

PATENTOVÝ SPIS

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLVÉHO
VLASTNICTVÍ

(21) Číslo přihlášky: 2000-3860
(22) Přihlášeno: 16.04.1999
(30) Právo přednosti: 20.04.1998 DE 19817393
20.06.1998 DE 19827633
(40) Zveřejněno: 17.01.2001
(Věstník č. 1/2001)
(47) Uděleno: 02.10.2009
(24) Oznámení o udělení ve Věstníku: 11.11.2009
(Věstník č. 45/2009)
(86) PCT číslo: PCT/EP1999/002574
(87) PCT číslo zveřejnění: WO 1999/054298

(11) Číslo dokumentu:

301 121

(13) Druh dokumentu: B6

(51) Int. Cl.:

C07D 207/12 (2006.01)
A61K 31/40 (2006.01)
C07B 43/06 (2006.01)
C07B 35/02 (2006.01)

(56) Relevantní dokumenty:

DE 19523502; DE 4034785.

GOTTSCHLICH R ET AL: "EMD 61 753 AS A FAVOURABLE REPRESENTATIVE OF STRUCTURALLY NOVEL ARYLACETAMIDO-TYPE K OPIATE RECEPTOR AGONISTS, BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, Bd. 4, Nr. 5, 1. Januar 1994 (1994-01-01), Seiten 677-682.

(73) Majitel patentu:

Tioga Pharmaceuticals, Inc., San Diego, CA, US

(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:

Čermák Hořejš Myslíl a spol., JUDr. Jan Matějka,
Národní 32, Praha 1, 11000

(54) Název 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.

CZ 301121 B6

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

5 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
10 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.

15 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 fyziolo-
gicky přijatelné soli hodnotné farmakologické vlastnosti, jako jsou analgetické, protizánětlivé a
20 aquaretické působení, takže jsou zvláště vhodné pro výrobu léčiv.

V německé přihlášce vynálezu DE 1 95 23 502 nebo v evropském patentovém spise EP 752 246 se uvádí, že tato sloučenina je obzvláště účinnou sloučeninou vhodnou jakožto léčivo pro ošetřo-
vání zánětlivých střevních poruch mimořádně zvláštním způsobem. Zvláště je tato sloučenina
25 použitelná a účinná pro tuto indikaci, jelikož současně zmírňuje bolesti spojené s takovou poru-
chou a v akutním případě ošetřování střevní okluze nebo vytvořené střevní poruchy v důsledku
zánětu a také normalizuje nebo uklidňuje motorickou odezvu střev bez vyvolávání pozorovatel-
ných vedlejších účinků. Kromě toho se sloučeniny může používat při nezánnětlivých střevních
poruchách, jako je dráždivý střevní syndrom (IBS).

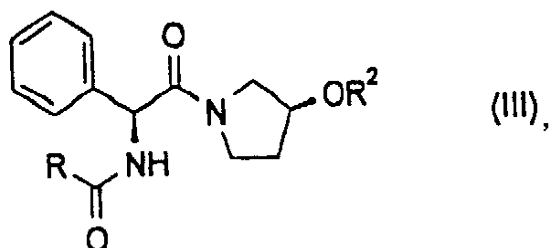
30 V německé přihlášce vynálezu DE 40 34 785 A1 a DE 42 15 213 A1 nebo v evropském patento-
vém spise EP 0 569 802 A1 se popisuje způsob přípravy N-methyl-N-[(1S)-1-fenyl-2-((3S)-
3-hydroxypyrrolidin-1-yl)ethyl]-2,2-difenylacetamidu reakcí (2S)-2-N-karboxyethyl-2-fenyl-
glycin-N,N-(3S)-hydroxytetramethylamidu s difenylacetylchloridem. Jak se uvádí v německé
35 přihlášce vynálezu 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-hydroxypyrrolidin)ethan], se může připravovat reakcí (1S)-1-amino-1-fenyl-2-chlor-
ethanu se (3S)-3-hydroxypyrrolidinem a následnou methylací produktu methyljodidem. Problé-
mem tohoto způsobu přípravy je však rozpustnost výchozích látek a získání racemické směsi
40 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.

45 Proto je vynález zaměřen na vývoj způsobu pro jednoduchou a ekonomicky proveditelnou pří-
pravu N-methyl-N-[(1S)-1-fenyl-2-((3S)-3-hydroxypyrrolidin-1-yl)ethyl]-2,2-difenylacet-
amidu 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
rozpuštěných výchozích látek a vede k produktu, který je po možnosti enantiomerně čistý a může
50 se izolovat a čistit jednoduchým způsobem.

Podstata vynálezu

Cíle vynálezu se dosahuje způsobem podle nároku 1, přičemž se jako nového meziprojektu 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 meziprojektu 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

15

R skupinu OR¹ nebo SR¹,

R¹ skupinu A, skupinu arylovou, heteroarylovou, Si(R³)₃, COR³ nebo benzylovou,

20

R² atom vodíku, skupinu A, skupinu arylovou, heteroarylovou, Si(R³)₃ nebo COR³,

R³ atom vodíku, skupinu A, skupinu arylovou nebo heteroarylovou,

25

A alkylovou skupinu s 1 a 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



30

kde znamená

35

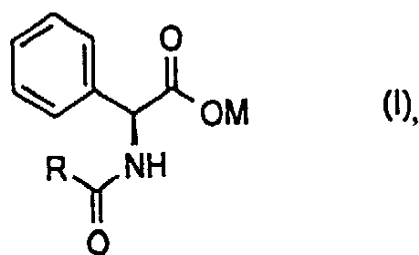
R² atom vodíku, skupinu A, skupinu arylovou, heteroarylovou, Si(R³)₃ nebo COR³ a

R³ atom vodíku, skupinu A, skupinu arylovou nebo heteroarylovou,

nebo jejich solí s kyselinou chlorovodíkovou, bromovodíkovou, jodovodíkovou, sírovou, fosforečnou nebo se vhodnými organickými kyselinami,

40

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



kde znamená

5 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,

10

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

15

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.

20

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.

25

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

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

30

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

Symbol R s výhodou znamená zvláště například methoxyskupinu nebo ethoxyskupinu.

35

Symbol R^1 s výhodou znamená zvláště například skupinu methylovou, ethylovou, propylovou, butylovou, fenylovou, $Si(CH^3)_3$ nebo acetylovou skupinu.

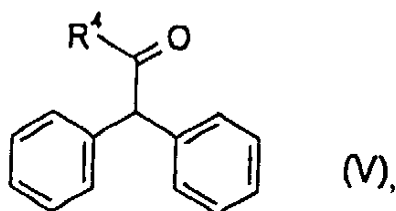
Symbol R^2 s výhodou znamená zvláště například atom vodíku, skupinu terc-butylovou, $Si(CH^3)_3$, acetylovou, benzylovou nebo benzoylovou, především však atom vodíku.

40

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.

45

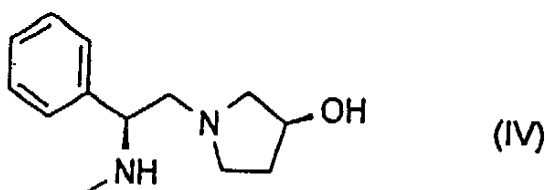
Reakcí s aktivovanými karboxylovými kyselinami obecného vzorce V



kde znamená

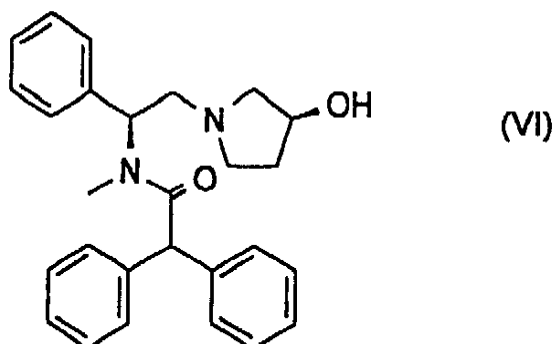
- 5 R^4 atom fluoru, chloru, bromu nebo jodu, skupinu OA nebo $O-CO-A$,

je možné získat z volných zásad sloučeniny obecného vzorce IV



10

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



15

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.

20

Obzvláště se může N-methyl-N-[(1S)-1-fenyl-2-((3S)-3-hydroxypyrrolidin-1-yl)ethyl]-2,2-difenylacetamid připravovat poslední reakcí s difenylacetylchloridem.

25

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 aryllovou, heteroaryllovou, $Si(R^3)_3$ nebo COR^2 a R^2 atom vodíku, skupinu alkylovou, aryllovou nebo heteroaryllovou 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.

30

Reakce sloučenin obecného vzorce I a II se může provádět v jakémkoliv žádoucím aprotickém rozpouštědle. Obzvláště výhodnými jsou polární aprotická rozpouštědla volená ze souboru zahrnujícího diethylether, petroleumether, aceton, nitrobenzen, dimethylformamid, dimethylsulfoxid

35

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.

- 5 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
10 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, chlórsulfonylisokyanát, $\text{CH}_3\text{SO}_2\text{Cl}-(\text{C}_2\text{H}_5)_3\text{N}$, $(\text{C}_6\text{H}_5)_3\text{P}-\text{CCl}_4-(\text{C}_2\text{H}_5)_3\text{N}$, $\text{N,N}'$ -karbonyldiimidazol, $\text{N}-(\text{alkylkarbonyl})\text{imidazoly}$, anhydridy nebo chloridy kyselin a zvláště alkylchloroformáty, například ethylchloroformát. Jiná
15 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 pou-
20 žívat 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 překry-
30 talování 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.

35 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 kyselinu 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.

40 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,
45 jablečná, citronová, glukonová, askorbová, nikotinová, isonikotinová, methansulfonová, ethansulfonová, ethandisulfonová, 2-hydroxyethansulfonová, benzensulfonová, p-toluensulfonová, 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 borhydri-
50 dy, s výhodou natriumborhydrid nebo boran, přičemž je přídatně nutná přítomnost Lewisovy kyseliny, jako je například fluorid boritý.

55

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 tetrahydrofuran.

- 5 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 %, vztaheno 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 10 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.

- 20 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.

- 25 Další reakce N-methyl-N-[(1S)-1-fenyl-2-((3S)-3-hydroxypyrrolidin-1-yl)ethan]u nebo jeho dihydrochloridu se vhodným derivátem difenylctové 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-difenylacetamidu (obecného vzorce VI, EMD 61753) se provádí o způsoby popsanými v patentové literatuře (německý patentový spis DE-A1 40 34 785 a DE-A1 42 15 213 nebo evropský patentový spis EP 0 569 802 A1).

- 30 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

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

Příklad 1

- 45 (2S)-N-Formyl-2-fenylglycin-N,N-[(3S)-3-hydroxytetramethylenamid]

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

a

- 55 z (3S)-3-hydroxypyrrolidinu (získatelného z obchodně dostupného (S)-1-benzyl-3-pyrrolidinolu, například způsobem, který popsal Bhat Krishna L., Flanagan Denise M^o Joullie Madeleine M. (Synth. Commun., EN, 15 (7), str. 587 až 598, 1985) nebo Naylor Alan, Judd Runcán B.,

Scopes David I.C., Hayes Ann G., Birch Philips 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-methylmorpholinu 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.

¹H-NMR: D₆-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: (M+I)⁺ 221, 205.

Krystaly o teplotě tání 97 až 101 °C.

[α]_D²⁰ = +208°, 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-aminofenylactové 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 Madeteine M. (Synth Commun., EN, 15 (7) str. 587 až 598, 1985) nebo Naylor Alan, Judd Runcán B., Scopes David I.C., Hayes, Ann G., Birch Philips 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-methylmorpholinu 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.

¹H-NMR: D₆-DMSO + TFA; 5,1 (s), PhCH₂R;

FAB-MS: 355 (M+I)⁺ 311, 196, 176;

olej

[α]_D²⁰ = +108°, 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-aminofenylactové 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-pyrrolidinu, například způsobem, který popsal Bhat Krishna L., Flanagan Denise M., Joullie Madeteine M. (Synth Commun., EN, 15 (7) str. 587 až 598, 1985, nebo Naylor Alan, Judd Runcán B., Scopes David I.C., Hayes Ann G., Birch Philips 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:

¹H-NMR: D₆-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 °C.

[α]_D²⁰ = +137°, 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-fenylethan

V prostředí dusíku se opatrně za zahřeje 2200 ml 1,08 molárního roztoku lithialuminiumhydridu v tetrahydrofuranu a za míchání se přidá roztok 264 g (2S)-N-karboxyethyl-2-fenylglycin-N,N-[(3S)-3-hydroxytetramethylenamidu] 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 uhličitánem 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.

[α]_D²⁰ = +66,8°, c=0,0938 g v 10 ml methanolu.

Příklad 5

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

5

V prostředí 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-fenylglycin-N,N-[(3S)-3-hydroxytetramethylenamidu] 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 uhličitánem 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.

10

Vykřystalovaný produkt se izoluje a vysuší.

15

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

Teplota tání 240 až 242 °C.

[α]_D²⁰ = -22,4°, c=1 ve vodě.

20 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.

25

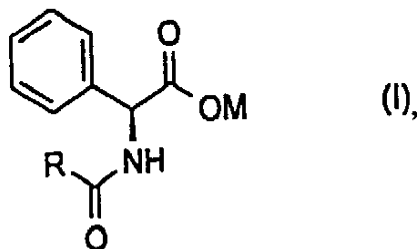
30

PATENTOVÉ NÁROKY

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, vyznačující se tím, že

35

a) na atomu dusíku substituovaný derivát fenylglycinu obecného vzorce I



40

kde znamená

R skupinu OR¹ nebo SR¹,

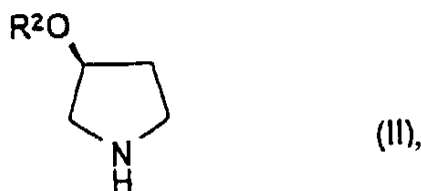
45 R¹ skupinu A, skupinu arylovou, heteroarylovou, Si(R³)₃, COR³ nebo benzylovou,

R³ 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 zemin, amonium nebo alkylamonium,

5 se nechá reagovat se sloučeninou obecného vzorce II



kde znamená

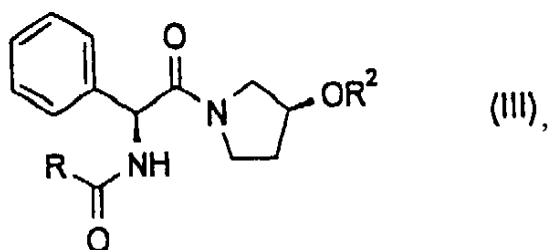
10

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

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

15

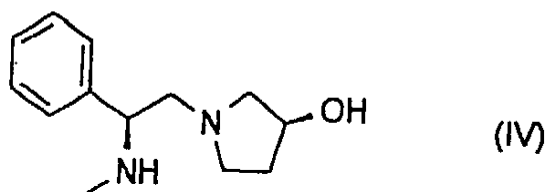
nebo s adiční solí sloučeniny obecného vzorce II s kyselinou ze souboru zahrnujícího kyselinu chlorovodíkovou, bromovodíkovou, jodovodíkovou, sírovou, fosforečnou a organické karboxylové kyseliny za získání sloučeniny obecného vzorce III



20

kde R a R^3 mají shora uvedený význam,

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

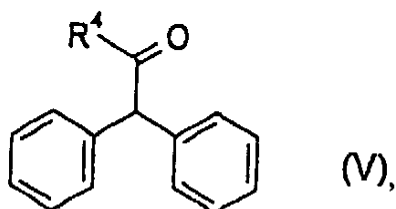


25

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

30

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

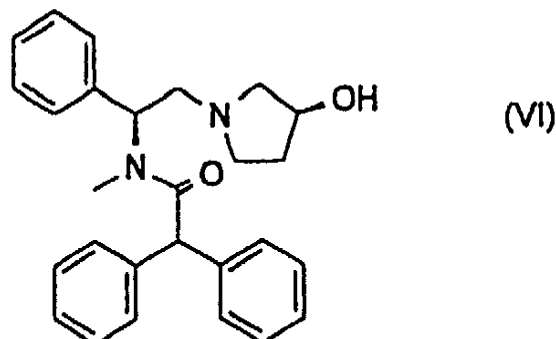


kde znamená

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

5

za získání sloučeniny obecného vzorce VI



10 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 žádoucích jakožto konečné produkty.

15

2. Způsob podle nároku 1, **vyznačující se tím**, že se používá 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^3 a R^3 atom vodíku, skupinu A, skupinu arylovou nebo heteroarylovou.

20

3. Způsob podle nároku 1 a/nebo 2, **vyznačující se tím**, že se reakce sloučeniny obecného vzorce I a II provádí v aprotickém, s výhodou v polárním aprotickém rozpouštědle při teplotě 0 až 50 °C, s výhodou 20 až 30 °C.

25

4. Způsob podle nároků 1, 2 a 3, **vyznačující se tím**, 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 %.

30

5. Způsob podle nároků 1 až 4, **vyznačující se tím**, 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, chlórsulfonylisokyanát, $CH_3SO_2Cl-(C_2H_5)_3N$, $(C_6H_5)_3P-CCl_4-(C_2H_5)_3N$, N,N'-karbonyldiimidazol, N-(alkylkarbonyl)imidazoly, acetanhydrid, acetylchlorid a ethylchlorformát a organickou nebo anorganickou zásadu.

35

6. Způsob podle nároků 1 až 5, **vyznačující se tím**, 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.

40

7. Způsob podle nároků 1 až 6, **vyznačující se tím**, že se redukce sloučeniny obecného vzorce III provádí v přítomnosti hydrid přenášejícího činidla ze souboru zahrnujícího kovové aluminiumhydridy, s výhodou lithiualuminiumhydrid, kovové alkoxyaluminiumhydridy, s výhodou lithiumtriethoxyaluminiumhydrid, kovové borhydridy, s výhodou natriumborhydrid a

45

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.

- 5 8. Způsob podle nároku 1 a/nebo 7, **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.

10

Konec dokumentu

15