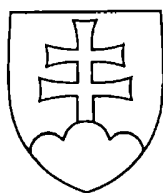


SLOVENSKÁ REPUBLIKA

(19)

SK



ÚRAD
PRIEMYSELNÉHO
VLASTNÍCTVA
SLOVENSKEJ REPUBLIKY

ZVEREJNENÁ PATENTOVÁ PRIHLÁŠKA

- (22) Dátum podania prihlášky: **11. 6. 2001**
(31) Číslo prioritnej prihlášky: **100 28 443.4**
(32) Dátum podania prioritnej prihlášky: **14. 6. 2000**
(33) Krajina alebo regionálna organizácia priority: **DE**
(40) Dátum zverejnenia prihlášky: **1. 4. 2003**
Vestník ÚPV SR č.: **4/2003**
(62) Číslo pôvodnej prihlášky v prípade vylúčenej prihlášky:
(86) Číslo podania medzinárodnej prihlášky podľa PCT: **PCT/EP01/06577**
(87) Číslo zverejnenia medzinárodnej prihlášky podľa PCT: **WO01/96279**

(11), (21) Číslo dokumentu:

14-2003

(13) Druh dokumentu: **A3**

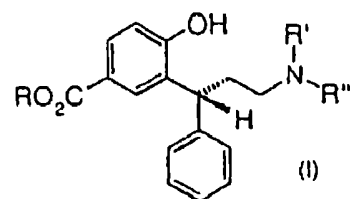
(51) Int. Cl.⁷ :

**C07C215/66,
C07D311/14,
C07D401/06,
A61P 13/00**

- (71) Prihlasovateľ: **SCHWARZ PHARMA AG, Monheim, DE;**
(72) Pôvodca: **Meese Claus, Monheim, DE;**
(74) Zástupca: **PATENTSERVIS BRATISLAVA, a. s., Bratislava, SK;**

(54) Názov **Spôsob prípravy 3,3-diarylpropylamínových derivátov**

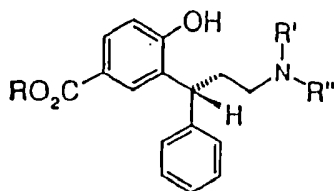
- (57) Anotácia:
Opisuje sa spôsob výroby derivátov 3,3-diarylpropylamínov všeobecného vzorca (I) a stéricky vysoko čistých, stabilných medziproduktov a ich použitia na výrobu farmaceutických prípravkov.



Abstrakt prijavy
Skrátená syntéza 3,3-diarylpropylamínových derivátov

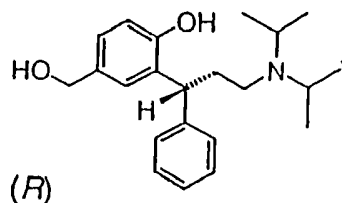
Oblasť techniky

Vynález sa týka spôsobu výroby 3,3-diarylpropylamínových derivátov všeobecného vzorca I, a stéricky vysoko čistých, stabilných medziproduktov, a ich použitia na výrobu farmaceutických prípravkov.



Vzorec I

Zvlášť sa vynález týka spôsobu prípravy zlúčeniny vzorca II



Vzorec II

a farmaceuticky hodnotných medziproduktov.

Doterajší stav techniky

Z US patentu č. 5 559 269 je známy spôsob prípravy zlúčeniny vzorca II. Tento spôsob pre získanie zlúčeniny zahŕňa 11 procesných stupňov. R enantiomér je získaný v tomto spôsobe rozštiepením racemátov chirálnou kyselinou v procesnom stupni 5.

Z PCT / EP99/03212 WO 99/58478 je známy spôsob výroby zlúčeniny vzorca II, ktorý zahrňuje 12 procesných stupňov. Podľa tohto sa rozštiepenie racemátov uskutočňuje použitím chirálnej bázy v procesnom stupni 2.

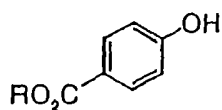
Oba spôsoby majú nevýhody v tom, že kvôli veľkému počtu procesných stupňov zahrnutých v syntéze sú príliš komplexné a vedú k neuspokojivým výťažkom.

Podstata vynálezu

Cieľom predkladaného vynálezu je teda vyhnúť sa vyššie uvedeným nedostatkom.

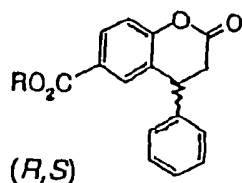
Prekvapujúco bol tento cieľ dosiahnutý tým, že je uskutočnený spôsob, ktorý zahrňuje len 6 procesných stupňov, v ktorých potrebné rozštiepenie racemátov sa uskutočňuje skoro v kroku 1 spôsobu, a ktorý má znaky uvedené v nárokoch.

Na výrobu 3,3-diarylpropylamíny všeobecného vzorca I uvedeného vyššie sú použité ako východiskové zlúčeniny 4-hydroxybenzoová kyselina alebo jej nižšie alkylestery (PHB estery; para-hydroxybenzoáty), prednostne jej metylestery podľa vzorca 1



Vzorec 1

ktoré reagujú so škoricovou kyselinou pri vzniku zlúčeniny všeobecného vzorca 2

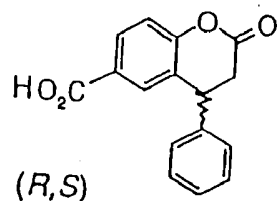


Vzorec 2

v ktorom

R znamená vodík, priamy alebo rozvetvený C₁-C₆ alkyl, prednostne metyl alebo izopropyl. Riadením reakcie určitým spôsobom, vychádzajúc zo 4-hydroxybenzoátov

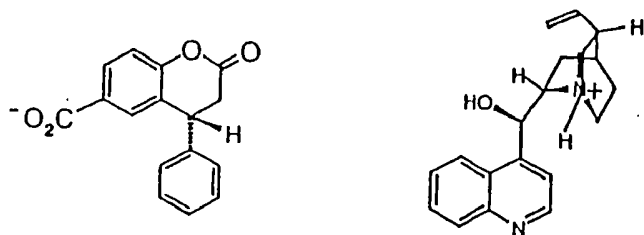
môže byť priamo získaná voľná, kryštalická kyselina podľa vzorca 2a ako reakčný produkt podľa tohto spôsobu.



Vzorec 2a

Reakcia sa uskutočňuje pri stúpajúcej teplote a s katalyzátorom. Prednostné rozpúšťadlo je kyselina octová. Protónové kyseliny, ako je kyselina sírová, boli dokázané ako vhodný katalyzátor a vhodné teploty sú medzi 50°C a 117°C, prednostne 100°C. Zlúčeniny vzorca 2a sú získané pri vyššie uvedených reakčných podmienkach ako kryštalické pevné látky s výťažkom asi 70-78% a s dobrou čistotou (>90%). Čistota je ďalej zvýšená rekryštalizáciou, napr. z 2-butanónu, kyseliny octovej alebo N-metylpyrolidín-2-ónu.

Kryštalické soli sú získané organickými alebo anorganickými bázami. Chirálné organické bázy dávajú diastereomérne soli, v každej z nich je značne koncentrovaný jeden enantiomér. Ak je použitý terciárny cinchonidín s chirálnym aminorom, je získaná kryštalická soľ podľa vzorca 2b s 90% čistotou, v ktorej R enantiomér prevažuje ako kyslá zložka vo vyše 95%. Ďalšou rekryštalizáciou je získateľná zvýšená optická čistota s 99%, s výnimkou omylu.

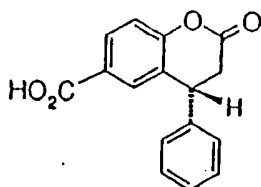


Sol'

Vzorec 2b

Soli, v ktorých je zásaditá zložka vytvorená z chirálnych amínov, na druhej strane nevedie k žiadnej významnej optickej koncentrácii.

Voľná kyselina podľa zlúčeniny vzorca 3 je izolovaná okyslením vodných roztokov alebo suspenzií a extrakciou vhodným rozpúšťadlom. Podľa vynálezu je prednostne použitý octan.

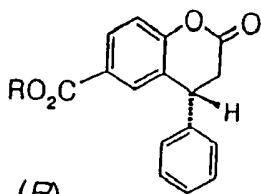


(R)

Vzorec 3

Čistá zlúčenina vzorca 3 je stabilná a kryštalická. Ďalšia rekryštalizácia vedie k vysokej chemickej a optickej čistote nad 99%.

Pravotočivá zlúčenina vzorca 3 je po aktivácii konvertovaná na estery všeobecného vzorca 4, v ktorých R znamená priamy alebo rozvetvený C₁-C₆ alkyl, prednostne etyl alebo izopropyl.



(R)

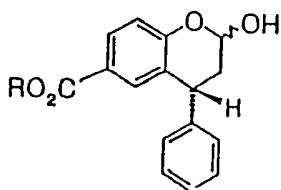
Vzorec 4

Podľa vynálezu je reakcia vykonaná s tionylchloridom alebo oxalylchloridom cez medzistupeň s kyslým chloridom, po čom nasleduje vytvorenie esteru s alkoholmi typu R-OH, v ktorých R znamená priamy alebo rozvetvený C₁-C₆ alkyl, prednostne metyl alebo izopropyl, v prítomnosti vhodných báz.

Získané estery laktónového typu sú vo forme stabilných bezfarebných kryštalických látok.

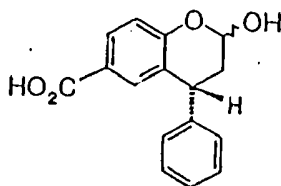
Ďalší aspekt vynálezu je cielené využitie odlišujúcej sa reaktivity karboxylových skupín laktónového kruhu a aromatického esteru k hydridovým činidlám.

Teda, ak tieto činidlá pôsobia na zlúčeniny vzorca 4, prednostne diizobutylhlinitý hydrid alebo lítno-tri-terc-butoxyhlinitý hydrid, vyskytuje sa redukcia laktónu na laktoly vzorca 5 (napr. R = metyl alebo izopropyl) takmer výhradne.



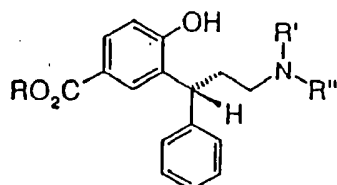
Vzorec 5

Ďalší aspekt tohto vynálezu je, že pri vhodných reakčných podmienkach, je vytvorený kyslý laktol vzorca 5a zo zlúčeniny vzorca 3, keď je vykonaná redukcia s ekvivalentným nadbytkom hydridového činidla.



Vzorec 5a

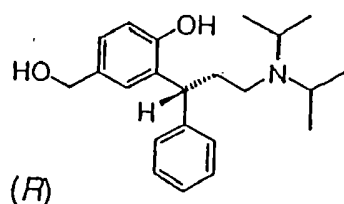
Tieto laktoly vzorcov 5 a 5a sú vhodné substráty na redukčnú amináciu primárnymi, sekundárnymi alebo terciárnymi amínmi a vedú k zlúčeninám všeobecného vzorca I. Vo vzorci I sú R' a R'' rovnaké alebo rozdielne a znamenajú vodík, priamy alebo rozvetvený C₁-C₆ alkyl, prednostne metyl alebo izopropyl. R tu znamená, čo už bolo uvedené vyššie. Ako vhodný bol dokázaný systém vodíkový plyn / drahé kovy, prednostne paládium. Taktiež môže byť použitá transferová hydrogenácia (mravčan amónny / drahý kov) alebo redukcia s hydridovými činidlami (napr. kyanobórohydrid).



Vzorec I

Amíny vzorca I môžu byť získané aj ako neutrálne zlúčeniny aj ako soli, prednostne ako hydrochloridy, v kryštalickej forme.

Ďalší aspekt tohto vynálezu je redukcia karboxyskupiny zlúčenín vzorca I na hydroxybenzylalkoholy štruktúry, ako je zaznamenaná vo vzorci II. Diborán, hydrid boritý, hydrid hlinitý, diizobutyl-hlinitý hydrid alebo prednostne lítny hydrid sú vhodné ako redukčné činidlá. Zlúčenina podľa vzorcov II sa získa, ak R' aj R'' vo vzorci I znamená izopropyl.



Vzorec II

V analógii k spôsobu prípravy uvedenému v dokumente PCT/EP99/03212 = WO 99/58478, ktorý bol prispôsobený predkladanému riešeniu problému podľa tohto vynálezu, je získaný pravotočivý enantiomér zlúčeniny vzorca II ako voľná báza. Podľa výrobného spôsobu pre zlúčeninu vzorca II popísaného pomocou nasledujúcich príkladov je získaný pravotočivý enantiomér. Tento má R konfiguráciu. Konkrétne spomenutie si zasluhujú hydroxybenzylalkohol vzorca II vytvára stabilné kryštalicke soli s hydrochloridmi, mravčanmi a hydrofumarátmí.

Hydrofumarátové soli sú zvlášť vhodné pre chemicky efektívne čistenie hydroxybenzylalkoholu.

Zvlášť sú spôsobmi podľa tohto vynálezu pripravované nasledujúce zlúčeniny:

(R,S)-4-fenyl-2-chromanón-6-karboxylová kyselina

cinchonidínová soľ (R)-4-fenyl-2-chromanón-6-karboxylovej kyseliny

(R)-4-fenyl-2-chromanón-6-karboxylová kyselina

(R,S)-4-fenyl-2-chromanón-6-karbonylchlorid

(R)-4-fenyl-2-chromanón-6-karbonylchlorid

metylester (R,S)-2-oxo-4-fenylchróman-2-karboxylovej kyseliny

metylester (R)-2-oxo-4-fenylchróman-2-karboxylovej kyseliny

izopropylester (R,S)-2-oxo-4-fenylchróman-2-karboxylovej kyseliny

izopropylester (R)-2-oxo-4-fenylchróman-2-karboxylovej kyseliny

metylester (4R,4S)-2-(R,S)-hydroxy-4-fenylchróman-6-karboxylovej kyseliny

metylester (4R)-2-(R,S)-hydroxy-4-fenylchróman-6-karboxylovej kyseliny

izopropylester (4R,4S)-2-(R,S)-hydroxy-4-fenylchróman-6-karboxylovej kyseliny

izopropylester (4R)-2-(R,S)-hydroxy-4-fenylchróman-6-karboxylovej kyseliny

(4R,4S)-2-(R,S)-hydroxy-4-fenylchróman-6-karboxylová kyselina

(4R)-2-(R,S)-hydroxy-4-fenylchróman-6-karboxylová kyselina

metylester – báza a hydrochlorid (R,S)-3-(3-diizopropylamino-1-fenylpropyl)-4-hydroxybenzoovej kyseliny

metylester – báza a hydrochlorid (R)-(-)-3-(3-diizopropylamino-1-fenylpropyl)-4-hydroxybenzoovej kyseliny

metylester – báza a hydrochlorid (R)-(-)-3-(3-diizopropylamino-1-fenylpropyl)-4-hydroxybenzoovej kyseliny

(R,S)-2-(3-diizopropylamino-1-fenylpropyl)-4-hydroxymetylfenol

(R)-(+)-2-(3-diizopropylamino-1-fenylpropyl)-4-hydroxymetylfenolová báza, mravčan a hydrofumarátová soľ

Vyššie uvedené zlúčeniny boli získané ako je zobrazené v prehľade na Schéme A uvedenej ďalej:

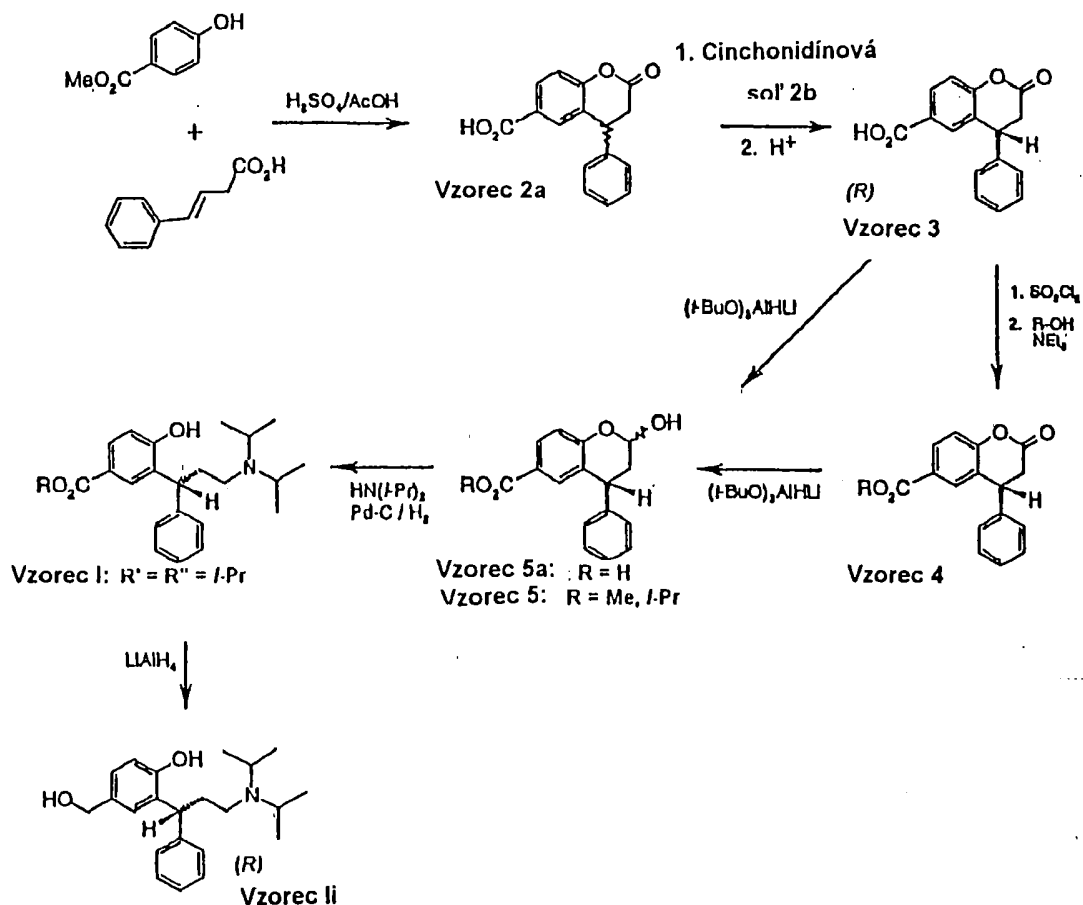


Schéma A

Príklady uskutočnenia vynálezu

Vynález je vysvetlený podrobnejšie pomocou nasledujúcich charakterizačných spôsobov a príkladov:

1) Charakterizačné spôsoby

Všetky popísané zlúčeniny boli úplne charakterizované ^1H a/alebo ^{13}C NMR spektroskopiou (prístroj: Bruker DPX 200). Chemické presuny citované pre ^{13}C NMR spektrá (50 MHz, ppm hodnoty) zodpovedajú CD_3Cl (77,10 ppm), CD_3OD (49,00

ppm) alebo hexa deutériodimetylsulfoxidu (DMSO- d_6 , 39,70 ppm). ^1H NMR údaje (200 MHz, ppm) sú na základe vnútorného tetrametylsilánu (0,00 ppm).

Určenie enantiomérskej čistoty

a) pomocou HPLC:

Separácie sú vykonané na stĺpci z Daicel (Chiralpak AD, 250 x 4,6 mm), eluent je n-heptán/etanol / trifluóroctová kyselina (92,5/7,5/0,1 objem./objem.%), tok je 1 ml/min. a detekcia je pomocou UV (250 nm). Typické retenčné časy, napr. pre enantioméry (R,S)-1, sú 18,0 a 19,5 min..

b) pomocou kapilárnej elektroforézy (CE):

Separácie sú vykonané v Beckman-Coulter modelovom MDQ zariadení v 60 cm (ID: 75 μm) kapilárach, s oblasťou 500 V/cm v pufri 100 mM/100 nM tris pufor/bórová kyselina, pH 8,5, v prítomnosti 3 hmotn./objem. % hydroxypropyl- β -cyclodextrín modifikátora.

Optické rotácie sú určené pri 589,3 nm a pri teplote okolia použitím polarimetra Perkin Elmerovho typu 241.

Popísané body topenia (mp) sú neopravené a boli zaznamenané použitím Mettler FP 1 prístroja a v jednotlivých prípadoch aj diferenciálnou tepelnou analýzou (DSC).

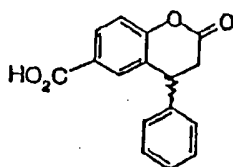
IR spektrá boli zaznamenané na Perkin-Elmer FTIR 1610 sériovom spektrometri s rozlíšením 4 cm^{-1} .

Plynová chromatografická hmotnostná spektrofotometria (GC-MS): spektrá (pomery hmotnosť / náboj a relatívna intenzita (%)) boli zaznamenané na Finnigan TSQ 700 trojitom hmotnostnom spektrometri pri pozitívnom (P-CI) alebo negatívnom (N-CI) chemickom ionizačnom spôsobe použitím metán alebo amoniaku ako reagujúceho plynu. Hydroxylové zlúčeniny boli analyzované ako trimetylsilyléterové deriváty. Združená kvapalinová chromatografia – hmotnostná spektrometria (LC-MS): Waters Integrity system, Thermabeam Mass detector (EI, 70 eV), boli zaznamenané pomery hmotnosť / náboj a relatívna intenzita.

Elementárne analýzy boli pripravené pomocou Pascher.

II) Príklady

1. (R,S)-fenyl-2-chromanón-6-karboxylová kyselina
(Vzorec 2a)



Zmes škoricovej kyseliny (100 g, 0,68 mol), metyl-4-hydroxybenzoát (108 g, 0,71 mol) a octová kyselina (80 ml) je zohrievaná na 100°C. 80 ml 96% sírovej kyseliny bolo potom pri miešaní pridané k výslednému číremu roztoku. Po dvoch hodinách sa začalo tvorenie kryštálov. Miešanie pokračovalo pri rovnakej teplote 16 hodín, zmes je ochladená na teplotu okolia a zriedená s 500 ml vody. Vyzrážaná kryštalická hmota je odfiltrovaná, premytá dietyléterom a vysušená vo vákuu.

Surový výťažok: 142 g (78% teoretického), bledobéžové kryštály.

Teplota topenia: 246°C.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): 3,18 (d, 2H, $J = 6,6$ Hz, CH_2), 4,62 (t, 1H, $J = 6,6$ Hz, CH), 7,14-7,43 (m, 6H), 7,62 (s, 1H), 7,90 (d, 1H, $J = 8,6$ Hz).

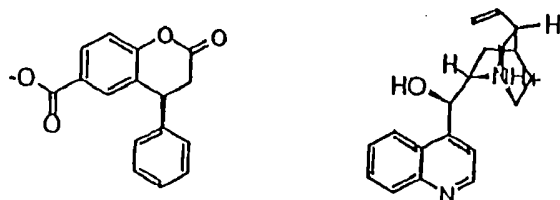
$^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO- d_6): 35,93, 39,26, 117,20, 126,81, 127,13, 127,65, 127,70, 129,24, 129,95, 130,25, 140,91, 154,80, 166,66, 167,30.

Dôkaz štruktúry:

Titrácia vodným 0,1 N NaOH v dioxán / voda proti fenolftaleínu dáva jeden ekvivalent karboxylovej kyseliny / mol. Pri kapilárnej elektroforéze elektroferogram zobrazuje jeden hlavný vrchol (> 90%) pre anión s jedným nábojom. Po alkalicknej hydrolýze tento vrchol mizne a nový vrchol s rovnakou intenzitou sa objavuje s retenčným časom zodpovedajúcim dianiónu. Nadbytok trimetylamínu je pridaný k metanolovému roztoku kyseliny a toto je ponechané pri teplote okolia po niekoľko dní. Chromatografiou na tenkej vrstve sa zistilo, že výťažok bol konvertovaný na nový produkt. Produkt zobrazuje rezonanciu metylesteru v NMR spektre.

Teda, (R,S)-1a je monobázický kyslý laktón a nie fenolová dikyselina s otvoreným reťazcom.

2. (R)-4-fenyl-2-chromanón-6-karboxylová kyselina
(Vzorec 2b)



Sol'

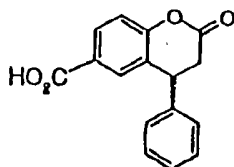
(R/S)-4-fenyl-2-chromanón-6-karboxylová kyselina (2,28 g, 8,5 mmol) a 2,36 mmol) cinchonidínu sú rozpustené v 40 ml vriaceho 2-butanónu. Toto je miešané pri teplote okolia po dobu 18 hodín a vyzrážané kryštály sú odfiltrované a vysušené vo vákuu.

Výt'azok: 2,13 g bledožlté kryštály cinchonidínovej soli (R)-4-fenyl-2-chromanón-6-karboxylová kyselina (90% teoretického, s výnimkou omylu 90% (HPLC)). Rekryštalizáciou z rovnakého rozpúšťadla bol výt'azok kryštalickej soli s 99,3%, s výnimkou omylu, s teplotou topenia 197,5°C.

^{13}C -NMR ($\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{OD}$): 18,17, 24,39, 26,90, 36,86, 37,21, 40,53, 43,32, 54,12, 60,03, 66,23, 116,51, 118,60, 122,70, 124,73, 127,29, 127,41, 128,07, 129,01, 129,31, 129,78, 130,09, 133,02, 137,70, 140,35, 147,20, 149,57, 153,37, 167,64, 172,87.

$[\alpha]_D^{20} = -38,7$ ($c = 1,0$, MeOH)

3. (R)-4-fenyl-2-chromanón-6-karboxylová kyselina
(Vzorec 3)



Nadbytok vodného roztoku chlorovodíka je pridaný k miešanej suspenzii soli 2 v etyloctane pri teplote okolia. Po jednej hodine je organická fáza oddelená, premytá vodou a vysušená nad síranom sodným. Po filtrácii je odparená dosucha a kryštalické rezíduum je rekryštalizované z 2-butanón/cyklohexánu. Bezfarebné kryštály sú získané v takmer kvantitatívnom výťažku (s výnimkou omylu 99,2%).

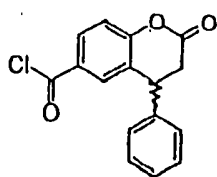
Teplota topenia: 224,9°C.

^{13}C -NMR ($\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{OD}$): 36,43, 40,19, 116,92, 125,54, 126,96, 127,10, 127,57, 128,98, 130,29, 130,59, 139,64, 154,71, 167,28, 167,50.

$[\alpha]_D^{20} = +45,7$ ($c = 1,0$, MeOH)

4. Karbonylchloridy

a) (R,S)-4-fenyl-2-chromanón-6-karbonylchlorid



Štyri kvapky pyridínu a potom 17,7 ml (0,24 mol) tionylchloridu bolo pridané k zmesi (R/S)-4-fenyl-2-chromanón-6-karboxylovej kyseliny (21,5 g, 0,08 mol) v 80 ml toluénu. Po miešaní po dobu 30 minút pri teplote okolia bola zmes zohrievaná na 90-100°C po dobu 2 hodín, ochladená a odparená dosucha v rotačnom odparovači. Olejové rezíduum je odobraté do toluénu a odparené znovu vo vákuu. (R/S)-4-fenyl-2-chromanón-6-karbonylchlorid ostane ako bleďožltý olej v kvantitatívnom výťažku.

^1H -NMR (CDCl_3): 3,07 (m, 2H, CH_2), 4,41 (t, 1H, $J = 6,7$ Hz, CH), 7,11-7,40 (m, 6H, aryl H), 7,59 (d, 1H, $J = 2$ Hz, aryl H), 8,08 (dd, 1H, $J = 2/6,5$ Hz, aryl H).

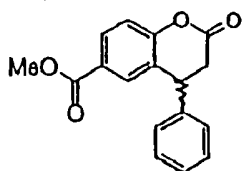
^{13}C -NMR (CDCl_3): 36,43, 40,51, 118,00, 127,34, 128,23, 129,05, 129,49, 129,56, 132,10, 132,69, 139,12, 165,88, 167,03.

b) (R)-4-fenyl-2-chromanón-6-karbonylchlorid

Tým istým spôsobom, je (R)-4-fenyl-2-chromanón-6-karboxylová kyselina konvertovaná na zlúčeninu uvedenú v záhlaví, bleďožltý olej.

5. Estery karboxylových kyselín

a) metylester (R,S)-2-oxo-4-fenylchróman-2-karboxylovej kyseliny



3 g (0,094 mol) metanolu a 16 ml (0,12 mol) trietylaminu v 20 ml THF sú pridané k roztoku chloridu (R/S)-4-fenyl-2-chromanón-6-karboxylovej kyseliny (22,9 g, 0,08 mol) v bezvodom hydrofuráne (100 ml) pri 0°C s miešaním. Po miešaní po dobu 18 hodín pri teplote okolia sa to prefiltruje a filtrát je odparený dosucha. Po rekryštalizácii z vriaceho dietylésteru je výťažok 13,7 g (65% teoretického) metylester (R,S)-2-oxo-4-fenylchróman-2-karboxylovej kyseliny vo forme bezfarebných kryštálov.

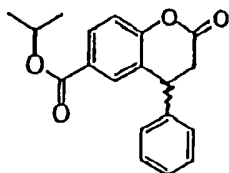
Teplota topenia: 97-99°C.

^{13}C -NMR (CDCl_3): 36,70, 40,55, 52,19, 117,29, 125,78, 126,67, 127,35, 127,88, 129,29, 130,23, 130,54, 139,79, 155,03, 166,00, 166,60.

b) metylester (R)-2-oxo-4-fenylchróman-2-karboxylovej kyseliny

Reakcia chloridu (R)-4-fenyl-2-chromanón-6-karboxylovej kyseliny ako je popísané u racemátu vedie ku kryštalickému metylesteru (R)-2-oxo-4-fenylchróman-2-karboxylovej kyseliny.

c) izopropylester (R,S)-2-oxo-4-fenylchróman-2-karboxylovej kyseliny



Izopropylester (R,S)-2-oxo-4-fenylchróman-2-karboxylovej kyseliny je pripravený rovnakým spôsobom ako je popísané u metylesteru, bledobéžové kryštály, teplota topenia 85,9°C.

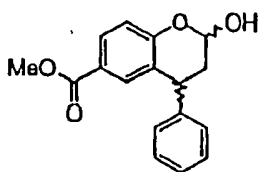
^{13}C -NMR (CDCl_3): 21,93, 36,88, 4,65, 68,72, 117,25, 125,58, 127,35, 127,53, 127,91, 129,32, 130,30, 130,51, 139,94, 154,95, 165,09, 166,72.

d) izopropylester (R)-2-oxo-4-fenylchróman-2-karboxylovej kyseliny

Chlorid (R)-4-fenyl-2-chróman-6-karboxylovej kyseliny je tým istým spôsobom konvertovaný na zlúčeniny vzorca 4.

6. Estery 2-hydroxy-4-fenylchróman-6-karboxylovej kyseliny

a) metylester (4R, 4S)-2-(R,S)-hydroxy-4-fenylchróman-6-karboxylovej kyseliny



Roztok lítio-tri-terc-butoxyhlinitého hydridu (11,6 g, 0,046 mol) v 40 ml THF je pridávaný po kvapkách k roztoku 11,7 g (0,042 mol) metylesteru (R,S)-2-oxo-4-fenylchróman-2-karboxylovej kyseliny v 62 ml bezvodého THF pri 0°C s miešaním. Po dvoch hodinách je zmes naliata k 100 ml vody. Vodná fáza je extrahovaná niekoľkokrát etylacetátom a zmiešané organické fázy sú premyté vodou, vysušené nad síranom sodným a odparené dosucha vo vákuu. 11,1 g (95% teoretického) metylesteru (4R,4S)-2-(R,S)-hydroxy-4-fenylchróman-6-karboxylovej kyseliny ostane ako bezfarebný olej.

^{13}C -NMR (CDCl_3): zmes diastereoizomérov (približne 1:5): 36,15, 36,94, 38,36, 41,05, 51,91, 91,75, 94,81, 117,13, 122,88, 124,95, 125,27, 127,03, 127,24, 128,39, 128,72, 128,88, 129,00, 129,73, 129,93, 131,59, 131,77, 143,13, 143,13, 143,63, 156,33, 166,98.

b) metylester (4R)-2-(R,S)-hydroxy-4-fenylchróman-6-karboxylovej kyseliny

Metylester (R)-4-fenyl-2-chromanón-6-karboxylovej kyseliny je tým istým spôsobom konvertovaný na zlúčeninu uvedenú v záhlaví.

c) izopropylester (4R,4S)-2-(R,S)-hydroxy-4-fenylchróman-6-karboxylovej kyseliny

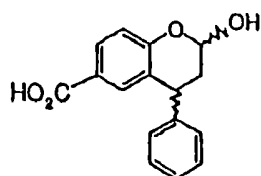
Izopropylester (R,S)-4-fenyl-2-chromanón-6-karboxylovej kyseliny je tým istým spôsobom konvertovaný na zlúčeninu uvedenú v záhlaví.

d) izopropylester (4R)-2-(R,S)-hydroxy-4-fenylchróman-6-karboxylovej kyseliny

Izopropylester (R)-4-fenyl-2-chromanón-6-karboxylovej kyseliny je tým istým spôsobom konvertovaný na zlúčeninu uvedenú v záhlaví.

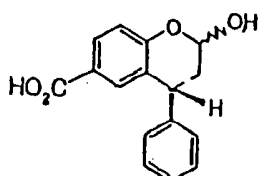
7. 2-hydroxy-4-fenylchróman-6-karboxylové kyseliny

a) (4R,4S)-2-(R,S)-hydroxy-4-fenylchróman-6-karboxylová kyselina



(R,S)-4-fenyl-2-chromanón-6-karboxylová kyselina je tým istým spôsobom konvertovaná na zlúčeninu uvedenú v záhlaví.

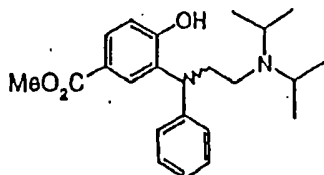
b) (4R)-2-(R,S)-hydroxy-4-fenyl chróman-6-karboxylová kyselina



(R)-4-fenyl-2-chromanón-6-karboxylová kyselina je tým istým spôsobom konvertovaná na zlúčeninu uvedenú v záhlaví.

8. Metylester 3-(3-diizopropylamino-1-fenylpropyl)-4-hydroxybenzovej kyseliny

a) Metylester – báza a hydrochlorid (R,S)-3-(3-diizopropylamino-1-fenylpropyl)-4-hydroxybenzoovej kyseliny



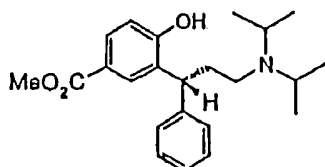
0,4 g katalyzátora paládia na uhlíku (10% Pd) sú pridané k roztoku 11,1 g (0,039 mol) metylesteru (4R,4S)-2-(R,S)-hydroxy4-fenylchróman-6-karboxylovej kyseliny a 21 ml (0,15 mol) diizopropylamínu v 100 ml metanolu a hydrogenované pri teplote okolia pri tlaku 0,4 MPa. Po prepláchnutí prístroja plynným dusíkom je zmes filtrovaná a filtrát je odparený dosucha a odobratý do dietyléteru. Čistý, bezfarebný roztok je ochladený na 5°C a nechá sa prejsť ľahkým prúdom suchého plynného chlorovodíka. Vyzrážané bezfarebné kryštály metylesteru hydrochloridu (R,S)-3-(3-diizopropylamino-1-fenylpropyl)-4-hydroxybenzoovej kyseliny sú odfiltrované a vysušené vo vákuu (10,9 g, 69% teoretického).

Teplote topenia: 116,4°C.

^{13}C -NMR (DMSO- d_6): 16,51, 18,11, 18,78, 31,53, 41,30, 45,81, 51,83, 54,14, 115,60, 120,43, 126,62, 128,01, 128,61, 129,25, 129,53, 130,01, 143,04, 159,77, 166,30.

Voľná báza je získaná miešaním etylacetátovej suspenzie hydrochloridu s nadbytkom vodného roztoku uhličitanu sodného. Organická fáza je premytá vodou, vysušená nad síranom sodným, prefiltrovaná a odparená dosucha (kvantitatívny výťažok).

b) Metylester (R)-(-)-3-(3-diizopropylamino-1-fenylpropyl)-4-hydroxybenzoovej kyseliny



Rovnakým spôsobom ako je popísaný u racemátu, je opticky aktívny metylester (R)-(-)-3-(3-diizopropylamino-1-fenylpropyl)-4-hydroxybenzoovej kyseliny pripravený z metylesteru (4R)-2-(R,S)-hydroxy-4-fenylchróman-6-karboxylovej kyseliny s 99,6% čistotou (HPLC).

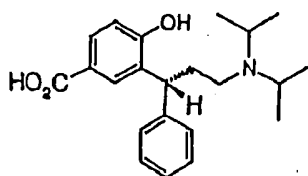
Teplota topenia: 143,7°C (DSC: 144,7°C).

$[\alpha]_D^{20} = -26,6$ ($c = 0,93$, EtOH)

^{13}C -NMR (CDCl_3): 18,74, 19,62, 33,12, 39,68, 42,36, 48,64, 51,42, 117,99, 120,32, 126,23, 128,30, 128,85, 129,39, 130,26, 132,21, 144,06, 162,43, 162,43, 167,35.

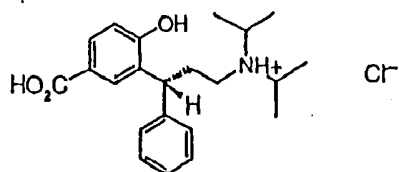
MS (EI, 70eV): 369 (M^+ , 3%), 354 (13%), 265 (3%), 237 (5%), 209 (5%), 181 (5%), 152 (4%), 126 (8%), 114 (100%).

9. (R)-(-)-3-(diizopropylamino-1-fenylpropyl)-4-hydroxybenzoová kyselina



Pripravená z (4R)-2-(R,S)-hydroxy-4-fenylchróman-6-karboxylovej kyseliny, ako je popísané vyššie.

Hydrochlorid:



Pripravený z bázy (R)-(-)-3-(3-diizopropylamino-1-fenylpropyl)-4-hydroxybenzoovej kyseliny a plynného chlorovodíka v etylacetáte, rekryštalizáciou z vriacej vody.

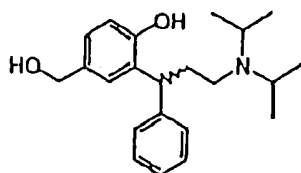
Teplota topenia: 260,7°C.

$[\alpha]_D^{20} = -28,8$ ($c = 1,0$, MeOH)

^{13}C -NMR (DMSO- d_6): 16,57, 18,12, 31,68, 41,26, 45,89, 54,19, 115,43, 121,59, 124,99, 126,63, 128,09, 128,65, 129,47, 129,83, 143,17, 159,14, 167,44.

Vypočítané pre $\text{C}_{22}\text{H}_{30}\text{ClNO}_3$ (mol. hmotnosť 391,94): C 67,42%, H 7,72%, Cl 9,05%, N 3,57%, O 12,25%, experimentálne hodnoty: C 65,63%, H 7,68%, Cl 8,54%, N 3,68%, O 12,05%.

10. (R,S)-2-(3-diizopropylamino-1-fenylpropyl)-4-hydroxymetylphenol



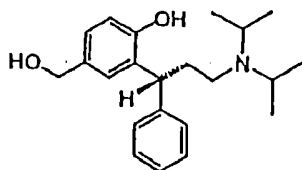
Roztok 9,1 g (24,6 mmol) metylesteru (R,S)-3-(3-diizopropylamino-1-fenylpropyl)-4-hydroxybenzoovej kyseliny v 50 ml THF je pomaly pridané po kvapkách pri 0°C k suspenzii hydridu lítneho (0,94 g, 24,7 mmol) pri miešaní. Po miešaní po dobu dvoch hodín je toto pomaly zohrievané pri teplote okolia a miešané po ďalšie dve hodiny. Zmes je ochladená (0°C) a 1 ml vody a 1 ml 10%

vodného roztoku hydrouhličitanu sodného sú pridané za sebou po kvapkách. Po prefiltrovaní a premytí filtračného rezídua s THF sú zmiešané organické fázy odparené dosucha. Ostávajúci viskózný, bledožltý olej (7,8 g) je odobratý do etylacetátu a roztok je premytý 10% vodným roztokom hydrouhličitanu vápenatého. Po vysušení (síran sodný), filtrácii a odparení je rezíduum rekryštalizované z malého množstva etylacetátu. Po vysušení vo vákuu sa získa 5 g (59% teoretického) (R,S)-2-(3-diizopropylamini-1-fenylpropyl)-4-hydroxymetylfenolu vo forme bledobéžových kryštálov.

Teplota topenia: 112,2°C.

^{13}C -NMR (CDCl_3): 19,57, 19,95, 33,34, 39,55, 42,13, 48,01, 65,34, 118,50, 126,27, 126,54, 127,50, 128,37, 128,54, 132,61, 162,77, 144,56, 155,46.

11. (R)-(+)-2-(3-diizopropylamino-1-fenylpropyl)-4-hydroxymetylfenol
(Vzorec II)

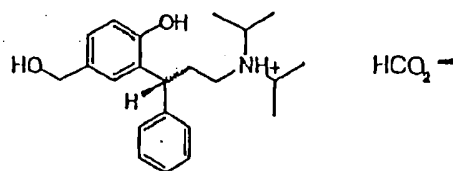


Pripravený z metylesteru (R)-(-)-3-(diizopropylamino-1-fenylpropyl)-4-hydroxybenzoovej kyseliny, ako je popísané vyššie.

Bezfarebné kryštály, teplota topenia 102,3°C (z etylacetátu).

$[\alpha]_D^{22} = +21,3$ ($c = 1,0$, EtOH)

12. Mravčanová soľ



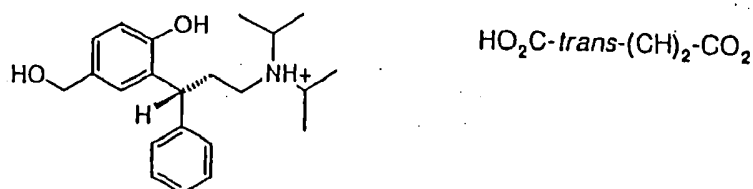
138,1 mg (3,0 mmol) kyseliny mravčej je pridané k roztoku (R)-2-(3-diizopropylamino-1-fenylpropyl)-4-hydroxymetylphenolu (1,02 g, 3,0 mmol) v 7,5 g acetonitrilu pri teplote okolia. Olej, ktorý je vyzrážaný je zanesený do roztoku pomocou zahrievania. Státie cez noc vedie k vytvoreniu hrubých, bezfarebných kryštálov, ktoré sú odsaté a vysušené (výťažok: takmer kvantitatívny), čistota (HPLC): 97,7%.

Teplota topenia: 151,8°C.

$[\alpha]_D^{20} = -7,3$ ($c = 1,0$, voda)

^{13}C -NMR (DMSO- d_6): 19,16, 19,27, 34,21, 41,06, 44,46, 50,78, 63,16, 114,96, 125,72, 126,00, 126,31, 128,08, 128,30, 130,14, 132,96, 144,73, 153,74, 164,98.

13. Hydrofumarátová soľ



Vzorec 6

Roztok 1,0 g (8,61 mmol) kyseliny fumarovej v 100 ml acetónu je pridaný k roztoku (R)-2-(3-diizopropylamino-1-fenylpropyl)-4-hydroxymetylphenolu (2,94 g, 8,61 mmol) v 25 ml acetónu pri teplote okolia. Bezfarebná, kryštalická soľ, ktorá sa

spontánne vyzráža, je miešaná ďalej 30 minút pri teplote okolia, je odsatá a vysušená vo vákuu.

Výt'azok : 3,94 g (100% teoretického).

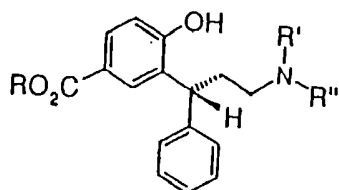
Teplota topenia: 216,1°C.

Rozpustnosti pri teplote okolia (mg/ml): <0,2 v etylacetáte, 2-butanóne, dichlómetáne, >500 v metanole, približne 10 vo vode.

^{13}C -NMR (CD_3OD): 17,97, 33,68, 43,19, 47,72, 56,31, 65,05, 116,29, 127,58, 128,04, 128,46, 129,13, 129,53, 130,55, 133,73, 136,29, 144,37, 171,38.

PATENTOVÉ NÁROKY

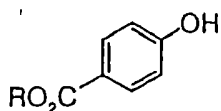
1. Spôsob prípravy 3,3-diarylpropylamínov všeobecného vzorca I



Vzorec I

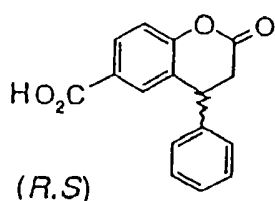
v ktorom

R znamená vodík, priamy alebo rozvetvený C₁-C₆ alkyl, prednostne metyl alebo izopropyl, R' a R'' môžu byť rovnaké alebo rozdielne a znamenajú vodík, priamy alebo rozvetvený C₁-C₆ alkyl, prednostne metyl alebo izopropyl, vyznačujúci sa tým, že zlúčenina všeobecného vzorca 1



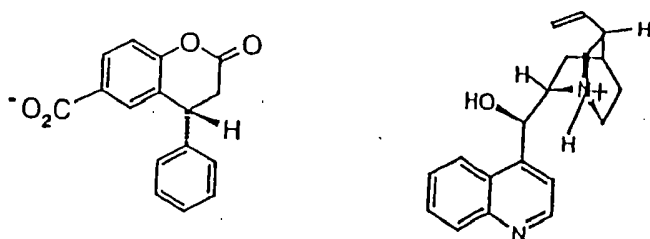
Vzorec 1

v ktorom R značí vodík, priamy alebo rozvetvený C₁-C₆ alkyl, prednostne metyl alebo izopropyl, kondenzuje so škoricovou kyselinou za vzniku zlúčeniny všeobecného vzorca 2a



Vzorec 2a

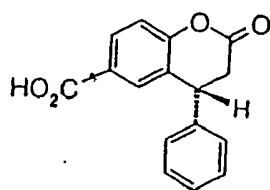
a potom reaguje s terciárnym chirálnym amínom za vzniku zlúčeniny všeobecného vzorca 2b



Vzorec 2b

Sol'

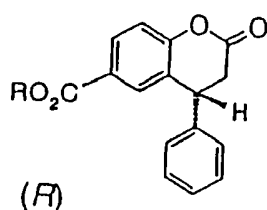
a následne okyslením zlúčeniny vzorca 3



(R)

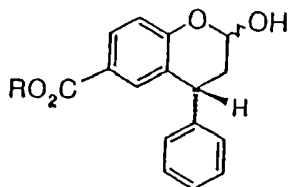
Vzorec 3

je izolovaná v kryštalickej forme, ktorá je konvertovaná, cez vytvorenie jej aktivovanej formy s pokračovaním vytvorenia esteru s alkoholmi typu $R-OH$, kde R značí priamy alebo rozvetvený alkyl, prednostne metyl alebo izopropyl, na zlúčeninu vzorca 4



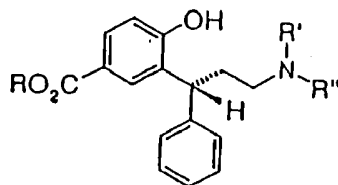
Vzorec 4

a v ďalšom reakčnom kroku je hydrogenovaná použitím diizobutylhlinitého hydridu alebo lítno-tri-terc-butoxyhlinitého hydridu, na laktoly vzorca 5



Vzorec 5

ktoré sú nakoniec redukčne aminované primárnymi, sekundárnymi alebo terciárnymi amínmi za vzniku zlúčenín všeobecného vzorca I



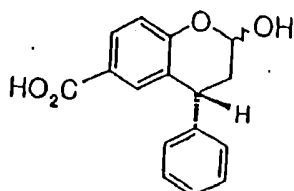
Vzorec I

v ktorom

R znamená vodík, priamy alebo rozvetvený C₁-C₆ alkyl, prednostne metyl alebo izopropyl, a R' a R'' sú rovnaké alebo rozdielne a znamenajú vodík, priamy alebo rozvetvený C₁-C₆ alkyl prednostne metyl alebo izopropyl.

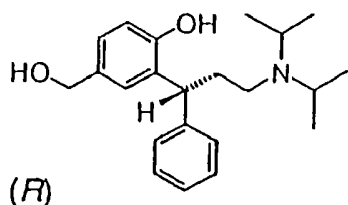
2. Spôsob podľa nároku 1, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že zlúčenina vzorca 3 je konvertovaná na zlúčeninu vzorca 4 použitím tionylchloridu alebo oxalylchloridu s vytvorením medziproduktového stupňa kyslého chloridu v prítomnosti vhodných báz s alkoholmi typu R-OH, kde R má význam uvedený v nároku 1.

3. Spôsob podľa nároku 1, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že vychádzajúc zo zlúčeniny vzorca 3 priama redukcia na zlúčeninu vzorca 5a je vykonaná použitím ekvivalentného nadbytku hydridového činidla.



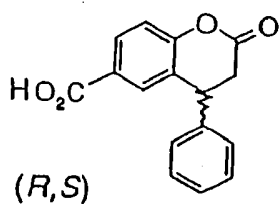
Vzorec 5a

4. Spôsob podľa nárokov 1 až 3, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že zlúčenina vzorca I, v ktorej R' aj R'' znamenajú izopropyl, je redukovaná na svoju karboxyskupinu za vzniku zlúčeniny vzorca II.



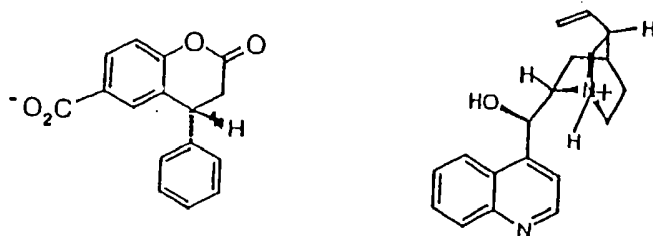
Vzorec II

5. Zlúčenina vzorca 2a



Vzorec 2a

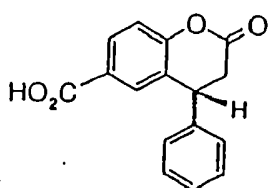
6. Zlúčenina vzorca 2b



Vzorec 2b

Sol'

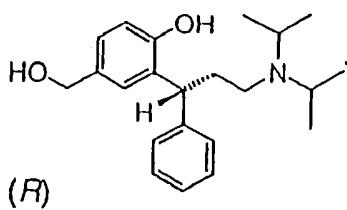
7. Zlúčenina vzorca 3



(R)

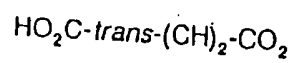
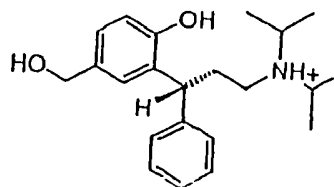
Vzorec 3

8. Použitie zlúčeniny podľa nárokov 5 až 7 ako medzirproduktu pre prípravu pravotočivého hydroxybenzylalkoholu vzorca II a vhodných solí.



Vzorec II

9. Zlúčenina vzorca 6



Vzorec 6

10. Použitie zlúčenín vytvorených v súlade s vyššie uvedenými nárokmi na prípravu farmaceutických prípravkov na liečbu inkontinencie.