

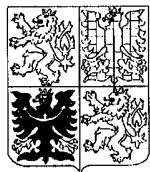
PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

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

(21) Číslo dokumentu:

2000 - 3860

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **16.04.1999**

(32) Datum podání prioritní přihlášky: **20.04.1998 20.06.1998**

(31) Číslo prioritní přihlášky: **1998/19817393 1998/19827633**

(33) Země priority: **DE DE**

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **17.01.2001**
(Věstník č. 1/2001)

(86) PCT číslo: **PCT/EP99/02574**

(87) PCT číslo zveřejnění: **WO99/54298**

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl. ⁷:

C 07 D 207/12

A 61 K 31/40

C 07 B 43/06

C 07 B 35/02

(71) Přihlašovatel:

MERCK PATENT GMBH, Darmstadt, DE;

(72) Původce:

Bathe Andreas, Darmstadt, DE;

Helfert Bernd, Ober-Ramstadt, DE;

Ackermann Karl August, Ober-Ramstadt, DE;

Gottschlich Rudolf, Reinheim, DE;

Stein Ingeborg, Rodgau, DE;

Budak Jens, Darmstadt, DE;

(74) Zástupce:

Matějka Jan JUDr., Národní 32, Praha 1, 11000;

(54) Název přihlášky vynálezu:

Způsob přípravy enantiomerně čistého N-methyl-N-[(1S)-1-fenyl-2-((3S)-3-hydroxypyrrolidin-1-yl)ethyl]-2,2-difenylacetamidu

(57) Anotace:

Způsob alternativní přípravy N-methyl-N-[(1S)-1-fenyl-2-((3S)-3-hydroxypyrrolidin-1-yl)ethyl]-2,2-difenylacetamidu nebo N-methyl-N-[(1R)-1-fenyl-2-((3R)-3-hydroxypyrrolidin-1-yl)ethyl]-2,2-difenylacetamidu a nové sloučeniny, kterými jsou N-methyl-N-[(1S)-1-fenyl-2-((3S)-3-hydroxypyrrolidin-1-yl)ethan] a N-methyl-N-[(1R)-1-fenyl-2-((3R)-3-hydroxypyrrolidin-1-yl)ethan] jakožto meziproducty pro tento způsob.

13.10.00

2000-3860

01-2480-00-Ma

Způsob přípravy enantiomerně čistého N-methyl-N-[(1S)-1-fenyl-2-((3S)-3-hydroxypyrrolidin-1-yl)ethyl]-2,2-difenylacetamidu

Oblast techniky

Vynález se týká nového, alternativního způsobu přípravy enantiomerně čistého N-methyl-N-[(1S)-1-fenyl-2-((3S)-3-hydroxypyrrolidin-1-yl)ethyl]-2,2-difenylacetamidu nebo N-methyl-N-[(1R)-1-fenyl-2-((3R)-3-hydroxypyrrolidin-1-yl)ethyl]-2,2-difenylacetamidu a nových sloučenin, kterými jsou N-methyl-N-[(1S)-1-fenyl-2-((3S)-3-hydroxypyrrolidin-1-yl)ethan] a N-methyl-N-[(1R)-1-fenyl-2-((3R)-3-hydroxypyrrolidin-1-yl)ethan], a které vznikají jakožto meziprodukty při tomto způsobu.

Dosavadní stav techniky

Jak popsali Barber a kol. (B.J. Pharmacol. 113, str. 1317 až 1327, 1994), mají jak N-methyl-N-[(1S)-1-fenyl-2-((3S)-3-hydroxypyrrolidin-1-yl)ethyl]-2,2-difenylacetamid tak jeho fyziologicky přijatelné soli hodnotné farmakologické vlastnosti, jako jsou analgetické, protizánětlivé a aquaretické působení, takže jsou zvláště vhodné pro výrobu léčiv.

V německé přihlášce vynálezu číslo DE 1 95 23 502 nebo v evropském patentovém spise číslo EP 752 246 se uvádí, že tato sloučenina je obzvláště účinnou sloučeninou vhodnou jakožto léčivo pro ošetřování zánětlivých střevních poruch mimořádně zvláštním způsobem. Zvláště je tato sloučenina použitelná a účinná pro tuto indikaci, jelikož současně zmírňuje bolesti spojené s takovouto poruchou a v akutním případě ošetřování střevní okluze nebo vytvořené střevní poruchy v důsledku zánětu a také normalizuje nebo uklidňuje motorickou odezvu střev bez vyvolávání pozorovatelných vedlejších účinků. Kromě toho

se sloučeniny může používat při nezánettivých střevních poruchách, jako je dráždivý střevní syndrom (IBS).

V německé přihlášce vynálezu číslo DE 40 34 785 A1 a DE 42 15 213 A1 nebo v evropském patentovém spise číslo EP 0 569802 A1 se popisuje způsob přípravy N-methyl-N-[(1S)-1-fenyl-2-((3S)-3-hydroxypyrrolidin-1-yl)ethyl]-2,2-difenylacetamidu reakcí (2S)-2-N-karboxyethyl-2-fenylglycin-N,N-(3S)-hydroxytetramethylamidu s difenylacetylchloridem. Jak se uvádí v německé přihlášce vynálezu číslo DE 42 15 213, výchozí sloučenina, 2S-2-N-karboxyethyl-2-fenylglycin-N,N-[(3S)-3-hydroxytetramethylenamid, známá také jako (1S)-[1-N-methylamino-1-fenyl-2-((3S)-3-hydroxypyrrolidino)ethan], se může připravovat reakcí (1S)-1-amino-1-fenyl-2-chlorethanu se (3S)-3-hydroxypyrrolidinem a následnou methylací produktu methyljodidem. Problémem tohoto způsobu přípravy je však rozpustnost výchozích látek a získání racemické směsi produktů po syntéze, přičemž je směs znečištěná vedlejšími produkty, které se musejí pracně oddělovat. Způsob známý dosud jako nový pro přípravu N-methyl-N-[(1S)-1-fenyl-2-((3S)-3-hydroxypyrrolidin-1-yl)ethyl]-2,2-difenylacetamidu je proto pracný a nákladný a výsledkem jsou nízké výtěžky se zřetelem na použité výchozí látky.

Proto je vynález zaměřen na vývoj způsobu pro jednoduchou a ekonomicky proveditelnou přípravu N-methyl-N-[(1S)-1-fenyl-2-((3S)-3-hydroxypyrrolidin-1-yl)ethyl]-2,2-difenylacetamidu a při použití enantiomerních výchozích látek N-methyl-N-[(1R)-1-fenyl-2-((3R)-3-hydroxypyrrolidin-1-yl)ethyl]-2,2-difenylacetamidu, který vychází z ekonomických a snadno rozpustných výchozích látek a vede k produktu, který je po možnosti enantiomerně čistý a může se izolovat a čistit jednoduchým způsobem.

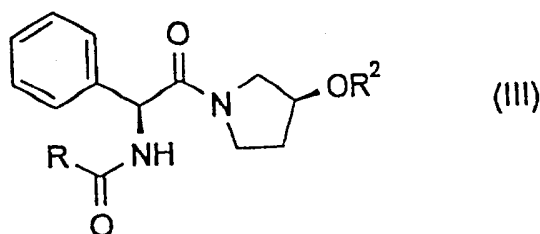
Podstata vynálezu

Cíle vynálezu se dosahuje způsobem podle nároku 1, přičemž

18.10.00

se jako nového meziproductu používá dosud neznámé sloučeniny N-methyl-N-[(1S)-1-fenyl-2-((3S)-3-hydroxypyrrolidin-1-yl)ethan] pro přípravu N-methyl-N-[(1S)-1-fenyl-2-((3S)-3-hydroxypyrrolidin-1-yl)ethyl]-2,2-difenylacetamidu nebo se používá N-methyl-N-[(1R)-1-fenyl-2-((3R)-3-hydroxypyrrolidin-1-yl)ethan] jako nového meziproductu pro přípravu N-methyl-N-[(1R)-1-fenyl-2-((3R)-3-hydroxypyrrolidin-1-yl)ethyl]-2,2-difenylacetamidu.

Zjistilo se, že sloučeniny obecného vzorce III



kde znamená

R atom vodíku, skupinu OR^1 nebo SR^1 ,

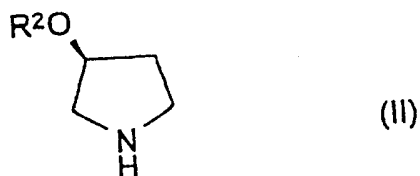
R^1 skupinu A, skupinu arylovou, heteroarylovou, $Si(R^3)_3$ nebo COR^3 ,

R^2 atom vodíku, skupinu A, skupinu arylovou, heteroarylovou, $Si(R^3)_3$ nebo COR^3 ,

R^3 atom vodíku, skupinu A, skupinu arylovou nebo heteroarylovou,

A alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku s přímým nebo s rozvětveným řetězcem,

mohou připravovat ve vysokých výtěžcích a v enantiomerně čisté formě amidickou kopulací podle konečného žádaného produktu (3S)-3-hydroxypyrrolidinů nebo (3R)-3-hydroxypyrrolidinů obecného vzorce II



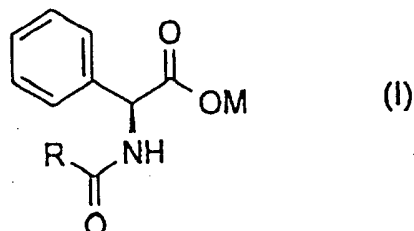
kde znamená

R^2 atom vodíku, skupinu A, skupinu arylovou, heteroarylovou, $Si(R^3)_3$ nebo COR^3 a

R^3 atom vodíku, skupinu A, skupinu arylovou nebo heteroarylovou,

nebo jejich soli s kyselinu chlorovodíkovou, bromovodíkovou, jodovodíkovou, sírovou, fosforečnou nebo se vhodnými organickými kyselinami,

se vhodnými (S)-enantiomerními nebo (R)-enantiomerními formami na atomu dusíku substituovaných fenylglycinů obecného vzorce I



kde znamená

R atom vodíku, skupinu OR^1 nebo SR^1 ,

R^1 skupinu A, skupinu arylovou, heteroarylovou, $Si(R^3)_3$ nebo COR^3 ,

R^3 atom vodíku, skupinu A, skupinu arylovou nebo heteroarylovou,

M atom vodíku nebo kation ze souboru zahrnujícího alkalický kov, kov alkalické zeminy, amonium nebo alkylamonium,

Symbol A zde znamená skupinu s 1 až 6, s výhodou s 1, 2, 3 nebo 4 atomy uhlíku. S výhodou znamená A skupinu methylovou, dále ethylovou, propylovou, isopropylovou, butylovou, isobutylovou, sek.-butylovou nebo terc.-butylovou, dále také skupinu pentylovou, 1-, 2- nebo 3-methylbutylovou, 1,1-, 1,2- nebo 2,2-dimethylpropylovou, 1-ethylpropylovou, hexylovou, 1-, 2-, 3- nebo 4-methylpentylovou, 1,1-, 1,2-, 1,3-, 2,2-, 2,3- nebo 3,3-dimethylbutylovou, 1- nebo 2-ethylbutylovou, 1-ethyl-1-methylpropylovou, 1-ethyl-2-methylpropylovou, 1,1,2- nebo 1,2,2-trimethylpropylovou.

18.10.00

Výrazem "aryl" se s výhodou míní nesubstituovaná fenylová skupina nebo fenylová skupina monosubstituovaná nebo disubstituovaná atomem halogenu, skupinou OA nebo alkylovou skupinou, dále například skupinu bifenylovou nebo naftylovou.

Výrazem "heteroaryl" se s výhodou míní například skupina furanylová, thiofenylová, pyridinylová, pyrrolylová nebo thiazolylová.

Skupinou vzorce $\text{Si}(\text{R}^3)_3$ se míní s výhodou například skupina $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$.

Skupinou vzorce COR^3 se míní s výhodou například skupina acetylová nebo benzoylová.

Symbol R s výhodou znamená zvláště například methoxy-skupinu nebo ethoxyskupinu.

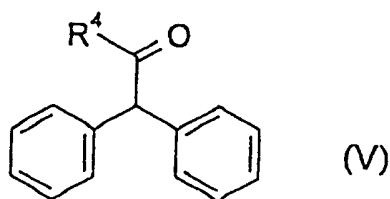
Symbol R^1 s výhodou znamená zvláště například skupinu metylovou, ethylovou, propylovou, butylovou, fenylovou, $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$ nebo acetylovou skupinu.

Symbol R^2 s výhodou znamená zvláště například atom vodíku, skupinu terc.-butylovou, $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$, acetylovou, benzylovou nebo benzoylovou, především však atom vodíku.

Připravené amidy obecného vzorce III se mohou konvertovat případně jednoduchým způsobem redukcí odstraněním chránicí skupiny z hydroxylové skupiny pyrrolidinu na N-methyl-N-[(1S)-1-fenyl-2-((3S)-3-hydroxypyrrolidin-1-yl)ethan] nebo na N-methyl-N-[(1R)-1-fenyl-2-((3R)-3-hydroxypyrrolidin-1-yl)ethan] obecného vzorce IV.

Reakcí s aktivovanými karboxylovými kyselinami obecného vzorce V

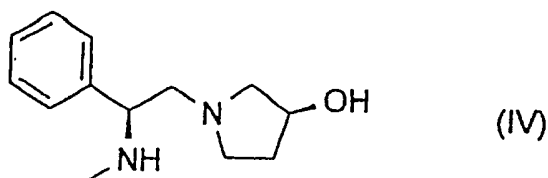
18.10.00



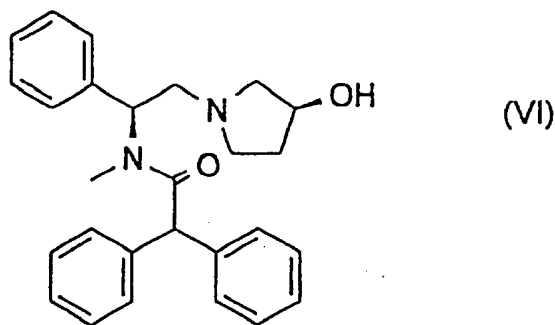
kde znamená

R^4 atom fluoru, chloru, bromu nebo jodu, skupinu OA nebo O-CO-A,

je možné získat z volných zásad sloučeniny obecného vzorce IV



nebo z jejích solí, vytvořených s kyselinou ze souboru zahrnujícího kyselinu chlorovodíkovou, bromovodíkovou, jodovodíkovou, sírovou, fosforečnou a vhodné organické kyseliny enantiomerní sloučeniny obecného vzorce VI



v čisté formě. S výhodou se tyto sloučeniny připravují ve formě hydrochloridů, sloučenina N-methyl-N-[(1S)-1-fenyl-2-((3S)-3-hydroxypyrrolidin-1-yl)ethyl]-2,2-difenylacetamid je známou formou EMD 61753. Obdobně se však mohou připravovat odpovídající soli s jinými shora uvedenými kyselinami.

Obzvláště se může N-methyl-N-[(1S)-1-fenyl-2-((3S)-3-hydroxypyrrolidin-1-yl)ethyl]-2,2-difenylacetamid připravovat po-

slední reakcí s difenylacetylchloridem.

Sloučeniny obecného vzorce IV, připravované jakožto meziprodukty, se mohou získat obecně reakcí sloučenin obecného vzorce I se sloučeninami obecného vzorce II. S výhodou se při této reakci používají sloučeniny obecného vzorce I, kde znamená R skupinu OR^1 , kde znamená R^1 skupinu A, skupinu arylovou, heteroarylovou, $Si(R^3)_3$ nebo COR^2 a R^2 atom vodíku, skupinu alkylovou, arylovou nebo heteroarylovou se zřetelem na shora uvedené výhodné významy. S překvapením na rozdíl od používaných odpovídajících formylových sloučenin se získají enantiomerně čisté reakční produkty obecného vzorce III. Tak je možno s výhodou předejít dělení racemátu.

Reakce sloučenin obecného vzorce I a II se může provádět v jakémkoliv žádoucím aprotickém rozpouštědle. Obzvláště výhodnými jsou polární aprotická rozpouštědle volená ze souboru zahrnujícího diethylether, petroleumether, aceton, nitrobenzen, dimethylformamid, dimethylsulfoxid nebo jiná odpovídající rozpouštědla. Výchozí látky se vyjmou do dostatečného množství rozpouštědla, takže se získá 10 až 30% roztok. S výhodou se reakce provádí v tetrahydrofuranu jakožto rozpouštědle.

Reakce sloučenin obecného vzorce I a II se provádí za vhodných podmínek teploty 0 až 50 °C. Obzvláště dobrých výsledků se však dosahuje při teplotě místnosti 20 až 30 °C a za tlaku okolí.

Pro aktivaci výchozích látek je nutná přítomnost pomocných reakčních činidel. Mohou to být pomocná činidla, kterých se používá jakožto peptidových kopulačních činidel. Jakožto vhodná pomocná činidla se příkladně uvádí oxychlorid fosforečný, halogenidy třímocného a pětímocného fosforu, fosgen, dicyklohexylkarbodiimid, tributylamoniová sůl pyridinu, fenyldichlorfosfát, 2-chlor-1,2,3-trinitrobenzen, estery kyseliny

fosforečné, chlorsulfonylisokyanát, $\text{CH}_3\text{SO}_2\text{Cl}-(\text{C}_2\text{H}_5)_3\text{N}$, $(\text{C}_6\text{H}_5)_3\text{P}-\text{CCl}_4-(\text{C}_2\text{H}_5)_3\text{N}$, N,N'-karbonyldiimidazol, N-(alkylkarbonyl)imidazoly, anhydridy nebo chloridy kyselin a zvláště alkylchloroformáty, například ethylchloroformát. Jiná vhodná pomocná činidla jsou popsána v různé literatuře (například C. Ferri "Reaktionen der organischen Synthese" ["Reactions of organic Synthesis"]; R.C. Larock "Comprehensive Organic Transformations; A guide to Functional Group Preparations", Verlag Chemie 1989).

Kromě toho je nutná přítomnost zásady. Vhodné zásady jsou rovněž popsány ve shora uvedených publikacích. Jakožto takové zásady se příkladně uvádějí terciární aminy, jako je například triethylamin. Mohou se však také přidávat anorganické zásady. Vhodnými anorganickými zásadami jsou zvláště uhličitany. Jestliže se použije hydroxidu alkalického kovu, například hydroxidu sodného nebo hydroxidu draselného, musí se zvláště dodržet přesné přidání, jelikož jinak dochází k nežádoucím vedlejším reakcím. Pro zjednodušení dalšího zpracování je však také možno používat hydroxypyrrolidinu v nadbytku, takže sám působí jakožto zásada.

Získaný reakční produkt obecného vzorce III je možné zpracovávat o sobě známým způsobem filtrátu, který se získá odfiltrováním vytvořené sraženiny. Například obvyklým a vhodným způsobem je oddestilování rozpouštědla, opětné vyjmutí surového produktu do organického rozpouštědla, opakovaná extrakce získaného roztoku vodou, opětné oddestilování rozpouštědla a překrystalování získaného produktu ze vhodného rozpouštědla, například z methanolu. Jsou však také možné jiné varianty zpracování, jak je pracovníkům v oboru zřejmé, například způsoby, které přídatně zahrnují chromatografické čištění.

V závislosti na reakčních podmínkách se reakční produkt obecného vzorce III získá z rozpouštědlové směsi obsahující

vodu jakožto volná zásada nebo jakožto adiční sůl s kyselinou ze souboru zahrnujícího kyseliny chlorovodíkovou, bromovodíkovou, jodovodíkovou, sírovou a organické karboxylové kyseliny. V případě adiční soli s organickou karboxylovou kyselinou se izolace může provádět po oddělení fází o sobě známými laboratorními způsoby.

Jakožto vhodné karboxylové kyseliny, kterých se může použít, se zvláště uvádějí alifatické, alicyklické, aralifatické, aromatické nebo heteroaromatické monobázické nebo polybázické karboxylové, sulfonové a sírové kyseliny, jako jsou například kyselina mravenčí, octová, propionová, pivalová, diethyloctová, malonová, jantarová, pimalová, fumarová, maleinová, mléčná, vinná, jablečná, citronová, glukonová, askorbová, nikotinová, isonikotinová, methansulfonová, ethansulfonová, ethandisulfonová, 2-hydroxyethansulfonová, benzensulfonová, p-toluen-sulfonová, naftalenmonosulfonová, naftalendisulfonová a laurylsírová kyselina.

Sloučeniny obecného vzorce III se redukuje v prostředí chránícího plynu, například v prostředí dusíku, v přítomnosti hydrid přenášejícího činidla. Vhodnými hydrid přenášejícími činidly jsou činidla ze souboru zahrnujícího kovové aluminiumhydridy, s výhodou lithiualuminiumhydrid, kovové alkoxyaluminiumhydridy, s výhodou lithiumtriethoxyaluminiumhydrid, kovové borhydridy, s výhodou natriumborhydrid nebo boran, přičemž je přídatně nutná přítomnost Lewisovy kyseliny, jako je například fluorid boritý.

Redukce se s výhodou provádí v polárním aprotickém a k hydridu inertním rozpouštědle. Vhodnými jsou shora uvedená rozpouštědla. Obzvláště vhodnými rozpouštědly jsou například diethylether nebo tetrahydrofura.

K provádění hydrogenace se sloučenina obecného vzorce III

rozpustí ve vhodném rozpouštědle a přidá se za zahřívání do roztoku, který obsahuje hydridové přenášející činidlo v ekvimolárních množstvích nebo v mírném nadbytku. Je však také možné zavádět výchozí sloučeninu, která se má hydrogenovat, a přidávat hydrogenační činidlo ve vhodném množství vhodným způsobem, takže se získá reakční směs, která obsahuje výchozí látku ve hmotnostním množství 10 až 25 %, vztaženo na rozpouštědlo. K ukončení reakce se reakční směs míchá za podmínek zpětného toku po dobu několika hodin. Reakční směs se pak zpracovává o sobě známými způsoby pro pracovníky v oboru tak, že se rozkládá kromě jiného přidáním rozpouštědlové směsi obsahující proton poskytující a aprotické rozpouštědlo a nadbytek hydridového přenášejícího činidla a uvolněním reakčního produktu. Vhodnými proton poskytujícími rozpouštědly jsou například voda nebo alkoholy, jako jsou methanol a ethanol. Vhodnými aprotickými rozpouštědly jsou všechna shora uvedená polární aprotická rozpouštědla, zvláště tetrahydrofuran. S výhodou se používá tetrahydrofuranu, jelikož je průmyslově získatelný jakožto bezvodý produkt.

Produkt se zpracovává po oddělení fází běžnými laboratorními způsoby. Surový získaný produkt se může zpracovávat krystalizací, pro zpracování se vyjímá například do organického s vodou nemísitelného rozpouštědla a zpracovává se nadbytkem anorganické kyseliny, s výhodou kyseliny chlorovodíkové. Tímto způsobem vytvořená sůl se může oddělit v krystalické formě.

Další reakce N-methyl-N-[(1S)-1-fenyl-2-((3S)-3-hydroxypyrrolidin-1-yl)ethanlu nebo jeho dihydrochloridu se vhodným derivátem difenyloctové kyseliny, s výhodou s chloridem kyseliny k poskytnutí žádaného konečného produktu N-methyl-N-[(1S)-1-fenyl-2-((3S)-3-hydroxypyrrolidin-1-yl)ethyl]-2,2-difenyloacetamidu (obecného vzorce VI, EMD 61753) se provádí o způsoby popsány v patentové literatuře (německý patentový

spis číslo DE-A1-40 34 785 a DE-A1-42 15 213 nebo evropský patentový spis číslo EP 0 569802 A1).

Následující příklady praktického provedení vynález objasňují, nijak jej však neomezují, takže jsou možné různé obměny příkladných provedení, které vedou k žádanému produktu, kterým je N-methyl-N-[(1S)-1-fenyl-2-((3S)-3-hydroxypyrrolidin-1-yl)ethan] (obecného vzorce IV), použitelný jakožto meziprodukt pro přípravu N-methyl-N-[(1S)-1-fenyl-2-((3S)-3-hydroxypyrrolidin-1-yl)ethyl]-2,2-difenylacetamidu.

Příklady provedení vynálezu

Na atomu dusíku substituované (2S)-N-formyl-2-fenylglycin-N,N-[(3S)-3-hydroxytetramethylenamid] obecného vzorce III z (2S)-fenylglycinů obecného vzorce I

Příklad 1

(2S)-N-Formyl-2-fenylglycin-N,N-[(3S)-3-hydroxytetramethylenamid]

Z (2S)-N-formyl-2-fenylglycinu (získatelného z (S)-(+)- α -aminofenyloctové kyseliny a ze systému acetanhydrid/mravenčí kyselina například způsobem, který popsal Huszthy Peter, Oue Matsutoshi, Bradshaw Jerald S., Zhu Cheng Y, Wang Tingmin a kol. (J. Org. Chem., EN, 57 (20), str. 5383 až 5394, 1992)

a

z (3S)-3-hydroxypyrrolidinu (získatelného z obchodně dostupného (S)-1-benzyl-3-pyrrolidinolu, například způsobem, který popsal Bhat Krishna L., Flanagan Denise M., Joullie Madeleine M. (Synth. Commun., EN, 15 (7), str. 587 až 598, 1985) nebo Naylor Alan, Judd Duncan B., Scopes David I.C., Hayes Ann G., Birch Philip J. (J. Med. Chem., EN, 37 (14), str. 2138 až

2144, 1994):

V prostředí dusíku se přidá 4,8 ml ethylchlorformátu v 10 ml tetrahydrofuranu za míchání do 9 g (2S)-N-formyl-2-fenylglycinu a 5,5 ml N-methylmorfolinu ve 250 ml tetrahydrofuranu při teplotě -15°C a ponechá se po dobu 10 minut a přidá se roztok 6,2 g (3S)-3-hydroxypyrrolidinhydrochloridu a 7 ml triethylaminu v 50 ml dimethylformamidu. Míchá se po dobu 18 hodin a získaná sraženina se oddělí a výsledný (2S)-N-formyl-2-fenylglycin-N,N-[(3S)-3-hydroxytetramethylenamid] se izoluje z filtrátu koncentrováním obvyklými laboratorními způsoby a následným chromatografickým vyčištěním.

$^1\text{H-NMR}$: $\text{D}_6\text{-DMSO}$: 3,0-3,8 (m), 4,25 (d), 5,0 (s,br), 5,7 (dd), 7,4 (ArH), 8,0 (ArH), 8,8 (CHO):

MS-FAB : $(\text{M}+1)^+$ 221, 205,

Krystaly o teplotě tání 97 až 101°C ,

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +208^{\circ}$, $c=1$ v methanolu.

Příklad 2

(2S)-N-Karboxybenzyl-2-fenylglycin-N,N-[(3S)-3-hydroxytetramethylenamid]

Z (2S)-N-karboxybenzyl-2-fenylglycinu (získatelného z (S)-(+)- α -aminofenyloctové kyseliny a z benzylchlorkarbonátu, například způsobem, který popsal Jones Raymond CF, Turner Ian, Howard, Kevin J. (Tetrahedron Lett, 34 (39), str. 6329 až 6332, 1993)

a

z (3S)-3-hydroxypyrrolidinu (získatelného z obchodně dostupného (S)-1-benzyl-3-pyrrolidinolu, například způsobem, který popsal Bhat Krishna L., Flanagan Denise M., Joullie Madeleine M. (Synth Commun., EN, 15 (7) str. 587 až 598, 1985) nebo Naylor Alan, Judd Duncan B., Scopes David I.C., Hayes, Ann G., Birch Philip J. (J. Med. Chem., EN, 37 (14), str. 2138 až 2144,

1994):

V prostředí dusíku se zpracuje 14,3 g (2S)-N-karboxybenzyl-2-fenylglycinu ve 100 ml tetrahydrofuranu v chladu s 5,5 ml 4-methylmorfolinu a roztokem 4,8 ml ethylchlorformátu a 10 ml tetrahydrofuranu a míchá se 30 minut. Přidá se pak roztok 4,36 g (3S)-3-hydroxypyrrolidonu a 10 ml tetrahydrofuranu. Míchá se po dobu 18 hodin, získaná sraženina se oddělí a výsledný (2S)-N-karboxybenzyl-2-fenylglycin-N,N-[(3S)-3-hydroxytetramethylenamid] se izoluje z filtrátu koncentrováním obvyklými laboratorními způsoby, vyjme se do organického rozpouštědla, promyje se vodnou fází, znovu se zkoncentruje a nechá se vykrystalovat.

$^1\text{H-NMR}$: $\text{D}_6\text{-DMSO} + \text{TFA}$; 5,1 (s), PhCH_2R ;

FAB-MS : 355 ($\text{M}+1$)⁺ 311, 196, 176;

olej

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +108^\circ$, $c=1$ v methanolu.

Příklad 3

(2S)-N-Karboxyethyl-2-fenylglycin-N,N-[(3S)-3-hydroxytetramethylenamid]

3a)

Ze (2S)-N-karboxyethyl-2-fenylglycinu (získaného z (S)-(+)- α -aminofenyloctové kyseliny a z ethylchlorkarbonátu, například způsobem, který popsal Bodurow C. C., Boyer B.D., Brennan J., Bunnell C.A., Burks J.E. a kol. (Tetrahedron Lett. EN, 30 (18) str. 2321 až 2324, 1989)

a

z (3S)-3-hydroxypyrrolidinu (získatelného z obchodně dostupného (S)-1-benzyl-3-pyrrolidinolu, například způsobem, který popsal Bhat Krishna L., Flanagan Denise M., Joullie Madeleine M. (Synth Commun., EN, 15 (7) str. 587 až 598, 1985, nebo Naylor Alan, Judd Duncan B., Scopes David I.C., Hayes Ann G.,

Birch Philip J. (J. Med. Chem., EN, 37 (14), str. 2138 až 2144, 1994):

V prostředí dusíku se zpracuje 16,7 g (2S)-N-karboxyethyl-2-fenylglycinu v chladu 8,3 ml 4-methylmorfolinu a roztokem 7,1 ml ethylchlorformátu a 20 ml tetrahydrofuranu a míchá se po dobu 60 minut. Přidá se roztok 6,5 g (3S)-3-hydroxypyrrolidinu a 30 ml tetrahydrofuranu. Míchá se po dobu 18 hodin, získaná sraženina oddělí a výsledný (2S)-N-karboxyethyl-2-fenylglycin-N,N-[(3S)-3-hydroxytetramethylenamid] se izoluje z filtrátu koncentrováním obvyklými laboratorními způsoby, vyjme se do organického rozpouštědla, promyje se vodnou fází, opět se zkoncentruje a nechá vykristalovat.

3b)

Z (2S)-N-karboxyethyl-2-fenylglycinu a z (3S)-3-hydroxypyrrolidinhydrochloridu (obchodně dostupného):

Přidá se směs 24 g (2S)-N-karboxyethyl-2-fenylglycinu s 10 g methylmorfolinu ve 100 ml tetrahydrofuranu při teplotě přibližně -10°C do 11 g ethylchlorformátu ve 100 ml tetrahydrofuranu. Po míchání se přidá směs 12 g (3S)-3-hydroxypyrrolidinhydrochloridu v 10 ml deionizované vody a směs 10 g methylmorfolinu ve 20 ml tetrahydrofuranu. Míchá se po dobu několika hodin, fáze se oddělí obvyklými laboratorními způsoby a koncentrací se izoluje (2S)-N-karboxyethyl-2-fenylglycin-N,N-[(3S)-3-hydroxytetramethylenamid], vyjme se do organického rozpouštědla, promyje se vodnou fází, opět se zkoncentruje a nechá se vykristalovat. Analytická data 3a a 3b odpovídají:

$^1\text{H-NMR}$: $\text{D}_6\text{-DMSO}$: 1,2 (t), 3-3,8 (m,br), 4,05 (q), 4,25 (s,br), 7,25-7,45 (m):

MS: 293 (M+1)⁺ 247, 178, 106;

Krystaly o teplotě tání 124 až 126 $^{\circ}\text{C}$,

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +137^{\circ}$, c = 1 v methanolu.

N-Methyl-N-((1S)-1-fenyl-2-((3S)-3-hydroxypyrrolidin-1-yl)

ethan obecného vzorce IV

Příklad 4

N-Methyl-N-(1S)-1-fenyl-2-((3S)-3-hydroxypyrrolidin-1-yl)ethan
= 1-[(3S)-3-hydroxypyrrolidin-1-yl]-(2S)-2-methylamino-2-fenyl-
ethan

V porostředí dusíku se opatrně zahřeje 2200 ml 1,08 molárního roztoku lithiualuminiumhydridu v tetrahydrofuranu a za míchání se přidá roztok 264 g (2S)-N-karboxyethyl-2-fenyl-glycin-N,N-[(3S)-3-hydroxytetramethylenamidul a 1400 ml tetrahydrofuranu. Po ukončeném přidávání se směs zahřívá po dobu tří hodin pod zpětným chladičem a vychladlý reakční roztok se hydrolyzuje přidáním směsi voda/tetrahydrofuran. Po zpracování uhličitanem sodným a po odstranění anorganických podílů se produkt izoluje z filtrátu za použití obvyklých laboratorních způsobů. Olejovitý surový produkt přejde po vyčištění krystalizací nebo chromatografií na pevnou látku.

¹H-NMR: D₆-DMSO: 2,1-3,1 (m), 3,6 (dd), 4,3 (m), 7,15-7,35 (m):

MS: 220 (M)⁺ 205, 120, 100, 91;

Vzhled: nažloutlý olej, který vykristaluje v závislosti na dávce.

$[\alpha]_D^{20} = +66,8^\circ$, $c = 0,0938$ g v 10 ml methanolu.

Příklad 5

N-Methyl-N-(1S)-1-fenyl-2-((3S)-3-hydroxypyrrolidin-1-yl)-
ethandihydrochlorid =
1-[(3S)-3-hydroxypyrrolidin-1-yl]-(2S)-2-methylamino-2-fenyl-
ethandihydrochlorid

V porostředí dusíku se opatrně zahřeje 2200 ml 1,08 molárního roztoku lithiualuminiumhydridu v tetrahydrofuranu a za míchání se přidá roztok 264 g (2S)-N-karboxyethyl-2-fenyl-

glycin-N,N-[(3S)-3-hydroxytetramethylenamidul a 1400 ml tetrahydrofuranu. Po ukončeném přidávání se směs zahřívá po dobu tří hodin pod zpětným chladičem, ochladí se a reakční roztok se hydrolyzuje přidáním směsi 80 ml vody a 400 ml tetrahydrofuranu. Po zpracování uhličitanem sodným a po odstranění anorganických podílů se produkt izoluje z filtrátu za použití obvyklých laboratorních způsobů. Olejovitý surový produkt se vyjme do organického, s vodou nemísitelného rozpouštědla a zpracuje se přebytkem kyseliny chlorovodíkové.

Vykrytalovaný produkt se izoluje a vysuší.

¹H-NMR: D₆-DMSO: 3,4 (m), 3,8 (m), 4,2 (m), 4,4 (m), 4,9 (m), 7,5 a 7,8 (ArH):

Teplota tání 240 až 242 °C.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -22,4^\circ$, c = 1 ve vodě.

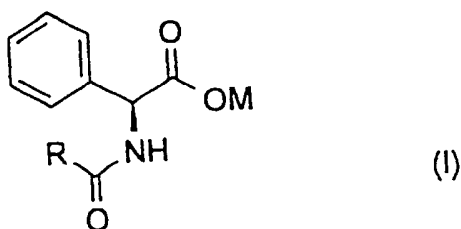
Průmyslová využitelnost

Způsob alternativní přípravy N-methyl-N-[(1S)-1-fenyl-2-((3S)-3-hydroxypyrrolidin-1-yl)ethyl]-2,2-difenylacetamidu nebo N-methyl-N-[(1R)-1-fenyl-2-((3R)-3-hydroxypyrrolidin-1-yl)ethyl]-2,2-difenylacetamidu použitelných pro výrobu analgetických, protizánětlivých a aquaretických farmaceutických prostředků.

P A T E N T O V É N Á R O K Y

1. Způsob alternativní přípravy N-methyl-N-[(1S)-1-fenyl-2-((3S)-3-hydroxypyrrolidin-1-yl)ethyl]-2,2-difenylacetamidu nebo N-methyl-N-[(1R)-1-fenyl-2-((3R)-3-hydroxypyrrolidin-1-yl)ethyl]-2,2-difenylacetamidu, v y z n a č u j í c í s e
t í m, že

a) na atomu dusíku substituovaný derivát fenylglycinu obecného vzorce I



kde znamená

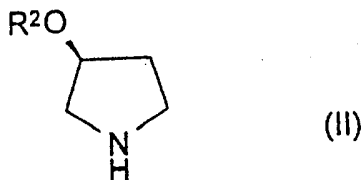
R atom vodíku, skupinu OR^1 nebo SR^1 ,

R^1 skupinu A, skupinu arylovou, heteroarylovou, $Si(R^3)_3$ nebo COR^3 ,

R^3 atom vodíku, skupinu A, skupinu arylovou nebo heteroarylovou,

A alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku s přímým nebo s rozvětveným řetězcem a

M atom vodíku nebo kation ze souboru zahrnujícího alkalický kov, kov alkalické zeminy, amonium nebo alkylamonium, se nechá reagovat se sloučeninou obecného vzorce II

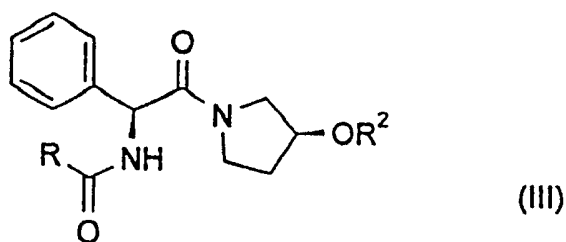


kde znamená

R^2 atom vodíku, skupinu A, skupinu arylovou, heteroarylovou, $Si(R^3)_3$ nebo COR^3 a

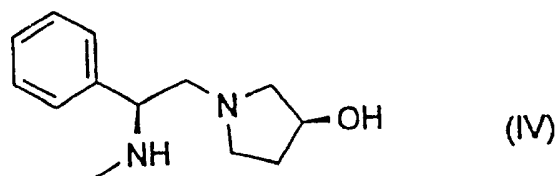
R^3 atom vodíku, skupinu A, skupinu arylovou nebo heteroary-

lovou,
nebo s adiční solí sloučeniny obecného vzorce II s kyselinou ze souboru zahrnujícího kyselinu chlorovodíkovou, bromovodíkovou, jodovodíkovou, sírovou, fosforečnou a organické karboxylové kyseliny za získání sloučeniny obecného vzorce III



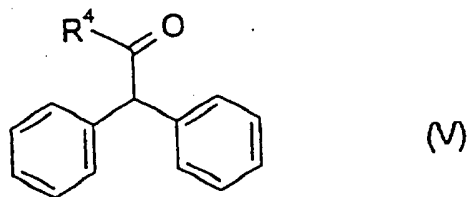
kde R a R³ mají shora uvedený význam,

- b) sloučenina obecného vzorce III se převádí redukcí na sloučeninu obecného vzorce IV



která se popřípadě převádí na odpovídající adiční sůl s kyselinou ze souboru zahrnujícího kyselinu chlorovodíkovou, bromovodíkovou, jodovodíkovou, sírovou, fosforečnou a organické karboxylové kyseliny a

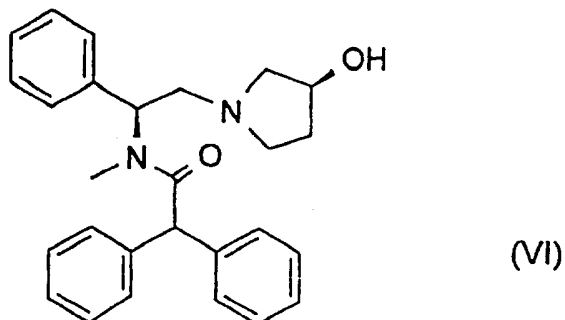
- c) takto získaná sloučenina obecného vzorce IV se nechává reagovat s aktivovanou karboxylovou kyselinou obecného vzorce V



kde znamená

R^4 atom fluoru, chloru, bromu nebo jodu, skupinu OA nebo O-CO-A,

za získání sloučeniny obecného vzorce VI



která se popřípadě převádí na asociovanou adiční sůl s kyselinou ze souboru zahrnujícího kyselinu chlorovodíkovou, bromovodíkovou, jodovodíkovou, sírovou, sulfaminovou, dusičnou, fosforečnou, ortofosforečnou a organické kyseliny, přičemž se výchozí látky používají ve stupni a) v závislosti na enantiomerech žádaných jakožto konečné produkty.

2. N-Methyl-N-[(1S)-1-fenyl-2-((3S)-3-hydroxypyrrolidin-1-yl)ethan] a N-methyl-N-[(1R)-1-fenyl-2-((3R)-3-hydroxypyrrolidin-1-yl)ethan].

3. N-Methyl-N-[(1S)-1-fenyl-2-((3S)-3-hydroxypyrrolidin-1-yl)ethan] jakožto meziprodukt pro způsob přípravy N-methyl-N-[(1S)-1-fenyl-2-((3S)-3-hydroxypyrrolidin-1-yl)ethyl]-2,2-di-fenylacetamidu podle nároku 1.

4. N-Methyl-N-[(1R)-1-fenyl-2-((3R)-3-hydroxypyrrolidin-1-yl)ethan] jakožto meziprodukt pro způsob přípravy N-methyl-N-[(1R)-1-fenyl-2-((3R)-3-hydroxypyrrolidin-1-yl)ethyl]-2,2-di-fenylacetamidu podle nároku 1.

5. Způsob podle nároku 1, v y z n a č u j í c í s e t í m, že se používá sloučeniny obecného vzorce I, kde znamená

R skupinu OR^1 , kde znamená R^1 skupinu skupinu A, skupinu arylovou, heteroarylovou, $Si(R^3)_3$ nebo CoR^3 a R^3 atom vodíku, skupinu A, skupinu arylovou nebo heteroarylovou.

6. Způsob podle nároku 1 a/nebo 5, v y z n a č u j í c í s e t í m , že se reakce sloučeniny obecného vzorce I a II provádí v aprotické, s výhodou v polárním aprotickém rozpouštědle při teplotě 0 až 50 °C, s výhodou 20 až 30 °C.

7. Způsob podle nároku 1, 5 a 6, v y z n a č u j í c í s e t í m , že se reakce sloučeniny obecného vzorce I a II provádí v rozpouštědle voleném ze souboru zahrnujícího diethylether, petroleumether, aceton, nitrobenzen, dimethylformamid, dimethylsulfoxid, tetrahydrofuran, přičemž jsou výchozí látky obsaženy v rozpouštědle v koncentraci 10 až 30%.

8. Způsob podle nároku 1, 5 až 7, v y z n a č u j í c í s e t í m , že se reakce sloučeniny obecného vzorce I a II provádí v přítomnosti pomocného činidla voleného ze souboru zahrnujícího oxychlorid fosforečný, halogenidy třímocného a pětímocného fosforu, fosgen, dicyklohexylkarbodiimid, tributylamoniovou sůl pyridinu, fenyldichlorfosfát, 2-chlor-1,2,3-trinitrobenzen, estery kyseliny fosforečné, chlorsulfonylisoncyanát, $CH_3SO_2Cl-(C_2H_5)_3N$, $(C_6H_5)_3P-CCl_4-(C_2H_5)_3N$, N,N'-karbonyldiimidazol, N-(alkylkarbonyl)imidazoly, kyselinu octovou, acetylchlorid a ethylchlorformát a organickou nebo anorganickou zásadu.

9. Způsob podle nároku 1, 5 až 8, v y z n a č u j í c í s e t í m , že se reakce sloučeniny obecného vzorce I a II provádí v přítomnosti zásady volené ze souboru zahrnujícího triethylamin, uhličitán sodným, uhličitán draselný, uhličitán vápenatý, hydroxid sodný a hydroxid draselný.

10. Způsob podle nároku 1, 5 až 9, v y z n a č u j í c í

18.10.00

s e t í m, že se redukce sloučeniny obecného vzorce III provádí v přítomnosti hydrid přenášejícího činidla ze souboru zahrnujícího kovové aluminiumhydridy, s výhodou lithialuminiumhydrid, kovové alkoxyaluminiumhydridy, s výhodou lithiumtriethoxyaluminiumhydrid, kovové borhydridy, s výhodou natriumborhydrid a boran, a popřípadě v přítomnosti Lewisovy kyseliny, jako je fluorid boritý, v polárním aprotickém rozpouštědle ze souboru zahrnujícího diethylether, petroleumether, aceton, nitrobenzen, dimethylformamid, dimethylsulfoxid a tetrahydrofuran.

11. Způsob podle nároku 1 a/nebo 10, v y z n a č u j í c í s e t í m, že se sloučenina obecného vzorce III, používaná jakožto výchozí látka, rozpouští v rozpouštědle za získání 10 až 25% koncentrace a hydrogenační produkt se uvolňuje přidáním rozpouštědla poskytujícího proton ve směsi s aprotickým rozpouštědlem.