

ÚRAD
PRIEMYSELNÉHO
VLASTNÍCTVA
SLOVENSKEJ REPUBLIKY

ZVEREJNENÁ PATENTOVÁ PRIHLÁŠKA

- (22) Dátum podania prihlášky: 22. 12. 2000
(31) Číslo prioritnej prihlášky: 9904850-6
(32) Dátum podania prioritnej prihlášky: 30. 12. 1999
(33) Krajina alebo regionálna organizácia priority: SE
(40) Dátum zverejnenia prihlášky: 9. 1. 2003
Vestník ÚPV SR č.: 1/2003
(62) Číslo pôvodnej prihlášky v prípade vylúčenej prihlášky:
(86) Číslo podania medzinárodnej prihlášky podľa PCT: PCT/SE00/02662
(87) Číslo zverejnenia medzinárodnej prihlášky podľa PCT: WO01/49649

(11), (21) Číslo dokumentu:

939-2002

(13) Druh dokumentu: A3

(51) Int. Cl.⁷:

C07C213/02,
C07C215/54,
C07C217/62,
C07C 49/683,
C07C 49/67,
C07C 49/223,
C07C 35/32,
C07D311/20

(71) Prihlasovateľ: Pharmacia AB, Stockholm, SE;

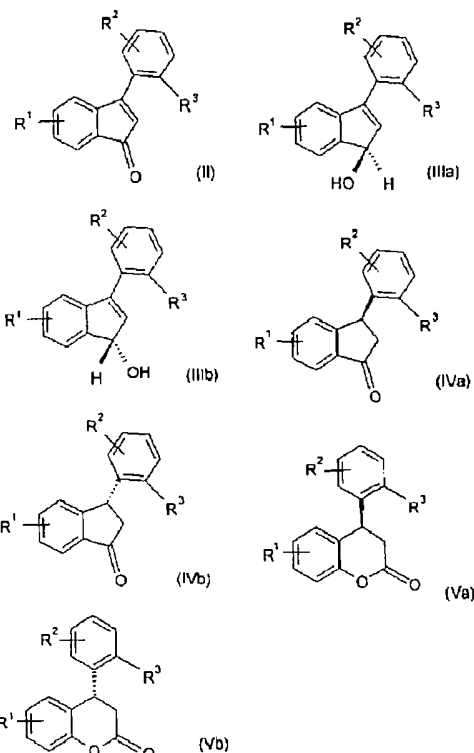
(72) Pôvodca: Andersson Pehr G., Uppsala, SE;
Hedberg Christian, Uppsala, SE;

(74) Zástupca: Žovicová Viera, Mgr., Bratislava, SK;

(54) Názov: Spôsob prípravy tolterodínu a jeho analógov, ako aj intermediátov pripravených v tomto postupe

(57) Anotácia:

Opisuje sa enantioselektívna príprava tolterodínu a jeho analógov a solí, ktorá zahŕňa nasledujúce kroky: a) enantioselektívnu redukciu karbonylovej funkcie v zlúčenine vzorca (II), kde R^1 , R^2 a R^3 sú navzájom nezávislé vodík, metyl, metoxy, hydroxy, hydroxymetyl, karbamoyl, sulfamoyl alebo halogén, za vzniku enantiomérmne obohatenej zlúčeniny vzorca (IIIa) alebo (IIIb), kde R^1 , R^2 a R^3 majú uvedený význam; b) podrobenie zlúčeniny vzorca (IIIa) alebo (IIIb) sigmatropnému prešmyku za vzniku príslušnej enantiomérmne obohatenej zlúčeniny vzorca (IVa) alebo (IVb), kde R^1 , R^2 a R^3 majú vyššie uvedený význam; c) podrobenie zlúčeniny vzorca (IVa) alebo (IVb) Baeyer-Villigerovej oxidácii za vzniku príslušnej enantiomérmne obohatenej zlúčeniny všeobecného vzorca (Va) alebo (Vb), kde R^1 , R^2 a R^3 majú uvedený význam; d) konverziu zlúčeniny vzorca (Va) alebo (Vb) za vzniku príslušnej enantiomérmne obohatenej zlúčeniny tolterodínu alebo jeho analógu, a e) voliteľne konverziu získanej zlúčeniny vo forme bázy na jej soľ, alebo konverzia soľnej formy na voľnú bázu.



SpRPPZ

Postup prípravy tolterodínu a jeho analógov, ako aj intermediátov pripravených v tomto postupe

Oblasť techniky

Predložený vynález sa týka nového postupu prípravy tolterodínu a jeho analógov, ako aj nových intermediátov pripravených v tomto postupe.

Doterajší stav techniky

Tolterodín, teda (R)-N,N-diizopropyl-3-(2-hydroxy-5-metylfenyl)-3-fenyl-propánamín, je užitočný na liečbu inkontinencie moču. Hlavný aktívny metabolit tolterodínu, teda (R)-N,N-diizopropyl-3-(2-hydroxy-5-hydroxymetylfenyl)-3-fenyl-propánamín, významne prispieva k terapeutickému účinku tolterodínu. Tolterodín a jeho analógy vrátane príslušného (S)-enantioméru, ako aj postupy na jeho prípravu sú opísané v US-A-5,382,600. Aktívny metabolit a analógy sú publikované v US-A-5,559,269. (S)-enantiomér a jeho použitie pri liečbe močových a gastrointestinálnych porúch sú opísané vo WO 98/03067.

Jeden z postupov opísaných v US-A-5,382,600 zahŕňa kroky prípravy laktónu 3,4-dihydro-6-metyl-4-fenyl-2H-benzopyran-2-ónu, redukčného otvorenia laktónu za vzniku príslušného alkoholu, reakcie alkoholu s izopropylamínom a rozdelenie vzniknutého racemátu, čím sa izoluje tolterodín.

US-A-5,922,914 uvádza modifikovaný postup na prípravu tolterodínu redukciou vyššie uvedeného laktónu na príslušný alkohol, 3,4-dihydro-6-metyl-4-fenyl-2H-benzopyran-2-ol, redukčnou amináciou tohto alkoholu a rozdelenie vzniknutého racemátu, čím sa izoluje tolterodín.

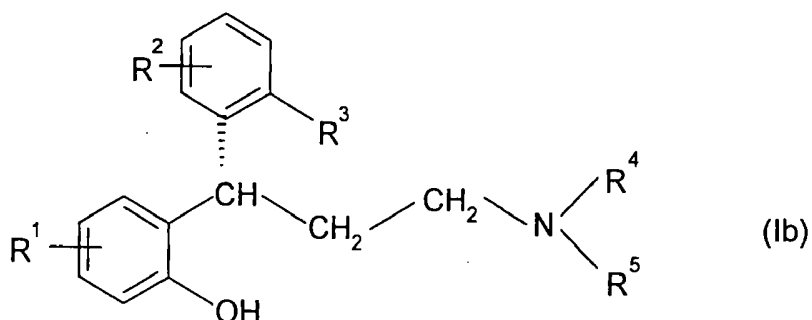
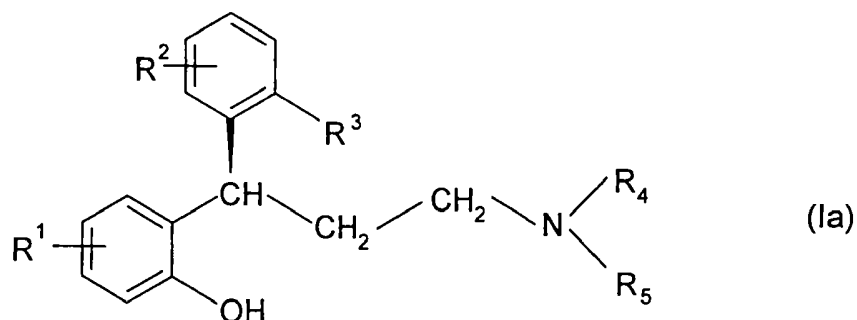
Zatiaľ čo vyššie uvedené metódy podľa doterajšieho stavu techniky vedú k racemátu, ktorý treba deliť, aby sa získal požadovaný tolterodínový enantiomér, Andersson, Pher G. et al., J. Org. Chem. 1998, 63, 8067-8070 publikujú enantioselektívnu syntézu tolterodínu, ktorá odstraňuje nutnosť kroku separácie enantiomérov. Tento spôsob zahŕňa bromidom medi katalyzovanú asymetrickú adíciu 2-metoxi-5-metylfenylmagnézium bromidu na 3-fenylprop-2-enoyloxazolidinón za vzniku (5S)-fenyl-(3R)-(2-benzyloxy-5-metylfenyl)-3-

fenylpropanoyl-2-oxazolidinónu, hydrolýzu oxazolidinónu na príslušnú propánovú kyselinu, reakciu s diizopropylamínom za vzniku amidu a redukciu amidu na tolterodín.

Podstata vynálezu

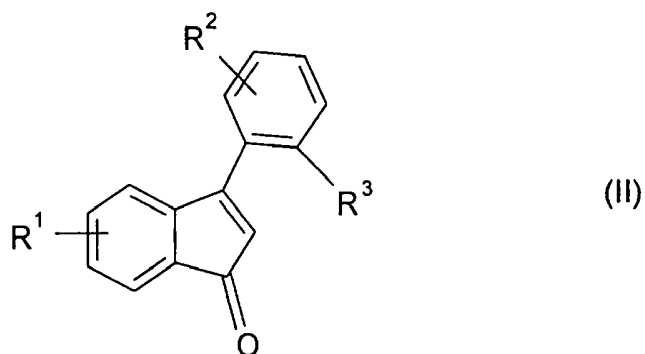
Predložený vynález poskytuje alternatívnu enantioselektívnu syntézu tolterodínu, ktorá sa uskutočňuje ľahšie ako spôsob podľa doterajšieho stavu techniky načrtnutý vyššie, a ktorá dáva konečný produkt vysokej enantiomérskej čistoty. Kľúčovým krokom tejto metódy je príprava vyššie uvedeného laktónu, 3,4-dihydro-6-metyl-4-fenyl-2H-benzopyran-2-ónu (označovaný aj ako 6-metyl-4-fenyl-chroman-2-ón) v enantiomérsne obohatenej forme enantioselektívnymi reakciami.

V rámci prvého aspektu predložený vynález poskytuje postup na enantioselektívnu prípravu zlúčeniny všeobecného vzorca Ia alebo Ib:

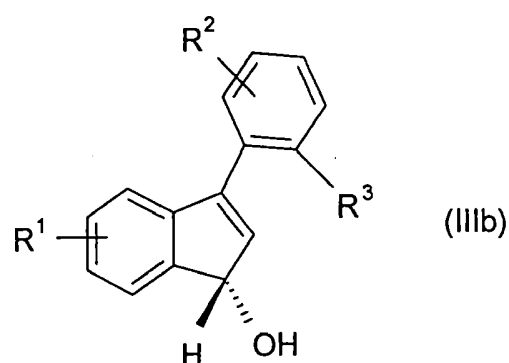
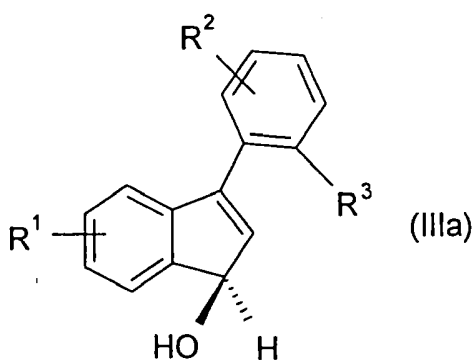


kde R^1 , R^2 a R^3 sú navzájom nezávisle vodík, metyl, metoxy, hydroxy, hydroxymetyl, karbamoyl, sulfamoyl alebo halogén, a R^4 a R^5 sú navzájom nezávisle C_{1-6} -alkyl, alebo jej soli, ktorý postup zahŕňa nasledujúce kroky:

- a) enantioselektívna redukcia karbonylovej funkcie v zlúčenine vzorca II:

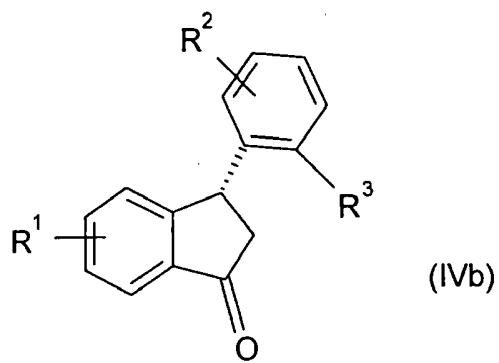
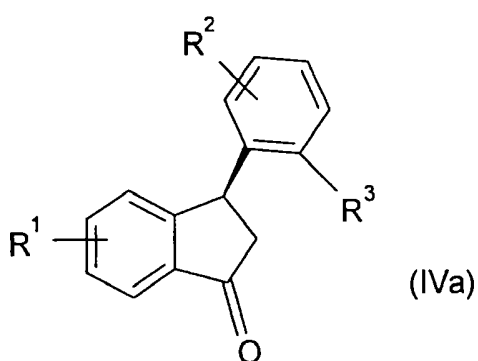


kde R^1 , R^2 a R^3 majú vyššie uvedený význam, za vzniku enantiomérne obohatenej zlúčeniny vzorca IIIa alebo IIIb:



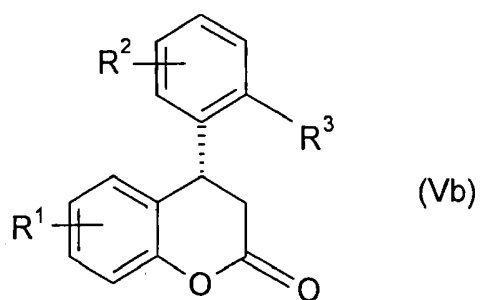
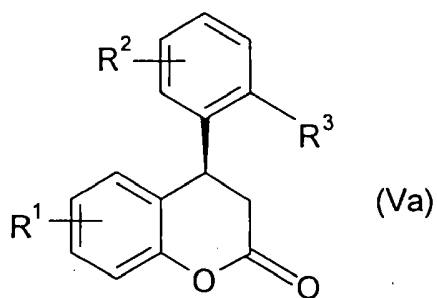
kde R^1 , R^2 a R^3 majú vyššie uvedený význam, alebo jej soli;

- b) podrobenie zlúčeniny vzorca IIIa alebo IIIb sigmatropnému prešmyku za vzniku príslušnej enantiomérne obohatenej zlúčeniny vzorca IVa alebo IVb:



kde R^1 , R^2 a R^3 majú vyššie uvedený význam, alebo jej soli;

- c) podrobenie zlúčeniny vzorca IVa alebo IVb Bayer-Villigerovej oxidácii za vzniku príslušnej enantiomérne obohatenej zlúčeniny všeobecného vzorca Va alebo Vb:

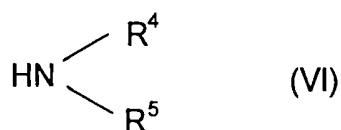


kde R^1 , R^2 a R^3 majú vyššie uvedený význam, alebo jej soli;

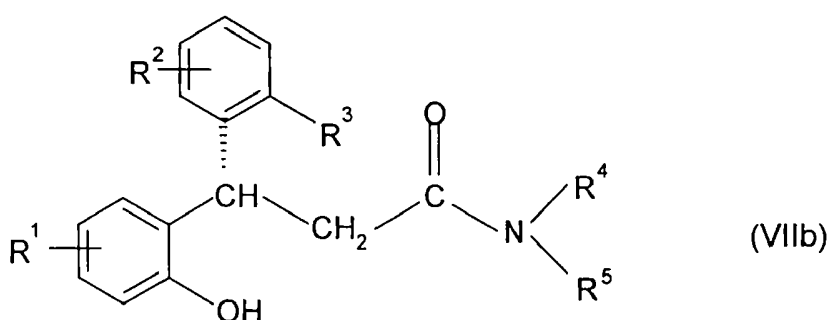
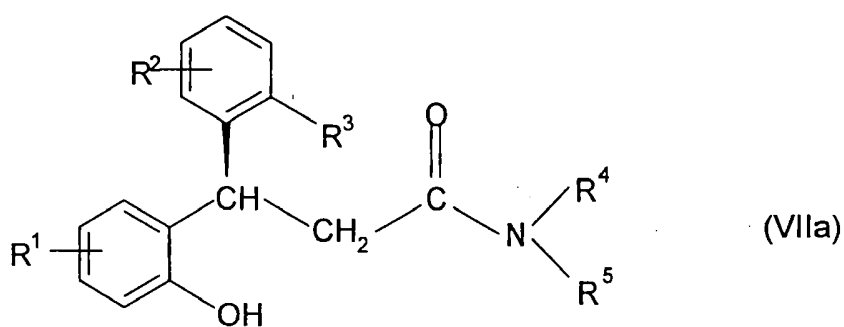
- d) konverzia zlúčeniny vzorca Va alebo Vb za vzniku príslušnej enantiomérne obohatenej zlúčeniny vzorca Ia alebo Ib alebo jej soli; a
- e) voliteľne konverzia zlúčeniny vzorca Ia alebo Ib vo forme bázy na jej soľ, alebo konverzia soľnej formy na voľnú bázu.

V jednom uskutočnení prvého aspektu vynálezu krok d) zahŕňa:

- d1) reakciu zlúčeniny vzorca Va alebo Vb s amínom všeobecného vzorca VI:



kde R^4 a R^5 majú vyššie uvedený význam, za vzniku príslušnej enantiomérne obohatenej zlúčeniny všeobecného vzorca VIIa alebo VIIb:



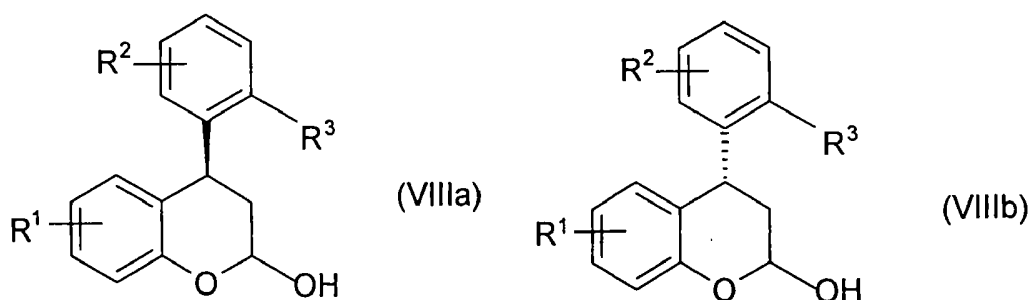
kde R^1 , R^2 , R^3 , R^4 a R^5 majú vyššie uvedený význam; a

d2) redukcii karbonylovej funkcie v zlúčenine vzorca VIIa alebo VIIb za vzniku príslušnej enantiomérsne obohatenej zlúčeniny vzorca Ia alebo Ib.

Kroky d1) a d2) sa voliteľne uskutočnia súbežne v jedinom kroku.

V alternatívnom uskutočnení krok d) zahŕňa:

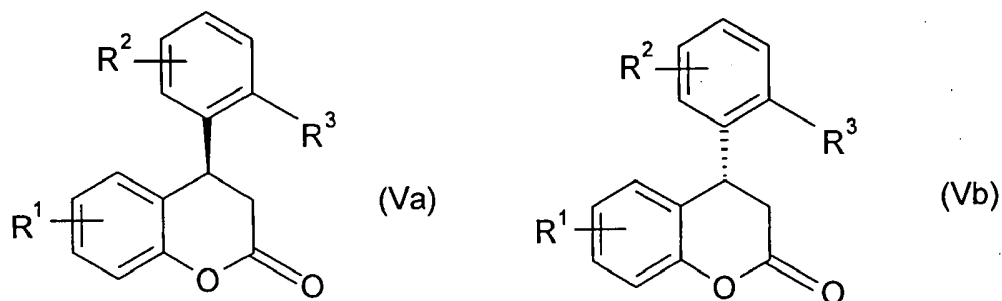
d1') redukcii zlúčeniny vzorca Va alebo Vb za vzniku príslušnej enantiomérsne obohatenej hydroxyzlúčeniny všeobecného vzorca VIIIa alebo VIIIb:



kde R^1 , R^2 a R^3 majú význam podľa nároku 1; a

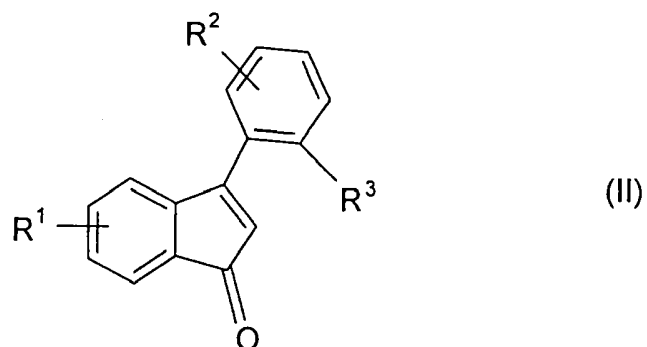
d2') redukčnú amináciu hydroxyzlúčeniny vzorca VIIIa alebo VIIIb s amínom vzorca VI za vzniku príslušnej enantiomérsne obohatenej zlúčeniny vzorca Ia alebo Ib.

V rámci druhého aspektu predložený vynález poskytuje postup na enantioselektívnu prípravu zlúčeniny všeobecného vzorca Va alebo Vb:

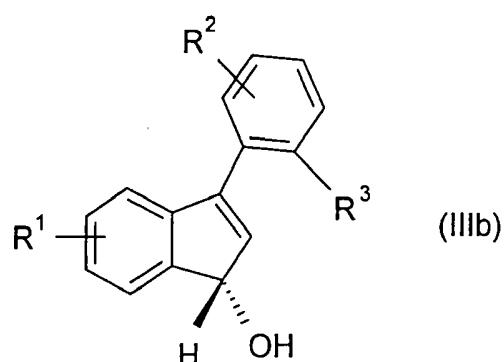
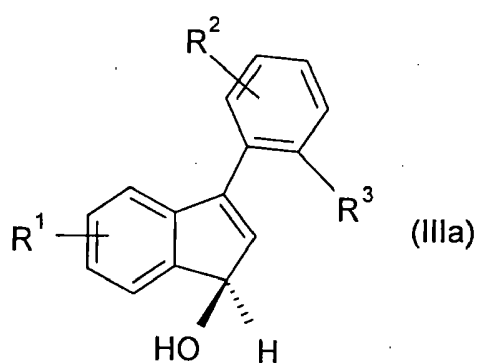


kde R^1 , R^2 a R^3 majú vyššie uvedený význam, alebo jej soli, ktorý zahŕňa nasledujúce kroky:

a) enantioselektívna redukcia karbonylovej funkcie v zlúčenine vzorca II:

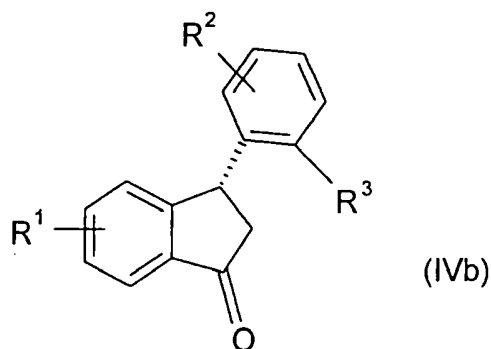
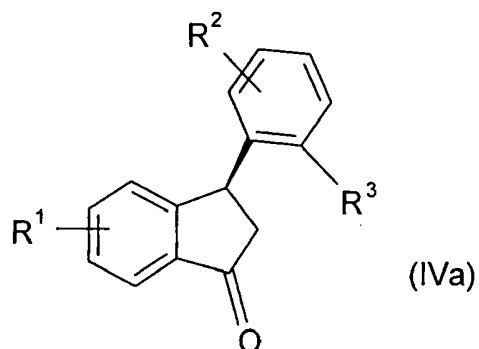


kde R^1 , R^2 a R^3 majú vyššie uvedený význam, alebo jej soli, za vzniku enantiomérne obohatenej zlúčeniny vzorca IIIa alebo IIIb:



kde R^1 , R^2 a R^3 majú vyššie uvedený význam, alebo jej soli;

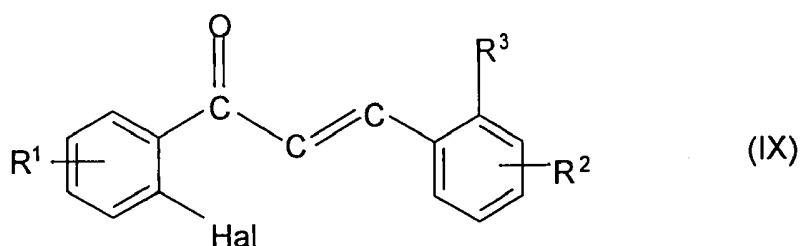
b) podrobenie zlúčeniny vzorca IIIa alebo IIIb sigmatropnému prešmyku za vzniku príslušnej enantiomérne obohatenej zlúčeniny vzorca IVa alebo IVb:



kde R^1 , R^2 a R^3 majú vyššie uvedený význam, alebo jej soli; a

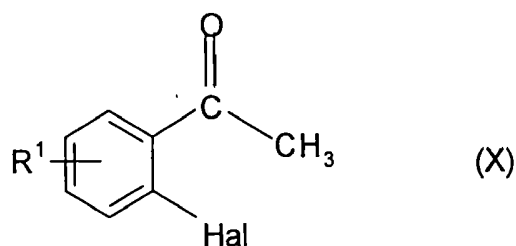
c) podrobenie zlúčeniny vzorca IVa alebo IVb Bayer-Villigerovej oxidácii za vzniku príslušnej enantiomérne obohatenej zlúčeniny všeobecného vzorca Va alebo Vb alebo jej soli.

Zlúčeninu vzorca II možno pripraviť podrobením zlúčeniny všeobecného vzorca IX:

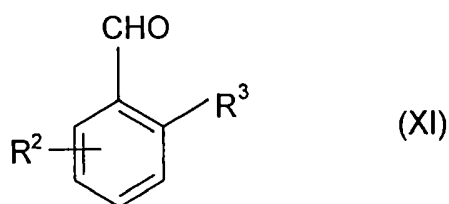


kde R^1 , R^2 a R^3 majú význam podľa nároku 1 a Hal je halogén (s výhodou bróm), alebo jej soli, reakcii redukčného uzavretia kruhu.

Zlúčeninu vzorca IX možno pripraviť reakciou zlúčeniny všeobecného vzorca X:



kde R^1 a Hal majú vyššie uvedený význam, so zlúčeninou všeobecného vzorca XI:



kde R^2 a R^3 majú vyššie uvedený význam.

S výhodou sa pripravujú zlúčeniny vzorca Ia alebo Ib, kde R^1 je metyl alebo hydroxymetyl v polohe 5, R^2 a R^3 sú vodíky a R^4 a R^5 sú oba izo-propyl.

V rámci tretieho aspektu predložený vynález poskytuje nové zlúčeniny vyššie uvedených vzorcov II, IIIa, IIIb, IVa, IVb, Va, Vb a IX s vyššie uvedeným významom a kde R^1 je metyl alebo hydroxymetyl v polohe 5 a R^2 a R^3 sú vodíky, a zlúčeniny vzorcov IX, kde R^1 je hydroxymetyl v polohe 5, R^2 a R^3 sú vodíky a halogén je Br, J alebo F.

Podrobný opis vynálezu

Základnou koncepciou za predloženým vynálezom je enantioselektívna redukcia zlúčeniny vzorca II na zlúčeninu vzorca IIIa alebo IIIb v enantiomérne obohatenej forme, ktorá sa potom prešmykne za vzniku laktónu Va alebo Vb. Príslušné laktónové enantioméry možno potom nechať ďalej reagovať na tolterodín metódami známymi v danej oblasti techniky, napr. ako je opísané vo vyššie uvedených US-A-5,382,600 a US-A-5,922,914.

Enantioselektívnu redukciu zlúčeniny II na zlúčeninu vzorca IIIa alebo IIIb možno uskutočniť v organickom rozpúšťadle radom redukčných činidiel a reakčných podmienok, ktoré sú známe v oblasti enantioselektívnej redukcie karbonylových skupín. Také metódy sú opísané napríklad v práci Houben-Weyl, *Stereoselective Synthesis*, Ed: Günter Helmchen et al., zv. 7, kapitola 2.3, Thieme, Stuttgart-New York 1996. Reakcia sa s výhodou uskutočňuje pri približne 0 °C až približne teplote miestnosti. Príklad tejto metódy zahŕňa použitie chirálneho katalyzátora, napríklad (R)- alebo (S)-MeCBS (3,3-difenyl-1-metyltetrahydro-1H,3H-pyrolo-[1,2-c][1,3,2]oxazaborolu), ktorý je komerčne dostupný, boránového komplexu a bázy. Stereochémiu možno riadiť použitím buď R alebo S enantioméru MeCBS oxazaborolidínového katalyzátora v asymetrickej boránovej redukcii zlúčeniny (II). Redukcia podobného substrátu je opísaná napríklad vo WO 97/17341. Enantioselektivita asymetrických boránových redukcii nie je veľmi citlivá na stereoelektrónové efekty.

Sigmatropný 1,3-prešmyk (hydridový posun) zlúčeniny IIIa alebo IIIb na zlúčeninu vzorca IVa alebo IVb možno uskutočniť pôsobením bázy, napríklad trietylamínu, a paládnateho katalyzátora, napríklad Pd(dppe)Cl₂ (chlorid [1,2-bis(difenylofosfino)etán]paládnatý) v organickom rozpúšťadle (pozrite napríklad vyššie uvedený WO 97/17341). Alternatívne možno reakciu prešmyku uskutočniť pôsobením DABCO (1,4-diazabicyklo[2,2,2]oktánu) a bázy, napríklad trietylamínu, v organickom rozpúšťadle (pozrite nižšie uvedený príklad 1). Získaný indanón IVa alebo IVb je vo všeobecnosti vysoko kryštalickou tuhú látkou, čo umožňuje v prípade potreby zvýšiť enantiomérenú čistotu rekryštalizáciou z vhodného rozpúšťadla (možno napríklad získať enantiomérený nadbytok (s nižšie uvedeným významom) 99 % alebo viac).

Baeyer-Villigerovu oxidáciu zlúčenín IVa a IVb možno uskutočniť radom oxidačných činidiel známych v danej oblasti, napr. peroxidom vodíka alebo peroxykyselinou, napríklad kyselinou 3-chlórperoxybenzoovou, s výhodou za prítomnosti kyselinového katalyzátora, ako je kyselina p-tolylsulfónová (TsOH). Reakcia sa s výhodou uskutočňuje v organickom rozpúšťadle a napr. pri približne 0 °C až približne laboratórnej teplote.

Enantioména čistota alebo enantioméne obohatenie sa zvyčajne vyjadruje ako „enantiométny nadbytok“, nižšie skracovaný ako „ee“, a definuje sa ako $(R-S)/(R+S)$, kde R a S sú množstvá R- a S-enantiomérov. Na účely predloženého vynálezu je enantioména čistota v krokoch enantioselektívneho postupu zvyčajne najmenej približne 50 %, s výhodou najmenej približne 85 %.

Keďže tolterodín je amín, môže tvoriť soli s organickými aj anorganickými kyselinami. Farmaceuticky prijateľné soli môžu byť v závislosti od farmaceutickej formulácie výhodnejšie ako príslušné voľné amíny, pretože dávajú zlúčeniny, ktoré sú vo vode rozpustnejšie a kryštalickejšie. Medzi príklady farmaceuticky prijateľných solí patria soli s kyselinami ako kyselina metánsulfónová, chlorovodíková, bromovodíková, sírová, fosforečná, dusičná, benzoová, citrónová, vínna, fumarová a maleínová.

Príklady uskutočnenia vynálezu

Vynález bude teraz ilustrovaný ďalej na základe nasledujúceho, rozsah vynálezu neobmedzujúceho príkladu.

V príklade:

TLC označuje tenkovrstvovú chromatografiu.

MeCBS označuje 3,3-difenyl-1-metyltetrahydro-1H,3H-pyroló-[1,2-c][1,3,2]-oxazaborol.

DABCO označuje 1,4-diazabicyklo[2,2,2]oktán.

ChiralCel OD-H (ochranná známka) označuje chirálnu stacionárnu fázu pre kvapalinovú chromatografiu pozostávajúcu z celulózo-tris(3,5-dimetylfenyl karbamátu) na silikagélovom substráte (Daicel Chemical Industries, Ltd).

mCPBA označuje kyselinu 3-chlórperoxybenzoovú.

„ee“ označuje enantiomérený nadbytok s vyššie uvedeným významom.

Príklad 1:

1-(2-Bróm-4-metylfenyl)-3-fenylpropenón

Do roztoku 2-bróm-4-metylacetofenónu (7,20 g, 34,0 mmol) a benzaldehydu (3,65 g, 34,0 mmol) v suchom metanole (50 ml) sa pridal čerstvo pripravený metoxid sodný (35,7 mmol) v suchom metanole (30 ml) pri 0 °C. Získaná zmes sa 5 hodín miešala pri 0 °C a cez noc sa teplota nechala vystúpiť na laboratórnu teplotu. Pomaly sa pridalo 10 ml HCl (10 %) a zmes sa odparila takmer dosucha za zníženého tlaku. Zvyšok sa suspendoval v nasýtenom NaHCO₃ (50 ml) a extrahoval sa 3 x 50 ml dietyléteru, premyl sa roztokom chloridu sodného a vysušil sa nad MgSO₄. Vyčistením flash chromatografiou elúciou zmesou dietyléteru a pentánu 5 : 95 sa získalo 10,1 g (95 %) titulnej zlúčeniny. *R_f* 0,66 (dietyléter a pentán 20:80). ¹H NMR δ: 2,25 (s, 3H), 6,96 (d, *J* = 10,2Hz, 1H), 7,15 (d, *J* = 10,2Hz, 1H), 7,05 (dd, *J* = 7,6Hz, 2,6Hz, 1H), 7,24 (m, 3H), 7,34 (m, 2H), 7,40 (m, 3H). ¹³C 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-Metyl-3-fenylinden-1-ón

Do suspenzie bezvodého K₂CO₃ (9,76 g, 70,6 mmol) v suchom DMF (100 ml) sa pridal 1-(2-bróm-4-metylfenyl)-3-fenylpropenón (8,40 g, 28,3 mmol) a zmes sa odvzdušnila suchým argónom v priebehu 15 min. Pridal sa trifenyfosfín (0,73 g, 2,83 mmol) a po ňom PdCl₂ (0,20 g, 1,13 mmol). Zmes sa zahrievala na 80 °C, kým vzorka NMR neindikovala zmiznutie východiskovej látky (5 h). Objem zmesi sa znížil na polovicu za zníženého tlaku a vylial sa do zmesi ľadu a vody (200 ml). Extrakčným spracovaním pomocou CH₂Cl₂ nasledovaným flash chromatografiou elúciou zmesou dietyléteru a pentánu 5 : 95 sa získalo 4,2 g (72 %) titulnej

zlúčeniny. R_f 0,62 (dietyléter a pentán 20:80). IR (film čistej látky, cm^{-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 (rel. intenzita): 220 (100) [M^+], 205 (75), 191 (51), 177 (10), 165 (15).

5-Metyl-3-fenyl-(S)-1H-inden-1-ol

Katalyzátor (R)-MeCBS (0,22 ml, 1 M, 0,22 mmol) sa zmiešal s 5 ml suchého THF a miešal sa 1 h pri laboratórnej teplote. Po ochladení na 0°C sa pridalo 2,5 ml 2 M $\text{BH}_3\text{:Me}_2\text{S}$ (4,99 mmol) v THF. 5-Metyl-3-fenylinden-1-ón (1,00 g, 4,54 mmol) sa pridala ako roztok v toluéne (2 ml) v priebehu 2 h pomocou striekačkového čerpadla. Reakcia sa sledovala pomocou TLC. Po skončení sa pridala metanol (0,6 ml, 17 mmol) pri 0°C a zmes sa odparila dosucha. Flash chromatografiou elúciou zmesou etylacetátu a pentánu 10 : 90 sa získalo 0,96 g (95 %) titulnej zlúčeniny. R_f 0,35 (etyl acetát a pentán 20 : 80) (ChiralCel OD-H) 0,5 ml/min hexán/izopropanol 95/5 (S)-izomér 24,53 min, (R)-izomér 27,22 min, 93 % ee. IR (film čistej látky, cm^{-1}): 3300, 1605, 1446, 949, 813. ^1H NMR δ : 1,40 (s, 1H), 2,40 (s, 3H), 5,27 (d, $J = 8\text{Hz}$, 1H), 6,43 (d $J = 2\text{Hz}$, 1H), 7,18 (d, $J = 8\text{Hz}$, 1H), 7,27 (s, 1H), 7,47 (m, 4H), 7,59 (m, 2H). ^{13}C NMR δ : 21,6, 76,2, 121,6, 123,6, 126,9, 127,6, 128,2, 128,6, 134,1, 134,9, 138,2, 142,1, 143,7, 145,6. MS (EI 70 eV) m/z (rel. intenzita): 220 (100) [M^+], 207 (71), 178 (66), 144 (42), 116 (23).

5-Metyl-3-(S)-fenylindan-1-ón

5-Metyl-3-fenyl-(S)-1H-inden-1-ol (750 mg, 3,41 mmol) a DABCO (190 mg, 1,71 mmol) sa rozpustili v suchom THF a trietylamine 20 : 1 (15 ml) a refluxovali sa 3 h. Reakčná zmes sa odparila dosucha. Flash chromatografiou elúciou zmesou etylacetátu a pentánu 5 : 95 sa získalo 690 mg (92 %) titulnej zlúčeniny. R_f 0,62 (etyl acetát a pentán 20 : 80) (ChiralCel OD-H) 0,5 ml/min hexán/izopropanol 95/5 (S)-izomér 19,12 min, (R)-izomér 22,33 min, 89 % ee. IR (film čistej látky, cm^{-1}): 3027, 2361, 1710, 1605, 1280, 1238, 1040. ^1H NMR δ : 2,39 (s, 3H), 2,69 (dd, $J = 3,0, 19,2\text{Hz}$, 1H), 3,23 (dd, $J = 8,0, 19,2\text{Hz}$, 1H), 4,53 (q, $J = 4\text{Hz}$, 1H), 7,07 (s, 1H),

7,14 (d, $J = 8,4\text{Hz}$, 1H), 7,15 (s, 1H), 7,26 (m, 2H), 7,33 (m, 2H), 7,72 (d, $J = 7,6\text{Hz}$, 1H). ^{13}C NMR δ : 22,1, 44,3, 46,9, 123,2, 126,9, 127,0, 127,6, 128,9, 134,5, 143,8, 146,3, 158,4, 205,5. MS (EI 70 eV) m/z (rel. intenzita): 220 (100) [M^+], 207 (55), 194 (19), 178 (60), 144 (10).

6-Metyl-4-(S)-fenylchroman-2-ón

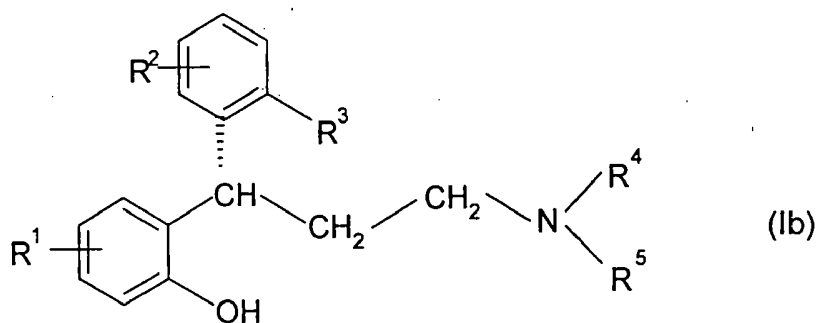
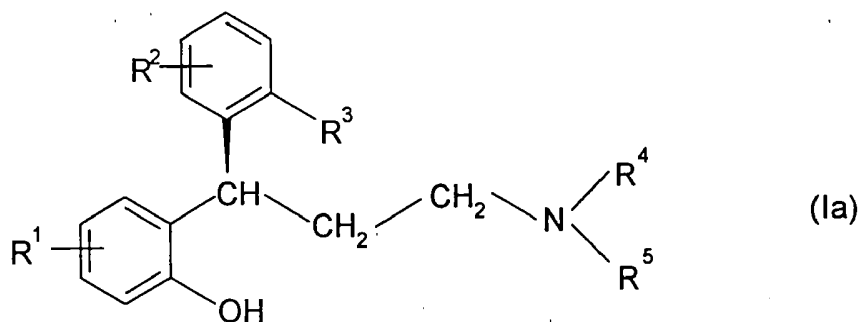
5-Metyl-3-(S)-fenylindan-1-ón (400 mg, 1,8 mmol) a *m*CPBA (98 %, 485 mg, 2,8 mmol) sa suspendovali v suchom CH_2Cl_2 (6 ml) pri 0 °C a pridala sa $\text{TsOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$ (20 mg). Reakčná zmes sa udržiavala pri 4 °C 48 hodín. Zmes sa zriedila 10 ml CH_2Cl_2 a premyla sa 2 x 10 ml nasýteného Na_2SO_3 , nasýteného NaHCO_3 a roztokom chloridu sodného. Flash chromatografiou elúciou zmesou etylacetátu a pentánu 10 : 90 sa získalo 390 mg (90 %) titulnej zlúčeniny. R_f 0,83 (etyl acetát a pentán 20 : 80) (ChiralCel OD-H) 0,5 ml/min hexán/izopropanol 95/5 (S)-izomér 15,18 min, (R)-izomér 17,42 min, 89 % ee. IR (film čistej látky, cm^{-1}): 2900, 2360, 1769, 1495, 1208, 1145. ^1H NMR δ : 2,28 (s, 3H), 3,05 (m, 1H), 4,32 (t, $J = 6,8\text{Hz}$, 1H), 6,98 (s, 1H), 7,04 (d, $J = 8,4\text{Hz}$, 1H), 7,11 (dd, $J = 2,0, 8,4\text{Hz}$, 1H), 7,18 (d, $J = 8,4\text{Hz}$, 1H), 7,19 (s, 1H), 7,33 (m, 3H) ^{13}C NMR δ : 20,7, 37,1, 40,7, 116,8, 125,3, 127,5, 127,6, 128,6, 129,1, 129,3, 134,3, 140,5, 149,6, 167,8. MS (EI 70 eV) m/z (rel. intenzita): 238 (55) [M^+], 220 (57), 195 (100), 181(10), 165 (12), 152 (9).

(R)-N,N-diizopropyl-3-(2-hydroxy-5-metylfenyl)-3-fenylpropánamín (tolterodín)

Tolterodín možno pripraviť zo 6-metyl-4-(S)-fenylchroman-2-ónu získaného vyššie uvedeným spôsobom krokmi zodpovedajúcimi príkladom 3 a 4 vyššie uvedeného US 5,922,914 (ktorého celá publikácia sa týmto zahŕňa odkazom), t.j. (i) redukciou laktónu 6-metyl-4-(S)-fenylchroman-2-ónu diizobutylalumiíniumhydri- dom v toluénovom roztoku pri –20 až –25 °C na príslušnú hydroxyzlúčeninu, 6-metyl-4-(S)-fenylchroman-2-ol; (ii) redukčnou amináciou 6-metyl-4-(S)-fenyl- chroman-2-olu v metanole reakciou s diizopropylamínom a hydrogenáciou paládiom na uhlíku pri 45 – 50 psi a 48 °C a následnou filtráciou (vločky solka) za vzniku titulnej zlúčeniny (tolterodínu) v podstate v enantiomérne čistej forme.

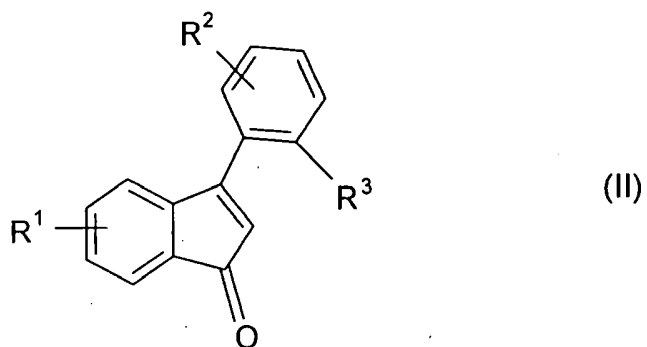
PATENTOVÉ NÁROKY

1. Postup na enantioselektívnu prípravu zlúčeniny všeobecného vzorca Ia alebo Ib:

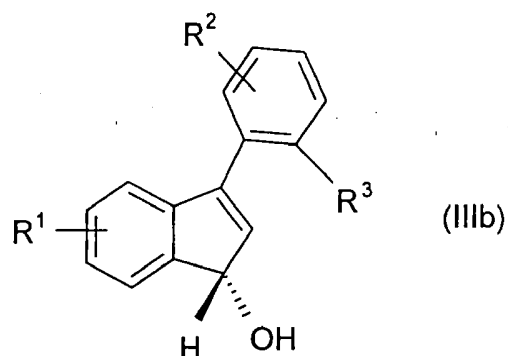
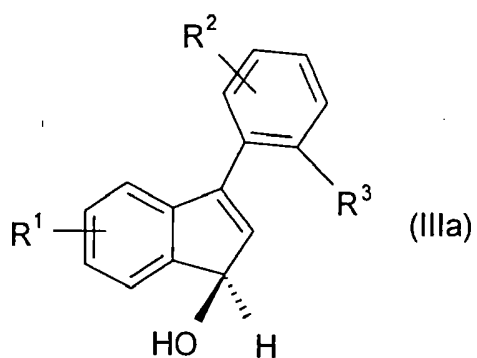


kde R^1 , R^2 a R^3 sú navzájom nezávisle vodík, metyl, metoxy, hydroxy, hydroxymetyl, karbamoyl, sulfamoyl alebo halogén, a R^4 a R^5 sú navzájom nezávisle C_{1-6} -alkyl, alebo jej soli, vyznačujúci sa tým, že zahŕňa nasledujúce kroky:

- a) enantioselektívnu redukciu karbonylovej funkcie v zlúčenine vzorca II:

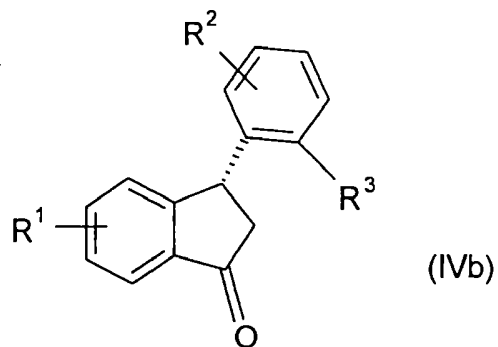
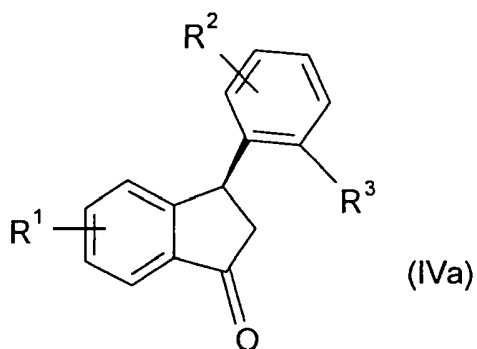


kde R^1 , R^2 a R^3 majú vyššie uvedený význam, za vzniku enantiomérne obohatenej zlúčeniny vzorca IIIa alebo IIIb:



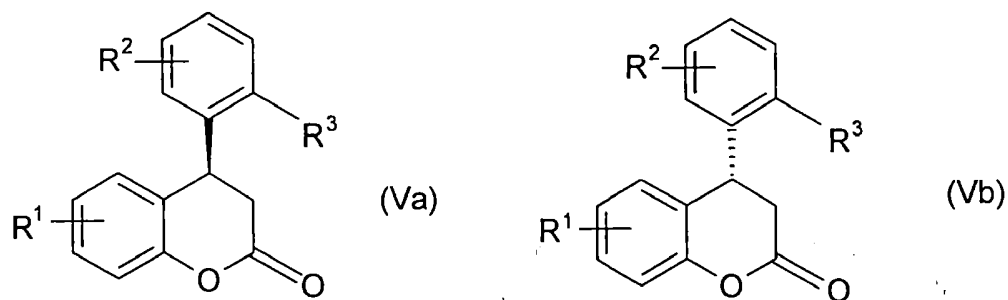
kde R^1 , R^2 a R^3 majú vyššie uvedený význam;

b) podrobenie zlúčeniny vzorca IIIa alebo IIIb sigmatropnému prešmyku za vzniku príslušnej enantiomérne obohatenej zlúčeniny vzorca IVa alebo IVb:



kde R^1 , R^2 a R^3 majú vyššie uvedený význam;

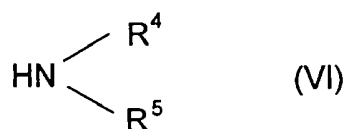
c) podrobenie zlúčeniny vzorca IVa alebo IVb Bayer-Villigerovej oxidácii za vzniku príslušnej enantiomérne obohatenej zlúčeniny všeobecného vzorca Va alebo Vb:



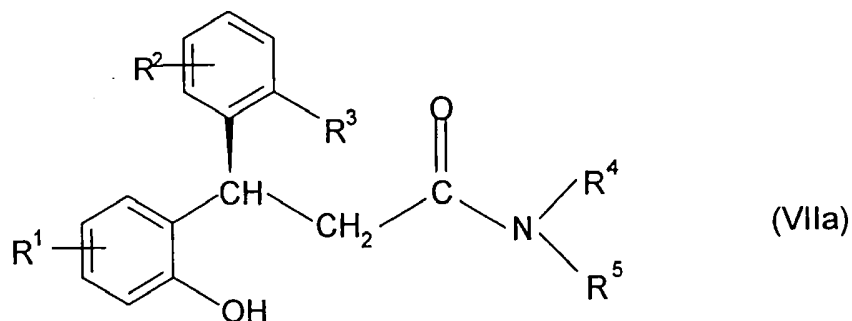
kde R^1 , R^2 a R^3 majú vyššie uvedený význam;

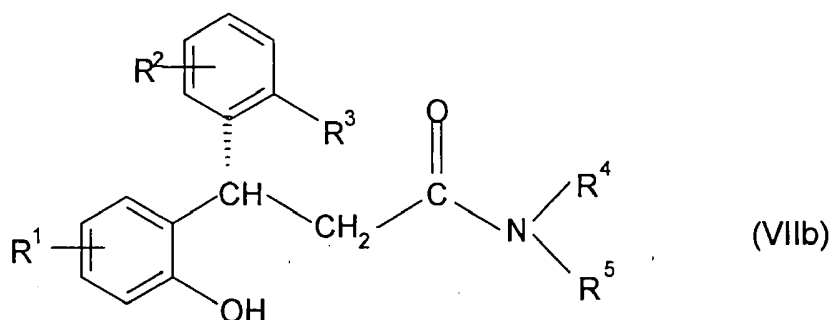
- d) konverzia zlúčeniny vzorca Va alebo Vb za vzniku príslušnej enantiomérne obohatenej zlúčeniny vzorca Ia alebo Ib; a
- e) voliteľne konverzia zlúčeniny vzorca Ia alebo Ib na jej soľ.
2. Postup podľa nároku 1, vyznačujúci sa tým, že krok d) zahŕňa:

- d1) reakciu zlúčeniny vzorca Va alebo Vb s amínom všeobecného vzorca VI:



kde R^4 a R^5 majú význam podľa nároku 1, za vzniku príslušnej enantiomérne obohatenej zlúčeniny všeobecného vzorca VIIa alebo VIIb:



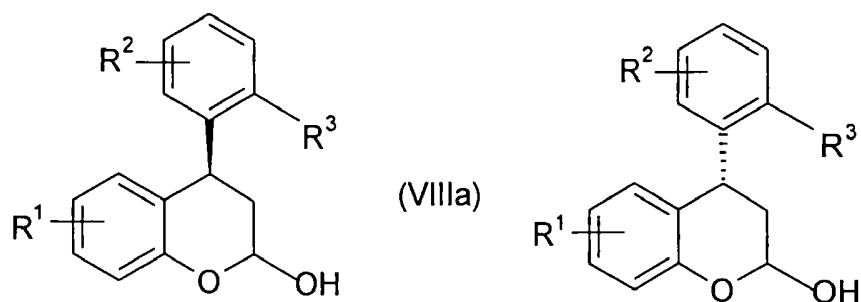


kde R^1 , R^2 , R^3 , R^4 a R^5 majú vyššie uvedený význam; a

d2) redukciu karbonylovej funkcie v zlúčenine vzorca VIIa alebo VIIb za vzniku príslušnej enantiomérne obohatenej zlúčeniny vzorca Ia alebo Ib.

3. Postup podľa nároku 2, vyznačujúci sa tým, že kroky d1) a d2) sa uskutočnia súbežne v jedinom kroku.
4. Postup podľa nároku 1, vyznačujúci sa tým, že krok d) zahŕňa:

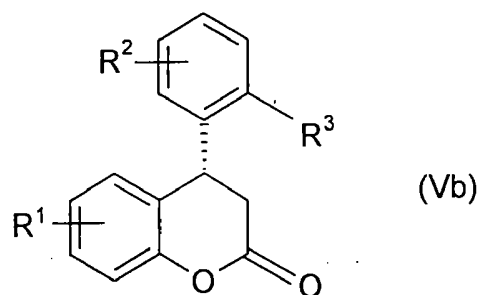
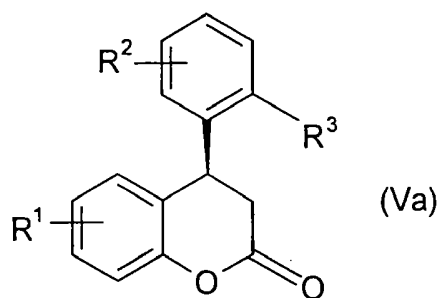
d1') redukciu zlúčeniny vzorca Va alebo Vb za vzniku príslušnej enantiomérne obohatenej hydroxyzlúčeniny všeobecného vzorca VIIIa alebo VIIIb:



kde R^1 , R^2 a R^3 majú význam podľa nároku 1; a

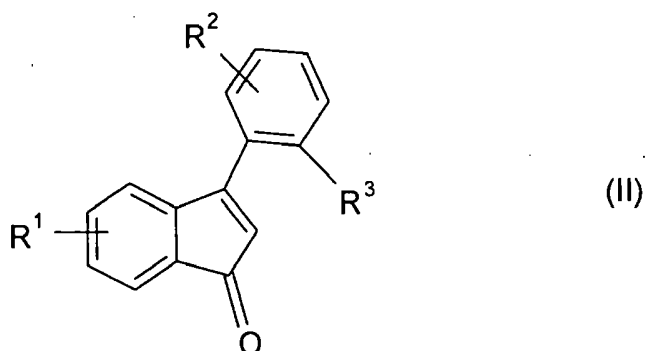
d2') redukčnú amináciu hydroxyzlúčeniny vzorca VIIIa alebo VIIIb s amínom vzorca VI za vzniku príslušnej enantiomérne obohatenej zlúčeniny vzorca Ia alebo Ib.

5. Postup na enantioselektívnu prípravu zlúčeniny všeobecného vzorca Va alebo Vb:

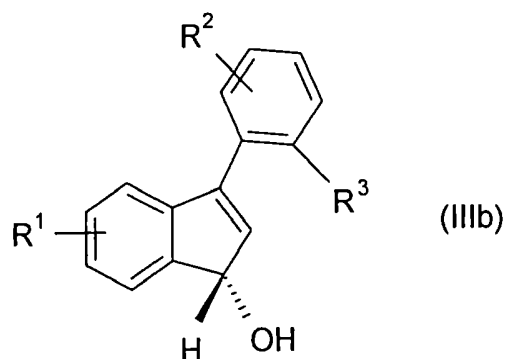
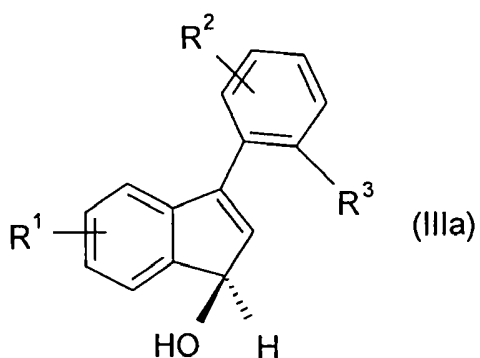


kde R^1 , R^2 a R^3 majú význam podľa nároku 1, alebo jej soli, vyznačujúci sa tým, že zahŕňa nasledujúce kroky:

a) enantioselektívnu redukciu karbonylovej funkcie v zlúčenine vzorca II:

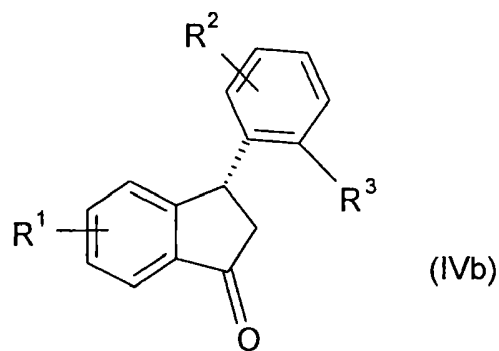
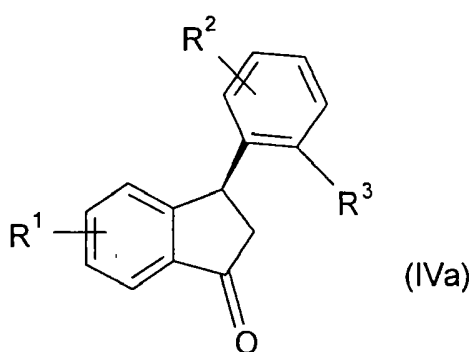


kde R^1 , R^2 a R^3 majú vyššie uvedený význam, alebo jej soli, za vzniku enantiomérne obohatenej zlúčeniny vzorca IIIa alebo IIIb:



kde R^1 , R^2 a R^3 majú vyššie uvedený význam, alebo jej soli;

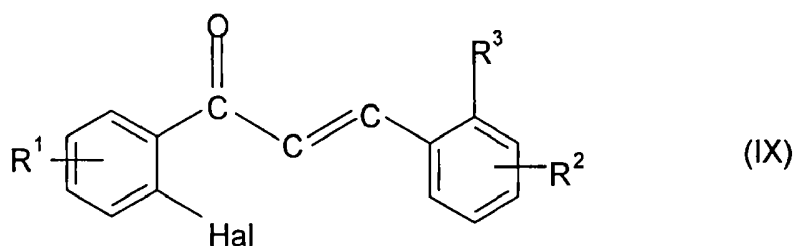
b) podrobenie zlúčeniny vzorca IIIa alebo IIIb sigmatropnému prešmyku za vzniku príslušnej enantiomérne obohatenej zlúčeniny vzorca IVa alebo IVb:



kde R^1 , R^2 a R^3 majú vyššie uvedený význam, alebo jej soli; a

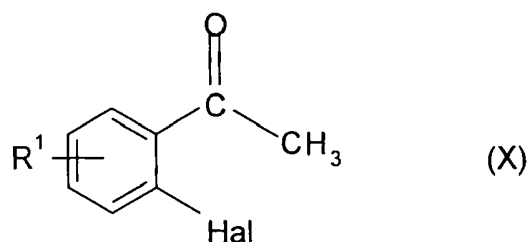
c) podrobenie zlúčeniny vzorca IVa alebo IVb Bayer-Villigerovej oxidácii za vzniku príslušnej enantiomérne obohatenej zlúčeniny všeobecného vzorca Va alebo Vb alebo jej soli.

6. Postup podľa ktoréhokoľvek z nárokov 1 až 5, vyznačujúci sa tým, že ďalej zahŕňa prípravu zlúčeniny vzorca II podrobením zlúčeniny všeobecného vzorca IX:

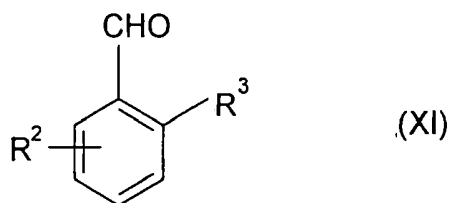


kde R^1 , R^2 a R^3 majú význam podľa nároku 1 a Hal je halogén, alebo jej soli, reakcii redukčného uzavretia kruhu.

7. Postup podľa nároku 6, vyznačujúci sa tým, že ďalej zahŕňa prípravu zlúčeniny vzorca IX reakciou zlúčeniny všeobecného vzorca X:



kde R^1 a Hal majú vyššie uvedený význam, so zlúčeninou všeobecného vzorca XI:



kde R^2 a R^3 majú význam podľa nároku 1.

8. Postup podľa ktoréhokoľvek z nárokov 1 až 7, vyznačujúci sa tým, že R^1 je metyl alebo hydroxymetyl v polohe 5, R^2 a R^3 sú vodíky a R^4 a R^5 sú oba izopropyl.
9. Postup podľa ktoréhokoľvek z nárokov 1 až 4 a 6 až 8, vyznačujúci sa tým, že sa pripraví tolterodín.
10. Zlúčeniny vzorcov II, IIIa, IIIb, IVa, IVb, Va a Vb s významom podľa nárokov 1 až 8 a kde R^1 je metyl alebo hydroxymetyl v polohe 5 a R^2 a R^3 sú vodíky, a zlúčeniny vzorcov IX, kde R^1 je hydroxymetyl v polohe 5, R^2 a R^3 sú vodíky a halogén je Br, J alebo F.