



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 108112252 B

(45) 授权公告日 2020.11.24

(21) 申请号 201680031574.2

(22) 申请日 2016.03.30

(65) 同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 108112252 A

(43) 申请公布日 2018.06.01

(30) 优先权数据
108370 2015.03.30 PT

(85) PCT国际申请进入国家阶段日
2017.11.29

(86) PCT国际申请的申请数据
PCT/GB2016/050888 2016.03.30

(87) PCT国际申请的公布数据
W02016/156836 EN 2016.10.06

(73) 专利权人 好利安科技有限公司
地址 爱尔兰科克

(72) 发明人 Z·门德斯 C·卡塞拉
A·C·康斯坦丁诺 B·桑托斯

(74) 专利代理机构 永新专利商标代理有限公司
72002

代理人 张晓威

(51) Int.Cl.

C07D 453/02 (2006.01) (续)

(56) 对比文件

CN 105683186 A, 2016.06.15

CN 1829534 A, 2006.09.06

CN 101490048 A, 2009.07.22

CN 101490048 A, 2009.07.22

CN 104619706 A, 2015.05.13

CN 1829534 A, 2006.09.06 (续)

审查员 蒋薇薇

权利要求书2页 说明书8页 附图4页

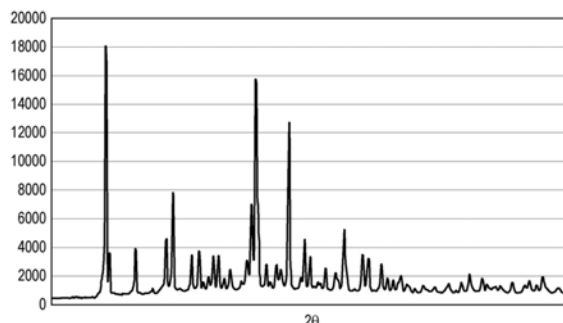
(54) 发明名称

制备阿地溴铵的方法

(57) 摘要

本发明提供制备 (3R)-3-[2-羟基(2-噻吩基)乙酰氧基]-1-(3-苯氧基丙基)-1-氮杂二环[2.2.2]辛烷溴化物(阿地溴铵)的方法,其通过将2-羟基-2,2-二噻吩-2-基乙酸1-氮杂二环[2.2.2]辛-3(R)基甲酯与3-苯氧基丙基溴化物反应来进行,其中所述反应在溶剂或溶剂混合物中进行,所述溶剂或溶剂混合物选自酰胺和/或选自具有亚砷基团的溶剂。本发明还提供晶体阿地溴铵,其特征在于粉末XRPD图谱具有在 $7.7 \pm 0.2^\circ 2\theta$ 、 $10.4 \pm 0.2^\circ 2\theta$ 、 $13.2 \pm 0.2^\circ 2\theta$ 、 $13.8 \pm 0.2^\circ 2\theta$ 、 $19.9 \pm 0.2^\circ 2\theta$ 、 $20.3 \pm 0.2^\circ 2\theta$ 、 $20.8 \pm 0.2^\circ 2\theta$ 、 $24.2 \pm 0.2^\circ 2\theta$ 、 $25.7 \pm 0.2^\circ 2\theta$

$^\circ$ 、 $26.1 \pm 0.2^\circ 2\theta$ 、 $29.2 \pm 0.2^\circ 2\theta$ 、 $30.8 \pm 0.2^\circ 2\theta$ 处的峰。本发明还提供药物组合物,其包含本发明的阿地溴铵和药学上可接受的赋形剂。



[转续页]

[接上页]

(51) Int.Cl.

A61K 31/439 (2006.01)

A61P 11/00 (2006.01)

(56) 对比文件

Maria Prat 等.Discovery of Novel Quaternary Ammonium Derivatives of (3R)-Quinuclidinol Esters as Potent and Long-Acting Muscarinic Antagonists with Potential for Minimal Systemic Exposure after Inhaled Administration.《Journal of Medicinal Chemistry》.2009,第52卷(第16期),

第5076-5092页,尤其是第5090页化合物56的制备.

Maria Prat 等.Discovery of Novel Quaternary Ammonium Derivatives of (3R)-Quinuclidinol Esters as Potent and Long-Acting Muscarinic Antagonists with Potential for Minimal Systemic Exposure after Inhaled Administration.《Journal of Medicinal Chemistry》.2009,第52卷(第16期),第5076-5092页,尤其是第5090页化合物56的制备.

1. 制备 (3R)-3-[2-羟基(二-2-噻吩基)乙酰氧基]-1-(3-苯氧基丙基)-1-氮杂二环[2.2.2]辛烷溴化物(阿地溴铵)的方法,其通过将2-羟基-2,2-二噻吩-2-基乙酸1-氮杂二环[2.2.2]辛-3(R)基甲酯与3-苯氧基丙基溴化物在低于50°C的温度下反应来进行,其中所述反应在溶剂或溶剂混合物中进行,所述溶剂或溶剂混合物选自酰胺和/或选自具有亚砷基团的溶剂。

2. 权利要求1的方法,其中所述反应温度为30°C至20°C。

3. 权利要求2的方法,其中所述反应温度为约30°C。

4. 权利要求2的方法,其中所述反应温度为约20°C。

5. 权利要求1-4中任一项的方法,其中所述反应在惰性气体流下进行。

6. 权利要求5的方法,其中所述反应在干燥惰性气体流下进行。

7. 权利要求6的方法,其中所述反应在干燥氮气流、干燥氩气流或其混合物下进行。

8. 权利要求1-4中任一项的方法,其中所述反应在低于大气压的压力下进行。

9. 权利要求1-4中任一项的方法,其中将形成的醇从反应混合物中移除。

10. 权利要求1-4中任一项的方法,其中所述溶剂为DMF或者为包含DMF的溶剂混合物。

11. 权利要求1-4中任一项的方法,其中所述溶剂为DMA或者为包含DMA的溶剂混合物。

12. 权利要求1-4中任一项的方法,其中所述溶剂为DMSO或二乙基亚砷,或者为包含DMSO或二乙基亚砷的溶剂混合物。

13. 权利要求1-4中任一项的方法,其中3-苯氧基丙基溴化物与2-羟基-2,2-二噻吩-2-基乙酸1-氮杂二环[2.2.2]辛-3(R)基甲酯的当量摩尔比率范围是1.2至2.0。

14. 权利要求13的方法,其中所述范围是1.5至2.0。

15. 权利要求14的方法,其中所述范围是1.8。

16. 权利要求1-4中任一项的方法,其中反应时间为不多于8小时。

17. 权利要求16的方法,其中所述反应时间为不多于6小时。

18. 权利要求17的方法,其中所述反应时间为不多于4小时。

19. 权利要求1-4中任一项的方法,其还包括纯化阿地溴铵的步骤,其通过将产物在DMSO中溶解并且使用乙腈作为共溶剂以沉淀纯化的产物来进行。

20. 权利要求19的方法,其中所获得的阿地溴铵是晶体。

21. 权利要求20的方法,其中晶体阿地溴铵的特征在于粉末XRPD图谱具有在 $7.7 \pm 0.2^\circ 2\theta$ 、 $10.4 \pm 0.2^\circ 2\theta$ 、 $13.2 \pm 0.2^\circ 2\theta$ 、 $13.8 \pm 0.2^\circ 2\theta$ 、 $19.9 \pm 0.2^\circ 2\theta$ 、 $20.3 \pm 0.2^\circ 2\theta$ 、 $20.8 \pm 0.2^\circ 2\theta$ 、 $24.2 \pm 0.2^\circ 2\theta$ 、 $25.7 \pm 0.2^\circ 2\theta$ 、 $26.1 \pm 0.2^\circ 2\theta$ 、 $29.2 \pm 0.2^\circ 2\theta$ 、 $30.8 \pm 0.2^\circ 2\theta$ 处的峰。

22. 权利要求21的方法,其中所述晶体阿地溴铵的进一步特征在于通过TGA没有重量损失。

23. 权利要求21的方法,其中所述晶体阿地溴铵的进一步特征在于DSC热分析图具有在228°C处的吸热峰。

24. 权利要求1-4中任一项的方法,其中所获得的阿地溴铵为晶体和无定形物质的混合物。

25. 权利要求24的方法,其中晶体和无定形阿地溴铵的混合物的特征在于粉末XRPD图谱如图7所描绘。

26. 权利要求21的方法,其中以物质总重量的百分比计,存在20wt%或更少的无定形阿地溴铵。

27. 权利要求26的方法,其中以物质总重量的百分比计,存在10wt%或更少的无定形阿地溴铵。

28. 权利要求1的方法,其还包括将阿地溴铵在溶剂或溶剂混合物中的溶液干燥,其中所述溶剂或溶剂混合物选自具有亚砷基团的溶剂。

29. 权利要求28的方法,其中所述干燥通过喷雾干燥来进行。

30. 权利要求28或29的方法,其中所述溶剂混合物包含DMSO。

31. 权利要求28或29的方法,其中所述溶剂为DMSO。

32. 权利要求21的方法,其中将晶体阿地溴铵在药物组合物中与药学上可接受的赋形剂组合使用。

33. 权利要求25的方法,其中将晶体和无定形阿地溴铵的混合物在药物组合物中与药学上可接受的赋形剂组合使用。

34. 权利要求32或33的方法,其中所述药物组合物以用于吸入的干粉剂、溶液剂或混悬剂的形式使用。

35. 权利要求32或33的方法,其中所述药物组合物以干粉制剂的形式使用,其中所述药学上可接受的赋形剂是可接受的干粉剂载体。

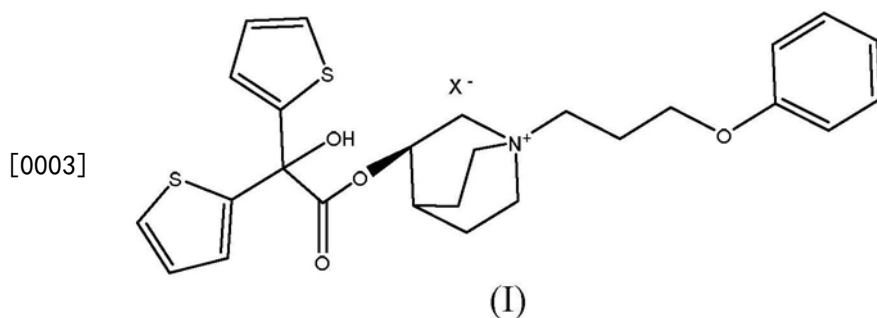
36. 权利要求35的方法,其中所述药学上可接受的赋形剂为乳糖或 α -乳糖一水合物。

37. 权利要求32或33的方法,其中所述药物组合物用于治疗慢性阻塞性肺病(COPD)。

制备阿地溴铵的方法

[0001] 本发明涉及制备阿地铵盐(aclidinium salt) (特别是阿地溴铵)的方法。本发明还涉及包含阿地铵盐(aclidinium)的药物组合物,其为干粉剂、溶液剂或混悬剂的形式。

[0002] 本发明涉及制备阿地铵盐的新方法。阿地铵盐的化学名称是(3R)-3-[2-羟基(二-2-噻吩基)乙酰氧基]-1-(3-苯氧基丙基)-1-氮鎓(azonia)二环[2.2.2]辛烷。下面描绘了阿地铵盐的结构(I):



[0004] 其中:

[0005] X⁻是药学上可接受的阴离子,诸如溴化物、氯化物或碘化物。

[0006] 优选的盐是阿地溴铵,其为季铵盐。

[0007] 阿地溴铵是白色至灰白色的结晶粉末。活性形式是R-异构体,并且S-异构体在体外对毒蕈碱性受体的亲和力较小,且对乙酰胆碱引起的支气管收缩具有有限作用。所述药物被配制为粉雾剂,其包含微粉化的阿地溴铵和α-乳糖一水合物的混合物。

[0008] 阿地溴铵是毒蕈碱拮抗剂,并且可作为Bretaris Genuair(欧盟成员国)、Tudorza Pressair(美国和加拿大)以及Eklira Genuair(英国)商购获得。

[0009] WO 01/04118中记载了该化合物及其制备方法。之后,在WO2008/009397中以及在文章(J.Med.Chem.2009,52,5076-5092)中记载了改进的方法。

[0010] WO 01/04118中记载的阿地溴铵的方法有两个主要缺点:

[0011] ●使用大过量(5当量)的潜在遗传毒性试剂(3-苯氧基丙基溴化物);

[0012] ●反应时间长(72小时)。

[0013] WO2008/009397中记载的方法旨在通过使用特定的溶剂组、减少3-苯氧基丙基溴化物的量和控制该试剂在终产物中的含量来克服这些缺点。

[0014] 在使用特定溶剂(沸点为50℃至210℃的酮或环醚),同时使用减少量的试剂(3-苯氧基丙基溴化物)下,该方法能够将反应时间降低至8小时。然而,这是以在回流下进行反应为代价的。

[0015] 此外,考虑到所考虑的溶剂的沸点为50℃至210℃,在一些情况下,反应温度必须非常高,这给所述方法带来额外的操作挑战。

[0016] 我们现在设计了稳定得到具有高化学纯度(高于99.0%,优选高于99.5%)且为一致的多晶型物的产物,同时最小化或消除上述缺点的方法。本方法还能够制备具有受控粒度的产物。

[0017] 根据本发明的一个方面提供制备(3R)-3-[2-羟基(二-2-噻吩基)乙酰氧基]-1-

(3-苯氧基丙基)-1-氮杂二环[2.2.2]辛烷溴化物(阿地溴铵)的方法,其通过将2-羟基-2,2-二噻吩-2-基乙酸1-氮杂二环[2.2.2]辛-3(R)基甲酯与3-苯氧基丙基溴化物反应来进行,其中所述反应在溶剂或溶剂混合物中进行,所述溶剂或溶剂混合物选自酰胺和/或选自具有亚砷基团的溶剂。

[0018] 在另一方面中,本发明提供晶体阿地溴铵,其特征在于粉末XRPD图谱具有在 $7.7 \pm 0.2^\circ 2\theta$ 、 $10.4 \pm 0.2^\circ 2\theta$ 、 $13.2 \pm 0.2^\circ 2\theta$ 、 $13.8 \pm 0.2^\circ 2\theta$ 、 $19.9 \pm 0.2^\circ 2\theta$ 、 $20.3 \pm 0.2^\circ 2\theta$ 、 $20.8 \pm 0.2^\circ 2\theta$ 、 $24.2 \pm 0.2^\circ 2\theta$ 、 $25.7 \pm 0.2^\circ 2\theta$ 、 $26.1 \pm 0.2^\circ 2\theta$ 、 $29.2 \pm 0.2^\circ 2\theta$ 、 $30.8 \pm 0.2^\circ 2\theta$ 处的峰。

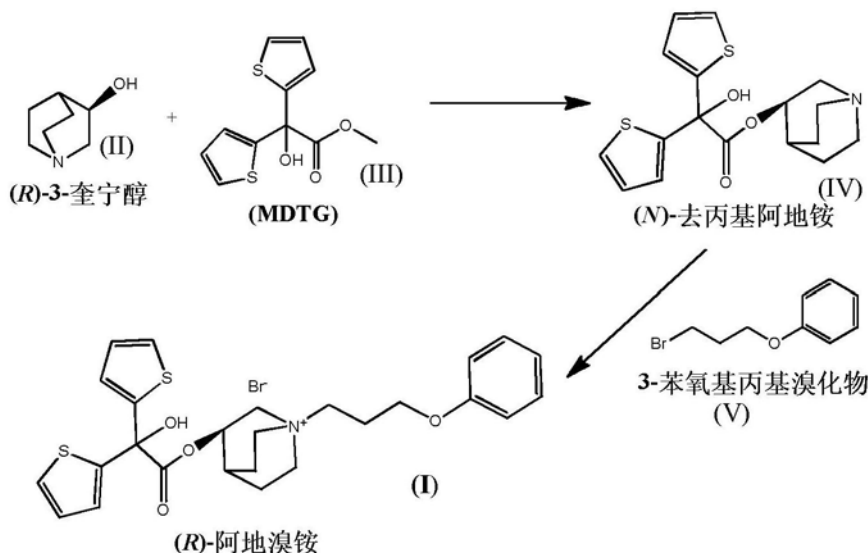
[0019] 在另一方面中,本发明提供晶体和无定形阿地溴铵的混合物,其任选地可根据本文中所述的方法获得,其特征在于粉末XRPD图谱如图7所描绘。

[0020] 在另一方面中,本发明提供制备阿地溴铵的方法,所述方法包括将阿地溴铵在溶剂或溶剂混合物中的溶液干燥,优选地通过喷雾干燥。

[0021] 在另一方面中,本发明提供药物组合物,其包含如本文中公开的阿地溴铵的药学上可接受的盐(优选阿地溴铵)和药学上可接受的赋形剂。优选地,所述阿地溴铵根据本文中所述的方法制备。

[0022] 在另一方面中,本发明提供如本文中公开的阿地溴铵,或根据本文中公开的方法获得的阿地溴铵;或包含如本文中公开的阿地溴铵的药物组合物,其用于药物,优选用于治疗慢性阻塞性肺病(COPD)。

[0023] 阿地溴铵的制备涉及3R-奎宁醇(II)和MDTG(III)之间的酯交换反应,以生成N-去丙基阿地铵(IV),然后N-去丙基阿地铵与3-苯氧基丙基溴化物(V)反应(季铵化反应)以合成阿地溴铵(路线1)。



[0025] 对于所述酯交换反应,可以使用多种碱,尤其是 K_2CO_3 、甲醇钠、乙醇钠、叔丁醇钠、三氮杂双环癸烯(TBD)和1,8-二氮杂二环[5.4.0]十一碳-7-烯(DBU)。

[0026] 通过在季铵化反应中使用不同的溶剂或溶剂混合物,本发明的方法能够克服现有技术的缺点,同时在低于 $100^\circ C$ 的温度下(即在大约室温的温度下,最优选在 $20-30^\circ C$ 的温度下,优选在约 $30^\circ C$ 或 $20^\circ C$ 的温度下)进行反应。

[0027] 令人惊奇的是,反应时间维持在小于8小时,优选小于6小时,更优选小于4小时,

并且遗传毒性试剂的量优选维持在1.2到2.0摩尔当量。

[0028] 所选择的溶剂可以是具有亚砒基团的溶剂(优选为二甲基亚砒(DMSO)、二乙基亚砒)或者任意酰胺基团的溶剂(优选为二甲基甲酰胺(DMF)、二甲基乙酰胺(DMA)),或者它们的混合物。

[0029] 所述季铵化反应的其它优点是可将由此获得的固体物质微粉化以达到期望的粒度范围,例如适于吸入的粒度分布。

[0030] 附图简述

[0031] 图1描绘阿地溴铵的无水晶体形式的粉末XRPD图谱。

[0032] 图2描绘对呈现片状形状颗粒的产物颗粒的扫描电子显微术(SEM)。

[0033] 图3描绘对呈现立方体形状颗粒的产物颗粒的扫描电子显微术(SEM)。

[0034] 图4描绘对呈现非常小的平行管状颗粒的产物颗粒的扫描电子显微术(SEM)。

[0035] 图5描绘无水阿地溴铵的热重分析。

[0036] 图6描绘无水阿地溴铵的差示扫描量热分析(DSC)。

[0037] 图7描绘通过喷雾干燥方法获得的晶体形式和无定形阿地溴铵的混合物的XRPD图谱。

[0038] 图8描绘微粉化后产物的扫描电子显微术(SEM)。

[0039] 发明详述

[0040] 本发明涉及制备(3R)-3-[2-羟基(二-2-噻吩基)乙酰氧基]-1-(3-苯氧基丙基)-1-氮杂二环[2.2.2]辛烷溴化物的方法,其通过将(3R)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基羟基(二-2-噻吩基)乙酸酯与3-苯氧基丙基溴化物反应来进行,其中所述反应在溶剂或溶剂混合物中于低于它们的沸点的温度下进行,所述溶剂或溶剂混合物选自酰胺和/或具有亚砒基团的其他溶剂或溶剂混合物。反应温度低于100℃,优选低于50℃,并且在优选的方面,所述反应温度为约30℃至约20℃,合适地为约30℃或约20℃。

[0041] 在优选的方面,所述反应在惰性气体流下进行,合适地在干燥惰性气体,优选在干燥氮气流、干燥氩气流或其混合物下进行。

[0042] 在优选的方面,所述反应在低于大气压的压力下进行。标准大气压为101325Pa(相当于760mmHg),并且压力优选低于该值。作为其它的选择,基于反应发生的地点,压力可以低于环境大气压。

[0043] 优选地,从反应混合物中移除反应期间形成的任何醇。

[0044] 优选地,反应溶剂是DMF或者包含DMF的溶剂混合物,DMA或者包含DMA的溶剂混合物,DMSO或者包含DMSO的溶剂混合物。一种优选的溶剂是DMSO或包含DMSO的溶剂混合物。

[0045] 例如,当使用DMSO作为溶剂时,在不需要任何结晶步骤下,纯度达到高于99.5%。对于其他溶剂,可能需要结晶步骤以达到期望的纯度。

[0046] 在优选的方面,本发明的方法是使得3-苯氧基丙基溴化物与(3R)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基羟基(二-2-噻吩基)乙酸酯的当量摩尔比率为1.2至2.0,优选为1.5至2.0,更优选为约1.8。

[0047] 遗传毒性杂质3-苯氧基丙基溴化物在终产物中的含量总是低于500 ppm,更优选低于200ppm。

[0048] 本发明的方法优选的总反应时间不多于8小时。在优选的方面,所述反应时间不

多于6小时,更优选不多于4小时。

[0049] 如果期望,本发明的方法可以进一步包括纯化阿地溴铵的步骤,其通过将产物在DMSO(或另一种合适的溶剂)中溶解并且使用乙腈(或另一种合适的溶剂)作为共溶剂以沉淀纯化的产物来进行。

[0050] 在根据本发明的优选方法中,所获得的阿地溴铵是晶体。

[0051] 在根据本发明的方法的一个优选方面,所获得的阿地溴铵是晶体和无定形物质的混合物。

[0052] 在本发明的优选方面,获得无晶体形式的阿地溴铵。该形式的特征在于在图1中描绘的粉末XRPD图谱,并且具有在 $7.7 \pm 0.2^\circ 2\theta$ 、 $10.4 \pm 0.2^\circ 2\theta$ 、 $13.2 \pm 0.2^\circ 2\theta$ 、 $13.8 \pm 0.2^\circ 2\theta$ 、 $19.9 \pm 0.2^\circ 2\theta$ 、 $20.3 \pm 0.2^\circ 2\theta$ 、 $20.8 \pm 0.2^\circ 2\theta$ 、 $24.2 \pm 0.2^\circ 2\theta$ 、 $25.7 \pm 0.2^\circ 2\theta$ 、 $26.1 \pm 0.2^\circ 2\theta$ 、 $29.2 \pm 0.2^\circ 2\theta$ 、 $30.8 \pm 0.2^\circ 2\theta$ 处的特征衍射峰。

[0053] 该无晶体形式可以不同的晶癖和形态获得。

[0054] 阿地溴铵的该晶体形式优选进一步特征在于通过TGA没有重量损失,并且还优选进一步特征在于DSC热分析图具有在228°C处的吸热峰。

[0055] 在一个方面中,所提供的阿地溴铵的晶体形式可以包含少量的无定形阿地溴铵。合适地,所述量小于20重量%,优选小于10重量%,更优选小于5重量%(重量%表示相对于物质的总量)。

[0056] 当进行反溶剂结晶技术时观察到不同的形态。如图2中所示,通过电子扫描显微镜(SEM)分析,颗粒表现为片状形状。

[0057] 当使用热循环方法使产物结晶时,获得了立方体形状的颗粒,如图3中所示。

[0058] 并且当通过冷却反应混合物进行结晶时,产物形态由非常小的平行管状颗粒组成,如图4中所示。

[0059] 根据本文中所述的方法获得的无晶体阿地溴铵进一步特征在于,通过热重分析(TGA),直到熔化和分解没有重量损失(图5)。

[0060] 无晶体阿地溴铵的进一步特征在于,差示扫描量热分析(DSC)热分析图(图6)具有227°C的温度(以转变开始的温度(Tonset)给出)处的单一吸热转变。该转变对应于晶体形式的熔化。

[0061] 本发明还涉及获得阿地铵盐(优选阿地溴铵)的方法,其通过冻干或喷雾干燥或通过另一合适的干燥方法来干燥阿地铵盐在溶剂或溶剂混合物中的溶液来进行。优选的干燥步骤是喷雾干燥步骤。

[0062] 在一个优选的方面中,所述溶剂或溶剂混合物选自具有亚砷基团的溶剂。所述混合物优选包含DMSO,并且所述溶剂最优选是DMSO。

[0063] 在优选的方面,当干燥步骤是喷雾干燥方法时,所获得的产物可以是晶体、具有低含量无定形产物的晶体、纯无定形、具有低含量晶体形式的无定形,或者不同比率的无定形和晶体形式的混合物。

[0064] XRPD图谱(图7)描绘了通过喷雾干燥方法获得的晶体形式和无定形阿地溴铵的混合物。

[0065] 本发明还涉及包含阿地铵盐的药物组合物,其优选为药学上可接受的盐的干粉剂、溶液剂或混悬剂的形式,其可以是例如与药物赋形剂(优选可接受的干粉剂载体)混合

的如上文所述的无水物、水合物或溶剂合物。

[0066] 优选地,所述药学上可接受的盐形式是阿地溴铵。

[0067] 适合地,所述药学上可接受的载体是乳糖或 α -乳糖一水合物。

[0068] 本发明还提供用于吸入的如本文中所述的药物组合物,其包含阿地铵盐(其为如本文中所述的或通过如本文中所述的方法获得的药学上可接受的盐的干粉剂、溶液剂或混悬剂的形式),以及药学上可接受的赋形剂。

[0069] 优选地,所述药物组合物是干粉制剂的形式,其中所述药学上可接受的赋形剂是可接受的干粉剂载体。所述药学上可接受的载体优选为乳糖或 α -乳糖一水合物。

[0070] 本发明可涵盖如本文中所述的药物组合物,其中阿地溴铵被阿地铵的其它供选择的药学上可接受的盐形式替换。然而,所使用的盐形式优选为阿地溴铵。

[0071] 例如,可使用氯化物盐或碘化物盐。这些盐的合成路线基本上与制备溴化物盐的方法相同,除了应当使用合适的氯化物或碘化物试剂。例如,可使用3-苯氧基丙基氯化物代替3-苯氧基丙基溴化物。

实施例

[0072] 通过以下实施例阐释本发明。提供这些实施例以说明本发明的具体方面,并且不限制本发明的范围。

[0073] 以下实施例的产物的HPLC分析在Zorbax SB-C3柱(150mm \times 3.0mm \times 3.5 μ m)上进行。

[0074] 流动相为水(A相:包含甲磺酸钠和磷酸二氢钾且pH=3.0)以及甲醇:乙腈:A相(10:40:50v/v/v)的混合物的二元体系,流速为1.2ml/min。总运行时间为50分钟。

[0075] 实施例1-酯交换反应

[0076] (3R)-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基羟基(二-2-噻吩基)乙酸酯(化合物IV)的合成

[0077] 向(3R)-奎宁醇(10.30g,81.0mmol)在500ml甲苯中的溶液加入二(2-噻吩基)羟基乙酸甲酯(MDTG)(20g,78mmol)。将溶液在连续蒸馏甲苯并用新鲜甲苯替换下回流。

[0078] 蒸馏后加入甲醇钠(1.70g,31mmol),并在氮气流下于80 $^{\circ}$ C/90 $^{\circ}$ C下进行蒸馏,直到认为反应完成。当HPLC表明MDTG含量 \leq 2.0面积%时认为反应完成。

[0079] 将反应混合物用水和盐水洗涤,直到杂质2-羟基-2,2-双(2-噻吩基)乙酸(DTG)的含量 \leq 1.5%。

[0080] 将有机溶液在等于或低于50 $^{\circ}$ C的温度下真空浓缩至最终体积为50ml。

[0081] 将悬浮液冷却至20 $^{\circ}$ C/25 $^{\circ}$ C,并在该温度下搅拌至少2小时。

[0082] 将悬浮液冷却至10 $^{\circ}$ C至15 $^{\circ}$ C的温度,并在该温度下搅拌至少4小时。

[0083] 将产物过滤,并用预先冷却至10 $^{\circ}$ C至15 $^{\circ}$ C的温度的异丙醚洗涤。

[0084] 得到期望的产物(18.4g),HPLC表明纯度不低于99.20面积%。

[0085] 实施例2-酯交换反应

[0086] (3R)-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基羟基(二-2-噻吩基)乙酸酯(化合物IV)的合成

[0087] 将(3R)-奎宁醇(5.15g,40.5mmol)在250ml甲苯中的溶液加热至65 $^{\circ}$ C至70 $^{\circ}$ C的温度,并加入甲醇钠(0.65g,11.8mmol)。

[0088] 在氮气流下,于75 $^{\circ}$ C至85 $^{\circ}$ C的温度下,在约1小时内加入MDTG(10.0g;39.3mmol)

在100ml甲苯中的溶液。

[0089] 在氮气流下,于75℃至85℃的温度下,通过蒸馏移除甲苯和甲醇的共沸物(并用新鲜甲苯替换),直到认为反应完成。

[0090] 将反应混合物用20%NaCl水溶液洗涤四次,直至有机相中DTG副产物的含量≤1.5%。

[0091] 将有机相干燥,并在等于或低于40℃的温度下真空浓缩至最终体积为25ml。

[0092] 将悬浮液冷却至10℃/15℃,并在该温度下搅拌至少5小时。

[0093] 得到期望的产物(8.5g),HPLC表明纯度不低于98.0%。

[0094] 实施例3-季铵化反应

[0095] 阿地溴铵—(3R)-3-[2-羟基(二-2-噻吩基)乙酰氧基]-1-(3-苯氧基丙基)-1-氮杂蒽双环[2.2.2]辛烷溴化物(化合物I)的合成

[0096] 在惰性气氛中,于20℃至25℃的温度下,向(3R)-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基羟基(二-2-噻吩基)乙酸酯(5g;14.26mmol)在30ml DMF中的悬浮液缓慢加入3-苯氧基丙基溴化物(3.42ml,21.68mmol)。

[0097] 将悬浮液在约30℃下搅拌,直至HPLC表明原料含量低于0.5面积%。

[0098] 当反应完成时,向悬浮液中加入乙腈(43ml)。将悬浮液在20℃至25℃的温度下冷却,并搅拌2小时,同时维持在20℃至25℃的温度下。

[0099] 将产物过滤,并用预先冷却至10℃至15℃的温度的乙腈洗涤。

[0100] 得到阿地溴铵(7.48g),HPLC表明纯度为99.4面积%。

[0101] 实施例4至8-季铵化反应

[0102] 在实施例4至8中,以下方法是实施例3中所述的方法,其中使用不同量的反应溶剂和试剂3-苯氧基丙基溴化物。

[0103]	实施	3-苯氧基丙	溶剂	溶剂的量	反应温度(℃)	反应	收率
	例	基溴化物的当量		ml/g		时间(h)	(%)
	4	1.88	DMF	8.6	30		91
[0104]	5	1.88	DMF	3.7	30	3.5	90.8
	6	1.16	DMF	3.7	30	6.5	90.6
	7	1.52	DMF	6.15	30		88.8
	8	1.52	DMF	6.15	20	7	92.2

[0105] 使用DMF作为溶剂,所选择的参数为:1.88当量的3-苯氧基丙基溴化物;溶剂的量3.7ml/g;温度30℃。

[0106] 实施例9-季铵化反应

[0107] 阿地溴铵—(3R)-3-[2-羟基(二-2-噻吩基)乙酰氧基]-1-(3-苯氧基丙基)-1-氮杂蒽双环[2.2.2]辛烷溴化物(化合物I)的合成

[0108] 在惰性气氛中,于20℃至25℃的温度下,向(3R)-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基羟基

(二-2-噻吩基)乙酸酯(5g,14.26mmol)在30ml DMA中的悬浮液缓慢加入3-苯氧基丙基溴化物(4.23ml,26.82mmol)。

[0109] 将悬浮液在30℃下搅拌,直至HPLC表明原料含量低于0.5面积%。

[0110] 当反应完成时,向悬浮液中加入乙腈(43ml)。将悬浮液在20℃至25℃ 的温度下冷却,并搅拌2小时,同时维持在20℃至25℃的温度下。

[0111] 将产物过滤,并用预先冷却至10℃至15℃的温度的乙腈洗涤。

[0112] 得到阿地溴铵(7.4g),HPLC表明纯度为98.98面积%。

[0113] 实施例10-季铵化反应

[0114] 阿地溴铵—(3R)-3-[2-羟基(二-2-噻吩基)乙酰氧基]-1-(3-苯氧基丙基)-1-氮杂蒽双环[2.2.2]辛烷溴化物(化合物I)的合成

[0115] 在惰性气氛中,于约30℃的温度下,向(3R)-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基羟基(二-2-噻吩基)乙酸酯(4.50g,12.84mmol)在27.7ml DMSO中的悬浮液加入3-苯氧基丙基溴化物(3.80ml,24.14mmol)。

[0116] 将悬浮液在30℃下搅拌,直至HPLC表明原料含量低于0.5面积%。

[0117] 当反应完成时,向悬浮液中加入乙腈(54ml)。将悬浮液在20℃至25℃ 的温度下冷却,并搅拌2小时,同时维持在20℃至25℃的温度下。

[0118] 将产物过滤,并用预先冷却至10℃至15℃的温度的乙腈洗涤。

[0119] 得到阿地溴铵(5.8g),HPLC表明纯度为99.88面积%。

[0120] 实施例11-化合物(I)的纯化

[0121] 阿地溴铵—(3R)-3-[2-羟基(二-2-噻吩基)乙酰氧基]-1-(3-苯氧基丙基)-1-氮杂蒽双环[2.2.2]辛烷溴化物(化合物I)的纯化

[0122] 在惰性气氛中,于40℃至45℃的温度下,将(3R)-3-[2-羟基(二-2-噻吩基)乙酰氧基]-1-(3-苯氧基丙基)-1-氮杂蒽双环[2.2.2]辛烷溴化物(50g)加入至500ml二甲基亚砜中。向所得溶液中缓慢加入1L乙腈。

[0123] 使产物结晶,并缓慢冷却直至20℃至25℃的温度。

[0124] 保持在20℃至25℃的温度下,将悬浮液搅拌2小时。

[0125] 得到纯化的阿地溴铵(33g),HPLC表明纯度为99.91面积%。

[0126] 实施例12-微粉化

[0127] 通过气流粉碎进行微粉化,以推断阿地溴铵的粒度分布(PSD)是否可以容易地调节到适合吸入的范围(1-5μm)。使用供应纯氮气的1.5”气流粉碎机(流体气流粉碎机J20/DS20)进行微粉化。在本实施例中,通过双螺旋式给料机(具有液体流动测量器,且喷嘴压力为4到10巴)以恒定的流速加入粉末。

[0128] 得到的分析结果在下表中汇总。所得产物具有可吸入范围内的PSD,并且具有高于99.5%的纯度和高收率(90重量%)。在仅一个通道下,粉末达到期望的PSD,并且产物中未能检测到无定形物质的存在。此外,微粉化物质的SEM图像表明均匀的PSD(图8)。

[0129]	批次	Dv10; Dv50; Dv90	HPLC 纯度(面积)
	原料	6.1; 15.5; 35.9	99.9%
	一个循环后的产物 批次 1	1.3; 2.4; 4.6	99.7%
	一个循环后的产物 批次 2	1.5; 2.6; 4.8	99.5%

[0130] 测量条件

[0131] 所有XRPD均使用高通量XRPD设置获得。数据收集在室温下进行，使用单色CuK α 辐射，在1.5°至41.5°的2 θ 区域。

[0132] TGA/DSC

[0133] 所使用的仪器是TGA/SDRA 851e (Mettler-Toledo)，用In和Al校准温度。将密封圈用针穿孔，并将坩埚在TGA中从25℃加热到300℃，加热速率为10℃/min。

[0134] SEM

[0135] 所使用的仪器是配备有外部SE检测器的Phillips SEM 525显微镜。

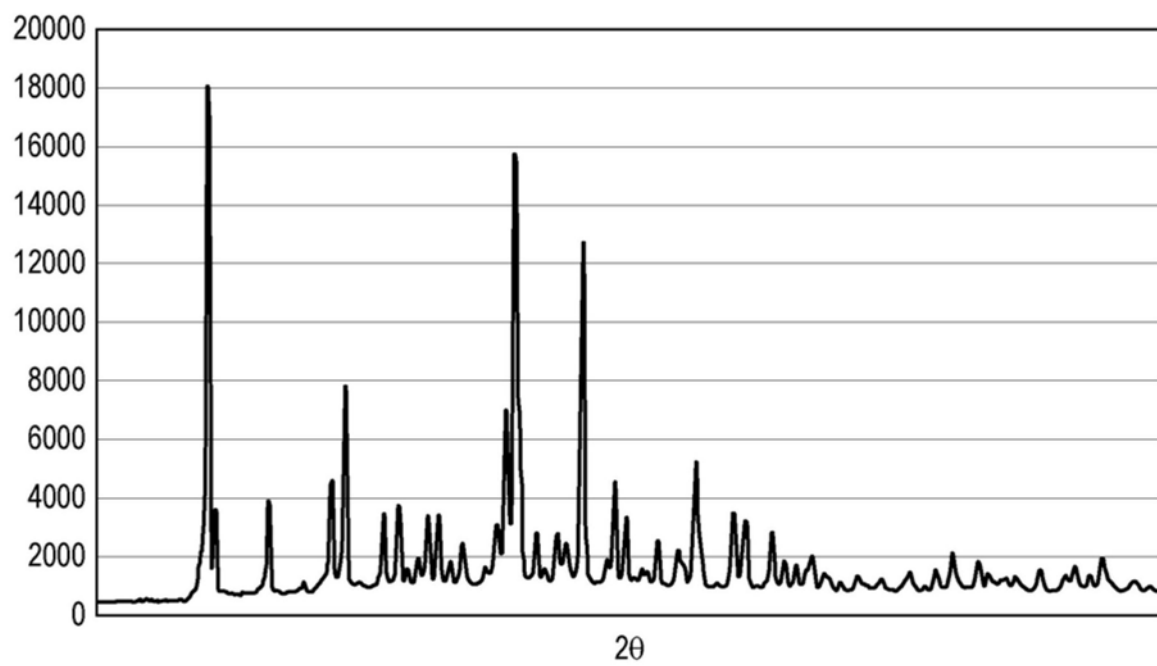


图1

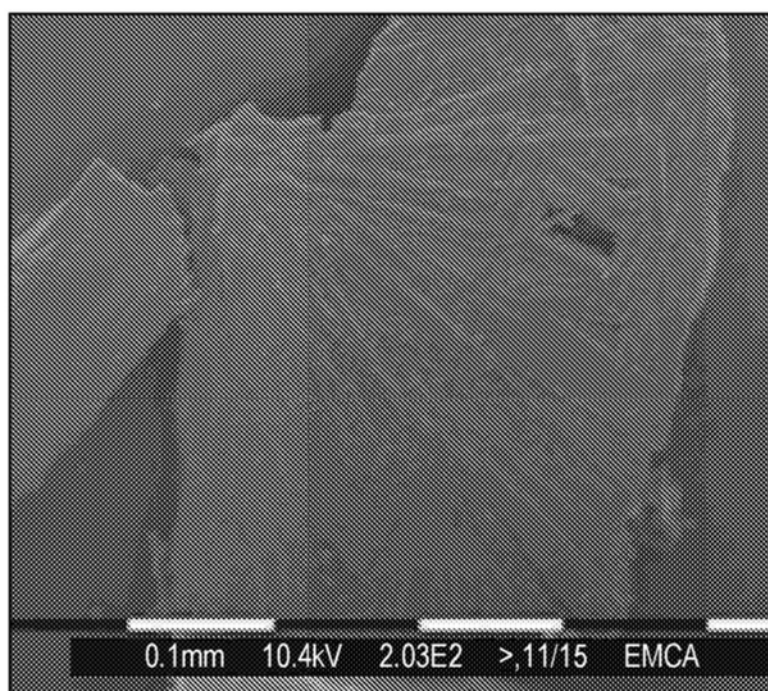


图2

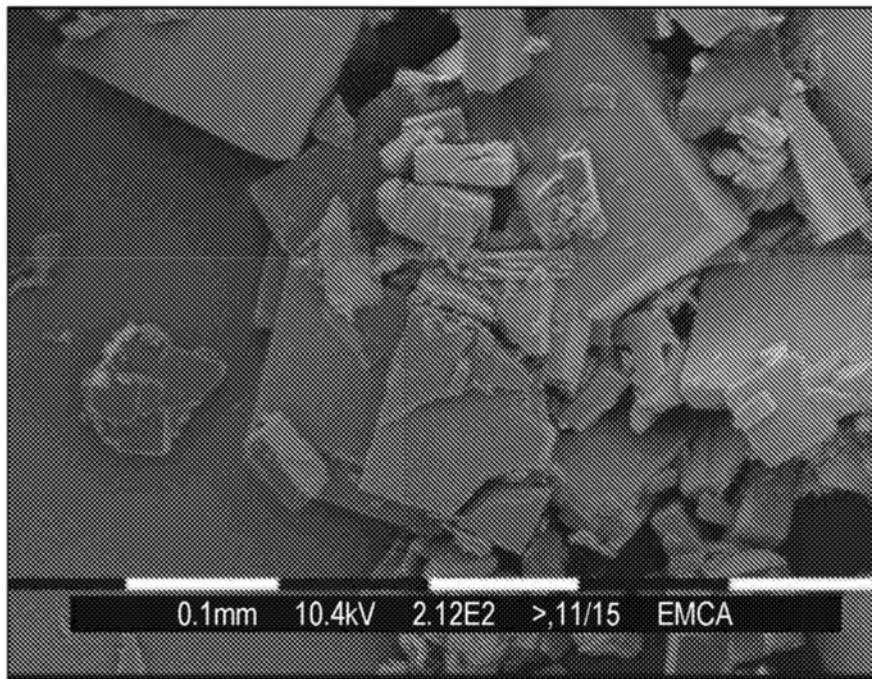


图3

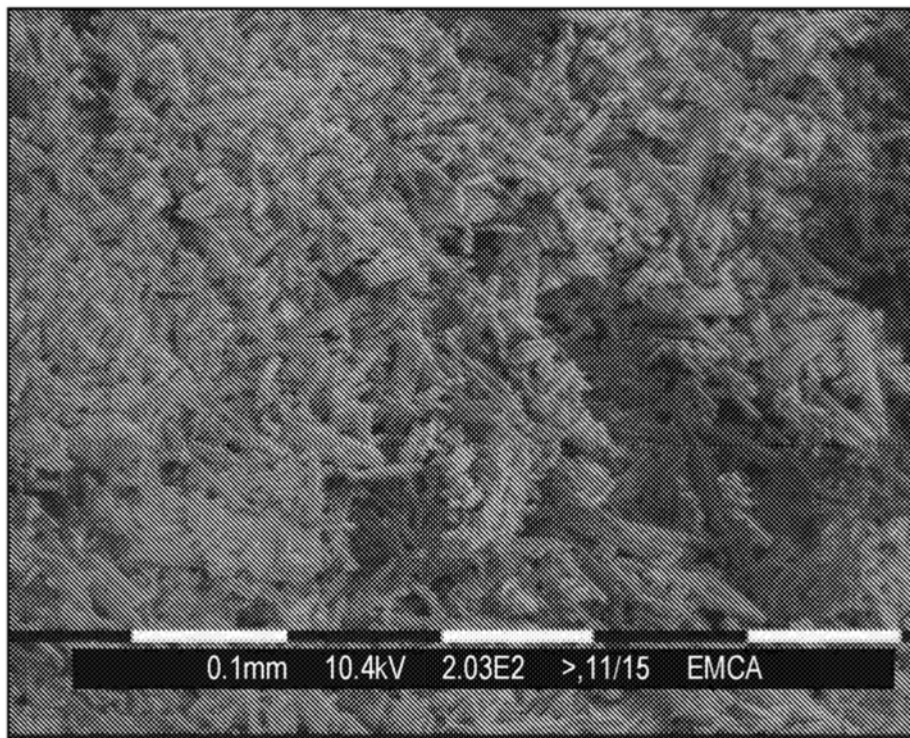


图4

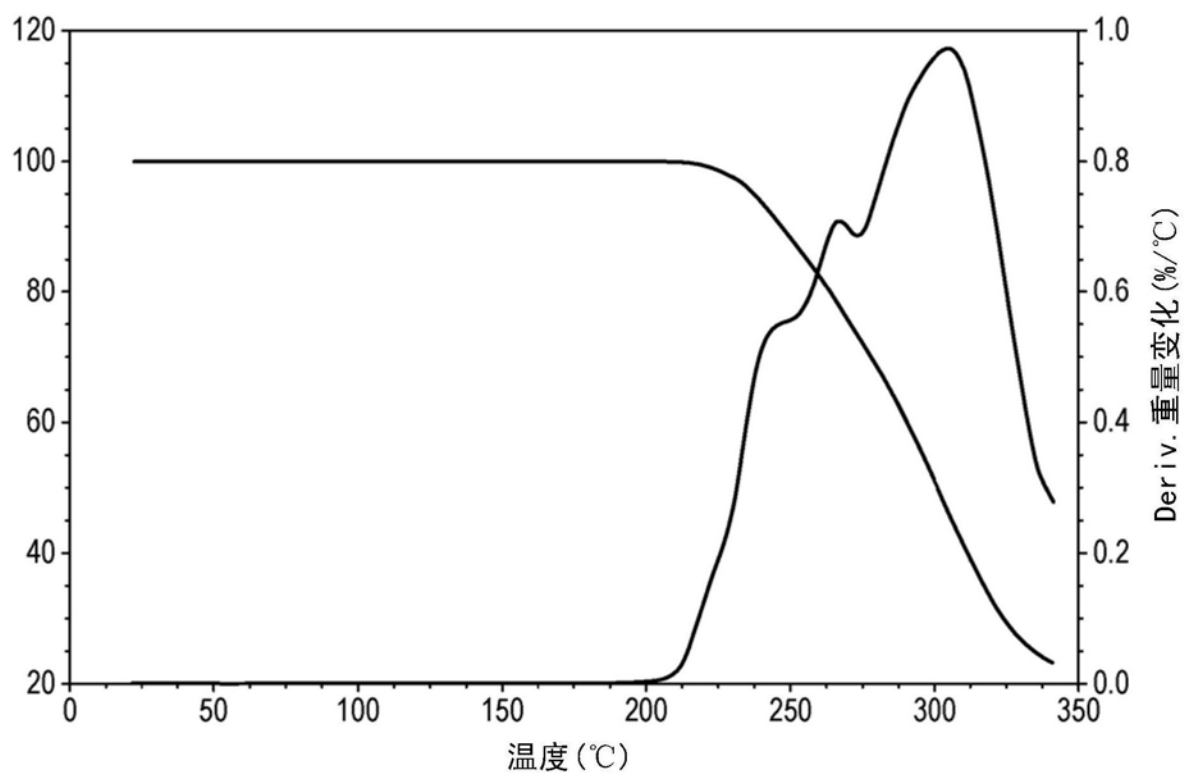


图5

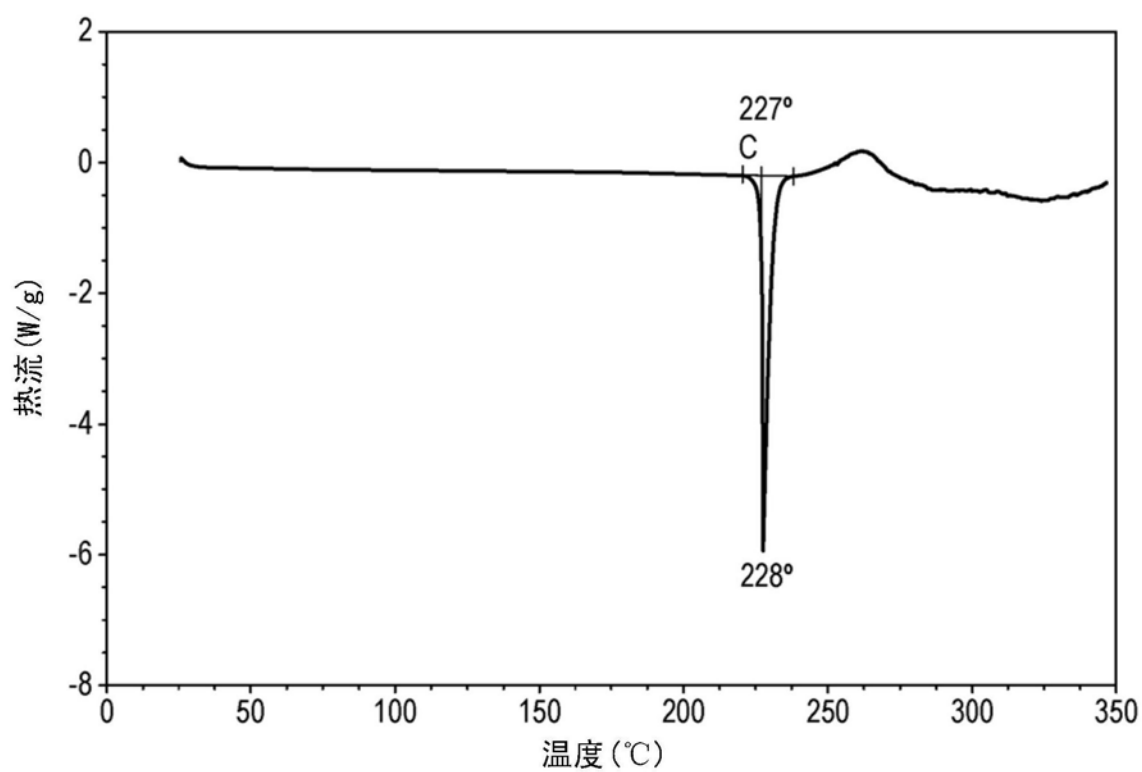


图6

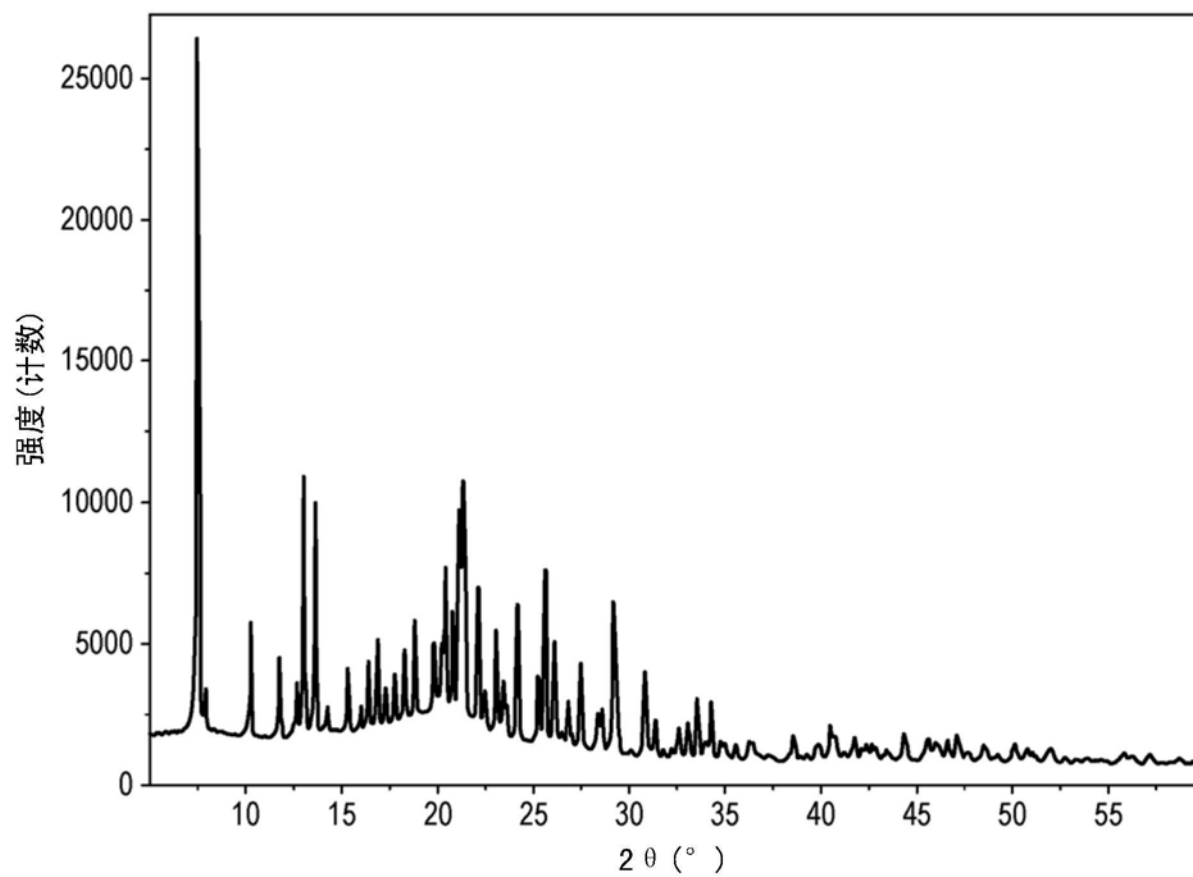


图7

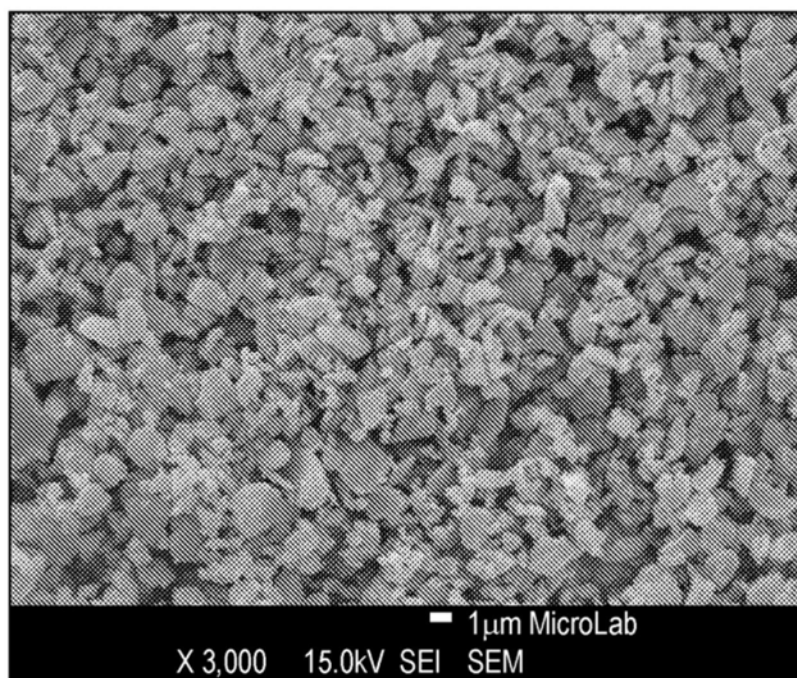


图8