

(由本局填寫)

承辦人代碼：
大類：
I P C分類：

A6
B6

本案已向：

國（地區） 申請專利，申請日期： 案號： ，☐有 ☐無主張優先權

瑞典 1999 年 12 月 30 日 9904850-6 ☒無主張優先權

有關微生物已寄存於： ，寄存日期： ，寄存號碼：

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄）

裝

訂

線

五、發明說明 (1)

發明範圍

本發明係關於多特羅丁及其類似物之新穎製備方法，以及在此方法中製備的新穎中間物。

發明背景

多特羅丁也就是 (R) - N , N - 二異丙基 - 3 - (2 - 羥基 - 5 - 甲基苯基) - 3 - 苯基丙胺可用於治療尿失禁，多特羅丁之主要活性代謝物也就是 (R) - N , N - 二異丙基 - 3 - (2 - 羥基 - 5 - 羥基甲基苯基) - 3 - 苯基丙胺明顯貢獻多特羅丁之醫療效應，多特羅丁及其類似物，包括對應的 (S) - 對掌異構物，以及其製備方法揭示在 U S - A - 5 , 3 8 2 , 6 0 0 , 其活性代謝物及類似物揭示在 U S - A - 5 , 5 5 9 , 2 6 9 , (S) - 對掌異構物及其在治療尿道與胃腸道病症之用途還揭示在 W O 98/03067 。

揭示在 U S - A - 5 , 3 8 2 , 6 0 0 的其中一個方法其步驟包括製備內酯 3 , 4 - 二氫 - 6 - 甲基 - 4 - 苯基 - 2 H - 苯并吡喃 - 2 - 酮，將內酯還原性地開環而製備對應的醇，使醇與異丙胺反應，並解離形成的外消旋異構物而分離多特羅丁。

U S - A - 5 , 9 2 2 , 9 1 4 揭示一種改良的方法用於製備多特羅丁，其係經由還原上述內酯成為對應的醇 3 , 4 - 二氫 - 6 - 甲基 - 4 - 苯基 - 2 H - 苯并吡喃 - 2 - 醇，將醇還原性地胺化，並解離形成的外消旋異構物

五、發明說明(2)

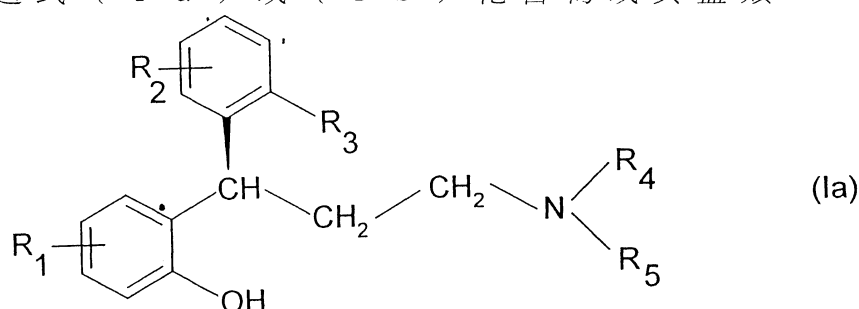
而分離多特羅丁。

上述先前技藝方法所生產的外消旋異構物必須解離才能得到所要的多特羅丁對掌異構物，Andersson, Pher G. et al., J. Org. Chem. 1998, 63, 8067-8070揭示一種多特羅丁之對掌選擇性合成方法，其省略對掌異構物分離步驟之需求，此方法包括溴化銅催化的不對稱加成2-甲氧基-5-甲基苯基溴化鎂至3-苯基丙-2-烯醯基噁唑啉酮而生產(5S)-苯基-(3R)-(2-甲氧基-5-甲基苯基)-3-苯基丙醯基-2-噁唑啉酮，氫化噁唑啉酮而得到對應的丙酸，與二異丙胺反應而形成醯胺，並將醯胺還原成多特羅丁。

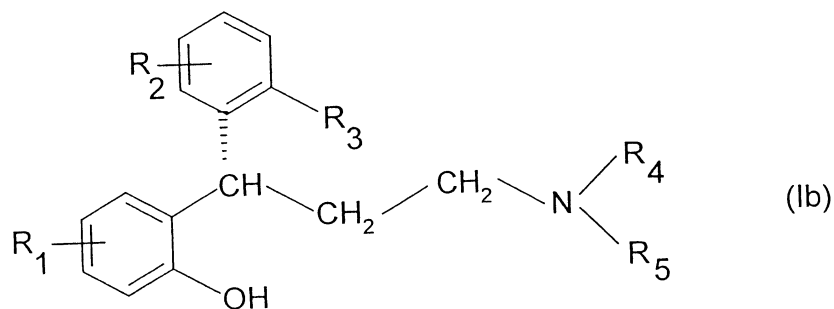
發明概述

本發明提供一種多特羅丁之替代對掌選擇性合成方法，其比上述的先前技藝方法更方便進行，且得到更高對掌異構性純度之最終產物，本方法之關鍵步驟是製備上述內酯3,4-二氫-6-甲基-4-苯基-2H-苯并吡喃-2-酮(也稱為6-甲基-4-苯基色滿-2-酮)，經由對掌選擇性反應得到對掌異構性豐富之形式。

據此，本發明之第一個方面提供一種方法用於對掌選擇性製備通式(Ia)或(Ib)化合物或其鹽類：

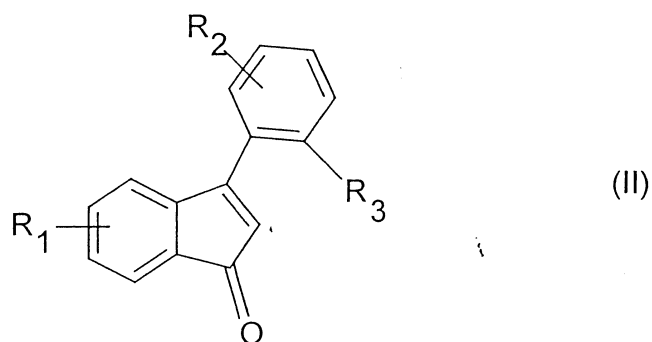


五、發明說明 (3)

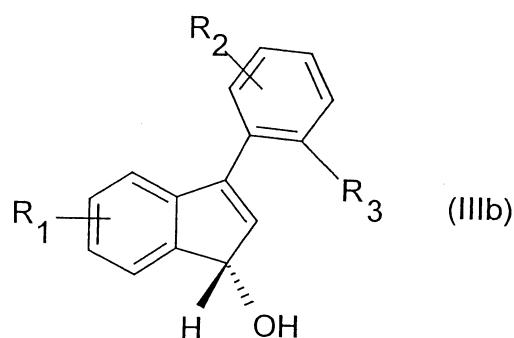
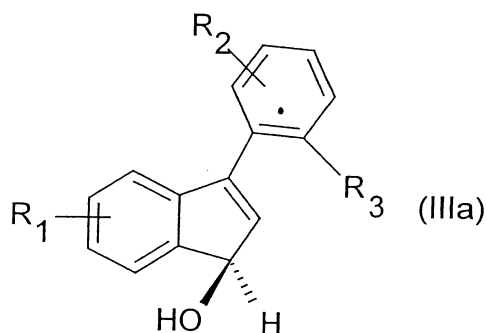


其中 R_1 、 R_2 及 R_3 各獨立地是氫、甲基、甲氧基、
 經基、經甲基、胺甲醯基、胺磺醯基、或鹵基，且 R_4 及 R_5
 各獨立地是 C_{1-6} 烷基，此方法之步驟包括：

a) 對掌選擇性地還原式 (I I) 化合物中的羰基：



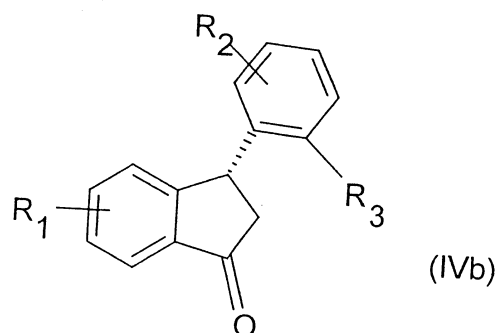
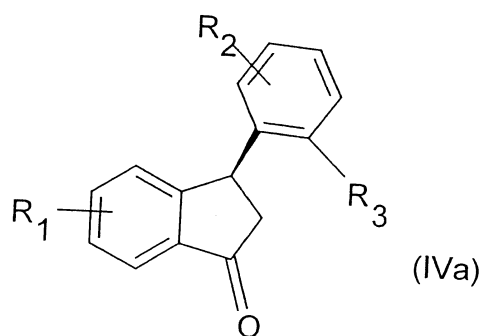
其中 R_1 、 R_2 及 R_3 相同於上述之定義，形成式 (IIIa)
) 或 (IIIb) 之對掌異構性豐富的化合物或其鹽類：



五、發明說明 (4)

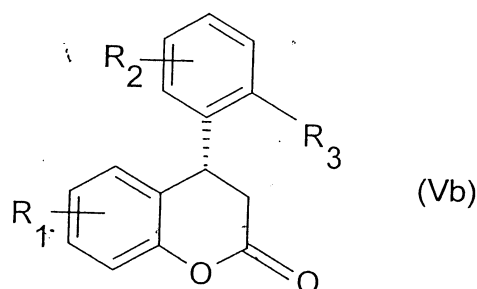
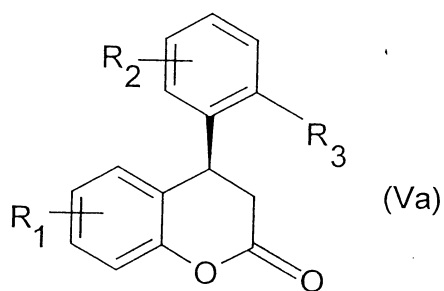
其中 R_1 、 R_2 及 R_3 相同於上述之定義；

b) 使式 (IIIa) 或 (IIIb) 化合物進行 σ 型重組而形成對應的式 (IVa) 或 (IVb) 之對掌異構性豐富的化合物或其鹽類：



其中 R_1 、 R_2 及 R_3 相同於上述之定義；

c) 使式 (IVa) 或 (IVb) 化合物進行 Baeyer-Villiger 氧化作用而形成對應的通式 (Va) 或 (Vb) 之對掌異構性豐富的化合物或其鹽類：



五、發明說明 (5)

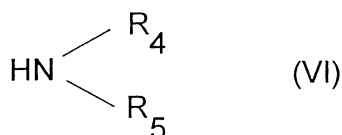
其中 R_1 、 R_2 及 R_3 相同於上述之定義；

d) 轉化式 (V a) 或 (V b) 化合物而形成對應的式 (I a) 或 (I b) 對掌異構性豐富的化合物或其鹽類，及

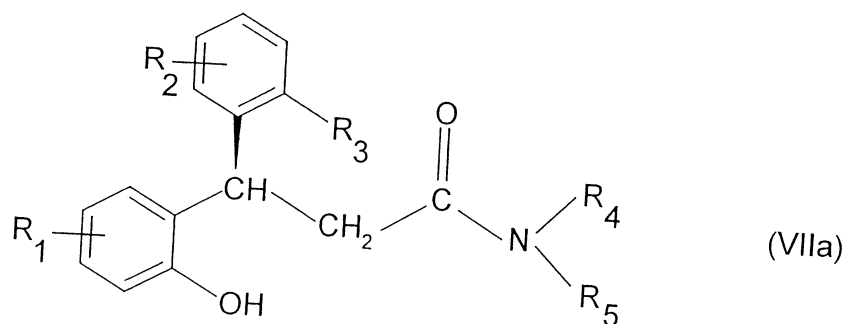
e) 視需要將鹼形式之式 (I a) 或 (I b) 化合物轉化成其鹽類，或轉化鹽形式成為自由態鹼。

在本發明第一個方面之一個具體實施例中，步驟 d) 包括：

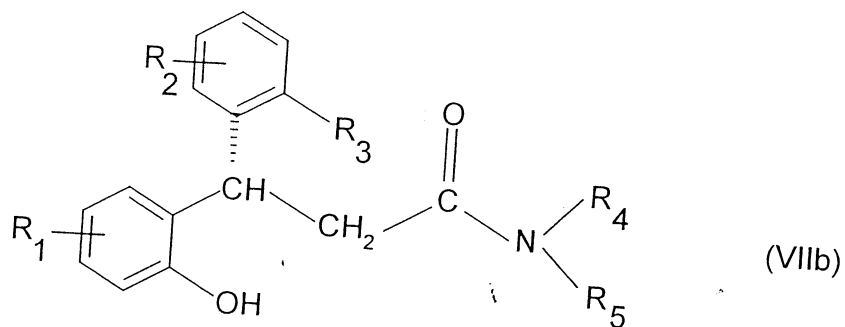
d 1) 使式 (V a) 或 (V b) 化合物與通式 (V I) 之胺反應：



其中 R_4 及 R_5 相同於上述之定義，形成對應的通式 (VIIa) 或 (VIIb) 對掌異構性豐富的化合物：



五、發明說明 (6)



其中 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 及 R_5 相同於上述之定義；

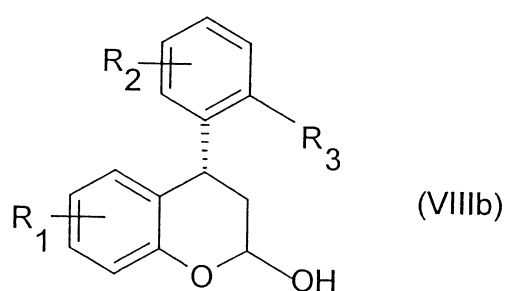
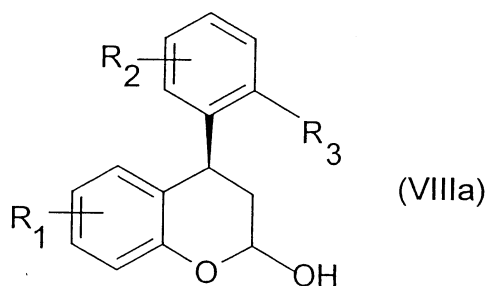
及

d 2) 還原式 (VIIa) 或 (VIIb) 化合物中的羰基而形成對應的式 (Ia) 或 (Ib) 對掌異構性豐富的化合物。

步驟 d 1) 及 d 2) 視需要在單一步驟中同時進行。

在另一個具體實施例中，步驟 d) 包括：

d 1') 還原式 (Va) 或 (Vb) 化合物而形成對應的通式 (VIIIa) 或 (VIIIb) 對掌異構性豐富的羟基化合物：

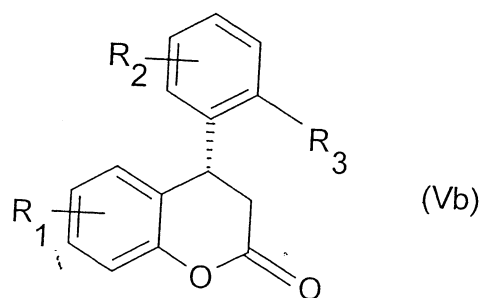
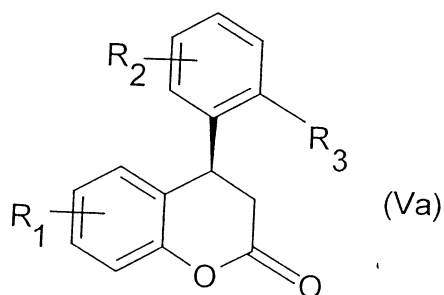


五、發明說明 (7)

其中 R_1 、 R_2 及 R_3 相同於申請專利範圍第 1 項之定義；及

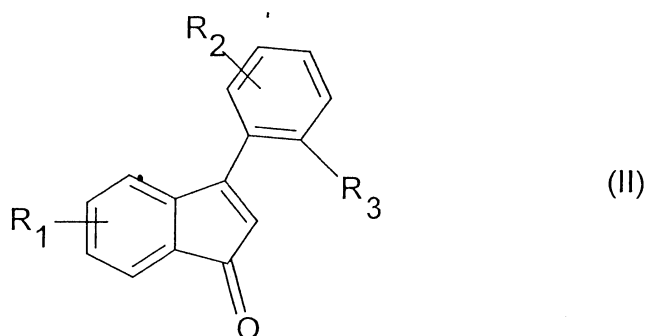
d 2') 用式 (V I) 之胺還原性胺化式 (VIIIa) 或 (VIIIb) 之經基化合物而形成對應的式 (I a) 或 (I b) 對掌異構性豐富的化合物。

在第二個方面，本發明提供一種方法用於對掌選擇性製備通式 (V a) 或 (V b) 化合物或其鹽類：



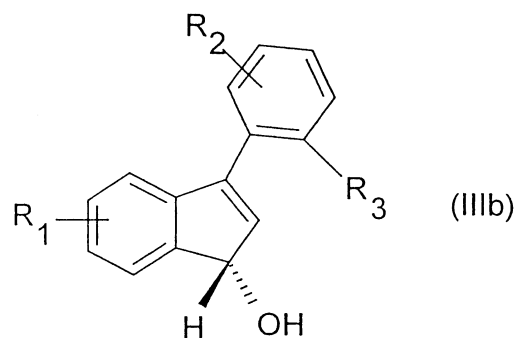
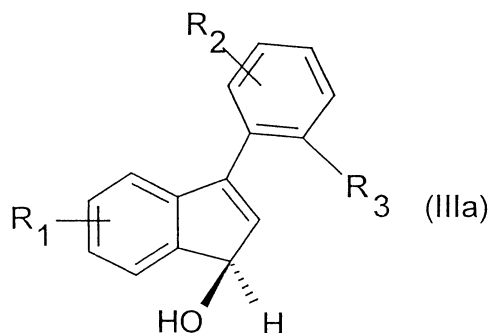
其中 R_1 、 R_2 及 R_3 相同於上述之定義，此方法之步驟包括：

a) 對掌選擇性地還原式 (I I) 化合物或其鹽類中的羰基：



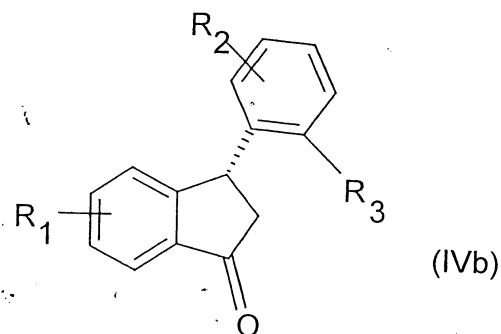
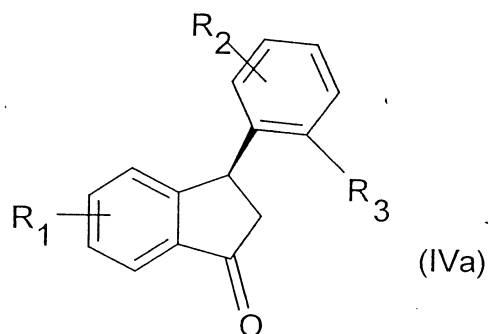
五、發明說明⁽⁸⁾

其中 R_1 、 R_2 及 R_3 相同於上述之定義，形成式 (IIIa) 或 (IIIb) 之對掌異構性豐富的化合物或其鹽類：



其中 R_1 、 R_2 及 R_3 相同於上述之定義；

b) 使式 (IIIa) 或 (IIIb) 化合物進行 σ 型重組而形成對應的式 (IVa) 或 (IVb) 之對掌異構性豐富的化合物或其鹽類：

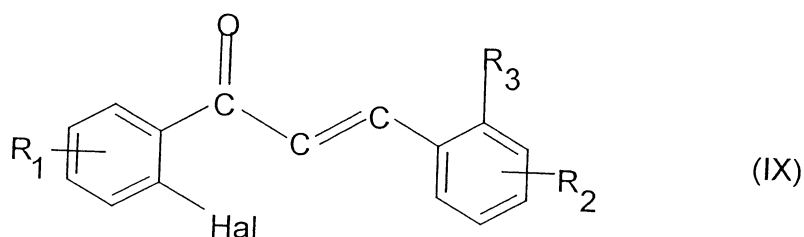


其中 R_1 、 R_2 及 R_3 相同於上述之定義；及

c) 使式 (IVa) 或 (IVb) 化合物進行 Baeyer-Villiger 氧化作用而形成對應的通式 (Va) 或 (Vb) 之對掌異構性豐富的化合物或其鹽類。

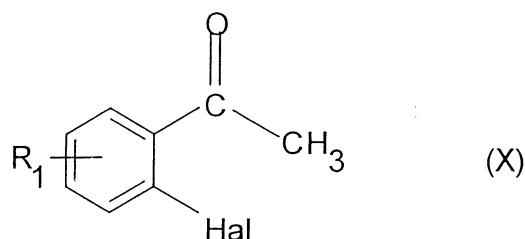
式 (II) 化合物可經由使通式 (IX) 化合物或其鹽類進行環閉合反應而製備：

五、發明說明 (9)

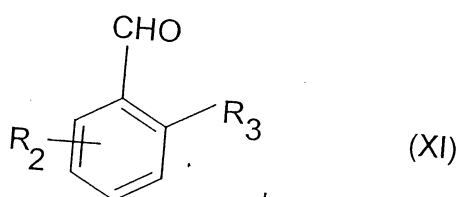


其中 R_1 、 R_2 及 R_3 相同於申請專利範圍第 1 項之定義，且 Hal 式鹵基（較宜是溴）。

式 (IX) 化合物可經由使通式 (X) 化合物：



其中 R_1 及 Hal 相同於上述之定義，與通式 (XI) 化合物反應而製備：



其中 R_2 及 R_3 相同於上述之定義。

較宜製備的式 Ia 或 Ib 化合物是其中 R_1 是甲基或經甲基在 5 - 位置， R_2 及 R_3 是氫，且 R_4 及 R_5 都是異丙基。

在第三個方面，本發明提供上述定義之式 (II)、(IIIa)、(IIIb)、(IVa)、(IVb)、(Va)、(Vb) 及 (IX) 之新穎化合物且其

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

訂

線

五、發明說明 (10)

中 R_1 是甲基或羥甲基在 5 - 位置且 R_2 及 R_3 是氫，及式 (IX) 化合物其中 R_1 是羥甲基在 5 - 位置， R_2 及 R_3 是氫且鹵基是 Br、J 或 F。

發明之詳細說明

本發明背後的基本概念是對掌異構性還原式 (II) 化合物成為對掌異構性豐富的形式之式(IIIa)或(IIIb)化合物，其隨後重組而形成內酯 (Va) 或 (Vb)，各內酯對掌異構物隨後可經由此項技藝中本身已知的方法再反應成多特羅丁，例如上述 US - A - 5, 382, 600 及 US - A - 5, 922, 914 揭示的方法。

對掌選擇性還原化合物 (II) 成為式(IIIa)或(IIIb)化合物可在有機溶劑中經由使用對掌選擇性還原羰基之技藝中本身已知的多種還原劑及反應情形進行，此種方法揭示在例如 Houben-Weyl, Stereoselective Synthesis, Ed: Günter Helmchen et al., Vol. 7, Chapter 2.3, Thime, Stuttgart-New York 1996，反應較宜在從約 0 °C 至約室溫下進行，一個實例方法包括使用對掌性觸媒例如商業化供應的 (R) - 或 (S) - MeCBS (3, 3 - 二苯基 - 1 - 甲基四氫 - 1H, 3H - 吡咯并 [1, 2 - c] [1.3.2] 嘔唑硼烷)、硼烷化合物及鹼，立體化學可經由在化合物 (II) 之不對稱硼烷還原中使用 MeCBS 嘔唑硼烷之 R 或 S 對掌異構物而主導，類似物質之還原揭示在例如 WO 97 / 17341，不對稱硼烷還原之對掌選擇性對立體電子

五、發明說明 (11)

效應不是非常靈敏。

進行化合物(IIIa)或(IIIb)之 σ 型1,3-重組(氫化物移動)而形成式(IVa)或(IVb)化合物可經由用鹼例如三乙胺及鈀觸媒例如Pd(dppf)₂Cl₂([1,2-雙(二苯膦基)乙烷]氯化鈀(II))在有機溶劑中處理(見例如上述WO 97/17341),或者是,進行重組反應可經由用DABCO(1,4-重氮二環[2.2.2]辛烷)及鹼例如三乙胺在有機溶劑中處理(見下文實例1),所得的氫茚酮(IVa)或(IVb)通常是高度結晶的固體,如果需要時經由從合適的溶劑再結晶,可提高對掌異構性純度(例如可得到99%或更高之對掌異構性過量度(如下文之定義))。

化合物(IVa)或(IVb)之Baeyer-Villiger氧化可經由此項技藝中熟知的多種方法進行,例如過氧化氫或過氧酸例如3-氯過氧苯甲酸,較宜在酸觸媒例如對甲苯磺酸(TsOH)存在下進行,此反應較宜在有機溶劑中並在例如從約0℃至約室溫下進行。

對掌異構性純度或對掌異構性豐富度通常表示為“對掌異構性過量度”,下文縮寫成“e e”,且定義為(R - S) / (R + S),其中R及S分別是R-及S-對掌異構物之量,對於本發明之目的,在對掌選擇性方法中的對掌異構性純度通常至少是約50%,較宜至少是約85%。

因為多特羅丁是一種胺,其可同時與有機酸及無機酸形成鹽類,決定於藥劑配方,藥學上可接受的鹽類可經由

五、發明說明 (12)

對應的自由態胺類製備，因為其產生的化合物更水溶性且更結晶化，藥學上可接受的鹽類實例包括與酸例如甲磺酸、氫氯酸、氫溴酸、硫酸、磷酸、硝酸、苯甲酸、檸檬酸、酒石酸、富馬酸及馬來酸形成之鹽類。

現在用下列非限定的實例進一步說明本發明。

在實例中：

T L C 係指薄層層析。

MeCBS 係指 3，3 - 二苯基 - 1 - 甲基四氫 - 1 H，3 H - 吡咯并 [1，2 - c] [1 . 3 . 2] 嘔唑硼烷。

DABCO 係指 1，4 - 重氮二環 [2 . 2 . 2] 辛烷。

ChiralCel OD-H (商標) 係指用於液相層析之對掌性固相，在矽膠基質上含纖維素參 (胺基甲酸 3，5 - 二甲基苯基酯) (Daicel Chemical Industries, Ltd)。

mCPBA 係指 3 - 氯過氧苯甲酸。

"e e" 係指上述定義之對掌異構性過量度。

實例 1：

1 - (2 - 溴 - 4 - 甲基苯基) - 3 - 苯基丙烯酮

在 2 - 溴 - 4 - 甲基乙醯苯 (7 . 2 0 克，3 4 . 0 毫莫耳) 及苯甲醛 (3 . 6 5 克，3 4 . 0 毫莫耳) 於無水甲醇 (5 0 毫升) 之溶液中在 0 °C 下加入新鮮製備在無水甲醇 (3 0 毫升) 中的甲醇鈉 (3 5 . 7 毫莫耳)，將所得的混合物在 0 °C 下攪拌 5 小時並提升至室溫過夜，緩慢加入 1 0 毫升 H C l (1 0 %) 並將混合物在減壓下蒸

五、發明說明 (¹³)

發至幾乎乾，將殘留物懸浮在飽和的 NaHCO_3 (50 毫升) 並用 3 x 50 毫升乙醚萃取，用鹽水清洗並經由 MgSO_4 乾燥，經由快速層析法用乙醚：戊烷 5：95 流洗純化，得到 10.1 克 (95%) 之標題化合物，

R_f 0.66 (乙醚：戊烷 20：80)， ^1H NMR δ ：

2.25 (s, 3H)，

6.96 (d, $J = 10.2 \text{ Hz}$, 1H)，

7.15 (d, $J = 10.2 \text{ Hz}$, 1H)，

7.05 (dd, $J = 7.6 \text{ Hz}$, 2.6 Hz, 1H)

，7.24 (m, 3H)，7.34 (m, 2H)，

7.40 (m, 3H)，

^{13}C NMR δ ：21.4，112.5，117.3，

122.5，122.8，123.7，124.9，

128.4，132.2，133.6，133.9，

143.6，145.3，186.6。

5-甲基-3-苯基茛-1-酮

在無水 K_2CO_3 (9.76 克，70.6 毫莫耳) 於無水 DMF (100 毫升) 之懸浮液中加入 1-(2-溴-4-甲基苯基)-3-苯基丙烯酸 (8.40 克，28.3 毫莫耳)，並將混合物用無水氫氣除取空氣經 15 分鐘，加入三苯基膦 (0.73 克，2.83 毫莫耳) 及 PdCl_2 (0.20 克，1.13 毫莫耳)，將混合物在 80 °C 下加熱直到 NMR 樣品顯示起始物質消失 (5

五、發明說明 (14)

小時)，在減壓下將混合物減少至一半體積並倒入冰：水（200毫升），用 CH_2Cl_2 萃取處理後，經由快速層析法用乙醚：戊烷 5：95 流洗純化，得到 4.2 克（72%）之標題化合物， R_f 0.62（乙醚：戊烷 20：80），IR（純質， 公分^{-1} ）：1704，1606，1355，1101，815，743， ^1H NMR δ ：2.40（s，3H），5.99（s，1H），7.11（d， $J = 7.2\text{ Hz}$ ，1H），7.18（s，1H），7.43（d， $J = 7.6\text{ Hz}$ ，1H），7.53（m，3H），7.66（m，2H）， ^{13}C NMR δ ：22.1，122.7，122.9，123.5，127.4，128.6，128.9，129.2，129.9，130.3，133.2，143.7，144.4，162.4，MS（EI 70 eV） m/z （相對強度）：220（100） $[M^+]$ ，205（75），191（51），177（10），165（10）。

5-甲基-3-苯基-(S)-1H-茛-1-醇

將 (R)-MeCBS 觸媒（0.22 毫升，1 莫耳濃度，0.22 毫莫耳）與 5 毫升無水 THF 混合，並在室溫下攪拌 1 小時，冷卻至 0℃ 後，加入 2.5 毫升在 THF 之 2 莫耳濃度 $\text{BH}_3:\text{Me}_2\text{S}$ （4.99 毫莫耳）

五、發明說明 (¹⁵)

，經由注射針泵加入 5 - 甲基 - 3 - 苯基節 - 1 - 酮 (1 . 0 0 克，4 . 5 4 毫莫耳) 在甲苯 (2 毫升) 之溶液歷經 2 小時，經由 T L C 監視反應，完全後，在 0 °C 下加入甲醇 (0 . 6 毫升，1 . 7 毫莫耳) 並將混合物蒸乾，經由快速層析法用乙醚：戊烷 1 0 : 9 0 流洗純化，得到 0 . 9 6 克 (9 5 %) 之標題化合物， R_f 0 . 3 5 (醋酸乙酯：戊烷 2 0 : 8 0) (ChiralCel OD-H) 0 . 5 毫升 / 分鐘之己烷 / 異丙醇：9 5 / 5 (S) - 異構物 2 4 . 5 3 分鐘，(R) - 異構物 2 7 . 2 2 分鐘，9 3 % e e，IR (純質，公分⁻¹)：

3 3 0 0，1 6 0 5，1 4 4 6，9 4 9，8 1 3，

¹H NMR δ ：1 . 4 0 (s，1 H)，2 . 4 0 (s，3 H)，5 . 2 7 (d，J = 8 H z，1 H)，6 . 4 3 (d，J = 2 H z，1 H)，7 . 1 8 (d，J = 8 H z，1 H)，7 . 2 7 (s，1 H)，7 . 4 7 (m，4 H)，7 . 5 9 (m，2 H)，

¹³C NMR δ ：2 1 . 6，7 6 . 2，1 2 1 . 6，1 2 3 . 6，1 2 6 . 9，1 2 7 . 6，1 2 8 . 2，1 2 8 . 6，1 3 4 . 1，1 3 4 . 9，1 3 8 . 2，1 4 2 . 1，1 4 3 . 7，1 4 5 . 6，

MS (EI 7 0 e V m / z (相對強度)：

2 2 0 (1 0 0) [M⁺]，2 0 7 (7 1)，

1 7 8 (6 6)，1 4 4 (4 2)，1 1 6 (2 3)。

五、發明說明 (16)

5 - 甲基 - 3 - (S) - 苯基 - 氫茛 - 1 - 酮

將 5 - 甲基 - 3 - 苯基 - (S) - 1 H - 茛 - 1 - 醇
(7 5 0 毫克 , 3 . 4 1 毫莫耳) 及 DABCO (1 9 0 毫克 , 1 . 7 1 毫莫耳) 溶解在無水 T H F : 三乙胺 2 0 : 1
(1 5 毫升) 並迴流 3 小時 , 將反應混合物蒸乾 , 經由快速層析法用醋酸乙酯 : 戊烷 5 : 9 5 流洗純化 , 得到
6 9 0 毫克 (9 2 %) 之標題化合物 , R_f 0 . 6 2 (醋酸乙酯 : 戊烷 2 0 : 8 0) (ChiralCel OD-H) 0 . 5 毫升
/ 分鐘之己烷 / 異丙醇 : 9 5 / 5 (S) - 異構物
1 9 . 1 2 分鐘 , (R) - 異構物 2 2 . 3 3 分鐘 , 8 9
% e e , I R (純質 , 公分^{-1}) : 3 0 2 7 , 2 3 6 1 ,
1 7 1 0 , 1 6 0 5 , 1 2 8 0 , 1 2 3 8 , 1 0 4 0 ,
 ^1H N M R δ : 2 . 3 9 (s , 3 H) , 2 . 6 9 (d d ,
 $J = 3 . 0 , 1 9 . 2 \text{ Hz} , 1 \text{ H}$) , 3 . 2 3 (d d ,
 $J = 8 . 0 , 1 9 . 2 \text{ Hz} , 1 \text{ H}$) , 4 . 5 3 (q ,
 $J = 4 \text{ Hz} , 1 \text{ H}$) , 7 . 0 7 (s , 1 H) , 7 . 1 4
(d , $J = 8 . 4 \text{ Hz} , 1 \text{ H}$) , 7 . 1 5 (s , 1 H)
, 7 . 2 6 (m , 2 H) , 7 . 3 3 (m , 2 H) ,
7 . 7 2 (d , $J = 7 . 6 \text{ Hz} , 1 \text{ H}$) ,
 ^{13}C N M R δ : 2 2 . 1 , 4 4 . 3 , 4 6 . 9 ,
1 2 3 . 2 , 1 2 6 . 9 , 1 2 7 . 0 , 1 2 7 . 6 ,
1 2 8 . 9 , 1 3 4 . 5 , 1 4 3 . 8 , 1 4 6 . 3 ,
1 5 8 . 4 , 2 0 5 . 5 , M S (E I 7 0 e V)
 m/z (相對強度) : 2 2 0 (1 0 0) [M^+] ,

裝

訂

線

五、發明說明 (17)

2 0 7 (5 5) , 1 9 4 (1 9) , 1 7 8 (6 0) ,
1 4 4 (1 0) 。

6 - 甲 基 - 4 - (S) - 苯 基 - 色 滿 - 2 - 酮

將 5 - 甲 基 - 3 - (S) - 苯 基 - 氫 茛 - 1 - 酮 (4 0 0 毫 克 , 1 . 8 毫 莫 耳) 及 mCPBA (9 8 % , 4 8 5 毫 克 , 2 . 8 毫 莫 耳) 懸 浮 在 0 °C 之 無 水 C H ₂ C l ₂ (6 毫 升) 後 加 入 T s O H : H ₂ O (2 0 毫 克) , 將 反 應 保 持 在 4 °C 經 4 8 小 時 , 將 混 合 物 用 1 0 毫 升 C H ₂ C l ₂ 稀 釋 並 用 2 x 1 0 毫 升 飽 和 的 N a ₂ S O ₃ 、 飽 和 的 N a H C O ₃ 及 鹽 水 清 洗 , 經 由 快 速 層 析 法 用 醋 酸 乙 酯 : 戊 烷 1 0 : 9 0 流 洗 純 化 , 得 到 3 9 0 毫 克 (9 0 %) 之 標 題 化 合 物 ,
R_f 0 . 83 (醋 酸 乙 酯 : 戊 烷 2 0 : 8 0) (ChiralCel OD-H) 0 . 5 毫 升 / 分 鐘 之 己 烷 / 異 丙 醇 : 9 5 / 5 (S) - 異 構 物 1 5 . 1 8 分 鐘 , (R) - 異 構 物 1 7 . 4 2 分 鐘 , 8 9 % e e , I R (純 質 , 公 分 ⁻¹) : 2 9 0 0 , 2 3 6 0 , 1 7 6 9 , 1 4 9 5 , 1 2 0 8 , 1 1 4 5 ,
¹ H N M R δ : 2 . 2 8 (s , 3 H) , 3 . 0 5 (m , 1 H) , 4 . 3 2 (t , J = 6 . 8 H z , 1 H) , 6 . 9 8 (s , 1 H) , 7 . 0 4 (d , J = 8 . 4 H z , 1 H) , 7 . 1 1 (d d , J = 2 . 0 , 8 . 4 H z , 1 H) , 7 . 1 8 (d , J = 8 . 4 H z , 1 H) , 7 . 1 9 (s , 1 H) , 7 . 3 3 (m , 3 H) ,
¹³ C N M R δ : 2 0 . 7 , 3 7 . 1 , 4 0 . 7 ,

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (18)

1 1 6 . 8 , 1 2 5 . 3 , 1 2 7 . 5 , 1 2 7 . 6 ,

1 2 8 . 6 , 1 2 9 . 1 , 1 2 9 . 3 , 1 3 4 . 3 ,

1 4 0 . 5 , 1 4 9 . 6 , 1 6 7 . 8 ,

M S (E I 7 0 e V) m / z (相 對 強 度) :

2 3 8 (5 5) [M ⁺] , 2 2 0 (5 7) ,

1 9 5 (1 0 0) , 1 8 1 (1 0) , 1 6 5 (1 2) ,

1 5 2 (9) 。

(R) - N , N - 二 異 丙 基 - 3 - (2 - 羥 基 - 5 - 甲 基 苯 基) - 3 - 苯 基 丙 胺 (多 特 羅 丁)

經由對應於上述 U S 5 , 9 2 2 , 9 1 4 在 實 例 3 及 4 之 方 法 步 驟 (其 全 部 揭 示 併 於 本 文 供 參 考) , 可 從 上 述 所 得 之 6 - 甲 基 - 4 - (S) - 苯 基 - 色 滿 - 2 - 酮 製 備 多 特 羅 丁 , 也 就 是 經 由 (i) 用 二 異 丁 基 氫 化 鋁 在 甲 苯 溶 液 中 在 - 2 0 至 - 2 5 ° C 下 還 原 內 酯 6 - 甲 基 - 4 - (S) - 苯 基 - 色 滿 - 2 - 酮 成 為 對 應 的 羥 基 化 合 物 6 - 甲 基 - 4 - (S) - 苯 基 - 色 滿 - 2 - 醇 ; (i i) 在 甲 醇 中 經 由 與 二 異 丙 胺 反 應 而 還 原 性 胺 化 且 在 4 5 - 5 0 p s i 及 4 8 ° C 用 P d / C 氫 化 , 隨 後 過 濾 (solka floc) 而 得 到 實 質 上 純 對 掌 異 構 性 的 標 題 化 合 物 (多 特 羅 丁) 。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

公告本

2a: 第 89128081 號專利申請案
修正後無劃線之中文說明書替換頁 民國 92 年 5 月 23 日修正

申請日期	89 年 12 月 28 日
案 號	89128081
類 別	C07C 213/C ₂

A4
C4

92 年 5 月 23 日 修正
補充

(以上各欄由本局填註)

發 明 專 利 說 明 書 I225476		
一、發明 名稱	中 文	多特羅丁 (tolterodine) 及其類似物之新穎製備方法與在 其中製備之新穎中間物
	英 文	Novel process of preparing tolterodine and analogues thereof, and novel intermediates prepared therein
二、發明 創作人	姓 名	(1) 菲爾·安德森 Andersson, Pher G. (2) 克利斯汀安·海柏 Hedberg, Christian
	國 籍	(1) 瑞典阿帕薩拉布萊德曼斯賈頓十 a Bredmansgatan 10a, SE-752 24 Uppsala, Sweden
三、申請人	住、居所	(2) 瑞典阿帕薩拉蘭德斯葛蘭德六 a Rundelsgrand 6a, SE-752 20 Uppsala, Sweden
	姓 名 (名稱)	(1) 法瑪奇雅公司 Pharmacia AB
	國 籍	(1) 瑞典
	住、居所 (事務所)	(1) 瑞典斯德哥爾摩 SE-112 87 Stockholm, Sweden
	代 表 人 姓 名	(1) 安妮塔·唐尼菲爾特 Tannerfeldt, Agneta

92. 5. 23 修正
年 月 日 補充

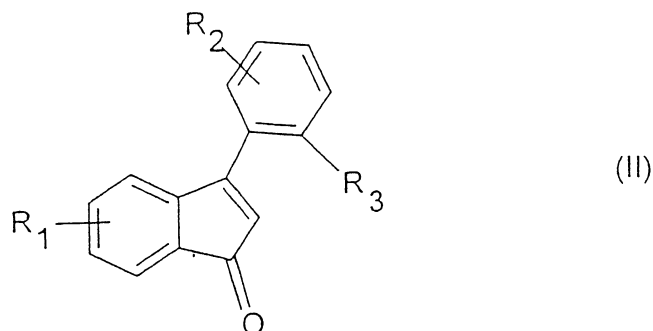
A5
B5

四、中文發明摘要（發明之名稱：

多特羅丁 (tolterodine) 及其類似物
之新穎製備方法與在其
中製備之新穎中間物

本發明係關於多特羅丁 (tolterodine) 及其類似物與鹽
類之對掌選擇性製備方法，其步驟包括：

a) 對掌選擇性地還原式 (II) 化合物中的羰基：



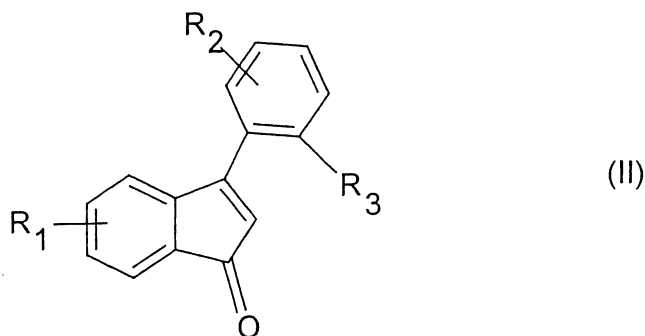
其中 R₁、R₂ 及 R₃ 各獨立地是氫、甲基、甲氧基、羥基、羥甲基、胺甲醯基、胺磺醯基、或鹵基，形成式 (IIIa) 或 (IIIb) 之對掌異構性豐富的化合物：

英文發明摘要（發明之名稱：

NOVEL PROCESS OF PREPARING TOLTERODINE AND ANALOGUES THEREOF, AND NOVEL INTERMEDIATES PREPARED THEREIN

The invention relates to a process for the enantioselective preparation of tolterodine and analogues and salts thereof comprises the steps of:

a) enantioselectively reducing the carbonyl function in a compound of formula (II):

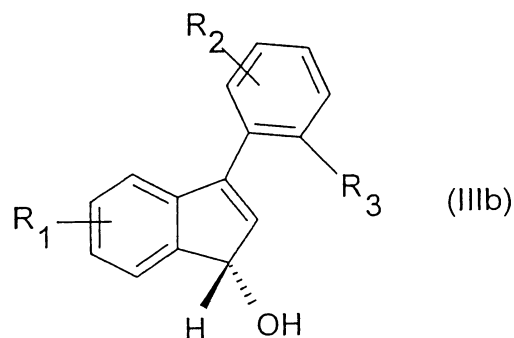
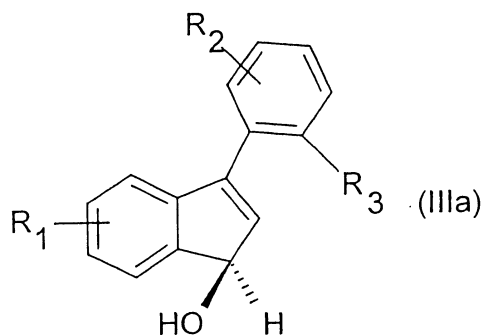


wherein R₁, R₂ and R₃ independently of each other are hydrogen, methyl, methoxy, hydroxy, hydroxymethyl, carbamoyl, sulphamoyl or halogen, to form an enantiomerically enriched compound of formula (IIIa) or (IIIb):

92. 5. 23 修正
年 月 日 補充

A5
B5

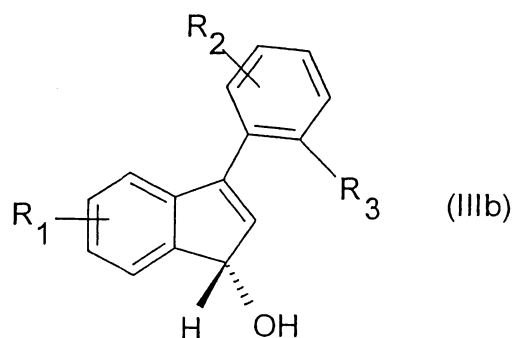
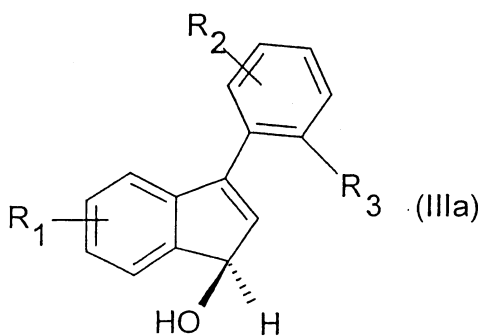
四、中文發明摘要 (發明之名稱：)



其中 R_1 、 R_2 及 R_3 相同於上述之定義；

b) 使式 (IIIa) 或 (IIIb) 化合物進行 σ 型重組而形成對應的式 (IVa) 或 (IVb) 之對掌異構性豐富的化合物：

英文發明摘要 (發明之名稱：)



wherein R_1 , R_2 and R_3 are as defined above;

b) subjecting the compound of formula (IIIa) or (IIIb) to a sigmatropic rearrangement to form a corresponding enantiomerically enriched compound of formula (IVa) or (IVb):

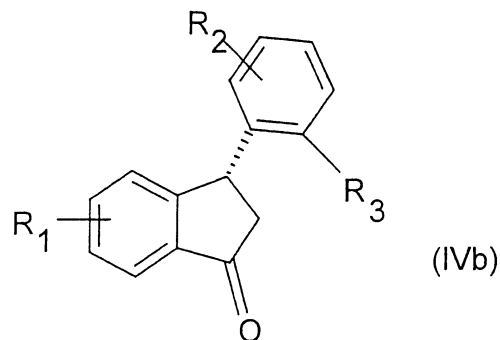
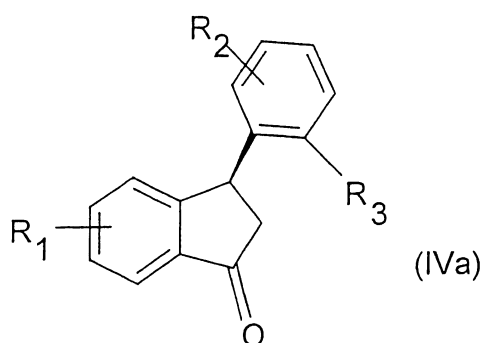
92. 5. 23修正

年 月 日

補充

A5
B5

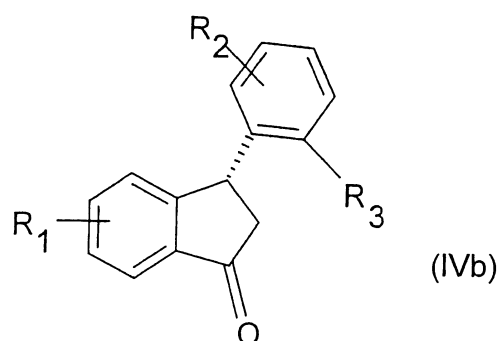
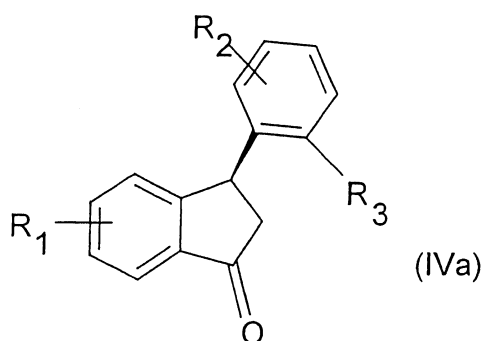
四、中文發明摘要(發明之名稱:)



其中 R_1 、 R_2 及 R_3 相同於上述之定義；

c) 使式(IVa)或(IVb)化合物進行 Baeyer-Villiger 氧化作用而形成對應的通式(Va)或(Vb)之對掌異構性豐富的化合物：

英文發明摘要(發明之名稱:)



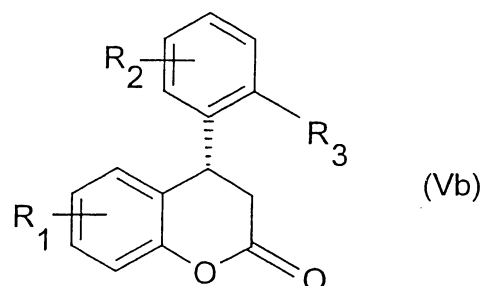
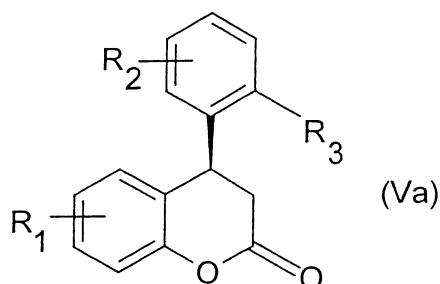
wherein R_1 , R_2 and R_3 are as defined above;

- c) subjecting the compound of formula (IVa) or (IVb) to a Baeyer-Villiger oxidation to form a corresponding enantiomerically enriched compound of the general formula (Va) or (Vb):

92. 5. 23 修正
年 月 日 補充

A5
B5

四、中文發明摘要（發明之名稱：_____）



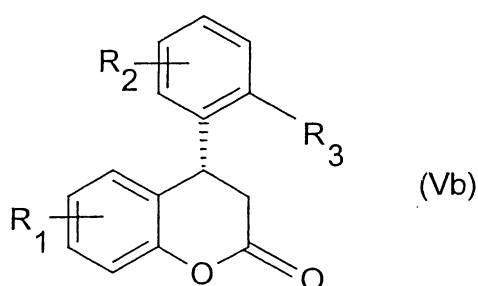
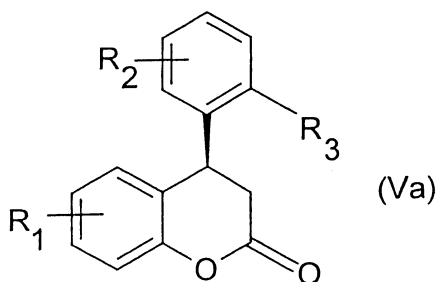
其中 R_1 、 R_2 及 R_3 相同於上述之定義；

d) 轉化式 (Va) 或 (Vb) 化合物而形成對應的對掌異構性豐富的多特羅丁或其類似物，及

e) 視需要將所得鹼形式之化合物轉化成其鹽類，或轉化鹽形式成為自由態鹼。

本發明也關於在此方法中使用的新穎起始物質及中間物。

英文發明摘要（發明之名稱：_____）



wherein R_1 , R_2 and R_3 are as defined above;

d) converting the compound of formula (Va) or (Vb) to form the corresponding enantiometrically enriched compound of tolterodine or analogue, and

e) optionally converting a compound obtained in base form to a salt thereof, or converting a salt form to the free base.

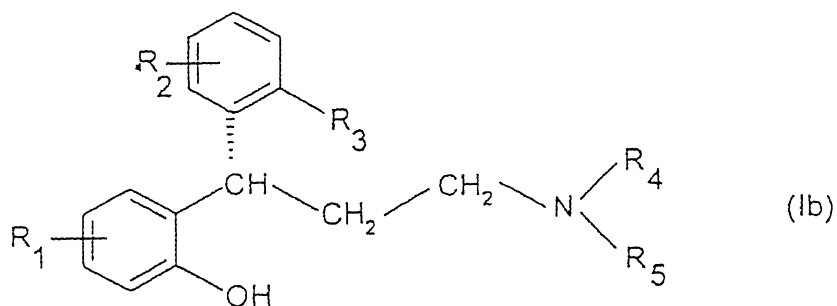
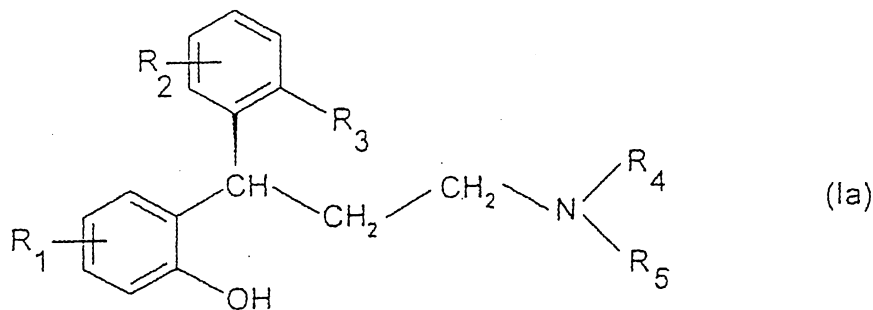
The invention also relates to novel starting materials and intermediates used in the process.

六、申請專利範圍

附件 二：第 89128081 號修正後無劃線之

中文申請專利範圍替換本 民國 93 年 7 月 30 日呈

1. 一種通式 (I a) 或 (I b) 化合物或其鹽類之對掌選擇性製備方法：



其中 R_1 、 R_2 及 R_3 各獨立地是氫、甲基、甲氧基、羥基、羥甲基、胺甲醯基、胺磺醯基或鹵基，且 R_4 及 R_5 各獨立地是 C_{1-6} 烷基，其步驟包括：

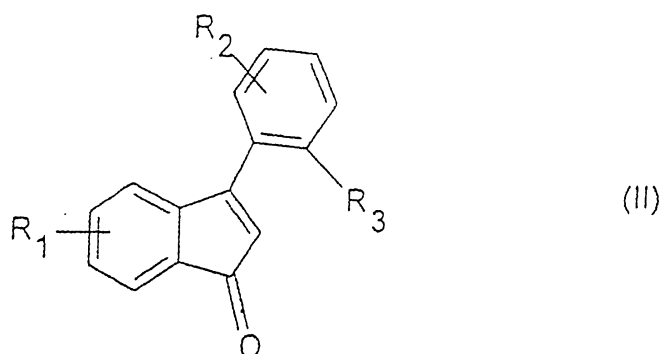
a) 對掌選擇性地還原式 (I I) 化合物中的羰基：

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

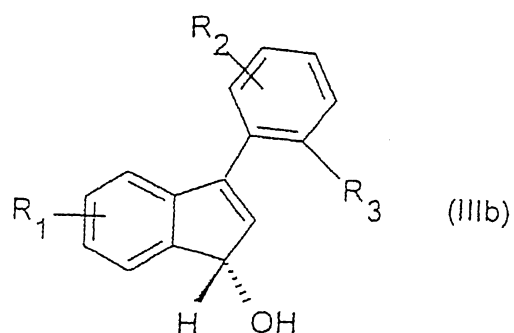
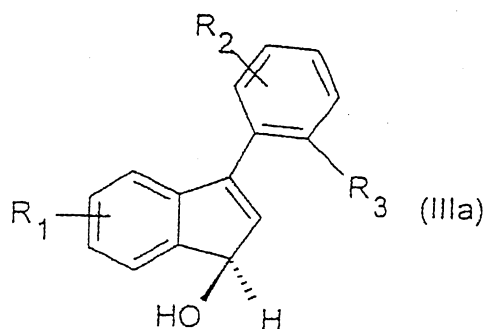
訂

線

六、申請專利範圍



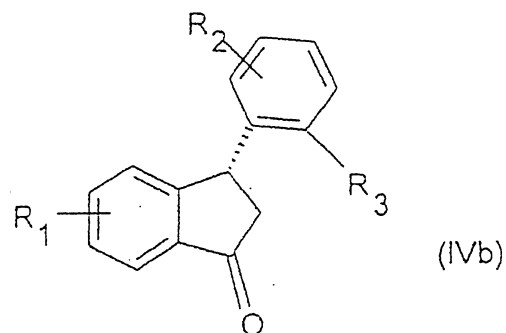
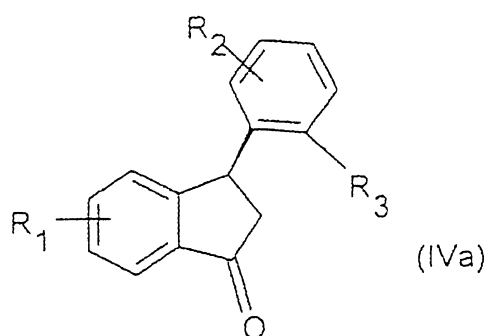
其中 R_1 、 R_2 及 R_3 相同於上述之定義，形成式 (IIIa) 或 (IIIb) 之對掌異構性豐富的化合物；



其中 R_1 、 R_2 及 R_3 相同於上述之定義；

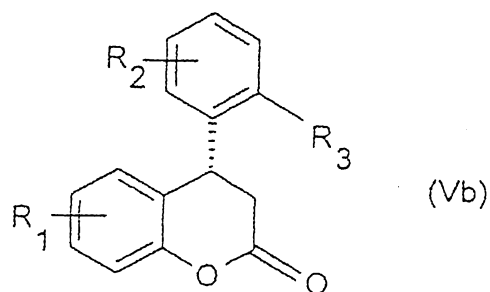
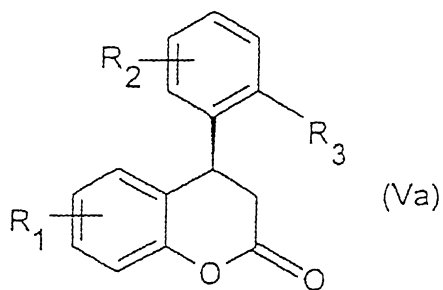
b) 使式 (IIIa) 或 (IIIb) 化合物進行 σ 型重組而形成對應的式 (IVa) 或 (IVb) 之對掌異構性豐富的化合物；

六、申請專利範圍



其中 R_1 、 R_2 及 R_3 相同於上述之定義；

c) 使式 (IVa) 或 (IVb) 化合物進行 Baeyer-Villiger 氧化作用而形成對應的通式 (Va) 或 (Vb) 之對掌異構性豐富的化合物：



其中 R_1 、 R_2 及 R_3 相同於上述之定義；

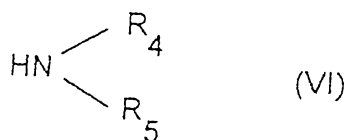
d) 轉化式 (Va) 或 (Vb) 化合物而形成對應的式 (Ia) 或 (Ib) 對掌異構性豐富的化合物，其係藉進行以下步驟而達成：d1) 使式 (Va) 或 (Vb) 化合物與通式 (VI) 之胺反應：

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

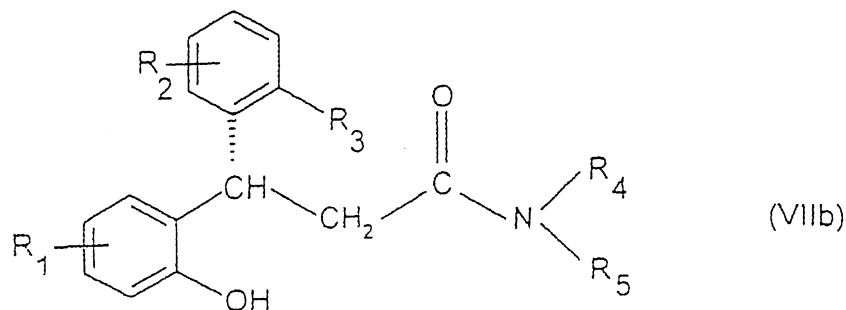
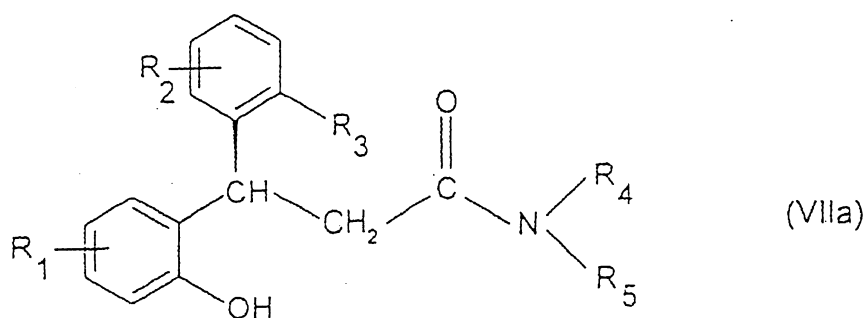
訂

線

六、申請專利範圍



其中 R_4 及 R_5 相同於申請專利範圍第 1 項之定義，形成對應的通式 (VIIa) 或 (VIIb) 對掌異構性豐富的化合物：

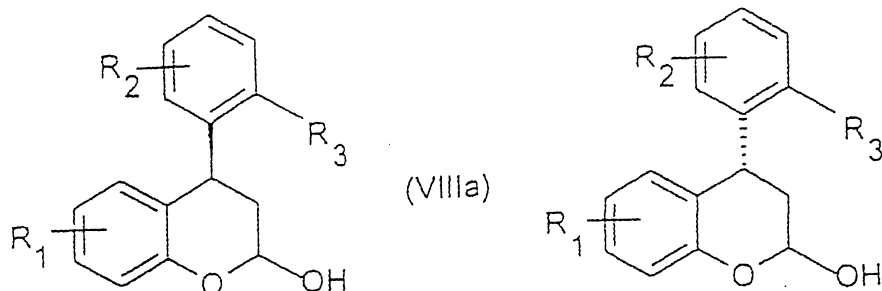


其中 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 及 R_5 相同於上述之定義，及

d 2) 還原式 (VIIa) 或 (VIIb) 化合物中的羰基而形成對應的式 (I a) 或 (I b) 對掌異構性豐富的化合物；或

d 1 ') 還原式 (V a) 或 (V b) 化合物而形成對應的通式 (VIIIa) 或 (VIIIb) 對掌異構性豐富的羥基化合物：

六、申請專利範圍



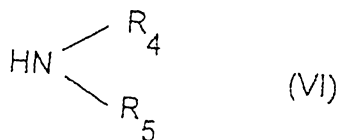
其中 R_1 、 R_2 及 R_3 相同於申請專利範圍第 1 項之定義，及

d 2') 用式 (VI) 之胺還原性胺化式 (VIIIa) 或 (VIIIb) 之羥基化合物而形成對應的式 (Ia) 或 (Ib) 對掌異構性豐富的化合物；及

e) 視需要將鹼形式之式 (Ia) 或 (Ib) 化合物轉化成其鹽類。

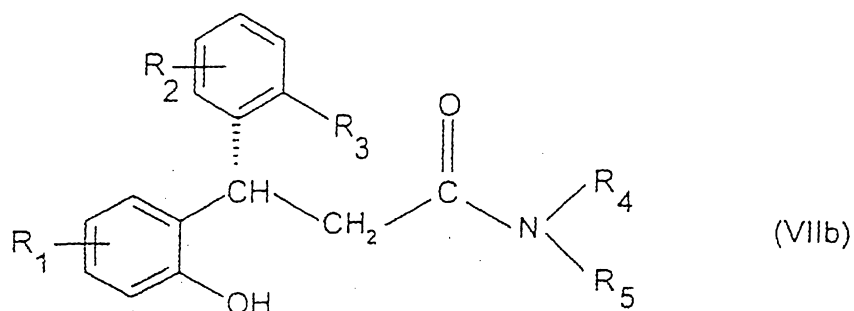
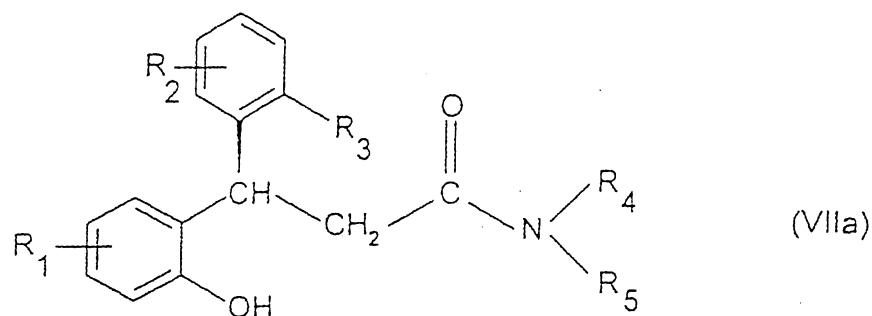
2. 根據申請專利範圍第 1 項之方法，其中步驟 d) 包括：

d 1) 使式 (Va) 或 (Vb) 化合物與通式 (VI) 之胺反應：



其中 R_4 及 R_5 相同於申請專利範圍第 1 項之定義，形成對應的通式 (VIIa) 或 (VIIb) 對掌異構性豐富的化合物：

六、申請專利範圍



其中 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 及 R_5 相同於上述之定義，
及

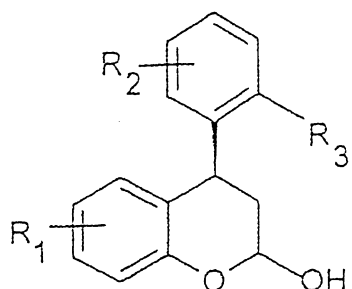
d 2) 還原式 (VIIa) 或 (VIIb) 化合物中的羰基而形成對應的式 (I a) 或 (I b) 對掌異構性豐富的化合物。

3. 根據申請專利範圍第 2 項之方法，其中步驟 d 1) 及 d 2) 是在單一步驟中同時進行。

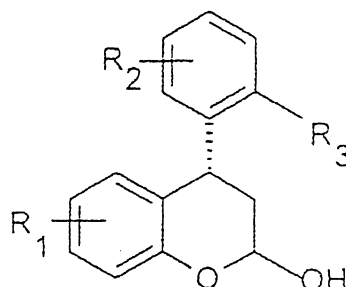
4. 根據申請專利範圍第 1 項之方法，其中步驟 d) 包括：

d 1') 還原式 (V a) 或 (V b) 化合物而形成對應的通式 (VIIIa) 或 (VIIIb) 對掌異構性豐富的羥基化合物：

六、申請專利範圍



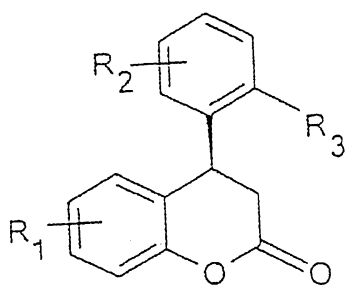
(VIIIa)



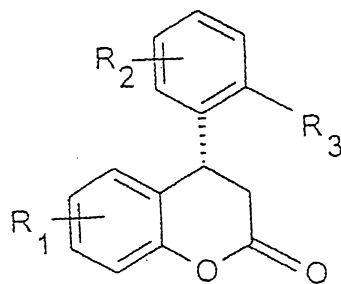
其中 R_1 、 R_2 及 R_3 相同於申請專利範圍第 1 項之定義，及

d 2') 用式 (VI) 之胺還原性胺化式 (VIIIa) 或 (VIIIb) 之羥基化合物而形成對應的式 (Ia) 或 (Ib) 對掌異構性豐富的化合物。

5. 一種通式 (Va) 或 (Vb) 化合物之對掌選擇性製備方法：



(Va)

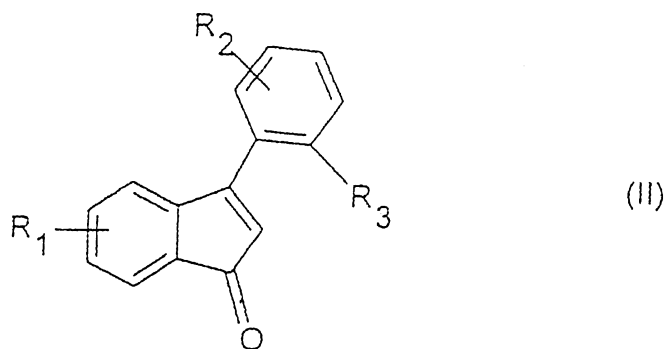


(Vb)

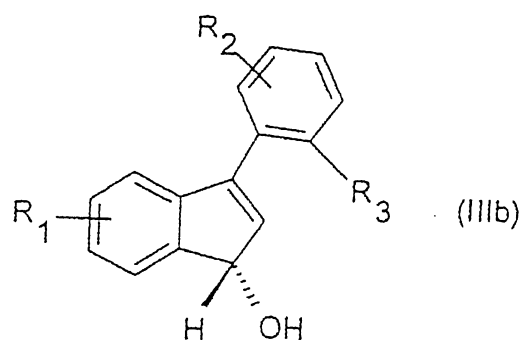
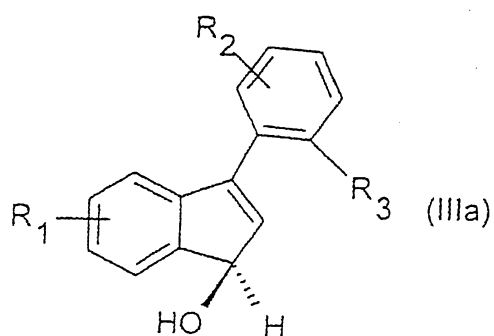
其中 R_1 、 R_2 及 R_3 相同於申請專利範圍第 1 項之定義，此方法之步驟包括：

a) 對掌選擇性地還原式 (II) 化合物或其鹽類中的羰基：

六、申請專利範圍

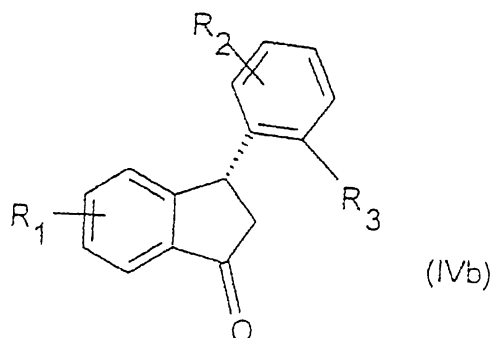
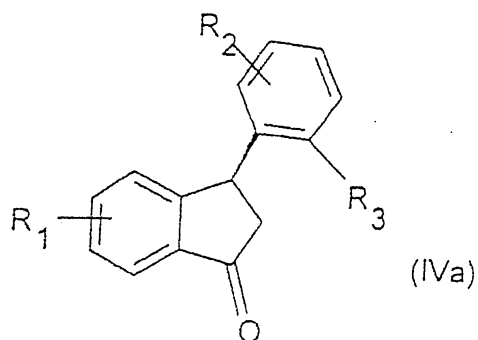


其中 R_1 、 R_2 及 R_3 相同於上述之定義，形成式 (IIIa) 或 (IIIb) 之對掌異構性豐富的化合物或其鹽類：



其中 R_1 、 R_2 及 R_3 相同於上述之定義；

b) 使式 (IIIa) 或 (IIIb) 化合物進行 σ 型重組而形成對應的式 (IVa) 或 (IVb) 之對掌異構性豐富的化合物或其鹽類：



(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

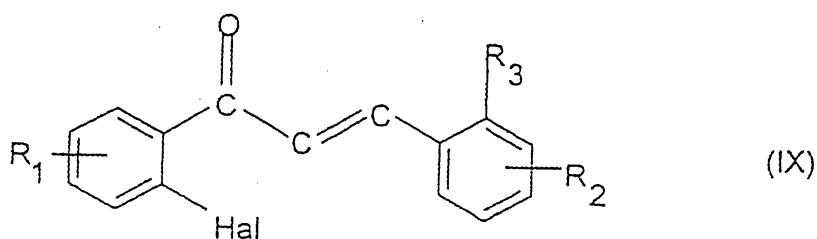
線

六、申請專利範圍

其中 R_1 、 R_2 及 R_3 相同於上述之定義；及

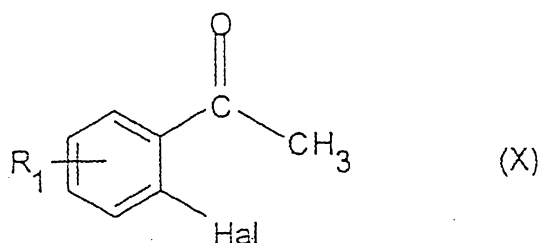
c) 使式 (IVa) 或 (IVb) 化合物進行 Baeyer-Villiger 氧化作用而形成對應的通式 (Va) 或 (Vb) 之對掌異構性豐富的化合物或其鹽類。

6. 根據申請專利範圍第 1 至 5 項任一項之方法，其還包括製備式 (IX) 化合物，其係經由使通式 (IX) 化合物或其鹽類：



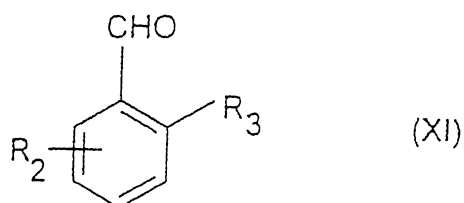
其中 R_1 、 R_2 及 R_3 相同於申請專利範圍第 1 項之定義，且 Hal 是鹵基，進行環閉合反應。

7. 根據申請專利範圍第 6 項之方法，還包括製備式 (IX) 化合物，其係經由使通式 (X) 化合物：



其中 R_1 及 Hal 相同於上述之定義，與通式 (XI) 化合物反應：

六、申請專利範圍



其中 R_2 及 R_3 相同於申請專利範圍第 1 項之定義。

8 . 根據申請專利範圍第 7 項之方法，其中 R_1 是甲基或羥甲基在 5 - 位置， R_2 及 R_3 是氫，且 R_4 及 R_5 都是異丙基。

9 . 根據申請專利範圍第 1 至 4 項任一項之方法，其中係製備多特羅丁。

10 . 根據申請專利範圍第 6 項之方法，其中係製備多特羅丁。

11 . 一種式 (II) 化合物，其為如申請專利範圍第 1 項中所定義者，其中 R_1 是甲基或羥甲基在 5 - 位置且 R_2 及 R_3 是氫。

12 . 一種式 (IIIa) 化合物，其為如申請專利範圍第 1 項中所定義者，其中 R_1 是甲基或羥甲基在 5 - 位置且 R_2 及 R_3 是氫。

13 . 一種式 (IIIb) 化合物，其為如申請專利範圍第 1 項中所定義者，其中 R_1 是甲基或羥甲基在 5 - 位置且 R_2 及 R_3 是氫。

14 . 一種式 (IVa) 化合物，其為如申請專利範圍第 1 項中所定義者，其中 R_1 是甲基或羥甲基在 5 - 位置且 R_2

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

六、申請專利範圍

及 R_3 是氫。

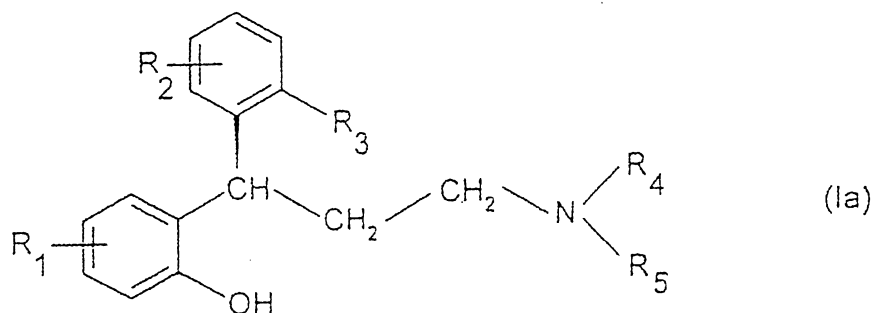
15. 一種式 (IVb) 化合物，其為如申請專利範圍第1項中所定義者，其中 R_1 是甲基或羥甲基在5-位置且 R_2 及 R_3 是氫。

16. 一種式 (Va) 化合物，其為如申請專利範圍第1項中所定義者，其中 R_1 是甲基或羥甲基在6-位置且 R_2 及 R_3 是氫。

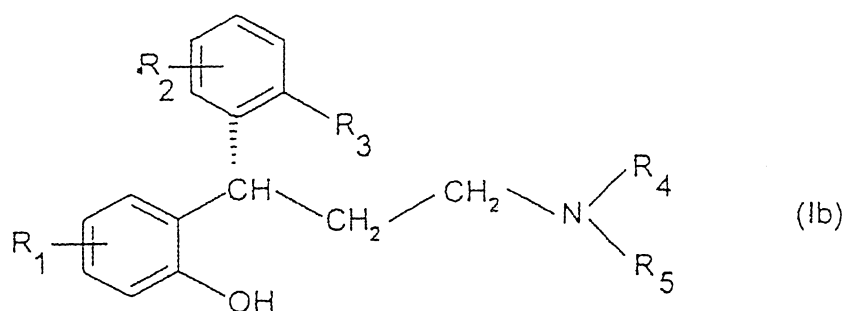
17. 一種式 (Vb) 化合物，其為如申請專利範圍第1項中所定義者，其中 R_1 是甲基或羥甲基在6-位置且 R_2 及 R_3 是氫。

18. 一種式 (IX) 化合物，其為如申請專利範圍第6項中所定義者，其中 R_1 是羥甲基在5-位置，且 R_2 及 R_3 是氫且鹵基是 Br、I 或 F。

19. 一種通式 (Ia) 或 (Ib) 化合物或其鹽類之對掌選擇性製備方法：

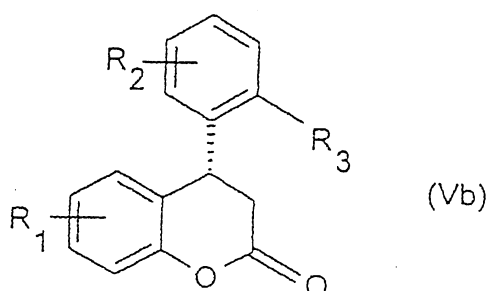
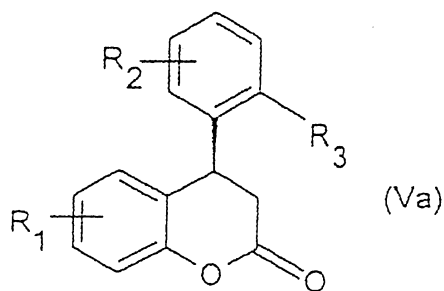


六、申請專利範圍

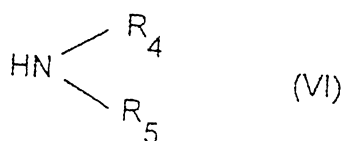


其中 R_1 、 R_2 及 R_3 各獨立地是氫、甲基、甲氧基、羥基、羥甲基、胺甲醯基、胺磺醯基或鹵基，且 R_4 及 R_5 各獨立地是 C_{1-6} 烷基，其步驟包括：

d) 轉化式 (V a) 或 (V b) 化合物



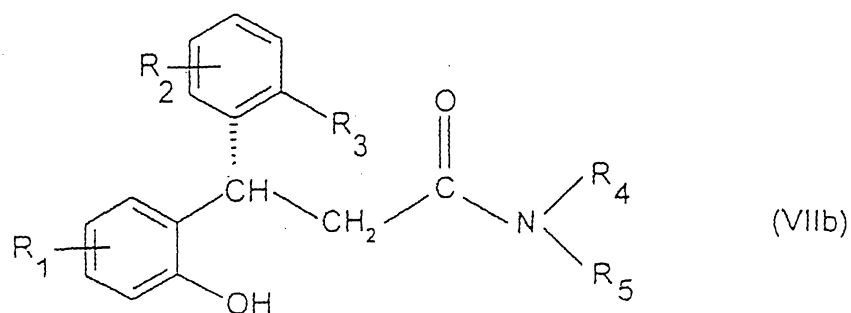
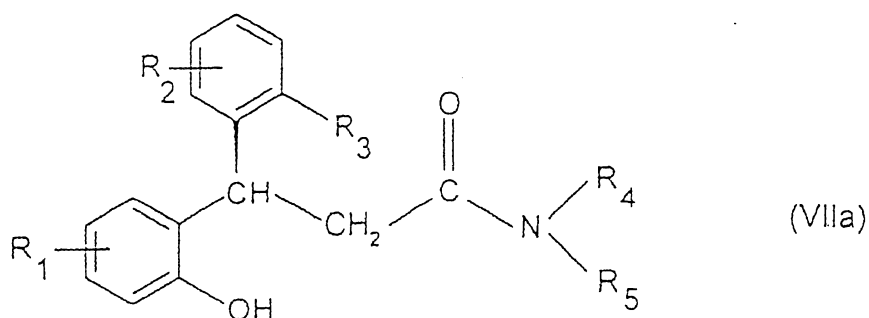
其中 R_1 、 R_2 及 R_3 相同於上述之定義；而形成對應的式 (I a) 或 (I b) 對掌異構性豐富的化合物，其係藉進行以下步驟而達成：d1) 使式 (V a) 或 (V b) 化合物與通式 (VI) 之胺反應：



其中 R_4 及 R_5 相同於申請專利範圍第 1 項中之定義，

六、申請專利範圍

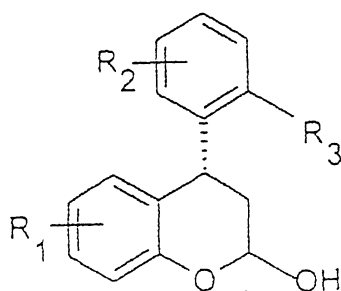
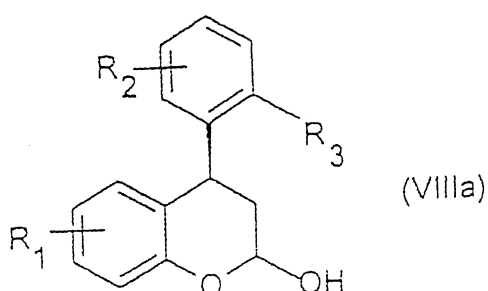
形成對應的通式(VIIa)或(VIIb)對掌異構性豐富的化合物：



其中 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 及 R_5 相同於上述之定義，
及

d 2) 還原式(VIIa)或(VIIb)化合物中的羰基而形成對應的式(Ia)或(Ib)對掌異構性豐富的化合物；或

d 1') 還原式(Va)或(Vb)化合物而形成對應的通式(VIIIa)或(VIIIb)對掌異構性豐富的羟基化合物：



六、申請專利範圍

其中 R_1 、 R_2 及 R_3 相同於申請專利範圍第 1 項中之定義，及

d 2') 用式 (VI) 之胺還原性胺化式(VIIIa)或(VIIIb)之羥基化合物而形成對應的式 (I a) 或 (I b) 對掌異構性豐富的化合物；及

e) 視需要將鹼形式之式 (I a) 或 (I b) 化合物轉化成其鹽類。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂