

# PATENTOVÝ SPIS

(11) Číslo dokumentu:

**293 509**

(13) Druh dokumentu: **B6**

(51) Int. Cl. :  
**C 07 C 209/44**

(19)  
ČESKÁ  
REPUBLIKA



ÚŘAD  
PRŮMYSLVÉHO  
VLASTNICTVÍ

(21) Číslo přihlášky: **2003-531**

(22) Přihlášeno: **21.02.2003**

(40) Zveřejněno: **12.05.2004**  
(Věstník č: 05/2004)

(47) Uděleno: **16.03.04**

(24) Oznámení o udělení ve Věstníku:  
(Věstník č: 5/2004)

**12.05.2004**

(73) Majitel patentu:

LÉČIVA, A. S., Praha, CZ

(72) Původce:

Ridvan Luděk Ing., PhD., Praha, CZ

Hrubý Petr, Praha, CZ

Kuchař Miroslav Ing., DrSc., Praha, CZ

(74) Zástupce:

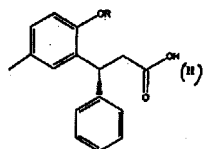
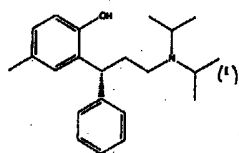
Jirotková Ivana Ing., Nad Štolou 12, Praha 7, 17000

(54) Název vynálezu:

**Způsob výroby (R)-N,N-diisopropyl-3-(2-hydroxy-5-methylfenyl)-3-fenylpropylaminu**

(57) Anotace:

Způsob výroby (R)-N,N-diisopropyl-3-(2-hydroxy-5-methylfenyl)-3-fenylpropylaminu (tolterodinu) vzorce I zahrnující optické štěpení racemických 3-(2-alkyloxy-5-methylfenyl)-3-fenylpropanových kyselin a následující konverzi (R)-(+)-kyseliny obecného vzorce II na tolterodin.



**CZ 293509 B6**

**Způsob výroby (R)-N,N-diisopropyl-3-(2-hydroxy-5-methylfenyl)-3-fenylpropylaminu**Oblast techniky

5

Vynález se týká procesu přípravy tolterodinu L-tartrátu z enantiomerně obohacených mezi-  
produktů.

10 Dosavadní stav techniky

Tolterodin, tj. (R)-N,N-diisopropyl-3-(2-hydroxy-5-methylfenyl)-3-fenylpropylamin, je pou-  
žíván při léčbě urinární inkontinence (Nilvebraut L., Hallén, Larsson G.: *Life Sci.* 1997, 60,  
1129–1136).

15

Příprava racemických 3-aryl-3-fenylpropanových kyselin z odpovídajících 3,4-dihydro-4-  
fenyl-2H-benzopyran-2-onů je popsána v *J. Chem. Soc.* 1956, 1382–1384.

20

Proces přípravy racemického tolterodinu je popsán v patentu US 5 382 600: 3,4-dihydro-6-  
methyl-4-fenyl-2H-benzopyran-2-on je převeden na ester odpovídající propanové kyseliny, ten  
je pak (a) redukován, tosylován, převeden na amin, nebo (b) převeden na amid a redukován;  
v obou postupech následuje ochrání a štěpení kyselinou L-vinnou na oba enantiomery. Patent  
US 5 922 914 (CZ 2272-99-A3) popisuje alternativní postup přípravy racemického tolterodinu,  
kde je redukcí 3,4-dihydro-6-methyl-4-fenyl-2H-benzopyran-2-onu získán odpovídající  
25 benzopyran-2-ol a poté redukční aminací diisopropylaminem tolterodin, který je rovněž rozště-  
pen kyselinou L-vinnou. Nevýhodou štěpení finálního produktu je minimálně 50% odpad  
sloučeniny v tomto pokročilém stavu výroby, což sebou přináší značné zvýšení nákladů.

30

Enantioselektivní syntéza tolterodinu je popsána v *J. Org. Chem.* 1998, 63, 8067–8070, která  
využívá asymetrické adice 2-benzyloxy-5-methylfenylmagneziumbromidu na (5S)-fenyl-3-  
fenyl-2-propenoyl-2-oxazolidinon; následuje hydrolyza na odpovídající propanovou kyselinu,  
převedení na amid a ochrání hydroxylové skupiny. V patentu WO 01/49649 A1 je použit jako  
chirální katalyzátor (R)-3,3-dimethyl-1-methyltetrahydro-1H,3H-pyrol[1,2-c][1.3.2]-  
oxazaborol k redukcí 5-methyl-3-fenyl-inden-1-onu na odpovídající (S)-inden-1-ol; ten je  
35 poté převeden na (S)-3,4-dihydro-6-methyl-4-fenyl-2H-benzopyran-2-on, který je možno  
převést na tolterodin způsobem uvedeným v patentu US 5 922 914. V patentu US 6 410 746 je  
zmíněna možnost použití komplexního, chirálního Rh-katalyzátoru pro přípravu enantiomeru  
tolterodinu.

40

Nevýhodou zmíněných enantioselektivních syntéz tolterodinu je technologicky náročná příprava  
meziproduktů asymetrické syntézy nebo vysoká cena chirálních katalyzátorů.

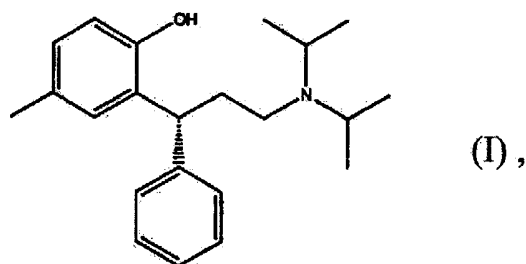
45

Nyní bylo zjištěno, že optickým štěpením meziproduktu v ranějším stadiu přípravy lze připravit  
tolterodin ve vyšším výtěžku při zachování vysoké analytické čistoty. Zvýšení výtěžnosti přípra-  
vy tolterodinu dle navrhované úpravy umožňuje až trojnásobné snížení surovinové náročnosti.

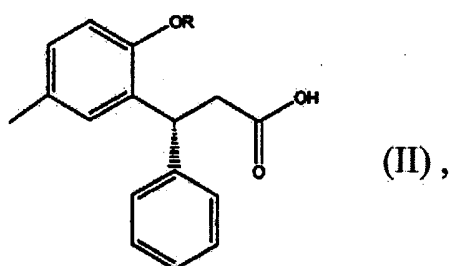
Podstata vynálezu

50

Podstatou vynálezu je způsob výroby (R)-N,N-diisopropyl-3-(2-hydroxy-5-methylfenyl)-3-  
fenylpropylaminu (tolterodinu) vzorce I



vycházející z enantiomerně obohacené (*R*)-(+)-3-(2-alkyloxy-5-methylfenyl)-3-fenylpropa-  
nové kyseliny obecného vzorce II,

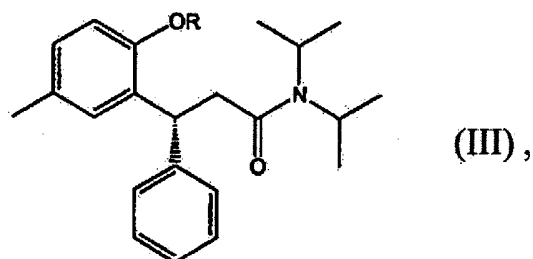


- 5 v němž R značí nižší alkyl C1 až C4 nebo benzyl.

Dalším stupněm může být převedení tolterodinu na farmaceuticky akceptovatelné soli, jako je např. L-(+)-hydrogentartrát.

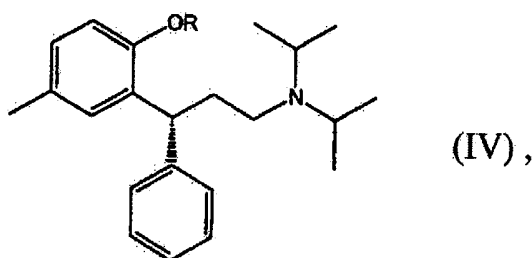
- 10 Opticky aktivní (*R*)-(+)-3-(2-alkyloxy-5-methylfenyl)-3-fenylpropanovou kyselinu lze získat rozštěpením racemické kyseliny reakcí s vhodným enantiomerně obohaceným chirálním aminem ve směsi acetonu s nižším alkoholem o počtu atomu C 1-3, popř. v čistém dimethylsulfoxidu, a to při teplotě 50 až 160 °C, s výhodou při teplotě varu reakční směsi.
- 15 Kyselinu obecného vzorce II lze s výhodou převést na tolterodin následujícím postupem.

Z kyseliny obecného vzorce II se připraví N,N-diisopropylamid obecného vzorce III



v němž R značí totéž, co v obecném vzorci II.

Amid obecného vzorce III se redukuje na odpovídající amin obecného vzorce IV



v němž R značí totéž, co v obecném vzorci II,

který se převede O-dealkylační reakcí na tolterodin vzorce I. Jeho reakcí např. s kyselinou L-(+)-vinnou se připraví tolterodin-L-(+)-hydrogentartrát.

Tolterodin lze z kyseliny obecného vzorce II připravit rovněž obráceným sledem reakcí, při němž se kyselina obecného vzorce II redukuje na odpovídající alkohol, který se převede na ester sulfonové kyseliny, s výhodou toluensulfonové kyseliny, z něhož se reakcí s diisopropylaminem získá tolterodin.

#### Příklady provedení vynálezu

Následující příklady vynález dostatečně ilustrují, ale nijak jej neomezuji.

#### Příklad 1: (R)-(+)-3-(2-benzyloxy-5-methylfenyl)-3-fenylpropanová kyselina

K roztoku racemické 3-(2-benzyloxy-5-methylfenyl)-3-fenylpropanové kyseliny (48,5 g, 140 mmol) v acetonu (100 ml) je přikapán (R)-(+)-1-fenylethylamin (8,5 g, 70 mmol) v ethanolu (100 ml). Směs je – za současného přikapání ethanolu (600 ml) – zahřáta k varu a refluxována 1 h. Po ochlazení jsou vyloučené krystaly odsáty, promyty ethanolem a vysušeny. Krystalizací z ethanolu (1600 ml) je získáno 20 g soli (30%),  $t_f = 169$  až  $170^\circ\text{C}$ ,  $[\alpha]_D = +16,5^\circ$  ( $c = 1$ , DMSO). Tato sůl je poté rozmíchána v ethylacetátu (100 ml) a 2M vodné HCl (50 ml). Organická vrstva je oddělena, promyta vodou, vysušena  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  a odpařena k suchu. Volná kyselina je získána ve výtěžku 14 g (29 % na výchozí racemickou kyselinu),  $t.t. = 103$  až  $104^\circ\text{C}$ ,  $[\alpha]_D = +6,0^\circ$  ( $c = 2$ , chloroform).

*Pozn.:* Absolutní konfigurace získané kyseliny byla přiřazena na základě shody s literárním údajem (*J. Org. Chem.* 1998, 63, 8067–8070).

#### Příklad 2: (R)-(+)-3-(2-benzyloxy-5-methylfenyl)-3-fenylpropanová kyselina

K roztoku racemické 3-(2-benzyloxy-5-methylfenyl)-3-fenylpropanové kyseliny (97 g, 0,28 mol) v dimethylsulfoxidu u (250 ml) je přikapán při  $100^\circ\text{C}$  (R)-(+)-1-fenylethylamin (17 g, 0,14 mmol) v dimethylsulfoxidu (50 ml). Po ochlazení jsou vyloučené krystaly odsáty, promyty dimethylsulfoxidem a vysušeny. Krystalizací z dimethylsulfoxidu (200 ml) je získáno 45 g soli (34 %)  $t_f = 168$  až  $170^\circ\text{C}$ ,  $[\alpha]_D = +16,6^\circ$  ( $c = 1$ , DMSO). Tato sůl je poté rozmíchána v ethylacetátu (200 ml) a 2M vodné HCl (100 ml). Organická vrstva je oddělena, promyta vodou, vysušena  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  a odpařena k suchu. Volná kyselina je získána ve výtěžku 31 g (32 %, na výchozí racemickou kyselinu),  $t.t. = 104$  až  $105^\circ\text{C}$ ,  $[\alpha]_D = +6,4^\circ$  ( $c = 2$ , chloroform).

Příklad 3: (*R*)-(+)–3–(2–benzyloxy–5–methylfenyl)–3–fenylpropanová kyselina

- 5 K roztoku racemické 3–(2–benzyloxy–5–methylfenyl)–3–fenylpropanové kyseliny (5,2 kg, 15,0 mol) v acetonu (10 l) je přikapán (*R*)-(+)–1–fenylethylamin (0,91 kg, 7,5 mol) v methanolu (5 l). Směs je – za současného přikapání methanolu (4 l) – zahřáta k varu a refluxována 1 h. Po ochlazení a stání 16 h při 4 °C jsou vyloučené krystaly odsáty, promyty studeným methanolem a vysušeny. Krystalizací z methanolu (12 l) je získáno 1,9 kg soli (28 %), t.t. = 170 až 171 °C, [α]<sub>D</sub> = +16,8° (c = 1, DMSO). Tato sůl je poté rozmíchána v ethylacetátu (10 l) a 2M vodné HCl (5 l). Organická vrstva je oddělena, promyta vodou, vysušena Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> a odpařena k suchu. Volná kyselina je získána ve výtěžku 1,4 kg (27 %, na výchozí racemickou kyselinu), t.t. = 104 až 105 °C, [α]<sub>D</sub> = +6,2° (c = 2, chloroform).

15

## Příklad 4: 3–(2–benzyloxy–5–methylfenyl)–3–fenylpropanová kyselina

- Racemický 3,4–dihydro–6–methyl–4–fenyl–2H–benzopyran–2–on (119 g, 0,5 mol), benzylchlorid (76 g, 0,6 mol), jodid draselný (8 g, 0,05 mol) a uhličitán draselný (97 g, 0,7 mol) jsou refluxovány 4 h v suchém methanolu (300 ml), během této doby je současně přikapán aceton (200 ml). Pak je směs naředěna ethylacetátem (400 ml), zfiltrována a odpařena. Získaný methyl-ester odpovídající propanové kyseliny je krystalován z methanolu (200 ml). Výtěžek 117 g (65 %), b<sub>t</sub> = 74 až 75 °C. Tento ester je pak rozmíchán v methanolu (300 ml), při 60 °C je přikapán 1M roztok NaOH (400 ml) a směs je 1 h refluxována. Část MeOH (asi 150 ml) je odpařena, k roztoku je za chlazení ledovou lázní a míchání přikapána 2M HCl (220 ml) a poté voda (200 ml). Směs je 1 hodinu míchána při 20 °C, pak je vyloučený produkt zfiltrován, promyt vodou a vysušen Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Výtěžek 110 g (64 % na výchozí benzopyran–2–on), t.t. = 119 až 121 °C. <sup>1</sup>H NMR δ (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 7,3 – 6,7 (m, ArH, 13H), 4,97 (s, PhCH<sub>2</sub>, 2H), 4,93 (t, CH, 1H), 3,11 a 3,02 (dd a dd, CHCH<sub>2</sub>CO, 2H).

30

## Příklad 5: 3–(2–benzyloxy–5–methylfenyl)–3–fenylpropanová kyselina

- 35 Racemický 3,4–dihydro–6–methyl–4–fenyl–2H–benzopyran–2–on (23,8 g, 100 mmol) je rozmíchán ve 2M vodném NaOH (200 ml) při laboratorní teplotě a k míchané směsi je přikapán benzylchlorid (150 mmol). Poté je směs 6 h zahřívána na 90 °C. Po ochlazení je směs okyselena 2M vodnou HCl, vyloučený produkt zfiltrován, promyt vodou a krystalován ze směsi toluen/petrolether. Výtěžek 110 g (44 %), t.t. = 117 až 120 °C.

40

Příklad 6: (*R*)-(+)–*N,N*–diisopropyl–3–(2–hydroxy–5–methylfenyl)–3–fenylpropanamin hydrogentartrát

(tolterodin hydrogentartrát)

45

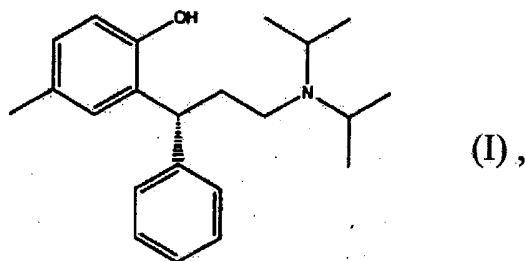
- 50 Roztok (*R*)-(+)–3–(2–benzyloxy–5–methylfenyl)–3–fenylpropanové kyseliny (34,6 g, 0,1 mol) v thionylchloridu (150 ml) a pyridinu (0,1 ml) je refluxován 1 h. Pak je směs odpařena k suchu a zbytek je rozpuštěn v dichlormethanu (150 ml). K tomuto roztoku je při 0 °C přikapán diisopropylamin (40,4 g, 0,4 mol) v dichlormethanu (150 ml). Pak je směs míchána 2 h při laboratorní teplotě. Pak je směs protřepána vodou, organická vrstva vysušena Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> a odpařena. Surový amid (40 g) je rozpuštěn v toluenu (100 ml) a při 0 °C je přikapán 35% synhydrid v toluenu (180 ml). Směs je míchána 16 h při laboratorní teplotě, pak je za chlazení přikapána solanka (20 ml). Po vyloučení sraženiny je směs zfiltrována a odpařena k suchu. Odparek je rozpuštěn v butanonu (400 ml), k roztoku je přidána kyselina fumarová (11,6 g, 0,1 mol). Odpovídající sůl, tj. (*R*)-(+)–*O*–benzyltolterodin fumarát, je získána po přidání etheru (200 ml).

55

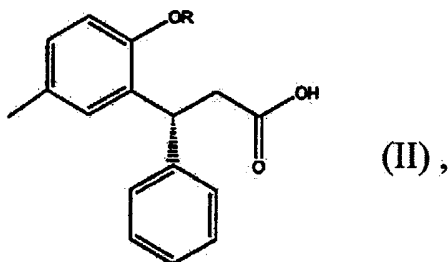
Výtěžek 22 g (41 %, na výchozí R-(+)-kyselinu), t.t. = 90 až 92 °C,  $[\alpha]_D = +14,9^\circ$  (c = 1, methanol). Tato sůl je poté rozmíchána v ethylacetátu (100 ml) a 5% vodném Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (100 ml). Organická vrstva je oddělena, promyta vodou, vysušena Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> a odpařena k suchu. Odparek je rozpuštěn v methanolu, k roztoku je přidán 5% Pd/C (150 mg) a do směsi je 2 h zaváděn mírný proud vodíku. Pak je směs zfiltrována a odpařena k suchu. Takto získaný (R)-(+)-tolterodin je rozpuštěn v ethanolu (50 ml), vzniklý roztok je přidán k roztoku L-kyseliny vinné (6,0 g, 0,4 mol) v ethanolu (100 ml). Po stání 16 h při 4 °C jsou vyloučené krystaly odsáty a promyty studeným ethanolem. Výtěžek 17 g (88 %, počítáno na (R)-(+)-O-benzyltolterodin fumarát),  $t_f = 210$  až 211 °C,  $[\alpha]_D = +27,4^\circ$  (c = 1, methanol).

## PATENTOVÉ NÁROKY

1. Způsob výroby (R)-N,N-diisopropyl-3-(2-hydroxy-5-methylfenyl)-3-fenylpropylaminu vzorce I

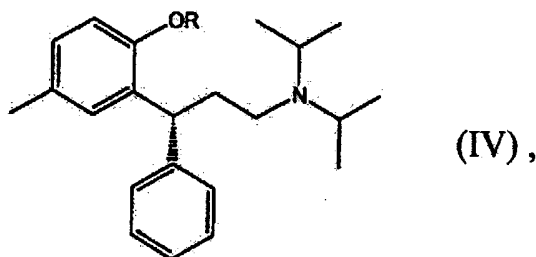


vyznačující se tím, že se racemická kyselina 3-(2-alkyloxy-5-methylfenyl)-3-fenylpropanová převede prostřednictvím diastereoizomerní soli na enantiomerně obohacenou (R)-(+)-3-(2-alkyloxy-5-methylfenyl)-3-fenylpropanovou kyselinu obecného vzorce II,



kde R značí nižší alkyl C1 až C4, nebo benzyl,

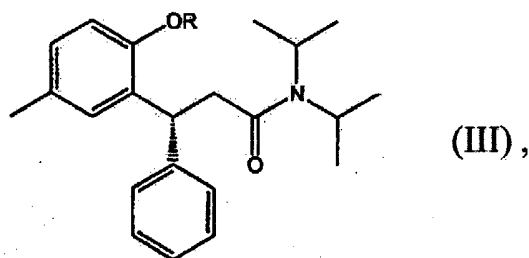
načež se sledem reakcí, který zahrnuje aminaci a redukcí, provedené v libovolném pořadí, v jediném nebo několika stupních, převede na sloučeninu obecného vzorce IV



v němž R značí totéž jako ve vzorci II,

která O-deprotekcí poskytne tolterodin vzorce I.

- 5    2.    Způsob podle nároku 1, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že R je benzyl.
3.    Způsob podle nároku 2, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že se sloučenina obecného vzorce IV, v níž R je benzyl, převede na tolterodin O-debenzylací.
- 10   4.    Způsob podle nároku 1, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že R je C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>alkyl.
5.    Způsob podle nároku 4, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že se sloučenina obecného vzorce IV, v níž R je C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>alkyl, převede na tolterodin O-dealkylací.
- 15   6.    Způsob podle nároku 1, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že se kyselina obecného vzorce II převede působením vhodného chloračního činidla na chlorid kyseliny, který bez izolace reaguje s diisopropylaminem na amid obecného vzorce III



v němž R značí totéž, co ve vzorci II,

20

a tento se redukuje synhydridem na amin obecného vzorce IV.

7.    Způsob podle nároku 6, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že chloračním činidlem je thionylchlorid nebo chloridy fosforu.

25

30

---

Konec dokumentu

---