔所使用的托品醇酯(VII), 优选添加 20-100 克(更佳 30-80 克, 最佳 40-60 克)的无机盐的 0.1-1 升(优选 0.3-0.7 升)的水溶液(于各情况下, 每摩尔所使用化合物(VII))。在 20-50°C(优选 30-40°C)的温度下, 蒸馏部分溶剂。每摩尔所使用的化合物, 去除约 2-8 升(优选 3-6 升)溶剂。冷却至约 15-25°C后,
- 15 添加 Clarcel(C-盐(celite))(每摩尔使用的化合物(VII), 添加约 40-100 克, 优选 60-80 克)。通过再添加盐酸(优选稀盐酸水溶液), 调节 pH 至 1-3, 优选 pH1.5-2.5。每摩尔所使用的化合物(VII), 优选使用 10-30 克(更佳 15-20 克)的 36% 盐酸的 5-15 升(优选 8-12 升)的水溶液(每摩尔所使用的 VII)。

- 25 过滤所得溶液, 并视需要用适合的与水不互溶的溶剂萃取一、二或三次。优选使用一种选自二氯甲烷及醋酸正-丁酯的水不溶的溶剂, 优选为二氯甲烷。弃去用于萃取水相的有机相。

- 视需要, 在用上述任一种水不溶的溶剂洗涤后, 使水相再与该水不溶的溶剂混合一次。每摩尔原先所用的托品醇酯(VII), 优选使用 1-5 升(更佳
- 30 2-4 升, 最佳 2.5-3.5 升)的该水不溶的溶剂。使所形成的混合物与一种无机碱反应(无机碱优选选自锂, 钠, 钾或钙的碱金属或碱土金属碳酸盐, 例如,

碳酸钠, 碳酸锂, 碳酸钾或碳酸钙, 其中, 碳酸钠最佳), 且将 pH 调整至 8-11, 优选 9-10.5。较佳以水溶液型式添加无机碱。例如, 根据本发明, 每摩尔所使用的酯(VII), 优选添加 0.05 至 0.4 公斤, 较佳 0.15 至 0.3 公斤的碳酸钠的 0.25 至 2 升, 优选 0.75 至 1.25 升的水溶液。

5 完全混合所得反应混合物后, 分离该水相, 并用上述水不互溶的溶剂萃取一次或多次。每摩尔原先使用的托品醇酯(VII), 使用总共 1-5 升(优选 2-4 升)的上述水不互溶的溶剂以萃取水相。接着优选在 25-50°C 下, 更优选在 30-40°C 下, 通过蒸馏去除合并有机相的部分溶剂。如本领域技术人员所知, 上述温度范围主要取决于所选用的溶剂。如需要, 对蒸馏的去除溶剂的步骤也可使用真空, 以保持温度在上文所定义的温度范围内。优选在 10 500-800 毫巴(最佳在 600-700 毫巴)的低真空下进行蒸馏。每摩尔原先所使用的酯(VII), 蒸馏出约 2-6 升(优选 3-5 升)的溶剂。

有时, 必需去除呈仲胺的杂质。根据本发明, 通过使用有机羧酸卤化物进行, 优选通过选自乙酰氯, 丙酰氯或丁酰氯的酰基氯。优选使用乙酰 15 氯。通常每摩尔原先使用的酯(VII), 使用 5 与 30 克(优选 10-20 克)的羧酸卤化物。于 15-25°C 下, 添加羧酸卤化物后, 在保持同样温度下搅拌该混合物 15 分钟至 1.5 小时, 优选 30 与 45 分钟。

然后使该混合物在 10-30°C 温度范围内, 优选在 15-25°C 下, 并使用盐酸调节 pH 至 1-3, 优选至 pH 1.5-2.5。可再添加呈水溶液或气体型式的盐酸; 20 优选以水溶液型式添加。优选添加浓盐酸(36%)的水溶液。每摩尔所使用的化合物(VII), 优选使用 0.05-0.5 公斤(更佳 0.075-1.25 公斤)的 36% 盐酸的 5-15 升(较佳 8-12 升)的水溶液(每摩尔所使用的 VII)。分离有机相, 并弃去。

视需要可在用上述一种与水不互溶的溶剂洗涤后, 使水相再与水不溶的溶剂混合一次。每摩尔原先所使用的托品醇酯(VII), 优选使用 1-5 升(较 25 佳 2-4 升, 最佳 2.5-3.5 升)的水不互溶的溶剂。使这样得到的混合物与无机碱反应(无机碱优选选自锂, 钠, 钾或钙的碱金属或碱土金属的碳酸盐, 例如, 碳酸钠, 碳酸锂, 碳酸钾或碳酸钙, 其中, 碳酸钠特别优选), 然后调整 pH 至 8-11, 优选至 9 至 10.5。优选以水溶液型式添加无机碱。例如, 根据本发明, 每摩尔所使用酯(VII), 优选添加 0.05 至 0.4 公斤(较佳 0.1 至 0.2 30 公斤)的碳酸钠的 0.25 至 2 升(优选 0.7 至 1.2 升)的水溶液。

完全混合所获得的反应混合物后, 分离水相, 并用上述与水不互溶的

溶剂萃取一次，优选萃取两次。每摩尔原先使用的托品醇酯(VII)，使用总共 0.5-2.5 升(优选 1-2 升)的上述与水不互溶的溶剂以萃取水相。接着合并的有机相优选在 25-50℃下，最佳于 30-40℃下，通过蒸馏除去部分溶剂，每摩尔所使用酯(VII)，去除约 1-3 升，优选 1.5-2.5 升的溶剂。然后添加一种
5 选自二甲基甲酰胺，二甲基乙酰胺，N-甲基吡咯烷酮或二氯甲烷的溶剂，优选二甲基甲酰胺。每摩尔所使用酯(VII)，使用 1~5 公斤(优选 1.5~4 公斤，最佳 2~3 公斤)的溶剂。于低真空(600-700 毫巴)及 30-40℃温度下，从溶液中蒸馏出先前使用以进行萃取的剩余量的与水不互溶的溶剂。不需要任何进一步分离该中间物化合物，可直接在下一步骤中使用这样制得的良
10 莨菪品酯(IV)溶液。

为了制备替托品溴化物(I)，于 10-30℃下，优选在 15-25℃下，将甲基溴引入根据上文所得的良莨菪品酯溶液内。由于在本步骤中所使用的良莨菪品酯(IV)溶液并未在前述步骤中进行产率的任何测定，所以下述用量是指原先所使用的托品醇酯(VII)用量。每摩尔良莨菪品酯(IV)，使用至少 1 摩尔甲基溴。
15 根据本发明，每摩尔所使用的托品醇酯(VII)，优选使用 0.1-0.2 公斤(更佳 0.11-0.15 公斤)的甲基溴。添加完全部该甲基溴后，于 15-35℃下搅拌 1-3 天，优选搅拌 48-72 小时。然后于 30-60℃下，优选在 45-55℃下，在真空部分蒸馏出二甲基甲酰胺溶剂。所选用的真空可以使该溶剂在上述温度内被蒸馏出。每摩尔所使用的托品醇酯(VII)，蒸馏出约 0.5-2.0 升(优选 1.0-1.75 升)
20 的溶剂，然后冷却至约 5-20℃，优选 10-15℃。于该温度下，搅拌混合物，直到粗产物已完全结晶为止，然后分离析出的结晶，并于 30-50℃下，在惰性气体，优选氮气下，进行干燥。

可进一步通过甲醇进行结晶以纯化该产物。每摩尔替托品溴化物(I)，使用约 2-8 升，优选 3-7 升，最佳 4-5 升的甲醇，并使这样获得的混合物加
25 热回流，直到该产物溶解为止。接着冷却至 1-15℃，优选至 3-7℃，并以搅拌使产物结晶化。全部结晶后，分离该晶体，最后于 30-50℃下，在惰性气体，优选氮气下，进行干燥。

视需要，可使这样获得的该产物转化成其单水合物。为了完成该转化步骤，可使用下述方法。

30 在具有适合大小的反应容器中，使溶剂与替托品溴化物混合。每摩尔所使用的替托品溴化物，使用 0.4 至 1.5 公斤，优选 0.6 至 1 公斤，最佳约

- 0.8 公斤的水作为溶剂。搅拌下加热所形成的混合物, 优选超过 50℃, 最佳超过 60℃。可通过作为溶剂的水的沸点决定可以使用的最高温度。优选使该混合物加热至 80-90℃范围。添加可经干燥, 或经水湿润的活性碳至该溶液内。每摩尔所加入的替托品溴化物, 优选使用 10 至 50 克(更优选为 15 至 35 克, 特佳 25 克)活性碳。若需要, 可以使活性碳悬浮在水中的形式添加至含替托品溴化物的溶液内。每摩尔所加入的替托品溴化物, 使用 70 至 200 克, 优选 100 至 160 克, 最佳约 135 克的水以悬浮该活性碳。若在添加至含替托品溴化物的溶液前, 使活性碳悬浮在水中, 则最好以相同用量的水进行洗涤。
- 5
- 10 添加活性碳后, 于恒温下持续进行搅拌 5~60 分钟之间, 优选在 10~30 分钟之间, 最佳约 15 分钟, 并过滤所形成的混合物以去除活性碳。然后以水洗涤滤器。每摩尔所使用的替托品溴化物, 使用 140 至 400 克, 优选 200 至 320 克, 最佳约 270 克的水进行洗涤步骤。
- 然后使该过滤液缓慢冷却, 优选至 20-25℃。优选以每 10 至 30 分钟 15 至 10℃的冷却速率, 更优选每 10 至 30 分钟为 2 至 8℃, 最佳每 10 至 20 分钟为 3 至 5℃, 特佳每约 20 分钟为 3 至 5℃进行冷却。若需要在冷却到 20-25℃后, 接着可进一步冷却至 20℃以下, 最佳冷却至 10-15℃。
- 已进行该冷却步骤后, 搅拌该混合物 20 分钟与 3 小时之间, 优选 40 分钟与 2 小时之间, 最佳约一小时以完成该晶化反应。
- 20 最后, 通过过滤或抽吸过滤溶剂而分离所形成的结晶。如有必要, 使所获得的结晶再进行一次洗涤步骤, 最好使用水或丙酮作为洗涤溶剂。每摩尔所使用的替托品溴化物, 可使用 0.1 至 1.0 升, 优选 0.2 至 0.5 升, 最佳约 0.3 升的溶剂以洗涤所获得的替托品溴化物单水合物晶体。若需要, 可重复该洗涤步骤。
- 25 利用真空或循环热空气干燥所获得产物以使水含量达 2.5-4.0%。

提供以下实施例以说明制备替托品溴化物所进行的合成方法。这仅被视为可通过实施例提供的方法, 而非限制本发明内容。

托品醇酯(VII)的制法

- 于 25℃下添加氨(1.8 公斤)至 10.9 公斤的托品醇盐酸盐的甲苯溶液(95 30 升)内。于恒温下搅拌所得悬浮液约 1 小时。然后滤出所形成的铵盐酸盐, 并经甲苯(26 升)洗涤。于约 50℃外温下, 利用真空蒸馏出部分甲苯(约 60

升)。冷却至约 25℃后, 添加 15.8 公斤二-(2-噻吩基)羟基乙酸甲酯, 并使所形成的混合物加热至 50℃, 使其溶解。将甲苯(40 升)置于另一个装置内, 并于约 25℃下, 添加氢氧化钠(2.7 公斤)于其中。于 30℃下, 在 1 小时内添加先前由托品醇及羟基乙酸甲酯制成的溶液至该溶液内。全部加完后, 于减压下使该混合物在搅拌下在 75℃加热, 约 7 小时。蒸馏出所形成的甲醇。使剩余的混合物冷却, 并添加至水(958 升)与 36% 盐酸(13.2 公斤)的混合物内。然后分离水相, 并用二氯甲烷(56 升)洗涤。再添加二氯甲烷(198 升)后, 以预先制备的苏打溶液(9.6 公斤苏打在 45 升水中)将这样获得的混合物调整至 pH=9。分离二氯甲烷相, 并以二氯甲烷(262 升)搅拌水相。于 65℃下蒸发二氯甲烷一直到残留物。使残留物溶解于甲苯(166 升)中, 并加热至 95℃。使甲苯溶液冷却至 0℃。分离所得的结晶, 用甲苯(33 升)洗涤, 并于约 50℃下, 在氮气流中干燥至多 24 小时。

产率: 18.6 公斤(83%); 熔点: 约 160℃(以 10K/分钟的加热速率通过 DSC 测定);

15 良莠品酯(IV)的制备

将 260 升 DMF 放置在适合反应装置内, 并加热至 50℃。然后添加 16.2 公斤托品醇酯(VII), 并搅拌该混合物, 直到获得透明溶液为止。冷却至 40℃后, 连续并分批添加过氧化氢-脲复合物(10.2 公斤), 水(13 升)及钒-(V)-氧化物(0.7 公斤), 并将该装置的内含物加热至约 50℃。于恒温下搅拌 2-3 小时后, 使该混合物冷却至约 20℃。使用盐酸(36%)将所得的反应混合物的 pH 调整至约 4.0。添加预先制备的亚硫酸氢钠溶液(2.4 公斤的 24 升水溶液)。于 35℃内温下, 利用真空部分蒸馏出溶剂(约 210 升)。再使混合物冷却至约 20℃, 并添加 Clarcel(3.2 公斤)。以稀盐酸(36%, 0.8 公斤盐酸在约 440 升水溶液中)调整所形成的混合物的 pH 至约 2.0。过滤所得溶液, 并经二氯甲烷(58 升)萃取。弃去二氯甲烷相。再添加二氯甲烷(130 升)至水相内, 并使用预先制备的苏打溶液(11.0 公斤苏打在 51 升水中的溶液)使 pH 值约 10.0。分离二氯甲烷相, 并以二氯甲烷(136 升)萃取水相。于 40℃下, 利用低真空(600-700 毫巴), 从合并的二氯甲烷中蒸馏出二氯甲烷(约 175 升)。使该装置的内含物冷却至 20℃, 添加乙酰氯(约 0.5 公斤), 并于 20℃下, 搅拌混合物约 40 分钟。将反应溶液移至第二装置内。于 20℃下以预先制备的盐酸溶液(4.7 公斤 36% 盐酸, 在 460 升水中的溶液)调整 pH 至 2.0。分离二氯甲烷相,

并弃去。以二氯甲烷(39升)洗涤水相。然后添加二氯甲烷(130升),并于20℃下以预先制备的苏打溶液(7.8公斤苏打在38升水中的溶液)使pH值为10.0。经15分钟搅拌后,分离有机相,并以二氯甲烷(97升及65升)洗涤水相两次。合并二氯甲烷相,并于30-40℃温度下,利用低真空蒸馏出部分二氯甲烷(90升)。然后添加二甲基甲酰胺(114公斤)并于40℃下用真空蒸馏出

5 剩余二氯甲烷。使装置的内含物冷却至20℃。

替托品溴化物(I)的制备

在20℃下,添加甲基溴(5.1公斤)至根据上述程序所得的良莠品酯溶液内。于30℃下搅拌装置的内含物约2.5天。于50℃下,用真空蒸馏出70升

10 DMF。将溶液移至较小装置内。使其经DMF(10升)洗涤。于50℃下用真空蒸馏出更多DMF,直到获得共约100升馏出物为止。使其冷却至15℃,并于该温度下再搅拌2小时。使用抽吸干燥器分离产物,然后于15℃下用冷DMF(10升)洗涤,并于15℃下用冷丙酮(25升)洗涤。在氮气流中,于50℃最高温度下使其干燥不超过36小时。

15 产率:13.2公斤(88%);熔点:200-230℃(取决于该粗产物的纯度);

将这样获得的该粗产物(10.3公斤)加至甲醇(66升)内。使混合物回流以进行溶解。使溶液冷却至7℃,并于该温度下搅拌1.5小时。使用抽吸干燥器分离产物,于7℃下用冷甲醇(11升)洗涤,并于约50℃下在氮气流中干燥约至多36小时。

20 产率:9.9公斤(96%);熔点:228℃(以10K/分钟的加热速率,通过DSC测定)。

若需要,可以使这样获得的产物转化成替托品溴化物的晶体状单水合物。进行该转化步骤的方法如下。

添加15.0公斤替托品溴化物至适合反应容器内的25.7公斤水中。使该

25 混合物加热至80-90℃,并于恒温下搅拌直到形成透明溶液为止。使已被水沾湿的活性炭(0.8公斤)悬浮在4.4公斤水中,添加该混合物至含替托品溴化物的溶液内,并用4.3公斤水洗涤。于80-90℃下搅拌这样获得的混合物至少15分钟,然后通过加热滤器过滤至已预热至70℃外温的装置内。以8.6公斤水洗涤滤器。以每20分钟3-5℃的速率使装置的内含物冷却至20-25℃。

30 用冷水进一步使装置冷却至10-15℃,并通过搅拌至少一小时以完成结晶反应。使用吸力干燥器分离结晶,以9升冷水(10-15℃)及冷丙酮(10-15℃)洗

涤分离的晶体浆料。于约 25℃下，在氮气流中，以约 2 小时干燥所获得的晶体。

产率：13.4 公斤替托品溴化物单水合物(理论产率的 86%)；熔点：230℃(以 10K/分钟的加热速率通过 DSC 测定)。