

PATENTOVÝ SPIS

(11) Číslo dokumentu:

294 561

(13) Druh dokumentu:

B6

(51) Int. Cl. :⁷

C 07 C 51/00

C 07 C 57/30

C 07 C 62/04

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLUVÉHO
VLASTNICTVÍ

(21) Číslo přihlášky: **2003-1204**

(22) Přihlášeno: **30.04.2003**

(40) Zveřejněno: **17.09.2003**
(Věstník č. 09/2003)

(47) Uděleno: **01.12.04**

(24) Oznámení o udělení ve Věstníku: **16.02.2005**
(Věstník č. 2/2005)

(73) Majitel patentu:

FARMAK, A. S., Olomouc, CZ

(72) Původce:

Kořístek Kamil Ing. Ph.D., Samotičky, CZ

Hradil Pavel Doc. Ing. CSc., Bohuňovice, CZ

Jendrichovský Ján Ing. CSc., Olomouc, CZ

Grepl Martin Ing., Olomouc, CZ

Šimůnková Petra Mgr., Olomouc, CZ

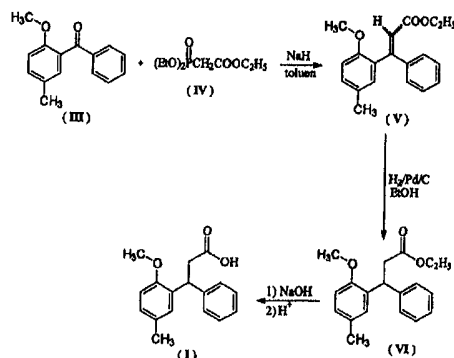
Šlézar Petr Ing., Olomouc, CZ

(54) Název vynálezu:

Způsob přípravy racemické kyseliny 3-fenyl-3-(2-methoxy-5-methylfenyl)propionové

(57) Anotace:

Způsob přípravy kyseliny 3-fenyl-3-(2-methoxy-5-methylfenyl)propionové (I) reakcí 2-methoxy-5-methylbenzofenonu (III) s triethylfosfonoacetátem (IV) za přítomnosti báze, v prostředí aprotických rozpouštědel, následnou katalytickou hydrogenací vzniklé směsi (E) a (Z) izomerů ethylesteru kyseliny 3-fenyl-3-(2-methoxy-5-methylfenyl)akrylové (V) za vzniku ethylesteru kyseliny 3-fenyl-3-(2-methoxy-5-methylfenyl)propionové (VI) a alkalickou hydrolýzou a okyslením.

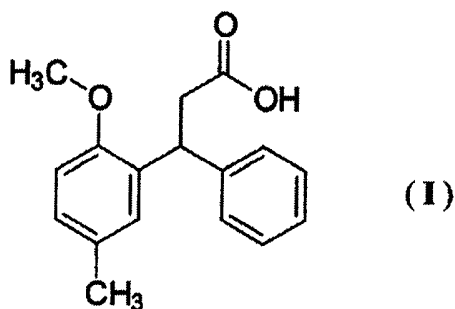


CZ 294561 B6

Způsob přípravy racemické kyseliny 3-fenyl-3-(2-methoxy-5-methylfenyl)propionovéOblast techniky

5

Vynález se týká přípravy racemické kyseliny 3-fenyl-3-(2-methoxy-5-methylfenyl)propionové vzorce I



10

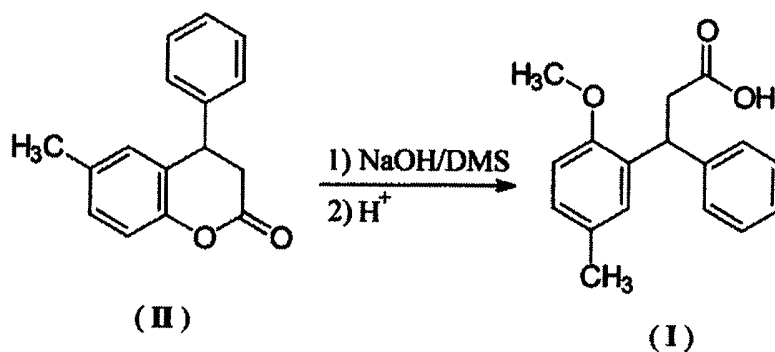
Tato sloučenina vzorce I je meziproduktem pro syntézu Tolterodinu. Tolterodin se používá k léčení močové inkontinence.

15

Dosavadní stav techniky

Příprava racemické kyseliny 3-fenyl-3-(2-methoxy-5-methylfenyl)propionové vzorce I je popsána v publikaci [Simpson J.D., Stephen: J. Chem. Soc; 1382 (1956)] a vychází z alkalické hydrolyzy 4-fenyl-6-methyl-3,4-dihydrokumarinu vzorce II za přítomnosti dimethylsulfátu. Výchozí derivát 3,4-dihydrokumarinu vzorce II se získá kondenzací p-kresolu s kyselinou skořicovou za kyselé katalýzy, která je popsána ve stejné publikaci. Alkalická hydrolyza je znázorněna následujícím reakčním schématem.

20



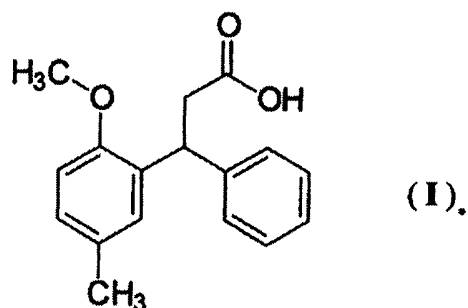
25

Nevýhodou tohoto postupu je nízký výtěžek z důvodu opakované krystalizace pro dosažení dostatečné čistoty pro další syntézu.

30

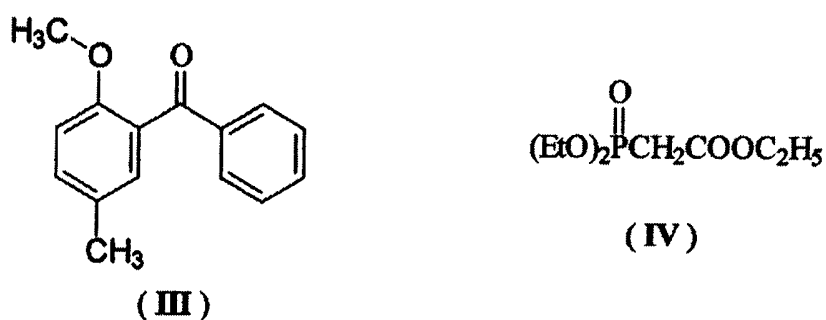
Podstata vynálezu

Uvedenou nevýhodu odstraňuje postup podle vynálezu, kterým je způsob přípravy kyseliny 3-fenyl-3-(2-methoxy-5-methylfenyl)propionové vzorce I

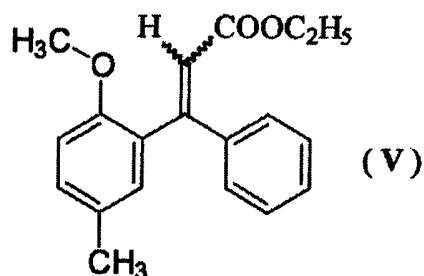


Podstatou vynálezu je, že

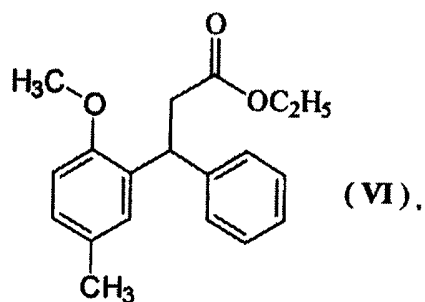
- 5 (A) se provede reakce 2-methoxy-5-methylbenzofenonu vzorce III s triethylfosfonoacetátem vzorce IV za přítomnosti báze, v prostředí aprotických rozpouštědel;



- 10 (B) získaná směs (E) a (Z) izomerů ethylesteru kyseliny 3-fenyl-3-(2-methoxy-5-methylfenyl)akrylové vzorce V se podrobí katalytické hydrogenaci vodíkem;



- 15 (C) získaný ethylester kyseliny 3-fenyl-3-(2-methoxy-5-methylfenyl)propionové vzorce VI se podrobí alkalické hydrolyze a okyselení, přičemž se získá racemická kyselina 3-fenyl-3-(2-methoxy-5-methylfenyl)propionové vzorce I.



Další podstatou je, že krok (A) se provádí za přítomnosti amidu sodného, organokovových činidel, alkoholátů nebo hydridů.

5 Další podstatou je, že krok (A) se provádí v prostředí aromatických uhlovodíků, etherů, dimethylformamidu nebo N-methylpyrrolidonu.

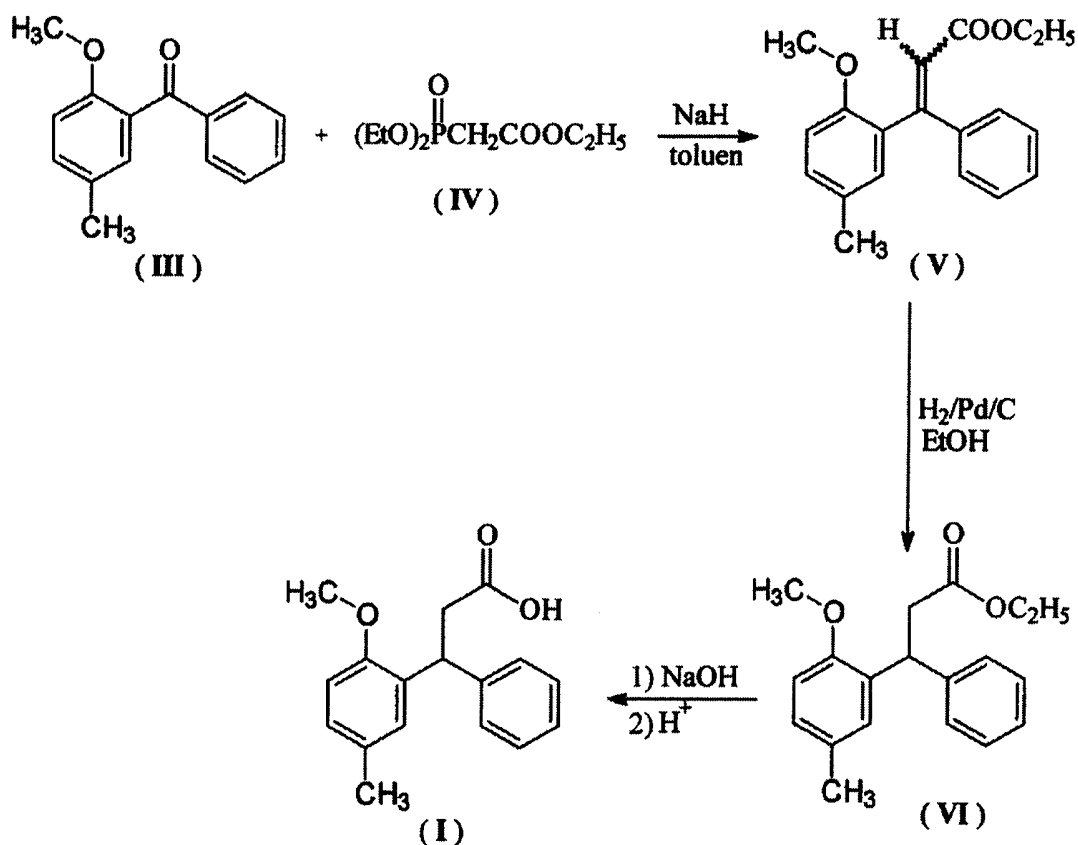
Další podstatou je, že krok (A) se provádí v prostředí toluenu.

10 Další podstatou je, že krok (B) se provádí za tlaku vodíku do 1 MPa.

Další podstatou je, že krok (B) se provádí za přítomnosti katalyzátoru palladia.

15 Výhodou tohoto postupu přípravy kyseliny 3-fenyl-3-(2-methoxy-5-methylfenyl)propionové vzorce I je dobrý výtěžek, a to nad 75 %, a vysoká čistota konečného produktu i dalších meziproduktů. Za těchto okolností není nutné jednotlivé meziprodukty čistit a konečná látka má dostatečnou čistotu (>99%) pro další syntézu.

Reakce kroků (A), (B) a (C) jsou znázorněny následujícím reakčním schématem.



Příklady provedení vynálezu

Podstata postupu podle vynálezu je blíže objasněna v následujících příkladech. Tyto příklady mají pouze ilustrativní charakter a v žádném případě neomezují rozsah vynálezu.

5

Příklad 1

(A) K suspenzi 6,6 g 80% olejové suspenze hydridu sodného ve 100 ml toluenu se za míchání přidá 46,8 g triethylfosfonoacetátu. Po ukončení vývoje vodíku se k roztoku přidá 36 g 2-methoxy-5-methylbenzofenonu [Stadnikoff G., Baryschewa A.: Ber. 61; 1996 (1928)] a směs se vyhřeje v atmosféře dusíku k mírnému refluxu. Průběh reakce se sleduje pomocí TLC. Po dosažení maximálního stupně konverze se směs ochladí na teplotu místnosti, zředí vodou a třikrát vytřepe ethylacetátem. Spojené organické extrakty se promyjí vodou, vysuší síranem sodným a rozpouštědlo se oddestiluje za sníženého tlaku. Získá se 49 g (výtěžek 88 %, HPLC 92 %) viskózní kapaliny, obsahující směs (E) a (Z) izomerů ethylesteru kyseliny 3-fenyl-3-(2-methoxy-5-methylfenyl)akrylové vzorce V.

(B) K roztoku 49 g směsi (E) a (Z) izomerů ethylesteru kyseliny 3-fenyl-3-(2-methoxy-5-methylfenyl)akrylové vzorce V, získané podle bodu (A), ve 250 ml ethanolu se přidá 4,5 g 5% Pd/C a za míchání se směs hydrogenuje vodíkem při teplotě 20 až 45 °C za normálního tlaku. Po ukončení spotřeby vodíku se reakce ukončí, katalyzátor odfiltruje a rozpouštědlo se oddestiluje za sníženého tlaku. Získá se 46 g bezbarvého oleje racemického ethylesteru kyseliny 3-fenyl-3-(2-methoxy-5-methylfenyl)propionové vzorce VI, který se ihned podrobí následující reakci podle bodu (C).

(C) K roztoku 46 g racemického ethylesteru kyseliny 3-fenyl-3-(2-methoxy-5-methylfenyl)propionové vzorce VI, získaného podle bodu (B), v 80 ml ethanolu se přidá roztok 10,84 g hydroxidu sodného ve 40 ml vody a směs se refluxuje 2 hodiny. Potom se ethanol oddestiluje za sníženého tlaku, destilační zbytek se zředí vodou, promyje ethylacetátem a zfiltruje s aktivním uhlím. Získaný alkalický vodný roztok se ochladí na asi +3 °C a okyslí se koncentrovanou kyselinou chlorovodíkovou na pH = 1. Vyloučená sraženina se odfiltruje, promyje vodou a vysuší. Získá se 34 g (79 %, počítáno na 2-methoxy-5-methylbenzofenon) racemické kyseliny 3-fenyl-3-(2-methoxy-5-methylfenyl)propionové vzorce I, t.t. = 135 až 136 °C, čistota HPLC >99%.

Příklad 2

(A) Postup podle příkladu 1

(B) K roztoku 49 g směsi (E) a (Z) izomerů ethylesteru kyseliny 3-fenyl-3-(2-methoxy-5-methylfenyl)akrylové vzorce V, získané podle bodu (A), ve 250 ml ethanolu se přidá 4,5 g 5% Pd/C a za míchání se směs hydrogenuje vodíkem při teplotě 18 až 22 °C za tlaku 0,2 až 1,4 MPa. Po ukončení spotřeby vodíku se reakce ukončí, katalyzátor odfiltruje a rozpouštědlo se oddestiluje za sníženého tlaku. Získá se 46 g bezbarvého oleje racemického ethylesteru kyseliny 3-fenyl-3-(2-methoxy-5-methylfenyl)propionové vzorce VI, který se ihned podrobí následující reakci podle bodu (C).

(C) Postup podle příkladu 1.

Příklad 3

- (A) K suspenzi 0,32 g 80% olejové suspenze hydridu sodného v 30 ml diethyleteru se přikape za chlazení vodou 2,47 g triethylfosfonoacetátu. Po ukončení vývoje vodíku se ke směsi přidá 2,26 g 2-methoxy-5-methylbenzofenonu a vyhřeje se k refluxu. Po 10,5 hodinách refluxování se směs ochladí na laboratorní teplotu, zředí vodou a dvakrát vytřepe ethylacetátem. Spojené organické extrakty se promyjí vodou, vysuší bezvodým síranem sodným a zfiltrují. Rozpouštědla se oddestilují za sníženého tlaku. Získá se 2,67 g (HPLC 57 %) viskózní kapaliny, obsahující směs (E) a (Z) izomerů ethylesteru kyseliny 3-fenyl-3-(2-methoxy-5-methylfenyl)akrylové vzorce V, která se dále zpracovává podle příkladu 1 bodu (B) a (C).

Příklad 4

- (A) K suspenzi 0,35 g 80% olejové suspenze hydridu sodného v 30 ml tetrahydrofuranu se přikape za chlazení vodou 2,8 g triethylfosfonoacetátu. Po ukončení vývoje vodíku se ke směsi přidá 2,26 g 2-methoxy-5-methylbenzofenonu a vyhřeje se k refluxu. Po 10,5 hodinách refluxování se žlutý roztok ochladí na laboratorní teplotu, zředí vodou a dvakrát vytřepe ethylacetátem. Spojené organické extrakty se promyjí vodou, vysuší bezvodým síranem sodným a zfiltrují. Rozpouštědla se oddestilují za sníženého tlaku. Získá se 3 g (HPLC 85 %) viskózní kapaliny, obsahující směs (E) a (Z) izomerů ethylesteru kyseliny 3-fenyl-3-(2-methoxy-5-methylfenyl)akrylové vzorce V, která se dále zpracovává podle příkladu 1 bodu (B) a (C).

Příklad 5

- (A) K suspenzi 0,35 g 80% olejové suspenze hydridu sodného v 10 ml dimethylformamidu se přikape za chlazení vodou 2,8 g triethylfosfonoacetátu. Po ukončení vývoje vodíku se směs vyhřeje na asi 60 °C, přidá se 2,26 g 2-methoxy-5-methylbenzofenonu v 10 ml dimethylformamidu a vyhřeje se na teplotu 100 až 115 °C. Po 5 hodinách se reakční směs ochladí na teplotu místnosti, zředí vodou a kalná emulze se třikrát vytřepe ethylacetátem.

- Spojené ethylacetátové extrakty se promyjí třikrát vodou, vysuší bezvodým síranem sodným a zfiltrují. Rozpouštědlo se oddestiluje za sníženého tlaku. Získá se 3,19 g (HPLC 75 %) viskózní kapaliny, obsahující směs (E) a (Z) izomerů ethylesteru kyseliny 3-fenyl-3-(2-methoxy-5-methylfenyl)akrylové vzorce V, která se dále zpracovává podle příkladu 1 bodu (B) a (C).

Příklad 6

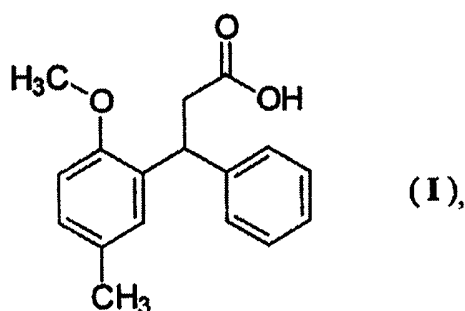
- (A) K roztoku 2,47 g triethylfosfonoacetátu v 10 ml toluenu se přisype 0,75 g ethoxidu sodného. Vzniklý žlutý roztok se vyhřeje na asi 90 °C. Po 10 minutách se směs ochladí, přidá se 2,26 g 2-methoxy-5-methylbenzofenonu a vyhřeje se k mírnému refluxu v atmosféře dusíku. Během reakce se z roztoku vylučuje rezavě zbarvená sraženina. Po 4,5 hodinách se reakční směs ochladí a ponechá stát přes noc při laboratorní teplotě. Potom se zředí vodou a třikrát extrahuje ethylacetátem. Spojené organické extrakty se promyjí vodou, vysuší bezvodým síranem sodným a zfiltrují. Rozpouštědlo se oddestiluje za sníženého tlaku. Získá se 3,3 g (HPLC 55 %) viskózní kapaliny, obsahující směs (E) a (Z) izomerů ethylesteru kyseliny 3-fenyl-3-(2-methoxy-5-methylfenyl)akrylové vzorce V, která se dále zpracovává podle příkladu 1 bodu (B) a (C).

Průmyslová využitelnost

Způsob přípravy kyseliny 3-fenyl-3-(2-methoxy-5-methylfenyl)propionové vzorce I je možno uplatnit ve výhodných technickoekonomických podmínkách, při současném dodržení dostatečně vysoké výtěžnosti s vysokou čistotou.

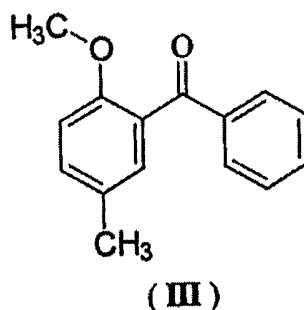
PATENTOVÉ NÁROKY

1. Způsob přípravy kyseliny 3-fenyl-3-(2-methoxy-5-methylfenyl)propionové vzorce I

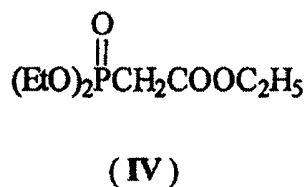


vyznačující se tím, že

(A) se provede reakce 2-methoxy-5-methylbenzofenonu vzorce III

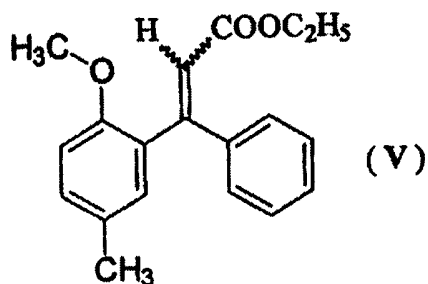


s triethylfosfonoacetátem vzorce IV



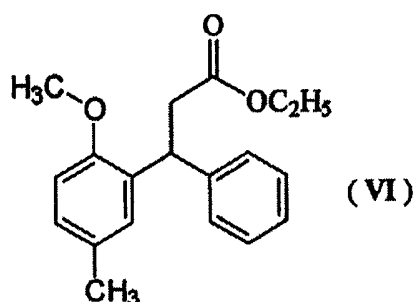
za přítomnosti báze, v prostředí aprotických rozpouštědel;

(B) získaná směs (E) a (Z) izomerů ethylesteru kyseliny 3-fenyl-3-(2-methoxy-5-methylfenyl)akrylové vzorce V



se podrobí katalytické hydrogenaci vodíkem;

- 5 (C) získaný ethylester kyseliny 3-fenyl-3-(2-methoxy-5-methylfenyl)propionové vzorce VI



- 10 se podrobí alkalické hydrolyze a okyselení, přičemž se získá racemická kyselina 3-fenyl-3-(2-methoxy-5-methylfenyl)propionové vzorce I.

- 15 2. Způsob podle nároku 1, **vyznačující se tím**, že krok (A) se provádí za přítomnosti amidu sodného, organokovových činidel, alkoholátů nebo hydridů.

3. Způsob podle nároku 1, **vyznačující se tím**, že krok (A) se provádí v prostředí aromatických uhlovodíků, etherů, dimethylformamidu nebo N-methylpyrrolidonu.

- 20 4. Způsob podle nároků 1 a 3, **vyznačující se tím**, že krok (A) se provádí v prostředí toluenu.

5. Způsob podle nároku 1, **vyznačující se tím**, že krok (B) se provádí za tlaku vodíku do 1 MPa.

- 25 6. Způsob podle nároků 1 a 5, **vyznačující se tím**, že krok (B) se provádí za použití katalyzátoru palladia.

30

Konec dokumentu
