

PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

zveřejněná podle § 31 zákona č. 527/1990 Sb.

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **22.12.2000**

(32) Datum podání prioritní přihlášky: **30.12.1999**

(31) Číslo prioritní přihlášky: **1999/9904850**

(33) Země priority: **SE**

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **13.11.2002**
(Věstník č. 11/2002)

(86) PCT číslo: **PCT/SE00/02662**

(87) PCT číslo zveřejnění: **WO01/049649**

(21) Číslo dokumentu:

2002 - 2255

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl. ⁷:

C 07 C 213/02

C 07 C 215/54

C 07 C 217/62

C 07 C 49/67

C 07 C 49/223

C 07 C 35/32

C 07 D 311/20

//(A 61 P 13/00)

(71) Přihlašovatel:

PHARMACIA AB, Stockholm, SE;

(72) Původce:

Andersson Pehr G., Uppsala, SE;

Hedberg Christian, Uppsala, SE;

(74) Zástupce:

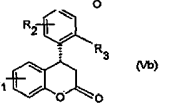
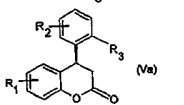
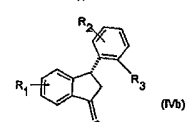
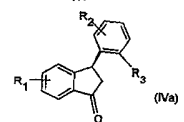
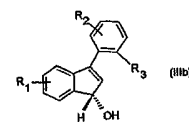
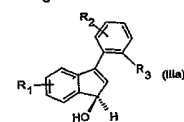
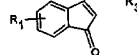
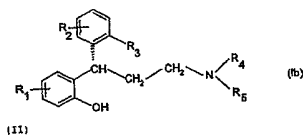
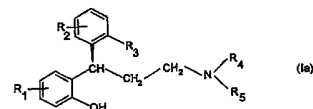
Zelený Pavel JUDr., Hálkova 2, Praha 2, 12000;

(54) Název přihlášky vynálezu:

**Způsob přípravy tolterodinu a jeho analogů a
meziprodukty připravené při tomto způsobu**

(57) Anotace:

Je popsán způsob enantioselektivní přípravy sloučeniny tolterodinu a jeho analogů a solí zahrnující kroky: a) enantioselektivní redukci karbonylové funkce ve sloučenině obecného vzorce II, ve kterém R_1 , R_2 a R_3 jsou nezávislé na sobě atom vodíku, methyl, methoxyskupina, hydroxyskupina, hydroxymethyl, karbamoyl, sulfamoyl nebo atom halogenu, k vytvoření enantiomerně obohacené sloučeniny obecného vzorce IIIa nebo IIIb, b) vystavení sloučeniny obecného vzorce IIIa nebo IIIb sigmatropnímu přesmyku k vytvoření odpovídající enantiomerně obohacené sloučeniny obecného vzorce IVa nebo IVb, c) vystavení sloučeniny obecného vzorce IVa nebo IVb Baeyer-Villigerově oxidaci k vytvoření odpovídající enantiomerně obohacené sloučeniny obecného vzorce Va nebo Vb, d) převedení sloučeniny obecného vzorce Va nebo Vb k vytvoření odpovídající enantiomerně obohacené sloučeniny tolterodinu nebo jeho analogu a e) případně převedení sloučeniny získané ve formě báze na její sůl nebo převedení formy soli na volnou bázi. Dále jsou popsány nové výchozí materiály a meziprodukty používané při tomto způsobu.



Způsob přípravy tolterodinu a jeho analogů a meziprodukty připravené při tomto způsobu

Oblast techniky

Tento vynález se týká nového způsobu přípravy tolterodinu a jeho analogů a nových meziproduktů připravených při tomto způsobu.

Dosavadní stav techniky

Tolterodin, tj. (R)-N,N-diisopropyl-3-(2-hydroxy-5-methylfenyl)-3-fenylpropanamin, je užitečný při léčení močové inkontinence. Hlavní, aktivní metabolit tolterodinu, tj. (R)-N,N-diisopropyl-3-(2-hydroxy-5-hydroxy-methylfenyl)-3-fenylpropanamin, významně přispívá k terapeutickému účinku tolterodinu. Tolterodin a jeho analogy, včetně odpovídajícího (S)-enantiomeru, stejně jako způsoby jeho přípravy, jsou popsány v US-A-5 382 600. Aktivní metabolit a analogy jsou popsány v US-A-5 559 269. (S)-Enantiomer a jeho použití při léčení močových a gastrointestinálních poruch jsou dále popsány ve WO 98/03067.

Jeden ze způsobů popsáný v US-A-5 382 600 zahrnuje kroky přípravy laktonu 3,4-dihydro-6-methyl-4-fenyl-2H-benzopyran-2-onu, redukční otevření laktonu k přípravě odpovídajícího alkoholu, reakci alkoholu s isopropylaminem a rozštěpení vytvořeného racemátu k izolaci tolterodinu.

US-A-5 922 914 popisuje modifikovaný způsob

přípravy tolterodinu redukcí výše uvedeného laktonu na odpovídající alkohol, 3,4-dihydro-6-methyl-4-fenyl-2H-benzopyran-2-ol, redukční aminaci alkoholu a rozštěpení vytvořeného racemátu k izolaci tolterodinu.

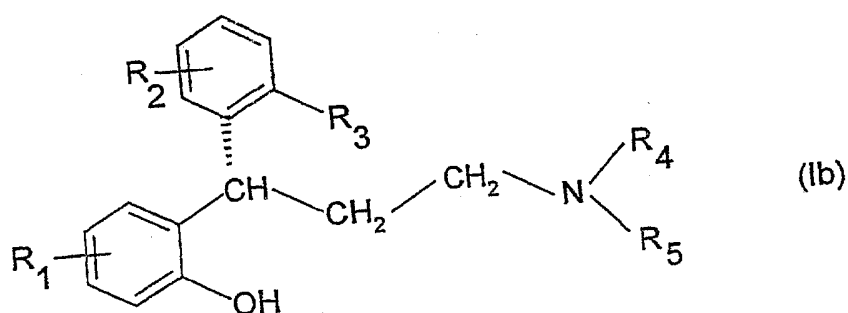
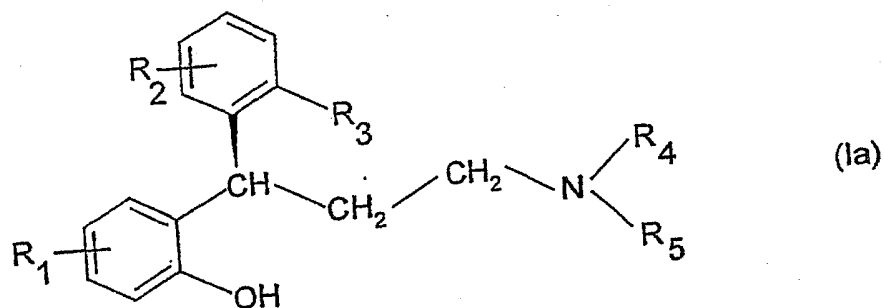
Zatímco tedy způsoby podle dosavadního stavu techniky vedou k tvorbě racemátu, který se musí rozštěpit k získání požadovaného enantiomeru tolterodinu, Andersson, Pher G. a kol., J. Org. Chem., 63, 8067 až 8070 (1998) popisuje enantioselektivní syntézu tolterodinu, která obchází potřebu kroku oddělení enantiomerů. Tento způsob zahrnuje asymetrickou adici 2-methoxy-5-methylfenylmagnesiumbromidu katalyzovanou bromidem mědným na 3-fenylprop-2-enoyloxazolidinon k získání (5S)-fenyl-(3R)-(2-benzyloxy-5-methylfenyl)-3-fenylpropanoyl-2-oxazolidinonu, hydrolýzu oxazolidinonu na odpovídající propanovou kyselinu, reakci s diisopropylaminem k vytvoření amidu a redukcí amidu na tolterodin.

Podstata vynálezu

Předložený vynález poskytuje alternativní enantioselektivní syntézu tolterodinu, která je příhodnější než provádění způsobů podle dosavadního stavu techniky a který poskytuje konečný produkt s vysokou enantiomerní čistotou. Klíčovým krokem přeloženého způsobu je příprava výše uvedeného laktonu, 3,4-dihydro-6-methyl-4-fenyl-2H-benzopyran-2-onu (rovněž označovaného jako 6-methyl-4-fenylchroman-2-on), v enantiomerně obohacené formě enantioselektivními reakcemi.

Podle prvního aspektu předložený vynález tedy

poskytuje způsob enantioselektivní přípravy sloučeniny obecného vzorce (Ia) nebo (Ib):



ve kterých

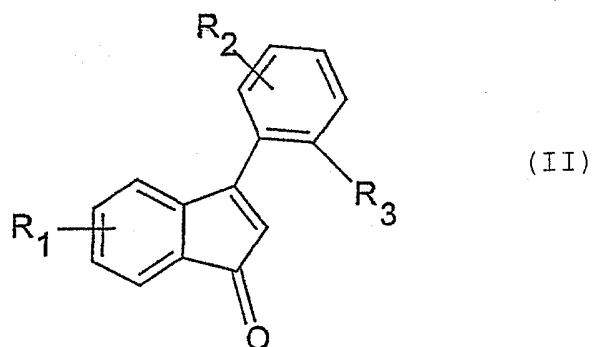
R_1 , R_2 a R_3 jsou nezávisle na sobě atom vodíku, methylová skupina, methoxyskupina, hydroxyskupina, hydroxymethylová skupina, karbamoylová skupina, sulfamoylová skupina nebo atom halogenu, a

R_4 ad R_5 jsou nezávisle na sobě alkylová skupina s 1 až 6 atomy uhlíku

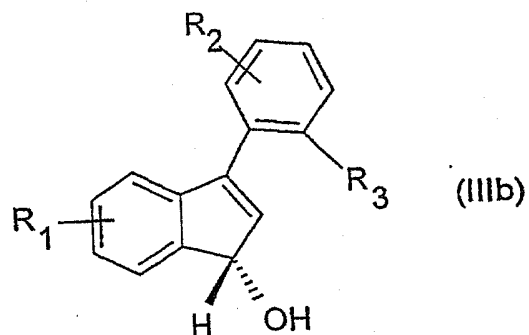
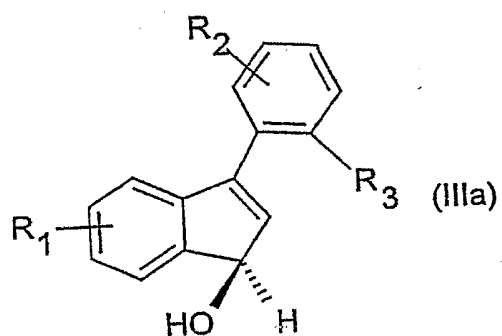
nebo její soli,

kterýžto způsob zahrnuje kroky:

a) enantioselektivní redukce karbonylové funkce ve sloučenině obecného vzorce (II):

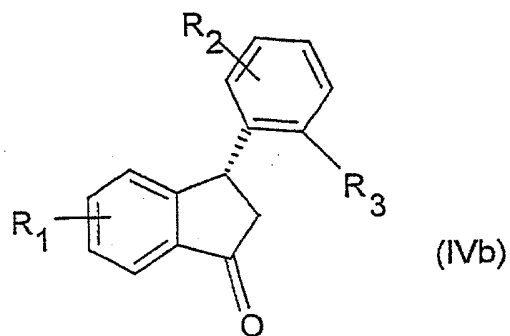
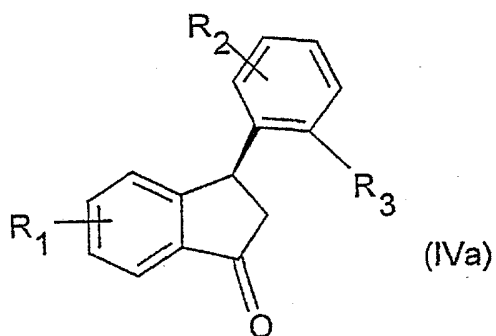


ve kterém R_1 , R_2 a R_3 mají význam definovaný výše,
k vytvoření enantiomerně obohacené sloučeniny obecného
vzorce (IIIa) nebo (IIIb)



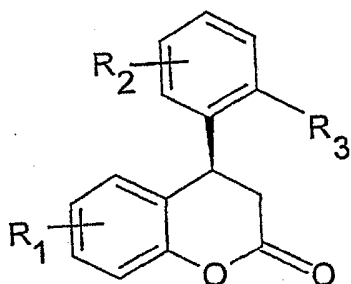
ve kterém R_1 , R_2 a R_3 mají význam definovaný výše, nebo
její soli;

b) vystavení sloučeniny obecného vzorce (IIIa) nebo (IIIb)
sigmatropnímu přesmyku k vytvoření odpovídající
enantiomerně obohacené sloučeniny obecného vzorce (IVa)
nebo (IVb)

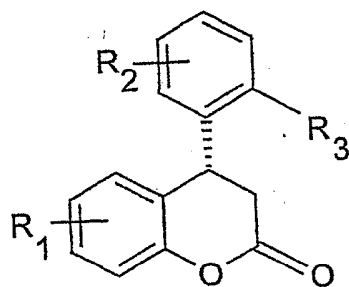


ve kterém R_1 , R_2 a R_3 mají význam definovaný výše, nebo její soli;

c) vystavení sloučeniny obecného vzorce (IVa) nebo (IVb) Baeyer-Villigerově oxidaci k vytvoření odpovídající enantiomerně obohacené sloučeniny obecného vzorce (Va) nebo (Vb)



(Va)



(Vb)

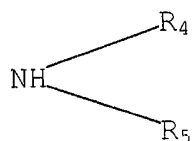
ve kterém R_1 , R_2 a R_3 mají význam definovaný výše, nebo její soli;

d) převedení sloučeniny obecného vzorce (Va) nebo (Vb) k vytvoření odpovídající enantiomerně obohacené sloučeniny obecného vzorce (Ia) nebo (Ib) nebo její soli a

e) případně převedení sloučeniny obecného vzorce (Ia) nebo (Ib) ve formě báze na její sůl nebo převedení formy soli na volnou bázi.

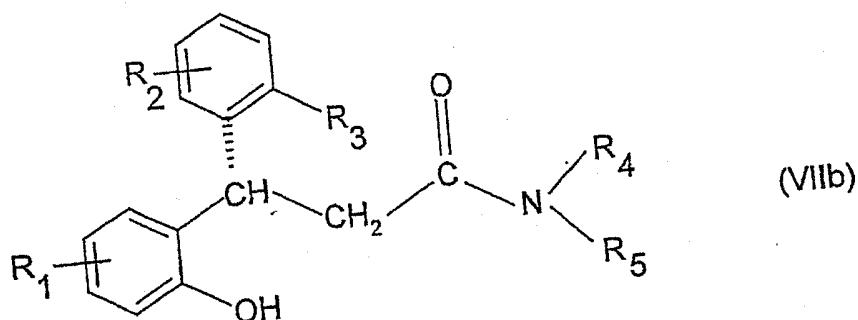
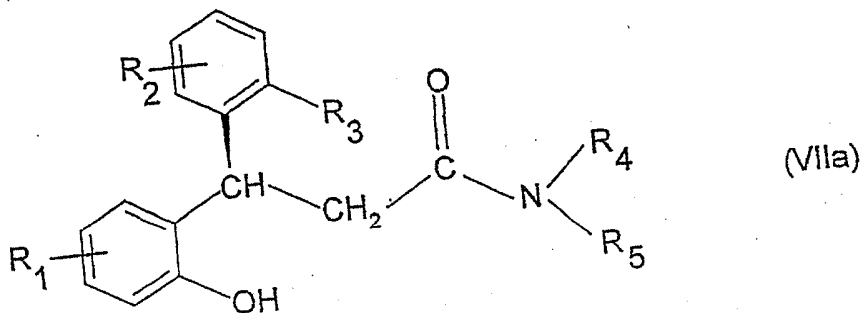
V jednom ztělesnění prvního aspektu tohoto vynálezu krok d) zahrnuje:

d1) reakci sloučeniny obecného vzorce (Va) nebo (Vb) s aminem obecného vzorce (VI)



(VI)

ve kterém R_4 a R_5 mají význam definovaný výše, k vytvoření odpovídající enantiomerně obohacené sloučeniny obecného vzorce (VIIa) nebo (VIIb)



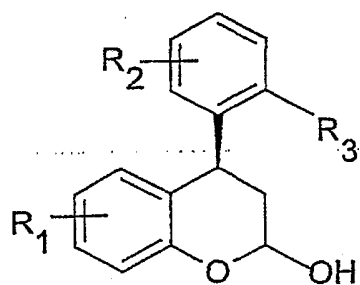
ve kterém R_1 , R_2 , R_3 , R_4 a R_5 mají význam definovaný výše a

d2) redukci karbonylové funkce ve sloučenině obecného vzorce (VIIa) nebo (VIIb) na odpovídající enantiomerně obohacenou sloučeninu obecného vzorce (Ia) nebo (Ib).

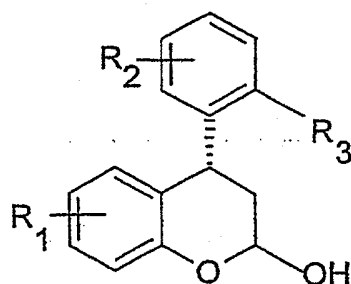
Případně kroky d1) a d2) se provádějí současně v jednom kroku.

V alternativním ztělesnění krok d) zahrnuje:

d1') redukci sloučeniny obecného vzorce (Va) nebo (Vb) k vytvoření odpovídající enantiomerně obohacené hydroxy-sloučeniny obecného vzorce (VIIIa) nebo (VIIIb)



(VIIIa)

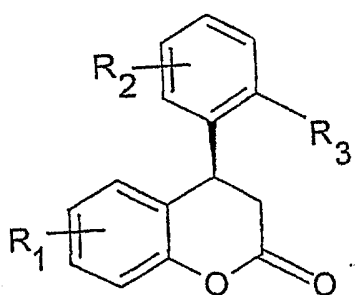


(VIIIb)

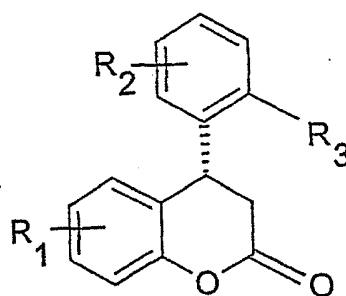
ve kterém R_1 , R_2 a R_3 mají význam definovaný v nároku 1 a

d2') redukční aminaci hydroxysloučeniny obecného vzorce (VIIIa) nebo (VIIIb) aminem obecného vzorce (VI) k vytvoření odpovídající enantiomerně obohacené sloučeniny obecného vzorce (Ia) nebo (Ib).

Ve druhém aspektu poskytuje předložený vynález způsob enantioselektivní přípravy sloučeniny obecného vzorce (Va) nebo (Vb)



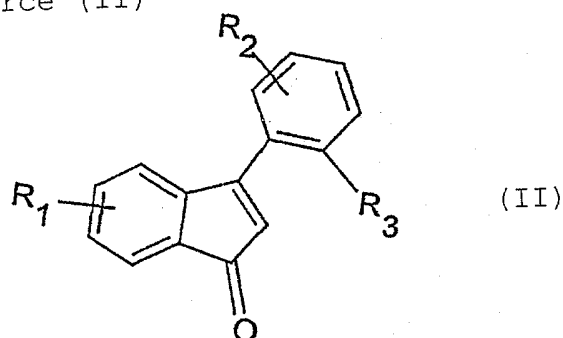
(Va)



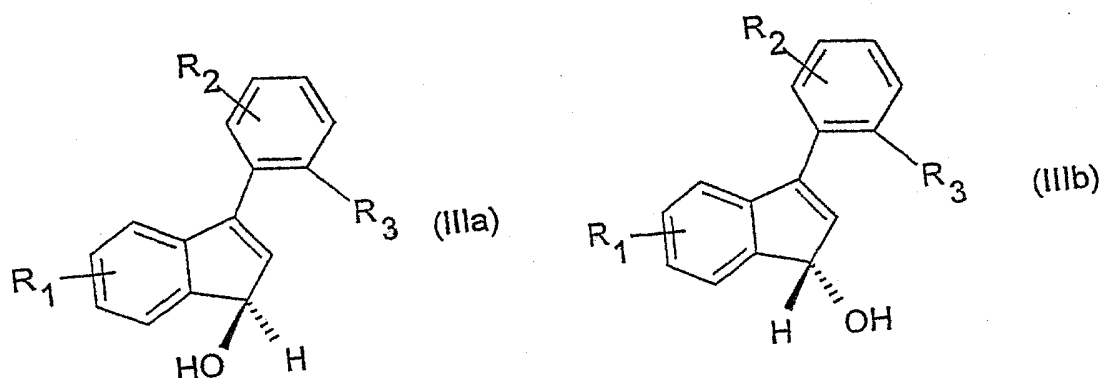
(Vb)

ve kterém R_1 , R_2 a R_3 mají význam definovaný výše, nebo její soli, kterýžto způsob zahrnuje kroky:

a) enantioselektivní redukce karbonylové funkce ve
sloučenině obecného vzorce (II)

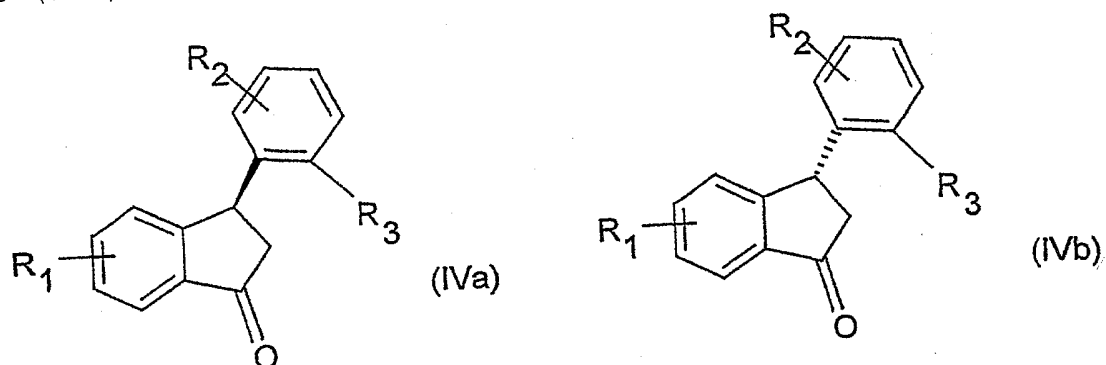


ve kterém R_1 , R_2 a R_3 mají význam definovaný výše, nebo
její soli k vytvoření enantiomerně obohacené sloučeniny
obecného vzorce (IIIa) nebo (IIIb)



ve kterém R_1 , R_2 a R_3 mají význam definovaný výše, nebo
její soli;

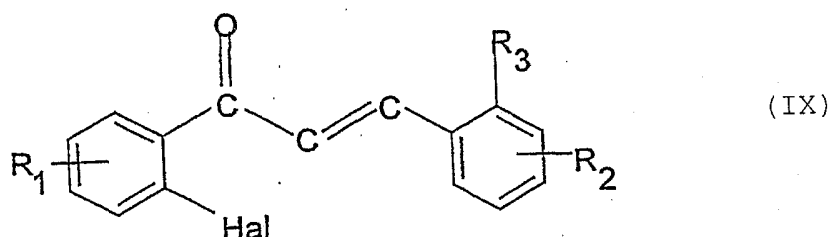
b) vystavení sloučeniny obecného vzorce (IIIa) nebo (IIIb)
sigmatropnímu přesmyku k vytvoření odpovídající
enantiomerně obohacené sloučeniny obecného vzorce (IVa)
nebo (IVb)



ve kterém R_1 , R_2 a R_3 mají význam definovaný výše, nebo její soli a

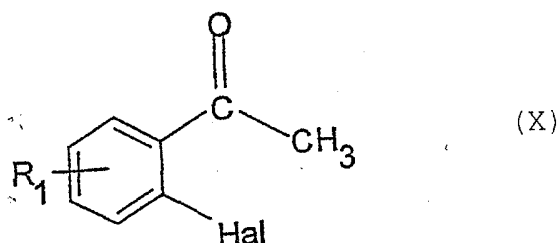
c) vystavení sloučeniny obecného vzorce (IVa) nebo (IVb) Baeyer-Villigerově oxidaci k vytvoření odpovídající enantiomerně obohacené sloučeniny obecného vzorce (Va) nebo (Vb) nebo její soli.

Sloučenina obecného vzorce (II) může být připravena vystavením sloučeniny obecného vzorce (IX)



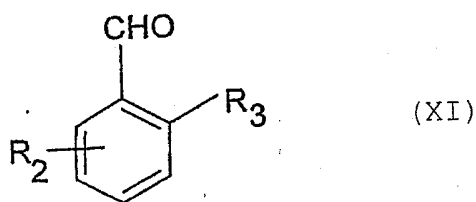
ve kterém R_1 , R_2 a R_3 mají význam definovaný v nároku 1 a Hal je atom halogenu (výhodně bromu), nebo její soli redukční reakci uzavření kruhu.

Sloučenina obecného vzorce (IX) se může připravit reakcí sloučeniny obecného vzorce (X)



ve kterém R_1 a Hal mají význam definovaný výše, se sloučeninou obecného vzorce (XI)

02.09.02



ve kterém R_2 a R_3 mají význam definovaný výše.

Výhodně se připraví sloučeniny obecného vzorce (Ia) nebo (Ib), kde R_1 je methylová skupina nebo hydroxymethylová skupina v poloze 5, R_2 a R_3 jsou atom vodíku a R_4 a R_5 jsou oba isopropyl.

Ve třetím aspektu poskytuje předložený vynález nové sloučeniny výše uvedených vzorců (II), (IIIa), (IIIb), (IVa), (IVb), (Va), (Vb) a (IX) jak jsou definovány výše a kde R_1 je methylová skupina nebo hydroxymethylová skupina v poloze 5, R_2 a R_3 jsou atom vodíku a sloučeniny obecných vzorců (IX), kde R_1 je hydroxymethylová skupina v poloze 5, R_2 a R_3 jsou atom vodíku a atomem halogenu je brom, jod nebo fluor.

Detailní popis vynálezu

Základní koncept v pozadí předloženého vynálezu je enantioselektivní redukce sloučeniny obecného vzorce (II) na sloučeninu obecného vzorce (IIIa) nebo (IIIb) v enantiomerně obohacené formě, která se poté přesmykne k vytvoření laktonu (Va) nebo (Vb). Jednotlivé enantiomery laktonu se poté mohou nechat reagovat dále na tolterodin způsoby známými v oboru jako takovými, např. jak je popsáno ve výše uvedených US-A-5 382 600 a US-A-5 922 914.

Enantioselektivní redukce sloučeniny obecného vzorce (II) na sloučeninu obecného vzorce (IIIa) nebo (IIIb) se může provádět v organickém rozpouštědle s různými redukčními činidly a za reakčních podmínek, které jsou známy v oboru jako takové pro enantioselektivní redukci karbonylových skupin. Takové způsoby jsou popsány například v Houben-Weyl, Stereoselective Synthesis, red.: Günter Helinchen a kol., díl 7, kap. 2,3, Thime, Stuttgart-New York, 1996. Výhodně se reakce provádí při teplotě asi od 0 °C do zhruba teploty místnosti. Příkladný způsob zahrnuje použití chirálního katalyzátoru, jako je (R)- nebo (S)-MeCBS (3,3-difenyl-1-methyltetrahydro-1H,3H-pyrrolo[1,2-c][1,3,2]oxazaborol) který je komerčně dostupný, komplexu boru a báze. Stereochemie se může zaměřit použitím buď R nebo S enantiomeru MeCBS oxazaborolidinového katalyzátoru v asymetrické redukci sloučeniny obecného vzorce (II) boranem. Redukce podobného substrátu je popsána například ve WO 97/17341. Enantioselektivita asymetrických redukcí boranem není velmi citlivá vůči stereoelektronickým účinkům.

Sigmatropní 1,3-přesmyk (hydridový posun) sloučeniny obecného vzorce (IIIa) nebo (IIIb) na sloučeninu obecného vzorce (IVa) nebo (IVb) se může provádět zpracováním s bází, jako je triethylamin, a palladiovým katalyzátorem, jako je Pd(dppe)Cl₂ (chlorid [1,2-bis(difenylylfosfino)ethan]palladnatý) v organickém rozpouštědle (viz např. výše uvedený WO 97/17341). Alternativně se přesmyková reakce může provádět zpracováním s DABCO (1,4-diazabicyklo[2.2.2]oktan) a bází, jako je triethylamin, v organickém rozpouštědle (viz příklad 1 uvedený dále). Získaný idanon (IVa) nebo (IVb) je obecně vysoce

krystalická tuhá látka, což umožňuje zvýšit enantiomerní čistotu, pokud je to žádoucí, rekrystalizací z vhodného rozpouštědla (například se může získat enantiomerní přebytek (jak je definován dále) 99 % nebo více).

Baeyer-Villigerova oxidace sloučenin obecného vzorce (IVa) a (IVb) se může provádět různými oxidačními činidly jak je v oboru dobře známo, např. peroxidem vodíku nebo peroxykyselinou, jako je 3-chlorperoxybenzoová kyselina, výhodně z přítomnosti kyselého katalyzátoru, jako je kyselina p-tolylsulfonová (TsOH). Reakce se výhodně provádí v organickém rozpouštědle a při teplotě např. od okolo 0 °C do okolo teploty místnosti.

Enantiomerní čistota neboli enantiomerní obohacení se obvykle vyjadřuje jako "enantiomerní přebytek", dále uváděný zkratkou "ee" a definovaný jako $(R-S)/(R+S)$, kde R a S jsou množství R- resp. S-enantiomerů. Pro účely předloženého vynálezu je enantiomerní čistota v enantioselektivních krocích způsobu obvykle alespoň okolo 50 %, výhodně alespoň okolo 85 %.

Jelikož tolterodin je aminem, může tvořit soli jak s organickými, tak s anorganickými kyselinami. Farmaceuticky přijatelné soli mohou, v závislosti na farmaceutickém prostředku, být výhodnější než odpovídající volné aminy, protože tvoří sloučeniny, které jsou více rozpustné ve vodě a krystaličtější. Příkladné farmaceuticky přijatelné soli zahrnují soli s kyselinami, jako je kyselina methansulfonová, kyselina chlorovodíková, kyselina bromovodíková, kyselina sírová, kyselina fosforečná, kyselina dusičná, kyselina benzoová, kyselina

02.09.02

citrónová, kyselina vinná, kyselina fumarová a kyselina maleinová.

Vynález bude dále ilustrován následujícím příkladem, který jej nijak neomezuje.

V příkladu:

TLC označuje chromatografii na tenké vrstvě.

MeCBS označuje 3,3-difenyl-1-methyltetrahydro-1H,3H-pyrrolo[1.2-c][1.3.2]oxazaborol.

DABCO označuje 1,4-diazabicyklo[2.2.2]oktan.

ChiralCel OD-H (ochranná známka) označuje chirální stacionární fázi pro kaplinovou chromatografii sestávající z tris(3,5-dimethylfenyl-karbamátu) celulózy na silikagelovém substrátu (Daicel Chemical Industries, Ltd).

mCPBA označuje kyselinu 3-chlorperoxybenzoovou.

"ee" označuje enantiomerní přebytek, jak je definováno výše.

Příklad provedení vynálezu

Příklad 1

1-(2-Brom-4-methylfenyl)-3-fenylpropenon

K roztoku 2-brom-4-methylacetofenonu (7,20 g,

34,0 mmol) a benzaldehydu (3,65 g, 34,0 mmol) v suchém methanolu (50 ml) se přidá čerstvě připravený methoxid sodný (35,7 mmol) v suchém methanolu (30 ml) při teplotě 0 °C. Výsledná směs se míchá při teplotě 0 °C 5 hodin a teplota přes noc vzroste na teplotu místnosti. Pomalu se přidá 10 ml kyseliny chlorovodíkové (10%) a směs se za sníženého tlaku odpaří téměř do sucha. Odparek se suspenduje v nasyceném roztoku hydrogenuhličitanu sodného (50 ml) a extrahuje se 3 x 50 ml diethyletheru, promyje se roztokem chloridu sodného a vysuší síranem hořečnatým. Vyčištěním bleskovou chromatografií, přičemž se eluuje směsí diethylether:pentan 5:95, poskytne 10,1 g (95 %) sloučeniny pojmenované v záhlaví.

R_f 0,66 (diethylether:pentan 20:80).

¹H NMR δ: 2,25 (s, 3H), 6,96 (d, J = 10,2 Hz, 1H), 7,15 (d, J = 10,2 Hz, 1H), 7,05 (dd, J = 7,6 Hz, 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-Methyl-3-fenylinden-1-on

K suspensi bezvodého uhličitanu draselného (9,76 g, 70,6 mmol) v suchém DMF (100 ml) se přidá 1-(2-brom-4-methylfenyl)-3-fenylpropenon (8,40 g, 28,3 mmol) a směs se zbavuje vzduchu pomocí suchého argon 15 minut. Přidá se trifenylofosfin (0,73 g, 2,83 mmol) následovaný PdCl₂ (0,20 g, 1,13 mmol). Směs se zahřívá na teplotu 80 °C až vzorek při NMR ukazuje vymizení výchozího materiálu (5 hodin). Směs se odpaří na polovinu objemu za sníženého tlaku a vlije se do směsi led:voda (200 ml). Extrakční vypracování pomocí CH₂Cl₂ následované bleskovou chromatografií, přičemž

02.09.02

se eluuje směsí diethylether:pentan 5:95, poskytne 4,2 g (72 %) sloučeniny pojmenované v záhlaví.

R_f 0,62 (diethylether:pentan 20:80).

IR (přesné, cm^{-1}): 1704, 1606, 1355, 1101, 815, 743.

^1H NMR δ : 2,40 (s, 3H), 5,99 (s, 1H), 7,11 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 7,18 (s, 1H), 7,43 (d, $J = 7,6$ 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-Methyl-3-fenyl-(S)-1H-inden-1-ol

Katalyzátor (R)-MeCBS (0,22 ml, 1M, 0,22 mmol) se smísí s 5 ml suchého THF a míchá se 1 hodinu při teplotě místnosti. Po ochlazení na teplotu 0 °C, se přidá 2,5 ml 2M $\text{BH}_3:\text{Me}_2\text{S}$ (4,99 mmol) v THF. Jako roztok v toluenu (2 ml) se během 2 hodin stříkačkovou pumpou přidá 5-methyl-3-fenylinden-1-on (1,00 g, 4,54 mmol). Tato reakční směs se sleduje pomocí TLC. Poté, co je reakce úplná, se přidá methanol (0,6 ml, 17 mmol) při teplotě 0 °C a směs se odpaří do sucha. Blesková chromatografie, přičemž se eluuje směsí ethyl-acetát:pentan 10:90, poskytne 0,96 g (95 %) sloučeniny pojmenované v záhlaví.

R_f 0,35 (ethyl-acetát:pentan 20:80) (ChiralCel OD-H) 0,5 ml/min směsí hexan/isopropanol: 95/5 (S)-isomer 24,53 min, (R)-isomer 27,22 min, 93 % ee.

IR (přesné, cm^{-1}): 3300, 1605, 1446, 949, 813.

02.09.02

^1H NMR δ : 1,40 (s, 1H), 2,40 (s, 3H), 5,27 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 6,43 (d, $J = 2$ Hz, 1H), 7,18 (d, $J = 8$ 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-Methyl-3-(S)-fenylindan-1-on

5-Methyl-3-fenyl-(S)-1H-inden-1-ol (750 mg, 3,41 mmol) a DABCO (190 mg, 1,71 mmol) se rozpustí v suché směsi THF:triethylamin 20:1 (15 ml) a 3 hodiny se zahřívají na teplotu zpětného toku. Reakční směs se odpaří do sucha. Blesková chromatografie, přičemž se eluuje směsí ethyl-acetát:pentan 5:95, poskytne 690 mg (92 %) sloučeniny pojmenované v záhlaví.

R_f 0,62 (ethyl-acetát:pentan 20:80) (ChiralCel OD-H) 0,5 ml/min směsi hexan/isopropanol : 95/5 (S)-isomer 19,12 min, (R)-isomer 22,33 min, 89 % ee.

IR (přesné, cm^{-1}): 3027, 2361, 1710, 1605, 1280, 1238, 1040.

^1H NMR δ : 2,39 (s, 3H), 2,69 (dd, $J = 3,0, 19,2$ Hz, 1H), 3,23 (dd, $J = 8,0, 19,2$ Hz, 1H), 4,53 (q, $J = 4$ Hz, 1H), 7,07 (s, 1H), 7,14 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,15 (s, 1H), 7,26 (m, 2H), 7,33 (m, 2H), 7,72 (d, $J = 7,6$ 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).

02.09.02

6-Methyl-4-(S)-fenylchroman-2-on

5-Methyl-3-(S)-fenylindan-1-on (400 mg, 1,8 mmol) a mCPBA (98%, 485 mg, 2,8 mmol) se suspendují v suchém dichlormethanu (6 ml) při teplotě 0 °C, následuje směs TsOH:H₂O (20 mg). Reakce se udržuje při teplotě 4 °C 48 hodin. Tato směs se naředí 10 ml dichlormethanu a promyje se 2 x 10 ml nasyceného roztoku siřičitanu sodného, nasyceného roztoku hydrogenuhličitanu sodného a roztoku chloridu sodného. Blesková chromatografie, přičemž se eluuje směsí ethyl-acetát:pentan 10:90, poskytne 390 mg (90 %) sloučeniny pojmenované v záhlaví.

R_f 0,83 (ethyl-acetát:pentan 20:80) (ChiralCel OD-H) 0,5 25 ml/min směsi hexan/isopropanol 95/5 (S)-isomer 15,18 min, (R)-isomer 17,42 min, 89 % ee.

IR (přesné, 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 Hz, 1H), 6,98 (s, 1H), 7,04 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,11 (dd, J = 2,0, 8,4 Hz, 1H), 7,18 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,19 (s, 1H), 7,33 (m, 3H).

¹³C 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-Diisopropyl-3-(2-hydroxy-5-methylfenyl)-3-fenylpropanamin (tolterodin)

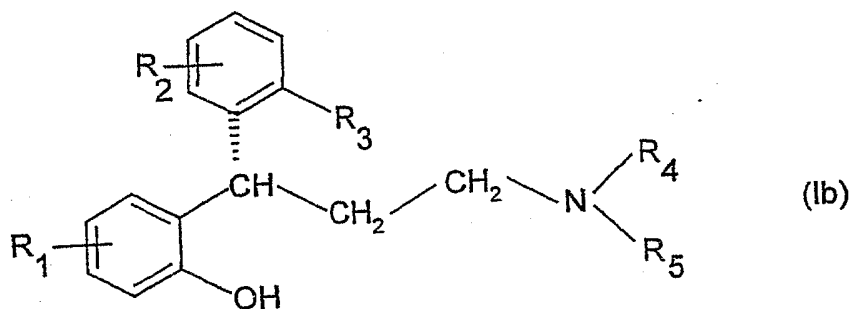
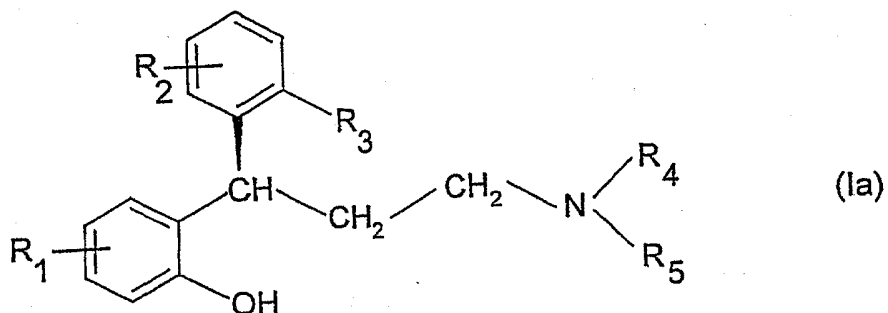
Tolterodin se může připravit z 6-methyl-4-(S)-fenylchroman-2-onu jak se získá podle popisu uvedeného výše kroky způsobu odpovídajícími příkladům 3 a 4 výše

02.09.02

uvedeného dokumentu US 5 922 914 (jehož plný popis je zde zahrnut formou odkazu), tj. (i) redukcí laktonu 6-methyl-4-(S)-fenylchroman-2-onu pomocí diisobutylaluminiumhydridu v toluenovém roztoku při teplotě -20 až -25 °C na odpovídající hydroxysloučeninu, 6-methyl-4-(S)-fenylchroman-2-ol; (ii) redukční aminací 6-methyl-4-(S)-fenylchroman-2-olu v methanolu reakcí s diisopropylaminem a hydrogenací palladiem na uhlí při tlaku 310 až 345 kPa a teplotě 48 °C a následnou filtrací (solka floc) k získání sloučeniny pojmenované v záhlaví (tolterodinu) v podstatě enantiomerně čisté formě.

PATENTOVÉ NÁROKY

1. Způsob enantioselektivní přípravy sloučeniny obecného vzorce (Ia) nebo (Ib):



ve kterých

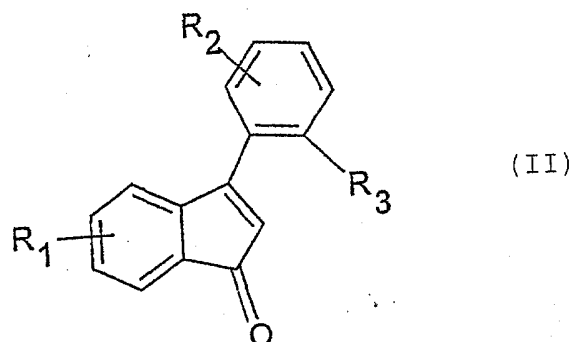
R_1 , R_2 a R_3 jsou nezávisle na sobě atom vodíku, methylová skupina, methoxyskupina, hydroxyskupina, hydroxymethylová skupina, karbamoylová skupina, sulfamoylová skupina nebo atom halogenu, a

R_4 a R_5 jsou nezávisle na sobě alkylová skupina s 1 až 6 atomy uhlíku,

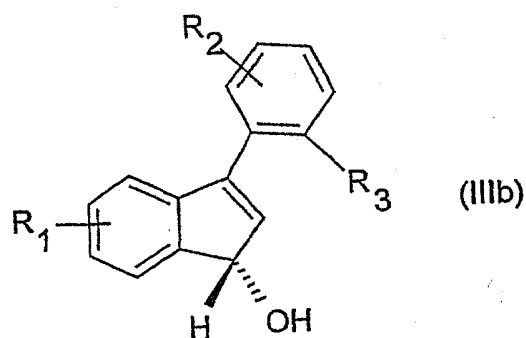
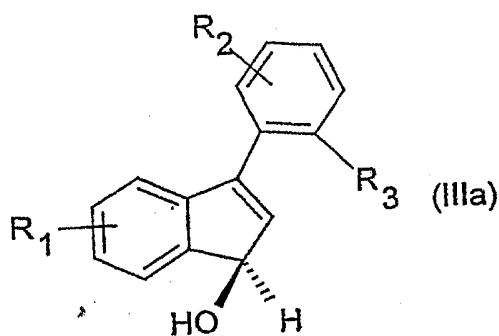
nebo její soli,

v y z n a č u j í c í s e t í m, že zahrnuje kroky:

a) enantioselektivní redukce karbonylové funkce ve
sloučenině obecného vzorce (II):

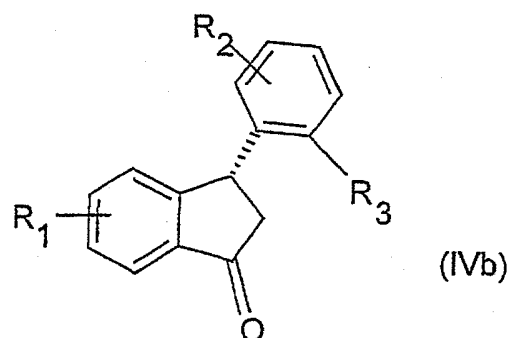
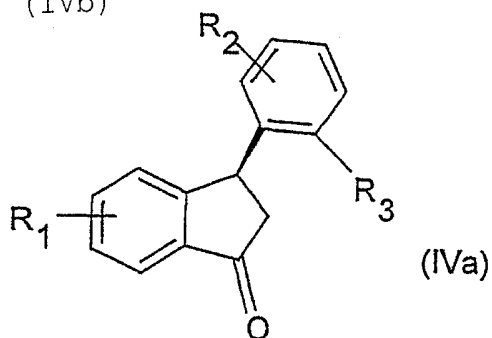


ve kterém R_1 , R_2 a R_3 mají význam definovaný výše,
k vytvoření enantiomerně obohacené sloučeniny obecného
vzorce (IIIa) nebo (IIIb)



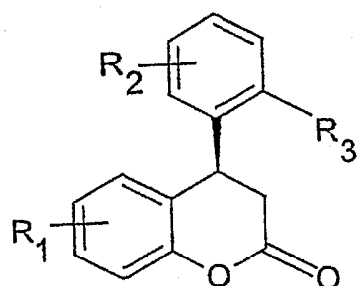
ve kterém R_1 , R_2 a R_3 mají význam definovaný výše;

b) vystavení sloučeniny obecného vzorce (IIIa) nebo (IIIb)
sigmatropnímu přesmyku k vytvoření odpovídající
enantiomerně obohacené sloučeniny obecného vzorce (IVa)
nebo (IVb)

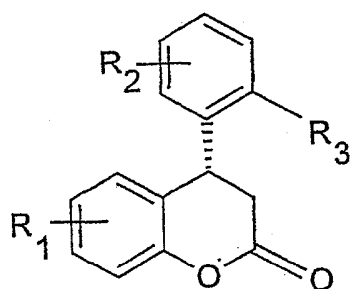


ve kterém R_1 , R_2 a R_3 mají význam definovaný výše;

c) vystavení sloučeniny obecného vzorce (IVa) nebo (IVb) Baeyer-Villigerově oxidaci k vytvoření odpovídající enantiomerně obohacené sloučeniny obecného vzorce (Va) nebo (Vb)



(Va)



(Vb)

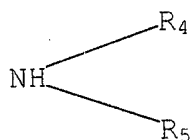
ve kterém R_1 , R_2 a R_3 mají význam definovaný výše;

d) převedení sloučeniny obecného vzorce (Va) nebo (Vb) k vytvoření odpovídající enantiomerně obohacené sloučeniny obecného vzorce (Ia) nebo (Ib) a

e) případně převedení sloučeniny obecného vzorce (Ia) nebo (Ib) na její sůl.

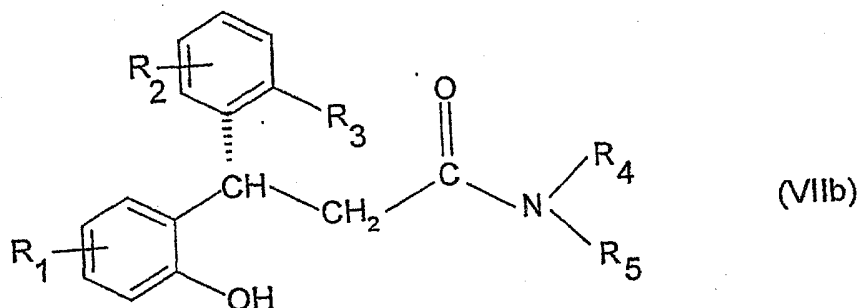
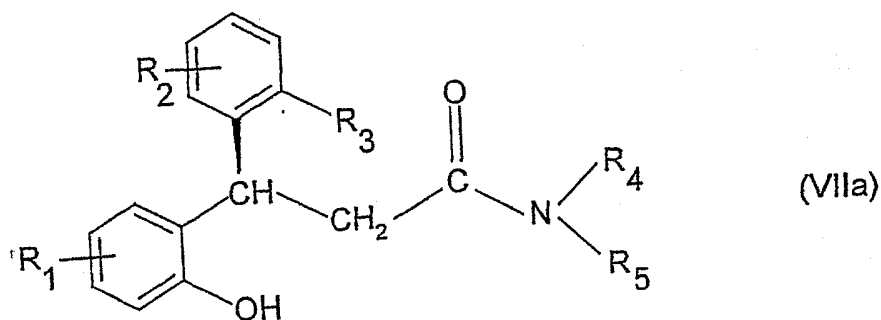
2. Způsob podle nároku 1, v y z n a č u j í c í s e t í m, že krok d) zahrnuje:

d1) reakci sloučeniny obecného vzorce (Va) nebo (Vb) s aminem obecného vzorce (VI)



(VI)

ve kterém R_4 a R_5 mají význam definovaný v nároku 1,
k vytvoření odpovídající enantiomerně obohacené sloučeniny
obecného vzorce (VIIa) nebo (VIIb)



ve kterém R_1 , R_2 , R_3 , R_4 a R_5 mají význam definovaný výše a

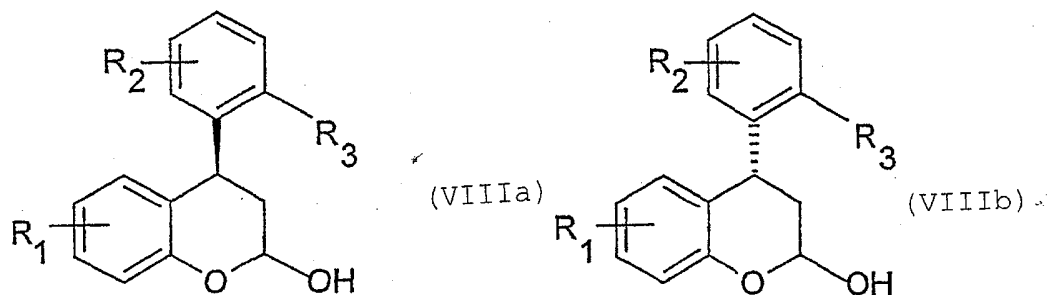
d2) redukci karbonylové funkce ve sloučenině obecného
vzorce (VIIa) nebo (VIIb) k vytvoření odpovídající
enantiomerně obohacené sloučeniny obecného vzorce (Ia)
nebo (Ib).

3. Způsob podle nároku 2, v y z n a č u j í c í s e
t í m, že kroky d1) a d2) se provádějí současně v jediném
kroku.

4. Způsob podle nároku 1, v y z n a č u j í c í s e
t í m, že krok d) zahrnuje

02.09.02

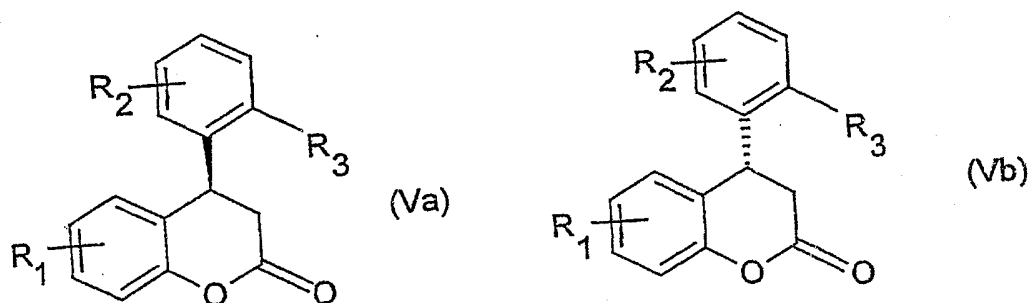
d1') redukcí sloučeniny obecného vzorce (Va) nebo (Vb) k vytvoření odpovídající enantiomerně obohacené hydroxy-sloučeniny obecného vzorce (VIIIa) nebo (VIIIb)



ve kterém R_1 , R_2 a R_3 mají význam definovaný v nároku 1 a

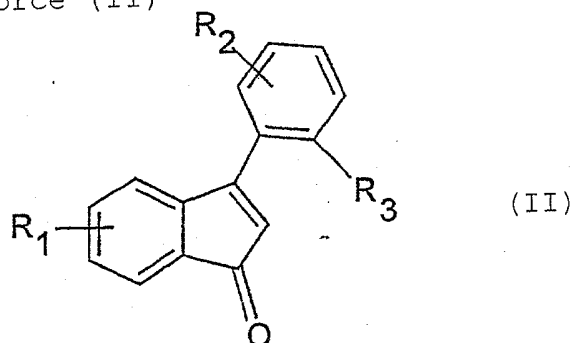
d2') redukční aminací hydroxysloučeniny obecného vzorce (VIIIa) nebo (VIIIb) aminem obecného vzorce (VI) k vytvoření odpovídající enantiomerně obohacené sloučeniny obecného vzorce (Ia) nebo (Ib).

5. Způsob enantioselektivní přípravy sloučeniny obecného vzorce (Va) nebo (Vb)

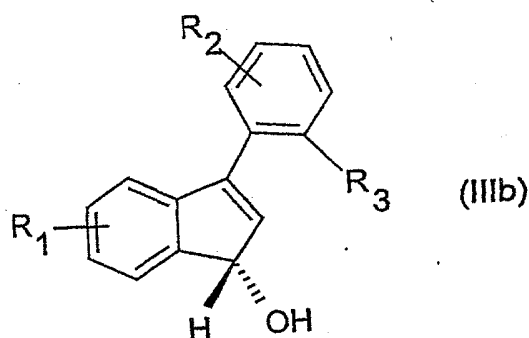
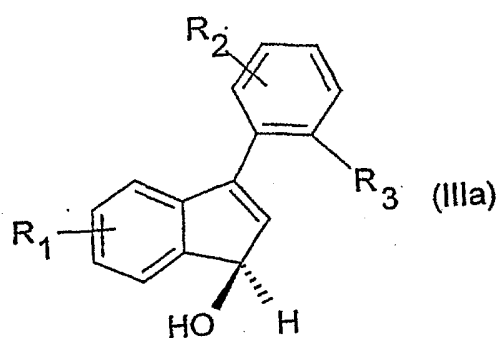


ve kterém R_1 , R_2 a R_3 mají význam definovaný v nároku 1, nebo její soli, v y z n a č u j í c í s e t í m, že zahrnuje kroky:

a) enantioselektivní redukce karbonylové funkce ve sloučenině obecného vzorce (II)



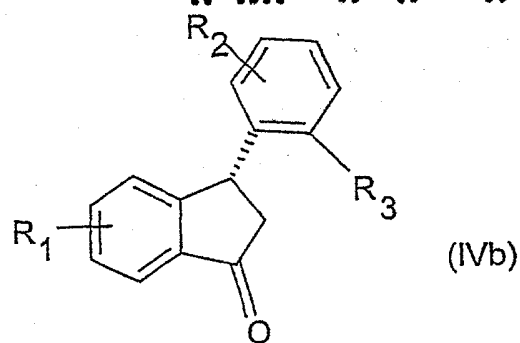
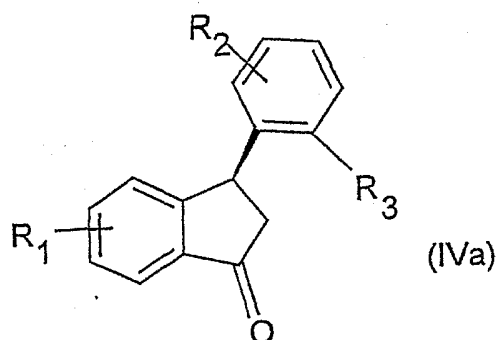
ve kterém R_1 , R_2 a R_3 mají význam definovaný výše, nebo její soli, k vytvoření enantiomerně obohacené sloučeniny obecného vzorce (IIIa) nebo (IIIb)



ve kterém R_1 , R_2 a R_3 mají význam definovaný výše, nebo její soli;

b) vystavení sloučeniny obecného vzorce (IIIa) nebo (IIIb) sigmatropnímu přesmyku k vytvoření odpovídající enantiomerně obohacené sloučeniny obecného vzorce (IVa) nebo (IVb)

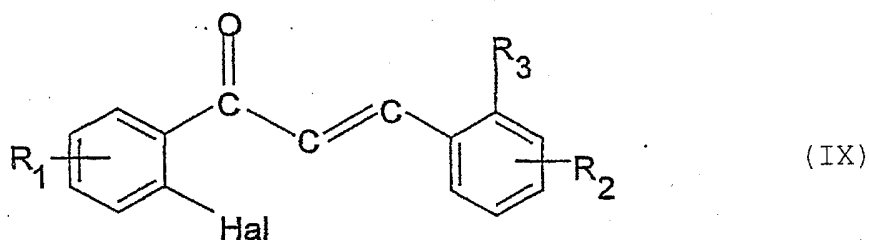
02.09.02



ve kterém R_1 , R_2 a R_3 mají význam definovaný výše, nebo její soli a

c) vystavení sloučeniny obecného vzorce (IVa) nebo (IVb) Baeyer-Villigerově oxidaci k vytvoření odpovídající enantiomerně obohacené sloučeniny obecného vzorce (Va) nebo (Vb) nebo její soli.

6. Způsob podle kteréhokoli z nároků 1 až 5, v y z n a č u j í c í s e t í m, že dále zahrnuje přípravu sloučeniny obecného vzorce (II) vystavením sloučeniny obecného vzorce (IX)

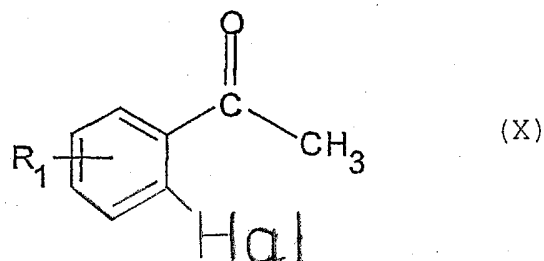


ve kterém R_1 , R_2 a R_3 mají význam definovaný v nároku 1 a Hal je atom halogenu, nebo její soli redukční reakci uzavření kruhu.

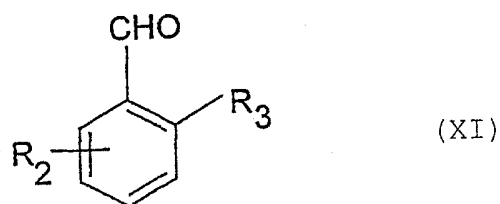
7. Způsob podle nároku 6, v y z n a č u j í c í s e

02.09.02

t í m, že dále zahrnuje přípravu sloučeniny obecného vzorce (IX) reakcí sloučeniny obecného vzorce (X)



ve kterém R_1 a Hal mají význam definovaný výše, se sloučeninou obecného vzorce (XI)



ve kterém R_2 a R_3 mají význam definovaný v nároku 1.

8. Způsob podle kteréhokoli z nároků 1 až 7, v y z n a č u j í c í s e t í m, že R_1 je methylová skupina nebo hydroxymethylová skupina v poloze 5, R_2 a R_3 jsou atom vodíku a R_4 a R_5 jsou oba isopropyl.

9. Způsob podle kteréhokoli z nároků 1 až 4 a 6 až 8, v y z n a č u j í c í s e t í m, že se připraví tolterodin.

10. Sloučeniny obecných vzorců (II), (IIIa), (IIIb), (IVa), (IVb), (Va) a (Vb) jak jsou definovány v nárocích 1 až 8 a kde R_1 je methylová skupina nebo hydroxymethylová skupina v poloze 5, R_2 a R_3 jsou atom vodíku a sloučeniny obecných vzorců (IX), kde R_1 je hydroxymethylová skupina v poloze 5, R_2 a R_3 jsou atom vodíku a atomem halogenu je brom, jod nebo fluor.