

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 383 799**

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)  
**A61P 13/06** (2006.01)  
**C07D 409/12** (2006.01)  
**C07D 333/00** (2006.01)  
**C07D 207/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **03782435 .6**  
96 Fecha de presentación: **18.12.2003**  
97 Número de publicación de la solicitud: **1572641**  
97 Fecha de publicación de la solicitud: **14.09.2005**

54 Título: **Procedimiento para la preparación del estereoisómero de glicopirronio con configuración R,R (o S,S)**

30 Prioridad:  
**18.12.2002 AT 18962002**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**26.06.2012**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**26.06.2012**

73 Titular/es:  
**MEDA PHARMA GMBH & CO. KG**  
**BENZSTRASSE 1**  
**61352 BAD HOMBURG, DE**

72 Inventor/es:  
**NOE, Christian R. y**  
**WALTER, Martin R.**

74 Agente/Representante:  
**de Elzaburu Márquez, Alberto**

ES 2 383 799 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

## DESCRIPCIÓN

Procedimiento para la preparación del estereoisómero de glicopirronio con configuración R,R (o S,S)

La presente invención se refiere a un procedimiento para el enriquecimiento de los isómeros de glicopirronio con configuración R,R o S,S y de sus análogos de tienilo con configuración R,S o S,R.

5 Sustancias bloqueantes de los receptores muscarínicos (antimuscarínicos) se emplean en gran amplitud en todo el mundo en numerosos cuadros patológicos (Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, novena edición, McGraw Hill, 1996; Mutschier Arzneimittelwirkungen, 8ª edición. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart, 2001), como por ejemplo para el tratamiento de enfermedades obstructivas crónicas de las vías respiratorias, alteraciones en el vaciado de la vejiga, cólicos por cálculos renales y biliares, así como  
10 irritaciones de la musculatura lisa del tracto gastrointestinal (entre otros en caso de colon irritable).

Estos efectos son mediados por cinco diferentes subtipos de receptores muscarínicos. Algunos ligandos estereoisómeros pueden presentar diferentes afinidades por estos cinco subtipos de receptores y, por consiguiente, pueden provocar preferentemente diferentes efectos – deseados – frente a otros - no deseados - . Las sustancias selectivas no se deben considerar preferentes, por sus efectos secundarios más escasos, frente a los principios  
15 activos selectivos, a lo cual se puede llegar en algunos casos por el empleo de algunos estereoisómeros puros.

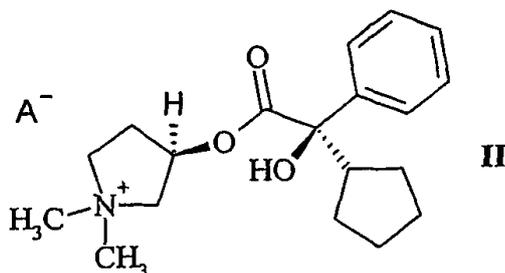
El isómero de glicopirronio con la configuración R,R presenta propiedades farmacológicas particularmente favorables (documento WO9821183). Su preparación está descrita (documento WO9821183). El bromuro de glicopirronio o, respectivamente, los compuestos derivados de él, contienen dos centros estereogénicos, de lo cual resulta la existencia de respectivamente cuatro estereoisómeros.

20 Objeto de la presente invención es un procedimiento para la obtención de sales de glicopirronio de configuración 3R,2'R, respectivamente de compuestos emparentados con el bromuro de glicopirronio, con la correspondiente configuración espacial (por ejemplo, en el caso de tienilo, en razón de la regla de Prelog, Cahn, Ingold = configuración 3R, 2'S), caracterizado porque a partir de la mezcla de los diastereoisómeros enantiopuros del isómero 3R, 2'R y del isómero 3R,2'S o del isómero 3R,2'R y del isómero 3S,2'R (respectivamente en el caso de los  
25 análogos de tienilo a partir de la mezcla de los estereoisómeros enantiopuros del isómero 3R,2'S y del isómero 3R,2'R o del isómero 3R,2'S y del isómero 3S,2'S), se aísla el estereoisómero deseado mediante la utilización de un disolvente adecuado durante la cuaternización y/o por recristalización de las sales cuaternarias.

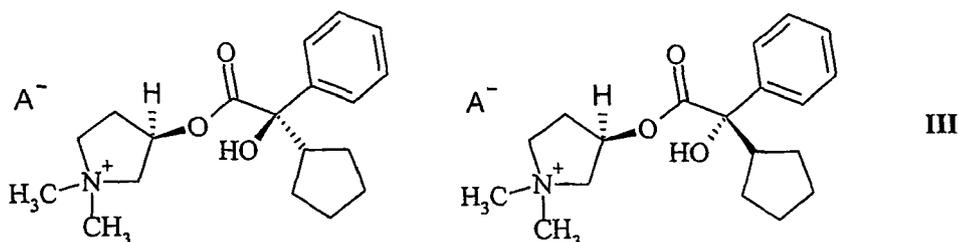
Fundamentalmente, el procedimiento es adecuado de igual manera para preparar los antípodos (3S,2'S en el compuesto de fenilo, respectivamente 3S,2'R en el análogo de tienilo), si se emplean los antípodos (3S,2'S + 3S,2'R ó 3S,2'S + 3R,2'S en el compuesto de fenilo, respectivamente 3S,2'R + 3S,2'S ó 3S,2'R + 3R,2'R en el análogo de  
30 tienilo).

Por tanto, objeto de la presente invención es un procedimiento

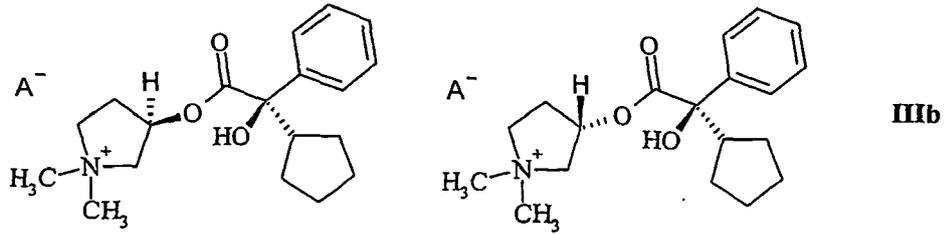
a) para el aislamiento del estereoisómero 3R,2'R del bromuro o yoduro de glicopirronio (fórmula II: A = Br o I),



35 a partir de la mezcla de diastereoisómeros constituida por el isómero 3R,2'R y el isómero 3R,2'S (fórmula III)

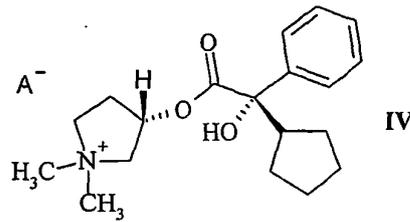


o a partir de la mezcla de diastereoisómeros constituida por el isómero 3R,2'R y el isómero 3S,2'R (fórmula IIIb)

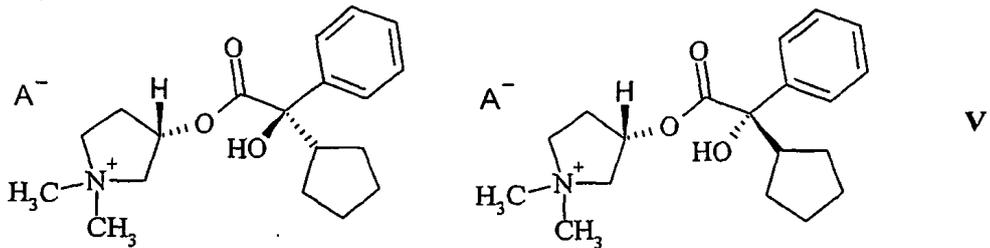


o bien

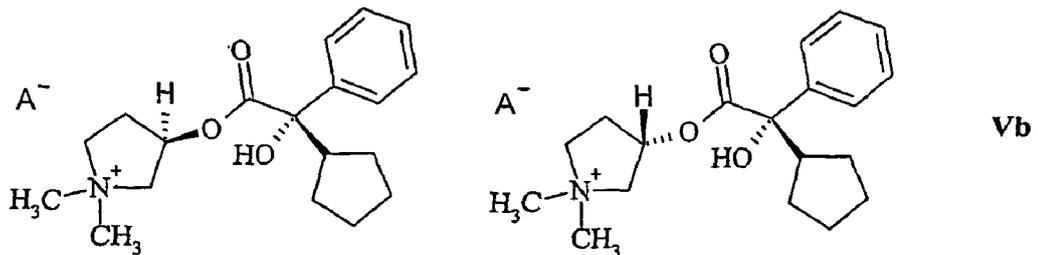
b) para el aislamiento del isómero 3S,2'S (fórmula IV, A = Br o I)



5 a partir de la mezcla de diastereoisómeros constituida por el isómero 3S,2'R y el isómero 3S,2'S (fórmula V)

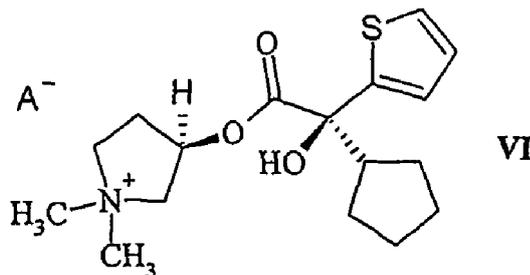


o a partir de la mezcla de diastereoisómeros constituida por el isómero 3R,2'S y el isómero 3S,2'S (fórmula Vb)

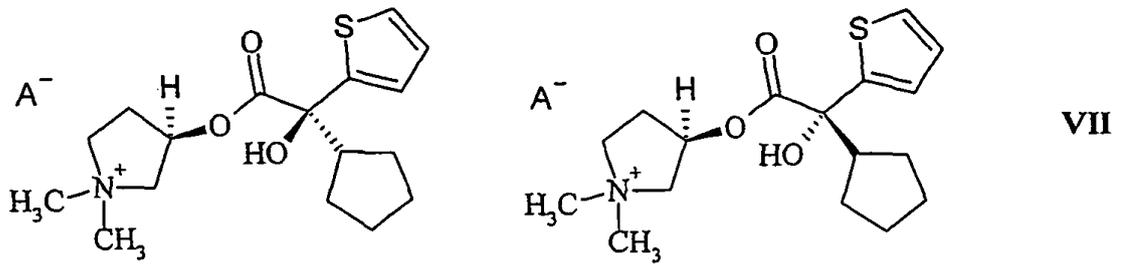


o bien

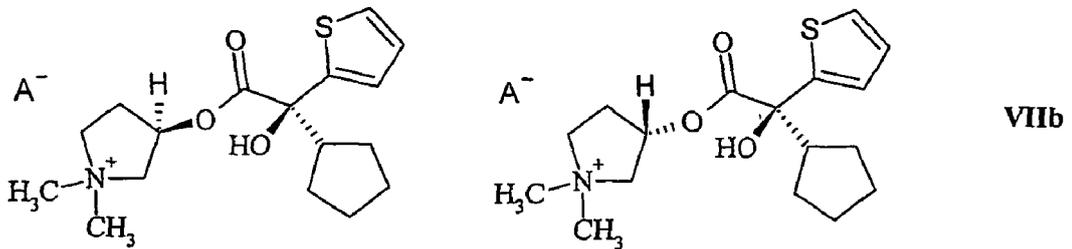
10 c) para el aislamiento del estereoisómero 3R,2'S del análogo de tienilo de glicopirronio (fórmula VI, A = Br o I)



a partir de la mezcla de diastereoisómeros constituida por el isómero 3R,2'S y el isómero 3R,2'R (fórmula VII)

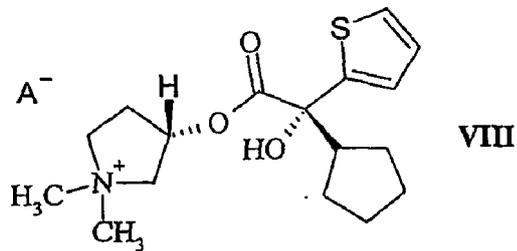


o a partir de la mezcla de diastereoisómeros constituida por el isómero 3R,2'S y el isómero 3S,2'S (fórmula VIIIb)

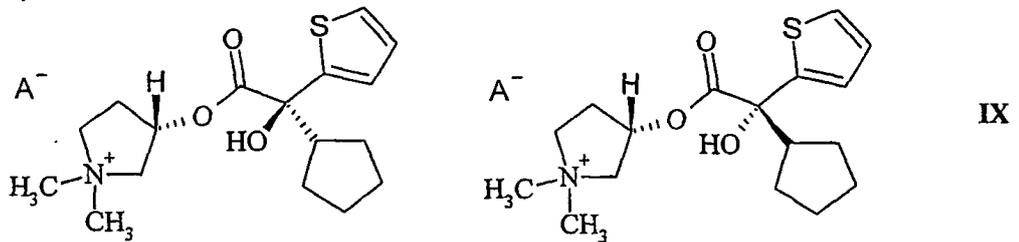


5 o bien

d) para el aislamiento del isómero 3S,2'R (fórmula VIII, A = Br o I)

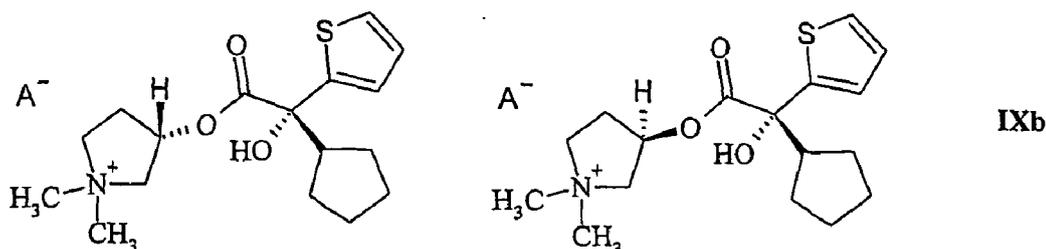


a partir de la mezcla de diastereoisómeros constituida por el isómero 3S,2'S y el isómero 3S,2'R (fórmula IX)



10

o a partir de la mezcla de diastereoisómeros constituida por el isómero 3S,2'R y el isómero 3R,2'R (fórmula IXb)



el cual se caracteriza

porque en la cuaternización para dar las mezclas de diastereoisómeros anteriormente citadas se utiliza un disolvente adecuado, para obtener el respectivo estereoisómero que se ha de aislar enriquecido, en forma de precipitado

5 y/o

porque las mezclas de diastereoisómeros de los compuestos cuaternarios, anteriormente descritas, se recrystalizan en un disolvente adecuado o en una mezcla de disolventes, obteniéndose en este caso el isómero deseado, enriquecido.

10 En una de las formas de ejecución de la invención se utilizan en el procedimiento disolventes o mezclas de disolventes con un contenido de agua, el cual conduce a que sólo el diastereoisómero deseado precipita en forma cristalina, mientras que el otro diastereoisómero permanece en solución o precipita en forma de aceite.

15 Si las cuaternizaciones de las mezclas de diastereoisómeros de las bases terciarias en las que se fundamentan para dar las mezclas de diastereoisómeros de las sales de amonio citadas se llevan a cabo en un disolvente adecuado con suficiente contenido de agua, se obtienen en el precipitado los deseados estereoisómeros enriquecidos, mientras que el otro correspondiente diastereoisómero permanece en solución.

Para la ejecución del procedimiento conforme a la invención, para la cuaternización se puede utilizar un disolvente, en el cual se disuelva la base terciaria así como las sales cuaternarias que se formen, y la adición de otro disolvente provoca la cristalización del isómero deseado.

20 Conforme a otra característica del procedimiento conforme a la invención, para la cuaternización se utiliza un disolvente en el cual se disuelven mal los dos diastereoisómeros de las sales cuaternarias que se forman, y la adición de otro disolvente provoca que el isómero no deseado se disuelva o precipite en forma de aceite.

25 Como disolventes adecuados para la cuaternización se pueden citar, por ejemplo, los alcoholes de bajo peso molecular, ramificados o no ramificados, tales como metanol, etanol, isopropanol, 1-propanol, terc-butanol, isobutanol, n-butanol, así como acetona, butanona, acetonitrilo y análogos, respectivamente puros o en forma de mezclas con otros disolventes.

En la práctica, en el procedimiento conforme a la invención, para la cuaternización se utilizó como disolvente preferentemente acetona, de preferencia con un contenido de agua de aproximadamente 0,5 – 2% (en el caso de una concentración de aproximadamente 5 – 20% de base en el disolvente), de modo aún más preferido con un contenido de agua de aproximadamente 1%.

30 Conforme a otra característica del procedimiento conforme a la invención, para la recrystalización se utiliza un disolvente en el cual se disuelve bien la mezcla de diastereoisómeros, y se añade un segundo disolvente que provoca la cristalización, para que tenga lugar la cristalización.

Para la disolución se utiliza(n) preferentemente metanol y/o etanol y la cristalización se provoca con acetato de etilo y/o terc-butilmetiléter.

35 Conforme a otra característica, en el procedimiento conforme a la invención, para la recrystalización se disuelve la mezcla de diastereoisómeros en un disolvente caliente y la cristalización se consigue por enfriamiento.

Preferentemente, en el procedimiento conforme a la invención, para la recrystalización se disuelve la mezcla de diastereoisómeros, a calor de ebullición, en 2-propanol o etanol y se consigue la cristalización por enfriamiento a temperatura ambiente o por debajo de ella.

40 Preferentemente, en el procedimiento conforme a la invención, para la recrystalización la mezcla de diastereoisómeros se disolvió, a calor de ebullición, en 2-propanol que presentaba un contenido de agua de aproximadamente 0,2 - 3% (con una concentración de aproximadamente 5 – 30% de sal de amonio cuaternaria en el disolvente), de modo aún más preferido de aproximadamente 0,5%, y la cristalización se consiguió por enfriamiento.

Como disolventes adecuados para la recristalización se pueden citar, por ejemplo, los alcoholes de bajo peso molecular, ramificados o no ramificados, tales como metanol, etanol, isopropanol, 1-propanol, terc-butanol, isobutanol, n-butanol, así como acetona, butanona, acetonitrilo y análogos, respectivamente puros o en forma de mezclas con otros disolventes.

- 5 Conforme a otra característica de la presente invención, el procedimiento conforme a la invención se emplea preferentemente para el enriquecimiento del isómero 3R,2'R del bromuro de glicopirronio.

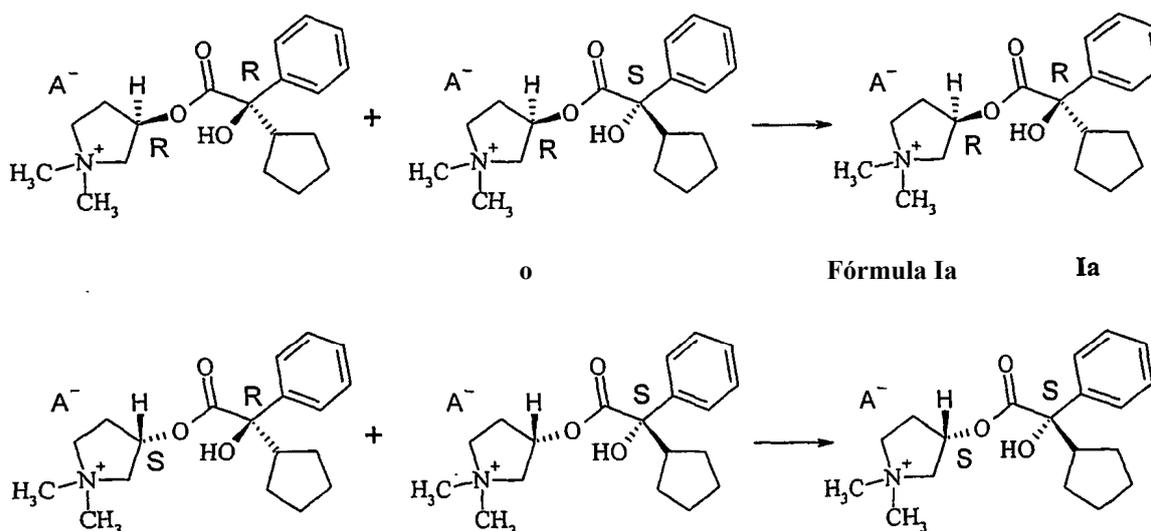
10 Tanto en la cuaternización de las bases terciarias en las que se fundamentan, para dar las citadas mezclas de diastereoisómeros de las sales de amonio, como también en la recristalización de las sales cuaternarias, por ulterior lavado de los precipitados del estereoisómero deseado se separa el isómero no deseado adherido a la superficie de aquel. Este lavado ulterior se puede efectuar todavía después del aislamiento del producto bruto, digiriendo el producto bruto en un disolvente, en el cual sólo se disuelve parcialmente (preferentemente acetona con un contenido de agua del 1%) y, separando a continuación el precipitado purificado del diastereoisómero no deseado, por filtración con succión.

15 El procedimiento conforme a la invención se puede utilizar también ventajosamente en combinación con otros procedimientos para incrementar la pureza de los diastereoisómeros:

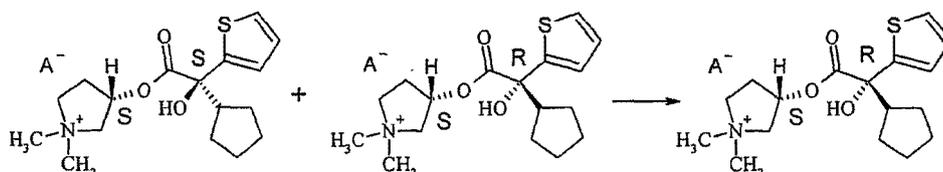
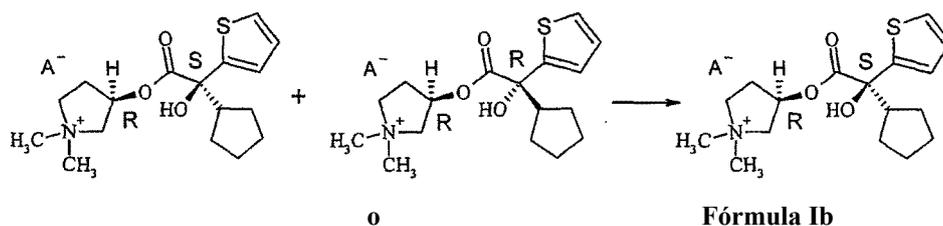
Si, por ejemplo, las bases empleadas para la cuaternización o las sales de amonio cuaternarias ya se presentan enriquecidas en diastereoisómeros, entonces este enriquecimiento puede ser optimizado con el procedimiento conforme a la invención.

20 Por otra parte, en el sentido de una purificación previa el procedimiento conforme a la invención puede producir ya un elevado exceso de estereoisómeros, el cual es ventajoso al aplicar un procedimiento ulterior para seguir incrementando la pureza de los estereoisómeros.

25 A partir de la mezcla de diastereoisómeros 3R,2'R / 3R,2'S del glicopirrolato terciario que se forma en el caso de la utilización del aminoalcohol enantiopuro de configuración 3R y del ácido racémico (o de un correspondiente éster o de un derivado de ácido activado) o, respectivamente, de la mezcla que se forma a partir del isómero 3S,2'R y del isómero 3S,2'S en el caso de la utilización del aminoalcohol de configuración 3S, el procedimiento reivindicado es adecuado, mediante la utilización de un disolvente adecuado durante la cuaternización y/o por recristalización de las sales de amonio cuaternarias, para enriquecer el isómero en el cual los centros asimétricos del componente aminoalcohol y del componente ácido portan la misma referencia de configuración absoluta (es decir 3R,2'R y 3S,2'S, fórmula Ia). Por repetición del proceso de cristalización se pueden seguir perfeccionando las purezas de los estereoisómeros.

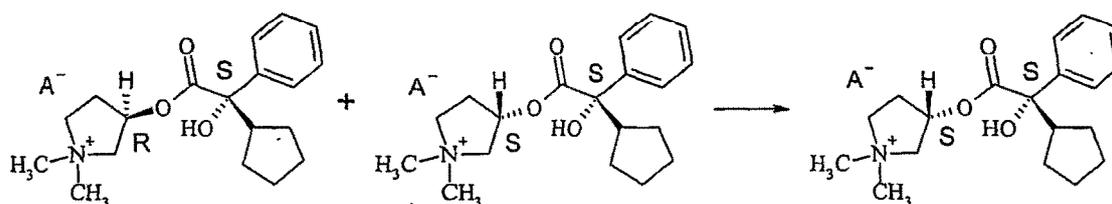
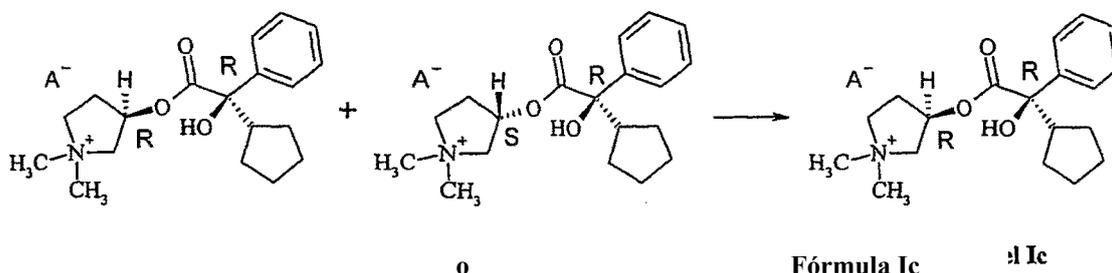


35 En el caso del análogo de 2-tienilo, a partir de la mezcla de diastereoisómeros del isómero 3R,2'S y del isómero 3R,2'R o, respectivamente, de la mezcla de diastereoisómeros 3S,2'R / 3S,2'S, se obtienen, debido a la mayor prioridad del radical tienilo, los estereoisómeros que llevan la referencia contraria de la configuración (es decir 3R,2'S y 3S, 2'R; fórmula Ib), pero que presentan la misma configuración espacial que en el compuesto de fenilo.

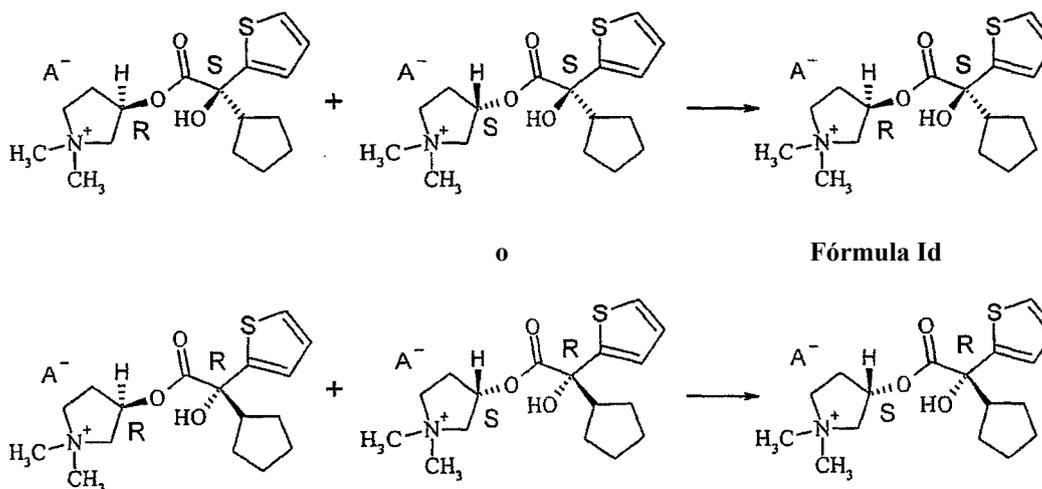


Alternativamente a esto, se puede partir también de un componente ácido enantiopuro (o de un correspondiente éster o de un derivado de ácido activado) y de un aminoalcohol racémico, y de la mezcla básica de diastereoisómeros resultante aislar el estereoisómero deseado mediante la utilización de un disolvente adecuado durante la cuaternización y/o mediante la recristalización de las sales cuaternarias.

En el caso del componente ácido de configuración 2R se obtiene en este caso, a partir de la mezcla de diastereoisómeros 3R,2'R / 3S,2'R del glicopirrolato terciario resultante o, respectivamente, en el caso de la utilización del componente ácido de configuración 2S, a partir de la mezcla de los isómero 3R,2'S y 3S,2'S resultante, mediante la utilización de un disolvente adecuado durante la cuaternización y/o por recristalización de las sales de amonio cuaternarias, el isómero en el cual los centros asimétricos del componente aminoalcohol y del componente ácido portan las misma referencia de la configuración absoluta (es decir 3R,2'R, respectivamente 3S,2'S; fórmula Ic).



En el caso del análogo de 2-tienilo, a partir de la mezcla de diastereoisómeros del isómero 3R,2'S y del isómero 3S,2'S o, respectivamente, de la mezcla de diastereoisómeros 3R,2'R / 3S,2'R, se obtienen, en razón de la mayor prioridad del radical tienilo, los estereoisómeros que portan la referencia contraria de la configuración (es decir 3R,2'S y 3S,2'R; fórmula Id), pero que presentan la misma configuración espacial que en el compuesto de fenilo.



Si, por el contrario, en el caso del bromuro de glicopirronio se recrystaliza una mezcla del total de los cuatro isómeros de la sal de amonio cuaternario, se obtiene entonces en forma de materia sólida una mezcla del isómero 3R,2'S y del isómero 3S,2'R, es decir que el isómero con las propiedades farmacológicas más ventajosas se pierde con este método.

Para el aislamiento de los citados estereoisómeros a partir de las mezclas de diastereoisómeros de las sales de amonio cuaternarias, es posible el empleo de diferentes métodos de cristalización. Como disolventes para la recrystalización son adecuados en general todos los disolventes y mezclas de disolventes en los cuales se puede disolver la mezcla de diastereoisómeros – eventualmente por calentamiento – y que por medidas adecuadas se pueda provocar la cristalización, resultando enriquecido en el material sólido el isómero deseado.

Como medidas adecuadas para que en la solución de la mezcla de diastereoisómeros se inicie la cristalización, se citan: enfriamiento de la solución, adición de más disolventes en los cuales el isómero deseado presente una menor solubilidad que en el disolvente original, concentración del volumen de disolvente, separación de un componente de la mezcla de disolventes en el cual el isómero deseado presente una mayor solubilidad que en la mezcla de disolventes remanente.

Tal como se ha comprobado, el isómero no deseado presenta un comportamiento fuertemente higroscópico, mientras que esto no se pudo observar en el isómero deseado. En una de las formas de ejecución del procedimiento reivindicado, en el cual se utiliza un disolvente con suficiente contenido de agua o, respectivamente, un disolvente exento de agua al que se añade agua, esta particularidad conduce a que exclusivamente el diastereoisómero deseado precipita en forma cristalina, mientras que el otro diastereoisómero permanece disuelto o forma un aceite que puede separarse.

Se prefiere la utilización de disolventes volátiles, los cuales son fácilmente separables del material sólido obtenido.

Particularmente preferidos son los disolventes a partir de los cuales exclusivamente el estereoisómero deseado cristaliza en forma sólida.

El procedimiento aquí reivindicado permite obtener, con escasa complejidad técnica, a bajos costes, con gran pureza, el estereoisómero deseado.

El consumo de eductos debido a la separación de los isómeros después de la última etapa de reacción es relativamente elevado frente a otros procedimientos pensables, en los cuales la separación de los isómeros tiene lugar en una etapa más temprana de la vía de síntesis. Sin embargo, esta inevitable desventaja se compensa ampliamente por la sencillez con que se puede realizar el procedimiento reivindicado.

Especialmente el hecho de que en este procedimiento el isómero deseado manifieste una tendencia a cristalizar drásticamente mayor que el diastereoisómero no deseado, constituye la particular ventaja de este procedimiento y merece una atención especial.

El componente aminoalcohol enantiopuro se puede preparar según técnicas descritas en la bibliografía (separación de racematos y síntesis asimétrica: *J. Med. Chem.* 34 (1991) 1314-1328). Lo mismo vale para el componente ácido (separación de racematos; *Bioorg. Med. Chem.* 7 (1999) 2555-2567; síntesis asimétrica: *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 9 (1999) 2037-2038). Por consiguiente, se da la posibilidad de realizar el procedimiento.

En referencia a la capacidad de utilización técnica, el método conforme a la invención presenta claras ventajas frente a otros procedimientos pensables para la preparación del estereoisómero citado a partir de la respectiva mezcla de

diastereoisómeros. Así, en el procedimiento conforme a la invención no son necesarios productos quirales auxiliares algunos, en parte muy caros y eventualmente ni siquiera accesibles en grandes cantidades. Es suficiente el empleo de una sola sustancia enantiopura que, además, es parte constitutiva del producto. Con ello, la preparación del isómero puro es apenas más compleja que la producción de la mezcla del total de los cuatro isómeros o incluso de la mezcla de isómeros que se encuentra actualmente en el mercado de bromuro de 3R,2'S-glicopirronio y bromuro de 3S,2'R-glicopirronio. En este último caso, el isómero con más sentido terapéutico no está ni siquiera contenido en el producto.

El procedimiento conforme a la invención evita, además, las etapas adicionales de trabajo que son necesarias para las separaciones de los racematos, tales como la cristalización con bases o ácidos quirales, múltiples recristalizaciones de las sales formadas, liberación a partir de las sales citadas y, en caso del componente ácido, una saponificación previa del éster y una nueva formación del éster metílico.

Los siguientes ejemplos sirven para la descripción de la invención.

### Ejemplo 1

Preparación de bromuro de (3R,2'R)-[(2-ciclopentil-2-hidroxi-2-fenilacetil)oxi]-1,1-dimetilpirrolidinio

(Fórmula la: A<sup>-</sup> = Br<sup>-</sup>)

Transesterificación

En un aparato de reacción seco se disponen previamente 0,17 mol de (3R)-1-metil-3-pirrolidinol y 0,17 mol de éster metílico del ácido 2-ciclopentil-2-hidroxi-2-fenilacético racémico en 800 ml de n-heptano absoluto. A continuación, se separan por destilación 400 ml de heptano para eliminar cualquier traza de humedad y se dejan salir por el separador de agua. Después de enfriar se añaden 0,9 g de NaOMe (10% en mol) y nuevamente se calienta a ebullición. El volumen de disolvente separado se reemplaza de forma continua durante 5-6 h mediante un embudo de goteo. Tras la elaboración acuosa de la mezcla de reacción y la extracción con éter, la fase orgánica se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> / K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 2:1. La separación del agente de secado y del disolvente proporciona la base libre con 82% de rendimiento.

Cuaternización: la base libre se cuaterniza por adición de 3 eq de bromuro de metilo, disuelto en terc-butilmetiléter, y el producto que precipita en forma cristalina se filtra con succión con 93% de rendimiento. La mezcla de diastereoisómeros de bromuro de (3R,2'S) y (3R,2'R)-[(2-ciclopentil-2-hidroxi-2-fenilacetil)oxi]-1,1-dimetilpirrolidinio se presenta en la relación de aproximadamente uno a uno.

Separación de los diastereoisómeros por recristalización:

El producto bruto se disuelve en 250 ml de etanol, se diluye con 300 ml de acetato de etilo y se le añaden 450 ml de éter dietílico. Al cabo de dos días los cristales formados se filtran con succión y se recristalizan una segunda vez. Se obtiene el isómero (3R,2'R) con 50% de rendimiento.

Datos analíticos:

Aspecto: cristales incoloros

<sup>1</sup>H-RMN (D<sub>2</sub>O) (300 MHz): δ = 7,55-7,52 (m, 2H, fenilo); 7,37-7,24 (m, 3H, fenilo); 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, ciclopentil-metin); 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, ciclopentilo); 1,19-1,05 (m, 1H).

Para ello, los compuestos diastereoisómeros se diferencian esencialmente por el desplazamiento de las siguientes señales: 3,08 (s, NCH<sub>3</sub>); 2,91 (s, NCH<sub>3</sub>); 2,11-1,92 (m)

A partir de la comparación de la integral de las señales a 2,75 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>, (3R,2'R)) y 2,91 (s, NCH<sub>3</sub>, diastereoisómeros) resulta para el bromuro de R,R-glicopirronio un exceso de diastereoisómeros superior a 98%. La pureza enantiomérica resulta de la utilización de 3R-N-metilpirrolidinol enantiopuro.

<sup>13</sup>C-RMN (D<sub>2</sub>O) (50 MHz): δ = 177,1 (s, 1'-COO); 143,2 (s, fenilo); 131,4 (d, fenilo); 131,0 (d, fenilo); 128,8 (d, fenilo); 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, ciclopentil-metin); 32,4 (t); 29,2/28,8/28,7/28,4 (t, ciclopentil-metileno)

Fórmula empírica / masa del catión: (C<sub>19</sub>H<sub>28</sub>NO<sub>3</sub>)<sup>+</sup> (Br)<sup>-</sup> / 318,44;

Espectro de masas (ESI)<sup>+</sup>; 318,2 = M<sup>+</sup>

Análisis elemental: calculado C 57,29 H 7,09 N 3,52; hallado C 57,41 H 7,00 N 3,54

La determinación de la configuración absoluta se efectuó mediante análisis estructural por rayos X.

### Ejemplo 2

Preparación del bromuro de (3R,2'R)-[(2-ciclopentil-2-hidroxi-2-fenilacetil)oxi]-1,1-dimetilpirrolidinio

(Fórmula Ia: A<sup>-</sup> = B<sup>-</sup>)

- 5 La transesterificación y la cuaternización se llevan a cabo tal como se describe en el ejemplo 1.

La separación de los diastereoisómeros tiene lugar mediante recristalización de la mezcla de diastereoisómeros en isopropanol.

- 10 Para ello, el producto bruto se disuelve a calor de ebullición en 8 veces la cantidad en peso de isopropanol. Se deja reposar durante una noche a la temperatura ambiente y los cristales formados se filtran con succión. Este proceso se repite aún otra vez. El bromuro de (3R,2'R)-glicopirronio, así obtenido, lleva a los mismos datos analíticos como los descritos en el ejemplo 1.

### Ejemplo 3

Preparación del yoduro de (3R,2'R)-[(2-ciclopentil-2-hidroxi-2-fenilacetil)oxi]-1,1-dimetilpirrolidinio

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

- 15 La transesterificación, cuaternización (con yoduro de metilo) y la separación de los diastereoisómeros se llevan a cabo tal como se describe en el ejemplo 1.

El yoduro de (3R,2'R)-glicopirronio así obtenido lleva a los mismos datos RMN-espectroscópicos como los descritos en el ejemplo 1.

### Ejemplo 4

- 20 Preparación del bromuro de (3R,2'S)-3-[(2'-ciclopentil-2'-hidroxi-2'-(2"-tienil)acetil)oxi]-1,1-dimetilpirrolidinio

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

La transesterificación (con (3R)-1-metil-3-pirrolidinol y éster metílico del ácido 2-ciclopentil-2-hidroxi-2-(2'-tienil)acético racémico, cuaternización y separación de los diastereoisómeros se llevan a cabo tal como se describe en el ejemplo 1.

- 25 <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, D<sub>2</sub>O): δ = 7,33 (d, 1H, tienilo); 7,13 (d, 1H, tienilo); 6,96 (dd, 1H, tienilo); 5,50-5,42 (m, 1H); 4,67 (s, H<sub>2</sub>O); 3,78-3,62 (m, 2H); 3,56-3,47 (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) y ciclopentil-metin); 2,76-2,62 (m, 1H); 2,37-2,22 (m, 1H, (3R,2'S)); 1,65-1,20 (m, 8H, ciclopentil-metileno).

Con ello, los compuestos diastereoisómeros (3R,2'R y 3S,2'S) se diferencian esencialmente por el desplazamiento de las siguientes señales: 3,11 (s, NCH<sub>3</sub>); 3,04 (s, NCH<sub>3</sub>); 2,15-2,03 (m).

- 30 El exceso de diastereoisómeros se determinó en más del 98% de, mediante el método capilar-electroforético.

La pureza enantiomérica resulta de la utilización de 3R-N-metilpirrolidinol enantiopuro.

<sup>13</sup>C-RMN (50 MHz, D<sub>2</sub>O): δ = 176,2 (s, 1'-COO); 147,7 (s, tienilo); 130,1 (d, tienilo); 128,8 (d, tienilo); 128,4 (d, tienilo); 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, ciclopentil-metin); 32,5 (t); 29,2/29,0/28,7/28,4 (t, ciclopentil-metileno)

- 35 Fórmula empírica / masa del catión: (C<sub>17</sub>H<sub>26</sub>NO<sub>3</sub>S)<sup>+</sup> (Br<sup>-</sup>) / 324,47;

Espectro de masa (ESI)<sup>+</sup>; 324,4 = M<sup>+</sup>

La determinación de la configuración absoluta se efectuó mediante análisis estructural por rayos X.

### Ejemplo 5

Preparación del bromuro de (3S,2'S)-[(2-ciclopentil-2-hidroxi-2-fenilacetil)oxi]-1,1-dimetilpirrolidinio

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

La transesterificación (con (3S)-1-metil-3-pirrolidinol y éster metílico del ácido 2-ciclopentil-2-hidroxi-2-fenilacético racémico, cuaternización y separación de diastereoisómeros se llevan a cabo tal como se describe en el ejemplo 1.

Los datos espectroscópicos RMN se corresponden con los valores indicados en el ejemplo 1 para el compuesto enantiomérico.

#### Ejemplo 6

Preparación del bromuro de (3S,2'R)-3-(2'-ciclopentil-2'-hidroxi-2'-(2"-tienil)acetil)oxi]-1,1-dimetilpirrolidinio

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

La transesterificación (con (3S)-1-metil-3-pirrolidinol y éster metílico del ácido 2-ciclopentil-2-hidroxi-2-(2'-tienil)acético racémico, cuaternización y separación de diastereoisómeros se llevan a cabo tal como se describe en el ejemplo 1.

10 Los datos espectroscópicos RMN se corresponden con los valores indicados en el ejemplo 4 para el compuesto enantiomérico.

#### Ejemplo 7

Preparación del bromuro de (3R,2'R)-[(2-ciclopentil-2-hidroxi-2-fenilacetil)oxi]-1,1-dimetilpirrolidinio

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

15 La transesterificación (con 1-metil-3-pirrolidinol racémico y éster metílico del ácido (2R)-2-ciclopentil-2-hidroxi-2-fenilacético) y la cuaternización se llevan a cabo tal como se describe en el ejemplo 1.

La separación de los diastereoisómeros tiene lugar tal como se describe en el ejemplo 2, mediante la recristalización de la mezcla de diastereoisómeros en isopropanol.

Los datos espectroscópicos RMN se corresponden con los valores indicados en el ejemplo 1.

#### Ejemplo 8

20 Preparación del bromuro de (3R,2'S)-3-(2'-ciclopentil-2'-hidroxi-2'-(2"-tienil)acetil)oxi]-1,1-dimetilpirrolidinio

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

La transesterificación (con 1-metil-3-pirrolidinol racémico y éster metílico del ácido (2S)-2-ciclopentil-2-hidroxi-2-(2'-tienil)acético y cuaternización se llevan a cabo tal como se describe en el ejemplo 1.

25 La separación de los diastereoisómeros tiene lugar tal como se describe en el ejemplo 1, mediante la recristalización de la mezcla de diastereoisómeros en una mezcla de etanol, acetato de etilo y éter dietílico.

Los datos espectroscópicos RMN se corresponden con los valores indicados en el ejemplo 4.

#### Ejemplo 9

Preparación del bromuro de (3S,2'S)-[(2-ciclopentil-2-hidroxi-2-fenilacetil)oxi]-1,1-dimetilpirrolidinio

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

30 La transesterificación (con 1-metil-3-pirrolidinol racémico y éster metílico del ácido (2S)-2-ciclopentil-2-hidroxi-2-fenilacético) y la cuaternización se llevan a cabo tal como se describe en el ejemplo 1.

La separación de los diastereoisómeros tiene lugar tal como se describe en el ejemplo 2, mediante la recristalización de la mezcla de diastereoisómeros en isopropanol.

35 Los datos espectroscópicos RMN se corresponden con los valores indicados en el ejemplo 1 para el compuesto enantiomérico.

#### Ejemplo 10

Preparación del bromuro de (3S,2'R)-3-(2'-ciclopentil-2'-hidroxi-2'-(2"-tienil)acetil)oxi]-1,1-dimetilpirrolidinio

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

40 La transesterificación (con 1-metil-3-pirrolidinol racémico y éster metílico del ácido (2R)-2-ciclopentil-2-hidroxi-2-(2'-tienil)acético y la cuaternización se llevan a cabo tal como se describe en el ejemplo 1.

La separación de los diastereoisómeros tiene lugar tal como se describe en el ejemplo 1, mediante la recristalización de la mezcla de diastereoisómeros en una mezcla de metanol, acetato de etilo y éter dietílico.

Los datos espectroscópicos RMN se corresponden con los valores indicados en el ejemplo 4 para el compuesto enantiomérico.

#### Ejemplo 11

Preparación del bromuro de (3R,2'R)-[(2-ciclopentil-2-hidroxi-2-fenilacetil)oxi]-1,1-dimetilpirrolidinio

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

La transesterificación y la cuaternización se llevan a cabo tal como se describe en el ejemplo 1, con la diferencia de que la metilación se lleva a cabo en isopropanol. La filtración con succión del precipitado formado proporciona una relación de diastereoisómeros de 98% del isómero 3R,2'R y 2% del isómero 3R,2'S.

10 La subsiguiente separación de los diastereoisómeros se efectúa tal como se describe en el ejemplo 2. Puesto que para la recrystalización se utiliza ya producto bruto de diastereoisómeros enriquecidos, se obtiene una pureza más elevada de los estereoisómeros a igual número de etapas de cristalización o, respectivamente, para igual enriquecimiento se requiere un menor número de recrystalizaciones.

El bromuro de (3R,2'R)-glicopirronio así obtenido lleva a los mismos datos analíticos como los descritos en el ejemplo 1.

15 **Ejemplo 12**

Preparación del bromuro de (3R,2'R)-[(2-ciclopentil-2-hidroxi-2-fenilacetil)oxi]-1,1-dimetilpirrolidinio

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

20 La transesterificación y la cuaternización se llevan a cabo tal como se describe en el ejemplo 1, con la diferencia de que la metilación se lleva a cabo en acetona. La filtración con succión del precipitado formado proporciona una relación de diastereoisómeros de 90% del isómero 3R,2'R y 10% del isómero 3R,2'S.

La subsiguiente separación de los diastereoisómeros se efectúa tal como se describe en el ejemplo 11.

El bromuro de (3R,2'R)-glicopirronio así obtenido lleva a los mismos datos analíticos como los descritos en el ejemplo 1.

#### Ejemplo 13

25 Preparación del bromuro de (3R,2'R)-[(2-ciclopentil-2-hidroxi-2-fenilacetil)oxi]-1,1-dimetilpirrolidinio

La transesterificación se lleva a cabo tal como se describe en el ejemplo 1.

Cuaternización:

30 La base libre, disuelta en acetona que tiene un contenido de agua de 1%, se cuaterniza por adición de 1,3 eq de bromuro de metilo, y el producto cristalino precipitado se filtra con succión con aproximadamente 74% de rendimiento (referido al diastereoisómero deseado). La relación de diastereoisómeros es 95 a 5 o mejor.

La subsiguiente separación de los diastereoisómeros se efectúa tal como se describe en el ejemplo 2. Puesto que para la recrystalización se utiliza producto bruto de diastereoisómeros ya enriquecidos, se obtiene una pureza más elevada de los estereoisómeros a igual número de etapas de cristalización o, respectivamente, para igual enriquecimiento se requiere un menor número de recrystalizaciones.

35 El bromuro de (3R,2'R)-glicopirronio, así obtenido, lleva a los mismos datos analíticos como los descritos en el ejemplo 1.

40 Por lo demás, con la misma forma de proceder pero utilizando acetona con un contenido de agua entre 0,5 y 2%, en la cual se disuelve tanta cantidad de base que, referida a la cantidad de disolvente, se presenta con una concentración entre 5 y 20 por cien en peso, se obtienen en la cuaternización resultados comparables en lo referente al enriquecimiento en diastereoisómeros.

#### Ejemplo 14

Preparación del bromuro de (3R,2'R)-[(2-ciclopentil-2-hidroxi-2-fenilacetil)oxi]-1,1-dimetilpirrolidinio

La transesterificación se lleva a cabo tal como se describe en el ejemplo 1, la cuaternización como se describe en el ejemplo 13.

La separación de los diastereoisómeros tiene lugar mediante recristalización de la mezcla de diastereoisómeros en isopropanol que presenta un contenido de agua de 0,5%. Tras una sola repetición de la recristalización, la proporción del diastereoisómero no deseado es inferior a 0,5%.

5 El bromuro de (3R,2'R)-glicopirronio, así obtenido, lleva a los mismos datos analíticos como los descritos en el ejemplo 1.

Por lo demás, con la misma forma de proceder pero utilizando isopropanol con un contenido de agua entre 0,2 y 3%, de la cual se añade tal cantidad que el producto bruto referido a la cantidad de disolvente se presenta con una concentración entre 5 y 30 por cien en peso, se obtienen tras dos recristalizaciones resultados comparables en lo referente al enriquecimiento en diastereoisómeros.

#### 10 **Ejemplo 15**

Preparación del bromuro de (3R,2'R)-[(2-ciclopentil-2-hidroxi-2-fenilacetil)oxi]-1,1-dimetilpirrolidinio

La transesterificación se lleva a cabo de modo similar a como se describe en el ejemplo 1. Cuaternización:

15 6 kg de la base glicopirrolato se disuelven en 55 litros de acetona que presenta un contenido de agua de aproximadamente 1%, y la mezcla se enfría a  $-5^{\circ}\text{C}$  ( $\pm$  5). Se introducen lentamente 1,3 equivalentes de bromometano en forma de gas, de modo que pueda condensarse en la solución refrigerada. A continuación se calienta durante 3 horas a temperatura ambiente y se deja agitar durante 3 horas más. El precipitado formado se filtra con succión y, para separar del producto el bromuro de metilo, se lava ulteriormente con 10 litros de acetona.

20 Por secado, se obtiene el producto bruto en forma de precipitado blanco cristalino con aproximadamente 70% de rendimiento (referido al diastereoisómero preferido) en el cual está contenido menos del 5% del diastereoisómero no preferido.

Recristalización:

25 Al precipitado se añaden 20 litros de isopropanol que presenta un contenido de agua de 0,5%, y esta mezcla se calienta a reflujo. Cuando se ha disuelto completamente el material sólido, se filtra la solución para limpiarlo de materiales en suspensión. Para la recristalización, se enfría la solución a temperatura ambiente durante un espacio de tiempo de 3 horas. Después de tres horas más se puede filtrar con succión el producto precipitado, lavándolo a continuación con 5 litros de isopropanol.

30 Una sola repetición del proceso de recristalización es suficiente para obtener bromuro de (3R,2'R)-glicopirronio en una calidad que supera las exigencias puestas a un principio activo para la preparación de medicamentos, es decir para que en total haya contenidos menos del 0,5% de los otros tres estereoisómeros y menos del 1% de impurezas totales.

#### **Ejemplo 16**

Preparación del bromuro de (3R,2'R)-[(2-ciclopentil-2-hidroxi-2-fenilacetil)oxi]-1,1-dimetilpirrolidinio

(Fórmula Ia:  $\text{A}^- = \text{Br}^-$ )

La transesterificación y la cuaternización se llevan a cabo tal como se describe en el ejemplo 1.

35 La mezcla formada por los diastereoisómeros de (3R,2'S)- y (3R,2'R)-[(2-ciclopentil-2-hidroxi-2-fenilacetil)oxi]-1,1-dimetilpirrolidinio se aísla en una relación de aproximadamente uno a uno.

3 g de esta mezcla de diastereoisómeros se suspenden en 21 ml de acetona que presenta un contenido de agua de 1% y se agitan durante 6 horas a la temperatura ambiente. La filtración con succión del material sólido proporciona 1,047 g en los que el diastereoisómero deseado está contenido en 93% de.

#### 40 **Ejemplo 17**

Preparación del bromuro de (3R,2'R)-[(2-ciclopentil-2-hidroxi-2-fenilacetil)oxi]-1,1-dimetilpirrolidinio

(Fórmula Ia:  $\text{A}^- = \text{Br}^-$ )

La transesterificación y la cuaternización se llevan a cabo tal como se describe en el ejemplo 1.

45 La mezcla formada por los diastereoisómeros (3R,2'S)- y (3R,2'R)-[(2-ciclopentil-2-hidroxi-2-fenilacetil)oxi]-1,1-dimetilpirrolidinio se aísla en una relación de aproximadamente uno a uno.

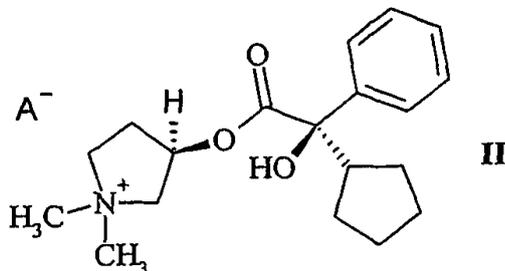
8 g de esta mezcla de diastereoisómeros se disuelven en 40 ml de isopropanol en ebullición, que presenta un contenido de agua de 0,5% y, a continuación, se enfría la solución a temperatura ambiente durante un espacio de

tiempo de 3 horas. Tras 3 horas más de agitación a temperatura ambiente, el producto precipitado se filtra con succión. Se obtienen 2,227 g de materia sólida en la cual el diastereoisómero deseado está contenido en 96% de.

REIVINDICACIONES

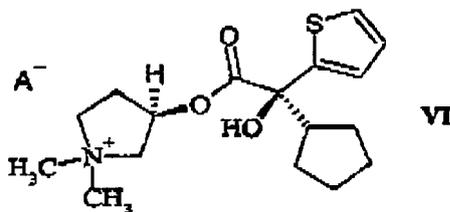
1. Procedimiento para la preparación

a) del estereoisómero 3R,2'R del bromuro o yoduro de glicopirronio (fórmula II: A = Br ó I),



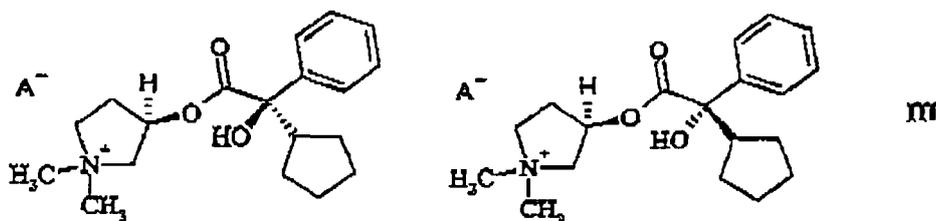
5 o bien

b) del estereoisómero 3R,2'S idéntico, en lo referente a la configuración relativa de sus dos centros quirales, del análogo de tienilo de glicopirronio (fórmula VI: A = Br ó I)



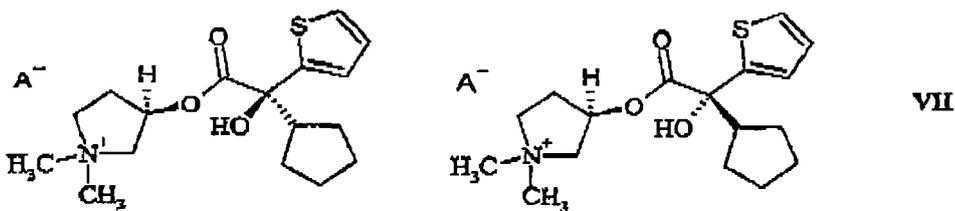
caracterizado porque se emplea

10 a) la mezcla de diastereoisómeros constituida por el isómero 3R,2'R y el isómero 3R,2'S (fórmula III), la cual se compone de una parte de alcohol enantiopuro y una parte de ácido racémico,



o bien

15 b) la mezcla de diastereoisómeros constituida por el isómero 3R,2'S y el isómero 3R,2'R (fórmula VII), la cual se compone de una parte de alcohol enantiopuro y de una parte de ácido racémico



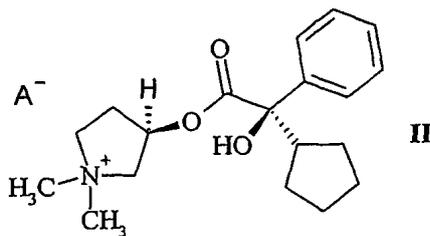
20 y porque las mezclas cuaternarias de los citados diastereoisómeros (de las fórmulas III y VII) se obtienen por una cuaternización de las respectivas mezclas terciarias, básicas, de diastereoisómeros, y porque en la cuaternización el estereoisómero especialmente bien cristalizable que se ha de aislar en cada caso, de la fórmula II, respectivamente de la fórmula IV, después de la reacción se obtiene fuertemente enriquecido en forma de precipitado, utilizándose disolventes o mezclas de disolventes que contienen preferentemente al

menos uno del grupo constituido por alcoholes ramificados o no ramificados de bajo peso molecular tales como metanol, etanol, isopropanol, 1-propanol, terc-butanol, isobutanol, n-butanol, así como acetona, butanona, acetonitrilo, y/o

5 las mezclas cuaternarias de los diastereoisómeros citados (eventualmente en forma ya enriquecida) se recrystalizan, y el estereoisómero especialmente bien cristalizable que se ha de aislar en cada caso, de la fórmula II ó VI, se obtiene fuertemente enriquecido en forma de precipitado, utilizándose para la disolución metanol y/o etanol, y la cristalización se induce con acetato de etilo y/o terc-butilmetiléter.

2. Procedimiento según la reivindicación 1 para la preparación

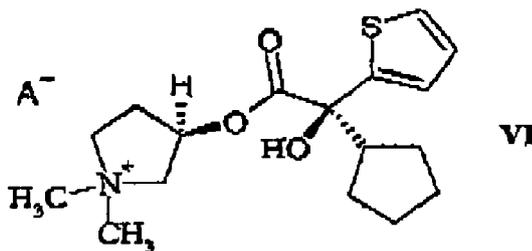
a) del estereoisómero 3R,2'R del bromuro o yoduro de glicopirronio (fórmula II: A = Br ó I),



10

o bien

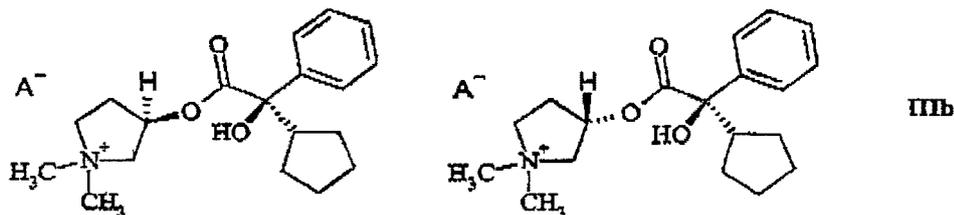
b) del estereoisómero 3R,2'S idéntico, en lo referente a la configuración relativa de sus dos centros de quiralidad, al análogo de tienilo de glicopirronio (fórmula VI, A = Br ó I)



15

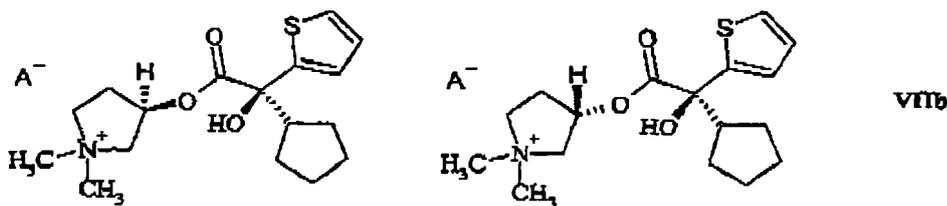
caracterizado porque se emplea

la mezcla de diastereoisómeros constituida por el isómero 3R,2'R y el isómero 3S,2'R (fórmula IIIb), la cual se compone de una parte de alcohol racémico y una parte de ácido enantiopuro,

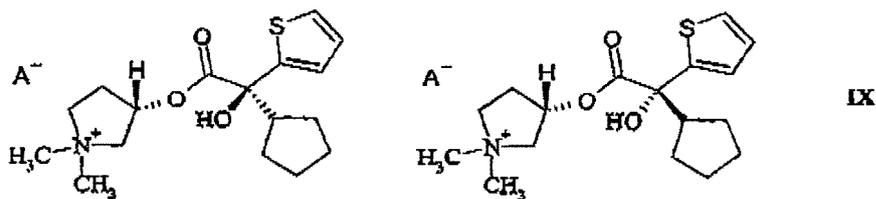


20

o la mezcla de diastereoisómeros constituida por el isómero 3S,2'S y el isómero 3R,2'S (fórmula VIIb), la cual se compone de una parte de alcohol racémico y una parte de ácido enantiopuro,







en la cual el componente alcohol presenta en cada caso una configuración 3S,

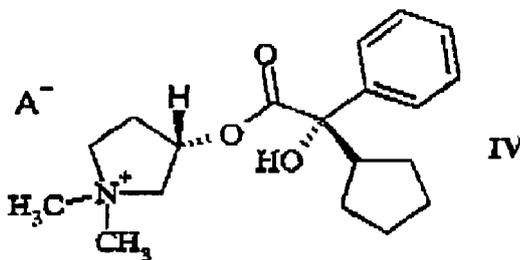
y porque las mezclas cuaternarias de los diastereoisómeros citadas anteriormente (de las fórmulas V y IX) se obtienen por una cuaternización de las respectivas mezclas terciarias, básicas, de diastereoisómeros, y porque en la cuaternización del estereoisómero especialmente bien cristizable que se ha de aislar en cada caso, de la fórmula IV, respectivamente de la fórmula VIII, después de la reacción se obtiene fuertemente enriquecido en forma de precipitado, utilizándose disolventes o mezclas de disolventes que contienen preferentemente al menos uno del grupo constituido por alcoholes ramificados o no ramificados de bajo peso molecular tales como metanol, etanol, isopropanol, 1-propanol, terc-butanol, isobutanol, n-butanol, así como acetona, butanona, acetonitrilo,

y/o

las mezclas cuaternarias de los diastereoisómeros citadas anteriormente (eventualmente en forma ya enriquecida) se recristalizan, y el estereoisómero especialmente bien cristizable que se ha de aislar en cada caso, de la fórmula IV, respectivamente, de la fórmula VIII, se obtiene fuertemente enriquecido en forma de precipitado, utilizándose para la disolución metanol y/o etanol, y la cristalización se induce con acetato de etilo y/o terc-butilmetiléter.

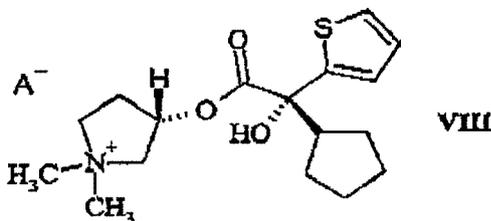
4. Procedimiento según las reivindicaciones 1 y 2 para la preparación de los antípodos, a saber

a) del isómero 3S,2'S (fórmula IV: A = Br o I),



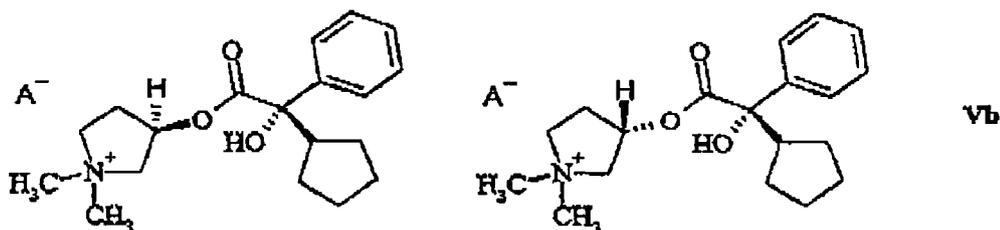
o bien

b) del isómero 3S,2'R (fórmula VIII, A = Br o I)



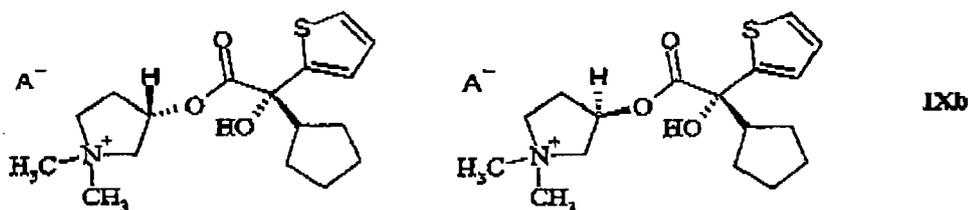
caracterizado porque se emplea

la mezcla de diastereoisómeros constituida por el isómero 3R,2'S y el isómero 3S,2'S (fórmula Vb)



o bien

la mezcla de diastereoisómeros constituida por el isómero 3R,2'R y el isómero 3S,2'R (fórmula IXb)



5 en la cual el componente ácido en el caso de Vb presenta configuración 2'S, respectivamente en el caso de IXb presenta la respectiva configuración 2'R en el ordenamiento espacial,

10 y porque las mezclas cuaternarias de los diastereoisómeros citadas anteriormente (de las fórmulas Vb y IXb) se obtienen por una cuaternización de las respectivas mezclas terciarias, básicas, de diastereoisómeros, y porque en la cuaternización del estereoisómero especialmente bien cristalizabile que se ha de aislar en cada caso, de la fórmula IV, respectivamente de la fórmula VIII, después de la reacción se obtiene fuertemente enriquecido en forma de precipitado, utilizándose disolventes o mezclas de disolventes que contienen preferentemente al menos uno del grupo constituido por alcoholes ramificados o no ramificados de bajo peso molecular tales como metanol, etanol, isopropanol, 1-propanol, terc-butanol, isobutanol, n-butanol, así como acetona, butanona, acetonitrilo,

15 y/o

20 las mezclas cuaternarias de los diastereoisómeros citadas anteriormente (eventualmente en forma ya enriquecida) se recristalizan, y el estereoisómero especialmente bien cristalizabile que se ha de aislar en cada caso, de la fórmula IV, respectivamente de la fórmula VII, se obtiene fuertemente enriquecido en forma de precipitado, utilizándose para la disolución metanol y/o etanol, y la cristalización se induce con acetato de etilo y/o terc-butilmetiléter.

5. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 4, **caracterizado porque** preferentemente se utilizan disolventes con un contenido de agua, y porque solamente los diastereoisómeros especialmente bien cristalizables precipitan en forma sólida, mientras que el otro diastereoisómero permanece en solución o precipita en forma de aceite.
- 25 6. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 5, **caracterizado porque** en la cuaternización para dar los citados diastereoisómeros de las sales cuaternarias se utiliza un disolvente como, por ejemplo, isopropanol o acetona, y el estereoisómero especialmente bien cristalizabile se aísla en el precipitado formado, en forma fuertemente enriquecida.
- 30 7. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 6, en el cual para la recristalización la mezcla de diastereoisómeros se disuelve en un disolvente caliente y por enfriamiento tiene lugar la cristalización.
8. Procedimiento según la reivindicación 7, en el cual la mezcla de diastereoisómeros se disuelve a calor de ebullición en 2-propanol o etanol, y la cristalización tiene lugar por enfriamiento a temperatura ambiente o por debajo de ella.
- 35 9. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 8 como etapa previa de purificación para conseguir un primer enriquecimiento de diastereoisómeros o, en caso de ya conseguido el enriquecimiento, para un ulterior incremento de la pureza de los diastereoisómeros.
10. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 9, **caracterizado porque** el precipitado del estereoisómero deseado en la cuaternización de las bases terciarias para dar las citadas mezclas de diastereoisómeros de las

sales de amonio, y/o en la recristalización de las sales cuaternarias para la separación del isómero no deseado, se lava o se digiere.

11. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 10, **caracterizado porque** en la cuaternización se utiliza un disolvente con un contenido de agua preferentemente menor de 5%.
- 5 12. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 11, **caracterizado porque** en la cuaternización se utiliza un disolvente con un contenido de agua de aproximadamente 0,5 – 2%.
13. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 12, **caracterizado porque** en la cuaternización se utiliza un disolvente con un contenido de agua de aproximadamente 1%.
- 10 14. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 13, caracterizado porque en la recristalización se utiliza un disolvente con un contenido de agua de preferencia aproximadamente 0,2 – 3%.
15. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 14, **caracterizado porque** en la recristalización se utiliza un disolvente con un contenido de agua de aproximadamente 0,5%.
16. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 15, preferentemente para el enriquecimiento del isómero 3R,2'R de bromuro de glicopirronio.