



(19)

REPUBLIK  
ÖSTERREICH  
Patentamt

(10) Nummer:

AT 412 088 B

(12)

## PATENTSCHRIFT

(21) Anmeldenummer:

A 1896/2002

(51) Int. Cl.<sup>7</sup>: C07D 207/12

(22) Anmeldetag:

18.12.2002

C07D 417/12

(42) Beginn der Patentdauer:

15.02.2004

(45) Ausgabetag:

27.09.2004

(73) Patentinhaber:

PHARMACON FORSCHUNG UND  
BERATUNG G.M.B.H.  
A-4780 SCHÄRDING, OBERÖSTERREICH  
(AT).

(54) VERFAHREN ZUR HERSTELLUNG DER R,R ODER S,S KONFIGURIERTEN GLYCOPYRRONIUM-ISOMERE

**B**

(57) Die vorliegende Erfindung betrifft ein Verfahren zur Anreicherung der R,R- oder S,S- konfigurierten Glycopyrronium-Isomere und ihrer Thienylderivate mit R,S- oder S,R- Konfiguration.

AT 412 088

Die vorliegende Erfindung betrifft ein Verfahren zur Anreicherung der R,R- oder S,S- konfigurierten Glycopyrronium-Isomere und deren Thienyl-Analoga mit R,S- oder S,R- Konfiguration.

Muskarinrezeptoren blockierende Substanzen (Antimuskarinika) werden weltweit in großem Umfang bei zahlreichen Krankheitsbildern eingesetzt (Goodman & Gilman's *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, Ninth Edition, McGraw Hill, 1996; Mutschler *Arzneimittelwirkungen*, 8.

5 Auflage, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart, 2001), wie z. B. zur Behandlung von chronisch obstruktiven Atemwegserkrankungen, Blasenentleerungsstörungen, Nieren- und Gallensteinkoliken sowie Irritationen der glatten Muskulatur des Magen-Darm-Kanals (u.a. bei Colon irritabile).

10 Diese Wirkungen werden von fünf verschiedenen Muskarinrezeptor-Subtypen vermittelt. Einzelne Ligand-Stereoisomere können unterschiedliche Affinitäten an diesen fünf Rezeptor-Subtypen aufweisen und damit verschiedene - erwünschte - Wirkungen gegenüber anderen - unerwünschten - bevorzugt hervorrufen. Selektive Substanzen sind nicht selektiven Wirkstoffen wegen der geringeren Nebenwirkungen vorzuziehen, was in einigen Fällen durch den Einsatz einzelner reiner Stereoisomere erreicht werden kann.

15 Das Glycopyrronium-Isomere mit der R,R-Konfiguration weist besonders günstige pharmakologische Eigenschaften auf (WO9821183). Seine Herstellung ist beschrieben (WO9821183). Glycopyrroniumbromid bzw. davon abgeleitete Verbindungen beinhalten zwei stereogene Zentren, woraus sich die Existenz von jeweils vier Stereoisomeren ergibt.

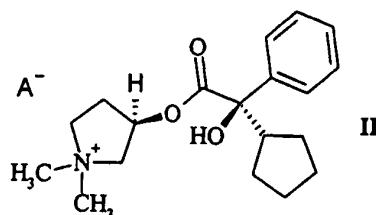
20 Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist ein Verfahren zur Herstellung von 3R,2'R-Konfigurierten Glycopyrroniumsalzen bzw. von mit Glycopyrroniumbromid verwandten Verbindungen mit entsprechender räumlicher Anordnung (z.B. im Fall von Thienyl aufgrund der Cahn, Ingold, Prelog-Regel = 3R,2'S-Anordnung), dadurch gekennzeichnet, dass man aus dem enantiomerenreinen Diastereomerengemisch aus 3R,2'R- und 3R,2'S- oder aus 3R,2'R- und 3S,2'R-Isomer (bzw. im Fall des Thienyl-Analoga aus dem enantiomerenreinen Diastereomerengemisch aus 3R,2'S- und 3R,2'R- oder aus 3R,2'S- und 3S,2'S-Isomer) mittels Umkristallisieren das gewünschte Stereoisomer isoliert.

25 Das Verfahren ist grundsätzlich in gleicher Weise geeignet, die Antipoden (3S,2'S bei der Phenyl-Verbindung, bzw. 3S,2'R beim Thienyl-Analogon) herzustellen, wenn man die Antipoden einsetzt (3S,2'S + 3S,2'R oder 3S,2'S + 3R,2'S bei der Phenyl-Verbindung, bzw. 3S,2'R + 3S,2'S oder 3S,2'R + 3R,2'R beim Thienyl-Analogon).

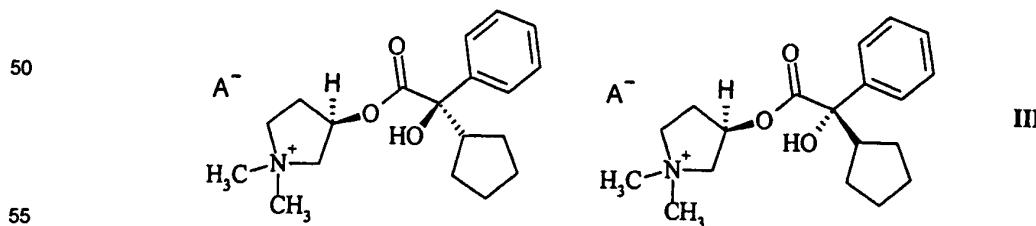
30 Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist demgemäß ein Verfahren

a) zur Isolierung des 3R,2'R-Stereoisomers von Glycopyrroniumbromid oder -iodid (Formel II: A = Br oder I),

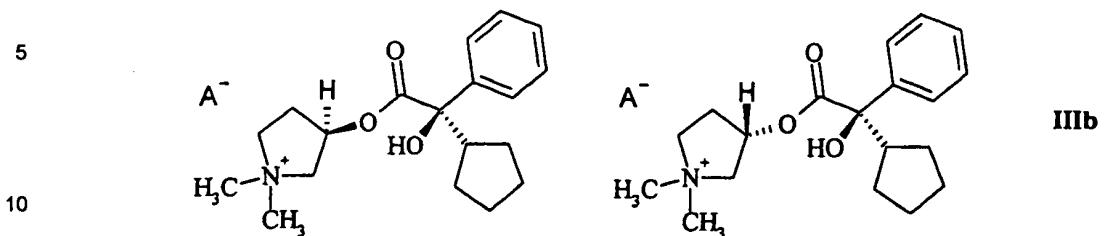
35



45 aus dem Diastereomerengemisch bestehend aus dem 3R,2'R- und 3R,2'S-Isomer (Formel III)

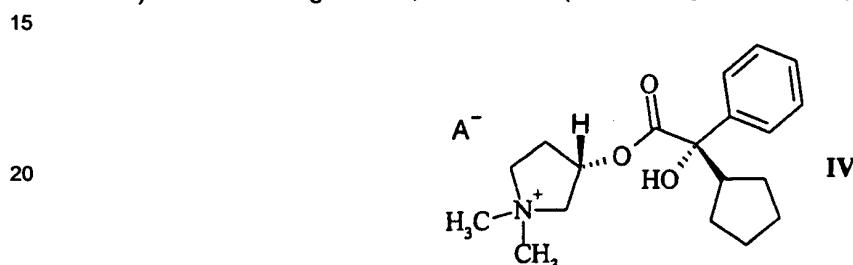


oder aus dem Diastereomerengemisch bestehend aus dem 3R,2'R- und 3S,2'R-Isomer (Formel IIIb)

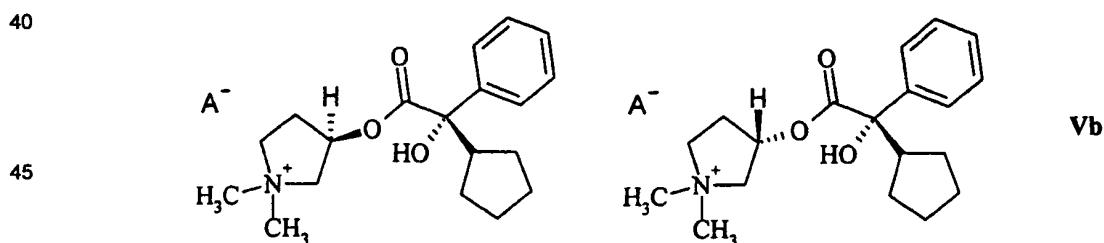


oder

b) zur Isolierung des 3S,2'S-Isomers (Formel IV, A = Br oder I)

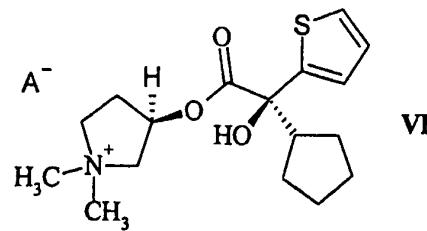


oder aus dem Diastereomerengemisch bestehend aus dem 3R,2'S- und 3S,2'S-Isomer (Formel Vb)

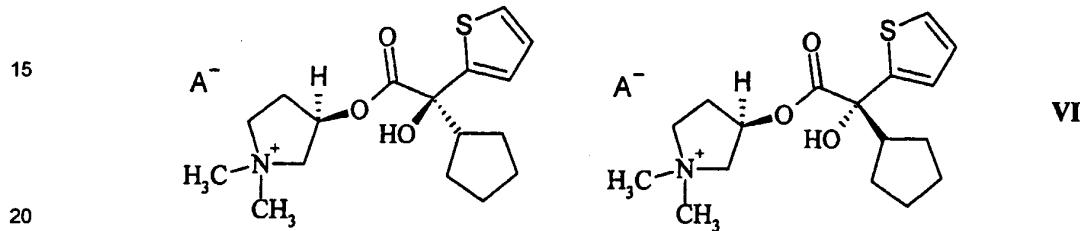


oder

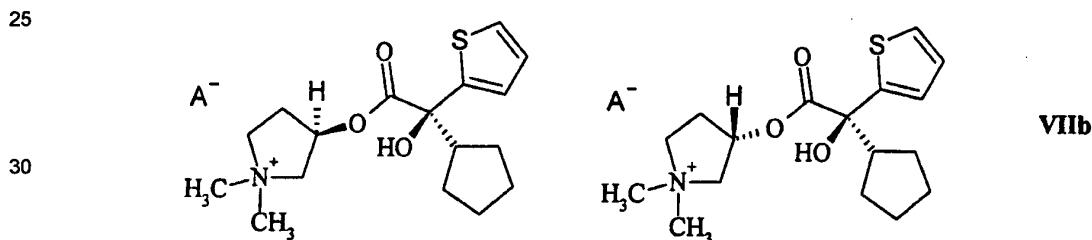
c) zur Isolierung des 3R,2'S-Stereoisomers des Thienyl-Analogon von Glycopyrronium (Formel VI: A = Br oder I),



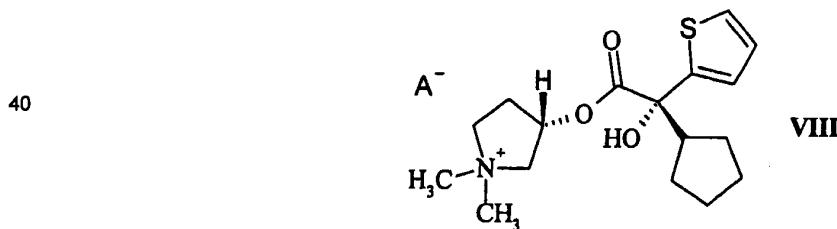
10 aus dem Diastereomerengemisch bestehend aus dem 3R,2'S- und 3R,2'R-Isomer (Formel VII)



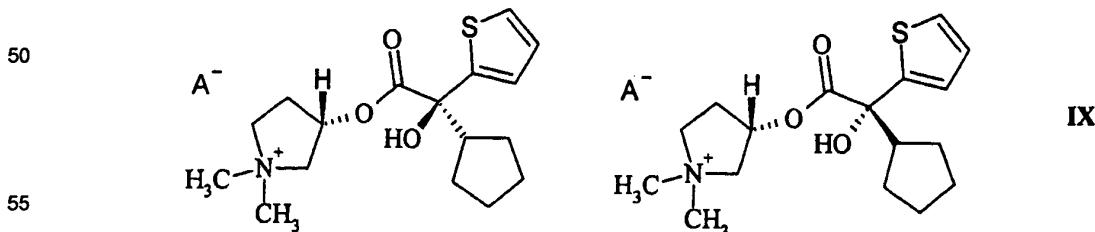
oder aus dem Diastereomerengemisch bestehend aus dem 3R,2'S- und 3S,2'S-Isomer (Formel VIIb)



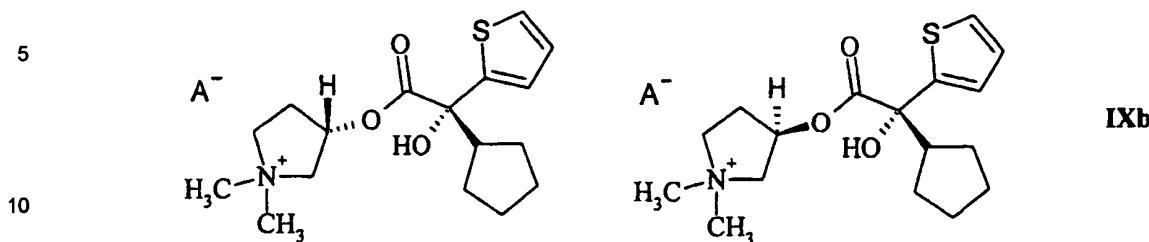
35 oder  
d) zur Isolierung des 3S,2'R-Isomers (Formel VIII, A = Br oder I)



aus dem Diastereomerengemisch bestehend aus dem 3S,2'S- und 3S,2'R-Isomer (Formel IX)



oder aus dem Diastereomerengemisch bestehend aus dem 3S,2'R- und 3R,2'R-Isomer (Formel IXb)



das dadurch gekennzeichnet ist, dass man die oben beschriebenen Diastereomerengemische der quartären Verbindungen in einem geeigneten Lösungsmittel oder -gemisch umkristallisiert und dabei das jeweils gewünschte Isomer erhält.

Bei einer der Ausführungsformen der Erfindung wird bei dem Verfahren ein Lösungsmittel mit einem Wassergehalt verwendet, der dazu führt, dass nur das gewünschte Diastereomer kristallin anfällt, während das andere Diastereomer in Lösung bleibt oder als Öl anfällt.

Gemäß einem weiteren Merkmal des erfindungsgemäßen Verfahrens wird ein Lösungsmittel verwendet, in dem sich das Diastereomerengemisch gut löst und ein zweites, die Kristallisation bewirkendes Lösungsmittel zugesetzt, um die Kristallisation herbeizuführen.

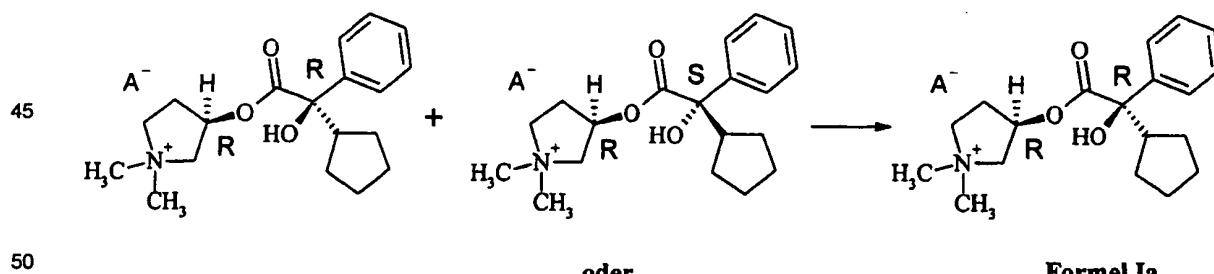
Bevorzugt werden/wird zum Lösen Methanol und/oder Ethanol verwendet und die Kristallisation mit Ethylacetat und/oder tert-Butylmethylether herbeigeführt.

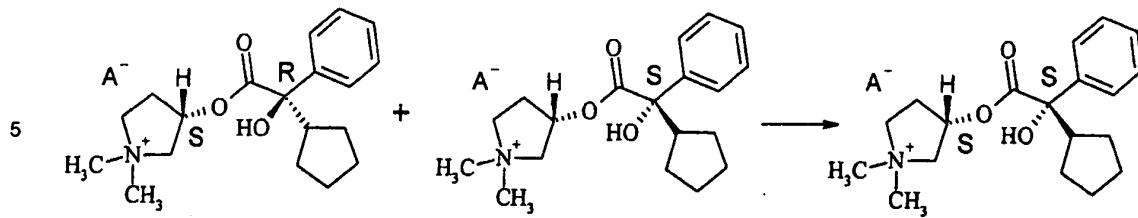
Gemäß einem weiteren Merkmal wird bei dem erfindungsgemäßen Verfahren das Diastereomerengemisch in einem erhitzten Lösungsmittel gelöst und die Kristallisation durch Abkühlung erreicht.

Bevorzugt wird bei dem erfindungsgemäßen Verfahren das Diastereomerengemisch in der Siedehitze in 2-Propanol oder Ethanol gelöst und die Kristallisation bei Abkühlung auf Raumtemperatur oder darunter erreicht.

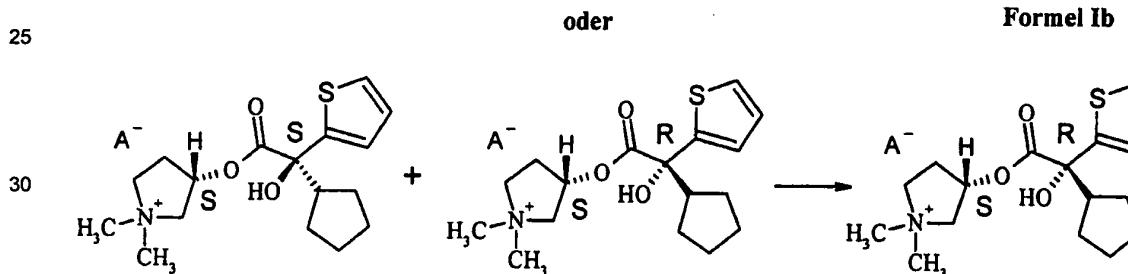
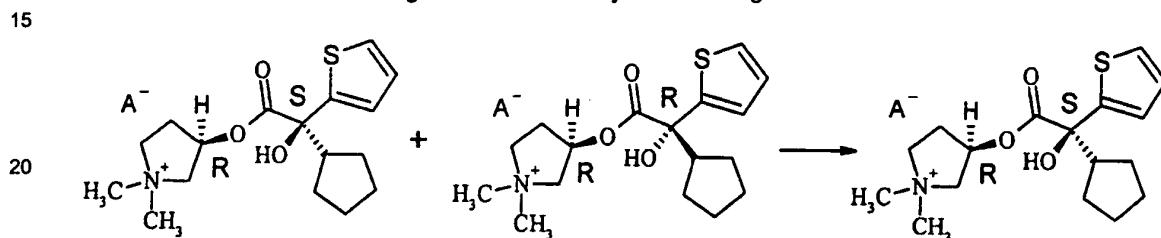
Gemäß einem weiteren Merkmal der vorliegenden Erfindung wird das erfindungsgemäße Verfahren bevorzugt zur Anreicherung des 3R,2'R-Isomers von Glycopyrroniumbromid herangezogen.

Das beanspruchte Verfahren ist geeignet, das bei Verwendung des 3R-konfigurierten enantiomerenreinen Aminoalkohols und der razemischen Säure (oder einem entsprechenden Ester oder einem aktivierten Säurederivat) entstehende Diastereomerengemisch aus 3R,2'R- und 3R,2'S-Glycopyrroniumbromid oder -iodid (Formel Ia: A= Bromid oder Iodid) bzw. bei Verwendung von 3S-konfiguriertem Aminoalkohol das entstehende Gemisch aus 3S,2'R- und 3S,2'S-Isomeren durch Kristallisation der quartären Ammoniumsalze das Isomer anzureichern, bei welchem die asymmetrischen Zentren der Aminoalkoholkomponente und der Säurekomponente die selbe Bezeichnung der Absolutkonfiguration tragen (also 3R,2'R und 3S,2'S). Durch Wiederholen der Kristallisationsprozedur lässt sich die Stereoisomerenreinheit weiter perfektionieren.



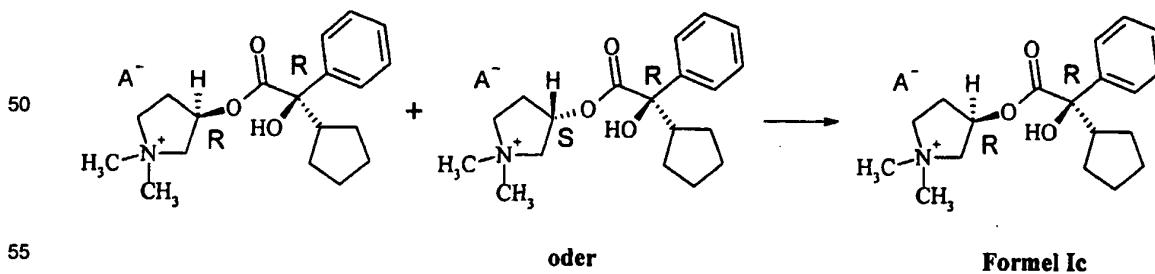


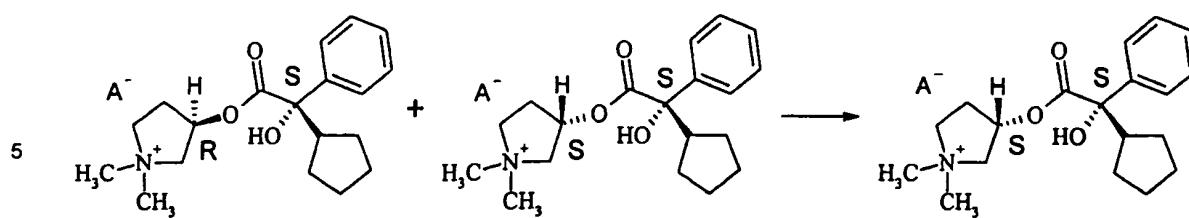
10 Im Falle des 2-Thienyl-Analogon (Formel Ib: A<sup>-</sup> = Bromid oder Iodid) erhält man aus dem Diastereomerengemisch aus 3R,2'S- und 3R,2'R-Isomer bzw. aus dem 3S,2'R-/3S,2'S-Diastereomerengemisch auf Grund der höheren Priorität des Thienylrestes die Stereoisomere, welche die entgegengesetzte Bezeichnung der Konfiguration tragen (also 3R,2'S und 3S,2'R), aber die selbe räumliche Anordnung wie bei der Phenyl-Verbindung aufweisen.



35 Alternativ dazu kann man auch von einer enantiomerenreinen Säurekomponente (oder einem entsprechenden Ester oder einem aktivierten Säurederivat) und einem razemischen Aminoalkohol ausgehen und das resultierende Diastereomerengemisch nach Alkylierung zum quartären Ammoniumsalz umkristallisieren.

40 Im Falle der 2R konfigurierten Säurekomponente erhält man dabei aus dem entstehenden Diastereomerengemisch aus 3R,2'R- und 3S,2'R- Glycopyrroniumbromid oder -iodid (Formel Ic: A<sup>-</sup> = Bromid oder Iodid) bzw. bei Verwendung von 2S-konfigurierter Säurekomponente aus dem entstehenden Gemisch aus 3R,2'S- und 3S,2'S-Isomeren durch Kristallisation der quartären Ammoniumsalze das Isomer, bei welchem die asymmetrischen Zentren der Aminoalkoholkomponente und der Säurekomponente die selbe Bezeichnung der Absolutkonfiguration tragen (also 3R,2'R und 3S,2'S).





Bevorzugt wird die Verwendung von flüchtigen Lösungsmitteln, die aus dem gewonnenen Feststoff leicht zu entfernen sind.

Besonders bevorzugt sind Lösungsmittel, aus denen ausschließlich das gewünschte Stereoisomer als Feststoff kristallisiert.

5 Die oben genannten Ausführungsformen können unterstützt werden, indem man bereits die Quartärisierungen der basischen Diastereomerengemische zu den Ammoniumsalzen in einem geeigneten Lösungsmittel durchführt und somit die genannten Stereoisomere im Niederschlag angereichert erhält, während das jeweils andere Diastereomer in Lösung verbleibt. Diese Vorgehensweise ist ebenfalls Gegenstand dieser Erfindung.

10 Das hier beanspruchte Verfahren erlaubt es, mit geringem technischen Aufwand kostengünstig das gewünschte Stereoisomer in sehr hoher Reinheit zu erhalten.

Der Verbrauch an Edukten auf Grund der Isomerentrennung nach dem letzten Reaktionsschritt ist relativ hoch gegenüber anderen denkbaren Verfahren, bei denen die Trennung von Isomeren bei einem früheren Abschnitt des Syntheseweges erfolgt.

15 Dieser vermeintliche Nachteil wird jedoch durch die einfache Durchführbarkeit des beanspruchten Verfahrens überkompensiert.

Insbesondere die Tatsache, daß bei diesem Verfahren das gewünschte Isomer gegenüber dem unerwünschten Diastereomer eine drastisch erhöhte Tendenz zum Kristallisieren aufweist, macht den besonderen Vorteil dieses Verfahrens aus und verdient besondere Beachtung.

20 Die enantiomerenreine Aminoalkoholkomponente kann nach Techniken hergestellt werden, die in der Literatur beschrieben sind (Razematspaltung und asymmetrische Synthese: *J. Med. Chem.* 34 (1991) 1314-1328). Selbiges gilt auch für die Säurekomponente: (Razematspaltung: *Bioorg. Med. Chem.* 7 (1999) 2555-2567; asymmetrische Synthese: *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 9 (1999) 2037-2038). Somit ist die Durchführbarkeit des Verfahrens gegeben.

25 Im Hinblick auf die technische Verwertbarkeit zeigt die erfindungsgemäße Methode deutliche Vorteile gegenüber anderen denkbaren Verfahren zur Herstellung des Stereoisomers mit den besten pharmakologischen Eigenschaften. So sind bei dem erfindungsgemäßen Verfahren keine zusätzlichen, zum Teil sehr teuren und eventuell in größeren Mengen überhaupt nicht zugänglichen, chiralen Auxilliare nötig. Der Einsatz einer einzigen enantiomerenreinen Substanz, die ohnehin Baustein des Produktes ist, reicht aus. Damit ist die Herstellung des reinen Isomers kaum aufwändiger, als die Produktion des Gemisches aus allen vier Isomeren, oder gar des sich derzeit im Handel befindlichen Isomerengemisches aus 3R,2'S- und 3S,2'R-Glycopyrroniumbromid. Im letztgenannten Fall ist das therapeutisch sinnvollste Isomer nicht einmal im Produkt enthalten.

30 Außerdem vermeidet das erfindungsgemäße Verfahren zusätzliche Arbeitsschritte, die bei Razematspaltungen nötig sind, wie Kristallisieren mit chiralen Basen oder Säuren, mehrfaches Umkristallisieren der entstehenden Salze, Freisetzen aus den genannten Salzen und im Falle der Säurekomponente eine vorhergehende Verseifung des Esters und eine erneute Methylesterbildung.

35 Die nachfolgenden Beispiele dienen der Beschreibung der Erfindung und stellen keine Beschränkung der selben dar.

### Beispiel 1

Herstellung von (3R,2'R)-[(2-Cyclopentyl-2-hydroxy-2-phenylacetyl)oxy]-1,1-dimethylpyrrolidiniumbromid

40 (Formel Ia: A<sup>-</sup> = Br<sup>-</sup>)

#### Umesterung

45 In einer trockenen Reaktionsapparatur werden 0,17 mol (3R)-1-Methyl-3-pyrrolidinol und 0,17 mol razemischer 2-Cyclopentyl-2-hydroxy-2-phenylessigsäuremethylester in 800 ml n-Heptan abs. vorgelegt. Anschließend werden 400 ml Heptan zum Entfernen aller Feuchtigkeitsspuren 50 destillativ entfernt und durch den Wasserabscheider abgelassen. Nach dem Abkühlen werden 0,9 g NaOMe (10 mol%) zugesetzt und wiederum zum Sieden erhitzt. Die übergehende Menge Lösungsmittel wird über 5-6 h fortlaufend mittels Tropftrichter ersetzt. Nach wässriger Aufarbeitung des Reaktionsgemisches und Extraktion mit Ether wird die organische Phase über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> / K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 2:1 getrocknet. Entfernen von Trocken- und Lösungsmittel liefert die freie Base mit 82% Ausbeute.

55 Quartärisierung:

Die freie Base wird durch Zugabe von 3 eq Methylbromid, gelöst in tert-Butylmethylether, quartäriert und das kristallin anfallende Produkt mit 93% Ausbeute abgesaugt. Die entstandene Diastereomerenmischung aus (3R,2'S)- und (3R,2'R)-[(2-Cyclopentyl-2-hydroxy-2-phenylacetyl)oxy]-1,1-dimethylpyrrolidiniumbromid liegt im Verhältnis von etwa eins zu eins vor.

5 Diastereomerentrennung durch Umkristallisation:

Das Rohprodukt wird in 250 ml Methanol gelöst, mit 300 ml Ethylacetat verdünnt und mit 450 ml Diethylether versetzt. Nach zwei Tagen werden die entstandenen Kristalle abgesaugt und ein zweites Mal umkristallisiert. Man erhält in 50%-iger Ausbeute das (3R,2'R)-Isomer.

Analytische Daten:

10 Aussehen: farblose Kristalle

<sup>1</sup>H-NMR (D<sub>2</sub>O) (300 MHz):  $\delta$  = 7.55-7.52 (m, 2H, Phenyl); 7.37-7.24 (m, 3H, Phenyl); 5.42-5.34 (m, 1H); 4.67 (s, H<sub>2</sub>O); 3.65 (dd, 1H); 3.61-3.43 (m, 2H); 3.40 (dd, 1H); 3.13-2.98 (m, 1H, Cyclopentyl-Methin); 3.04 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>, (3R,2'R)); 2.75 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>, (3R,2'R)); 2.71-2.55 (m, 1H); 2.30-2.17 (m, 1H (3R,2'R)); 1.65-1.43 (m, 7H, Cyclopentyl); 1.19-1.05 (m, 1H)

15 Die dazu diastereomeren Verbindungen unterscheiden sich im Wesentlichen durch die Verschiebungen folgender Signale: 3.08 (s, NCH<sub>3</sub>); 2.91 (s, NCH<sub>3</sub>); 2.11-1.92 (m)

Aus dem Vergleich der Integrale der Signale bei 2.75 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>, (3R,2'R)) und 2.91 (s, NCH<sub>3</sub> (Diastereomere)) ergibt sich für das R,R-Glycopyrroniumbromid ein Diastereomerenüberschuss von über 98% de. Die Enantiomerenreinheit ergibt sich aus der Verwendung von enantiomerenreinem 3R-N-Methylpyrrolidinol.

20 <sup>13</sup>C-NMR (D<sub>2</sub>O) (50 MHz):  $\delta$  = 177.1 (s, 1'-COO); 143.2 (s, Phenyl); 131.4 (d, Phenyl); 131.0 (d, Phenyl); 128.8 (d, Phenyl); 83.2 (s); 76.6 (d); 72.9 (t); 67.6 (t); 56.3 (q, NCH<sub>3</sub>); 55.6 (q, NCH<sub>3</sub>); 47.5 (d, Cyclopentyl-Methin); 32.4 (t); 29.2/28.8/28.7/28.4 (t, Cyclopentyl-Methylen)

Summenformel / Masse des Kations: (C<sub>19</sub>H<sub>28</sub>NO<sub>3</sub>)<sup>+</sup> (Br<sup>-</sup>) / 318.44;

25 (ESI+)-Massenspektrum: 318.2 = M<sup>+</sup>

Elementaranalyse: Ber: C 57,29 H 7,09 N 3,52; Gef.: C 57,41 H 7,00 N 3,54

Die Bestimmung der Absolutkonfiguration erfolgte mittels Röntgenstrukturanalyse.

### Beispiel 2

30 Herstellung von (3R,2'R)-[(2-Cyclopentyl-2-hydroxy-2-phenylacetyl)oxy]-1,1-dimethylpyrrolidiniumbromid

(Formel Ia: A<sup>-</sup> = Br<sup>-</sup>)

Umesterung und Quartärnierung werden wie unter Beispiel 1 beschrieben durchgeführt.

35 Die Diastereomerentrennung erfolgt mittels Umkristallisieren des Diastereomerengemisches in Isopropanol. Dazu wird das Rohprodukt in der Siedehitze in der 8-fachen Gewichtsmenge Isopropanol gelöst. Man lässt über Nacht bei Raumtemperatur stehen und saugt die entstandenen Kristalle ab. Diese Prozedur wird noch einmal wiederholt.

Das so gewonnene (3R,2'R)-Glycopyrroniumbromid führt zu den selben analytischen Daten, wie unter Beispiel 1 beschrieben.

40

### Beispiel 3

Herstellung von (3R,2'R)-[(2-Cyclopentyl-2-hydroxy-2-phenylacetyl)oxy]-1,1-dimethylpyrrolidiniumiodid

(Formel Ia: A<sup>-</sup> = I<sup>-</sup>)

45 Umesterung, Quartärnierung (mit Methyliodid) und Diastereomerentrennung werden wie unter Beispiel 1 beschrieben durchgeführt.

Das so gewonnene (3R,2'R)-Glycopyrroniumiodid führt zu den selben NMR-spektroskopischen Daten, wie unter Beispiel 1 beschrieben.

50

### Beispiel 4

Herstellung von (3R,2'S)-3-[(2'-Cyclopentyl-2'-hydroxy-2'-(2"-thienyl)acetyl)oxy]-1,1-dimethylpyrrolidiniumbromid

(Formel Ib: A<sup>-</sup> = Br<sup>-</sup>)

55 Umesterung (mit (3R)-1-Methyl-3-pyrrolidinol und razemischem 2-Cyclopentyl-2-hydroxy-2-(2'-thienyl)essigsäuremethylester), Quartärnierung und Diastereomerentrennung werden wie unter

Beispiel 1 beschrieben durchgeführt.

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, D<sub>2</sub>O): δ = 7.33 (d, 1H, Thienyl); 7.13 (d, 1H, Thienyl); 6.96 (dd, 1H, Thienyl); 5.50-5.42 (m, 1H); 4.67 (s, H<sub>2</sub>O); 3.78-3.62 (m, 2H); 3.58-3.47 (m, 2H); 3.08 (s, 3H, N-CH<sub>3</sub>, (3R,2'S)); 3.01-2.83 (m, 4H, N-CH<sub>3</sub>, (3R,2'S) und Cyclopentyl-Methin); 2.76-2.62 (m, 1H); 2.37-2.22 (m, 1H (3R,2'S)); 1.65-1.20 (m, 8H, Cyclopentyl-Methylen).

Die dazu diastereomeren Verbindungen (3R,2'R und 3S,2'S) unterscheiden sich im Wesentlichen durch die Verschiebungen folgender Signale: 3.11 (s, NCH<sub>3</sub>); 3.04 (s, NCH<sub>3</sub>); 2.15-2.03 (m).

Der Diastereomerenüberschuss wurde mittels kapillar-elektrophoretischer Methode auf über 98% de bestimmt. Die Enantiomerenreinheit ergibt sich aus der Verwendung von enantiomerenreinem 3R-N-Methylpyrrolidinol.

<sup>13</sup>C-NMR (50 MHz, D<sub>2</sub>O): δ = 176.2 (s, 1'-COO); 147.7 (s, Thienyl); 130.1 (d, Thienyl); 128.8 (d, Thienyl); 128.4 (d, Thienyl); 82.2 (s); 76.9 (d); 72.9 (t); 67.7 (t); 56.4 (q, NCH<sub>3</sub>); 55.8 (q, NCH<sub>3</sub>); 49.4 (d, Cyclopentyl-Methin); 32.5 (t); 29.2/29.0/28.7/28.4 (t, Cyclopentyl-Methylen).

Summenformel / Masse des Kations: (C<sub>17</sub>H<sub>26</sub>NO<sub>3</sub>S)<sup>+</sup> (Br)<sup>-</sup> / 324.47

(ESI+)-Massenspektrum : 324.4 = M<sup>+</sup>.

Die Bestimmung der Absolutkonfiguration erfolgte mittels Röntgenstrukturanalyse.

### Beispiel 5

Herstellung von (3S,2'S)-[(2-Cyclopentyl-2-hydroxy-2-phenylacetyl)oxy]-1,1-dimethylpyrrolidiniumbromid

(Formel Ia: A<sup>-</sup> = Br<sup>-</sup>)

Umesterung (mit (3S)-1-Methyl-3-pyrrolidinol und razemischem 2-Cyclopentyl-2-hydroxy-2-phenylessigsäuremethylester), Quartärnierung und Diastereomerentrennung werden wie unter Beispiel 1 beschrieben durchgeführt.

Die NMR-spektroskopischen Daten entsprechen den in Beispiel 1 für die enantiomere Verbindung angegebenen Werten.

### Beispiel 6

Herstellung von (3S,2'R)-3-[(2'-Cyclopentyl-2'-hydroxy-2'-(2"-thienyl)acetyl)oxy]-1,1-dimethylpyrrolidiniumbromid

(Formel Ib: A<sup>-</sup> = Br<sup>-</sup>)

Umesterung (mit (3S)-1-Methyl-3-pyrrolidinol und razemischem 2-Cyclopentyl-2-hydroxy-2-(2'-thienyl)essigsäuremethylester), Quartärnierung und Diastereomerentrennung werden wie unter Beispiel 1 beschrieben durchgeführt.

Die NMR-spektroskopischen Daten entsprechen den in Beispiel 4 für die enantiomere Verbindung angegebenen Werten.

### Beispiel 7

Herstellung von (3R,2'R)-[(2-Cyclopentyl-2-hydroxy-2-phenylacetyl)oxy]-1,1-dimethylpyrrolidiniumbromid

(Formel Ia: A<sup>-</sup> = Br<sup>-</sup>)

Umesterung (mit razemischem 1-Methyl-3-pyrrolidinol und (2R)-2-Cyclopentyl-2-hydroxy-2-phenylessigsäuremethylester) und Quartärnierung werden wie unter Beispiel 1 beschrieben durchgeführt.

Die Diastereomerentrennung erfolgt wie in Beispiel 2 beschrieben, mittels Umkristallisieren des Diastereomerengemisches in Isopropanol.

Die NMR-spektroskopischen Daten entsprechen den unter Beispiel 1 angegebenen Werten.

### Beispiel 8

Herstellung von (3R,2'S)-3-[(2'-Cyclopentyl-2'-hydroxy-2'-(2"-thienyl)acetyl)oxy]-1,1-dimethylpyrrolidiniumbromid

(Formel Ib: A<sup>-</sup> = Br<sup>-</sup>)

Umesterung (mit razemischem 1-Methyl-3-pyrrolidinol und (2S)-2-Cyclopentyl-2-hydroxy-2-(2'-thienyl)essigsäuremethylester) und Quartärnierung werden wie unter Beispiel 1 beschrieben durchgeführt.

Die Diastereomerentrennung erfolgt wie in Beispiel 1 beschrieben, mittels Umkristallisieren des Diastereomerengemisches in einer Mischung aus Methanol, Ethylacetat und Diethylether.

Die NMR-spektroskopischen Daten entsprechen den unter Beispiel 4 angegebenen Werten.

5      **Beispiel 9**

Herstellung von (3S,2'S)-[(2-Cyclopentyl-2-hydroxy-2-phenylacetyl)oxy]-1,1-dimethylpyrrolidiniumbromid  
(Formel Ia: A<sup>-</sup> = Br<sup>-</sup>)

10     Umesterung (mit razemischem 1-Methyl-3-pyrrolidinol und (2S)-2-Cyclopentyl-2-hydroxy-2-phenylessigsäuremethylester) und Quartärnierung werden wie unter Beispiel 1 beschrieben durchgeführt.

Die Diastereomerentrennung erfolgt wie in Beispiel 2 beschrieben, mittels Umkristallisieren des Diastereomerengemisches in Isopropanol.

15     Die NMR-spektroskopischen Daten entsprechen den in Beispiel 1 für die enantiomere Verbindung angegebenen Werten.

Beispiel 10

Herstellung von (3S,2'R)-3-[(2'-Cyclopentyl-2'-hydroxy-2'-(2"-thienyl)acetyl)oxy]-1,1-dimethylpyrrolidiniumbromid

(Formel Ib: A<sup>-</sup> = Br<sup>-</sup>)

20     Umesterung (mit razemischem 1-Methyl-3-pyrrolidinol und (2R)-2-Cyclopentyl-2-hydroxy-2-(2'-thienyl)essigsäuremethylester) und Quartärnierung werden wie unter Beispiel 1 beschrieben durchgeführt.

25     Die Diastereomerentrennung erfolgt wie in Beispiel 1 beschrieben, mittels Umkristallisieren des Diastereomerengemisches in einer Mischung aus Methanol, Ethylacetat und Diethylether.

Die NMR-spektroskopischen Daten entsprechen den in Beispiel 4 für die enantiomere Verbindung angegebenen Werten.

Beispiel 11

30     Herstellung von (3R,2'R)-[(2-Cyclopentyl-2-hydroxy-2-phenylacetyl)oxy]-1,1-dimethylpyrrolidiniumbromid  
(Formel Ia: A<sup>-</sup> = Br<sup>-</sup>)

35     Umesterung und Quartärnierung werden wie unter Beispiel 1 beschrieben durchgeführt, mit dem Unterschied, dass man die Methylierung in Isopropanol durchführt. Absaugen des entstehenden Niederschlages liefert ein Diastereomerenverhältnis von 98% 3R,2'R- und 2% 3R,2'S-Isomer.

40     Die weitere Diastereomerentrennung erfolgt wie in Beispiel 2 beschrieben. Da zur Umkristallisation bereits diastereomerangereichertes Rohprodukt verwendet wird, erhält man eine höhere Stereoisomerenreinheit bei gleicher Anzahl der Kristallisationsschritte bzw. man benötigt zur gleichen Anreicherung eine geringere Zahl an Umkristallisationen.

45     Das so gewonnene (3R,2'R)-Glycopyrroniumbromid führt zu den selben analytischen Daten, wie unter Beispiel 1 beschrieben.

Beispiel 12

Herstellung von (3R,2'R)-[(2-Cyclopentyl-2-hydroxy-2-phenylacetyl)oxy]-1,1-dimethylpyrrolidiniumbromid

(Formel Ia: A<sup>-</sup> = Br<sup>-</sup>)

50     Umesterung und Quartärnierung werden wie unter Beispiel 1 beschrieben durchgeführt, mit dem Unterschied, dass man die Methylierung in Aceton durchführt. Absaugen des entstehenden Niederschlages liefert ein Diastereomerenverhältnis von 90% 3R,2'R- und 10% 3R,2'S-Isomer.

55     Die weitere Diastereomerentrennung erfolgt wie in Beispiel 11 beschrieben.

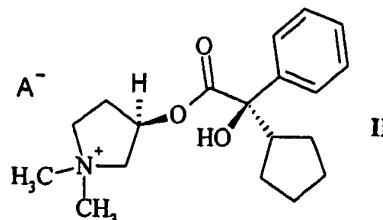
Das so gewonnene (3R,2'R)-Glycopyrroniumbromid führt zu den selben analytischen Daten, wie unter Beispiel 1 beschrieben.

## PATENTANSPRÜCHE:

## 1. Verfahren zur

5 a) Isolierung des 3R,2'R-Stereoisomers von Glycopyrroniumbromid oder -iodid (Formel II: A = Br oder I),

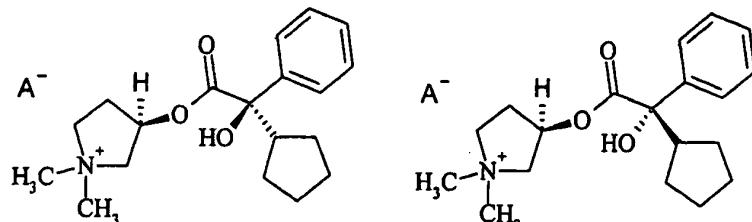
10



15

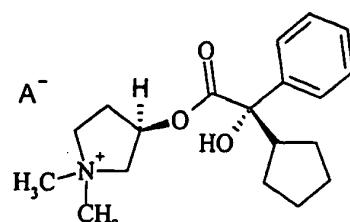
aus dem Diastereomerengemisch bestehend aus dem 3R,2'R- und 3R,2'S-Isomer (Formel III)

20

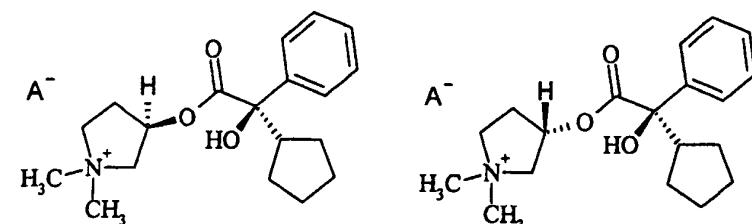


III

25



30



IIIb

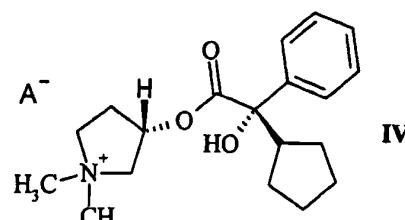
35

oder

40

b) Isolierung des 3S,2'S-Isomers (Formel IV, A = Br oder I)

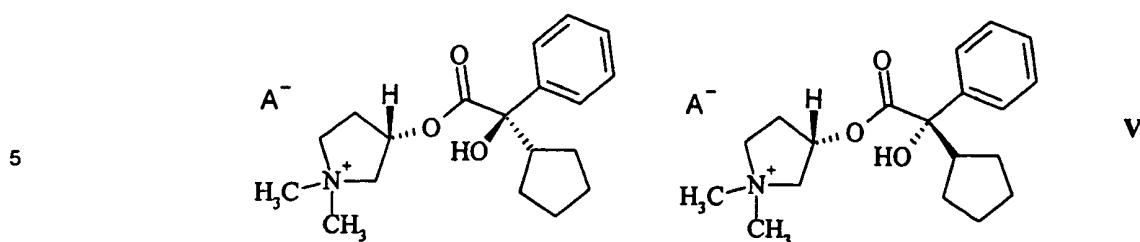
45



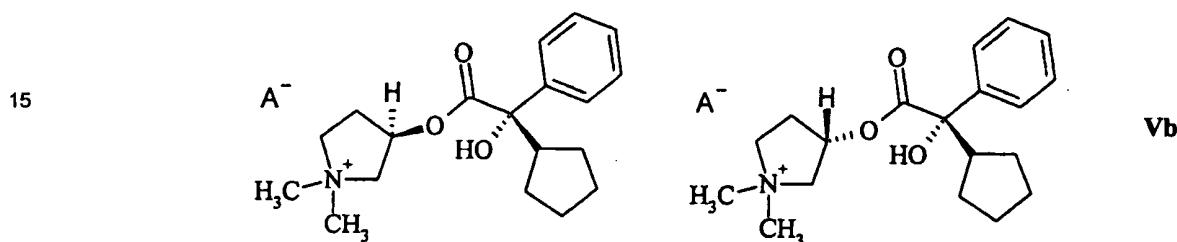
50

aus dem Diastereomerengemisch bestehend aus dem 3S,2'R- und 3S,2'S-Isomer (Formel V)

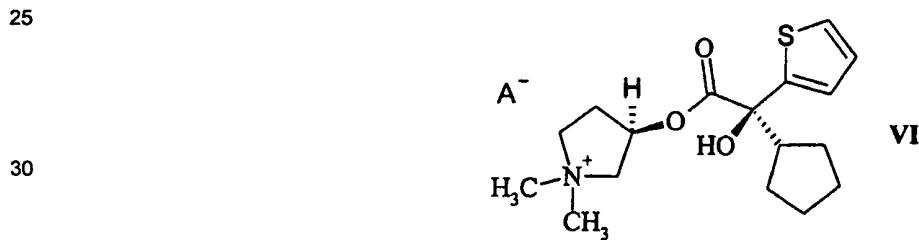
55



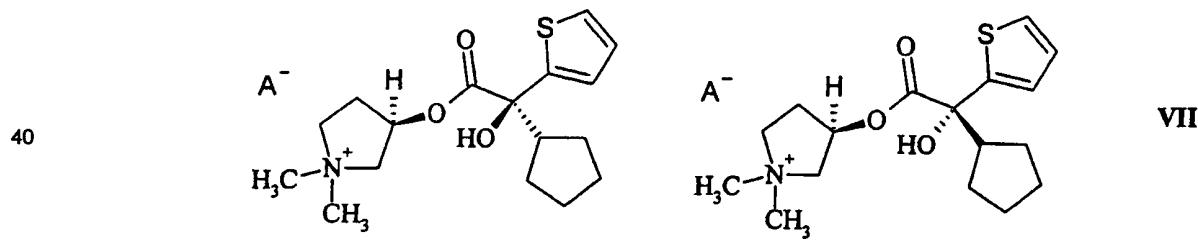
10 oder aus dem Diastereomerengemisch bestehend aus dem 3R,2'S- und 3S,2'S-Isomer (Formel Vb)



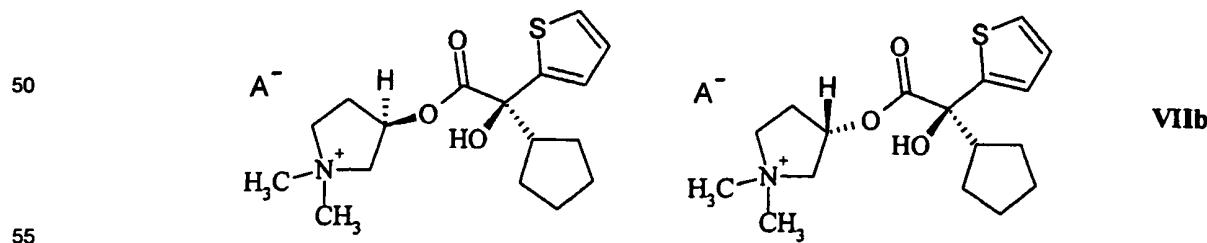
20 oder  
c) Isolierung des 3R,2'S-Stereoisomers des Thienyl-Analogon von Glycopyrronium (Formel VI: A = Br oder I),



aus dem Diastereomerengemisch bestehend aus dem 3R,2'S- und 3R,2'R-Isomer (Formel VII)



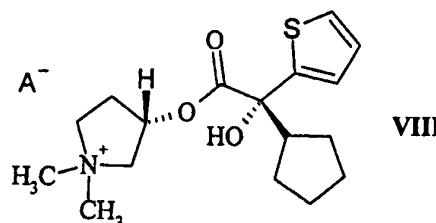
45 oder aus dem Diastereomerengemisch bestehend aus dem 3R,2'S- und 3S,2'S-Isomer (Formel VIIb)



oder

d) Isolierung des 3S,2'R-Isomers (Formel VIII, A = Br oder I)

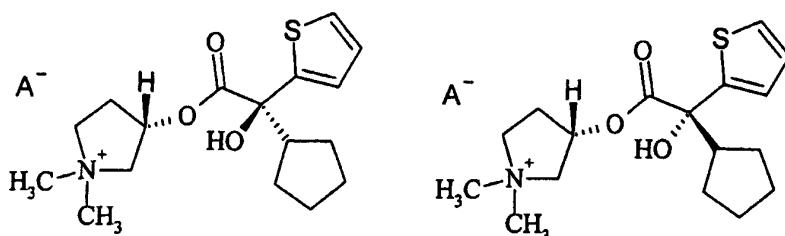
5



10

aus dem Diastereomerengemisch bestehend aus dem 3S,2'S- und 3S,2'R-Isomer (Formel IX)

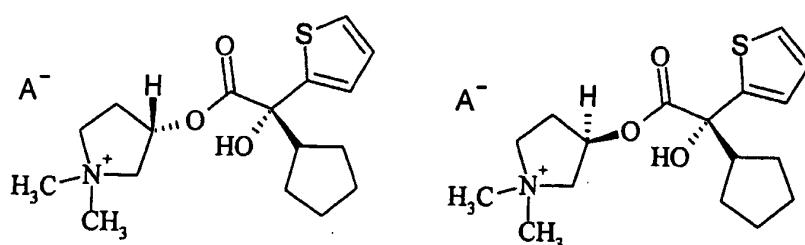
15



25

oder aus dem Diastereomerengemisch bestehend aus dem 3S,2'R- und 3R,2'R-Isomer (Formel IXb)

30



35

das dadurch gekennzeichnet ist, dass man die oben beschriebenen Diastereomerengemische der quartären Verbindungen in einem geeigneten Lösungsmittel oder -gemisch umkristallisiert und dabei das jeweils gewünschte Isomer erhält.

40

2. Verfahren gemäß Anspruch 1, bei dem Lösungsmittel mit einem Wassergehalt verwendet werden, der dazu führt, dass nur das gewünschte Diastereomer kristallin anfällt, während das andere Diastereomer in Lösung bleibt oder als Öl anfällt.
3. Verfahren gemäß Anspruch 1 oder 2, bei dem man zur Unterstützung der Diastereomerentrennung durch Umkristallisation, bereits bei der Herstellung der genannten Diastereomerengemische der quartären Salze, ein geeignetes Lösungsmittel, wie z.B. Isopropanol oder Aceton, verwendet und somit die genannten Stereoisomere im entstehenden Niederschlag in angereicherter Form isoliert.
4. Verfahren nach Anspruch 1, 2 oder 3, bei dem ein Lösungsmittel verwendet wird, in dem sich das Diastereomerengemisch gut löst und ein zweites, die Kristallisation bewirkendes Lösungsmittel zugesetzt wird, um die Kristallisation herbeizuführen.
5. Verfahren gemäß Anspruch 4, bei dem bevorzugt zum Lösen Methanol und/oder Ethanol verwendet werden/wird und die Kristallisation mit Ethylacetat und/oder tert-Butylmethylether herbeigeführt wird.
6. Verfahren gemäß Anspruch 1, 2 oder 3, bei dem das Diastereomerengemisch in einem

erhitzten Lösungsmittel gelöst wird und durch Abkühlung Kristallisation erfolgt.

7. Verfahren gemäß Anspruch 6, bei dem das Diastereomerengemisch in der Siedehitze in 2-Propanol oder Ethanol gelöst wird und die Kristallisation bei Abkühlung auf Raumtemperatur oder darunter erfolgt.
- 5 8. Verfahren gemäß Ansprüchen 1-7 bevorzugt zur Anreicherung des 3R,2'R-Isomers von Glycopyrroniumbromid.

**KEINE ZEICHNUNG**

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55