



(19)
Bundesrepublik Deutschland
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) DE 600 15 799 T2 2005.12.15

(12)

Übersetzung der europäischen Patentschrift

(97) EP 1 242 361 B1

(21) Deutsches Aktenzeichen: 600 15 799.7

(86) PCT-Aktenzeichen: PCT/SE00/02662

(96) Europäisches Aktenzeichen: 00 990 151.3

(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: WO 01/049649

(86) PCT-Anmeldetag: 22.12.2000

(87) Veröffentlichungstag

der PCT-Anmeldung: 12.07.2001

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: 25.09.2002

(97) Veröffentlichungstag

der Patenterteilung beim EPA: 10.11.2004

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: 15.12.2005

(30) Unionspriorität:

9904850 30.12.1999 SE

(73) Patentinhaber:

Pharmacia AB, Stockholm, SE

(74) Vertreter:

Krohn, S., Dipl.-Chem. Dr.rer.nat., Pat.-Ass., 79108
Freiburg

(51) Int Cl.⁷: C07C 213/02

C07C 215/54, C07C 217/62, C07C 49/683,
C07C 49/67, C07C 49/223, C07C 35/32,
C07D 311/20

(84) Benannte Vertragsstaaten:

AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT,
LI, LU, MC, NL, PT, SE, TR

(72) Erfinder:

ANDERSSON, G., Pehr, S-752 29 Uppsala, SE;
HEDBERG, Christian, S-752 34 Uppsala, SE

(54) Bezeichnung: VERFAHREN FÜR DIE HERSTELLUNG VON TOLTERODINE UND DEREN ANALOGA SOWIE IM
VERFAHREN HERGESTELLTE ZWISCHENPRODUKTE

Anmerkung: Innerhalb von neun Monaten nach der Bekanntmachung des Hinweises auf die Erteilung des europäischen Patents kann jedermann beim Europäischen Patentamt gegen das erteilte europäische Patent Einspruch einlegen. Der Einspruch ist schriftlich einzureichen und zu begründen. Er gilt erst als eingelebt, wenn die Einspruchsgebühr entrichtet worden ist (Art. 99 (1) Europäisches Patentübereinkommen).

Die Übersetzung ist gemäß Artikel II § 3 Abs. 1 IntPatÜG 1991 vom Patentinhaber eingereicht worden. Sie wurde vom Deutschen Patent- und Markenamt inhaltlich nicht geprüft.

Beschreibung

Gebiet der Erfindung

[0001] Die vorliegende Erfindung betrifft ein neues Verfahren zur Herstellung von Tolterodine und Analoga davon, sowie neue in dem Verfahren hergestellte Zwischenprodukte.

Hintergrund der Erfindung

[0002] Tolterodine, d.h. (R)-N,N-Diisopropyl-3-(2-hydroxy-5-methylphenyl)-3-phenylpropanamin, ist zur Behandlung von Harninkontinenz zweckmäßig. Der bedeutendere, aktive Metabolit von Tolterodine, d.h. (R)-N,N-Diisopropyl-3-(2-hydroxy-5-hydroxymethylphenyl)-3-phenylpropanamin, trägt signifikant zur therapeutischen Wirkung von Tolterodine bei. Tolterodine und Analoga davon, einschliesslich das entsprechende (S)-Enantiomer, sowie Verfahren für die Herstellung sind in US-A-5,382,600 offenbart. Der aktive Metabolit und Analoga sind in US-A-5,559,269 offenbart. Das (S)-Enantiomer und dessen Verwendung bei der Behandlung von Harn- und Magen-Darm-Erkrankungen ist ferner in WO 98/03067 beschrieben.

[0003] Eines der in US-A-5,382,600 beschriebenen Verfahren umfasst die Schritte Herstellen des Lactons 3,4-Dihydro-6-methyl-4-phenyl-2H-benzopyran-2-on, reduktives Ringöffnen des Lactons, wobei der entsprechende Alkohol gebildet wird, Umsetzen des Alkohols mit Isopropylamin und Lösen (resolving) des gebildeten Racemats, wobei Tolterodine isoliert wird.

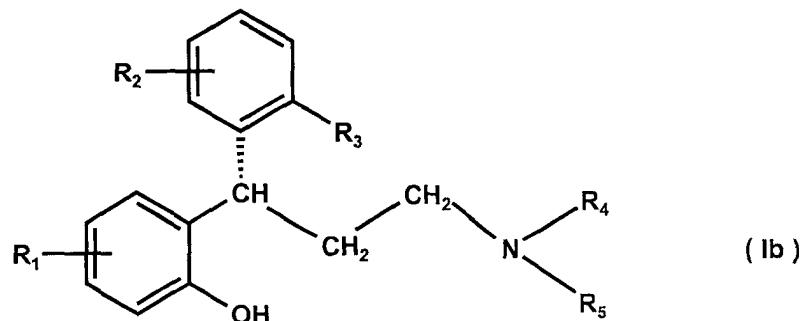
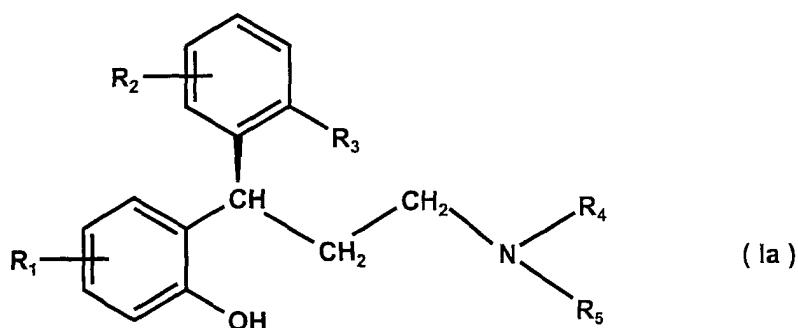
[0004] US-A-5,922,914 offenbart ein modifiziertes Verfahren zur Herstellung von Tolterodine durch Reduzieren des oben erwähnten Lactons zum entsprechenden Alkohol 3,4-Dihydro-6-methyl-4-phenyl-2H-benzopyran-2-ol, reduktives Aminieren des Alkohols, und Lösen des gebildeten Racemats, wobei Tolterodine isoliert wird.

[0005] Während die obigen Verfahren des Stands der Technik ein Racemat so herstellen, dass dieses für den Erhalt des gewünschten Tolterodine-Enantiomers gelöst werden muß, offenbaren Andersson, Pher G. et al., J. Org. Chem. 1998, 63, 8067 – 8070 eine enantioselektive Synthese von Tolterodine, welche das Erfordernis des Enantiomer-trennungsschritts umgeht. Dieses Verfahren umfasst eine Kupferbromidkatalysierte asymmetrische Addition von 2-Methoxy-5-methylphenylmagnesiumbromid an ein 3-Phenyl-prop-2-enoyloxazolidinon, wobei das (5S)-Phenyl-(3R)-(2-benzyloxy-5-methylphenyl)-3-phenylpropanoyl-2-oxazolidinon hergestellt wird, Hydrolyse des Oxazolidinons zur entsprechenden Propansäure, Umsetzung mit Diisopropylamin, wobei das Amid gebildet wird, und Reduktion des Amids zu Tolterodine.

Zusammenfassung der Erfindung

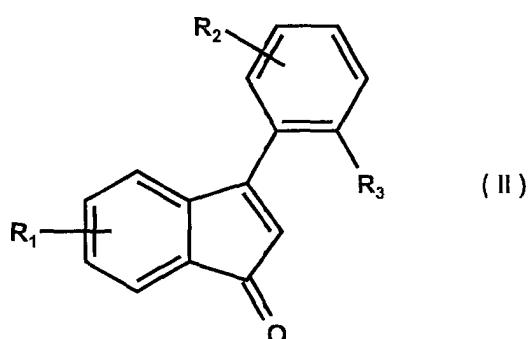
[0006] Die vorliegende Erfindung stellt eine alternative enantioselektive Synthese von Tolterodine bereit, welche zur Durchführung angenehmer als das oben skizzierte Verfahren gemäss des Stands der Technik ist, und welche ein Endprodukt von hoher Enantiomerreinheit liefert. Ein zentraler Schritt des vorliegenden Verfahrens ist die Herstellung des oben genannten Lactons, 3,4-Dihydro-6-methyl-4-phenyl-2H-benzopyran-2-on (auch als 6-Methyl-4-Phenyl-chroman-2-on bezeichnet), in einer enantiomerangereicherten Form durch enantioselektive Reaktionen.

[0007] Folglich stellt die vorliegende Erfindung in einem ersten Aspekt ein Verfahren für die enantioselektive Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel (Ia) oder (Ib):

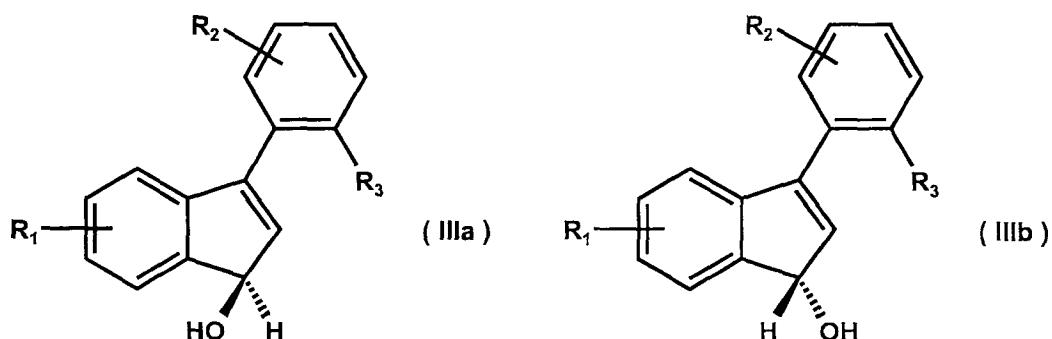


wobei R_1 , R_2 und R_3 unabhängig voneinander jeweils Wasserstoff, Methyl, Methoxy, Hydroxy, Hydroxymethyl, Carbamoyl, Sulfamoyl oder Halogen sind, und R_4 und R_5 unabhängig voneinander jeweils C_{1-6} -Alkyl sind, oder eines Salzes davon, bereit, wobei das Verfahren die Schritte umfasst:

a) enantioselektives Reduzieren der Carbonylfunktion in einer Verbindung der Formel (II):

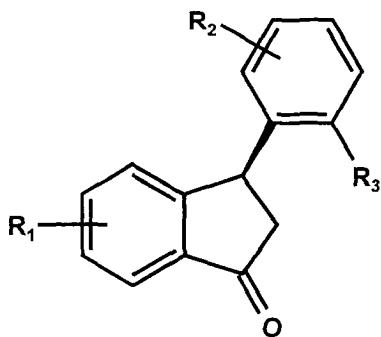


wobei R_1 , R_2 und R_3 wie oben definiert sind, wobei eine enantiomerangereicherte Verbindung der Formel (IIIa) oder (IIIb):

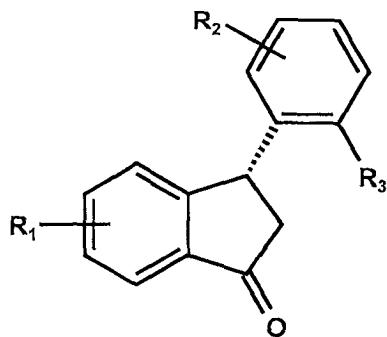


wobei R_1 , R_2 und R_3 wie oben definiert sind, oder ein Salz davon gebildet wird;

b) Unterziehen der Verbindung der Formel (IIIa) oder (IIIb) einer sigmatropen Umlagerung, wobei eine entsprechende enantiomerangereicherte Verbindung der Formel (IVa) oder (IVb)



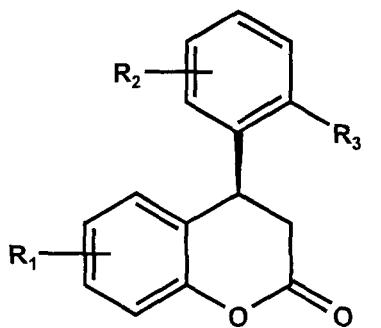
(IVa)



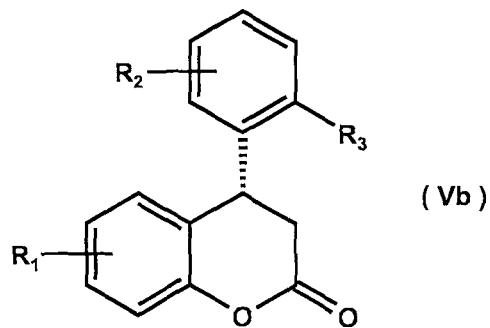
(IVb)

wobei R₁, R₂ und R₃ wie oben definiert sind, oder ein Salz davon gebildet wird;

c) Unterziehen der Verbindung der Formel (IVa) oder (IVb) einer Baeyer-Villiger-Oxidation, wobei eine entsprechende enantiomerangereicherte Verbindung der allgemeinen Formel (Va) oder (Vb)



(Va)



(Vb)

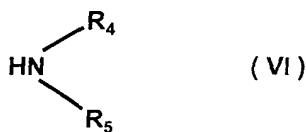
wobei R₁, R₂ und R₃ wie oben definiert sind, oder ein Salz davon gebildet wird;

d) Umsetzen der Verbindung der Formel (Va) oder (Vb), wobei die entsprechende enantiomerangereicherte Verbindung der Formel (Ia) oder (Ib), oder ein Salz davon gebildet wird; und

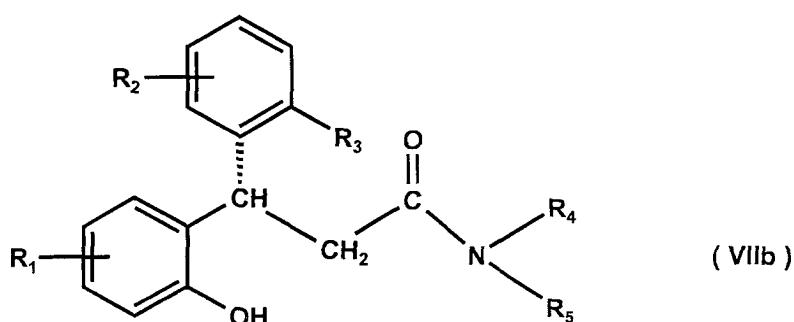
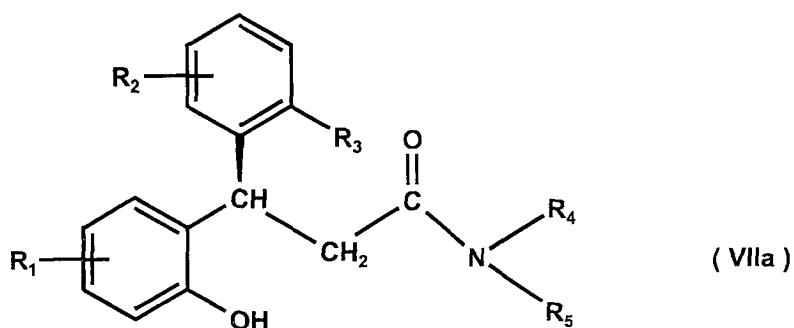
e) gegebenenfalls Umsetzen der Verbindung der Formel (Ia) oder (Ib) in Baseform, wobei ein Salz davon gebildet wird, oder Umsetzen eines Salzes, wobei die freie Base gebildet wird.

In einer Ausführungsform des ersten Aspekts der Erfindung umfasst Schritt d):

d1) Umsetzen der Verbindung der Formel (Va) oder (Vb) mit einem Amin der allgemeinen Formel (VI):



wobei R₄ und R₅ wie oben definiert sind, wobei eine entsprechende enantiomerangereicherte Verbindung der allgemeinen Formel (VIIa) oder (VIIb):



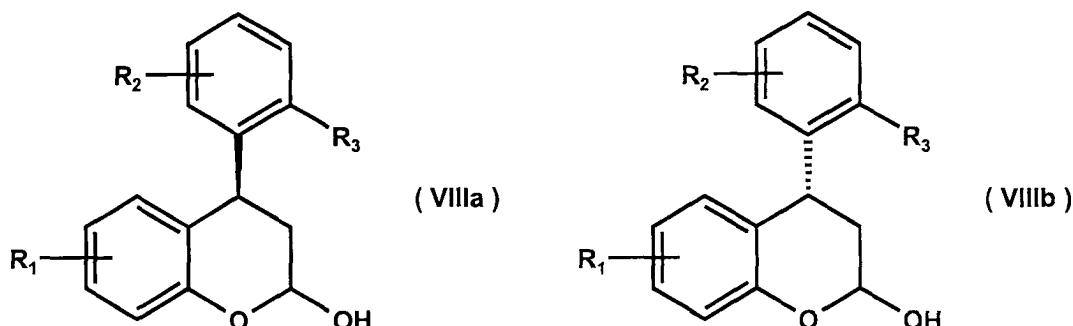
wobei R_1, R_2, R_3, R_4 und R_5 wie oben definiert sind, gebildet wird; und

d2) Reduzieren der Carbonylfunktion in der Verbindung der Formel (VIIa) oder (VIIb), wobei die entsprechende enantiomerangereicherte Verbindung der Formel (Ia) oder (Ib) gebildet wird.

Gegebenenfalls werden die Schritte d1) und d2) gleichzeitig in einem einzigen Schritt durchgeführt.

In einer alternativen Ausführungsform umfasst Schritt d):

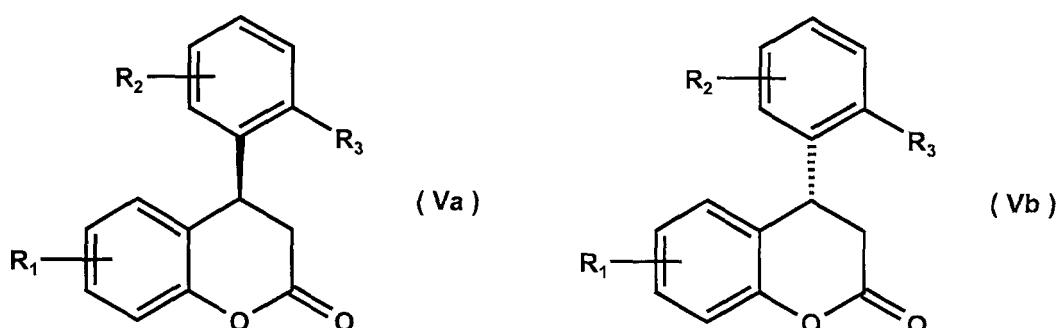
d1') Reduzieren der Verbindung der Formel (Va) oder (Vb), wobei eine entsprechende enantiomerangereicherte Hydroxy-Verbindung der allgemeinen Formel (VIIIa) oder (VIIIb):



wobei R_1 , R_2 und R_3 wie in Anspruch 1 definiert sind, gebildet wird; und

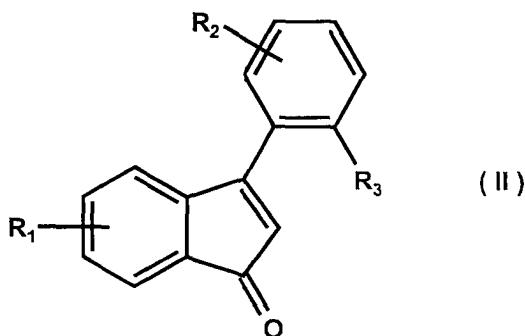
wobei P_1 , P_2 und P_3 wie in Anspruch 1 definiert sind, gebildet wird; und d2') Reduktives Aminieren der Hydroxy-Verbindung von Formel (VIIia) oder (VIIib) mit dem Amin von Formel (VI), wobei die entsprechende enantiomerenreiche Verbindung der Formel (Ia) oder (Ib) gebildet wird.

[0008] In einem zweiten Aspekt stellt die Erfindung ein Verfahren zur enantioselektiven Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel (Va) oder (Vb):

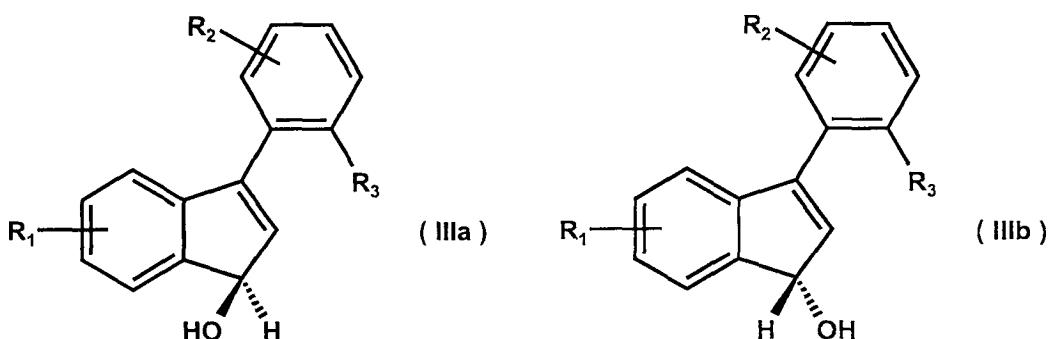


wobei R_1 , R_2 und R_3 wie oben definiert sind, oder eines Salzes davon bereit, wobei das Verfahren die Schritte umfasst:

a) enantioselektives Reduzieren der Carbonylfunktion in einer Verbindung der Formel (II):

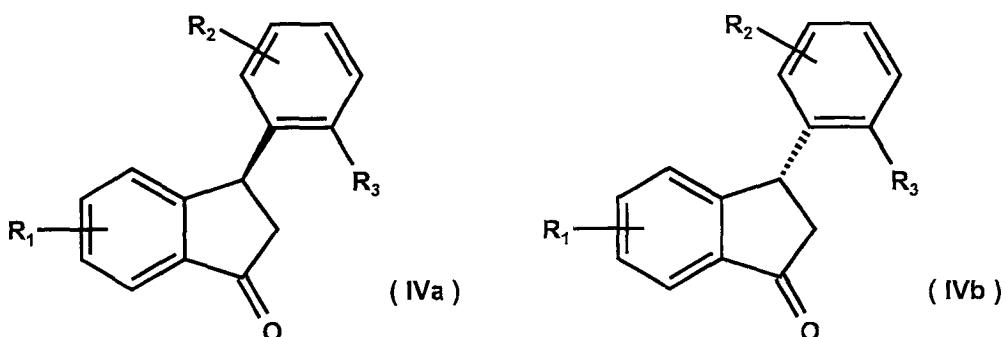


wobei R_1 , R_2 und R_3 wie oben definiert sind, oder einem Salz davon, wobei eine enantiomerangereicherte Verbindung der Formel (IIIa) oder (IIIb):



wobei R_1 , R_2 und R_3 wie oben definiert sind, oder ein Salz davon, gebildet wird:

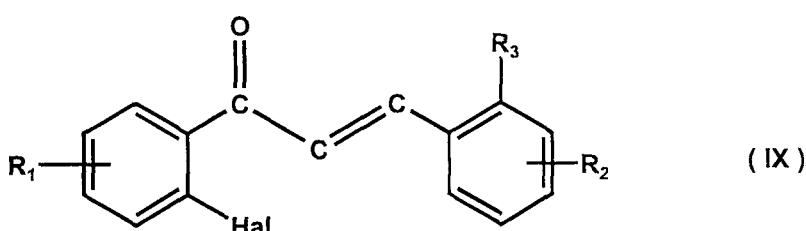
b) Unterziehen der Verbindung der Formel (IIIa) oder (IIIb) einer sigmatropen Umlagerung, wobei eine entsprechende enantiomerenreiche Verbindung der Formel (IVa) oder (IVb):



wobei R_1 , R_2 und R_3 wie oben definiert sind, oder ein Salz davon, gebildet wird; und

c) Unterziehen der Verbindung der Formel (IVa) oder (IVb) einer Baeyer-Villiger-Oxidation, wobei die entsprechende enantiomerangereicherte Verbindung der allgemeinen Formel (Va) oder (Vb), oder ein Salz davon, gebildet wird.

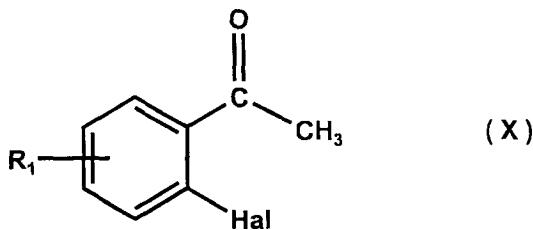
[0009] Die Verbindung der Formel (II) kann hergestellt werden durch Unterziehen einer Verbindung der allgemeinen Formel (IX):



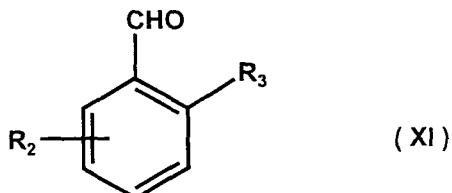
wobei R_1 , R_2 und R_3 , wie in Anspruch 1 definiert sind, und Hal Halogen (vorzugsweise Brom) ist, oder eines

Salzes davon einer reduktiven Ringschlussreaktion.

[0010] Die Verbindung der Formel (IX) kann hergestellt werden durch Reaktion einer Verbindung der allgemeinen Formel (X):



wobei R_1 und Hal wie oben definiert sind, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel (XI):



wobei R_2 und R_3 wie oben definiert sind.

[0011] Vorzugsweise werden Verbindungen der Formel Ia oder Ib hergestellt, wobei R_1 Methyl oder Hydroxymethyl in 5-Position ist, R_2 und R_3 Wasserstoff sind, und R_4 und R_5 jeweils Isopropyl sind.

[0012] In einem dritten Aspekt stellt die Erfindung neue Verbindungen der Formeln (II), (IIIa), (IIIb), (IVa), (IVb), (Va) und (Vb) bereit, wie oben definiert, und wobei R_1 Methyl oder Hydroxymethyl in 5-Position ist und R_2 und R_3 Wasserstoff sind.

Ausführliche Beschreibung der Erfindung

[0013] Ein der vorliegenden Erfindung zugrundeliegendes Konzept ist die enantioselektive Reduktion der Verbindung der Formel (II) zu einer Verbindung der Formel (IIIa) oder (IIIb) in enantiomerangerechter Form, welche danach umgelagert wird, wobei das Lacton (Va) oder (Vb) gebildet wird. Die entsprechenden Lacton-Enantiomere können danach weiter zu Tolterodine durch auf dem technischen Gebiet per se bekannte Verfahren, wie z.B. in den oben-genannten US-A-5,382,600 und US-A-5,922,914 beschrieben, umgesetzt werden.

[0014] Die enantioselektive Reduktion der Verbindung (II) zu einer Verbindung der Formel (IIIa) oder (IIIb) kann in einem organischen Lösungsmittel mit einer Vielzahl von Reduktionsmitteln und Reaktionsbedingungen ausgeführt werden, die per se auf dem technischen Gebiet für eine enantioselektive Reduktion von Carbonylgruppen bekannt sind. Derartige Verfahren sind beispielsweise in Houben-Weyl, Stereoselektive Synthese, Herausgeber: Günter Heimchen et al., Band 7, Kapitel 2.3, Thieme, Stuttgart-New York 1996 beschrieben. Vorzugsweise wird die Umsetzung bei etwa 0 °C bis etwa Raumtemperatur ausgeführt. Ein beispielhaftes Verfahren umfasst die Verwendung eines chiralen Katalysators, wie etwa (R)- oder (S)-MeCBS(3,3-diphenyl-1-methyltetrahydro-1H,3H-Pyrrolo-[1,2-c][1,3,2]oxazaborol), welches käuflich ist, eines Borankomplexes und einer Base. Die Stereochemie kann durch Verwenden entweder des R- oder S-Enantiomers des MeCBS-Oxazaborolidinkatalysators bei der asymmetrischen Boranreduktion der Verbindung (II) kontrolliert werden. Die Reduktion eines ähnlichen Substrats wird beispielsweise in WO 97/17341 beschrieben. Die Enantioselektivität von asymmetrischen Boranreduktionen ist nicht sehr empfindlich auf stereoelektronische Effekte.

[0015] Die sigmatrope 1,3-Umlagerung (Hydrid-Shift) der Verbindung (IIIa) oder (IIIb) zu einer Verbindung der Formel (IVa) oder (IVb) kann durch Behandlung mit einer Base, wie etwa Triethylamin, und einem Palladiumkatalysator, wie etwa Pd (dppe) Cl₂ ([1,2-bis(diphenylphosphino)ethan]palladium(II)-chlorid) in einem organischen Lösungsmittel (siehe z.B. obiges WO 97/17341) ausgeführt werden. Auf alternative Weise kann die Umlagerungsreaktion durch Behandlung mit DABCO (1,4-Diazabicyclo[2.2.2.]octan) und einer Base, wie etwa Triethylamin, in einem organischen Lösungsmittel (siehe Beispiel 1 unten) ausgeführt werden. Das erhaltene Indanon (IVa) oder (IVb) ist im Allgemeinen ein hochkristalliner Feststoff, welcher die Zunahme der Enantiomerreinheit ermöglicht, gegebenenfalls durch Umkristallisation aus einem geeigneten Lösungsmittel (beispielsweise kann ein Enantiomerüberschuss (wie nachfolgend definiert) von 99 % oder grösser erhalten wer-

den).

[0016] Die Baeyer-Villiger-Oxidation der Verbindungen (IVa) und (IVb) kann durch eine Vielzahl von auf dem technischen Gebiet bekannten Oxidationsmitteln, z.B. Wasserperoxid oder einer Peroxysäure, wie etwa 3-Chloro-peroxybenzoësäure, vorzugsweise in Gegenwart eines Säurekatalysators, wie etwa p-Tolylsulfonsäure (TsOH) ausgeführt werden. Die Umsetzung wird vorzugsweise in einem organischen Lösungsmittel und z.B. bei etwa 0° C bis etwa Raumtemperatur ausgeführt.

[0017] Die Enantiomerreinheit oder Enantiomeranreicherung wird gewöhnlicherweise als "Enantiomerrüberschuß ausgedrückt, im Folgenden als "ee (enantiomeric excess)" abgekürzt, und als (R-S)/(R+S) definiert, wobei R und S die Mengen des R- bzw. S-Enantiomers sind. Zu Zwecken der vorliegenden Erfindung, beträgt die Enantiomerreinheit in den enantioselektiven Verfahrensschritten gewöhnlicherweise wenigstens etwa 50 %, vorzugsweise etwa 85 %.

[0018] Da Tolterodine ein Amin ist, kann es mit sowohl organischen als auch anorganischen Säuren Salze bilden. Die pharmazeutisch akzeptablen Salze können in Abhängigkeit von der pharmazeutischen Formulierung vor den entsprechenden freien Aminen bevorzugt sein, da sie Verbindungen bilden, welche stärker wasserlöslich sind und stärker kristallin sind. Beispielhafte pharmazeutisch akzeptable Salze umfassen Salze mit Säuren, wie etwa Methansulfonsäure, Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Salopersäure, Benzoesäure, Zitronensäure, Weinsäure, Fumarsäure und Maleinsäure.

[0019] Die Erfindung wird nun durch die folgenden nichteinschränkenden Beispiele des Weiteren veranschaulicht.

[0020] In dem Beispiel bedeutet:

TLC gleich Dünnschichtchromatographie.

MeCBS bedeutet 3,3-Diphenyl-1-methyltetrahydro-1H,3H-Pyrrolo[1,2-c][1,3,2]oxazaborol.

DABCO bedeutet 1,4-Diazabicyclo[2.2.2]octan. Chiral-Cel-OD-H (Handelsbezeichnung) bedeutet eine chirale stationäre Phase für Flüssigchromatographie, bestehend aus Cellulose-tris(3,5-dimethylphenylcarbamat) auf einem Silikagelsubstrat (Daicel Chemical Industries, Ltd).

mCPBA bedeutet 3-Chloroperoxybenzoësäure.

"ee" bedeutet Enantiomerrüberschuß wie oben definiert.

BEISPIEL 1:

1-(2-Bromo-4-methyl-phenyl)-3-phenyl-propenon

[0021] Zu einer Lösung von 2-Bromo-4-methylacetophenon (7,20 g, 34,0 mmol) und Benzaldehyd (3,65 g, 34,0 mmol) in trockenem Methanol (50 ml) wurde frisch hergestelltes Natriummethoxid (35,7 mmol) in trockenem Methanol (30 ml) bei 0° C zugegeben. Das resultierende Gemisch wurde bei 0° C während eines Zeitraumes von fünf Stunden gerührt und wurde über Nacht auf Raumtemperatur gebracht. 10 ml HCl (10 %) wurde langsam zugegeben und das Gemisch wurde bis fast zur Trockne unter reduziertem Druck eingedampft. Der Rückstand wurde in gesättigter NaHCO₃ (50 ml) suspendiert und mit 3 × 50 ml Diethylether extrahiert, mit Salzwasser (brine) gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Reinigung durch Flashchromatographie unter Eluierung mit Diethylether:Pantan 5:95, ergab 10,1 g (95 %) der Titelverbindung. R_f 0,66 (Diethylether:Pantan 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, 2,6 Hz, 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-phenyl-inden-1-on

[0022] Zu einer Suspension von wasserfreiem K₂CO₃ (9,76 g, 70,6 mmol) in trockenem DMF (100 ml) wurde 1-(2-Bromo-4-methylphenyl)-3-phenyl-propenon (8,40 g, 28,3 mmol) zugefügt, und das Gemisch wurde mit trockenem Argon während eines Zeitraumes von 15 Minuten von Sauerstoff befreit. Triphenylphosphin (0,73 g, 2,83 mmol) wurde zugegeben, gefolgt von PdCl₂ (0,20 g, 1,13 mmol). Das Gemisch wurde bei 80 °C erwärmt bis die NMR-Probe kein vorhandenes Ausgangsmaterial zeigte (5 h). Das Gemisch wurde unter reduziertem Druck auf das halbe Volumen eingeengt und auf Eis:Wasser (200 ml) gegeben. Aufarbeitung mittels Extraktion mit CH₂Cl₂, gefolgt von Flashchromatographie unter Eluierung mit Diethylether:Pantan 5:95 ergab 4,2 g (72 %) der Titelverbindung. R_f 0,62 (Diethylether:Pantan 20:80). IR (rein, 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 (relative Intensität): 220 (100) [M $^+$], 205 (75), 191 (51), 177 (10), 165 (15).

5-Methyl-3-phenyl-(S)-1H-inden-1-ol

[0023] (R)-MeCBS-Katalysator (0,22 ml, 1 M, 0,22 mmol) wurde in 5 ml trockenes THF eingebracht, und während eines Zeitraumes von einer Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Nach Kühlen auf 0° C, wurde 2,5 ml 2 M $\text{BH}_3 \cdot \text{Me}_2\text{S}$ (4,99 mmol) in THF zugegeben. 5-Methyl-3-phenyl-inden-1-on (1,00 g, 4,54 mmol) wurde über eine Spritzenpumpe als eine Lösung in Toluol (2 ml) während eines Zeitraumes von zwei Stunden zugegeben. Der Umsetzung folgte TLC. Nach Vollständigkeit wurde Methanol (0,6 ml, 17 mmol) bei 0° C zugegeben und das Gemisch wurde bis zur Trockne eingedampft. Flashchromatographie unter Eluierung mit Ethylacetat:Penan 10:90 ergab 0,96 g (95 %) der Titelverbindung. R_f 0,35 (Ethylacetat:Penan 20:80) (Chiral-Cel-OD-H) 0,5 ml/Min Hexan/Isopropanol: 95/5 (S)-Isomer 24,53 Min, (R)-Isomer 27,22 Min, 93 % ee. IR (rein, cm^{-1}): 3300, 1605, 1446, 949, 813. ^1H -NMR δ : 1,40 (s, 1H), 240 (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 (relative Intensität) 220 (100) [M $^+$], 207 (71), 178 (66), 144 (42), 116 (23).

5-Methyl-3-(S)-phenyl-indan-1-on

[0024] 5-Methyl-3-phenyl-(S)-1H-inden-1-ol (750 mg, 3,41 mmol) und DABCO (190 mg, 1,71 mmol) wurden in trockenem THF:Triethylamin 20:1 (15 ml) gelöst und während eines Zeitraumes von drei Stunden unter Rückfluß gekocht. Das Reaktionsgemisch wurde bis zur Trockne eingedampft. Flashchromatographie unter Eluierung mit Ethylacetat:Penan 5:95 ergab 690 mg (92 %) der Titelverbindung. R_f 0,62 (Ethylacetat:Penan 20:80) (Chiral-Cel-OD-H) 0,5 ml/Min Hexan/Isopropanol: 95/5 (S)-Isomer 19,12 Min, (R)-Isomer 22,33 Min, 89 % ee. IR (rein, 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 (relative Intensität): 220 (100) [M $^+$], 207 (55), 194 (19), 178 (60), 144 (10).

6-Methyl-4-(S)-phenyl-chroman-2-on

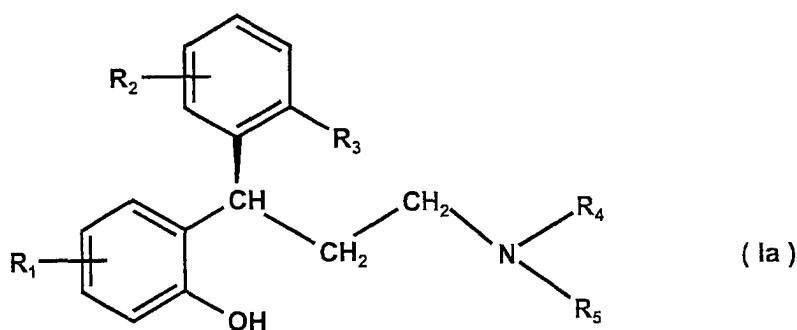
[0025] 5-Methyl-3-(S)-phenyl-indan-1-on (400 mg, 1,8 mmol) und mCPBA (98 %, 485 mg, 2,8 mmol) wurden bei 0° C in trockenem CH_2Cl_2 (6 ml) suspendiert, gefolgt von TSOH: H_2O (20 mg). Die Reaktion wurde bei 4° C während eines Zeitraumes von 48 Stunden gehalten. Das Gemisch wurde mit 10 ml CH_2Cl_2 verdünnt und mit 2 × 10 ml gesättigter Na_2SO_3 , gesättigter NaHCO_3 und Salzwasser (brine) gewaschen. Flashchromatographie unter Eluierung mit Ethylacetat:Penan 10:90 ergab 390 mg (90 %) der Titelverbindung. R_f 0,83 (Ethylacetat:Penan 20:80) (Chiral-Cel-OD-H) 0,5 ml/Min Hexan/Isopropanol 95/5 (S)-Isomer 15,18 Min, (R)-Isomer 17,42 Min, 89 % ee. IR (rein, 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). ^{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 (relative Intensität): 238 (55) [M $^+$], 220 (57), 195 (100), 181 (10), 165 (12), 152 (9).

(R)-N,N-Diisopropyl-3-(2-hydroxy-5-methylphenyl)-3-phenylpropanamin (Tolterodine)

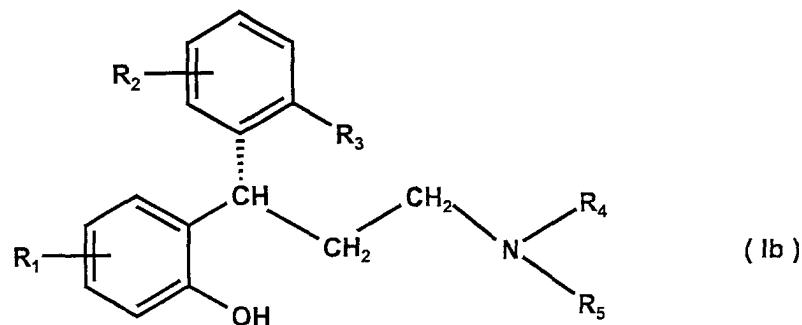
[0026] Tolterodine kann aus 6-Methyl-4-(S)-phenyl-chroman-2-on hergestellt werden, das oben durch die Verfahrensschritte entsprechend Beispiele 3 und 4 des oben-erwähnten US-5,922,914 (die gesamte Offenbarung davon ist zum Zwecke der Bezugnahme hier einbezogen) erhalten wurde, d.h. durch (i) Reduzieren des Lactons 6-Methyl-4-(S)-phenyl-chroman-2-on mit Diisobutylaluminiumhydrid in Toluollösung bei -20 bis -25° C zur entsprechenden Hydroxyverbindung, 6-Methyl-4-(S)-phenyl-chroman-2-ol; (ii) reduktives Aminieren des 6-Methyl-4-(S)-phenyl-chroman-2-ols in Methanol durch Umsetzung mit Diisopropylamin und Hydrierung mit Palladium an Kohlenstoff bei 45 bis 50 Psi und 48° C, und nachfolgende Filtration (Solka-Floc), wobei die Titelverbindung (Tolterodine) in im Wesentlichen enantiomerreiner Form erhalten wird.

Patentansprüche

1. Verfahren zur enantioselektiven Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel (Ia) oder (Ib):



(Ia)



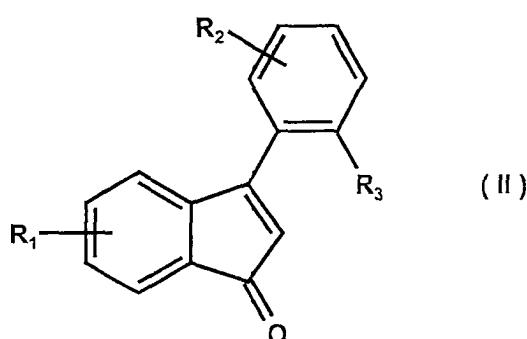
(Ib)

wobei R₁, R₂ und R₃ unabhängig voneinander jeweils Wasserstoff, Methyl, Methoxy, Hydroxy, Hydroxymethyl, Carbamoyl, Sulfamoyl oder Halogen sind, und

R₄ und R₅ unabhängig voneinander jeweils C₁₋₆-Alkyl sind,
oder eines Salzes davon,

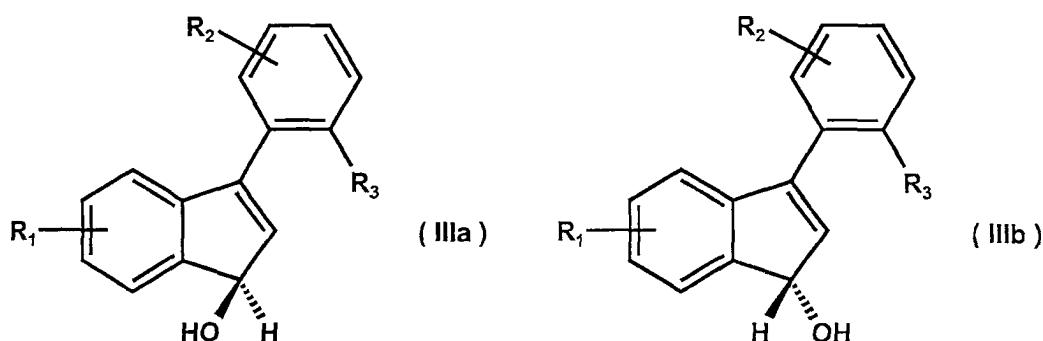
wobei das Verfahren die Schritte umfasst:

a) enantioselektives Reduzieren der Carbonylfunktion in einer Verbindung der Formel (II):



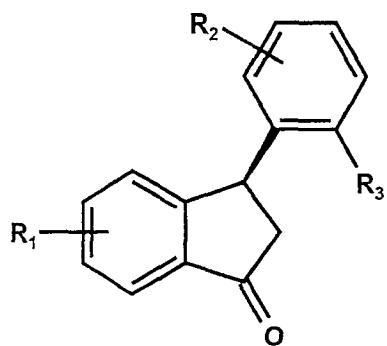
(II)

wobei R₁, R₂ und R₃ wie oben definiert sind, wobei eine enantiomerangereicherte Verbindung der Formel (IIIa) oder (IIIb):

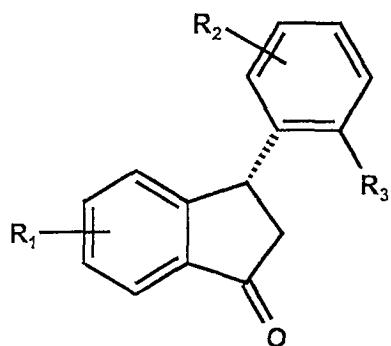


wobei R₁, R₂ und R₃ wie oben definiert sind, gebildet wird;

b) Unterziehen der Verbindung der Formel (IIIa) oder (IIIb) einer sigmatropen Umlagerung, wobei eine entsprechende enantiomerangereicherte Verbindung der Formel (IVa) oder (IVb):



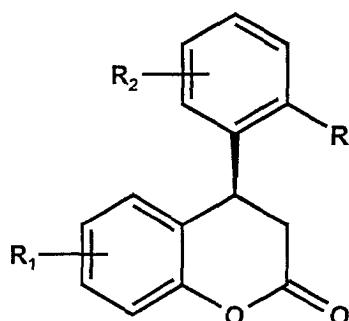
(IVa)



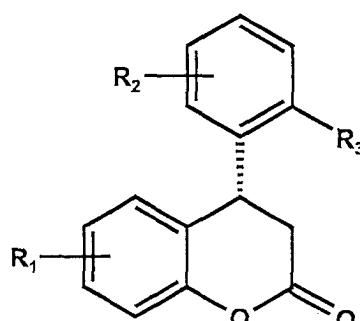
(IVb)

wobei R₁, R₂ und R₃ wie oben definiert sind, gebildet wird;

c) Unterziehen der Verbindung der Formel (IVa) oder (IVb) einer Baeyer-Villiger-Oxidation, wobei eine entsprechende enantiomerangereicherte Verbindung der allgemeinen Formel (Va) oder (Vb):



(Va)



(Vb)

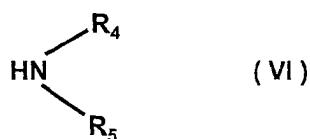
wobei R₁, R₂ und R₃ wie oben definiert sind, gebildet wird;

d) Umsetzen der Verbindung der Formel (Va) oder (Vb), wobei die entsprechende enantiomerangereicherte Verbindung der Formel (Ia) oder (Ib) gebildet wird; und

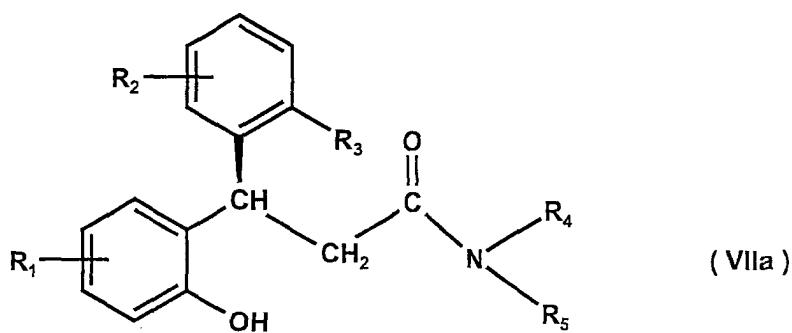
e) gegebenenfalls Umsetzen der Verbindung der Formel (Ia) oder (Ib) zu einem Salz davon.

2. Verfahren gemäss Anspruch 1, wobei Schritt d) umfasst:

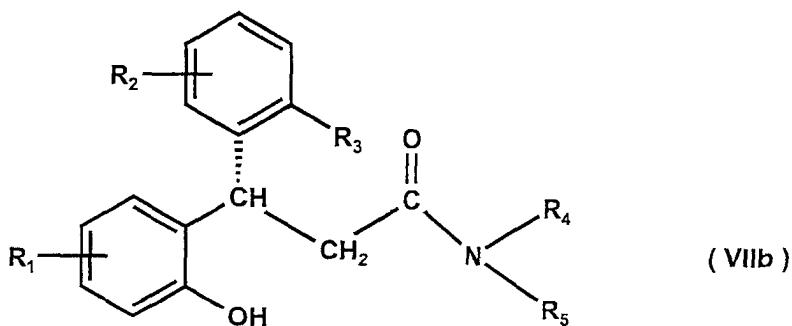
d1) Umsetzen der Verbindung der Formel (Va) oder (Vb) mit einem Amin der allgemeinen Formel (VI):



wobei R₄ und R₅ wie in Anspruch 1 definiert sind, wobei eine entsprechende enantiomerangereicherte Verbindung der allgemeinen Formel (VIIa) oder (VIIb):



(VIIa)



(VIIb)

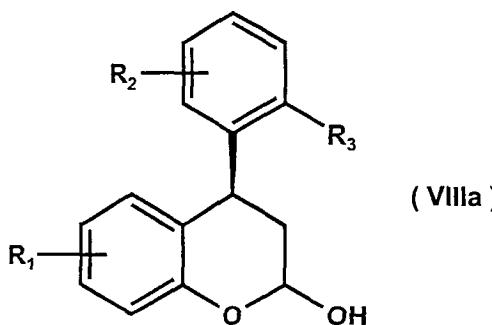
wobei R₁, R₂, R₃, R₄ und R₅ wie oben definiert sind, gebildet wird; und

d2) Reduzieren der Carbonylfunktion in der Verbindung der Formel (VIIa) oder (VIIb), wobei die entsprechende enantiomerangereicherte Verbindung der Formel (Ia) oder (Ib) gebildet wird.

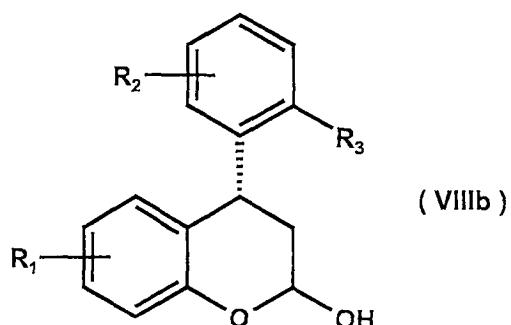
3. Verfahren gemäss Anspruch 2, wobei die Schritte d1) und d2) gleichzeitig in einem einzigen Schritt durchgeführt werden.

4. Verfahren gemäss Anspruch 1, wobei Schritt d) umfasst:

d1') Reduzieren der Verbindung der Formel (Va) oder (Vb), wobei eine entsprechende enantiomerangereicherte Hydroxy-Verbindung der allgemeinen Formel (VIIIa) oder (VIIIb):



(VIIIa)

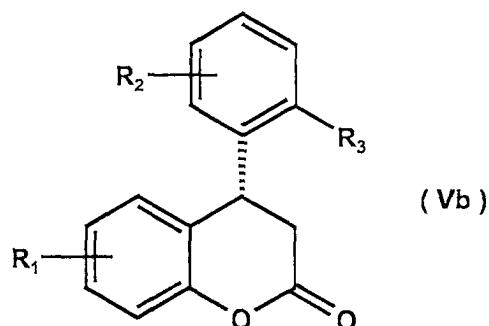
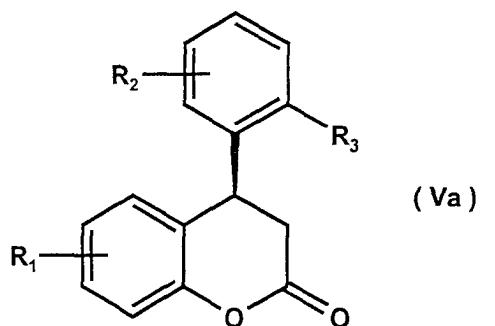


(VIIIb)

wobei R₁, R₂ und R₃ wie in Anspruch 1 definiert sind, gebildet wird; und

d2') Reduktives Aminieren der Hydroxy-Verbindung von Formel (VIIIa) oder (VIIIb) mit dem Amin von Formel (VI), wobei die entsprechende enantiomerangereicherte Verbindung der Formel (Ia) oder (Ib) gebildet wird.

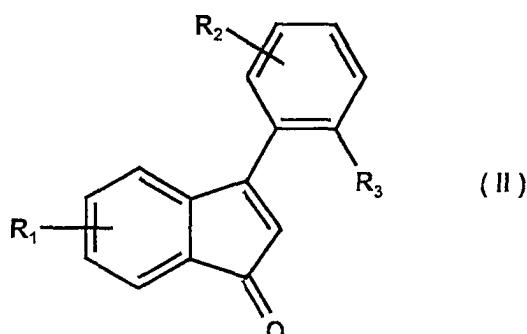
5. Verfahren zur enantioselektiven Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel (Va) oder (Vb):



wobei R₁, R₂ und R₃ wie in Anspruch 1 definiert sind,
oder eines Salzes davon,

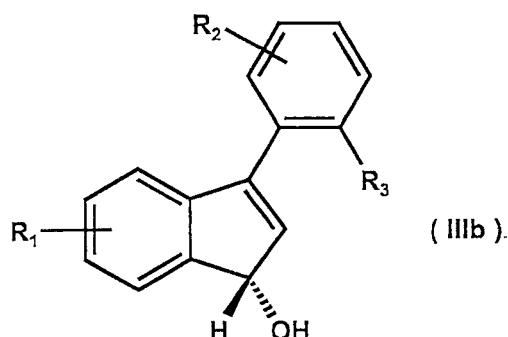
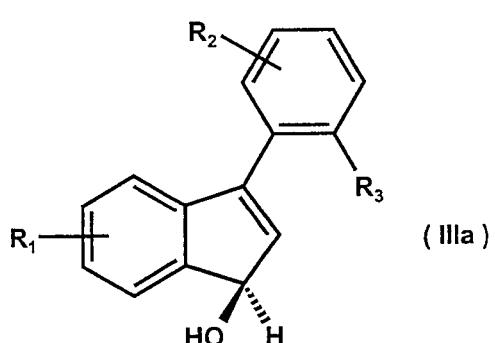
wobei das Verfahren die Schritte umfasst:

a) enantioselektives Reduzieren der Carbonylfunktion in einer Verbindung der Formel (II):



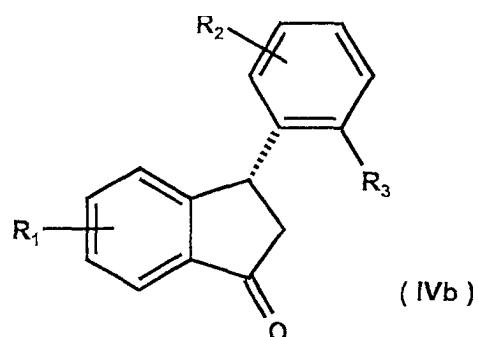
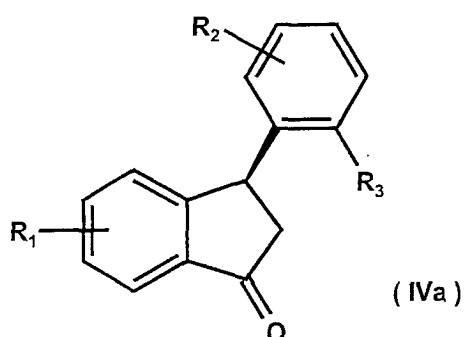
wobei R₁, R₂ und R₃ wie oben definiert sind,
oder einem Salz davon,

wobei eine enantiomerangereicherte Verbindung der Formel (IIIa) oder (IIIb):



wobei R₁, R₂ und R₃ wie oben definiert sind,
oder ein Salz davon, gebildet wird;

b) Unterziehen der Verbindung der Formel (IIIa) oder (IIIb) einer sigmatropen Umlagerung, wobei eine entsprechende enantiomerangereicherte Verbindung der Formel (IVa) oder (IVb):



wobei R₁, R₂ und R₃ wie oben definiert sind,
oder ein Salz davon, gebildet wird; und

c) Unterziehen der Verbindung der Formel (IVa) oder (IVb) einer Baeyer-Villiger-Oxidation, wobei die entspre-

chende enantiomerangereicherte Verbindung der allgemeinen Formel (Va) oder (Vb), oder ein Salz davon, gebildet wird.

6. Verfahren gemäss einem der Ansprüche 1 bis 5, wobei R₁ Methyl oder Hydroxymethyl in 5-Position ist, R₂ und R₃ Wasserstoff sind, und R₄ und R₅ jeweils Isopropyl sind.
7. Verfahren gemäss einem der Ansprüche 1 bis 4, und 6, wobei Tolterodin hergestellt wird.
8. Verbindungen der Formeln (II), (IIIa), (IIIb), (IVa), (IVb), (Va) und (Vb), wie in den Ansprüchen 1 bis 5 definiert, und wobei R₁ Methyl oder Hydroxymethyl in 5-Position ist und R₂ und R₃ Wasserstoff sind.

Es folgt kein Blatt Zeichnungen