

PATENTOVÝ SPIS

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLVÉHO
VLASTNICTVÍ

(21) Číslo přihlášky: **2006-247**
(22) Přihlášeno: **15.11.2000**
(30) Právo přednosti: **16.11.1999 DE 19955190**
(40) Zveřejněno: **11.09.2002**
(Věstník č. 9/2002)
(47) Uděleno: **05.05.2011**
(24) Oznámení o udělení ve Věstníku: **15.06.2011**
(Věstník č. 24/2011)
(86) PCT číslo: **PCT/EP2000/011309**
(87) PCT číslo zveřejnění: **WO 2001/035957**

(11) Číslo dokumentu:

302 497

(13) Druh dokumentu: **B6**

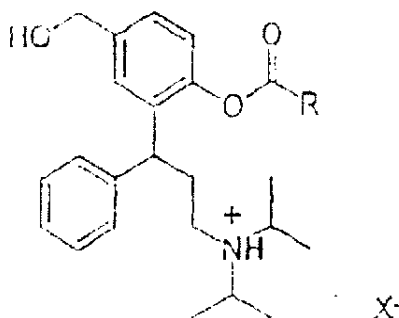
(51) Int. Cl.:
C07C 215/54 (2006.01)
A61K 31/133 (2006.01)
A61P 13/10 (2006.01)

(56) Relevantní dokumenty:
CZ 296 605 B.

(73) Majitel patentu:
SCHWARZ PHARMA AG, Monheim, DE
(72) Původce:
Messe Claus, Monheim, DE
(74) Zástupce:
PATENTSERVIS Praha a.s., Jivenská 1273/1, Praha 4,
14021

(54) Název vynálezu:
**Deriváty 3,3-difenypropylaminů, způsob jejich
přípravy a použití**

(57) Anotace:
Deriváty 3,3-difenypropylaminů obecného vzorce I, kde R
znamená C₁-C₆alkylovou skupinu, C₃-C₁₀cykloalkylovou
skupinu, substituovanou nebo nesubstituovanou fenylovou
skupinu a X⁻ je kyselý zbytek fyziologicky kompatibilní
organické kyseliny. Způsob jejich přípravy a jejich použití.



CZ 302497 B6

Deriváty 3,3–difenylpropylaminů, způsob jejich přípravy a použitíOblast techniky

5

Předložený vynález se týká derivátů 3,3–difenylpropylaminů, způsobu jeho přípravy a použití. Dále se týká meziproductů při jeho přípravě.

10 Dosavadní stav techniky

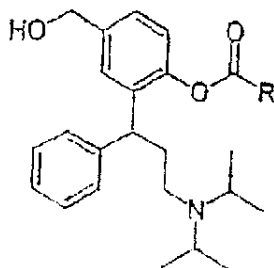
Některé deriváty 3,3–difenylpropylaminů jsou již známé.

15 Tyto jsou hodnotnými pro léčbu při léčbě močové inkontinence a dalších občasných a prudkých zdravotních komplikacích, které překonávají nevýhodu dosud účinných látek, jmenovitě nedostatečnou absorpci aktivní látky biologickými membránami nebo jejich nepříznivým metabolismem.

Navíc tato nová pro léčbu mají vylepšené farmakokinetické charakteristiky oproti Oxybutininu a Tolterodinu.

20

Výhodné sloučeniny ze skupiny těchto nových derivátů 3,3–difenylpropylaminů jsou estery alifatických nebo aromatických karboxylových kyselin s obecným vzorcem A



(A).

25 ve kterém R symbolizuje C₁–C₆–alkylovou skupinu, C₃–C₁₀–cykloalkylovou skupinu nebo nestituovanou nebo substituovanou fenylovou skupinu. Tyto sloučeniny se mohou vyskytovat ve svých optických izomerních formách nebo jako racemické směsi a ve formách jednotlivých enantiomerů.

30 Sloučeniny se strukturou obecného vzorce A mají nicméně malou rozpustnost ve vodě. Toto omezuje jejich orální biologickou dostupnost.

Nakonec monoestery struktury, jež je ukázána na obecném vzorci A, mají tendenci k intermolekulární transesterifikaci.

35 Během dlouhé doby skladování může proto množství sloučenin se strukturou obecného vzorce A klesat a může být detekován nárůst v diasterech a volných diolech.

40 Soli sloučenin obecného vzorce A mohou být v podstatě získány pokud jsou roztoky sloučenin obecného vzorce A (základní složky) přečištěny roztoky kyselin ve vhodných rozpouštědlech, ale soli získané ve formě pevné látky se mohou projevit jako naprosto amorfní a/nebo hygroskopické a nemohou být přímo krystalizovány ani z normálních rozpouštědel. Takové soli mají neadekvátní chemickou stabilitu na to, aby byly vyvíjeny v přirozený lék jako hodnotné farmaceuticky aktivní látky.

45

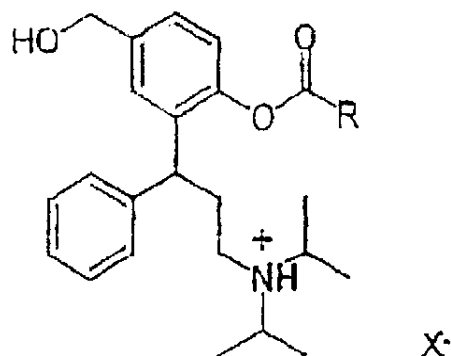
Podstata vynálezu

Překvapivě bylo v současnosti objeveno, že výše zmíněným nevýhodám se lze vyhnout, pokud sloučeniny se strukturou obecného vzorce A, pokud byly připraveny speciálním reakčním procesem, jsou přeměněny na příslušnou sůl s obecným vzorcem I pomocí fyziologicky kompatibilní organické kyseliny obecného vzorce H-X, ve kterém $-X^-$ vyjadřuje příslušný zbytek kyseliny.

Problémem pro předložený vynález je proto zajistit vysoce čisté, krystalické, stabilní sloučeniny nových derivátů 3,3-difenylpropylaminů ve formě jejich solí, pomocí kterých se obejdou popsané nevýhody a které jsou vhodné k použití ve farmaceuticky-technických provedeních a mohou v nich být zpracovány.

Posledním problémem pro předložený vynález je zajistit způsob výroby výše zmíněných sloučenin, kterým budou získány chemicky nebo regioselektivně vysoké výtěžky produktů zpracování a příslušných meziproduktů.

Tento problém byl vyřešen předkládaným vynálezem, který se týká derivátů 3,3-difenylpropylaminů obecného vzorce I

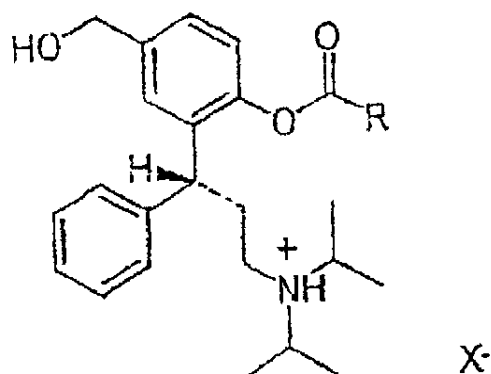


ve kterém R znamená C_1 - C_6 alkylovou skupinu, C_3 - C_{10} -cykloalkylovou skupinu, fenylovou skupinu případně substituovanou C_{1-6} alkylem, C_{1-6} alkoxylem, halogenem, nitrátovou nebo aminovou skupinou a X^- je kyselý zbytek fyziologicky kompatibilní organické kyseliny.

V souladu s návrhem vynálezu soli obecného vzorce I mohou obsahovat příslušný zbytek kyseliny X^- níže zmíněných kyselin:

kyselina octová, kyselina propionová, kyselina palmitová, kyselina stearová, kyselina jablečná, kyselina fumarová, kyselina oxalová, kyselina jantarová, kyselina DL-jablečná, kyselina L-(-)-jablečná, kyselina D-(+)-jablečná, DL-kyselina vinná, L-(+)-kyselina vinná, D-(-)-kyselina vinná, kyselina citrónová, kyselina L-aspartamová, kyselina L-(+)-askorbová, kyselina D-(+)-glukuronová, kyselina 2-oxopropionová (kyselina pyrohroznová), kyselina furan-2-karboxylová (kyselina slizová), kyselina benzoová, kyselina 4-hydroxybenzoová, kyselina salicylová, kyselina vanilinová, kyselina 4-hydroxyskořicová, kyselina gallová, kyselina hippurová (N-benzoylglycin), kyselina aceturová (N-acetylglycin), kyselina floretová, (3-(4-hydroxyfenyl)-propionová kyselina), kyselina ftalová, kyselina methansulfonová nebo kyselina orotová.

V souladu s další navrhovanou formou vynálezu jsou zajištěny R-konfigurované sloučeniny s obecným vzorcem 2



(2).

kde R vyjadřuje C_1 – C_6 -alkylovou, C_3 – C_{10} -cykloalkylovou skupinu, fenylovou skupinu případně substituovanou C_{1-6} alkylem, C_{1-6} alkoxyem, halogenem, nitrátovou nebo aminovou skupinou a X^- je zbytek kyseliny fyziologicky kompatibilní organické kyseliny.

5

V souladu s výhodně navrženou formou vynálezu mohou sloučeniny ve formě svých solí obecného vzorce 2 obsahovat příslušný zbytek kyseliny X^- níže zmíněných kyselin : kyselina octová, kyselina propionová, kyselina palmitová, kyselina stearová, kyselina jablečná, kyselina fumarová, kyselina oxalová, kyselina jantarová, kyselina DL-jablečná, kyselina L-(–)-jablečná, kyselina D-(+)-jablečná, DL-kyselina vinná, L-(+)-kyselina vinná, D-(–)-kyselina vinná, kyselina citrónová, kyselina L-aspartamová, kyselina L-(+)-askorbová, kyselina D-(+)-glukuronová, kyselina 2-oxopropionová (kyselina pyrohroznová), kyselina furan-2-karboxylová (kyselina slizová), kyselina benzoová, kyselina 4-hydroxybenzoová, kyselina salicylová, kyselina vanilínová, kyselina 4-hydroxyskořicová, kyselina gallová, kyselina hippurová (N-benzoylglycin), kyselina aceturová (N-acetylglycin), kyselina floretová (3-(4-hydroxyfenyl)-propionová kyselina), kyselina fthalová, kyselina methansulfonová nebo kyselina orotová.

10

15

Výhodnou sloučeninou podle předloženého vynálezu je sůl hydrogenfumarát R-(+)-2-(3-diisopropylamino-1-fenylpropyl)-4-hydroxymethylfenylisobutyratesteru.

20

U sloučenin podle předloženého vynálezu výraz „alkylová skupina“ výhodně znamená přímý nebo větvený uhlovodíkový řetězec s 1 až 6 atomy uhlíku. Speciální preference je pro methylovou, ethylovou, propylovou, isopropylovou, butylovou, isobutylovou, pentylovou a hexylovou skupinu. Výraz „cykloalkylová skupina“ vyjadřuje cyklickou uhlovodíkovou skupinu, která má mezi 3 až 10 atomy uhlíků, které mohou také obsahovat vhodné substituenty v místě vodíkových atomů.

25

Výraz „fenylová skupina“ vyjadřuje skupinu $-C_6H_5$, která může být substituována nebo nesubstituována. Vhodné substituenty mohou být například alkylová, alkoxylová, halogenová, nitrátová nebo aminová skupina. Výraz „alkoxylová skupina“ má s ohledem na alkylovou složku stejný význam, jako již výše zmíněná „alkylová skupina“. Vhodné halogeny jsou atomy fluoru, chlóru, bromu a jodu.

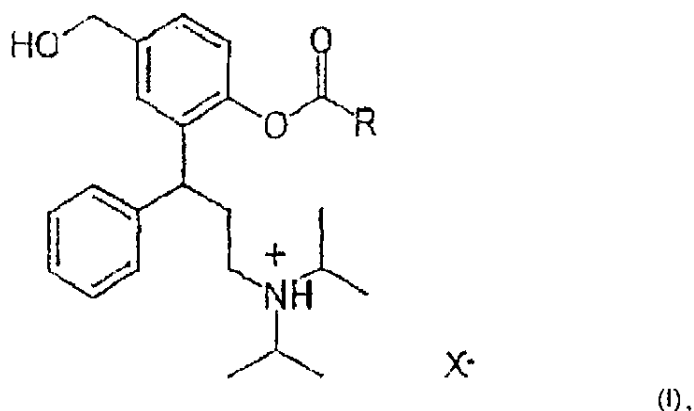
30

Předložený vynález také obsahuje způsoby výroby sloučenin v souladu s vynálezem sloučeniny obecného vzorce I stejně jako hodnotných meziproduktů.

35

Způsob je charakterizován chemo- a regioselektivitou.

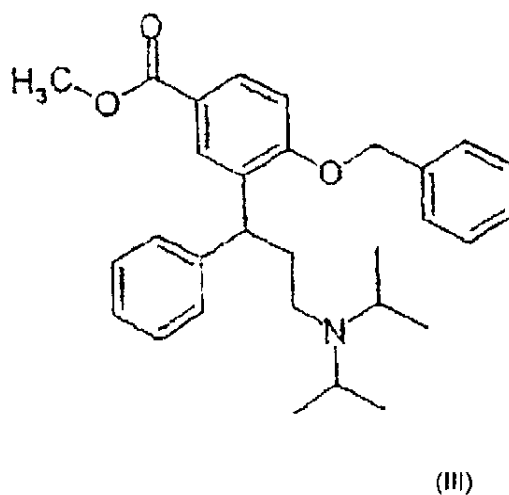
Deriváty 3,3-difenylpropylaminů obecného vzorce I



ve kterém

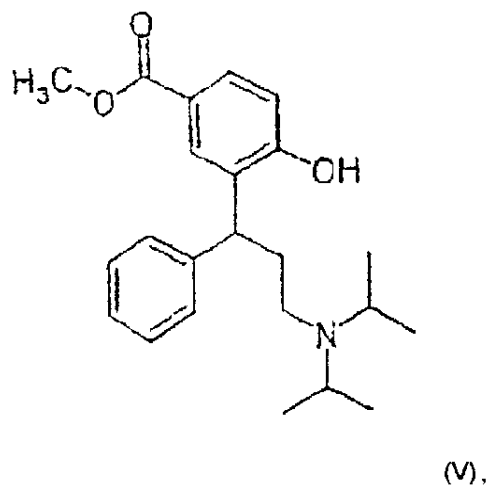
5 R znamená C_1 - C_6 -alkylovou skupinu, C_3 - C_{10} -cykloalkylovou skupinu, fenylovou skupinu případně substituovanou C_{1-6} alkylem, C_{1-6} alkoxylem, halogenem, nitrátovou nebo aminovou skupinou a X^- je kyselý zbytek kyseliny fyziologicky kompatibilní organické kyseliny, jsou vyráběny tak, že

a) sloučenina obecného vzorce III



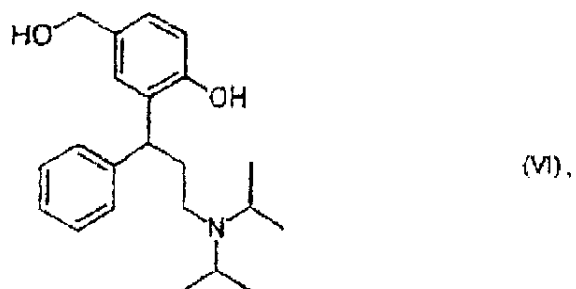
10

se rozštěpí hydrogenačním činidlem za vzniku sloučeniny obecného vzorce V



načež

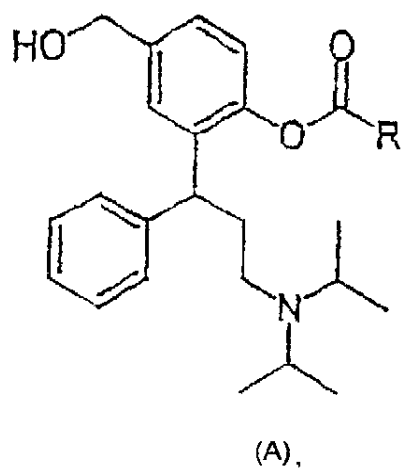
b) se takto získaná sloučenina obecného vzorce V přemění redukčním činidlem za vzniku sloučeniny obecného vzorce VI



5

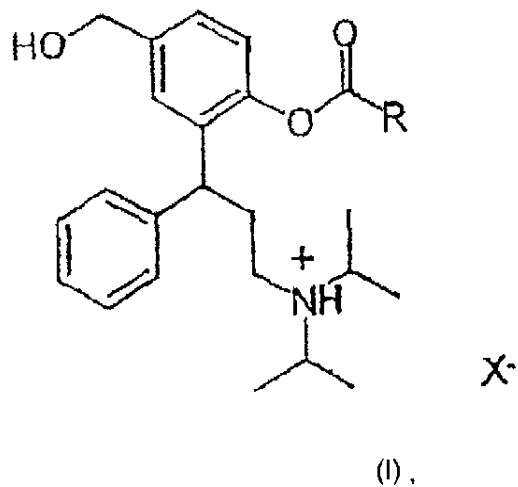
která

c) se přemění acylačním činidlem za vzniku sloučeniny obecného vzorce A



10 ve kterém R má význam vyjádřený výše,

d) a která se přemění fyziologicky kompatibilní organickou kyselinou za vzniku sloučeniny obecného vzorce I

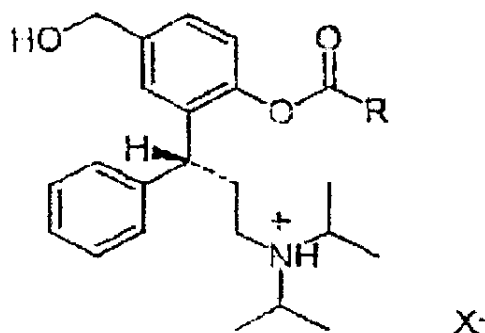


ve kterém R znamená C_1 – C_6 -alkylovou, C_3 – C_{10} -cykloalkylovou skupinu, fenylovou skupinu případně substituovanou C_1 – C_6 -alkylem, C_1 – C_6 -alkoxyem, halogenem, nitrátovou nebo aminovou skupinou a X^- je zbytek kyseliny fyziologicky kompatibilní organické kyseliny.

- 5 V souladu s vynálezem na výrobu sloučenin obecného vzorce I jsou používány kyselina octová, kyselina propionová, kyselina palmitová, kyselina stearová, kyselina jablečná, kyselina fumarová, kyselina oxalová, kyselina jantarová, kyselina DL-jablečná, kyselina L-(–)-jablečná, kyselina D-(+)-jablečná, DL-kyselina vinná, L-(+)-kyselina vinná, D-(–)-kyselina vinná, kyselina citrónová, kyselina L-aspartamová, kyselina L-(+)-askorbová, kyselina D-(+)-glukuronová, kyselina 2-oxopropionová (kyselina pyrohroznová), kyselina furan-2-karboxylová (kyselina slizová), kyselina benzoová, kyselina 4-hydroxybenzoová, kyselina salicylová, kyselina vanilínová, kyselina 4-hydroxyskořicová, kyselina gallová, kyselina hippurová (N-benzoylglycin), kyselina aceturová (N-acetylglycin), kyselina floretová (3-(4-hydroxyfenyl)-propionová kyselina), kyselina ftalová, kyselina methansulfonová nebo kyselina orotová.

15

Dále popsán způsob výroby sloučenin s R-konfigurací obecného vzorce 2

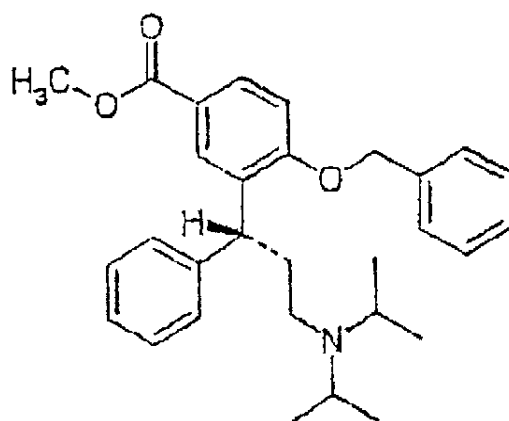


(2).

- ve kterém R znamená C_1 – C_6 -alkylovou, C_3 – C_{10} -cykloalkylovou skupinu, fenylovou skupinu případně substituovanou C_1 – C_6 -alkylem, C_1 – C_6 -alkoxyem, halogenem, nitrátovou nebo aminovou skupinou a X^- je zbytek kyseliny fyziologicky kompatibilní organické kyseliny, kdy

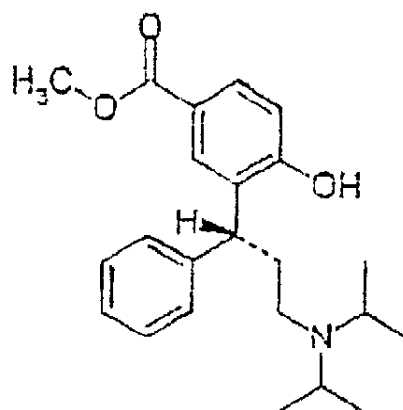
20

a) sloučenina obecného vzorce 3



(3)

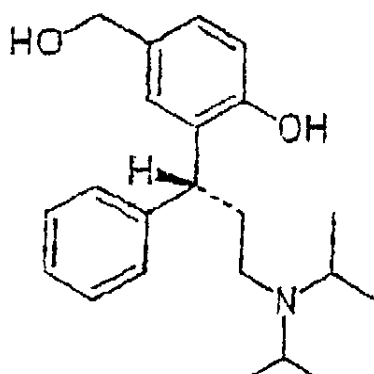
se rozštěpí hydrogenáčním činidlem za vzniku sloučeniny obecného vzorce 5



(5).

načež

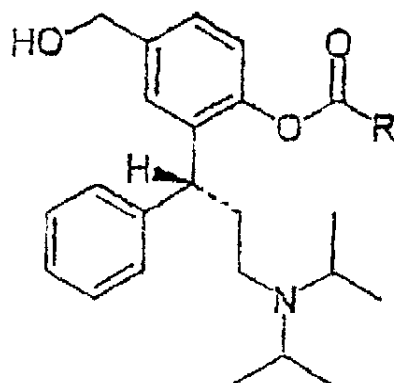
- b) se takto získaná sloučenina obecného vzorce 5 přemění redukčním činidlem za vzniku sloučeniny obecného vzorce 6



(6).

která

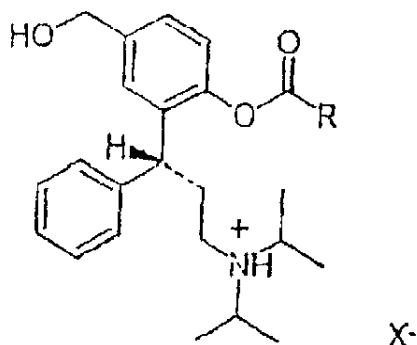
- c) se přemění acylačním činidlem za vzniku sloučeniny obecného vzorce 1



(1).

ve kterém R má význam vyjádřený výše,

d) a která se přemění fyziologicky kompatibilní organickou kyselinou za vzniku sloučeniny obecného vzorce 2



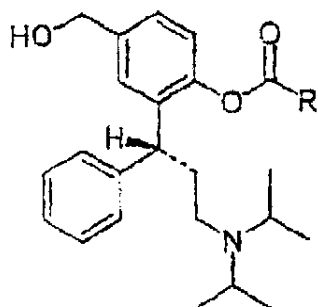
(2),

ve kterém R znamená C_1 – C_6 -alkylovou, C_3 – C_{10} -cykloalkylovou skupinu, fenylovou skupinu případně substituovanou C_1 -alkylem, C_1 -alkoxylem, halogenem, nitrátovou nebo aminovou skupinou a X je zbytek kyseliny fyziologicky kompatibilní organické kyseliny.

- Výhodně jsou k získání sloučenin obecného vzorce 2 a v souladu se způsobem používány kyselina octová, kyselina propionová, kyselina palmitová, kyselina stearová, kyselina jablečná, kyselina fumarová, kyselina oxalová, kyselina jantarová, kyselina DL-jablečná, kyselina L-(–)-jablečná, kyselina D-(+)-jablečná, DL-kyselina vinná, L-(+)-kyselina vinná, D-(–)-kyselina vinná, kyselina citrónová, kyselina L-aspartamová, kyselina L-(+)-askorbová, kyselina D-(+)-glukuronová, kyselina 2-oxopropionová (kyselina pyrohroznová), kyselina furan-2-karboxylová (kyselina slizová), kyselina benzoová, kyselina 4-hydroxybenzoová, kyselina salicylová, kyselina vanilinová, kyselina 4-hydroxyskořicová, kyselina gallová, kyselina hippurová (N-benzoyl-glycin), kyselina aceturová (N-acetyl-glycin), kyselina floretová (3-(4-hydroxyfenyl)-propionová kyselina), kyselina ftalová, kyselina methansulfonová nebo kyselina orotová.

Zvláště výhodně je na základě krystalického methylesteru kyseliny R-(–)-4-benzyloxy-3-(3-diisopropylamino-1-fenylpropyl)benzoové připraven vysoce čistý meziprodukt methylester kyseliny R-(–)-3-(3-diisopropylaminofenylpropyl)-4-hydroxybenzoové, který je redukován na R-(+)-2-(3-diisopropylamino-1-fenylpropyl)-4-hydroxymethylfenyl, který je nakonec vhodným způsobem acylován a pak přeměněn fyziologicky kompatibilní organickou kyselinou pomocí samovolné krystalizace na příslušnou vysoce čistou, krystalickou stabilní sůl.

V závislosti na použití chloridu kyseliny jsou získávány sloučeniny obecného vzorce 1



(1),

kde R vyjadřuje C₁–C₆-alkyl, především isopropyl, C₃–C₁₀-cykloalkylovou skupinu nebo fenylovou skupinu případně substituovanou C₁₋₆alkylem, C₁₋₆alkoxyem, halogenem, nitrátovou nebo aminovou skupinou.

- 5 Aby byly získány sloučeniny v souladu s vynálezem ve formě svých solí, je rozhodující speciální reakční proces přes specifická stádia meziprojektu a individuálně identifikovatelné meziprojekty.

10 Toto je vysvětleno v reakčním diagramu 1 (viz obrázek 1), ve kterém je popsána přeměna s R-konfigurovanou sloučeninou, aniž by byla restriktivní.

V tomto:

15 3 = methylester kyseliny R-(–)-4-benzyloxy-3-(3-diisopropylamino-1-fenyl-propyl)-4-hydroxybenzoové

4 = R-(+)-[4-benzyloxy-3-(3-diisopropylamino-1-fenyl-propyl)-fenyl]methanol

20 5 = methylester kyseliny R-(–)-3-(3-diisopropylamino-fenyl-propyl)-4-hydroxybenzoové

6 = R-(+)-2-3-(3-diisopropylamino-1-fenyl-propyl)-4-hydroxymethylfenol

1 = R-(+)-2-(3-diisopropylamino-1-fenyl-propyl)-4-hydroxymethylfenyl-isobutyratester

25 2a = hydrogenfumarát R-(+)-2-(3-diisopropylamino-1-fenylpropyl)-4-hydroxymethylesterisobutyrové kyseliny

30 V souladu s reakčním procesem vysvětleném v provedení je přípravný stupeň 3 (methylester R-(–)-4-benzyloxy-3-(3-diisopropylamino-1-fenyl-propyl)-4-hydroxy-benzoové) připraven v krystalické čisté formě.

35 S využitím běžných metod jako je BBr₃, AlCl₃, ale výhodněji cestou plynného vodíku přes Raneyův nikl v methanolu jako rozpouštědle při pokojové teplotě (RT), přípravný stupeň 3 je rozštěpen na 5 (methylester R-(–)-3-(3-diisopropylamino-fenyl-propyl)-4-hydroxybenzoové). Takto se získá vysoce čistá, krystalická forma (teplota tání 143,7 °C).

40 Nakonec je 5 s použitím vhodného redukčního činidla jako je NaBH₄/EtOH, výhodněji LiAlH₄ redukován v inertním rozpouštědle při nízké teplotě (–78 °C až +10 °C) a je získána sloučenina 6 (R-(+)-2-3-(3-diisopropylamino-1-fenyl-propyl)-4-hydroxymethylfenol). Sloučenina 6 je získána ve vysoce čistém stavu a může být krystalizována z vhodného rozpouštědla jakým je ethylacetát. Bezbarvý, pevný zrnitý materiál má teplotu tání 102,3 °C. Toto je překvapivé v tom, že je sloučenina 6 v dosavadním stavu techniky popsána jako amorfni pevná látka.

45 Sloučenina 6 je nyní acylována na fenolický ester s velmi dobrým výtěžkem a regio- a chemo-selektivitou. Tato reakce je provedena při pokojové teplotě nebo teplotách nižších s ekvivalentem kyselého chloridu v přítomnosti zásady ve vhodném rozpouštědle. Vhodná rozpouštědla jsou ethylacetát, dichlormethan, tetrahydrofuran, acetonitril nebo toluen.

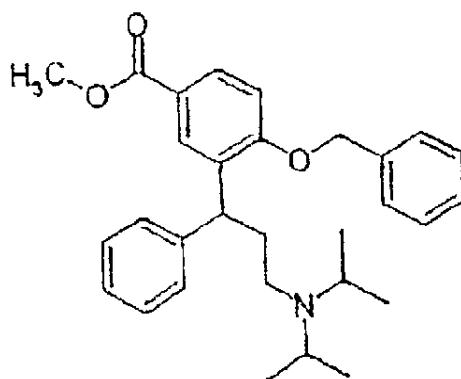
50 Reakce je výhodněji prováděna s isobutyrylchloridem jako kyselým chloridem a triethylaminem jako zásadou při výše zmíněných teplotách. Následně získaná sloučenina 1 (R-(+)-2-(3-diisopropylamino-1-fenylpropyl)-4-hydroxymethylfenylisobutyratester) se vyskytuje v takové čistotě, že s roztokem kyseliny fumarové ve vhodném rozpouštědle začne samovolně tvořit hydrogenfumarátovou sůl 2a.

Tato sůl má vysokou teplotu tání 103 °C, je stabilní při pokojové teplotě, není hygroskopická a neobsahuje krystalická činidla. Může být rekrystalizována tak často, jak je požadováno.

5 Sloučeniny obecného vzorce 1 a 2 jsou v souladu s vynálezem vhodné jako materiál ke zvětšení objemu.

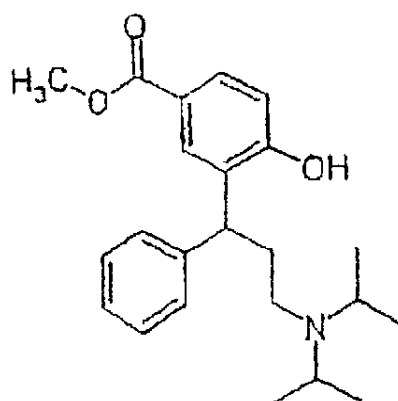
Zvláště výhodné jsou vysoce čisté sloučeniny obecného vzorce III, V, 3, 5, 6 a 7, které mohou být získány.

10 Sloučenina obecného vzorce III



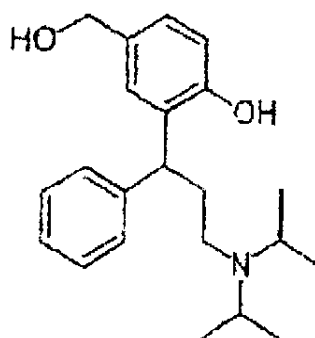
(III)

Sloučenina obecného vzorce V



(V)

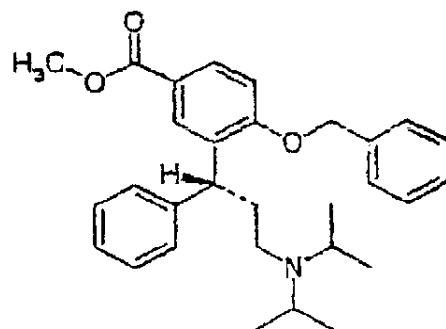
Sloučenina obecného vzorce VI



(VI)

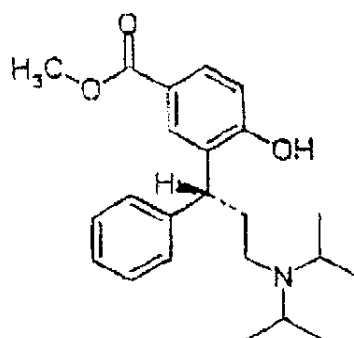
15

Sloučenina obecného vzorce 3



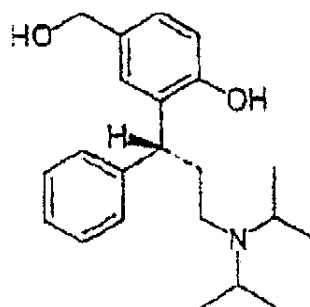
(3)

Sloučenina obecného vzorce 5



(5)

5 Sloučenina obecného vzorce 6



(6)

Výše zmíněné sloučeniny III, V, VI, 3, 5, 6 a 7 jsou zvláště vhodné k použití v každém případě jako vysoce čisté, krystalické, stabilní meziprodukty při výrobě farmaceuticky užitečných sloučenin.

10

Zvláště prospěšné jsou sloučeniny používané jako meziprodukty při výrobě hydrogenfumarátu R-(+)-2-(3-diisopropylamino-1-fenylpropyl)-4-hydroxymethylfenylisobutyratesteru a hydrátu hydrochloridu R-(+)-2-(3-diisopropylamino-1-fenylpropyl)-4-hydroxymethylfenylisobutyratesteru.

15

Na závěr lze provést způsob zvláště výhodnou cestou přeměny sloučeniny obecného vzorce 6 (viz reakční diagram 1) ekvivalentem isobutyrylchloridu v přítomnosti triethylaminu s využitím jednoho z příslušných rozpouštědel ethylacetátu, dichlormethanu, tetrahydrofuranu, acetonitrilu nebo toluenu regio- a chemoselektivně na R-(+)-2-(3-diisopropylamino-1-fenylpropyl)-4-hydroxymethylfenyl-isobutarátester.

V souladu s vynálezem R-(+)-2-(3-diisopropylamino-1-fenylpropyl)-4-hydroxymethylfenyl-isobutarátester je zvláště vhodný k přeměně pomocí kyseliny fumarové s tvorbou příslušné soli.

Následující provedení vysvětlují vynález.

Příklady provedení

I. obecně

Všechny sloučeniny byly zcela charakterizovány ^1H a ^{13}C NMR spektroskopií (Bruker DPX 200). Stanovené chemické záměny v ^{13}C NMR spektru (50 MHz, ppm stanovení hodnoty) se vztahují k resonancím rozpouštědla CDCl_3 (77,10 ppm). ^1H NMR data (CDCl_3 , 200 MHz, ppm) se vztahují k internímu tetramethylsilanu).

Chromatografie na tenké vrstvě (DC, R_f dán) byla provedena na 5x10 cm E. Merc filmech silika-gelu (60F254) a skvrny byly zviditelněny pomocí fluorescenčního vymazání nebo pomocí postříku alkalickým roztokem manganistanu draselného.

Absorpční systémy byly: (1), n-hexan/acetone/triethylamin/ (70/20/10, obj./obj.-%), (2), toluen/acetone/methanol/kyselina octová (70/5/20, obj./obj.-%).

Optická rotace byla měřena při vlnové délce 589,3 nm (sodíková D dráha), při pokojové teplotě s použitím ethanolu jako rozpouštědla (zařízení: Perkin Elmer Polarimetr typ 241), body tání nejsou upravovány a byly určeny na Mettler FP zařízení nebo diferenční termooanalýzou (DSC) na Perkin Elmer modelu DSC7 s využitím „Pyris“ vyhodnocovacího software.

UV/VIS měření byla provedena na spektrofotometru model Lambda 7 (Perkin Elmer) s tloušťkou vrstvy 1 cm. Stanovená specifická absorpce je pro 1% roztok ($A_{1\%}^{1\text{cm}}$).

IR spektra byla zaznamenávána na Perkin-Elmer FTIR spektrofotometru série 1610 (rozlišení 4 cm^{-1}).

Plynová chromatografie hmotnostní spektrometrie (GC-MS, m/z hodnoty a relativní intenzita s ohledem na (%) iontů zásady) byly provedeny Finnigan TSQ 700 trojitým hmotnostním spektrofotometrem způsobem pozitivního (P-CI) nebo negativního (N-CI) měření chemické ionizace s methanem nebo amoniakem jako reaktantem nebo přes ionizaci vzniklou účinkem elektronů. Hydroxylové sloučeniny byly měřeny jako trimethylsilyl ether deriváty.

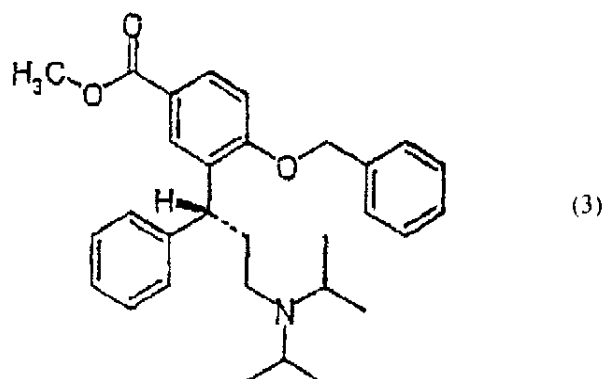
Spojená kapalná chromatografie hmotnostní spektrometrie (LC-MS): Waters Integrity System, Thermabeam Mass Detector (EI, 70 eV), m/z – hodnoty a relativní intenzity (%) byly stanoveny přes kvantitativní rozmezí od 50 do 500 a.m.u.

Provedení

Arabské číslice v závorkách (3), (4), (5), (6) se vztahují ke stejným ustanovením v reakčním diagramu 1.

Příklad 1

Příprava methylesteru kyseliny (R) (-)-4-benzyloxy-3-(3-diisopropylamino-1-fenylpropyl)-4-hydroxybenzoové (3)



5

Roztok hydrochloridu kyseliny R-(-)-4-benzyloxy-3-(3-diisopropylamino-1-fenylpropyl)-4-hydroxybenzoové (2,30 kg, 4,77 mol) je zahříván v 26,4 litrech methanolu a 0,25 litru koncentrované kyseliny sírové po dobu 16 hodin s recyklací. Potom je třetina rozpouštědla oddestilována, ochlazená a za míchání smísená s 5 kg ledu a 2,5 litry 25% vodného roztoku uhličitanu sodného. Zbytek je nejprve extrahován 15 litry a potom dalšími 5 litry dichlormethanu. Organické fáze jsou přečištěny a zakoncentrovány na rotační odparce dokud nejsou vysušeny. Je získáno 1,99 kg (90,7 % teoreticky) tmavě žlutého oleje s přibližnou čistotou 90 % (DC, NMR).

10

DC (1): 0,58

15

^{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.

Rekrystalizace

20

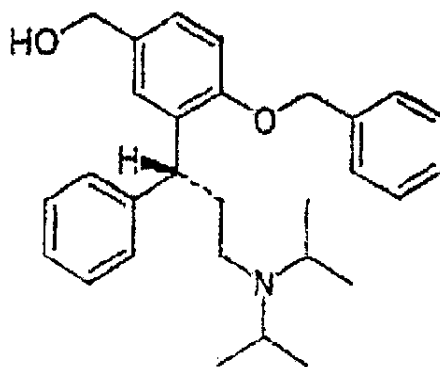
69,0 olejnatého surového materiálu bylo rozpuštěno v 150 ml vroucího methanolu. Po přidání 15 ml destilované vody ponecháno stát při 0 °C a hned potom se vysráženy bezbarvé krystaly. Tyto byly odfiltrovány, promyty malým množstvím studeného methanolu a usušeny za vakua. Výtěžek: 41,8g (60,6 % oproti teorii) bezbarvých krystalů, bod tání 89,9 °C, $[\alpha]_D^{20} = -30,7$ (c=1,0, ethanol).

25

Příklad 2

Příprava R-(+)-[4-benzyloxy-3-(3-diisopropylamino-1-fenylpropyl)fenyl]methanolu (4)

30



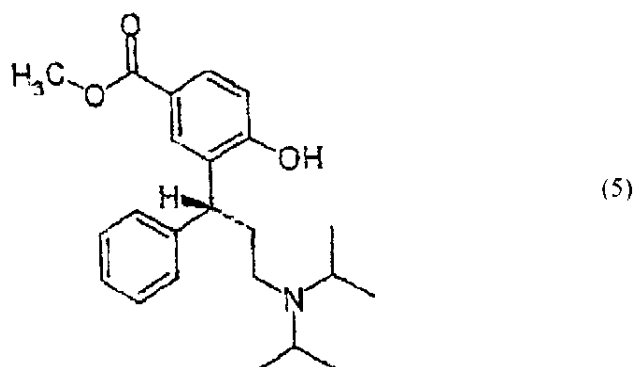
Surový produkt (3) (28 g) je rozpuštěn v 230 ml čistého diethyletheru a za míchání je nakapán do suspenze 1,8 g lithiualuminium hydridu v diethyletheru (140 ml). Po 18 hodinách míchání při pokojové teplotě, je přidáno formou kapání 4,7 ml vody. Organická fáze je oddělena, vysušena bezvodým síranem sodným, zfiltrována a zakoncentrována na rotační odparce do vysušení. 26 g (98,9 % oproti teorii). R-(+)-[4-benzyloxy-3-(3-diisopropylamino-1-fenylpropyl)fenyl]methanol (4) je získán jako bezbarvý olej.

DC (2): 0,32, $[\alpha]_D^{20} +6,3$ (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.

Příklad 3

Příprava methylesteru kyseliny R-(-)-3-(3-diisopropylaminofenylpropyl)-4-hydroxybenzoové (5)



Do míchané suspenze 5 g Raneyova niklu (promytého vodou a potom methanolem) v 200 ml methanolu, je přidáno 10 g (21,8 mmol) methylesteru kyseliny R-(-)-4-benzyloxy-3-(3-diisopropylamino-1-fenylpropyl)-4-hydroxybenzoové (3). Po krátkém zahřátí, za účelem vše úplně rozpustit, je aparatura umístěna pod atmosféru plynného vodíku. Po třech hodinách míchání za normálního tlaku a pokojové teplotě je pomocí chromatografie na tenké vrstvě prokázána úplná přeměna. Zbytek je vypláchnut plynným dusíkem a po přidání trochu aktivního uhlí je filtrován. Po zakoncentrování methanolickeho roztoku na rotační odparce zůstane 6,0 g (75 % oproti teorii) methylesteru kyseliny R-(-)-3-(3-diisopropylaminofenylpropyl)-4-hydroxybenzoové (5) ve formě bezbarvých krystalů o čistotě 99,6 % (HPLC).

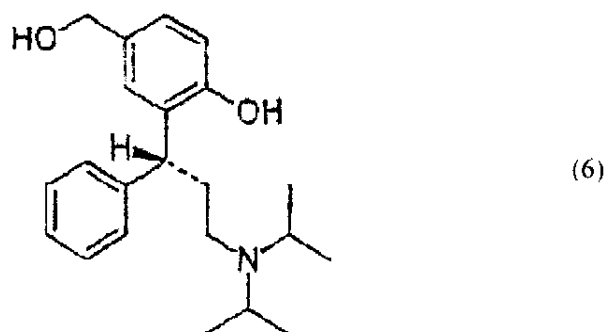
Teplota tání 143,7 °C, DSC 144,7 °C.

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

^{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.

Příklad 4

Příprava R-(+)-2-3-(3-diisopropylamino-1-fenylpropyl)-4-hydroxymethylfenolu (6)



5 a) Začíná se od stadia meziprojektu (4), R-(+)-[4-benzyloxy-3-(3-diisopropylamino-1-fenylpropyl)fenyl]methanolu. R-(+)-[4-benzyloxy-3-(3-diisopropylamino-1-fenylpropyl)fenyl]methanol (19,7 g, 45,7 mmol) je rozpuštěn v 220 ml methanolu a Raneyově niklu (5 g). Aparatura je promyta plynným vodíkem a zbytek je míchán 2 dny při pokojové teplotě. Následuje přidání dalších 5 g Raneyova niklu, míchání po další dva dny při pokojové teplotě v podmínkách plynného vodíku. Následuje odfiltrování katalyzátoru zakoncentrování vysušením na rotační odparce. Olejovitý světle žlutý zbytek je rozpuštěn v 100 ml diethyletheru, dvakrát pro-
10 myt 100 ml vody, vysušen síranem sodným, zfiltrován a vysušením zakoncentrován. Je získáno 14,1 g (90,4 % oproti teorii) R-(+)-2-3-(3-diisopropylamino-1-fenylpropyl)-4-hydroxymethylfenolu ve formě amfoterní pevné látky krémově zabarvené. Rekrystalizace viz c).

15 b) Začíná se od stadia meziprojektu (5), methylesteru kyseliny R-(-)-3-(3-diisopropylamino-fenylpropyl)-4-hydroxybenzoové. Roztok methylesteru kyseliny R-(-)-3-(3-diisopropylamino-fenylpropyl)-4-hydroxybenzoové 370 mg (1,0 mmol) v 20 ml) bezvodého tetrahydrofuranu je pomalu a za pokojové teploty nakapán do míchané směsi vysušeného tetrahydrofuranu (10 ml) a 1M roztoku lithiualuminiumhydridu v tetrahydrofuranu (3 ml) (za ochranných podmínek plynného dusíku). Nadbytek hydridu je rozložen přidáním po kapkách nasyceného roztoku uhličitanu sodného. Následuje oddělení organické fáze, ta je zakoncentrována na rotační odparce a pak vysušena za vysokého vakua. Je získáno 274 mg (74 % oproti teorii) světle žlutého oleje, který se pomalu mění v amfoterní pevnou látku.

25 c) Rekrystalizace:

Surový produkt 6 (1,0 g) je rozpuštěn v ethylacetátu a opět zakoncentrován na rotační odparce. Diol uvolněný při tomto způsobu cizích rozpouštědel (diethylether nebo tetrahydrofuran, viz
30 výše) má 1,5 ml ethylacetátu přidaného slabým zahřátím. Míchání je prováděno až po jasných výsledcích roztoku, následuje chlazení na pokojovou teplotu a přidání pár očkovacích krystalů. Ty jsou získány přečištěním suroviny 6 přes HPLC, shromážděním hlavní frakce, jejím zakoncentrováním a vysušením po několik hodin ve vysokém vakuu. Jakmile definitivně začala jasná krystalizace, je směs ponechána při -10 °C. Krystaly jsou odsáty, schlazeny a vysušeny ve vakuu.
35 Jsou získány bezbarvé krystaly s výtěžkem 84 %.

Teplota tání 102,3 °C

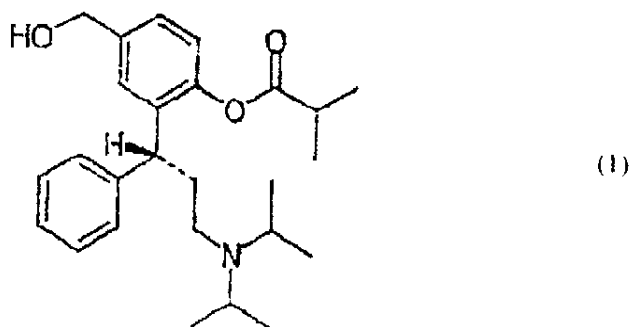
DC (1): 0,57

40 $[I]_D^{20} = +21,3$ (c=1,0, ethanol).

^{13}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; 128,57; 132,63; 132,83; 144,55; 155,52.

Příklad 5

Příprava R-(+)-2-(3-diisopropylamino-1-fenylpropyl)-4-hydroxymethylfenylisobutarátuesteru (1)



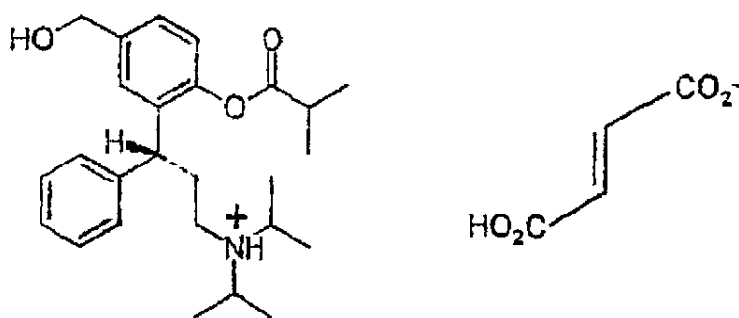
Roztok R-(+)-2-3-(3-diisopropylamino-1-fenylpropyl)-4-hydroxymethylfenolu (6) (65,0 g, 190,3 mmol) a triethylaminu (20,4 g, 201,7 mmol) je přidán za podmínek míchání a chlazení do 750 ml dichlormethanu obsahující roztok isobutyrátechloridu (23,4 g, 201,7 mmol) v 250 ml dichlormethanu. Následuje další míchání dalších 15 minut při 0 °C a pak 30 minut při pokojové teplotě a pak další po promytí vodou (250 ml) a 5% vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného. Organická fáze je oddělena a zakoncentrována na rotační odparce do vysušení. Je získán R-(+)-2-(3-diisopropylamino-1-fenylpropyl)-4-hydroxymethylfenylisobutarátuester jako bezbarvý, viskózní olej, výtěžek: 77,1 g (98,4 % oproti teorii).

DC (1): 0,26, $[\alpha]_D^{20} +2,7$ (c=1,0, ethanol).

^{13}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.

Příklad 6

Příprava hydrogenfumarátu R-(+)-2-(3-diisopropylamino-1-fenylpropyl)-4-hydroxymethylfenylisobutyrátuesteru



Roztok 41,87 g (102 mmol) R-(+)-2-(3-diisopropylamino-1-fenylpropyl)-4-hydroxymethylfenylisobutyrátuesteru je za zahřívání přidán do 90 ml 2-butanonu obsahující kyselinu fumarovou (11,81 g, 102 mmol). Po rozpuštění kyseliny následuje pomalé přidání cyklohexanu (20–30 ml) za podmínek míchání až k počátku zákalu. Bezbarvý homogenní zbytek je zpočátku ponechán 18 hodin při pokojové teplotě a potom po několik hodin při teplotě 0 °C. Bezbarvé krystaly, které vykryštalizovaly jsou odsáty, promyty malým množstvím cyklohexanu/2-butanonu (90:10 obj.%) a vysušena za vakua při 30 °C. Je získáno 44,6 g (83,1 % oproti teorii) hydrogen fumarátové soli R-(+)-2-(3-diisopropylamino-1-fenylpropyl)-4-hydroxymethylfenylisobutyrátuesteru ve formě bezbarvých vloček.

Teplota tání 98,8 °C, druhá krystalizace ze stejné směsi rozpouštědla poskytne produkt s teplotou tání 103 °C.

$[\alpha]_D^{20} = +6,0$ ($c=1,0$, ethanol).

Elementární analýza: Vypočtená pro $C_{30}H_{41}NO_7$ (molární hmotnost 527,66) C 68,29 %, H 7,83 %, N 2,65 %, O 21,2 %, nalezené C 68,29 %, H 7,9 %, N 2,72 %, O 21,0 %. UV/VIS při Σ v nm ($A^{1\%}_{1\text{ cm}}$): 191 (1306), 193 (1305), 200 (1143), 220 (456).

IR: 3380, 2978, 2939, 2878, 2692, 2514, 1756, 1702, 1880, 1618, 1496, 1468, 1226, 1040, 1019, 806.

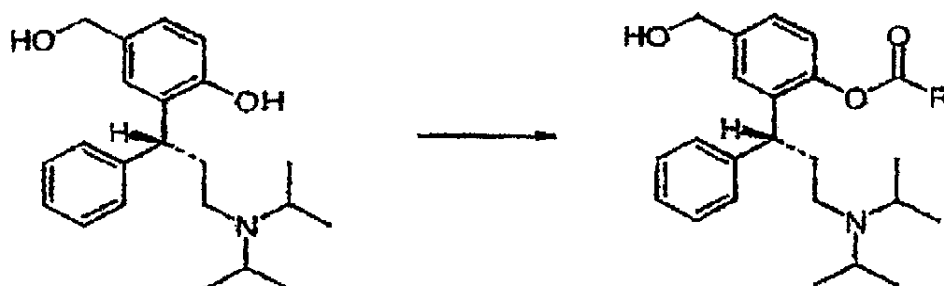
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 1,198, 1,285, 1,287 (CH_3), 2,541 (CHC=O); 3,589 (NCH); 4,585 (CH_2OH); 6,832 ($=\text{CH}$, fumarát); 6,84 – 7,62 (aryl, $=\text{CH}$).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): 17,79, 18,95, 19,16 (CH_3), 31,63 (CH_2CH), 34,09 (CH-C=O); 41,87 (OCH_2); 122,23, 126,48, 126,77, 127,56, 140,46, 140,52, 142,35, 147,54 (Aryl CH); 135,54 ($=\text{CH}$, fumarát); 170,48 (C=O , fumarát); 175, 62 ($i\text{-Pr-C=O}$).

MS v přímém přívodu m/z (%): 411 (1), 396 (9), 380 (1), 223 (2), 165 (2), 114 (100), 98 (4), 91 (3), 84 (3), 72 (10), 56 (7).

Příklad 7 (srovnávací)

Fenolický monoester



Specifikace obecné práce pro výrobu fenolických monoesterů.

Do roztoku 120,3 mg (0,352 mmol) R-(+)-2-3-(2-diisopropylamino-1-fenylpropyl)-4-hydroxymethylfenolu (6) v 5 ml dichlormethanu je za míchání při 0 °C nakapán roztok chloridu kyseliny (0,352 mmol) v 2 ml dichlormethanu. Potom je přidán triethylamin-dichlormethan (49,1 μl /0,353 mmol – 2 ml). Po 18 hodinách při pokojové teplotě je pomocí chromatografie na tenké vrstvě zjištěno, že je přeměna dokončena. Zbytek je postupně promyt 5 ml vody, vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného, 5 ml vody, vysušen přes síran sodný a následuje filtrace do vysušení. Potom je to vysušeno za vysokého vakua do konstantní hmotnosti.

Následující sloučeniny jsou mimochodem vyráběny použitím této metody:

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

2-(3-diisopropylamino-1-fenylpropyl)-4-hydroxymethylfenylhydrochlorid esteru kyseliny R-(+)-3-methylmáslé

Bezbarvý olej se 70% výtěžkem a >95 % čistoty (NMR).

^{13}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.

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

2-(3-diisopropylamino-1-fenylpropyl)-4-hydroxymethylfenylhydrochlorid esteru kyseliny R-(+)-3,3-dimethylmásečné, volná báze

Bezbarvý olej se 69,7% výtěžkem a >95 % čistoty (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.

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

2-(3-diisopropylamino-1-fenylpropyl)-4-hydroxymethylfenylester kyseliny R-(+)-4-t-butylkarbonyloxybenzoové

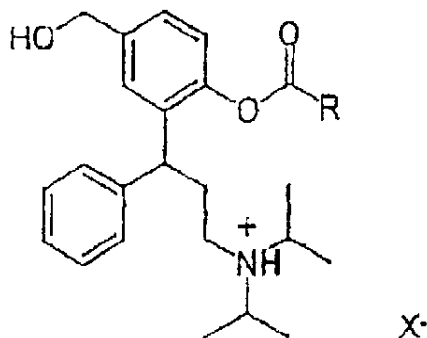
Bezbarvý olej.

^1H -NMR (DMSO-d_6): 8,19 – 8,12 (m, 2H, fenyl-H), 7,45 – 7,33 (m, 3H, fenyl-H), 7,25 – 7,09 (m, 7H, fenyl-H), 5,20 (t, $J = 7,5$ Hz, 1H, CH), 2,95 – 2,80 (m, 2H, $2\times\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 2,38 – 2,25 (m, 2H, CH_2), 2,09 – 2,03 (m, 2H, CH_2), 1,33 (s, 9H, $(\text{CH}_3)_3$), 0,82 – 0,76 (m, 12H, $2\times\text{CH}(\text{CH}_3)_2$). Hydrochlorid: bezbarvé krystály, teplota tání 165 až 6 °C.

^1H -NMR (CDCl_3): 8,22 – 8,16 (m, 2H, fenyl-H), 8,02 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H, fenyl-H), 7,27 – 7,02 (m, 9H, fenyl-H), 4,83 – 4,60 (m', 2H, CH_2), 4,01 – 3,94 (m, 1H, CH), 3,66 – 3,54 (m, 2H, $2\times\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 2,99 – 2,78 (m, 3H, CH_2 , $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 2,67 (q, $J = 7,4$ Hz, 2H, CH_2), 2,54 – 2,47 (m, 2H, CH_2), 1,29 – 1,13 (m, 18H, $3\times\text{CH}(\text{CH}_3)_2$).

PATENTOVÉ NÁROKY

1. Deriváty 3,3-difenylpropylaminů obecného vzorce I

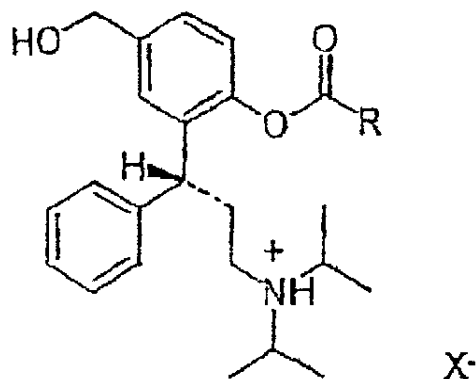


(I).

ve kterém R znamená C_1 – C_6 alkylovou skupinu, C_3 – C_{10} –cykloalkylovou skupinu, fenylovou skupinu případně substituovanou C_{1-6} alkylem, C_{1-6} alkoxylem, halogenem, nitrátovou nebo aminovou skupinou a X^- je kyselý zbytek fyziologicky kompatibilní organické kyseliny.

2. Deriváty 3,3–difenylpropylaminů podle nároku 1 obecného vzorce 1, ve kterém X^- znamená v každém případě kyselý ester kyseliny octové, kyseliny propionové, kyseliny palmitové, kyseliny stearové, kyseliny maleinové, kyseliny fumarové, kyseliny oxalové, kyseliny jantarové, kyseliny DL–jablečné, kyseliny L–(–)–jablečné, kyseliny D–(+)-jablečné, DL–kyseliny vinné, L–(+)-kyseliny vinné, D–(–)-kyseliny vinné, kyseliny citrónové, kyseliny L–aspartové, kyseliny L–(+)-askorbové, kyseliny D–(+)-glukuronové, kyseliny 2–oxopropionové neboli kyseliny pyrohroznové, kyseliny furan–2–karboxylové neboli kyseliny slizové, kyseliny benzoové, kyseliny 4–hydroxybenzoové, kyseliny salicylové, kyseliny vanilinové, kyseliny 4–hydroxyskořicové, kyseliny gallové, kyseliny hippurové neboli N–benzoylglycinu, kyseliny aceturové neboli N–acetylglycinu, kyseliny floretové neboli kyseliny 3–(4–hydroxyfenyl)propionové, kyseliny fialové, kyseliny methansulfonové nebo kyseliny orotové.

3. Deriváty 3,3–difenylpropylaminů podle nároků 1 a 2 obecného vzorce 2



(2).

- ve kterém R znamená C_1 – C_6 alkylovou skupinu, C_3 – C_{10} –cykloalkylovou skupinu, fenylovou skupinu případně substituovanou C_{1-6} alkylem, C_{1-6} alkoxylem, halogenem, nitrátovou nebo aminovou skupinou a X^- je kyselý zbytek fyziologicky kompatibilní organické kyseliny.

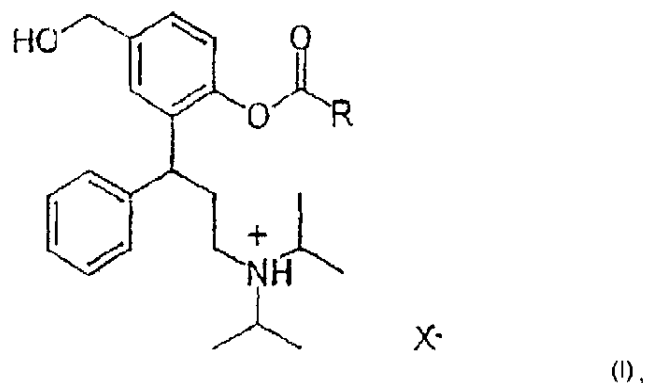
4. Deriváty 3,3–difenylpropylaminů podle nároku 3, obecného vzorce 2, ve kterém X^- znamená v každém případě kyselý ester kyseliny octové, kyseliny propionové, kyseliny palmitové, kyseliny stearové, kyseliny maleinové, kyseliny fumarové, kyseliny oxalové, kyseliny jantarové, kyseliny DL–jablečné, kyseliny L–(–)–jablečné, kyseliny D–(+)-jablečné, DL–kyseliny vinné, L–(+)-kyseliny vinné, D–(–)-kyseliny vinné, kyseliny citrónové, kyseliny L–aspartové, kyseliny L–(+)-askorbové, kyseliny D–(+)-glukuronové, kyseliny 2–oxopropionové neboli kyseliny pyrohroznové, kyseliny furan–2–karboxylové neboli kyseliny slizové, kyseliny benzoové, kyseliny 4–hydroxybenzoové, kyseliny salicylové, kyseliny vanilinové, kyseliny 4–hydroxyskořicové, kyseliny gallové, kyseliny hippurové neboli N–benzoylglycinu, kyseliny aceturové neboli N–acetylglycinu, kyseliny floretové neboli kyseliny 3–(4–hydroxyfenyl)propionové, kyseliny fialové, kyseliny methansulfonové nebo kyseliny orotové.

5. Deriváty 3,3–difenylpropylaminů podle nároků 1 až 4, kde R je isopropyl.

6. Deriváty 3,3–difenylpropylaminů podle nároků 3 až 5, kterými jsou hydrogenfumarát R–(+)-2–(3–diisopropylamino–1–fenylpropyl)–4–hydroxymethylfenylisobutyratesteru.

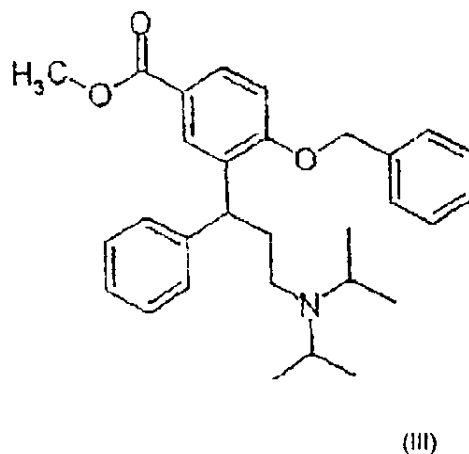
7. Deriváty 3,3–difenylpropylaminů podle nároků 1 až 6, které jsou v krystalické formě.

8. Způsob výroby derivátů 3,3-difenylpropylaminů obecného vzorce I

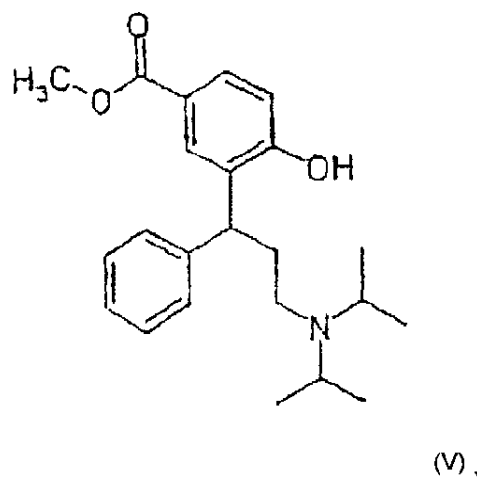


ve kterém

- 5 R znamená C_1 – C_6 alkylovou skupinu, C_3 – C_{10} –cykloalkylovou skupinu, fenylovou skupinu případně substituovanou C_1 – C_6 alkylem, C_1 – C_6 alkoxylem, halogenem, nitrátovou nebo aminovou skupinou a X je kyslý zbytek fyziologicky kompatibilní organické kyseliny, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že
- 10 a) sloučenina obecného vzorce III

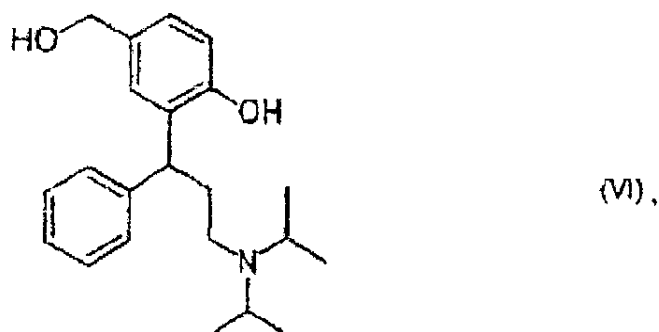


se rozštěpí hydrogenáčním činidlem za vzniku sloučeniny obecného vzorce V



načež

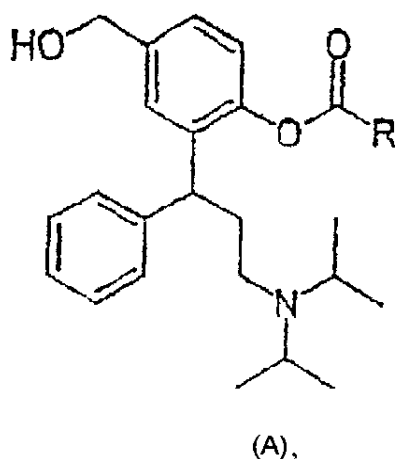
b) se takto získaná sloučenina obecného vzorce V přemění redukčním činidlem za vzniku sloučeniny obecného vzorce VI



která

5

c) se přeměnění acylačním činidlem za vzniku sloučeniny obecného vzorce A



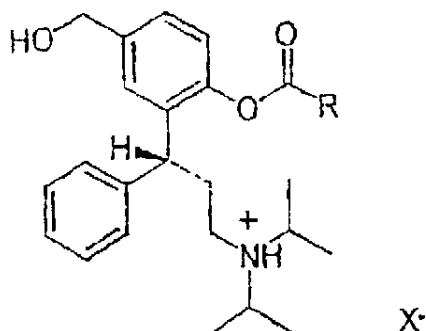
ve kterém R má význam vyjádřený výše,

10 d) a která se přemění fyziologicky kompatibilní organickou kyselinou za vzniku sloučeniny obecného vzorce I, kde R má shora uvedený význam.

9. Způsob výroby derivátu 3,3-difenylpropylaminů podle nároku 8, **v y z n a č u j í c í s e**
t ě m, že pro přípravu derivátu obecného vzorce I se jako fyziologicky kompatibilní organická
 15 kyselina použije kyselina octová, kyselina propionová, kyselina palmitová, kyselina stearová,
 kyselina maleinová, kyselina fumarová, kyselina oxalová, kyselina jantarová, kyselina DL-
 jablečná, kyselina L-(-)-jablečná, kyselina D-(+)-jablečná, DL-kyselina vinná, L-(+)-kyselina
 vinná, D-(-)-kyselina vinná, kyselina citrónová, kyselina L-aspartamová, kyselina L-(+)-
 askorbová, kyselina D-(+)-glukuronová, kyselina 2-oxopropionová – kyselina pyrohroznová,
 20 kyselina furan-2-karboxylová – kyselina slizová, kyselina benzoová, kyselina 4-hydroxy-
 benzoová, kyselina salicylová, kyselina vanilinová, kyselina 4-hydroxyskořicová, kyselina gallo-
 vá, kyselina hippurová – N-benzoylglycin, kyselina aceturová – N-acetylglycin, kyselina floreto-
 vá – kyselina 3-(4-hydroxyfenyl)-propionová, kyselina fťalová, kyselina methansulfonová nebo
 kyselina orotová.

25

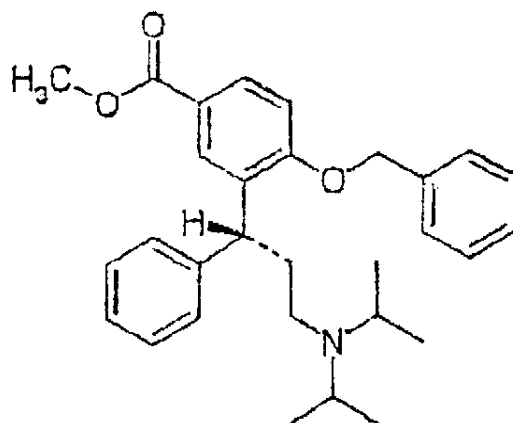
10. Způsob výroby derivátu 3,3-difenypropylaminů podle nároku 3 obecného vzorce 2



(2),

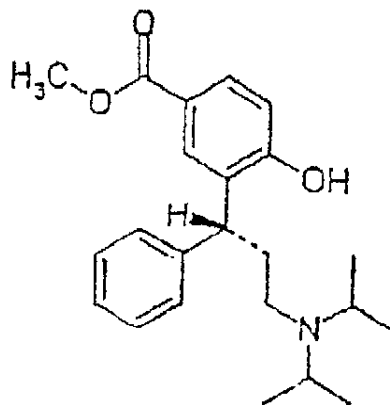
ve kterém R znamená C₁-C₆alkylovou skupinu, C₃-C₁₀-cykloalkylovou skupinu, fenylovou skupinu případně substituovanou C₁₋₆alkylem, C₁₋₆alkoxyem, halogenem, nitrátovou nebo aminovou skupinou a X⁻ je kyselý zbytek fyziologicky kompatibilní organické kyseliny, **v y z n a -**
č u j í c í s e t í m, ž e

a) sloučenina obecného vzorce 3



(3)

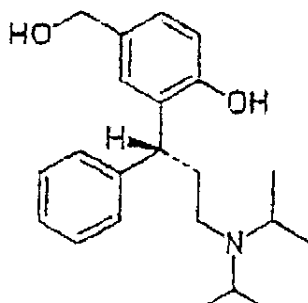
10 se rozštěpí hydrogenáčním činidlem za vzniku sloučeniny obecného vzorce 5



(5),

načež

b) se takto získaná sloučenina obecného vzorce 5 přemění redukčním činidlem za vzniku sloučeniny obecného vzorce 6

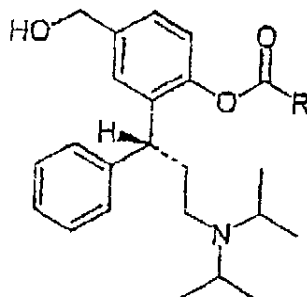


(6),

5

která

c) se přeměnění acylačním činidlem za vzniku sloučeniny obecného vzorce 1



(1),

10 ve kterém R má význam vyjádřený výše, a který

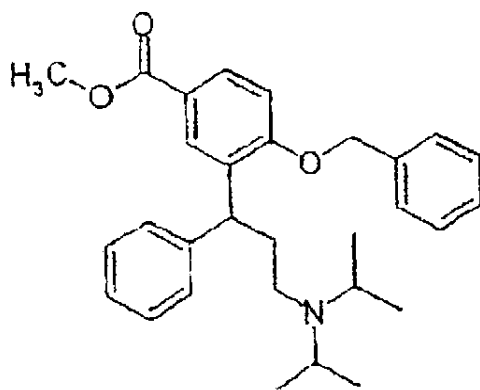
d) se přemění fyziologicky kompatibilní organickou kyselinou za vzniku sloučeniny obecného vzorce 2, kde R má shora uvedený význam.

15 **11.** Způsob výroby podle nároku 10, **vyznačující se tím**, že se jako fyziologicky kompatibilní organická kyselina použije kyselina octová, kyselina propionová, kyselina palmi-
 20 tová, kyselina stearová, kyselina maleinová, kyselina fumarová, kyselina oxalová, kyselina janta-
 rová, kyselina DL-jablečná, kyselina L-(-)-jablečná, kyselina D-(+)-jablečná, DL-kyselina
 vinná, L-(+)-kyselina vinná, D-(-)-kyselina vinná, kyselina citrónová, kyselina L-aspartamová,
 25 kyselina L-(+)-askorbová, kyselina D-(+)-glukuronová, kyselina 2-oxopropionová neboli kyselina
 pyrohroznová, kyselina furan-2-karboxylová neboli kyselina slizová, kyselina benzoová,
 kyselina 4-hydroxybenzoová, kyselina salicylová, kyselina vanilinová, kyselina 4-hydroxy-
 skořicová, kyselina gallová, kyselina hippurová neboli N-benzoylglycin, kyselina aceturová
 neboli N-acetylglycin, kyselina floretová neboli kyselina 3-(4-hydroxyfenyl)-propionová, kyselina
 25 ftalová, kyselina methansulfonová nebo kyselina orotová.

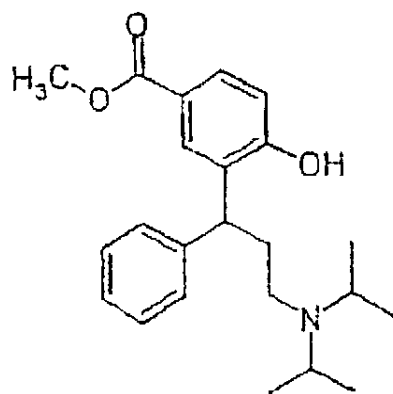
12. Způsob podle nároků 8 až 11, **vyznačující se tím**, že jako hydrogenační činidlo se použije Raneyův nikl/H₂, výhodně v methanolu jako rozpouštědla.

30 **13.** Způsob podle nároků 8 až 11, **vyznačující se tím**, že jako redukční činidlo se použije NaBH₄/EtOH, výhodně LiAlH₄/THF.

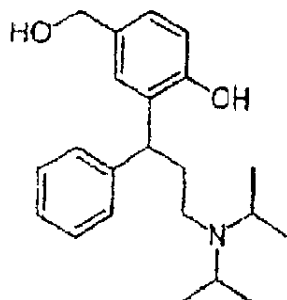
14. Způsob podle nároků 8 až 11, **vyznačující se tím**, že jako acylační činidlo se použije isobutyrylchlorid a jako zásada se použije triethylamin.
- 5 15. Způsob podle nároků 10 až 14, **vyznačující se tím**, že sloučenina obecného vzorce 6 se regio- a chemoselektivně přemění ekvivalentním množstvím isobutyrylchloridu v přítomnosti triethylaminu s použitím jednoho z příslušných rozpouštědel ethylacetátu, dichlormethanu, tetrahydrofuranu, acetonitrilu nebo toluenu na R-(+)-2-(3-diisopropylamino-1-fenylpropyl)-4-hydroxymethylisobutyrát.
- 10 16. Způsob podle nároků 10 až 15, **vyznačující se tím**, že ester R-(+)-2-(3-diisopropylamino-1-fenylpropyl)-4-hydroxymethylisobutyrátu a fumarové kyseliny se přemění za vzniku příslušné soli.
- 15 17. Způsob podle nároku 8, **vyznačující se tím**, že se jako meziprodukt použije vysoce čistý, krystalický, stabilní derivát vzorce III, V, a VI



III.

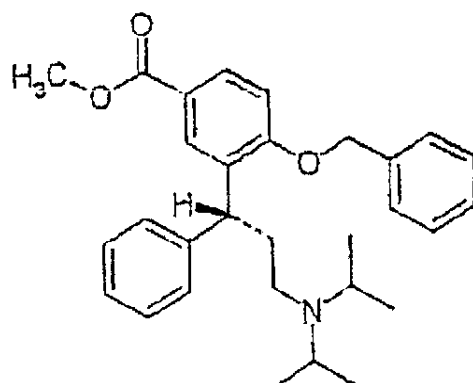


(V).

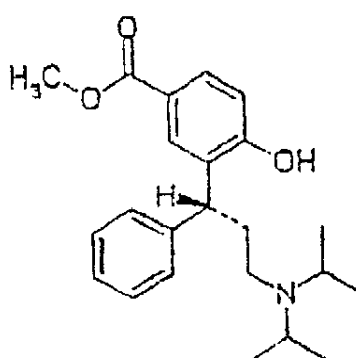


(VI).

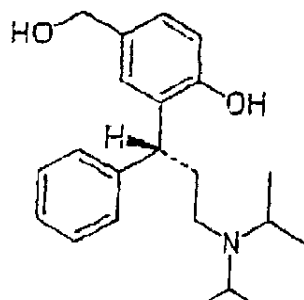
18. Způsob podle nároku 10, **v y z n a ě u j í c í s e t í m**, že se jako meziprodukt použije vysoce čistý, krystalický, stabilní derivát vzorce 3, 5 a 6



(3).



(5).



(6).

5 19. Způsob podle nároku 16, **v y z n a ě u j í c í s e t í m**, že se jako meziprodukt použije vysoce čistý, krystalický, stabilní derivát vzorce 3, 5 a 6, jak uveden v nároku 18.

10

Konec dokumentu
