

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷

C07C215/54

C07C219/28



[12] 发 明 专 利 说 明 书

专利号 ZL 00815705.7

[45] 授权公告日 2005 年 8 月 17 日

[11] 授权公告号 CN 1215045C

[22] 申请日 2000.11.15 [21] 申请号 00815705.7

[30] 优先权

[32] 1999.11.16 [33] DE [31] 19955190.1

[86] 国际申请 PCT/EP2000/011309 2000.11.15

[87] 国际公布 WO2001/035957 德 2001.5.25

[85] 进入国家阶段日期 2002.5.15

[71] 专利权人 舒瓦尔兹医药股份公司

地址 德国蒙海姆

[72] 发明人 C·麦斯

审查员 陈 宁

[74] 专利代理机构 北京市中咨律师事务所

代理人 隗永良 刘金辉

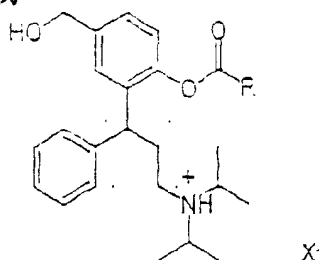
权利要求书 7 页 说明书 30 页 附图 1 页

[54] 发明名称 3,3-二苯基丙胺类化合物的新衍生物的稳定盐

[57] 摘要

本发明涉及 3,3-二苯基丙胺类化合物的新衍生物以其盐形式的高纯度、结晶状、稳定化合物,一种制备方法和高纯度、稳定中间体产物。所述的方法具体特征在于区域-和化学选择性和高收率。提供了 3,3-二苯基丙胺类化合物的酚单酯的盐,其特别适用于药物制剂中。优选的化合物是 R-(+)-2-(3-二异丙基氨基-1-苯基丙基)-4-羟甲基苯基异丁酸酯富马酸氢盐和 R-(+)-2-(3-二异丙基氨基-1-苯基丙基)-4-羟甲基苯基异丁酸酯盐酸盐水合物。此外,提供获得上述盐所必需的稳定、结晶状中间体产物。优选的中间体产物是 R-(-)-3-(3-二异丙基氨基-1-苯基丙基)-4-羟基苯甲酸甲酯。

1. 通式 I 的化合物

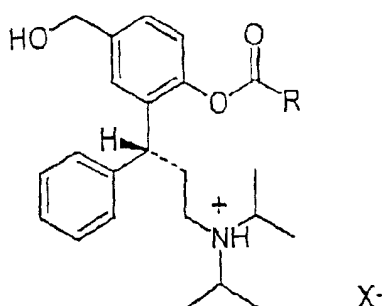


式 I

其中 R 表示 C_1-C_6 -烷基、 C_3-C_{10} -环烷基、苯基或被乙基羰氧基、异丙基羰氧基、叔丁基羰氧基、环丙基羰氧基、环丁基羰氧基或环己基羰氧基取代的苯基，并且 X^- 是生理上兼容性无机或有机酸的酸根。

2. 权利要求 1 所述的化合物，其特征在于 X^- 在各种情况中是下列酸的酸根：盐酸、氢溴酸、磷酸、硫酸、硝酸、乙酸、丙酸、棕榈酸、硬脂酸、马来酸、富马酸、草酸、琥珀酸、DL-苹果酸、L-(-)-苹果酸、D-(+)苹果酸、DL-酒石酸、L-(+)-酒石酸、D-(-)-酒石酸、柠檬酸、L-天门冬氨酸、L-(+)-抗坏血酸、D-(+)-葡萄糖醛酸、2-氧代丙酸、呋喃-2-甲酸、苯甲酸、4-羟基苯甲酸、水杨酸、香草酸、4-羟基肉桂酸、没食子酸、N-苯甲酰基-甘氨酸、N-乙酰基甘氨酸、3-(4-羟基苯基)-丙酸、苯二甲酸、甲磺酸或乳酸。

3. 权利要求 1 所述的化合物，其特征在于它们具有通式 2，



式 2

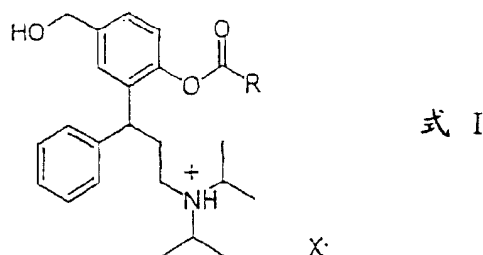
其中 R 表示 C_1-C_6 -烷基、 C_3-C_{10} -环烷基、苯基或被乙基羰氧基、异丙基羰氧基、叔丁基羰氧基、环丙基羰氧基、环丁基羰氧基或环己基羰氧基取代的苯基，并且 X^- 是生理上兼容性无机或有机酸的酸根。

4. 权利要求 3 所述的化合物, 其特征在于 X^- 在各种情况中是下列酸的酸根: 盐酸、氢溴酸、磷酸、硫酸、硝酸、乙酸、丙酸、棕榈酸、硬脂酸、马来酸、富马酸、草酸、琥珀酸、DL-苹果酸、L-(-)-苹果酸、D-(+)苹果酸、DL-酒石酸、L-(+)-酒石酸、D-(-)-酒石酸、柠檬酸、L-天门冬氨酸、L-(+)-抗坏血酸、D-(+)-葡萄糖醛酸、2-氧代丙酸、呋喃-2-甲酸、苯甲酸、4-羟基苯甲酸、水杨酸、香草酸、4-羟基肉桂酸、没食子酸、N-苯甲酰基-甘氨酸、N-乙酰基甘氨酸、3-(4-羟基苯基)-丙酸、苯二甲酸、甲磺酸或乳酸。

5. 权利要求 4 所述的化合物, 其特征在于它们是 R-(+)-2-(3-二异丙基氨基-1-苯基丙基)-4-羟甲基苯基异丁酸酯富马酸氢盐, R-(+)-2-(3-二异丙基氨基-1-苯基丙基)-4-羟甲基苯基异丁酸酯盐酸盐水合物。

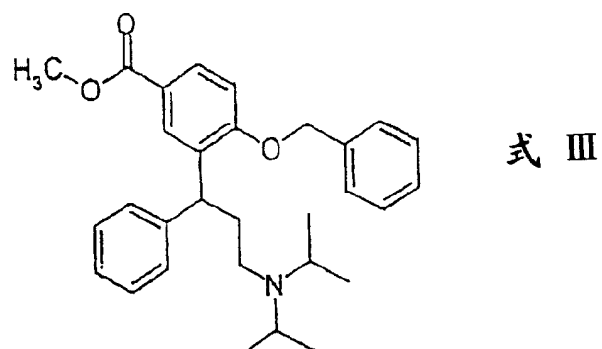
6. 权利要求 4 所述的化合物, 其特征在于 R 代表环丙基、环丁基、环戊基、环己基、4-(1-环丙基-甲酰氧基)-苯基、4-(1-环丁基-甲酰氧基)-苯基、4-(1-环己基-甲酰氧基)-苯基或 4-(2,2-二甲基-丙酰氧基)-苯基, 并且 X^- 代表氯离子。

7. 制备通式 I 的化合物的方法,

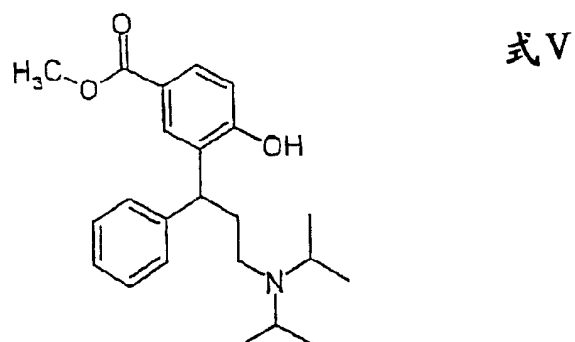


其中 R 表示 C_1-C_6 -烷基、 C_3-C_{10} -环烷基、苯基或被乙基羰氧基、异丙基羰氧基、叔丁基羰氧基、环丙基羰氧基、环丁基羰氧基或环己基羰氧基取代的苯基, 并且 X^- 是生理上兼容性无机或有机酸的酸根, 其特征在于

a) 式 III 的化合物

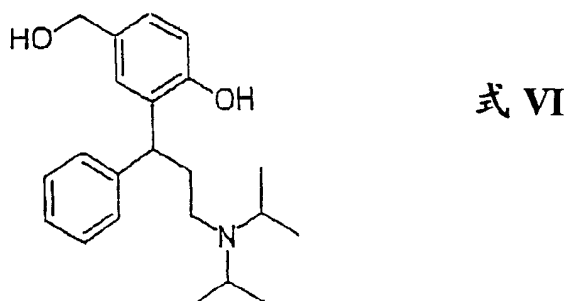


用氢化试剂分解形成式 V 的化合物



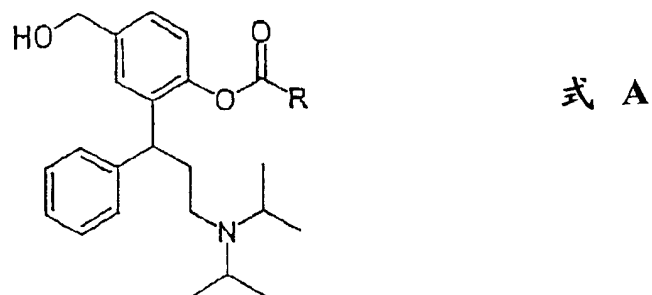
然后，

b) 由此所得的式 V 的化合物用还原剂转化，从而得到式 VI 的化合物



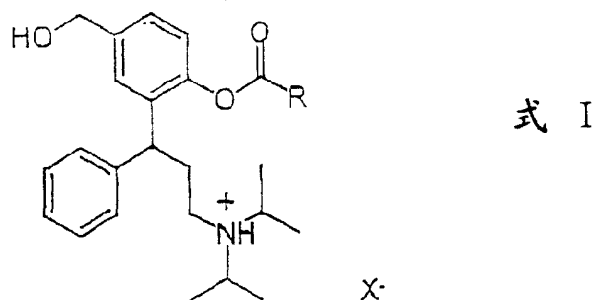
将其

c) 用酰化试剂转化，得到式 A 的化合物



其中 R 具有上述定义，将其

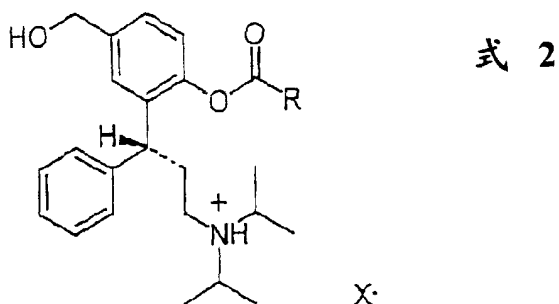
d) 用生理上兼容性的无机或有机酸转化形成式 I 的化合物:



其中 R 表示 C_1-C_6 -烷基、 C_3-C_{10} -环烷基、苯基或被乙基羰氧基、异丙基羰氧基、叔丁基羰氧基、环丙基羰氧基、环丁基羰氧基或环己基羰氧基取代的苯基，并且 X 是生理上兼容性无机或有机酸的酸根。

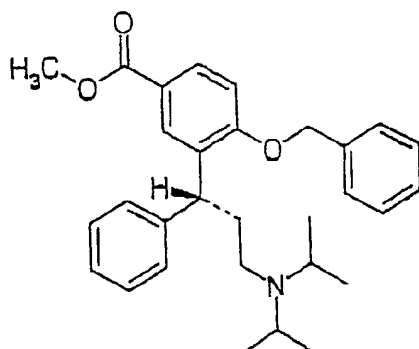
8. 权利要求 7 所述的方法，其特征在于制备通式 I 的化合物使用盐酸、氢溴酸、磷酸、硫酸、硝酸、乙酸、丙酸、棕榈酸、硬脂酸、马来酸、富马酸、草酸、琥珀酸、DL-苹果酸、L-(-)-苹果酸、D-(+)-苹果酸、DL-酒石酸、L-(+)-酒石酸、D-(-)-酒石酸、柠檬酸、L-天门冬氨酸、L-(+)-抗坏血酸、D-(+)-葡萄糖醛酸、2-氧代丙酸、呋喃-2-甲酸、苯甲酸、4-羟基苯甲酸、水杨酸、香草酸、4-羟基肉桂酸、没食子酸、N-苯甲酰基-甘氨酸、N-乙酰基甘氨酸、3-(4-羟基苯基)-丙酸、苯二甲酸、甲磺酸或乳清酸。

9. 制备通式 2 的化合物的方法，



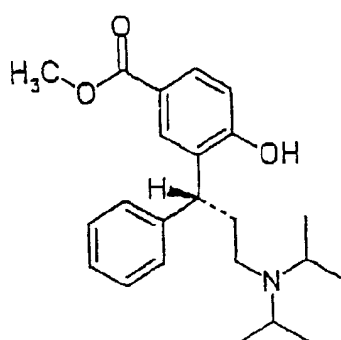
其中 R 表示 C_1-C_6 -烷基、 C_3-C_{10} -环烷基、苯基或被乙基羰氧基、异丙基羰氧基、叔丁基羰氧基、环丙基羰氧基、环丁基羰氧基或环己基羰氧基取代的苯基，并且 X 是生理上兼容性无机或有机酸的酸根，其特征在于

a) 式 3 的化合物



式 3

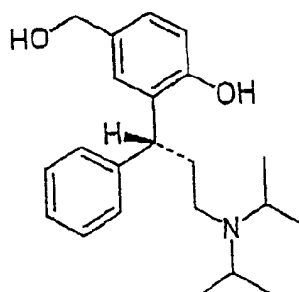
用氢化试剂分解形成式 5 的化合物



式 5

然后,

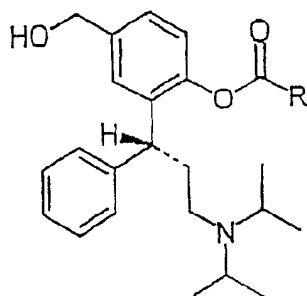
b) 由此所得的式 5 的化合物用还原剂转化, 从而得到式 6 的化合物



式 6

将其

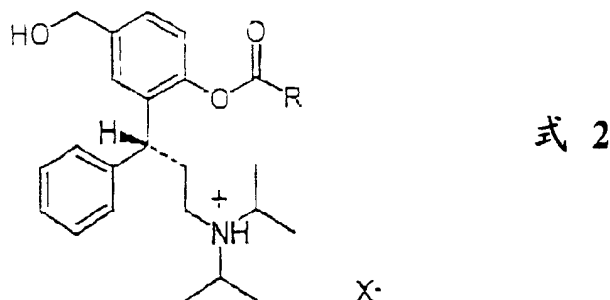
c) 用酰化试剂转化, 得到式 1 的化合物



式 1

其中 R 具有上述定义, 将其

d) 用生理上兼容性的无机或有机酸转化形成式 2 的化合物:



其中 R 表示 C_1-C_6 -烷基、 C_3-C_{10} -环烷基、苯基或被乙基羰氧基、异丙基羰氧基、叔丁基羰氧基、环丙基羰氧基、环丁基羰氧基或环己基羰氧基取代的苯基，并且 X 是生理上兼容性无机或有机酸的酸根。

10. 权利要求 9 所述的方法，其特征在于制备通式 2 的化合物使用盐酸、氢溴酸、磷酸、硫酸、硝酸、乙酸、丙酸、棕榈酸、硬脂酸、马来酸、富马酸、草酸、琥珀酸、DL-苹果酸、L-(-)-苹果酸、D-(+)-苹果酸、DL-酒石酸、L-(+)-酒石酸、D-(-)-酒石酸、柠檬酸、L-天门冬氨酸、L-(+)-抗坏血酸、D-(+)-葡萄糖醛酸、2-氧代丙酸、呋喃-2-甲酸、苯甲酸、4-羟基苯甲酸、水杨酸、香草酸、4-羟基肉桂酸、没食子酸、N-苯甲酰基-甘氨酸、N-乙酰基甘氨酸、3-(4-羟基苯基)-丙酸、苯二甲酸、甲磺酸或乳酸。

11. 权利要求 7-10 任一项所述的方法，其特征在于作为氢化试剂的是阮内镍/ H_2 ，其存在于用作溶剂的甲醇中。

12. 权利要求 7-10 任一项所述的方法，其特征在于使用 $NaBH_4/EtOH$ 或 $LiAlH_4/THF$ 作为还原剂。

13. 权利要求 7-10 任一项所述的方法，其特征在于采用异丁酰氯作为酰化试剂，采用三乙胺作为碱。

14. 权利要求 9 或 10 所述的方法，其特征在于如权利要求 9 定义的

式 6 化合物用当量异丁酰氯，在三乙胺的存在下，使用一种选自乙酸乙酯、二氯甲烷、四氢呋喃、乙腈或甲苯的溶剂，区域-和化学选择性地转化为 R-(+)-2-(3-二异丙基氨基-1-苯基丙基)-4-羟甲基苯基异丁酸酯。

15. 权利要求 9 或 10 所述的方法，其特征在于 R-(+)-2-(3-二异丙基氨基-1-苯基丙基)-4-羟甲基苯基异丁酸酯与富马酸或盐酸转化形成各自的盐。

16. 权利要求 9 或 10 所述的方法，其中制备 R-(+)-2-(3-二异丙基氨基-1-苯基丙基)-4-羟甲基苯基异丁酸酯盐酸盐水合物，其特征在于 R-(+)-2-(3-二异丙基氨基-1-苯基丙基)-4-羟基甲基苯酚的酚酯化作用是在不加入外源碱下进行，其中将如权利要求 9 定义的式 6 化合物的溶液滴加至异丁酰氯的溶液中，其含有至少 1 摩尔当量的水，从而直接得到相应的稳定、含水合物盐酸盐。

3,3-二苯基丙胺类化合物的新衍生物的稳定盐

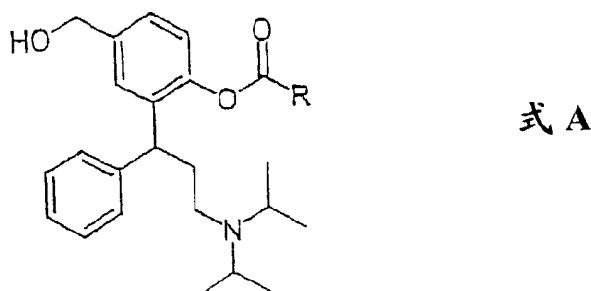
本发明涉及 3,3-二苯基丙胺类化合物的新衍生物的以其盐形式的高纯度的、结晶状的稳定化合物，一种制备这些化合物的方法以及高纯度、稳定的中间体产物。

从文献 PCT/EP99/03212 可知 3,3-二苯基丙胺类化合物的新衍生物。

这些化合物对于尿失禁和其它痉挛性疾病的治疗而言是有价值的前药，其克服了现有活性物质的缺陷，也就是说生物膜对现有活性物质的不充分吸收或这些活性物质的不良代谢作用。

此外，这些新的前药与奥昔布宁 (Oxybutynin) 和托特罗定 (Tolterodin) 相比具有提高了的药物动力学特征。

在 3,3-二苯基丙胺类化合物的这些新衍生物中优选的化合物是脂族或芳族羧酸与下面通式 A 的酯：



其中 R 表示 C_1 - C_6 -烷基、 C_3 - C_{10} -环烷基或者未取代或被取代苯基。这些可以存在于其光学异构体中成为消旋混合物或其各个对映异构体的形式。

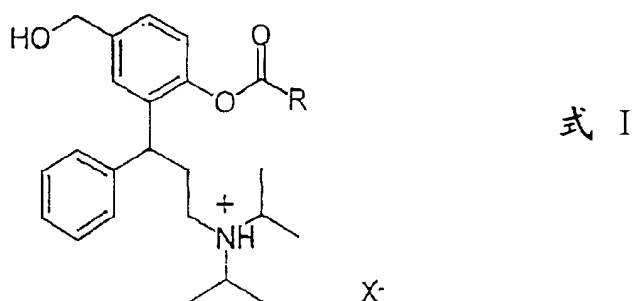
然而，具有式 A 的结构化合物在水中具有低溶解度。这对其口服生物利用度构成限制。

还有，如式 A 所示结构的单酯具有分子内酯基转移的倾向。

所以，在长时间的储藏中，由于具有通式 A 的结构化合物的含量减少，可以检测出二酯类化合物和游离二醇增多。

如果式 A 的化合物(碱性成分)的溶液用酸的溶液在适当的溶剂中处理可以基本上得到通式 A 的化合物的盐,但可以证实所得的固体形式的盐是完全非晶形和/或吸湿性的,并且无法直接从普通溶剂结晶。这样的盐没有足够的化学稳定性来经受药物加工成为药学活性物质。

令人惊奇的是,现在发现如果具有通式 A 的结构化合物,一旦它们是在特定反应方法下制备,用具有通式 H-X 的生理兼容性无机或有机酸转化成其具有通式 I 的盐时就可以避免上述缺点,其中 X 表示酸根。

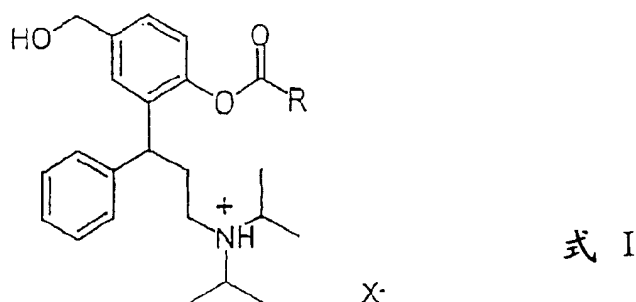


所以,本发明解决的问题是提供以其盐形式的 3,3-二苯基丙胺类化合物的新衍生物的高纯度、结晶状、稳定的化合物,这避免了上述缺陷,而且非常适用于药物制剂中并且可以加工成为药物制剂。

本发明解决的另一问题在于提供一种制备其盐形式的高纯度的、结晶状的稳定化合物,以及高纯度的稳定中间体产物的方法。

本发明解决的最后问题是提供一种制备上述化合物的方法,利用这种方法可以在化学-或区域选择性上获得该方法的产物以及各个中间体产物的高收率。

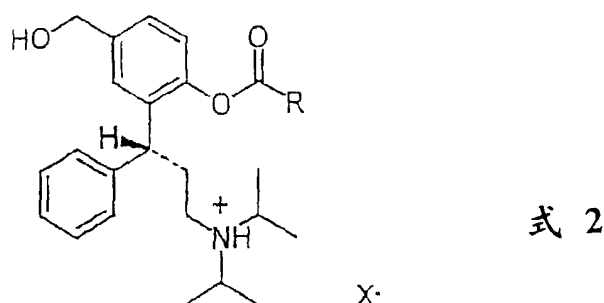
上述问题的解决在于提供其盐的形式的通式 I 的 3,3-二苯基丙胺类化合物的高纯度的、结晶状、稳定化合物,



其中 R 表示 C_1-C_6 -烷基、 C_3-C_{10} -环烷基、被取代或未取代苯基并且 X^- 是生理上兼容性无机或有机酸的酸根。

按照本发明的设计, 通式 I 的盐可以含有下述酸的酸根 X^- : 盐酸、氢溴酸、磷酸、硫酸、硝酸、乙酸、丙酸、棕榈酸、硬脂酸、马来酸、富马酸、草酸、琥珀酸、DL-苹果酸、L-(-)-苹果酸、D-(+)-苹果酸、DL-酒石酸、L-(+)-酒石酸、D-(-)-酒石酸、柠檬酸、L-天门冬氨酸、L-(+)-抗坏血酸、D-(+)-葡萄糖醛酸、2-氧代丙酸(丙酮酸)、呋喃-2-甲酸(粘酸)、苯甲酸、4-羟基苯甲酸、水杨酸、香草酸、4-羟基肉桂酸、没食子酸、马尿酸(N-苯甲酰基-甘氨酸)、醋尿酸(N-乙酰基甘氨酸)、根皮酸(phloretinic acid) (3-(4-羟基苯基)-丙酸)、苯二甲酸、甲磺酸或乳清酸。

按照本发明的另一设计形式, 提供具有通式 2 的 R-构型化合物:



其中 R 表示 C_1-C_6 -烷基、 C_3-C_{10} -环烷基、被取代或未取代苯基并且 X^- 是生理上兼容性无机或有机酸的酸根。

按照本发明的一个优选设计形式, 具备其通式 2 的盐的形式化合物可以含有下述酸的酸根 X^- :

盐酸、氢溴酸、磷酸、硫酸、硝酸、乙酸、丙酸、棕榈酸、硬脂酸、马来酸、富马酸、草酸、琥珀酸、DL-苹果酸、L-(-)-苹果酸、D-(+)-苹果酸、DL-酒石酸、L-(+)-酒石酸、D-(-)-酒石酸、柠檬酸、L-天门冬氨酸、L-(+)-抗坏血酸、D-(+)-葡萄糖醛酸、2-氧代丙酸(丙酮酸)、呋喃-2-甲酸(粘酸)、苯甲酸、4-羟基苯甲酸、水杨酸、香草酸、4-羟基肉桂酸、没食子酸、马尿酸(N-苯甲酰基-甘氨酸)、醋尿酸(N-乙酰基甘氨酸)、根皮酸(3-(4-羟基苯基)-丙酸)、苯二甲酸、

甲磺酸或乳清酸。

本发明的优选化合物是下面的盐：

-R-(+)-2-(3-二异丙基氨基-1-苯基丙基)-4-羟甲基苯基异丁酸酯富马酸氢盐，和

-R-(+)-2-(3-二异丙基氨基-1-苯基丙基)-4-羟甲基苯基异丁酸酯盐酸盐水合物。

而且，优选的化合物是其中 R 代表环丙基、环丁基、环戊基、环己基、4-(1-环丙基-甲酰基氧基)苯基、4-(1-环丁基-甲酰基氧基)-苯基、4-(1-环己基-甲酰基氧基)-苯基或 4-(2,2-二甲基-丙酰基氧基)-苯基并且 X 代表氯离子。

具体优选 [(R)-3-(2-{1-[4-(1-环丙基-甲酰基氧基)-苯基]-甲酰基氧基}-5-羟甲基-苯基)-3-苯基-丙基]-二异丙基-氯化铵、[(R)-3-(2-{1-[4-(1-环丁基-甲酰基氧基)-苯基]-甲酰基氧基}-5-羟甲基-苯基)-3-苯基-丙基]-二异丙基-氯化铵、[(R)-3-(2-{1-[4-(1-环己基-甲酰基氧基)-苯基]-甲酰基氧基}-5-羟甲基-苯基)-3-苯基-丙基]-二异丙基-氯化铵、[(R)-3-(2-{1-[4-(2,2-二甲基-丙酰基氧基)-苯基]-甲酰基氧基}-5-羟甲基-苯基)-3-苯基-丙基]-二异丙基-氯化铵、{(R)-3-[2-(1-环丙基-甲酰基氧基)-5-羟甲基-苯基]-3-苯基-丙基}-二异丙基-氯化铵、{(R)-3-[2-(1-环丁基-甲酰基氧基)-5-羟甲基-苯基]-3-苯基-丙基}-二异丙基-氯化铵、{(R)-3-[2-(1-环戊基-甲酰基氧基)-5-羟甲基-苯基]-3-苯基-丙基}-二异丙基-氯化铵和{(R)-3-[2-(1-环己基-甲酰基氧基)-5-羟甲基-苯基]-3-苯基-丙基}-二异丙基-氯化铵。

在本发明的化合物中表达词语“烷基”优选代表直链或支链的具有 1-6 个碳原子的烃基。具体优选甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、戊基和己基。表达词语“环烷基”代表具有 3-10 个碳原子的环状烃基，其还可以含有代替氢原子的适当取代基。

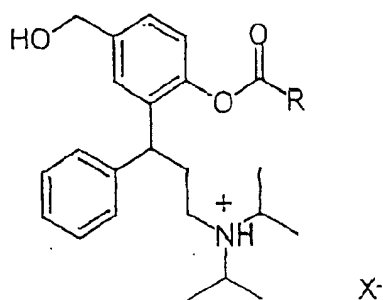
表达词语“苯基”代表可以被取代或未取代的-C₆H₅-基。适当的取

代基可以是,例如,烷基、烷氧基、卤素、硝基和胺。表达词语“烷氧基”就其烷基组成部分而言具有与上面已经说明的“烷基”相同的含义。适当的卤素是氟、氯、溴和碘原子。

本发明还包括制备具有通式 I 的本发明化合物以及有价值的中间体产物的方法。

所述的方法特征在于化学-和区域选择性。

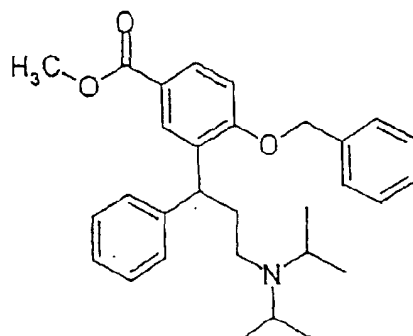
通式 I 的化合物:



式 I

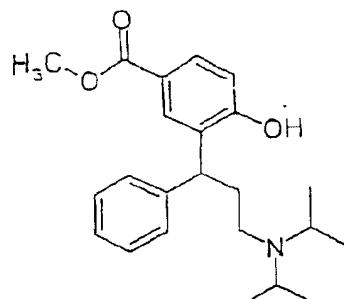
其中 R 表示 C_1-C_6 -烷基、 C_3-C_{10} -环烷基、被取代或未取代的苯基,并且 X^- 是生理上兼容性无机或有机酸的酸根,其制备方法是:

a) 式 III 的化合物



式 III

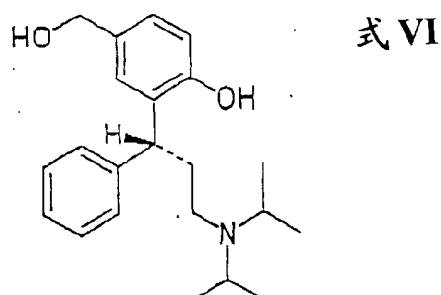
用氢化试剂分解形成式 V 的化合物



式 V

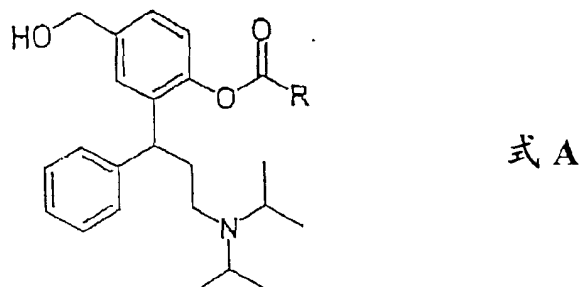
然后,

b) 由此所得的式 V 的化合物用还原剂转化, 得到式 VI 的化合物



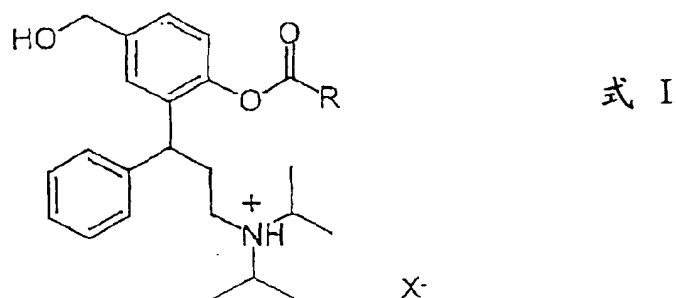
将其,

c) 用酰化试剂转化, 得到式 A 的化合物



其中 R 具有上述定义, 将其,

d) 用生理上兼容性的无机或有机酸转化形成式 I 的化合物:

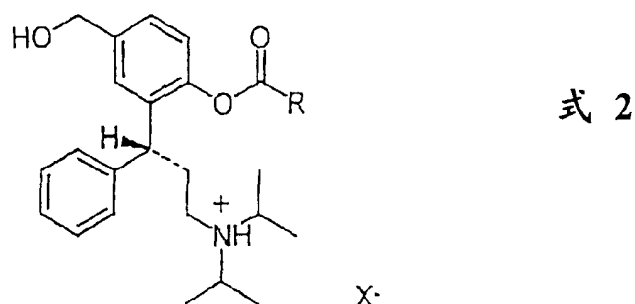


其中 R 表示 C_1-C_6 -烷基、 C_3-C_{10} -环烷基、被取代或未取代苯基, 并且 X 是生理上兼容性无机或有机酸的酸根。

按照本发明, 为了制备通式 I 的化合物可以使用盐酸、氢溴酸、磷酸、硫酸、硝酸、乙酸、丙酸、棕榈酸、硬脂酸、马来酸、富马酸、草酸、琥珀酸、DL-苹果酸、L-(-)-苹果酸、D-(+)苹果酸、DL-酒石酸、L-(+)-酒石酸、D-(-)-酒石酸、柠檬酸、L-天门冬氨酸、L-(+)-抗坏血酸、D-(+)-葡萄糖醛酸、2-氧代丙酸(丙酮酸)、呋喃-2-甲酸(粘

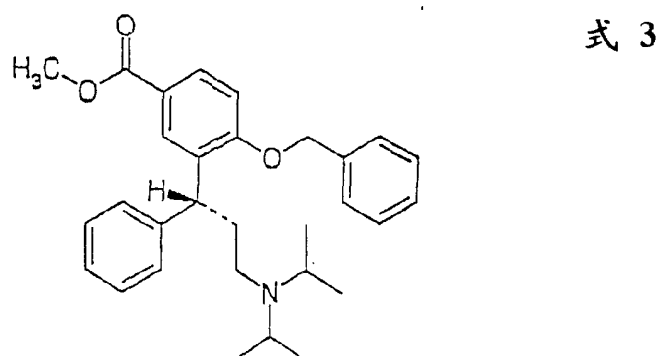
酸)、苯甲酸、4-羟基苯甲酸、水杨酸、香草酸、4-羟基肉桂酸、没食子酸、马尿酸(N-苯甲酰基-甘氨酸)、醋尿酸(N-乙酰基甘氨酸)、根皮酸(3-(4-羟基苯基)-丙酸)、苯二甲酸、甲磺酸或乳清酸。

按照本发明的另一优选方案描述了一种制备通式2的R-构型化合物的方法,

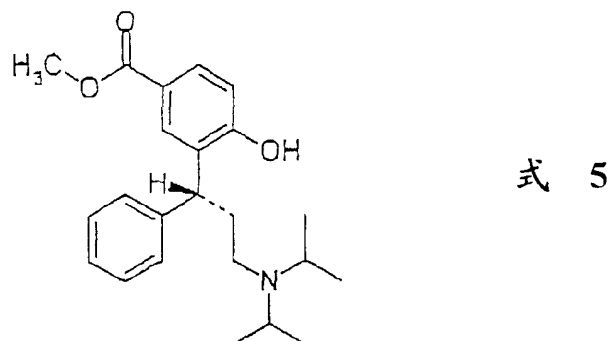


其中 R 表示 C_1 - C_6 -烷基、 C_3 - C_{10} -环烷基、被取代或未取代苯基, 并且 X^- 是生理上兼容性无机或有机酸的酸根, 该方法包括:

a) 式 3 的化合物

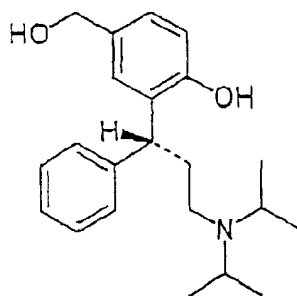


用氢化试剂分解形成式 5 的化合物



然后,

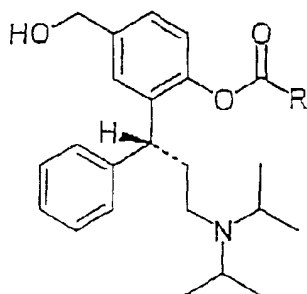
b) 由此所得的式 5 的化合物用还原剂转化, 得到式 6 的化合物



式 6

将其,

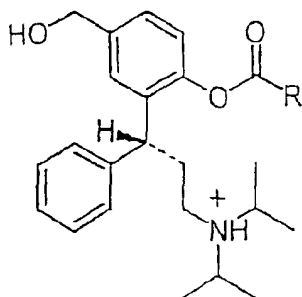
c) 用酰化试剂转化, 得到式 1 的化合物



式 1

其中 R 具有上述定义, 将其

d) 用生理上兼容性无机或有机酸转化形成式 2 的化合物



式 2

X⁻

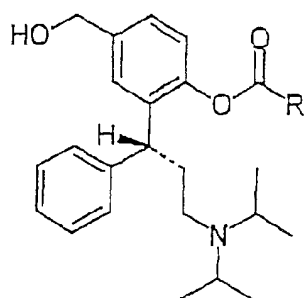
其中 R 表示 C₁-C₆-烷基、C₃-C₁₀-环烷基、被取代或未取代苯基, 并且 X⁻是生理上可兼容无机或有机酸的酸根。

为了更加有利地获得通式 2 的化合物, 按照所述的方法可以使用盐酸、氢溴酸、磷酸、硫酸、硝酸、乙酸、丙酸、棕榈酸、硬脂酸、马来酸、富马酸、草酸、琥珀酸、DL-苹果酸、L-(-)-苹果酸、D-(+)苹果酸、DL-酒石酸、L-(+)-酒石酸、D-(-)-酒石酸、柠檬酸、L-天门冬氨酸、L-(+)-抗坏血酸、D-(+)-葡萄糖醛酸、2-氧代丙酸(丙酮酸)、

呋喃-2-甲酸(粘酸)、苯甲酸、4-羟基苯甲酸、水杨酸、香草酸、4-羟基肉桂酸、没食子酸、马尿酸(N-苯甲酰基-甘氨酸)、醋尿酸(N-乙酰基甘氨酸)、根皮酸(3-(4-羟基苯基)-丙酸)、苯二甲酸、甲磺酸或乳清酸。

特别可取地,在结晶 R-(-)-4-苄氧基-3-(3-二异丙基氨基-1-苯基-丙基)-苯甲酸甲酯的基础上,制得高纯度的、结晶状中间体产物 R-(-)-3-(3-二异丙基氨基-苯基-丙基)-4-羟基-苯甲酸甲酯,其被还原为 R-(+)-2-(3-二异丙基氨基-1-苯基丙基)-4-羟甲基苯酚,最终以适当的方式酰化,而且随后用生理上兼容性无机或有机酸在自发结晶下转化为各自高纯度、结晶状、稳定盐。

根据所用的酰氯,得到通式 1 的化合物,



式 1

其中 R 代表 C_1 - C_6 -烷基,特别是异丙基, C_3 - C_{10} -环烷基或者未取代或被取代苯基。

为了获得其盐形式的本发明的化合物,经过特定中间体阶段的特定反应过程以及各个可识别的中间体产物是十分重要的。

这可以用反应图 1(参见附图 1)来解释,其中描述了 R-构型化合物的转化,但不限于此。

在此:

- 3 = R-(-)-4-苄氧基-3-(3-二异丙基氨基-1-苯基-丙基)-苯甲酸-甲酯
- 4 = R-(+)-[4-苄氧基-3-(3-二异丙基氨基-1-苯基-丙基)-苯基]-甲醇
- 5 = R-(-)-3-(3-二异丙基氨基-苯基-丙基)-4-羟基-苯甲酸-甲

酯

6 = R-(+)-2-(3-二异丙基氨基-1-苯基丙基)-4-羟甲基苯酚

1 = R-(+)-2-(3-二异丙基氨基-1-苯基丙基)-4-羟甲基苯基-异丁酸酯

2a = R-(+)-2-(3-二异丙基氨基-1-苯基丙基)-4-羟甲基苯基-异丁酸酯富马酸氢盐

2b = R-(+)-2-(3-二异丙基氨基-1-苯基丙基)-4-羟甲基苯基-异丁酸酯盐酸盐水合物

按照实施方案中解释的反应过程，预备阶段 3 制备结晶状、纯净形式的 (R-(-)-苄氧基-3-(3-二异丙基氨基-1-苯基-丙基)-苯甲酸-甲酯)。

利用常规方法，例如 BBr_3 ， AlCl_3 ，但优选通过氢气的方式经过阮内镍在作为溶剂的甲醇中和室温 (RT) 下，预备阶段 3 分解成为 5 (R-(-)-3-(3-二异丙基氨基-苯基-丙基)-4-羟基-苯甲酸甲酯。该化合物生成高纯度、结晶形式 (熔点：143.7℃)。

最后，利用适当的还原剂-例如 $\text{NaBH}_4/\text{EtOH}$ -优选 LiAlH_4 ，在惰性溶剂中低温下 (-78℃ 至 +10℃) 5 被还原并且得到化合物 6 (R-(+)-2-3-二异丙基氨基-1-苯基丙基-4-羟甲基苯酚)。得到高纯度状态的化合物 6 并且可以从适当溶剂如乙酸乙酯结晶。该无色、致密粒状物质具有 102.3℃ 的熔点。令人惊奇的是化合物 6 在现有技术的情况中被描述为非晶形固体。

现在以非常好的收率和区域-和化学选择性酰化化合物 6，生成酚酯。该反应在 RT 或低温下与当量的酰氯、在碱的存在下、于适当溶剂中进行。适用的溶剂是乙酸乙酯、二氯甲烷、四氢呋喃、乙腈或甲苯。

该反应适宜用异丁酰氯作为酰氯并且用三乙胺作为碱在上述温度下进行。随后得到 1 (R-(+)-2-(3-二异丙基氨基-1-苯基丙基)-4-羟甲基苯基异丁酸酯)，具有所述的纯度，其与富马酸在适当溶剂中的溶液自发结晶，同时开始形成富马酸氢盐 2a。

这种盐具有 103℃ 的高熔点，在 RT 下稳定，不吸湿并且不含有代糖晶试剂。它可以根据需要经常重结晶。

如果用无水盐酸代替富马酸-例如作为醚溶液-也可以发生盐的形成，并且得到结晶产物 2b (R-(+)-2-(3-二异丙基氨基-1-苯基丙基)-4-羟甲基苯基-异丁酸甲酯盐酸盐水合物。

在进一步重结晶后，产物 2b 具有 97-106℃ 的熔点范围。

最后，通过多种逆反应方法、由反应图 1 的化合物 6 开始可以特别适宜地获得产物 2b。这样得到产物 2b，无需加入外源酸截取碱，如下所述。

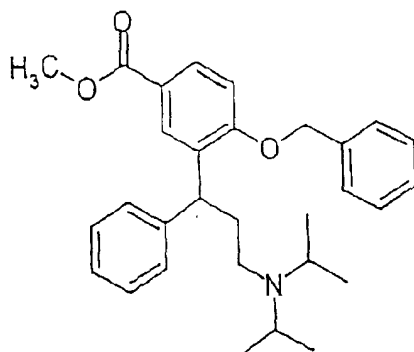
将 6 (R-(+)-2-(3-二异丙基氨基-1-苯基丙基)-4-羟甲基苯酚) 滴加至异丁酰氯的溶液内，在适当极性条件下，迅速结晶出无水产物 2b。2b 非常吸湿。

如果上述反应是在含水溶剂中进行，其含有至少一个摩尔当量的水，得到稳定的和结晶状的、含水合物的产物 2b，其具有上述熔点特征。

按照本发明通式 1 和 2 的化合物适宜为松散物质。

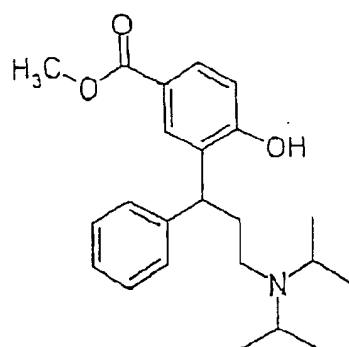
特别优选的是可以获得的通式 III、V、VI、3、5、6 和 7 的高纯度化合物。

式 III 的化合物



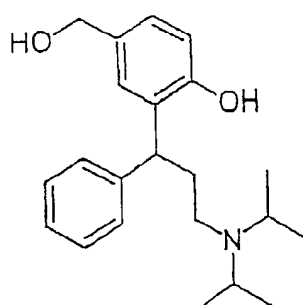
式 III

式 V 的化合物



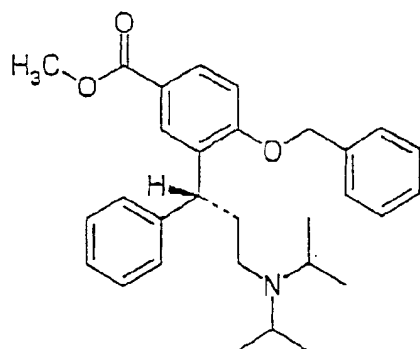
式 V

式 VI 的化合物



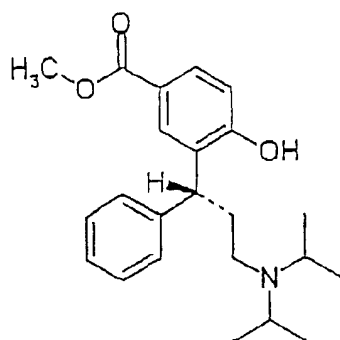
式 VI

式 3 的化合物



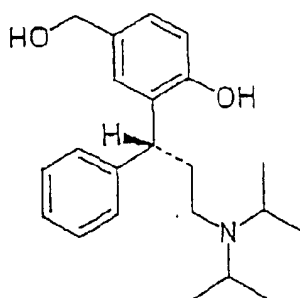
式 3

式 5 的化合物



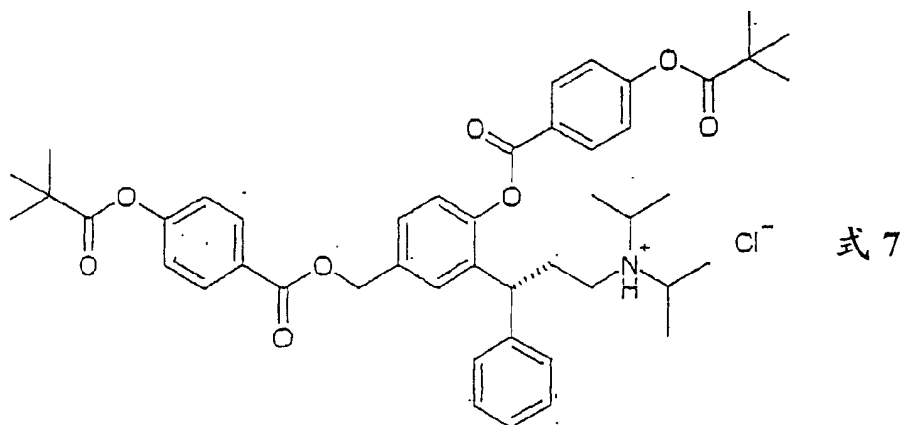
式 5

式 6 的化合物



式 6

式 7 的化合物



式 7

[(R)-3-(2-{1-[4-(2,2-二甲基-丙酰基氧基)-苯基]-甲酰基氧基}-5-[1-[4-(2,2-二甲基-丙酰基氧基)-苯基]-甲酰基氧基甲基]-苯基)-3-苯基-丙基]-二异丙基-氯化铵

上述化合物 III、V、VI、3、5、6 和 7 在各种情况中特别适合作药理学有效化合物的制备中的高纯度、结晶、稳定中间体产物。

特别优选化合物在 R-(+)-2-(3-二异丙基氨基-1-苯基丙基)-4-羟甲基苯基异丁酸酯富马酸氢盐和 R-(+)-2-(3-二异丙基氨基-1-苯基丙基)-4-羟甲基苯基异丁酸酯盐酸盐水合物的制备中用作中间体产物。

最后，所述的方法可以特别适宜的途径进行，通式 6 的化合物(参见反应图 1)通过用当量的丁酰氯、在三乙胺的存在下、在溶剂乙酸乙酯、二氯甲烷、四氢呋喃、乙腈或甲苯中区域-和化学选择性地转化为 R-(+)-2-(3-二异丙基氨基-1-苯基丙基)-4-羟甲基苯基异丁酸酯。

按照本发明 R-(+)-2-(3-二异丙基氨基-1-苯基丙基)-4-羟甲基苯基异丁酸酯特别适合用富马酸或盐酸转化并且形成各自的盐。

下列实施方式进一步解释本发明。

试验

I. 通用

所有化合物全面用 ^1H 和 ^{13}C NMR-光谱(Bruker DPX 200)定性。在 ^{13}C -NMR-光谱(50MHz, 所述的 ppm 值)中所述的化学位移是参比与 CDCl_3 的溶剂共振(77.10ppm)。 ^1H NMR 资料(CDCl_3 , 200MHz, ppm)是指内标四甲基硅氧烷。

薄层层析(DC, 给出的 R_f)是在 5x10 cm E. Merck 硅胶薄板(60F254)上进行, 并且通过荧光擦抹或通过碱性高锰酸钾溶液喷涂来显示染色。

吸收剂体系是: (1)正己烷/丙酮/三乙胺(70/20/10, v/v-%); (2)甲苯/丙酮/甲醇/乙酸(70/5/20/5, v/v-%)。

在 589.3nm(钠 D-线)的波长、室温下用乙醇作为溶剂测量旋光度(仪器: Perkin Elmer Polarimeter Type 241), 熔点(以 $^{\circ}\text{C}$ 计)未校正且在 Mettler FP 仪上测量, 或在 Perkin Elmer Model DSC7 上通过差示热分析法(DSC)测量, 并且利用“Pyris”评估软件。

UV/VIS 测量是在分光光度计 Lambda7 型 (Perkin-Elmer) 上用 1cm 的层厚度进行。所述的比吸附是针对 1% 溶液而言 ($A_{1\text{cm}}^{1\%}$)。

IR 光谱记录在 Perkin-Elmer FTIR 光谱仪系列 1610 (分辨率 4cm^{-1}) 上。

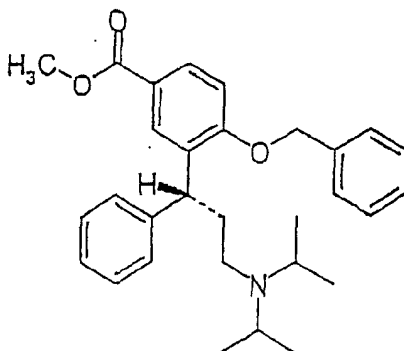
气相色谱质谱 (GC-MS, m/z 值和参比碱离子的相对强度 (%)) 是在 Finnigan TSQ 700 Triple 质谱仪上以阳性 (P-CI) 或阴性 (N-CI) 化学电离测量方式进行, 同时用甲烷或铵作为反应物气体或经过电子轰击电离。用三甲基甲硅烷基醚-衍生物测定羟基化合物。

偶联液相色谱-质谱 (LC-MS): Waters Integrity 系统, Thermabeam Mass 检测仪 (EI, 70eV), m/z 值和相对强度在 50-500 a. m. u. 的数量范围内给出。

II. 实施方式

在括号 (3)、(4)、(5)、(6) 内阿拉伯数字是指反应图 1 中的同一命名。

1. R-(-)-4-苄氧基-3-(3-二异丙基氨基-1-苯基-丙基)-苯甲酸甲酯 (3) 的制备



将 R-(-)-4-苄氧基-3-(3-二异丙基氨基-1-苯基-丙基)-苯甲酸盐酸盐 (2.30kg, 4.77mol) 在 26.4L 甲醇和 0.25L 浓硫酸中的溶液加热回流 16 小时。随后蒸除三分之一的溶剂, 冷却且在搅拌下与 5kg 冰和 2.5L 的 25% 碳酸钠水溶液混合。沉积物首先用 15L 二氯甲烷并且再用 5L 的二氯甲烷提取。纯化有机相且在旋转蒸发器上浓缩直至干燥。得到 1.99kg (理论值的 90.7%) 的深黄色油, 纯度约为 90% (DC,

NMR)。

DC (1): 0.58

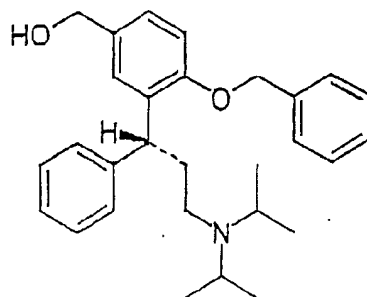
^{13}C -NMR (CDCl_3): 20.55, 20.65, 36.83, 41.84, 43.83, 51.82, 70.12, 111.09, 122.46, 125.28, 127.49, 128.02, 128.35, 128.50, 129.22, 129.49, 133.20, 136.39, 144.51, 159.87, 167.09.

重结晶

将 69.0g 油状粗原料溶于 150ml 的沸腾甲醇中。在加入 15ml 蒸馏水后令其冷却至 0°C ，由此沉淀出无色结晶。过滤这些产物，用少量冷甲醇洗涤并真空干燥。收率：41.8g (理论值的 60.6%)，无色结晶，熔点 89.8°C ；

$[\text{I}]_{\text{D}}^{20} = -30.7$ ($c=1.0$, 乙醇)。

2. R-(+)-[4-苄氧基-3-(3-二异丙基氨基-1-苯基-丙基)-苯基]-甲醇(4)的制备

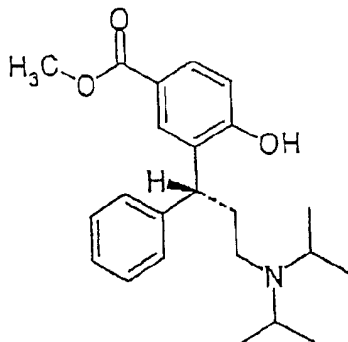


将粗原料(3) (28g)溶于 230ml 纯二乙醚中且在搅拌下滴加至 1.8g 氢化锂铝在二乙醚(140ml)中的混悬液内。室温下搅拌 18 小时后，加入滴状的 4.6ml 的水。分离有机相，用无水硫酸钠干燥，过滤和在旋转蒸发器上浓缩至干。得到 26g (理论值的 98.9%) 的 R-(+)-[4-苄氧基-3-(3-二异丙基氨基-1-苯基-丙基)-苯基]-甲醇(4)，其为无色油。

DC (2): 0.32; $[\text{I}]_{\text{D}}^{20} = +6.3$ ($c = 1.0$, ethanol).

^{13}C -NMR (CDCl_3): 20.53, 20.61, 36.87, 41.65, 44.14, 48.82, 65.12, 70.09, 111.80, 125.77, 125.97, 126.94, 127.55, 128.08, 128.37, 128.44, 133.27, 134.05, 134.27, 137.21, 144.84.

3. R-(-)-3-(3-二异丙基氨基-苯基-丙基)-4-羟基苯甲酸甲酯(5)的制备



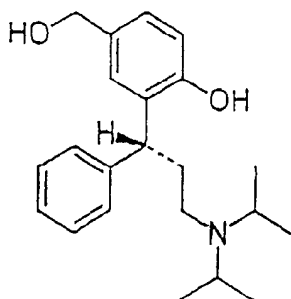
向 5g 阮内镍(用水洗涤,随后用甲醇洗涤)在 200ml 甲醇中的搅拌混悬液中加入 10g (21.8mmol) 的 R-(-)-4-苄氧基-3-(3-二异丙基氨基-1-苯基-丙基)-苯甲酸甲酯(3)。随后短时间加热,为了使所有(3)完全溶解,将装置置于氢气氛下。常压和室温下搅拌 3 小时后,薄层层析证实完全转化。沉积物用氮气漂洗,加入一些活性炭后,过滤。在旋转蒸发器上浓缩该甲醇溶液后,残留 6.0g(理论值的 75%) R-(-)-3-(3-二异丙基氨基苯基-丙基)-4-羟基-苯甲酸甲酯(5),其为无色结晶的形式,同时纯度为 99.6%(HPLC)。

熔点: 143.7℃; DSC 144.7℃

$[I]_D^{20} = -26.6$ (c=0.93, 乙醇)

^{13}C -NMR (CDCl_3): 18.74, 19.21, 19.62, 33.12, 39.68, 42.36, 48.64, 51.42, 117.99, 120.32, 126.23, 127.81, 128.85, 129.39, 130.26, 132.21, 144.06, 162.43, 167.35.

4. R-(+)-2-(3-二异丙基氨基-1-苯基-丙基)-4-羟基苯酚(6)的制备



a) 从中间体阶段(4), R-(+)-[4-苄氧基-3-(3-二异丙基氨基-1-苯基-丙基)-苯基]-甲醇, 开始

将 R-(+)-[4-苄氧基-3-(3-二异丙基氨基-1-苯基-丙基)-苯基]-甲醇(19.7g, 45.7mmol)溶于 220ml 甲醇和阮内镍(5g)中。装置用氢气漂洗并且室温下搅拌沉积物 2 天。随后再加入 5g 的阮内镍, 室温下在氢气气氛下继续搅拌 2 天, 随后过滤出催化剂并在旋转蒸发器上浓缩至干。将油状、浅黄色残余物溶于 100ml 的二乙醚, 用 100ml 水/次洗涤 2 次, 经硫酸钠干燥, 过滤并浓缩至干。得到奶油色、非晶形的 14.1g(理论值的 90.4%) R-(+)-2-(3-二异丙基氨基-1-苯基-丙基)-4-羟甲基苯酚。重结晶参见 c)。

b) 从中间体阶段(5), R-(-)-3-(3-二异丙基氨基-1-苯基-丙基)-4-羟基-苯甲酸甲酯, 开始

将 370mg(1.0mmol)的 R-(-)-3-(3-二异丙基氨基-苯基-丙基)-4-羟基-苯甲酸甲酯在 20ml 无水四氢呋喃中的溶液缓慢且在室温下滴加至干燥四氢呋喃(10ml)与 1M 氢化锂铝的四氢呋喃(3ml)溶液的搅拌混合物中(氮气保护气氛下)。滴加饱和碳酸钠溶液分解过量的氢化物。随后分离有机相, 其在旋转蒸发器上干燥并随后高真空干燥。得到 274mg(理论值的 74%)浅黄色油, 其缓慢固化为非晶形物块。

c) 重结晶

将粗产物 6 (1.0g)溶于乙酸乙酯且在旋转蒸发器上再次浓缩。以这种方式从外源溶剂(乙醚或四氢呋喃, 参见上文)释放的二醇, 在略微加热下向其中加入 1.5ml 的乙酸乙酯。持续搅拌直至得到澄清溶液, 随后冷却至室温并加入少量晶种。这晶种是通过 HPLC 纯化原料 6, 收集主要馏分, 浓缩且在高真空下干燥残余物数小时得到的。一旦澄清的结晶作用确实开始, 将其置于-10℃下。在冷的和干燥的真空下抽滤出结晶。得到无色结晶, 收率为 84%。

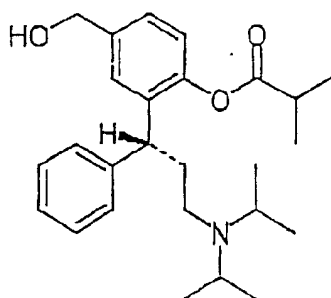
熔点: 102.3℃

DC (1): 0.57

$[I]_D^{20}=+21.3$ ($c=1.0$, 乙醇)

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): 19.58, 19.96, 33.30, 39.52, 42.10, 48.00, 65.40, 118.58, 126.31, 126.57, 127.16, 127.54, 128.57, 132.63, 132.83, 144.55, 155.52.

5. R-(+)-2-(3-二异丙基氨基-1-苯基丙基)-4-羟甲基苯酚异丁酸酯(1)的制备

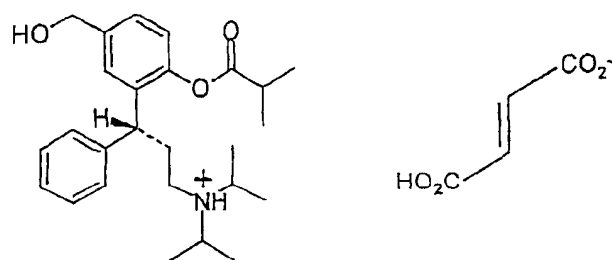


将 R-(+)-2-(3-二异丙基氨基-1-苯基丙基)-4-羟甲基苯酚(6) (65.0g, 190.3mmol)和三乙胺(20.4g, 201.7mmol)在 750ml 二氯甲烷中的溶液在搅拌和冷却下加入存在于 250ml 二氯甲烷中的异丁酰氯(23.4g, 201.7mmol)溶液。随后在 0℃下继续进行搅拌 15 分钟, 再在室温下进行 30 分钟, 进而依次用水(250ml)和 5%碳酸氢钠水溶液洗涤。分离有机相且在旋转蒸发器上浓缩至干。得到酯 R-(+)-2-(3-二异丙基氨基-1-苯基-丙基)-4-羟甲基苯基异丁酸酯, 其为无色、粘性油; 收率: 77.1g(理论值的 98.4%)。

DC(1): 0.26; $[I]_D^{20}=+2.7$ ($c=1.0$, 乙醇)

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): 19.01, 19.95, 20.59, 21.12, 34.28, 36.89, 41.88, 42.32, 43.90, 48.78, 64.68, 122.57, 125.59, 126.16, 126.86, 127.96, 128.54, 136.88, 138.82, 143.92, 147.90, 175.96.

6. R-(+)-2-(3-二异丙基氨基-1-苯基丙基)-4-羟甲基-苯基异丁酸酯富马酸氢盐



向 41.87g (102mmol) R-(+)-2-(3-二异丙基氨基-1-苯基丙基)-4-羟甲基苯基异丁酸酯在 90ml 2-丁醇中的溶液加入富马酸 (11.81g, 102mmol), 同时加热。酸溶解之后, 搅拌下缓慢加入环己烷 (20-30ml) 直至浑浊开始。首先将无色、均匀沉积物在室温下放置 18 小时, 随后在 0℃下放置数小时。抽滤出沉淀的无色结晶, 用少量的环己烷/2-丁酮 (90:10, v/v-%) 并且真空中 30℃干燥。得到无色薄片形式的 44.6g (理论值的 83.1%) 的 R-(+)-2-(3-二异丙基氨基-1-苯基丙基)-4-羟甲基-苯基异丁酸酯的富马酸氢盐。

熔点: 98.8℃, 从相同的溶剂混合物中再次重结晶, 得到熔点为 103℃的产物。

$[I]_D^{20} = +6.0$ (c=1.0, 乙醇)

元素分析: $C_{30}H_{41}NO_7$ (分子量 527.66) 计算值: C 68.29%, H 7.83%, N 2.65%, O 21.2%; 实测值 C 68.29%, H 7.90%, N 2.72%, O 21.0%。

UV/VIS at Σ in nm ($A^{1\%}_{1\text{cm}}$): 191 (1306), 193 (1305), 200 (1143), 220 (456).

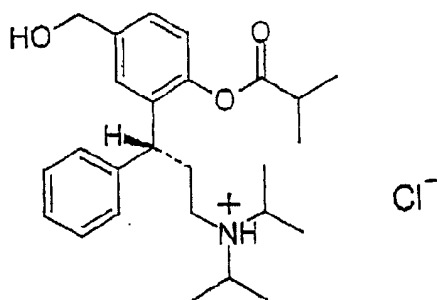
IR: 3380, 2978, 2939, 2878, 2692, 2514, 1756, 1702, 1680, 1618, 1496, 1468, 1226, 1040, 1019, 806,

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 1.198, 1.285, 1.287 (CH_3); 2.541 (CHC=O); 3.589 (NCH); 4.585 (CH_2OH); 6.832 ($=\text{CH}$, 富马酸盐); 6.84-7.62 (苯基, $=\text{CH}$).

^{13}C -NMR (CDCl_3): 17.79, 18.95, 19.16 (CH_3); 31.63 (CHCH_2); 34.09 (CH-C=O); 41.87 (CHCH_2); 45.83 (NCH_2); 54.29 (NCH); 63.78 (OCH_2); 122.23, 126.48, 126.77, 127.56, 140.46, 140.52, 142.35, 147.54 (Aryl CH); 135.54 ($=\text{CH}$, 富马酸盐); 170.48 (C=O , 富马酸盐); 175.62 ($i\text{-Pr-C=O}$).

MS 在直接入口中, m/z (%): 411 (1), 396 (9), 380 (1), 223 (2), 165 (2), 114 (100), 98 (4), 91 (3), 84 (3), 72 (10), 56 (7).

7. R-(+)-2-(3-二异丙基氨基-1-苯基丙基)-4-羟甲基-苯基异丁酸酯盐酸盐水合物的制备



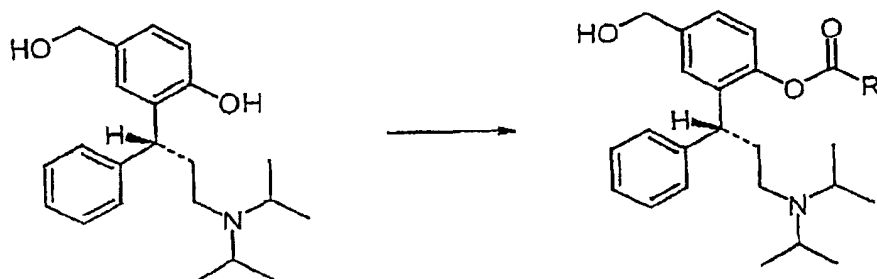
将 R-(+)-2-(3-二异丙基氨基-1-苯基丙基)-4-羟甲基-苯酚 (8.54g, 25.0mmol) 在 50ml 二氯甲烷中的溶液在 0°C 缓慢滴加至存在于 100ml 二氯甲烷中的异丁酰氯 (2.66g, 25.0mmol) 搅拌溶液内。1 小时后, 撤去冷却并且继续进行搅拌 1 小时。在旋转蒸发器上真空中除去挥发性组分后, 残留下无色、非晶形固体泡沫。将该残余物溶于丙酮 (17ml), 加入 0.45-0.50g 的水和二乙醚 (约 20-25ml) 直至确实开始浑浊。用超声短暂处理后, 自发开始结晶并在搅拌下缓慢加入附加 80ml 的二乙醚。抽出沉淀的无色结晶并在真空中经五氧化磷干燥过夜。得到 10.5g (理论值的 93.7%) 无色结晶 R-(+)-2-(3-二异丙基氨基-1-苯基丙基)-4-羟甲基-苯基异丁酸酯盐酸盐水合物, 纯度为 97.0% (HPLC)。

熔点: 97.1°C

$[I]_D^{20} = +4.3$ (c=1.03, 乙醇)

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): 16.94, 17.35, 18.24, 18.40, 18.87, 19.05, 31.20, 33.99, 41.64, 45.41, 54.18, 54.42, 63.83, 122.25, 126.50, 126.70, 126.96, 127.34, 128.60, 133.80, 140.55, 142.17, 147.68, 175.79.

8. 酚酯



制备酚单酯类化合物的通用操作说明

在 0°C 和搅拌下, 向 120.3mg (0.352mmol) R-(+)-2-(3-二异丙基氨基-1-苯基丙基)-4-羟基苯酚 (6) 在 5ml 二氯甲烷中的溶液内滴加存在于 2ml 二氯甲烷中的酰氯 (0.352mmol) 溶液。随后加入三乙胺-二氯甲烷 (49.1 μl /0.353mmol-2ml)。室温下 18 小时后, 薄层层析显示转化作用达到完全。沉积物连续用 5ml 水、0.1N 含水盐酸、5ml 的 5% 碳酸氢钠水溶液、5ml 水洗涤, 经硫酸钠干燥且随后过滤浓缩至干。此后在高真空中干燥直至重量恒定。

下列化合物, 通过举例的方式, 利用这种方法制备。

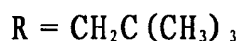
$\text{R} = \text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$

R-(+)-3-甲基丁酸-2-(3-二异丙基氨基-1-苯基-丙基)-4-羟甲基苯基-酯

无色油, 收率为 70% 且纯度 >95% (NMR)。

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): 20.45, 20.59, 22.54, 25.70, 36.74, 42.18, 43.27, 43.96, 48.90, 64.67, 122.66, 125.60, 126.20, 126.79, 127.95, 128.37, 136.83, 138.86, 143.83, 147.82, 171.37.

DC (1): 0.76.

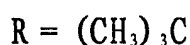


R-(+)-3,3-二甲基丁酸-2-(3-二异丙基氨基-1-苯基-丙基)-4-羟甲基苯基-酯, 游离碱

无色油, 收率为 69.7%且纯度>95%(NMR)。

^{13}C -NMR (CDCl_3): 20.40, 20.53, 29.73, 30.99, 36.62, 42.17, 44.01, 47.60, 49.01, 64.65, 122.64, 125.60, 126.20, 126.80, 127.96, 128.36, 136.85, 138.90, 143.80, 147.82, 170.55.

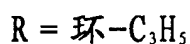
DC (1): 0.75.



R-(+)-3-新戊酸-2-(3-二异丙基氨基-1-苯基-丙基)-4-羟甲基苯基-酯, 盐酸盐

无色结晶, 熔点: 165-6℃。

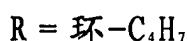
^{13}C -NMR ($\text{DMSO}-d_6 = 39.7 \text{ ppm}$): 16.52, 16.68, 17.98, 18.11, 26.87, 31.46, 41.71, 45.33, 53.89, 53.98, 62.65, 122.61, 122.97, 125.94, 126.09, 126.57, 126.75, 127.87, 128.58, 131.80, 134.94, 141.02, 142.69, 147.17, 155.32, 163.92, 176.21.



R-(+)-环丙烷甲酸-2-(3-二异丙基氨基-1-苯基-丙基)-4-羟甲基苯基-酯, 盐酸盐

无色, 蜡状物质。

^{13}C -NMR ($\text{DMSO}-d_6 = 39.7 \text{ ppm}$): 173.02, 172.49, 172.37, 153.10, 147.12, 142.72, 142.03, 140.78, 136.60, 134.79, 134.35, 129.55, 129.13, 128.80, 128.67, 127.87, 126.96, 126.74, 125.94, 125.84, 124.37, 123.71, 122.80, 62.64, 53.92, 45.34, 41.65, 31.44, 18.05, 16.66, 12.84, 9.58, 9.28, 8.49, 7.89.



R-(+)-环丁烷甲酸-2-(3-二异丙基氨基-1-苯基-丙基)-4-羟甲基苯基-酯, 盐酸盐

无色, 蜡状物质。

^{13}C -NMR (DMSO- d_6 = 39.7 ppm): 173.53, 147.12, 142.81, 140.74, 134.77, 128.65, 127.81, 126.74, 125.99, 125.87, 122.75, 62.63, 53.92, 45.34, 41.42, 37.38, 31.54, 25.04, 24.92, 18.03, 16.68, 16.61.

R = 环- C_5H_9 ,

R-(+)-环戊烷甲酸-2-(3-二异丙基氨基-1-苯基-丙基)-4-羟甲基苯基-酯, 盐酸盐

无色, 蜡状物质。

^{13}C -NMR (DMSO- d_6 = 39.7 ppm): 174.80, 147.22, 142.86, 140.76, 134.72, 128.66, 127.80, 126.73, 126.04, 125.88, 122.71, 62.62, 53.94, 45.37, 43.24, 41.39, 31.54, 29.78, 29.59, 25.64, 25.59, 18.07, 16.64.

R = 环- C_6H_{11}

R-(+)-环己烷甲酸-2-(3-二异丙基氨基-1-苯基-丙基)-4-羟甲基苯基-酯, 盐酸盐

无色, 蜡状物质。

^{13}C -NMR (DMSO- d_6 = 39.7 ppm): 174.08, 147.15, 142.85, 140.77, 134.78, 128.66, 127.77, 126.74, 126.06, 125.87, 122.69, 62.61, 53.91, 45.36, 42.26, 41.24, 31.53, 28.74, 28.62, 25.48, 25.04, 24.98, 18.05, 16.67, 16.60.

R = 4-($\text{C}_2\text{H}_5\text{CO}_2$)- C_6H_4

R-(+)-4-乙基羧氧基-苯甲酸-2-(3-二异丙基氨基-1-苯基-丙基)-4-羟甲基苯基-酯, 盐酸盐

无色结晶, 熔点: 195-8℃。

^1H -NMR (DMSO- d_6): 9.87 (s, 1H 可以被 D_2O 取代 NH), 8.19-8.12 (m, 2H, 苯基-H), 7.55 (d, $J = 1.0$ Hz, 1H,

苯基 -H₃), 7.41-7.13 (m, 9H, 苯基 -H), 5.28 (br s, 1H
可以被 D₂O 取代 OH), 4.53 (s, 2H, CH₂), 4.23 (t, J =
7.6 Hz, 1H, CH), 3.61-3.50 (m, 2H, 2 × CH(CH₃)₂), 2.97-2.74
(m, 2H, CH₂), 2.67 (q, J = 7.4 Hz, 2H, CH₂), 2.56-2.43 (m,
2H, CH₂), 1.23-1.13 (m, 15H, 2 × CH(CH₃)₂, CH₃).

R = 4-(异-C₃H₇CO₂)-C₆H₄

R-(+)-4-(异丙基羧基)-苯甲酸-2-(3-二异丙基氨基-1-苯基-
丙基)-4-羟甲基苯基-酯, 盐酸盐

无色结晶, 熔点: 202-4℃。

¹H-NMR (DMSO-d₆): 9.73 (s, 1H 可以被 D₂O 取代
NH), 8.19-8.12 (m, 2H, 苯基 -H), 7.55 (d, J = 1.4 Hz, 1H,
Phenyl-H₃), 7.42-7.14 (m, 9H, 苯基 -H), 5.27 (br s, 1H can
可以被 D₂O 取代 OH), 4.53 (s, 2H, CH₂), 4.23 (t, J =
7.5 Hz, 1H, CH), 3.61-3.50 (m, 2H, 2 × CH(CH₃)₂), 2.99-2.78
(m, 3H, CH₂, CH(CH₃)₂), 2.54-2.47 (m, 2H, CH₂), 1.29-1.13 (m,
18H, 3 × CH(CH₃)₂).

R = 4-(叔-C₄H₉CO₂)-C₆H₄

R-(+)-4-(叔丁基羧基)-苯甲酸-2-(3-二异丙基氨基-1-苯基-
丙基)-4-羟甲基苯基-酯, 游离碱

无色油。

¹H-NMR (DMSO-d₆): 8.19-8.12 (m, 2H, 苯基 -H), 7.45-7.33 (m,
3H, 苯基 -H), 7.25-7.09 (m, 7H, 苯基 -H), 5.20 (t, J = 5.6
Hz, 1H, OH), 4.50 (d, J = 5.6 Hz, 2H, CH₂), 4.20 (t, J = 7.5
Hz, 1H, CH), 2.95-2.80 (m, 2H, 2 × CH(CH₃)₂), 2.38-2.25 (m,
2H, CH₂), 2.09-2.03 (m, 2H, CH₂), 1.33 (s, 9H, (CH₃)₃), 0.82-
0.76 (m, 12H, 2 × CH(CH₃)₂).

盐酸盐: 无色结晶, 熔点 165-6℃。

¹H-NMR (CDCl₃): 8.22-8.16 (m, 2H, 苯基 -H), 8.02 (d, J = 1.6
Hz, 1H, 苯基 -H), 7.27-7.02 (m, 9H, 苯基 -H), 4.83-4.60

('m', 2H, CH₂), 4.01-3.94 (m, 1H, CH), 3.66-3.54 (m, 2H), 3.18-2.80 (m, 3H), 2.53-2.44 (m, 1H) (2 × CH₂, 2 × CH(CH₃)₂), 1.43-1.25 (m, 21H, (CH₃)₃, 2 × CH(CH₃)₂).

R = 4-(环-C₃H₅CO₂)-C₆H₄

R-(+)-4-(环丙基羧基)-苯甲酸-2-(3-二异丙基氨基-1-苯基-丙基)-4-羟甲基苯基-酯, 盐酸盐

无色结晶, 熔点 208-213℃

¹H-NMR (DMSO-d₆): 9.04 (s, 1H can be substituted with D₂O, NH), 8.15-8.09 (m, 2H, 苯基 -H), 7.53 ('d', 1H, 苯基 -H3), 7.42-7.13 (m, 9H, 苯基 -H), 5.25 (br s, 1H .

可以被 D₂O 取代, OH), 4.52 (s, 2H, CH₂), 4.23 (t, J = 7.5 Hz, 1H, CH), 3.62-3.53 (m, 2H, 2 × CH(CH₃)₂), 3.05-2.70 (m, 2H, CH₂), 2.51-2.37 (m, 2H, CH₂), 2.01-1.89 (m, 1H,

环丙基 -CH), 1.20-1.05 (m, 16H, 2 × CH(CH₃)₂, 2 ×

环丙基 -CH₂).

¹³C-NMR (DMSO-d₆ = 39.7 ppm): 172.71, 163.93, 154.92, 147.16, 142.69, 141.03, 134.97, 131.76, 128.60, 127.86, 126.76, 126.56, 126.06, 125.94, 122.95, 122.65, 62.65, 54.00, 53.89, 45.33, 41.63, 31.49, 18.10, 17.98, 16.69, 16.51, 12.86, 9.52.

R = 4-(环-C₄H₇CO₂)-C₆H₄

R-(+)-4-(环丁基羧基)-苯甲酸-2-(3-二异丙基氨基-1-苯基-丙基)-4-羟甲基苯基-酯, 盐酸盐

无色结晶, 熔点 201-6℃

¹H-NMR (DMSO-d₆): 9.50 (s, 1H 可以被 D₂O 取代 NH), 8.17-8.12 (m, 2H, 苯基 -H), 7.54 (d, J = 1.4 Hz, 1H, 苯基 -H3), 7.42-7.14 (m, 9H, 苯基 -H), 5.25 (br s, 1H

可以被 D₂O 取代, OH), 4.52 (s, 2H, CH₂), 4.23 (t, J = 7.5 Hz, 1H, CH), 3.62-3.47 (m, 3H, 环丁基 -CH), 2 × CH(CH₃)₂), 3.00-2.70 (m, 2H, CH₂), 2.51-2.26 (m, 6H, CH₂,

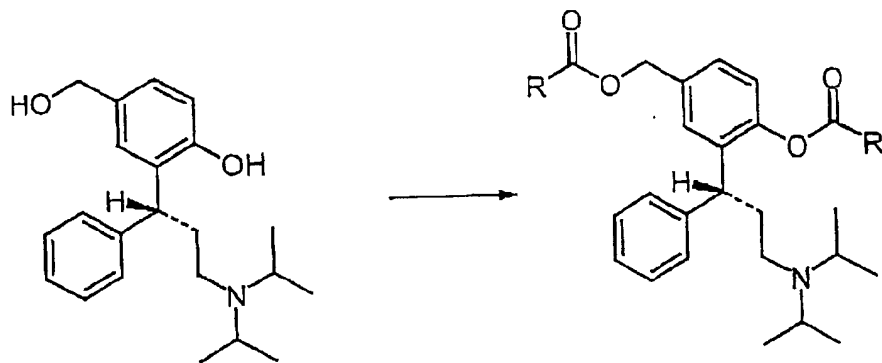
2 × 环丁基 $-\text{CH}_2$), 2.10-1.85 (m, 2H, 环丁基 $-\text{CH}_2$), 1.22-1.12 (m, 12H, 2 × $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$).

$\text{R} = 4-(\text{环}-\text{C}_6\text{H}_{11}\text{CO}_2)-\text{C}_6\text{H}_4$

$\text{R}-(+)\text{-}4-(\text{环己基羧基})\text{-苯甲酸-}2-(3\text{-二异丙基氨基-}1\text{-苯基-丙基})\text{-}4\text{-羟甲基苯基-酯, 盐酸盐}$
 无色结晶, 熔点 212-217°C

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6): 9.34 (s, 1H, 可以被 D_2O 取代 NH), 8.16-8.12 (m, 2H, 苯基 $-\text{H}$), 7.54 (d, $J = 1.4$ Hz, 1H, 苯基 $-\text{H}$), 7.39-7.14 (m, 9H, 苯基 $-\text{H}$), 5.26 ('t', 1H, can 可以被 D_2O 取代, OH), 4.53 (d, $J = 4.2$ Hz, 2H, CH_2), 4.22 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H, CH), 3.62-3.48 (m, 2H, 2 × $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 3.00-2.60 (m, 3H, 环己基 $-\text{CH}$, CH_2), 2.51-2.40 (m, 2H, CH_2), 2.07-1.98 (m, 2H, 环己基 $-\text{CH}_2$), 1.80-1.11 (m, 20H, 4 × 环己基 $-\text{CH}_2$), 2 × $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$)

9. 相似的二酯类化合物



制备相似二酯的通用操作说明

在 0°C 和搅拌下, 向 7.30g (21.4mmol) $\text{R}-(+)\text{-}(3\text{-二异丙基氨基-}1\text{-苯基丙基})\text{-}4\text{-羟基苯酚}$ (6) 在 100mL 二氯甲烷中的溶液内滴加存在于 50mL 二氯甲烷中的酰氯 (49.2mmol) 的溶液。随后加入三乙胺-二氯甲烷 (6.86ml/49.2mmol-50ml)。室温下 1-3 小时后, 薄层层析显示转化达到完全。沉积物分别连续用 100ml 水、0.1N 含水盐酸、5ml 的 5%

碳酸氢钠水溶液、5ml 水洗涤，经硫酸钠干燥且随后过滤浓缩至干。
此后在高真空中干燥直至重量恒定。

下列化合物，通过举例的方式，利用这种方法制备。

R = 甲基

R-(-)-乙酸-2-(3-二异丙基氨基-1-苯基-丙基)-4-乙酰氧基甲基-苯基-酯，游离碱

浅黄色油，纯度(HPLC)：95.2%。

^{13}C -NMR (CDCl_3): 20.36, 20.69, 20.94, 20.99, 36.41, 42.27, 43.69, 48.79, 65.89, 122.89, 126.28, 127.17, 127.92, 128.36, 133.69, 136.95, 143.61, 148.46, 168.97, 170.76.

LC-MS: 425 (15%, M^+), 410 (97%), 382 (4%), 308 (3%), 266 (7%), 223 (27%), 195 (13%), 165 (8%), 114 (100%).

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -33.1$ ($c = 1$, CH_3CN).

DC (1): 0.79.

R = 环己基

R-(+)-环己烷甲酸-2-(3-二异丙基氨基-1-苯基-丙基)-4-环己基羧氧基甲基-苯基-酯

浅黄色油，纯度(NMR)：>95%

^{13}C -NMR (CDCl_3): 20.30, 25.17, 25.58, 25.73, 28.97, 29.12, 41.70, 43.15, 44.03, 48.64, 65.37, 122.67, 125.88, 126.24, 127.06, 127.31, 127.90, 128.37, 134.03, 136.85, 143.55, 148.33, 174.20, 175.72.

DC (1): 0.96.

R = 异丙基

R-(+)-异丁酸-2-(3-二异丙基氨基-1-苯基-丙基)-4-异丁酰氧基甲基-苯基-酯

游离碱：浅黄色油，纯度(HPLC)：95.6%

^{13}C -NMR (CDCl_3): 18.96, 19.08, 20.59, 33.98, 34.20, 36.86, 41.72, 43.72, 48.72, 65.58, 122.65, 126.19, 126.73, 127.91, 128.11, 128.36, 133.91, 136.96, 143.81, 148.41, 175.15, 176.77.

DC (1): 0.74.

富马酸氢盐: 无色浆, HPLC 纯度 94.4%

^{13}C -NMR (CDCl_3): 17.89, 18.07, 18.94, 18.97, 19.07, 31.22, 33.93, 34.13, 41.78, 45.62, 53.93, 65.33, 122.93, 126.82, 127.45, 127.53, 127.91, 128.75, 134.74, 135.29, 135.42, 142.04, 148.44, 170.24, 175.71, 176.79.

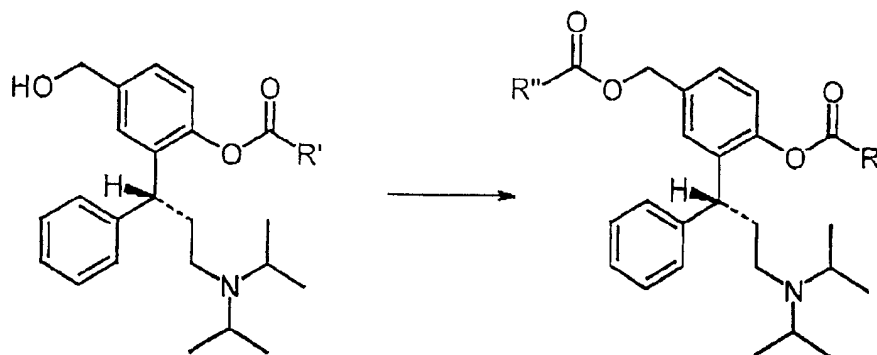
$\text{R} = 4\text{-(叔-C}_4\text{H}_9\text{CO}_2\text{)-C}_6\text{H}_4$

R-4-(叔丁基羧氧基)-苯甲酸-2-(3-二异丙基氨基-1-苯基-丙基)-4-(4-叔丁基羧氧基甲基-苯甲酸)-苯基-酯盐酸盐

无色结晶, 熔点: 105-7℃

^{13}C -NMR (DMSO-d_6): 16.49, 16.71, 17.97, 18.06, 26.84, 31.36, 38.45, 41.70, 45.24, 53.79, 53.96, 55.09, 66.11, 122.47, 122.62, 123.59, 126.42, 126.83, 127.21, 127.70, 127.88, 128.02, 128.62, 131.17, 131.86, 134.48, 135.64, 142.52, 148.35, 154.86, 155.39, 163.80, 165.09, 176.14, 176.19.

10. 混合二酯类化合物

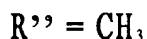


$\text{R}' \text{ 不等于 } \text{R}''$

制备混合二酯的通用操作说明

在 0℃和搅拌下，向 5.30mmol 通式 A 的酚单酯在 40mL 二氯甲烷中的溶液内滴加存在于 15mL 二氯甲烷中的酰氯 (5.83mmol) 的溶液。随后加入三乙胺-二氯甲烷 (0.589g/5.82mmol-15ml)。室温下 18 小时后，薄层层析显示转化达到完全。沉积物分别连续用 50ml 水、0.1N 含水盐酸、5ml 的 5%碳酸氢钠水溶液、5ml 水洗涤，经硫酸钠干燥且随后过滤浓缩至干。此后在高真空中干燥直至重量恒定。

下列化合物，通过举例的方式，利用这种方法制备。



R-(+)-异丁酸-2-(3-二异丙基氨基-1-苯基-丙基)-4-乙酰氧基
甲基-苯基-酯

无色油。

DC (1): 0.56

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): 19.12, 20.65, 21.05, 34.24, 37.02, 41.79, 43.79, 48.72, 65.98, 122.75, 125.98, 126.22, 127.94, 128.39, 128.84, 133.55, 137.04, 143.84, 148.58, 170.84, 175.18.

盐酸盐：无色结晶

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): 16.89, 17.04, 18.31, 18.92, 20.95, 31.49, 34.07, 41.64, 46.17, 54.55, 65.49, 122.91, 126.61, 126.93, 127.48, 127.83, 128.74, 134.50, 134.88, 141.61, 148.44, 170.67, 175.63.

$[\alpha]_D^{20} = +14.6$ ($c = 1$, CHCl_3).

反应图示 1

(i) = LiAlH_4 (ii) = 阮内镍 (iii) = $\text{Me}_2\text{CH}-\text{CoCl}$, Et_3N ,

(iv) = 富马酸 (v) = 盐酸 R = 表示异丙基 (i-Pr)

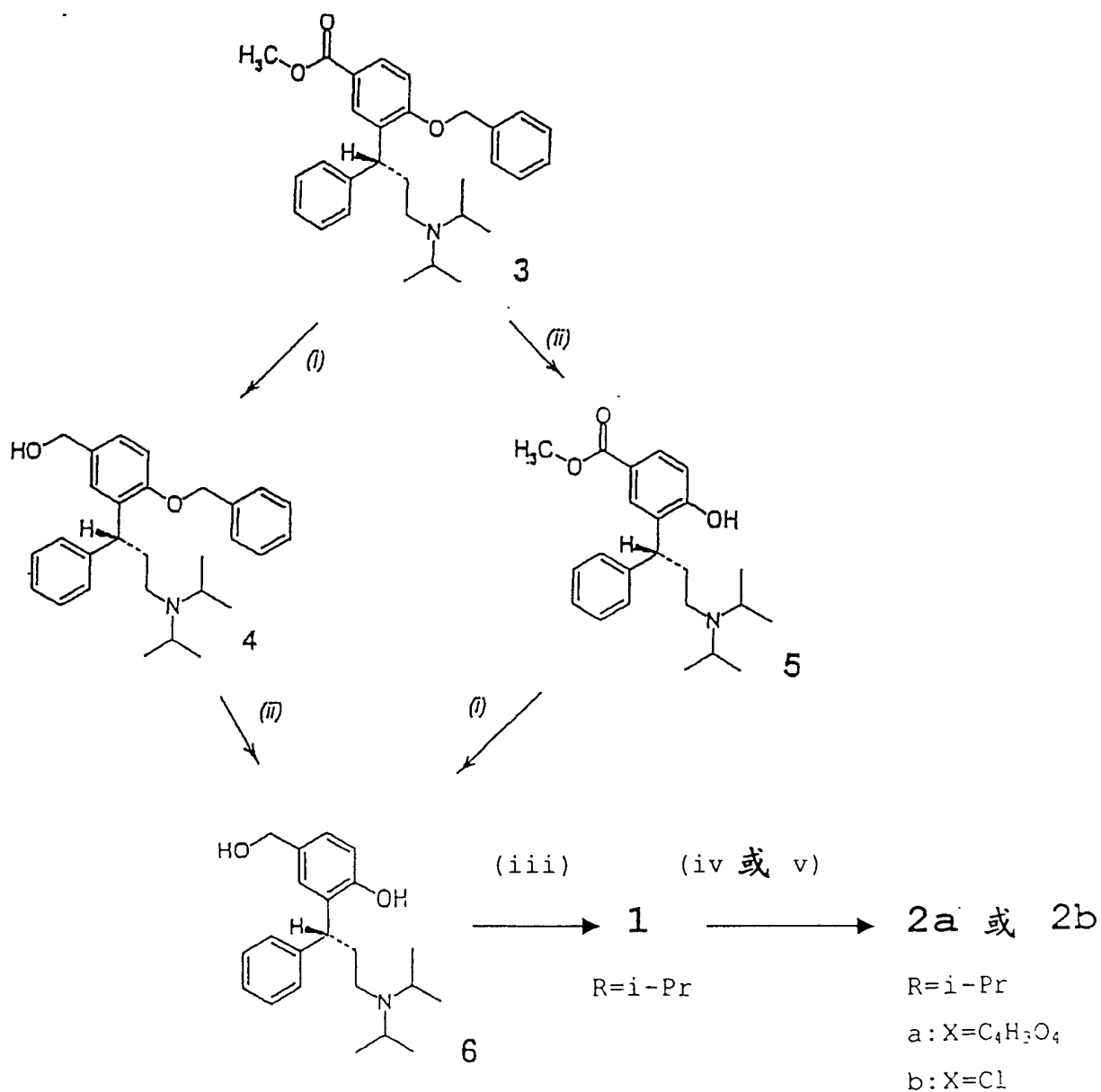


图 1