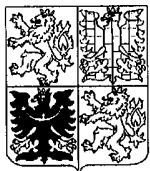


PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

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

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **11.05.1999**

(32) Datum podání prioritní přihlášky: **12.05.1998**

(31) Číslo prioritní přihlášky: **1998/98108608**

(33) Země priority: **EP**

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **14.03.2001**
(Věstník č. 3/2001)

(86) PCT číslo: **PCT/EP99/03212**

(87) PCT číslo zveřejnění: **WO99/58478**

(21) Číslo dokumentu:

2000 -3774

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl. ⁷:

C 07 C 219/28 A 61 K 31/435
C 07 C 219/22 A 61 P 13/00
C 07 F 7/18
C 07 D 295/06
C 07 C 213/06
A 61 K 31/135
A 61 K 31/325
A 61 K 31/40

(71) Přihlašovatel:
SCHWARZ PHARMA AG, Monheim, DE;

(72) Původce:
Meese Claus, Monheim, DE;
Sparf Bengt, Trangsund, SE;

(74) Zástupce:
PATENTSERVIS PRAHA a.s., Jivenská 1, Praha 4,
14000;

(54) Název přihlášky vynálezu:
3,3-Difenylpropylaminy, farmaceutické
prostředky, způsob jejich výroby a použití

(57) Anotace:

Nové deriváty 3,3-difenylaminů, způsob jejich přípravy, farmaceutické prostředky obsahující nové sloučeniny a jejich použití pro přípravu léků. Řešení se týká nových proléků antimuskarinových činidel s vysokými farmakokinetickými vlastnostmi srovnávanými s existujícími léky, jako je oxybutynin a tolterodin, způsobů jejich přípravy, farmaceutických prostředků, které je obsahují, způsobu použití zmíněných sloučenin a prostředků pro léčení inkontinence moče, gastrointestinální hyperaktivity (syndrom dráždivých vnitřních orgánů) a jiných podmínek, ovlivňujících kontrakci hladkého svalstva.

CZ 2000 - 3774 A3

3,3-Difenylpropylaminy, farmaceutické prostředky, způsob jejich výroby a použití

Oblast techniky

Předložený vynález se týká nových derivátů 3,3-difenylpropylaminů, způsobů jejich přípravy, farmaceutických prostředků obsahujících nové sloučeniny, a použití těchto sloučenin pro přípravu léků.

Dosavadní stav techniky

U člověka jsou normální kontrakce močového měchýře zprostředkované stimulací cholinergního muskarinového receptoru. Lze předpokládat, že muskarinové receptory zprostředkovávají nejen normální kontrakce močového měchýře, ale také hlavní část kontrakcí v hyperaktivním měchýři, které mají za následek symptomy, jako četnost a naléhavost močení a inkontinence moče. Z tohoto důvodu byly navrhovány antimuskarinové léky pro léčbu hyperaktivity močového měchýře.

Z antimuskarinových léků, na trhu dostupných, je v současné době za zlatý standard pro farmakologickou léčbu močové inkontinence a ostatních příznaků hyperaktivity močového měchýře, považován oxybutinin. Jeho účinnost byla demonstrována několika klinickými studiemi, ovšem jeho klinická použitelnost je omezena v důsledku vedlejších účinků antimuskarinu. Jeho nejčastějším vedlejším účinkem je suchost v ústech, což může způsobit vážné komplikace, jako špatnou ochotu k léčení nebo dokonce přerušení léčby (Andersson, K.-E., 1988, Current concepts in the treatment of disorders of micturition (Současná koncepce v léčbě poruch močení), Drugs 35, 477-494; Kelleher et al. 1994.

Tolterodin je nový, účinný a konkurence schopný antagonist muskarinového receptoru, určený k léčbě inkontinence moči a hyperaktivity detruzoru. Předklinická farmakologická data ukazují, že tolterodin působí příznivou selektivitou na tkáň močového měchýře in vivo, kromě vlivu na tvorbu slin (Nilvebrant et al., 1997, Tolterodine - a new bladder-

selective antimuscarinic agent (Tolterodin - nový antimuskarinový přípravek, selektivně působící na močový měchýř), Eur. J. Pharmacol. 327 (1997), 195-207), zatímco oxybutynin se vyznačuje opačnou selektivitou. Tolterodin je stejně účinný jako oxybutynin na muskarinové receptory močového měchýře. Jeho příznivá tkáňová selektivita, demonstrována v předklinických studiích, se potvrdila klinickými zkouškami. Dobrá klinická účinnost je spojena s velmi nízkým dopadem na tvorbu slin a na vedlejší účinky antimuskarinu.

Hlavní metabolit tolterodinu, 5-hydroxymethyl derivát, je také účinný antagonist muskarinového receptoru a farmakologické profily in vitro a in vivo tohoto metabolitu jsou téměř shodné s profily tolterodinu (Nilverbrant et al., 1997, Eur. J. Pharmacol. 327 (1997), 195-207). Kombinovaná farmakologická a farmakokinetická data naznačují, že metabolit přispívá, s největší pravděpodobností u většiny pacientů, k lepšímu klinickému účinku.

WO 94/11337 navrhuje aktivní metabolit tolterodinu jako hlavní lék pro inkontinenci moče. Přímé podávání aktivního metabolitu pacientům má ve srovnání s tolterodinem tu výhodu, že pacient přichází do styku pouze s jednou aktivní složkou (sloučeninou), což normálně vede k nižší variabilitě účinnosti a vedlejších účinků u pacientů, a také k nižšímu riziku interakce s jinými léky.

Avšak zavedení další hydroxylové skupiny do tolterodinu má za následek zvýšené hydrofilní vlastnosti nové látky (3,3-difenylpropylaminů), ve srovnání s mateřskými sloučeninami. To normálně způsobuje nižší absorpci a biologickou použitelnost, vedoucí k presystemickým vedlejším účinkům nebo interakcím, vlivem neabsorbovaných antimuskarinových léků. Aby se tato nevýhoda vyloučila, byly syntetizovány a testovány různé proléky metabolitu, vzhledem k jejich antimuskarinové aktivitě, potenciální absorpci biologickými membránami a enzymatickému štěpení.

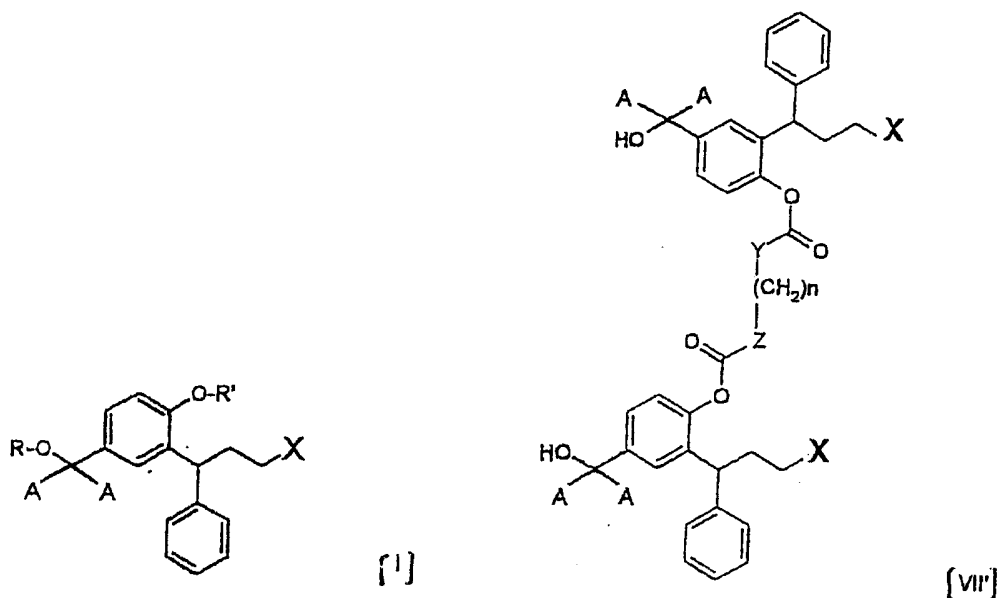
Podstata vynálezu

Předmětem tohoto vynálezu je uvedení nového derivátu 3,3-difenylpropylaminů. Dalším předmětem vynálezu je uvedení nových derivátů 3,3-difenylpropylaminů, které budou použitelnější jako proléky k léčbě inkontinence moče a ostatních spasmogenních stavů,

kteře jsou způsobeny muskarinovým mechanismem, zatímco nevýhodu příliš nízké absorpce léků biologickými membránami nebo nepříznivého metabolismu odstraňují.

Dalším předmětem vynálezu je uvedení nových prodrog antimuskarinových přípravků s velmi dobrými farmakokinetickými vlastnostmi, ve srovnání se současnými léky, jako je oxybutinin a tolterodin. Dále způsoby jejich přípravy, jejich farmaceutické prostředky, které tyto proléky obsahují, způsoby použití zmíněných látek a přípravků pro léčbu inkontinence moče, gastrointestinální hyperaktivity (syndrom dráždivých vnitřních orgánů) a pro léčbu ostatních podmínek kontrakce hladkého svalstva.

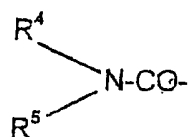
Podle předloženého vynálezu, jsou uváděny nové 3,3-difenylpropylaminy, které jsou reprezentovány obecnými vzorci I a VII' :



kde R a R' jsou nezávisle vybrány ze skupin :

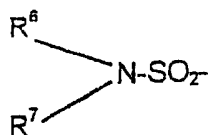
- Vodík, C_1-C_6 alkyl, C_3-C_{10} cykloalkyl, substituovaný nebo nesubstituovaný benzyl, allyl nebo karbohydrát (sacharid); nebo
- Formyl, C_1-C_6 alkylkarbonyl, cykloalkylkarbonyl, s výhodou benzoyl; nebo
- C_1-C_6 alkoxykarbonyl, substituovaný nebo nesubstituovaný aryloxykarbonyl, benzoylacyl, benzoylglycyl, substituovaný nebo nesubstituovaný zbytek aminokyseliny; nebo

d)



Kde R^4 a R^5 nezávisle představují vodík, C_1-C_6 alkyl, substituovaný nebo nesubstituovaný aryl, s výhodou substituovaný nebo nesubstituovaný fenyl, benzyl nebo fenoxalkyl, kde alkylový zbytek má 1 až 4 uhlíkové atomy a kde R^4 a R^5 mohou tvořit kruh spolu s dusíkem aminu; nebo

e)

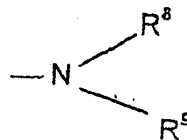


Kde R^6 a R^7 nezávisle představují C_1-C_6 alkyl, substituovaný nebo nesubstituovaný aryl, s výhodou substituovaný nebo nesubstituovaný fenyl, benzyl nebo fenoxalkyl, kde alkylový zbytek má 1 až 6 uhlíkových atomů; nebo

f) je ester anorganických kyselin,

g) $SiR_aR_bR_c$, kde R_a , R_b , R_c jsou nezávisle C_1-C_4 alkyl nebo aryl, s výhodou fenyl, s podmínkou, že R není vodík, methyl nebo benzyl, je-li R vodík, R není ethyl, je-li R' vodík

X představuje terciární aminoskupinu vzorce Ia:



[Ia]

Kde R^8 a R^9 představují nearomatické hydrokarbylové skupiny, které mohou být stejné nebo různé a které dohromady obsahují nejméně tři uhlíkové atomy, a kde R^8 a R^9 mohou tvořit kruh spolu s dusíkem aminu,

Y a Z nezávisle představují jednoduchou vazbu mezi $(\text{CH}_2)_n$ skupinou a karbonylovou skupinou, O, S, nebo NH,

A představuje vodík (^1H) nebo deuterium (^2H),

n je 0 až 12

a jejich soli fyziologicky přijatelných kyselin, jejich volné báze a, jestliže sloučeniny mohou být ve formě optických izomerů, pak racemické směsi a jednotlivé enantiomery.

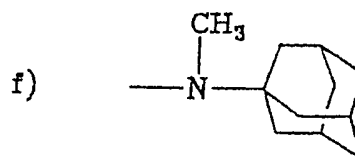
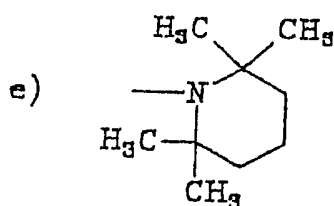
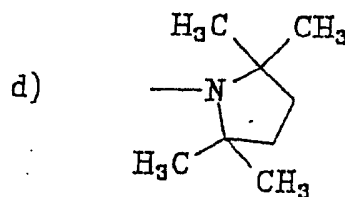
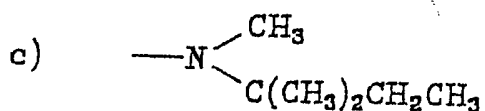
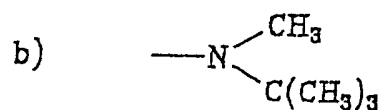
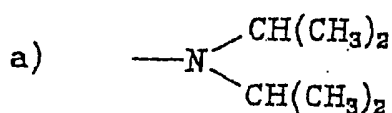
Dříve zmíněné látky mohou tvořit soli s fyziologicky přijatelnými organickými a anorganickými kyselinami. Kromě toho dříve zmíněné sloučeniny obsahují volné báze, jakož i jejich soli. Příklady takových solí, vytvořených adicí kyselin, zahrnují hydrochloridy, hydrobromidy apod.

Jestliže jsou nové sloučeniny ve formě optických izomerů, pak vynález zahrnuje racemické směsi, jakož i jednotlivé izomery jako takové.

Přednostně znamená každý z R^8 a R^9 nezávisle nasycenou hydrokarbylovou skupinu, zvláště nasycenou alifatickou hydrokarbylovou skupinu, jako C_{1-8} -alkyl, zvláště C_{1-6} alkyl nebo adamantyl, R^8 a R^9 společně obsahující nejméně tři, s výhodou nejméně čtyři uhlíkové atomy.

Podle jiného znění vynálezu, nejméně jeden z R^8 a R^9 obsahuje rozvětvený uhlíkový řetězec.

V současné době zvýhodňované terciární amino skupiny X ve vzorci I zahrnují následující skupiny a) až h) :



Skupina a) je zvláště výhodná.

Tyto shora uvedené terciární amino skupiny X jsou popisovány ve WO 94/11337 a látky podle předloženého vynálezu se mohou získat za použití příslušných výchozích sloučenin. Ve sloučeninách podle předloženého vynálezu představuje termín "alkyl" s výhodou uhlovodíkovou skupinu s řetězcem přímým nebo rozvětveným o 1 až 6 uhlíkových atomech. Takové uhlovodíkové skupiny mohou být methyl, ethyl, propyl, isopropyl, butyl,

isobutyl, pentyl a hexyl. Termín "cyklohexyl" označuje cyklickou uhlovodíkovou skupinu o 3 až 10 uhlíkových atomech, které mohou být obvykle substituované.

Termín "substituovaný nebo nesubstituovaný benzyll" znamená benzylovou skupinu $-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_5$, která je volitelně substituovaná jedním nebo více fenylovými kruhy. Vhodnými substituenty mohou být alkyl, alkoxy, halogen, nitro. Vhodnými halogenovými atomy jsou atomy fluoru, chloru a jodu. Výhodné substituované benzylové skupiny jsou 4-methylbenzyl, 2-methylbenzyl, 4-methoxybenzyl, 2-methoxybenzyl, 4-nitrobenzyl, 2-nitrobenzyl, 4-chlorbenzyl a 2-chlorbenzyl.

Ve sloučeninách podle předloženého vynálezu termín " $\text{C}_1\text{-C}_6$ alkylkarbonyl" znamená skupinu R-C(=O)- kde R je alkylová skupina, shora definovaná. Výhodné $\text{C}_1\text{-C}_6$ alkylkarbonylové skupiny jsou acetyl, propionyl, isobutyryl, butyryl, valeroyl a pivaloyl. Termín "cykloalkylkarbonyl" znamená skupinu R-C(=O)- kde R je cyklická uhlovodíková skupina, shora definovaná. Počet vybraných karbonylových skupin je stejný.

Termín "aryl" znamená aromatickou uhlovodíkovou skupinu, jako fenyll- ($\text{C}_6\text{H}_5\text{-}$), naftyl- ($\text{C}_{10}\text{H}_7\text{-}$), antryll- ($\text{C}_{14}\text{H}_9\text{-}$). Výhodné arylové skupiny, podle předloženého vynálezu, jsou fenyll a naftyl, přičemž fenyll je zvláště upřednostňován.

Termín "benzoyll" znamená acylovou skupinu vzorce $-\text{CO-C}_6\text{H}_5$, kde fenylový kruh může mít jeden nebo více substituentů.

Výhodné substituenty arylové skupiny a zejména skupiny fenylové zahrnují alkyl, alkoxy, halogen a nitro. Jako substituované benzoylové skupiny je možno zmínit 4-methylbenzoyll, 2-methylbenzoyll, 4-methoxybenzoyll, 2-methoxybenzoyll, 4-chlorbenzoyll a 2-chlorbenzoyll. 4-nitrobenzoyll, 2-nitrobenzoyll.

Termín " $\text{C}_1\text{-C}_6$ alkoxykarbonyll" se týká skupiny ROC(=O)- , kde R je alkylová skupina, definovaná výše. Výhodné $\text{C}_1\text{-C}_6$ alkoxykarbonylové skupiny zahrnují $\text{CH}_3\text{-OC(=O)-}$, $\text{C}_2\text{H}_5\text{-OC(=O)-}$, $\text{C}_3\text{H}_7\text{-OC(=O)-}$ a $(\text{CH}_3)_3\text{COC(=O)-}$ a alicyklický alkoxykarbonyll.

Termín "zbytek aminokyseliny" znamená zbytek přirozeně se vyskytující a syntetické aminokyseliny. Zvláště výhodné zbytky aminokyselin jsou skupiny zahrnující glycyl, valyl, leucyl, isoleucyl, fenylalanyl, prolyl, seryl, threonyl, methionyl, hydroxyprolyl.

Zbytek aminokyseliny může být substituován vhodnou skupinou, jako takové substituované zbytky aminokyselin mohou být např. benzoylglycyl a N-acetylglycyl.

Termín "karbohydrát" (sacharid) znamená zbytek polyhydroxyaldehydu nebo polyhydroxyketonu vzorce $C_nH_{2n}O_n$ nebo $C_n(H_2O)_n$ a odpovídající karbohydrátové skupiny jsou, např. popsané v Aspinal, The Polysaccharides, New York: Academic Press 1982, 1983. Výhodná karbohydrátová skupina ve sloučeninách, podle předloženého vynálezu, je skupina glukuronosylová, zejména skupina 1 β -D-glukuronosylová.

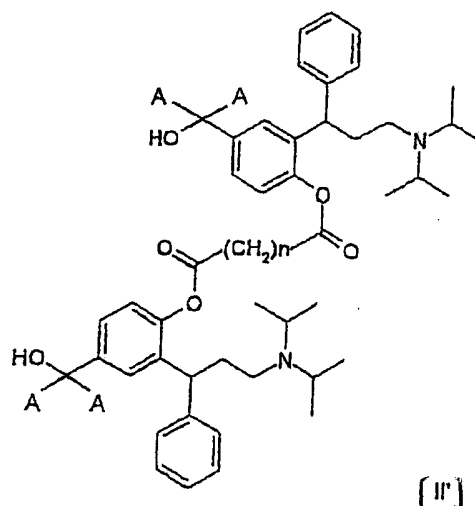
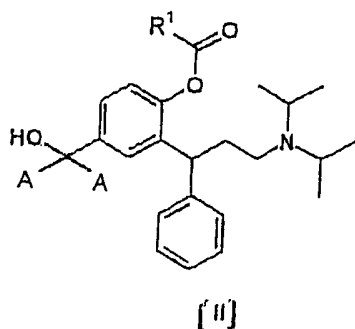
Termín "LG", jak je zde používán, znamená odstupující skupinu ("leaving group"), jako halogenidy, karboxyláty, imidazolidy.

Termín "Bn", zde použitý, znamená benzylovou skupinu

Vhodné estery anorganických kyselin mohou být odvozeny od anorganických kyselin, jako jsou kyselina sírová a kyselina fosforečná.

Výhodné sloučeniny, podle tohoto vynálezu jsou:

A) Fenolové monoestery, představované obecnými vzorci II a II'



kde R^1 je vodík, C_1 - C_6 alkyl nebo fenyl.

Zvláště výhodné fenolové monoestery jsou tyto následující:

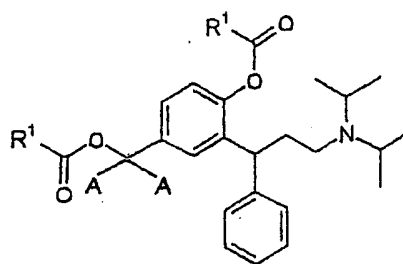
15.10.00

- (±) - 2 - (3-diisopropylamino-1-fenylpropyl)-4-hydroxymethylfenyl ester kyseliny mravenčí,
- (±) - 2 - (3-diisopropylamino-1-fenylpropyl)-4-hydroxymethylfenyl ester kyseliny octové,
- (±) - 2 - (3-diisopropylamino-1-fenylpropyl)-4-hydroxymethylfenyl ester kyseliny propionové,
- (±) - 2 - (3-diisopropylamino-1-fenylpropyl)-4-hydroxymethylfenyl ester kyseliny máselné,
- (±) - 2 - (3-diisopropylamino-1-fenylpropyl)-4-hydroxymethylfenyl ester kyseliny isomáselné,
- R - (+) - 2 - (3-diisopropylamino-1-fenylpropyl)-4-hydroxymethylfenyl ester kyseliny isomáselné,
- (±) - 2 - (3-diisopropylamino-1-fenylpropyl)-4-hydroxymethylfenyl ester kyseliny 2,2-dimethylpropionové,
- (±) - 2 - (3-diisopropylamino-1-fenylpropyl)-4-hydroxymethylfenyl ester kyseliny 2-acetamidooctové,
- (±) - 2 - (3-diisopropylamino-1-fenylpropyl)-4-hydroxymethylfenyl ester kyseliny cyklopentankarboxylové,
- (±) - 2 - (3-diisopropylamino-1-fenylpropyl)-4-hydroxymethylfenyl ester kyseliny cyklohexankarboxylové,
- (±) - 2 - (3-diisopropylamino-1-fenylpropyl)-4-hydroxymethylfenyl ester kyseliny benzoové,
- R - (+) - 2 - (3-diisopropylamino-1-fenylpropyl)-4-hydroxymethylfenyl ester kyseliny benzoové,
- (±) - 2 - (3-diisopropylamino-1-fenylpropyl)-4-hydroxymethylfenyl ester kyseliny 4-methylbenzoové,
- (±) - 2 - (3-diisopropylamino-1-fenylpropyl)-4-hydroxymethylfenyl ester kyseliny 2-methylbenzoové,
- (±) - 2 - (3-diisopropylamino-1-fenylpropyl)-4-hydroxymethylfenyl ester kyseliny 2-acetybenzoové,
- (±) - 2 - (3-diisopropylamino-1-fenylpropyl)-4-hydroxymethylfenyl ester kyseliny 1-naftové,
- (±) - 2 - (3-diisopropylamino-1-fenylpropyl)-4-hydroxymethylfenyl ester kyseliny 2-naftové,

15.12.00

- (±) - 2 - (3-diisopropylamino-1-fenylpropyl)-4-hydroxymethylfenyl ester kyseliny 4-chlorbenzoové,
 (±) - 2 - (3-diisopropylamino-1-fenylpropyl)-4-hydroxymethylfenyl ester kyseliny 4-methoxybenzoové,
 (±) - 2 - (3-diisopropylamino-1-fenylpropyl)-4-hydroxymethylfenyl ester kyseliny 2-methoxybenzoové,
 (±) - 2 - (3-diisopropylamino-1-fenylpropyl)-4-hydroxymethylfenyl ester kyseliny 4-nitrobenzoové,
 (±) - 2 - (3-diisopropylamino-1-fenylpropyl)-4-hydroxymethylfenyl ester kyseliny 2-nitrobenzoové,
 (±) - bis-[2 - (3-diisopropylamino-1-fenylpropyl)-4-hydroxymethylfenyl] ester kyseliny malonové,
 (±) - bis [2 - (3-diisopropylamino-1-fenylpropyl)-4-hydroxymethylfenyl] ester kyseliny jantarové,
 (±) - bis [2 - (3-diisopropylamino-1-fenylpropyl)-4-hydroxymethylfenyl] ester kyseliny pentandiové,
 (±) - [2 - (3-diisopropylamino-1-fenylpropyl)-4-hydroxymethylfenyl] ester kyseliny hexandiové.

B) Identické diestery, představované obecným vzorcem III :



[III]

kde R¹ je shodný s dříve definovaným.

Zvláště výhodné identické diestery jsou tyto následující:

- (±) - 2 - (3-diisopropylamino-1-fenylpropyl)-4-formyloxymethylfenyl ester kyseliny mravenčí,
 (±) - 4-acetoxy-3 - (3-diisopropylamino-1-fenylpropyl)-benzyl ester kyseliny octové,
 (±) - 2 - (3-diisopropylamino-1-fenylpropyl)-4-propionyloxymethylfenyl ester kyseliny propionové,

($\pm$) - 4-n-butyryloxymethyl- 2 - (3-diisopropylamino-1-fenylpropyl)-fenyl ester kyseliny n-máselné,

($\pm$) - 2 - (3-diisopropylamino-1-fenylpropyl)-4-isobutyryloxymethylfenyl ester kyseliny isomáselné,

($\pm$) - 3 - (3-diisopropylamino-1-fenylpropyl)-4-(2,2-dimethyl-propionyloxy) - benzyl ester kyseliny 2,2-dimethylpropionové,

($\pm$) - 4-benzoyloxymethyl- 2 - (3-diisopropylamino-1-fenylpropyl)-fenyl ester kyseliny benzoové,

R - (+) - 4-benzoyloxymethyl- 2 - (3-diisopropylamino-1-fenylpropyl)-fenyl ester kyseliny benzoové,

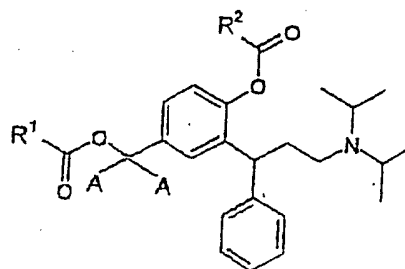
($\pm$) - 2 - (3-diisopropylamino-1-fenylpropyl)-4-(4-pentenoyloxymethyl) - fenyl ester kyseliny 4 - pentenové,

Meziprodukt B - ester cyklické 4-okten- 1,8-diové kyseliny,

Meziprodukt B - ester cyklické oktan-1,8- diové kyseliny,

poly-co-DL-laktidy meziproduktu B.

C) Smíšené diestery obecného vzorce IV:



[IV]

kde R¹ je shodný se shora definovaným

a

R² je vodík, C₁-C₆ alkyl nebo fenyl, s podmínkou, že R¹ a R² nejsou stejné.

Zvláště výhodné smíšené diestery jsou tyto:

($\pm$) - 2 - (3-diisopropylamino-1-fenylpropyl)-4-formyloxymethylfenyl ester kyseliny octové,

($\pm$) - 2 - (3-diisopropylamino-1-fenylpropyl)-4-formyloxymethylfenyl ester kyseliny benzoové,

($\pm$) - 2 - (3-diisopropylamino-1-fenylpropyl)-4-acetoxymethylfenyl ester kyseliny benzoové,

R - (+) - 2 - (3-diisopropylamino-1-fenylpropyl)-4-acetoxymethylfenyl ester kyseliny benzoové,

(±) - 4-acetoxymethyl-2 - (3-diisopropylamino-1-fenylpropyl)-fenyl ester kyseliny isomáselné

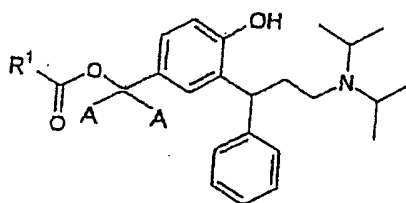
R-(+) - 4-acetoxymethyl- 2 - (3-diisopropylamino-1-fenylpropyl)-fenyl ester kyseliny isomáselné,

(±) - 4-acetoxy-3 - (3-diisopropylamino-1-fenylpropyl)-benzyl ester kyseliny 2,2-dimethylpropionové,

(±) - 4-acetoxy-2 - (3-diisopropylamino-1-fenylpropyl)-fenyl ester kyseliny 2,2-dimethylpropionové,

(±) - 4-benzyloxy-3 - (3-diisopropylamino-1-fenylpropyl)-benzyl ester kyseliny benzoové.

D) Benzylmonoestery obecného vzorce V:



[V]

kde R¹ je shodný se shora definovaným.

Zvláště výhodné benzylmonoestery jsou tyto:

(±) - 3 - (3-diisopropylamino-1-fenylpropyl)-4-hydroxybenzyl ester kyseliny mravenčí,

(±) - 3 - (3-diisopropylamino-1-fenylpropyl)-4-hydroxybenzyl ester kyseliny octové,

(±) - 3 - (3-diisopropylamino-1-fenylpropyl)-4-hydroxybenzyl ester kyseliny propionové,

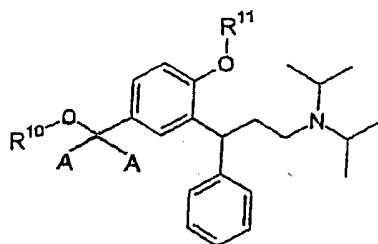
(±) - 3 - (3-diisopropylamino-1-fenylpropyl)-4-hydroxybenzyl ester kyseliny máselné,

(±) - 3 - (3-diisopropylamino-1-fenylpropyl)-4-hydroxybenzyl ester kyseliny isomáselné,

(±) - 3 - (3-diisopropylamino-1-fenylpropyl)-4-hydroxybenzyl ester kyseliny 2,2-dimethylpropionové,

(±) - 3 - (3-diisopropylamino-1-fenylpropyl)-4-hydroxybenzyl ester kyseliny benzoové,

E) Ethers a silyl ethers obecného vzorce VI:



[VI]

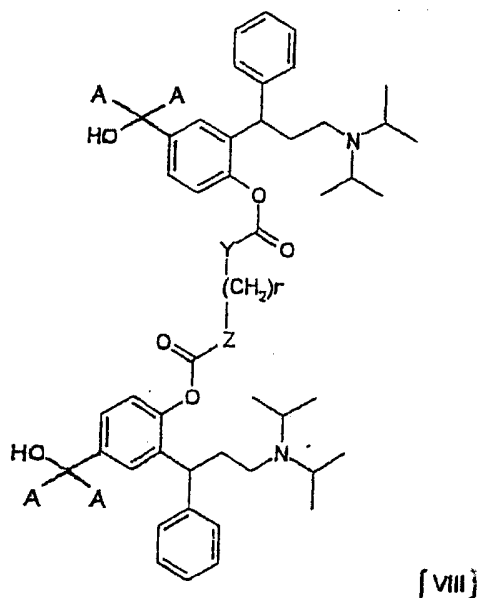
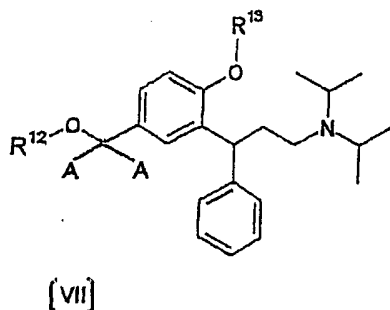
kde nejméně jeden z R^{10} a R^{11} je C_1 - C_6 alkyl, benzyl nebo $-\text{SiR}_a\text{R}_b\text{R}_c$, definované shora, a další z R^{10} a R^{11} může dodatečně představovat vodík, C_1 - C_6 alkylkarbonyl nebo benzoyl.

Zvláště výhodné ethery a silyl ethery jsou tyto:

- (±) - 2 - (3-diisopropylamino-1-fenylpropyl)-4-methoxymethylfenol,
- (±) - 2 - (3-diisopropylamino-1-fenylpropyl)-4-ethoxymethylfenol,
- (±) - 2 - (3-diisopropylamino-1-fenylpropyl)-4-propoxymethylfenol,
- (±) - 2 - (3-diisopropylamino-1-fenylpropyl)-4-isopropoxymethylfenol,
- (±) - 2 - (3-diisopropylamino-1-fenylpropyl)-4-butoxymethylfenol,
- (±) - 2 - (3-diisopropylamino-1-fenylpropyl)-4-methoxymethylfenyl ester kyseliny octové,
- (±) - 2 - (3-diisopropylamino-1-fenylpropyl)-4-ethoxymethylfenyl ester kyseliny octové,
- (±) - 2 - (3-diisopropylamino-1-fenylpropyl)-4-trimethylsilyloxymethylfenol,
- (±) - diisopropyl - [3-fenyl-3-(2-trimethylsilyloxy-5-trimethylsilyloxymethylfenyl)-amin,
- (±) - [3 - (3-diisopropylamino-1-fenylpropyl)-4-trimethylsilyloxyfenyl]-methanol,
- (±) - diisopropyl-[3-(5-ethoxymethyl-2-trimethylsilyloxyfenyl)-3-fenylpropylamin,
- (±) - [4-(terc.-butyl-dimethylsilyloxy)-3- - (3-diisopropylamino-1-fenylpropyl)-fenyl]-methanol,
- (±) - 4-(terc.-butyl-dimethylsilyloxy)-3 - (3-diisopropylamino-1-fenylpropyl)-benzyl ester kyseliny octové,
- (±) - 4-(terc.-butyl-dimethylsilyloxy)-3 - (3-diisopropylamino-1-fenylpropyl)-fenol,
- (±) - 4-(terc.-butyl-dimethylsilyloxy)2 - (3-diisopropylamino-1-fenylpropyl)-fenyl ester,
- (±) - {3-[2-(terc.-butyl-dimethylsilyloxy)-5-(terc.-butyl-dimethylsilyloxymethyl)-fenyl]-3-fenylpropyl }-diisopropylamin,
- (±) - [4-(terc.-butyl-difenylyloxy)-3 - (3-diisopropylamino-1-fenylpropyl)-fenyl]-methanol,

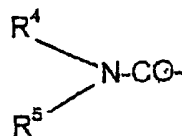
- (±) - 4-(terc.-butyl-difenylsilanyloxymethyl)-2 - (3-diisopropylamino-1-fenylpropyl)-fenyl ester kyseliny octové,
 (±) - 4-(terc.-butyl-difenylsilanyloxymethyl)2 - (3-diisopropylamino-1-fenylpropyl)-fenol,
 (±) - {3-[2-(terc.-butyl-difenylsilanyloxy)-5-(terc.-butyl-difenylsilanyloxymethyl)-fenyl]-3-fenylpropyl }-diisopropylamin,
 (±) - 4-benzyloxy-3 - (3-diisopropylamino-1-fenylpropyl)- benzyl ester kyseliny octové,
 (±) - 4-benzyloxy-3 - (3-diisopropylamino-1-fenylpropyl)- benzyl ester kyseliny benzoové,
 (±) - 4-benzyloxy-3 - (3-diisopropylamino-1-fenylpropyl)- benzyl ester kyseliny isomáselné,
 (±) - 2 - (3-diisopropylamino-1-fenylpropyl)-4-(1β-D-glukuronosyloxymethyl)-fenol.

F) Uhličitany a karbamáty obecného vzorce VII a VIII :



kde Y, Z a n jsou shora definované a kde R¹² a R¹³ představují C₁-C₆ alkoxykarbonylovou skupinu nebo

kde R⁴ a R⁵ jsou shora definované.

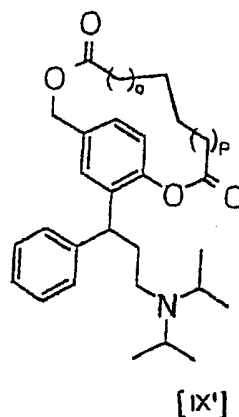
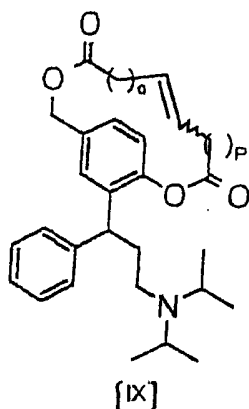


Zvláště výhodné uhličitany a karbamáty jsou tyto:

- (±) - 2 - (3-diisopropylamino-1-fenylpropyl)-4-hydroxymethylfenyl ester kyseliny N-ethylkarbamové,
- (±) - 2 - (3-diisopropylamino-1-fenylpropyl)-4-hydroxymethylfenyl ester kyseliny N,N-dimethylkarbamové,
- (±) - 2 - (3-diisopropylamino-1-fenylpropyl)-4-hydroxymethylfenyl ester kyseliny N,N-diethylkarbamové,
- (±) - 2 - (3-diisopropylamino-1-fenylpropyl)-4-hydroxymethylfenyl ester kyseliny N-fenylfenylkarbamové,
- (±) - [2 - (3-diisopropylamino-1-fenylpropyl)-4-hydroxymethylfenyloxykarbonylamino] ethylester hydrochlorid kyseliny octové,
- (±) - 3 - (3-diisopropylamino-1-fenylpropyl)-4-N-ethylkarbamoyloxybenzyl ester kyseliny N-ethylkarbamové
- (±) - 3 - (3-diisopropylamino-1-fenylpropyl)-4-N,N-dimethylkarbamoyloxybenzyl ester kyseliny N,N-dimethylkarbamové,
- (±) - 3 - (3-diisopropylamino-1-fenylpropyl)-4-N,N-dimethylkarbamoyloxybenzyl ester kyseliny N,N-diethylkarbamové,
- (±) - 3 - (3-diisopropylamino-1-fenylpropyl)-4-N-fenylkarbamoyloxybenzyl ester kyseliny N-fenylkarbamové,
- (±) - 2 - (3-diisopropylamino-1-fenylpropyl)-4-hydroxymethylfenyl ester kyseliny {4-[2-(3-diisopropylamino-1-fenylpropyl)-4-hydroxymethylfenyloxykarbonylamino]-butyl }karbamové kyseliny,
- (±) - 2 - (3-diisopropylamino-1-fenylpropyl)-4-hydroxymethylfenylester ethylester kyseliny uhličitě,
- (±) - 2 - (3-diisopropylamino-1-fenylpropyl)-4-hydroxymethylfenylester fenylester kyseliny uhličitě,
- (±) - 2 - (3-diisopropylamino-1-fenylpropyl)-4-ethoxykarbonyloxymethylfenylester ethylester,
- (±) - 2 - (3-diisopropylamino-1-fenylpropyl)-4-ethoxykarbonyloxymethylfenylester fenylester kyseliny uhličitě,

G) Difenylpropylaminy, vybrané ze :

i) sloučenin vzorců IX a IX' :

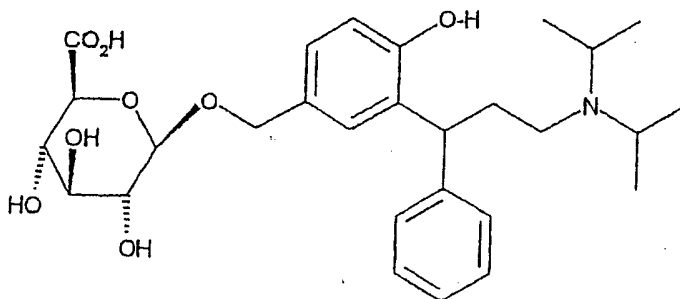


kde o a p jsou stejné nebo různé a představují počet methylenových jednotek $-(CH_2)-$ a mohou nabývat hodnot 0 až 6,

ii) $(\pm)$ - 2 - (3-diisopropylamino-1-fenylpropyl)-4-sulfooxymethylfenyl esteru kyseliny benzoové,

iii) Poly-ko-DL-laktidy - 2 - (3-diisopropylamino-1-fenylpropyl)-4-hydroxymethyl-fenolu,

iv) $(\pm)$ - 2 - (3-diisopropylamino-1-fenylpropyl)-4-(1 β -D-glukuronosyloxymethyl)-fenolu vzorce :

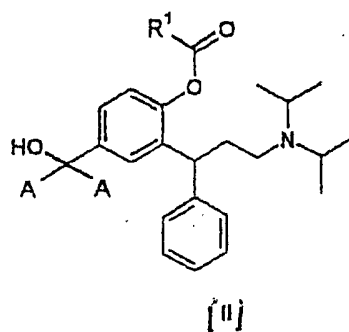


a

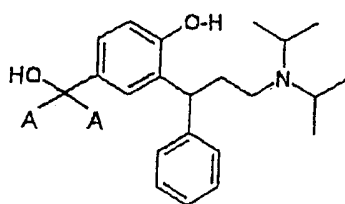
z jejich solí s fyziologicky přijatelnými kyselinami, z jejich volných bází a jestliže se sloučeniny mohou vyskytovat ve formě optických isomerů, pak z racemických směsí a jednotlivých enantiomerů.

Předložený vynález se dále týká způsobů přípravy dříve zmíněných sloučenin. Zejména jsou uváděny, ve shodě s předloženým vynálezem, následující postupy:

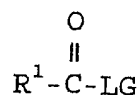
Způsob výroby fenolických monoesterů, představovaných obecným vzorcem II :



jak je definovaný shora, který vychází z reakce sloučeniny vzorce :

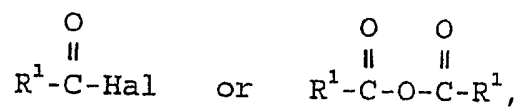


s ekvivalentním acylačním činidlem , vybraným z látek typu :



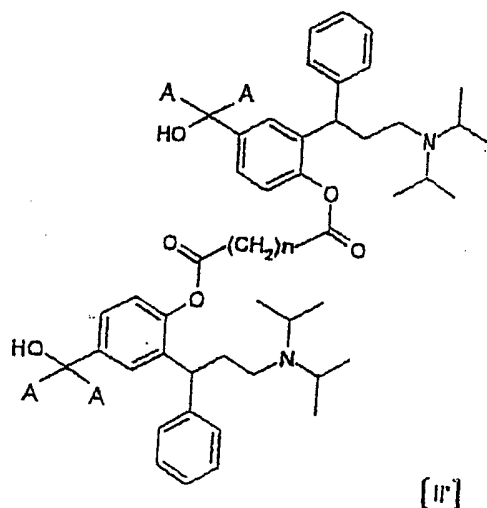
kde LG představuje odstupující skupinu, jako halogenid, karboxylát a imidazolid a R^1 je substituent definovaný shora, v inertním rozpouštědle v přítomnosti kondenzačního činidla.

Acylační činidlo může být s výhodou:

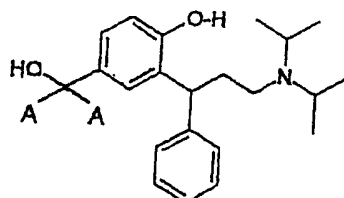


kde Hal představuje halogenový atom, s výhodou chlorový atom, a R^1 je definován shora.

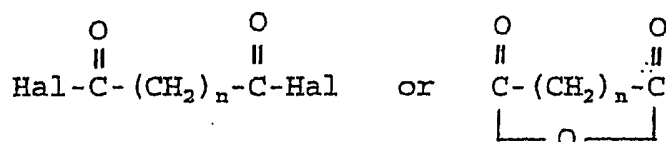
Způsob výroby fenolického monoesteru obecného vzorce II' :



jak je definován shora, který reaguje se dvěma ekvivalenty sloučeniny vzorce:

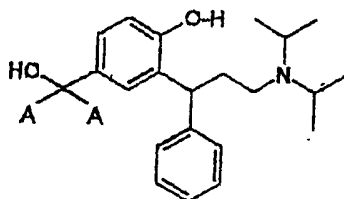


s acylačním činidlem typu:



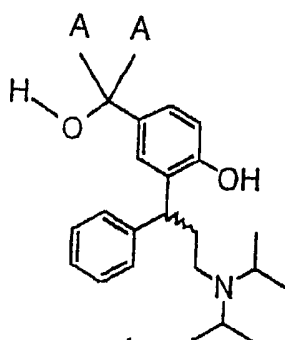
kde Hal představuje halogenový atom, s výhodou chlorový atom.

Při těchto procesech meziprodukt B tohoto vzorce :

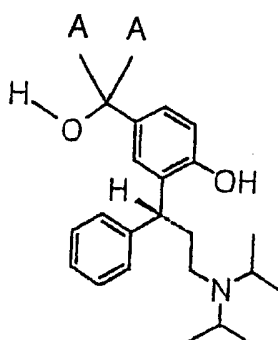


reaguje s ekvivalentem acylačního činidla (tj. acylhalogenid nebo acylanhydrid) v inertním rozpouštědle a v přítomnosti kondenzačního činidla (tj. amin) za vzniku fenolického monoesteru vzorce II nebo II' (kde n je 0 až 12) resp., jestliže jsou použita polyfunkční acylační činidla (tj. halogenidy kyselin, s výhodou chloridy dikarboxylových kyselin).

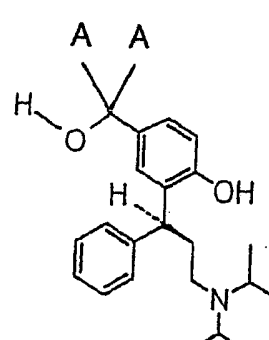
Meziprodukt B, použitý v procesech výroby 3,3-difenylpropylaminů, podle předloženého vynálezu, může být ve formě racemické směsi nebo opticky aktivních sloučenin, ve shodě s následujícími vzorci :



Meziprodukt RS



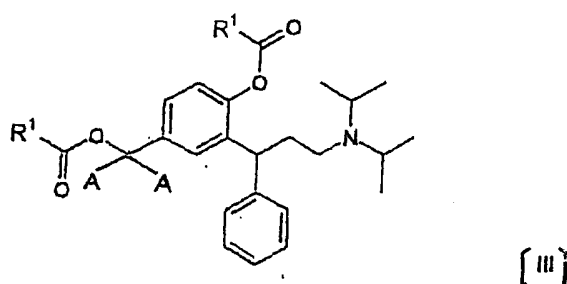
Meziprodukt R-(+)



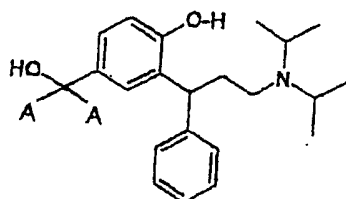
Meziprodukt S-(-)

Alternativně, struktury vzorců II nebo II' se mohou získat způsobem regioselektivního sejmutí chránicí benzylové hydroxy skupiny (chemicky nebo enzymaticky: T.W. Greene, P.G.M. Wuts, "Protective Groups in Organic Chemistry" (Chráněné skupiny v organické chemii), 2nd Ed., J.Wily & Sons, New York 1991).

Identické diestery, představované obecným vzorcem III:



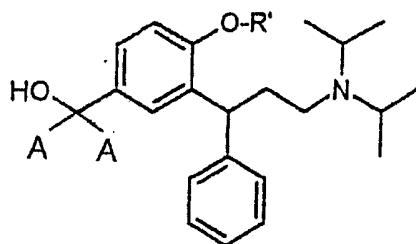
jak jsou shora definované, se mohou připravit reakcí sloučeniny vzorce :



s nejméně dvěma ekvivalenty acylačního činidla $R^1-C(=O)-LG$, shora definovaného.

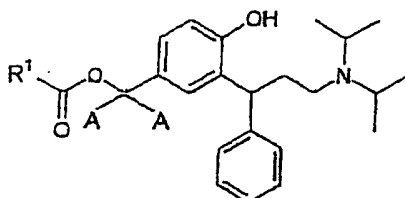
Dříve zmíněné diacyl sloučeniny jsou snadno dostupné, jestliže je použit nejméně dvoumolarší přebytek acylačního činidla při zmíněné konverzi meziproduktu B, nebo obecněji,

reakcí sloučenin vzorce I s acylačními činidly, za přítomnosti vhodných katalyzátorů. Ve zmíněném procesu může být místo meziprojektu B použit následující meziprojekt A:



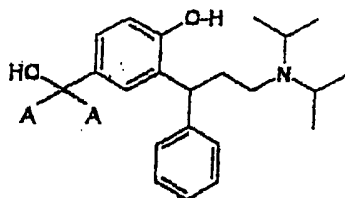
kde R' znamená benzylovou skupinu, která může být použita místo meziprojektu B. Meziprojekt A se může použít ve formě racemické směsi nebo opticky aktivních sloučenin (podobně jako u meziprojektu B).

Benzylové monoestery obecného vzorce V:



[V]

kde R¹ je shora definován, se mohou připravit reakcí sloučeniny vzorce :



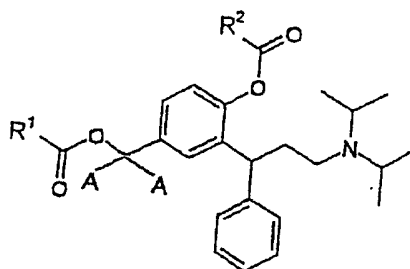
při pokojové teplotě a za bezvodých podmínek, s aktivovanými estery v přítomnosti enzymů, ze skupiny lipáz a esteráz.

Tento proces se týká přípravy fenolů s p-acyloxymethyl-substituenty (srov. vzorec V).

Tyto sloučeniny se mohou připravovat v několika chemických stupních z meziprojektů vzorce I, kde R představuje vodík a R' nebo jakákoliv vhodná ochranná skupina, která může být odstraněna známými způsoby (T. W. Greene, 2nd Ed., J. Wiley & Sons, New York 1991) v přítomnosti nově zavedeného substituentu R¹CO. Bylo však nalezeno, že benzylový substituent může být zaveden pohodlněji a pouze v jednom stupni, jestliže meziprojekt B reaguje při pokojové teplotě a za bezvodých podmínek, s aktivovanými

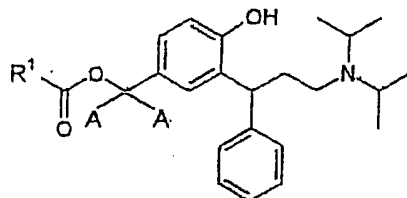
estery (tj. vinylacyláty, isopropenylacyláty) za přítomnosti enzymů, jako lipáz nebo esteráz.

Smíšené diestery, představované obecným vzorcem IV :



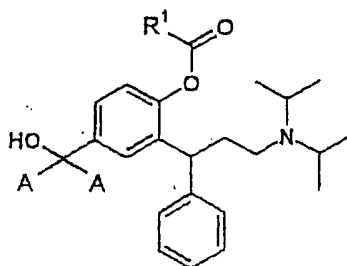
[IV]

kde R¹ a R² shora definované, mohou být připraveny acylační reakcí shora zmíněného benzylového monoesteru, obecného vzorce V:



[V]

kde R¹ je buď podle definice shora, nebo fenolový monoester obecného vzorce II :

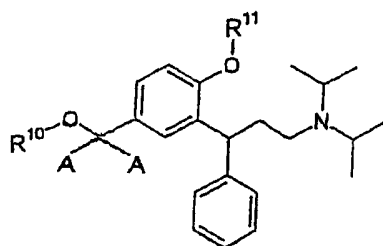


[II]

jak byl shora definován.

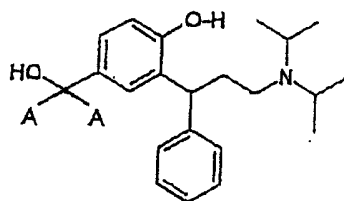
Smíšené diestery vzorce IV se mohou obecně získat acylací sloučenin obecného vzorce I, kde R a R' jsou různé látky, vybrané ze skupiny, složené z vodíku, acylového zbytku nebo chránících skupin, které mohou být štěpitelné za podmínek acylační reakce.

Ethery, představované obecným vzorcem VI :



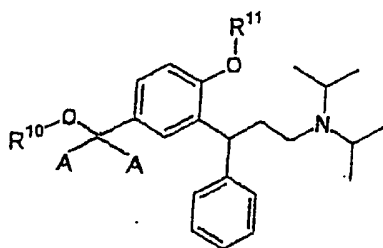
[VI]

jak bylo dříve definováno, kde R^{11} je vodík, může být připraven reakcí sloučeniny vzorce:



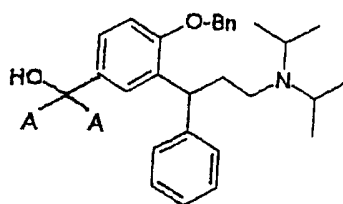
s alkoholem $R^{10}-OH$ v přítomnosti esterifikačního katalyzátoru.

Dalším způsobem přípravy etherů obecného vzorce VI :

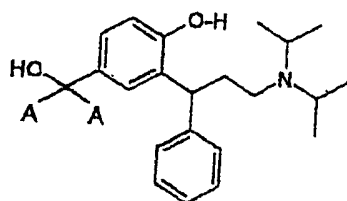


[VI]

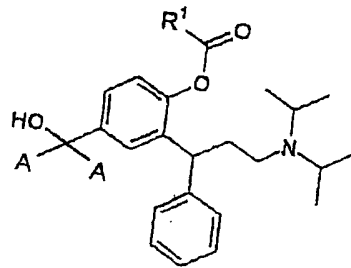
kde R^{10} a R^{11} jsou substituenty shora definované, je působení kyselin nebo bází na volné benzylové alkoholy, jako:



a

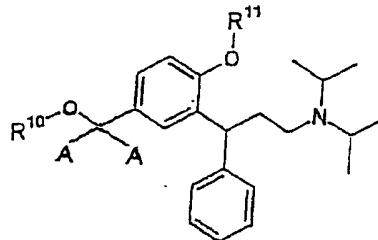


a

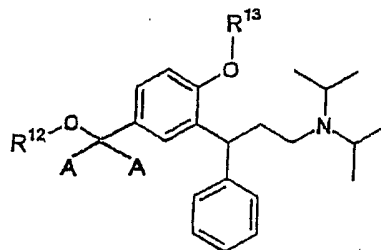


[II]

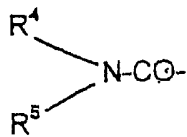
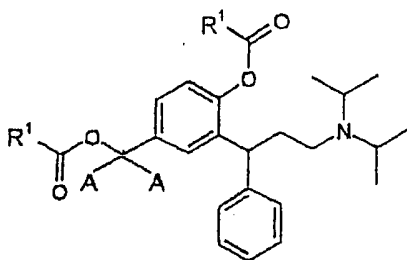
nebo



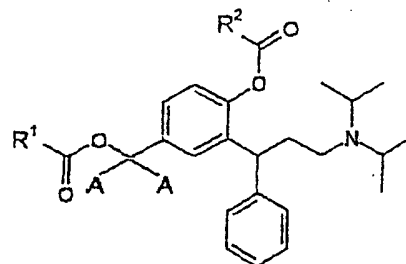
[VI]

kde R¹⁰ je vodík a R¹¹ je definován shora, nebo

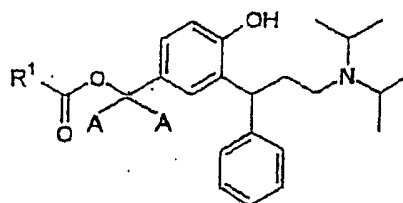
[VII]

kde R¹² je vodík a R¹³ představuje C₁-C₆ alkoxykarbonylová skupina nebokde R⁴ a R⁵ jsou shora definované,
nebo benzylové acyláty, jako

[III]



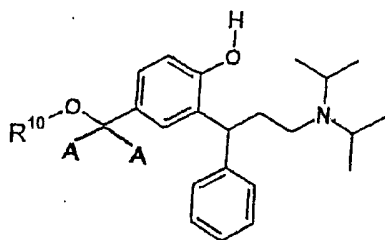
[IV]



[V]

kde R^1 a R^2 jsou shora definované, v přítomnosti vhodných hydroxylových sloučenin.

Konečně se ethery dle vzorce VI mohou připravovat reakcí sloučeniny vzorce :

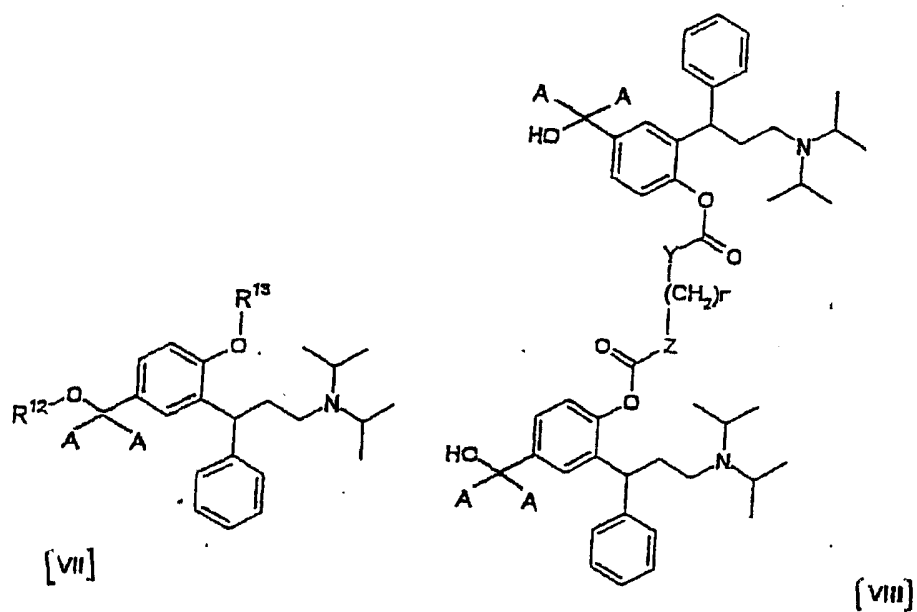


kde R^{10} je shora definovaný, s alkylačními činidly, jako jsou alkylhalogenidy, alkylsulfáty a alkyltriflaty (trifluoromethylsulfonáty), s počtem uhlíkových atomů v alkylové skupině 1 až 6.

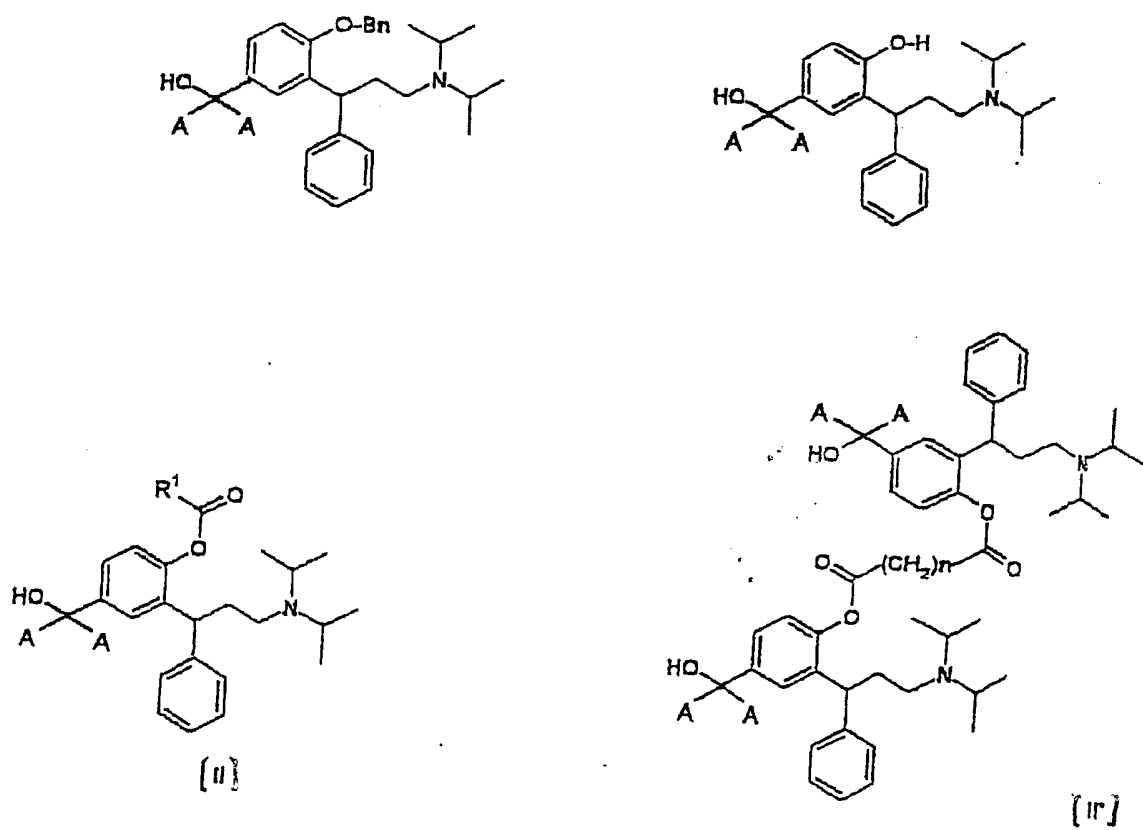
Souhrnně řečeno, místně selektivní modifikace benzylové hydroxyskupiny se dosáhne působením kyseliny nebo báze na benzylové acyláty v přítomnosti hydroxysloučenin (tj. alkoholů), nebo katalytickou tvorbou etheru, jak je popsáno v literatuře pro ostatní benzylové substráty (J. M. Saa, A. Llobera, A. Garcia-Raso, A. Costa, P. M. Deya, J. Org. Chem. 53, 4263-4273 [1988]). Volné benzylové alkoholy, jako je meziprodukt A nebo B, nebo sloučeniny dle vzorců II nebo VI (kde R^{10} je vodík), nebo dle vzorce VII (kde R^{12} je vodík), benzylové acyláty vzorců III, IV, V mohou také sloužit jako výchozí materiály pro přípravu benzylových esterů (B. Loubinoux, J. Miazimbakana, P. Gerardin, Tetrahedron Lett. 30, 1939-1942 [1989]).

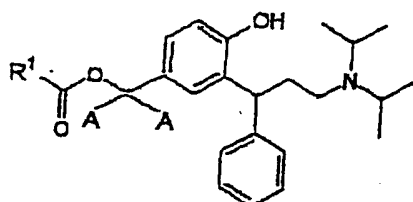
Stejně snadno se dají transformovat i fenolické hydroxyskupiny na fenylethery (R^{11} =alkyl) za použití alkylačních činidel, jako jsou alkylhalogenidy, alkylsulfáty, alkyltriflaty nebo využitím podmínek Mitsunobuovy reakce (Synthesis 1981, 1-28). Podobně se získají fenolické a alkoholické monosilyl-ethery místně selektivní silylací nebo desilylací bis-silyl-etherů meziproduktu B, jak bylo popsáno pro jiné sloučeniny v literatuře (J. Paladino, C. Guyard, C. Thurieau, J. - L. Fauchere, Helv. Chim. Acta 76, 2465-2472 [1993] ; Y. Kawazoe, M. Nomura, Y. Kondo, K. Kohda, Tetrahedron Lett. 26, 4307-4310 [1987]).

Uhličitany a karbamáty obecného vzorce VII a VIII :

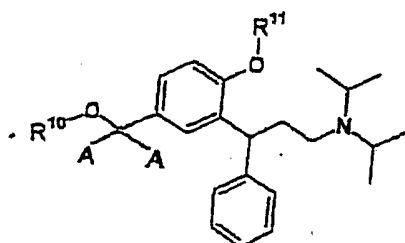


jak jsou shora definovány, se mohou připravovat reakcí následujících sloučenin :





[V]



[VI]

kde R^1 je shora definovaný, n je 0 až 12, Bn je benzyl, a jeden z R^{10} nebo R^{11} je vodík a druhý, jak je shora definovaný, s aktivovanými karbonylovými sloučeninami, nebo s prekurzorem karbonylových činidel, jako jsou halomravenčany, keteny, aktivované estery, smíšené anhydridy organických nebo anorganických kyselin, isokyanáty a isothiokyanáty.

Kopulační reakce se mohou provádět v inertních rozpouštědlech po dobu několika hodin při teplotách od $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ až do teploty refluxu rozpouštědla nebo reagentie, použitých k přípravě sloučenin obecného vzorce VII, kde R^{12} představuje vodík, alkyl, alifatický nebo aromatický acyl, nebo karbamoyl a R^{13} znamená skupinu $-\text{C}(=\text{O})-\text{Y}-\text{R}^3$, kde Y a R^3 představují O, S, NH a alkyl nebo aryl, resp. Polyfunkční reakční složky dávají odpovídající deriváty. Například, diisokyanáty nebo dikarbonylchloridy poskytují sloučeniny vzorce VIII, kde X, Y, znamenají O, S, nebo NH a n je nula až dvanáct.

Vynález se dále týká farmaceutických prostředků, obsahujících jeden nebo více dříve zmíněných 3,3-difenylpropylaminů. Jinými slovy, sloučeniny podle tohoto vynálezu mohou být použity jako farmaceuticky aktivní látky, zvláště jako antimuskarinové prostředky.

Mohou být použity pro přípravu farmaceutických předpisů, obsahující nejméně jednu ze zmíněných látek.

Sloučeniny, podle předloženého vynálezu, ve formě volných bází nebo solí s fyziologicky přijatelnými kyselinami, mohou být převedeny do vhodných galenických forem, jako prostředky pro orální použití, pro injekce, ve formě nosních sprejů, ve shodě s přijatelnými farmaceutickými postupy. Takové farmaceutické prostředky, podle vynálezu, obsahují účinné množství látek, podle nároků 1 až 15, současně s kompatibilními, farmaceuticky přijatelnými nosnými materiály, nebo s ředidly, v oboru velmi dobře známými. Nosiči mohou být jakékoliv inertní materiály, organické nebo anorganické, vhodné pro podávání vnitřně, kůží nebo aplikací vnější, jako voda, želatina, arabská guma, laktóza, mikrokrytalická celulóza škrobu, natriumglykolát škrobu, hydrogenfosforečnan vápenatý, stearan hořečnatý, talek, koloidní oxid křemičitý. Takové prostředky mohou také obsahovat jiná farmaceuticky aktivní činidla a konvenční aditiva, jako stabilizátory, smáčedla, emulgátory, aromatizační prostředky, puify.

Prostředky podle vynálezu mohou být připraveny, např. v pevné nebo kapalné formě pro orální podávání, jako tablety, kapsle, prášky, sirupy, elixíry, ve formě sterilních roztoků, suspenzí nebo emulzí, pro vnější podávání.

Sloučeniny, podle vynálezu, se mohou používat ve formě náplastí. Mohou se podávat kůží se sníženým dopadem vedlejších účinků a se zlepšenou individuální pohodou.

Sloučeniny a prostředky se mohou používat, jak bylo shora zmíněno, při léčbě inkontinence moče a ostatních spasmogenních stavů, způsobené muskarinovým mechanismem.

Dávkování konkrétních léků bude záviset na jejich účinnosti, způsobu podávání, na věku a hmotnosti pacienta a na náročnosti podmínek léčby. Denní dávky mohou být, např. v rozsahu kolem 0,01 mg až 5 mg, a to po jednotlivých nebo vícenásobných dávkách, např. asi od 0,05 mg až 50 g v každé dávce.

Vynález bude dále ilustrován následujícími neomezuujícími příklady a farmakologickými testy.

Příklady provedení vynálezu

1. Obecné postupy

Všechny sloučeniny byly plně charakterizovány ^1H a ^{13}C NMR spektroskopií (Bruker DPX 200). Chemické posuny, zaznamenané pro ^{13}C NMR spektra (50 MHz, udávané jsou ppm hodnoty), se týkají rozpouštědel CDCl_3 (77,10 ppm), dideuteriumdichlormethan (CD_2Cl_2 , 53,8 ppm), CD_3OD (49,00 ppm) nebo hexadeuteriumdimethylsulfoxid (DMSO-d_6 , 39,70 ppm), resp. ^1H NMR data (200 MHz, ppm) se vztahují na interní tetramethylsilan).

Chromatografie na tenké vrstvě (tlc, zaznamenávané jsou R_f hodnoty) byla prováděna na destičkách 5x10 cm, opatřených vrstvou silikagelu E.Merck (60F254), skvrny byly vizualizovány zhášením nebo zvýrazněním ("spaying") fluorescence alkalickým roztokem manganistanu draselného.

Systémy rozpouštědel : 1), ethylacetát/n-hexan (30/70, obj.%); 2), toluen/aceton/methanol/kyselina octová (70/5/20/5, obj.%); 3), n-hexan/aceton/diethylamin (70/20/10, obj.%); 4), n-hexan/aceton/triethylamin (70/20/10, obj.%); 5), ethylacetát/n-hexan/2-propanol/triethylamin (60/40/20/1, obj.%); 6), ethylacetát/triethylamin (90/10, obj.%); 7), cyklohexan/aceton/kyselina octová (80/20/0,5, obj.%).

Optické rotace byly měřeny při 589,3 nm a pokojové teplotě, na polarimetru Perkin Elmer, typ 241.

Zaznamenaná teplota tání (t.t.) nebyla korigovaná a byla měřena na přístroji Mettler FP 1.

IR spektra byla získávána na spektrometru Perkin-Elmer FTIR, serie 1610, rozlišení 4 cm^{-1} .

Plynová chromatografie - hmotová spektrometrie (GC-MS) : spektra (zaznamenávané hodnoty m/z a relativní výskyt (%)) byla zapisována na trojitým hmotovém spektrometru Finnigan TSQ 700 v pozitivní (P-CI) nebo negativní (N-CI) chemické ionizaci s použitím methanu nebo čpavku jako reagujícím plynu. Hydroxyskupiny byly analyzovány jako jejich trimethylsilylether-deriváty.

Kombinace kapalinové chromatografie a hmotové spektrometrie (LC-MS) : Waters Integrety Systém, Thermabeam Mass Detector (EI, 70 eV), zaznamenávané hodnoty m/z a relativní výskyt.

2. Syntéza meziproduktů A a B

4-bromfenylester kyseliny 3-fenylakrylové

K ledem chlazenému roztoku 4-bromfenolu (69,2 g) a chloridu kyseliny skořicové (66,8 g) v dichlormethanu (150 ml), byl přidán triethylamin (40,6 g). Po 18 hodinách míchání za pokojové teploty, byla směs promyta vodou (250 ml), 1 M vodným HCl, a sušena nad bezvodým síranem sodným. Odpařením ve vakuu se získal pevný 4-bromfenylester kyseliny 3-fenylakrylové (121,0 g, 99,8 % výtěžek), t.t. 113,3 °C, tlc: (1) 0,83.

NMR (CDCl₃) : 116,85, 118,87, 123,49, 128,38, 129,06, 130,90, 132,49, 134,02, 147,07, 149,84, 165,06.

(±) - 6-brom-4-fenylchroman-2- on

Část esteru (60,0 g) byla rozpuštěna ve směsi kyseliny octové (60 ml) a koncentrované kyseliny sírové (18 ml) a 2 h zahřívána pod zpětným chladičem. Po ochlazení byla reakční směs vlita do ledové vody a produkt izolován extrakcí ethylacetátem. Po odpaření rozpouštědla a rekrystalizací zbytku z vroucího ethanolu (150 ml), bylo získáno 26,3 g (výtěžek 43,8 %) čistého krystalického (±) - 6-brom-4-fenylchroman-2- on, t.t. 117,8 °C

Tlc: (1) 0,67. NMR (CDCl₃) : 36,56, 40,51, 117,29, 118,87, 127,47, 127,89, 128,33, 129,32, 131,07, 131,79, 139,42, 150,76, 166,84.

(±) Methylester kyseliny - 3-(2-benzyloxy-5-bromfenyl)-3-fenylpropionové

Suspenze, obsahující (±) - 6-brom-4-fenylchroman-2- on (46,7 g), jodid sodný (20,5 g) a benzylchlorid (40,6 g) v methanolu (350 ml) a acetonu (350 ml), byla vařena 3 h pod zpětným chladičem. Po odpaření rozpouštědla byl zbytek extrahován diethyletherem (2x 300 ml) a extrakt promyt vodou (2x 200 ml) a vodným uhličitánem sodným. Sušení (Na₂SO₄) a odpaření na rotačním odpařováku poskytlo 121,8 g (102,1 % hrubý výtěžek) methylesteru kyseliny - 3-(2-benzyloxy-5-bromfenyl)-3-fenylpropionové, světle žlutý olej, tlc : (1) 0,77, NMR (CDCl₃) : 39,22, 40,53, 51,63, 70,16, 113,10, 113,77, 126,46, 126,92, 127,88, 128,08, 128,34, 128,45, 130,31, 130,55, 134,41, 136,44, 142,37, 154,94, 172,08.

(±) Kyselina - 3-(2-benzyloxy-5-bromfenyl)-3-fenylpropionová

K roztoku (±) methylesteru kyseliny - 3-(2-benzyloxy-5-bromfenyl)-3-fenylpropionové (0,391 g, 0,92 mmol) v ethanolu (5 ml) byl při 50 °C přidáván přebytek vodného roztoku

hydroxidu sodného, dokud se mléčná emulze nevyjasnila. Reakční směs se pak okyselila (pH 3), odpařila a extrahovala dichlormethanem. Organický extrakt se odpařil a zbylý olej se znovu rozpustil v minimálním množství vroucího ethanolu. Sraženina, vytvořená po 18 h při 4 °C, odfiltrována a sušená ve vakuu, poskytla 0,27 g (71,4 %) produktu, ($\pm$) kyselinu - 3-(2-benzyloxy-5-bromfenyl)-3-fenylpropionovou, ve formě bezbarvých krystalů, t.t. 124,9 °C; tlc: (1) 0,15 (výchozí materiál methylester 0,75); NMR (CDCl_3): 39,15, 40,26, 70,25, 113,21, 113,90, 126,62, 127,27, 127,98, 128,17, 128,47, 128,54, 130,46, 130,68, 134,34, 136,45, 142,16, 154,95, 177,65. LC-MS: 412/410 (14/11 %, M^+), 394/392 (15/13 %), 321/319 (17/22 %), 304/302 (17/21 %), 259 (24 %), 194 (22 %), 178 (21 %), 167 (65 %), 152 (49 %), 92 (100 %). IR (KBr): 3434, 3030, 1708, 1485, 1452, 1403, 1289, 1243, 1126, 1018, 804, 735, 698, 649.

Výpočet pro $\text{C}_{22}\text{H}_{19}\text{BrO}_3$ (mol. hmotn. 411,30) : C 64,25 %, H 4,66 %, Br 19,43 %, O 11,67 %; nalezeno: C 63,72 %, H 4,70 %, Br 19,75 %, O 11,80 %.

Alternativně byla hrubá reakční směs ze shora popsané syntézy methylesteru kyseliny ($\pm$)-3-(2-benzyloxy-5-bromfenyl)-3-fenylpropionové odpařena, znovu rozpuštěna ve vroucím ethanolu a smíchána s přebytkem vodného roztoku hydroxidu draselného. Po okyselení na pH 3 (konc. kyselina chlorovodíková) a ochlazením na 4 °C se vytvořila sraženina, která byla po 18 h odfiltrována, promyta opakovaně vodou a sušena. Byl tak připraven methylester kyseliny ($\pm$) - 3-(2-benzyloxy-5-bromfenyl)-3-fenylpropionové s výtěžkem 82 %.

a) Identifikace kyseliny - 3-(2-benzyloxy-5-bromfenyl)-3-fenylpropionové

R-(-)- kyselina - 3-(2-benzyloxy-5-bromfenyl)-3-fenylpropionová

Byly spojeny horké roztoky kyseliny ($\pm$) - 3-(2-benzyloxy-5-bromfenyl)-3-fenylpropionové (815,6 g, 1,85 mol) a 1S, 2R-(+)-efedrinhemihydrátu (232,1 g, 1,85 mol) v 2000 ml a 700 ml, resp., absolutního ethanolu a pak ochlazeny na 0 °C. Vytvořená sraženina byla shromážděna, promyta chladným ethanolom a sušena ve vakuu, poskytla 553,2 g efedrinové soli uvedené sloučeniny (t.t. 153 °C, e.e. 65 %, jako bylo stanoveno pomocí NMR a HPLC). Sůl byla dvakrát rekrystalizována z vroucího ethanolu a poskytla 1S, 2R-(+)-efedrinovou sůl kyseliny R-(-)- 3-(2-benzyloxy-5-bromfenyl)-3-fenylpropionové v 75 % výtěžku, jako bezbarvé krystaly, t.t. 158,6 °C, e.e. 97,6 % (HPLC). NMR (CDCl_3): 9,53, 30,90, 41,54, 42,83, 61,45, 70,15, 70,42, 113,05, 113,68, 125,89, 126,03, 127,33,

127,85, 128,19, 128,28, 128,45, 129,86, 130,70, 135,91, 136,65, 140,40, 144,09, 155,,20, 178,94.

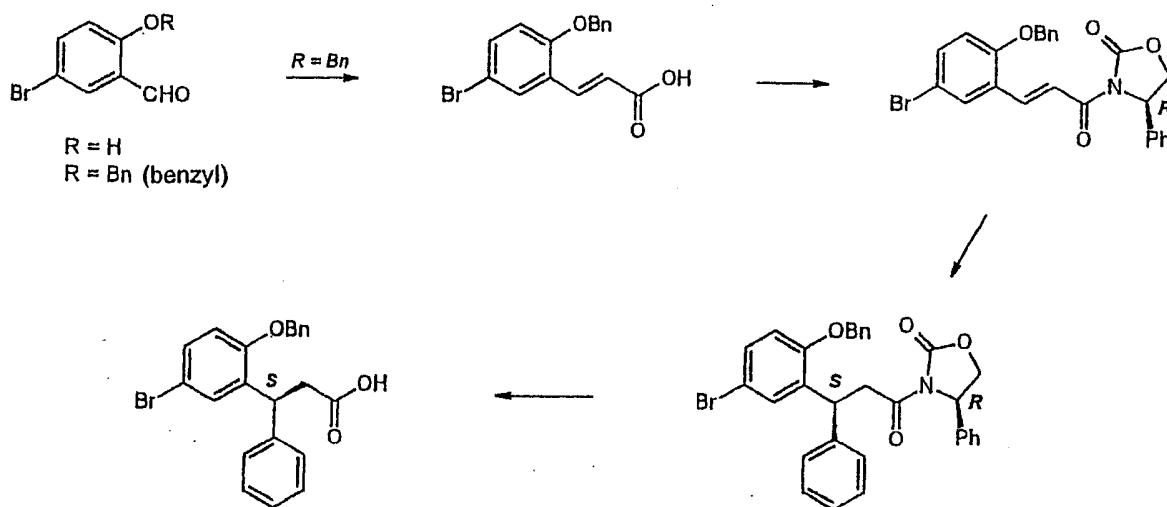
1,2 g (2,0 mmol) efedrinové soli bylo rozpuštěno ve směsi acetonu (5 ml) a ethanolu (10 ml). Po smíchání s vodou (0,4 ml) a konc. (37 %) vodnou kyselinou chlorovodíkovou (0,34 ml), roztok byl odpařen ve vakuu a zbytek znovu rozpuštěn v 1M vodné kyselině chlorovodíkové (2 ml) a dichlormethanu (10 ml). Organická fáze byla oddělena, promyta dvakrát vodou (2 ml), odpařena do sucha a poskytla kyselinu R- (-) - 3-(2-benzyloxy-5-bromfenyl)-3-fenylpropionovou jako bezbarvý olej, který pomalu ztuhl (0,4 g, 98 % výtěžek), t.t. 105,6 °C (ze směsi ethylacetát/n-heptan); tlc: (7) 0,21; $[\alpha]_D^{20} = -21,1$ (c = 1,0, ethanol), e.e. 99,9 % (HPLC). NMR: identické s racemickou kyselinou.

Kyselina S - (+) - 3 - (2-Benzyl-5-bromfenyl) - 3 - fenylpropionová

Kombinovaný matečný louh ze shora uvedené identifikace a rekrystalizací, byl smíchán za míchání a chlazení (18 °C) s přebytkem konc. kyseliny chlorovodíkové. Sraženina (efedrinhydrochlorid) byla odfiltrována a filtrát odpařen do sucha. Zbytek byl znovu rozpuštěn v dichlormethanu (1,5 litru) a pak promyt několikrát 1 M kyselinou chlorovodíkovou a nakonec vodou. Po vysušení (Na_2SO_4), filtraci a odpaření bylo získáno 479 g surové kyseliny S - (+) - 3 - (2-benzoyl-5-bromfenyl) - 3 - fenylpropionové jako žlutý viskózní olej. Čistá enantiomérní kyselina S-(+) byla převedena na 1R, 2S-(-) efedrinovou sůl, jak popsáno shora u R-(-) kyseliny. Dvě rekrystalizace z vroucího ethanolu poskytly bezbarvé krystaly 1R, 2S-(-) efedrinové soli kyseliny S - (+) - 3 - (2-benzoyl-5-bromfenyl) - 3 - fenylpropionové v 83 % výtěžku, t.t. 158,7 °C, e.e. 97,8 % (HPLC). NMR (CDCl_3): 9,47, 30,85, 41,54, 42,92, 61,48, 70,13, 70,30, 113,04, 113,66, 125,89, 126,01, 127,32, 127,84, 128,18, 128,44, 129,83, 130,68, 135,94, 136,63, 140,44, 144,13, 155,19, 178,94.

Kyselina S - (+) - 3 - (2-Benzyl-5-bromfenyl) - 3 - fenylpropionová byla získána v kvantitativním výtěžku z této efedrinové soli způsobem popsaným shora pro R-(-) kyselinu, tlc:(7) 0,20, e.e. (NMR) > 99 %, p.m. 105,5 °C; $[\alpha]_D^{20} = +22,6$ (c = 1,0, ethanol); NMR: identické s racemickou kyselinou.

b) Enantioselektivní syntéza kyseliny R-(-) - a S-(+) - 3 - (2-benzyl-5-bromfenyl) - 3 - fenylpropionové



2-Benzyl-5-bromobenzaldehyd

K roztoku 0,1 molu 5-brom-2-benzaldehydu v THF (150 ml) bylo přidáno 0,1 molu K_2CO_3 a 0,11 molu benzylbromidu. Směs byla vařena pod zpětným chladičem 2 h a pak přidána voda (500 ml). Po přidání ethylacetátu (400 ml) a míchání byla organická vrstva promyta vodou, sušena (síran sodný) a odpařena do sucha. Výsledná světle žlutá pevná látka čistého (tlc) 2-benzyl-5-bromobenzaldehydu byla použita do dalšího stupně.

Kyselina 3-(2-benzyl-5-bromobenzaldehyd)-akrylová

Směs 2-benzyl-5-bromobenzaldehydu (0,10 mol), kyseliny malonové (15,0 g), piperidinu (2,0 ml) ve 150 ml pyridinu, byla nejprve zahřívána 90 min. na 90 °C a následně 0,5 h vařena pod zpětným chladičem. Po ochlazení na pokojovou teplotu, byla reakční směs vlita na směs ledu a (1 kg) a konc. kyseliny chlorovodíkové (250 ml). Sraženina, vyloučená po 2 h míchání, byla odsáta a rekrystalizována z minima vroucího methanolu.

3-[3-(2-Benzyl-5-bromfenyl)-akryoyl] - (4R) - 4 - fenylloxazolidin-2-on

Pivaloylchlorid (7 g) byl přidáván po kapkách při -30 °C k míchanému roztoku kyseliny 3-(2-benzyl-5-bromfenyl)-akrylové (50,0 mmol) a triethylaminu (15,0 ml) ve 200 ml tetrahydrofuranu. Po další hodině byla teplota snížena na -50 °C a byl přidán současně

(R)-2-fenyloxazolidin-2-on (9,0 g) a lithiumchlorid (2,5 g). Chladicí lázeň byla pak odstraněna a míchání pokračovalo ještě 18 h. Pak byla reakční směs zředěna vodou a extrakcí ethylacetátem byl izolován 3-[3-(2-benzyloxy-5-bromfenyl)-akryoyl] - (4R) - 4 - fenyloxazolidin-2-on.

3-[3-(2-Benzyloxy-5-bromfenyl)- (3S) - 3- fenylpropionyl] - (4R)-4 - fenyloxazolidin-2-on K předchlazené směsi (-30 °C) chloridu měďného (21,0 g) a dimethylsulfidu (45 ml) v suchém tetrahydrofuranu (150 ml) byl po kapkách přidáván etherový roztok fenylmagnesiumbromidu (0,3 mol). Směs byla míchána 20 min. při stejné teplotě a pak ochlazená na -40 °C. K této směsi byl přidáván během 10 min. roztok 3-[3-(2-benzyloxy-5-bromfenyl)-akryoyl] - (4R) - 4 - fenyloxazolidin-2-on (50,0 mmol) v suchém tetrahydrofuranu (150 ml). Chladicí lázeň byla odstraněna a míchání pokračovalo ještě 18 h. Reakční směs byla pak utlumena zpola nasyceným vodným roztokem chloridu amonného a produkt byl izolován extrakcí ethylacetátem.

Kyselina S-(+) - 3-(2-benzyloxy-5-bromfenyl)-3-fenyl propionová

Roztok shora popsáno 3-[3-(2-benzyloxy-5-bromfenyl)- (3S) - 3- fenylpropionyl] - (4R)-4 - fenyloxazolidin-2-on v tetrahydrofuranu (300 ml) a vodě (100 ml) byl zchlazen na 0 °C a pak smíchán s 30 % vodným peroxidem vodíku (20 ml) a následně přidán pevný hydroxid lithný (4,3 g). Po 2 h byla přidána voda chirální pomocný prostředek byl odstraněn extrakcí ethylacetátem. Vodná fáze byla okyselena kyselinou chlorovodíkovou (10 %) a surová kyselina S-(+) - 3-(2-benzyloxy-5-bromfenyl)-3-fenylpropionová byla extrahována terc. butylmethyletherem.

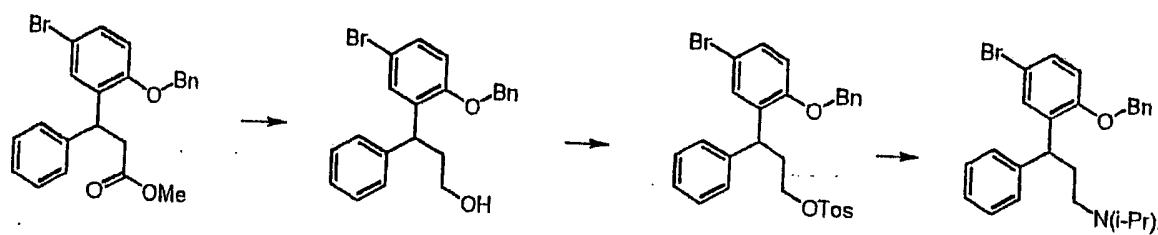
HPLC analýza (Chiralpak AD, mobilní fáze hexan/2-propanol/trifluorooctová kyselina [(92:8:0,1, obj./obj. %); průtok 1,0 ml/min., detekce 285 nm] ukázala na enantiomerní poměr 93:7 (retenční čas 14,8 min. a 11,5 min., resp.), e.e. 86 % enantiomeru S-(+) se může zlepšit na >98,5 % rekrystalizací diastereomerních solí, užitím "nitromix" (Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 1998, Vol. 37, p. 2349) nebo (1R,2S) - (-) - efedrinhemihydrát, jak bylo popsáno shora. Kyselina S-(+) - 3-(2-benzyloxy-5-bromfenyl)-3-fenyl propionová byla izolována po okyselení vodnými roztoky diastereomerními solemi. Tvoří bezbarvé krystaly, které poskytují optickou rotaci $[\alpha]_D^{22} = +21,6$ (c = 0,5, MeOH).

Kyselina R(-) - 3-(2-benzyloxy-5-bromfenyl)-3-fenyl propionová

Adice konjugovaného organoměďného fenylmagneziumbromidu na 3-[3-(2-benzyloxy-5-bromfenyl)-akryoyl] - (4S) - 4 - fenoyloxazolidin-2-on je popsán shora pro S-(+) enantiomer poskytuje krystalickou kyselinu R(-) - 3-(2-benzyloxy-5-bromfenyl)-3-fenyl propionovou v e.e. 99,6 % po dvou rekrystalizacích, $[\alpha]_D^{22} = -21,7$ ($c = 0,5$, MeOH).

c) Syntéza R- a S- enantiomerů meziproduktu B

i) Cesta přes fenylpropanol



(±) - 3-(2-benzyloxy-5-bromfenyl)-3-fenylpropan-1-ol

Roztok (±) methyl propionátu (121,0 g) ve 350 ml suchého tetrahydrofuranu byl pomalu přidáván pod dusíkem k suspenzi lithiualuminiumhydridu (7,9 g) v tetrahydrofuranu (350 ml). Po 18 h míchání byla po kapkách přidávána zřed. HCl a produkt byl následně izolován opakovanou extrakcí diethyletherem. Spojené extrakty byly postupně promývány kyselinou chlorovodíkovou, roztokem hydroxidu sodného, destilovanou vodou a pak sušen (Na_2SO_4), byl tak získán světle žlutý olej (108,8 g, výtěžek 96,3 %), po odpaření postupně krystalizoval, t.t. 73,8 °C, tlc: (1) 0,47, (±) - 3-(2-benzyloxy-5-bromfenyl)-3-fenylpropan-1-ol. NMR (CDCl_3): 37,52, 39,52, 60,84, 70,54, 113,54, 113,83, 126,29, 127,30, 127,51, 129,99, 128,24, 128,38, 129,99, 130,88, 135,69, 136,40, 143,53, 155,12.

Stejný produkt se obdržel po redukci kyseliny (±) - 3-(2-benzyloxy-5-bromfenyl)-3-fenyl propionové lithiualuminiumhydridem v tetrahydrofuranu (30 min., 25 °C), 31 %.

(±) - 3-(2-benzyloxy-5-bromfenyl)-3-fenylpropylester kyseliny toluen-4-sulfonové

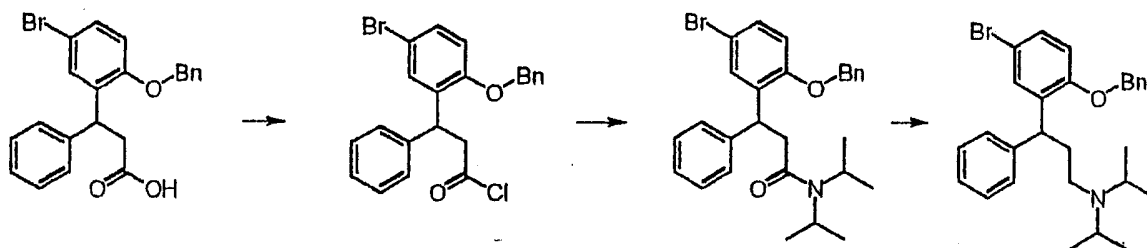
Chladný (5 °C) roztok (±) - 3-(2-benzyloxy-5-bromfenyl)-3-fenylpropan-1-ol (108,0 g) v dichlormethanu (300 ml) byl smíchán s pyridinem (79,4 ml) a pak s p-toluensulfonylchloridem (60,6 g) v dichlormethanu (200 ml). Po 18 h za pokojové teploty bylo

rozpouštědlo odsáto za vakua a zbytek extrahován diethyletherem. Extrakt byl promyt kyselinou chlorovodíkovou, vodou a sušen nad bezvodým síranem sodným a poskytl ($\pm$) - 3-(2-benzyloxy-5-bromfenyl)-3-fenylpropylester kyseliny toluen-4-sulfonové jako světle žlutý olej po koncentraci za sníženého tlaku (140,3 g, výtěžek 93,6 %), tlc: (1) 0,66. NMR (CDCl_3): 21,67, 33,67, 39,69, 68,58, 70,28, 113,21, 113,76, 126,47, 127,84, 128,10, 128,25, 128,41, 128,51, 129,81, 130,26, 130,42, 132,91, 134,39, 136,41, 142,16, 155,07.

($\pm$) - [3-(2-benzyloxy-5-bromfenyl)-3-fenylpropyl] - diisopropylamin

Roztok ($\pm$) - toluensulfonátu (($\pm$) - 3-(2-benzyloxy-5-bromfenyl)-3-fenylpropylesteru kyseliny toluen-4-sulfonové, 139,3 g) v acetonitrilu (230 ml) a N,N-diisopropylaminu (256 g) byl vařen 97 h pod zpětným chladičem. Reakční směs pak byla odpařena do sucha a zbytek byl rozdělen mezi diethylether (500 ml) a vodný hydroxid sodný (2 M, 240 ml). Organická fáze byla dvakrát promyta vodou (250 ml) a pak extrahována 1 M kyselinou sírovou. pH vodné fáze bylo nastaveno na 12-13 a reextrahováno etherem (500 ml). Organická fáze byla promyta vodou, sušena (Na_2SO_4) a odpařena, poskytla ($\pm$) - [3-(2-benzyloxy-5-bromfenyl)-3-fenylpropyl] - diisopropylamin jako hnědý viskózní sirup (94,5 g, výtěžek 77,9 %), tlc: (2) 0,49. NMR (CDCl_3): 20,65, 20,70, 36,70, 41,58, 43,78, 48,77, 70,24, 113,52, 126,02, 127,96, 128,20, 128,36, 129,82, 130,69, 136,34, 136,76, 144,20, 155,15.

ii) Cesta přes fenylpropionamid



S-(+) - 3 - (2-Benzyloxy-5-bromfenyl)-3-fenylpropionylchlorid

Thionylchlorid (4,5 g, 2,8 ml, 37,8 mmol) a několik kapek dimethylformamidu bylo přidáno k roztoku kyseliny S-(+) - 3-(2-benzyloxy-5-bromfenyl)-3-fenylpropionové (10,3 g, 25 mmol) v ethylacetátu (60 ml). Směs byla refluxována dokud kontrola tlc

neukázala úplnou spotřebu výchozího materiálu (2 h). Odpaření ve vakuu poskytlo chlorid kyseliny jako světle žlutou kapalinu v téměř kvantitativním výtěžku (10,7 g). Konverze na methylester ukázala jednu skvrnu v tlc (Rf 0,54, rozpouštědlový systém 7)).

S-(+)-N,N-Diisopropyl-3-(2-benzyloxy-5-bromfenyl)-3-fenylpropionamid

Roztok S-(+) -3 - (2-Benzyloxy-5-bromfenyl)-3-fenylpropionylchloridu (9,6 g, 22,3 mmol) v ethylacetátu (40 ml) byl po kapkách přidáván k míchanému a chlazenému (3 °C) roztoku diisopropylaminu (6,4 g, 49,0 mmol) v 60 ml ethylacetátu. Reakční směs byla míchána 18 h za pokojové teploty a potom promyta vodou, zředěnou kyselinou chlorovodíkovou (1 M) a zpola nasyceným solným roztokem. Organická fáze byla sušena (síran sodný) a odpařena do sucha. Bezbarvý olejový zbytek (10,7 g, výtěžek 97 %) produktu S-(+)-N,N-diisopropyl-3-(2-benzyloxy-5-bromfenyl)-3-fenylpropionamidu vytvořil na tlc jedinou skvrnu: (Rf 0,70 4)). NMR (CDCl₃): 18,42, 20,46, 20,63, 20,98, 39,51, 41,44, 45,76, 48,63, 70,00, 112,84, 113,64, 126,10, 126,45, 127,34, 127,78, 128,20, 128,36, 129,93, 130,59, 135,18, 136,52, 143,52, 155,17, 169,61.

(±) - N,N-Diisopropyl-3-(2-benzyloxy-5-bromfenyl)-3-fenylpropionamid

Amid byl připraven z diisopropylaminu a racemického chloridu kyseliny, jak bylo popsáno shora pro S-(+) enantiomer. Viskózní bezbarvý olej byl rozpuštěn v ethanolu a uložen při -30 °C. Z tohoto roztoku byly získány bezbarvé krystaly, t.t. 101,8 °C.

(±) - [3-(2-benzyloxy-5-bromfenyl)-3-fenylpropyl] - diisopropylamin

K míchanému roztoku (±)-N,N-Diisopropyl-3-(2-benzyloxy-5-bromfenyl)-3-fenylpropionamidu (11,8 g) v 40 ml suchého tetrahydrofuranu bylo přidáno 1 M lithiualuminiumhydridu/tetrahydrofuran (36 ml). Reakční směs byla refluxována 4 h a pak reakce utlumena po kapkách přidávanou vodou. Po odstranění sraženiny bylo rozpouštědlo odpařeno a olejový zbytek rozpuštěn ve zředěné kyselině sírové. Vodná fáze byla několikrát promyta diethyletherem, pH upraveno na 10-12 (zřed. NaOH) a extrahována diethyletherem. Extrakt byl sušen (síran sodný), filtrován a odpařen do sucha ve vakuu a poskytl 8,1 g (76,7 %) žádané látky, jako viskózní bezbarvý olej, tlc: (4) 0,86. NMR spektrum odpovídá produktu, získaného z prekursoru tosylatu (viz výše).

S- (+) - [3-(2-benzyloxy-5-bromfenyl)-3-fenylpropyl] - diisopropylamin

Opakování reakční sekvence s použitím kyseliny S- (+) - 3-(2-benzyloxy-5-bromfenyl)-3-fenylpropionové jako výchozího materiálu, poskytujícího S- (+) - [3-(2-benzyloxy-5-bromfenyl)-3-fenylpropyl] - diisopropylamin jako viskózní bezbarvý olej, $[\alpha]_D^{22} = +18,5$ ($c = 10,0$, ethanol), e.e. reprezentativní várky 99,4 %.

R- (-) - [3-(2-benzyloxy-5-bromfenyl)-3-fenylpropyl] - diisopropylamin

Opakování reakční sekvence s použitím kyseliny R- (-) - 3-(2-benzyloxy-5-bromfenyl)-3-fenylpropionové jako výchozího materiálu, poskytujícího R- (-) - [3-(2-benzyloxy-5-bromfenyl)-3-fenylpropyl] - diisopropylamin jako viskózní bezbarvý olej, $[\alpha]_D^{22} = +17,3$ ($c = 10,0$, ethanol), e.e. reprezentativní várky 98,3 %.

Optická čistota byla stanovena chirální HPLC s použitím kolon Chiralpak OD.

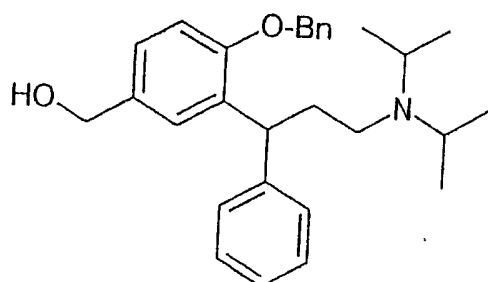
(±) -Hydrochlorid kyseliny-4-benzyloxy-3-(3-diisopropylamino-1-fenylpropyl)-benzo-ové
Roztok Grignardova činidla v etheru, připravený z výše uvedeného (±) - aminu (22,8 g), ethylbromidu (17,4 g) a hořčíku (6,1 g) pod dusíkem, byl zředěn suchým tetrahydrofuranem (200 ml) a pak ochlazen na $-60\text{ }^{\circ}\text{C}$. Byl přidán práškový pevný oxid uhličitý (ca.50 g) v malých dávkách a zelená reakční směs byla zahřátá na pokojovou teplotu. Po přidání vodného roztoku amoniumchloridu (200 ml, 10 %) a upravení vodné fáze na pH 0,95, byla filtrací získána bílá pevná látka (±)-hydrochlorid kyseliny-4-benzyloxy-3-(3-diisopropylamino-1-fenylpropyl)-benzoové (14,7 g, výtěžek 64,3 %), t.t. $140\text{ }^{\circ}\text{C}$ (za rozkladu), tlc: (2) 0,33. NMR (CD_3OD): 17,07, 18,77, 33,55, 43,27, 56,50, 71,50, 112,89, 124,10, 127,94, 129,07, 129,25, 129,34, 129,59, 129,66, 130,18, 131,60, 132,78, 137,60, 143,30, 161,11, 169,70.

(±) -[4-Benzyloxy-3-(3-diisopropylamino-1-fenylpropyl)-fenyl]-methanol

Meziprodukt A ($n = 1$)

(±) - hydrochlorid byl konvertován na jeho methylester (MeOH, nepatrně kyseliny sírové, 6 h reflux) a získána volná olejová báze (28 g; tlc (2) : R_f 0,46) byla rozpuštěna v suchém diethyletheru (230 ml). Tento roztok byl pomalu (2h) vkapáván pod dusíkem do suspenze lithiualuminiumhydridu (1,8 g) v etheru (140 ml). Směs byla míchána 18 h a pak reakce utlumena přidavkem vody (4,7 ml). Organická fáze byla sušena nad bezvodým síranem sodným, filtrována a odpařena do sucha a poskytla tak (±) -[4-benzyloxy-3-(3-diisopropylamino-1-fenylpropyl)-fenyl]-methanol (26 g, výtěžek 98,9 %), jako olej, který

postupně zkrystalizoval, t.t. 86,4 °C, Tlc: 2) 0,32. NMR (CDCl₃): 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.



Meziprodukt A

(±) -[4-Benzyloxy-3-(3-diisopropylamino-1-fenylpropyl)-fenyl]- [C²H] methanol

Meziprodukt d₂-A (n = 2)

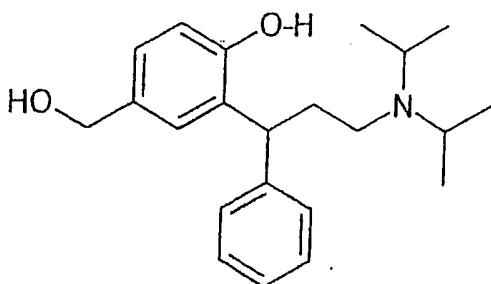
Opakování výše popsané redukce methylesteru kyseliny-4-benzyloxy-3-(3-diisopropylamino-1-fenylpropyl)-benzoové užitím lithiualuminiumdeuteridu, poskytlo (±) -[4-benzyloxy-3-(3-diisopropylamino-1-fenylpropyl)-fenyl]- [C²H] methanol, bezbarvou amorfní pevnou látku ve výtěžku 77 %; tlc: (1) 0,33. NMR (CDCl₃): 20,46, 20,55, 36,77, 41,62, 44,09, 48,77, multiplet se středem u 64,96, 70,05, 111,76, 125,72, 127,34, 128,08, 128,32, 128,38, 133,15, 133,99, 137,17, 144,80, 155,52.

(±) - 2- (3-diisopropylamino -1- fenylpropyl) - 4-hydroxymethylfenol

Meziprodukt B (n = 1)

Roztok meziproduktu A (9,1 g) v methanolu (100 ml) byl hydrogenován nad Raneyovým niklem (4,5 g) za laboratorních podmínek. Po 5 h ukázala tenkovrstvá chromatografie úplnou hydrogenolýzu. Katalyzátor byl odfiltrován a roztok odpařen do sucha. Byl získán olej (6,95 g, výtěžek 96,5 %), který postupně ztuhl, (±) - 2 - (3-diisopropylamino - 1- fenylpropyl)- 4 -hydroxymethylfenol, t.t. 50 °C, tlc: (2) 0,15. NMR (CDCl₃): 19,42, 19,83, 33,22, 39,62, 42,27, 48,27, 65,19, 118,32, 126,23, 126,55, 127,47, 128,33, 132,50, 144,47, 155,38.

Hydrochlorid : bezbarvé krystaly, t.t. 187 až 190 °C (za rozkladu).



Meziprodukt B

S - (-) - 2 - (3-diisopropylamino -1- fenylpropyl) - 4-hydroxymethylfenol

Hydrogenolýza S - (-) - [4-benzyloxy-3-(3-diisopropylamino-1-fenylpropyl)-fenyl] - methanol (připravený z kyseliny S-(+) - 3-(2-benzyloxy-5-bromfenyl)-3-fenyl propionové, jak bylo popsáno v racemické serii), poskytla titulní sloučeninu v 85 % výtěžku, jako bezbarvou pevnou látku; t.t. ≤ 50 °C, $[\alpha]_D^{22} = -19,8$ (c = 1,0, ethanol); NMR (DMSO- d_6): 16,58, 18,17, 31,62, 41,37, 45,90, 54,02, 63,07, 115,18, 126,05, 126,37, 128,03, 128,45, 129,04, 133,12, 143,88, 153,77.

R - (+) - 2 - (3-diisopropylamino -1- fenylpropyl) - 4-hydroxymethylfenol

Hydrogenolýza R - (+) - [4-benzyloxy-3-(3-diisopropylamino-1-fenylpropyl)-fenyl] - methanol (připravený z kyseliny R-(-) - 3-(2-benzyloxy-5-bromfenyl)-3-fenylpropionové, jak bylo popsáno v racemické serii), poskytla titulní sloučeninu v 87 % výtěžku, jako bezbarvou pevnou látku; t.t. ≤ 50 °C, $[\alpha]_D^{22} = +21,3$ (c = 1,0, ethanol);

R - (-) - hydrochlorid: bezbarvá, nehygroskopická pevná látka, t.t. 179,8 °C (rozklad) NMR (DMSO- d_6): 16,59, 18,19, 31,64, 41,38, 45,92, 54,07, 63,08, 115,19, 126,07, 126,39, 128,04, 128,46, 129,05, 133,13, 143,89, 153,79.

S - (+) - mandelat: t.t. 139,7 °C, $[\alpha]_D^{21} = +38,3$ (c = 1,0, ethanol)

R - (+) - 2 - (3-diisopropylamino -1- fenylpropyl) - 4-hydroxyl- $[^2H_2]$ methylfenol

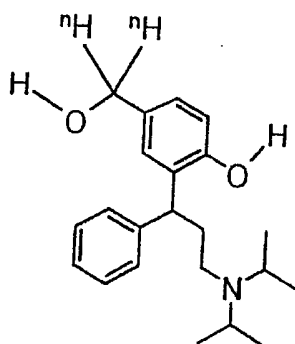
Meziprodukt d_2 -B (n = 2)

K míchané suspenzi lithiualuminiumdeuteridu (0,1 g, 2,38 mmol) v 5 ml suchého diethyl etheru, byl přidán, během 30 min. za pokojové teploty, roztok methylesteru kyseliny(±)-4-benzyloxy - 3- (3 - diisopropylamino -1- fenylpropyl) - benzoové (1,0 g, 2,17 mmol) v suchém diethyletheru (5ml). Po dalším míchání za pokojové teploty po dobu 18 h, byla reakce utlumena přidáváním 0,17 ml 2H_2O po kapkách. Vzniklá sraženina byla odfiltrována, promyta malým množstvím etheru a spojené organické fáze byly odpařeny do sucha ve vakuu a tak byl připraven

(±) -[4-benzyloxy-3-(3-diisopropylamino-1-fenylpropyl)-fenyl]- $[C^2H_2]$ methanol

jako světle žlutý, viskózní olej, který postupně zkrystalizoval, t.t. 84,1 °C; tlc: (2) 0,33 (výchozí materiál 0,46), 0,725 g, výtěžek 77,2 %. NMR ($CDCl_3$): 20,46, 20,55, 36,77, 41,62, 44,09, 48,77, multiplet soustředěný u 64,30, 70,05, 111,76, 125,72, 125,94, 126,92, 127,34, 127,71, 128,03, 128,32, 128,38, 133,15, 133,99, 137,17, 144,80, 155,52.

Roztok výše uvedeného ($\pm$) -[4-benzyloxy-3-(3-diisopropylamino-1-fenylpropyl)-fenyl]-[C²H₂] methanolu (0,129 g, 0,29 mmol) v suspenzi methanolu (5 ml) a vlhkého Raney-niklu (0,1 - 0,2 g) byl míchán za pokojové teploty pod plynným deuteriem (²H₂). Po 1 h ukázala tlc, že výchozí látka zcela vymizela. Směs byla zfiltrována, odpařena a zbytek byl znovu rozpuštěn v diethyletheru (5ml). Tento roztok byl promyt vodou (2 x 5 ml), sušen nad síranem sodným, filtrován a odpařen do sucha, poskytl tak bledě žlutý olej, 76,3 mg, v 74,6 % výtěžku, který postupně tuhl za vzniku bezbarvé pevné látky, t.t. v rozmezí 46 až 49 °C. Tlc: (4) 0,57, (výchozí materiál 0,77). NMR (CDCl₃): 19,57, 19,94, 33,33, 39,56, 42,18, 48,07, 48,43, multiplet soustředěný u 64,61, 118,47, 126,29, 126,58, 127,55, 127,94, 128,38, 132,53, 144,53, 155,37. GC-MS (P-Cl, amonium, derivát TMS): 488,43 (100 °C), 489,56 °C (70 °C), 490,56 (31 %), 491,57 (8 %).

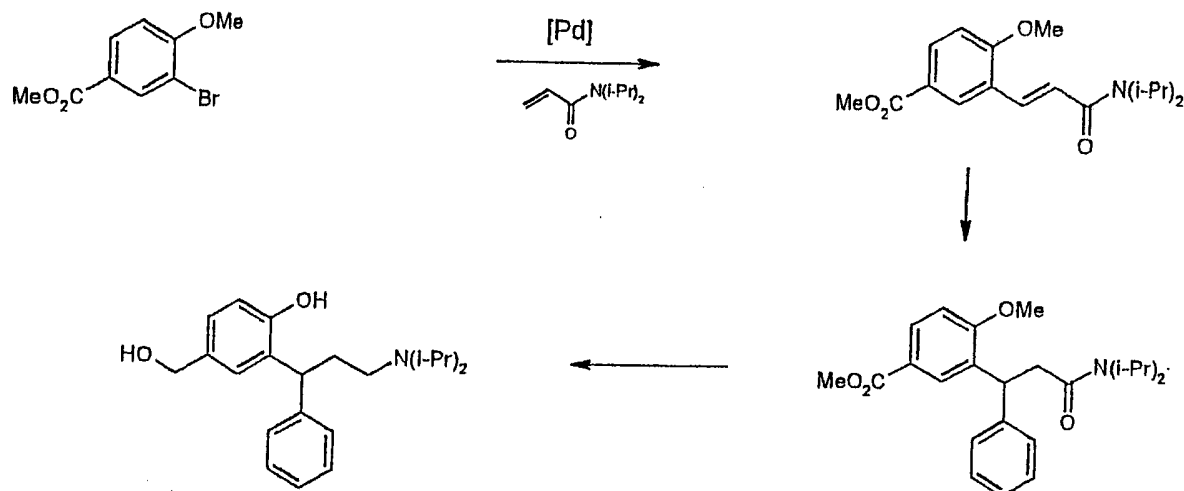
Meziprodukt d₂-B

n = 2, deuterium

R - (+) - 2 - (3-diisopropylamino -1- fenylpropyl) - 4-hydroxyl-[²H₂]methylfenol

Meziprodukt d₂-B

iii) Cesta k meziproduktu B přes Heckův měďňatan ("Heck - Cuprate")



Meziprodukt B

N,N-Diisopropylakrylamid

Roztok akryloylchloridu (42,2 g, 40,6 ml, 0,467 mol) ve 125 ml dichlormethanu byl pomalu přidáván k chlazenému (0 až 5 °C) roztoku N,N-diisopropylaminu v dichlormethanu (500 ml). Po 2 h byla sražená amonná sůl odfiltrována a filtrát promyt 1 M kyselinou chlorovodíkovou (3 x 100 ml), sušen (síran sodný) a odpařen do sucha. Byl získán N,N-diisopropylakrylamid jako světle žlutá kapalina ve 48 % výtěžku a ca. s 99 % čistotou.

NMR (CDCl₃): 20,54, 21,25, 45,66, 48,10, 125,62, 130,70, 166,17.

(E) - N,N - Diisopropyl - 3 - (2 - methoxy - 5 - methoxykarbonylfenyl) - akrylamid

(Methylester kyseliny (E) - 3 - (2-Diisopropylkarbamoylviny) - 4 - methoxybenzo-ové)

Reakce byla prováděna v atmosféře suchého a bezkyslíkového dusíku. Všechna rozpouštědla a reakční složky byly předsušeny.

Míchaná suspenze, sestávající se z N,N - dimethylglycinu (6,0 mmol), bezvodého octanu sodného (40 mmol), methyl 3-brom-4-methoxybenzoátu (20 mmol, 4,90 g), N,N diisopropylakrylamidu (24 mmol, 3,72 g), bis - (benzonitril) - chloridu palladnatého (1,5 mol %), a 20 ml N-methyl-2-pyrrolidinu, byla zahřívána na 130 °C, dokud nebyl detekován žádný výchozí materiál metodou tlc (výchozí materiál byl methyl 3-brom-4-methoxybenzoát:

R_f 0,73; N,N-diisopropylakrylamid: R_f 0,46; rozpouštědlový systém 1)). Po ochlazení na pokojovou teplotu bylo přidáno 50 ml 2N vodného roztoku kyseliny chlorovodíkové. Reakční směs byla zředěna dichloromethanem (50 ml) a vysrážené šedé kovové palladium bylo odfiltrováno. Organická fáze byla promyta pěti dávkami (každá 50 ml) 2 N kyseliny chlorovodíkové, sušena (MgSO₄) a odpařena do sucha. Zbývající bělavá pevná látka byla rekrystalizována ze směsi ethylacetát/n-hexan a poskytla 4,40 g (E) - N,N - diisopropyl - 3 - (2 - methoxy - 5 - methoxykarbonyl fenyl) - akrylamidu v 69 % výtěžku, t.t. 139 až 140 °C, tlc: (1) R_f 0,40. NMR (CD₂Cl₂): 21,22, 22,10, 46,39, 48,87, 52,59, 56,61, 111,42, 123,39, 123,78, 125,54, 130,32, 132,53, 135,07.

MS (EI, DI, 105 °C): 319 M⁺, 22), 304 (6 %), 276, (8 %), 219 (100 %), 187 (18 %), 160 (7 %).

(±) - N,N - Diisopropyl - 3 - (2 - methoxy - 5 - methoxykarbonylfenyl) - 3-fenylpropionamid

(Methylester kyseliny (±) - 3 - (2-Diisopropylkarbamoylviny) - 4 - methoxybenzo-ové)

Reakce byla prováděna v atmosféře suchého a bezkyslíkového dusíku. Všechna rozpouštědla a reakční složky byly předsušeny.

Tmavě zelený roztok lithiumdifenylmėďňatanu byl připraven adicí roztoku fenyllithia (12 ml, 24 mmol, cyklohexan/diethylether) k chlazené (0 °C) a mícháné suspenzi aduktu bromid mėďňý dimethylsulfid (2,71 g, 13 mmol) v diethyletheru (40 ml). Tento roztok byl ochlazen na -78 °C a pak následně byly přidány roztoky trimethylchlorsilanu (1,5 ml, 12 mmol) v diethyletheru (5 ml), dále zmíněný cinnamid (3,19 g, 10,0 mmol, (E) - N,N - Diisopropyl - 3 - (2 - methoxy - 5 - methoxykarbonylfenyl) - akrylamid) v 10 ml tetrahydrofuranu. Reakční směs byla míchána jednu hodinu při -78 °C, pak zahřátá na pokojovou teplotu a následně byla reakce utlumena přidavkem 150 ml nasyceného vodného roztoku chloridu amonného. Po 90 min. byla organická fáze promyta dvakrát (100 ml) zpola nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, sušena (MgSO₄) a odpařena do sucha. Žlutý olejový zbytek byl rozpuštěn v minimu ethylacetátu a čištěn sloupcovou chromatografií na silikagelu (mobilní fáze 1)). Odpaření spojených frakcí poskytlo titulní sloučeninu.

(±) - N,N - Diisopropyl - 3 - (2 - methoxy - 5 - methoxykarbonylfenyl) - 3-fenylpropionamid

jako viskózní světle žlutý sirup (1,8 g, výtěžek 44 %).

NMR (CD₂Cl₃): 19,45, 19,56, 19,74, 38,86, 44,87, 47,92, 50,80, 54,76, 109,41, 121,32, 125,53, 128,10, 128,43, 128,78, 132,03, 143,20, 159,95, 165,95, 168,87.

MS (EI, DI, 105 °C): 397 M⁺, 41 %, 366 (5 %), 322 (2 %), 269 (3 %), 255 (14 %), 237 (7 %), 165 (5 %), 128 (12 %), 91 (43 %), 58 (100 %).

(±) - 2 - (3-diisopropylamino -1- fenylpropyl) - 4-hydroxymethylfenol

Roztok (±) - N,N-diisopropyl-3-(2-methoxy-5-methoxykarbonylfenyl)-3-fenylpropionamid (0,79 g, 2,0 mmol) ve 20 ml tetrahydrofuranu byl ochlazen na 5 °C a pak smíchán s 2,5 ml 1M LiAlH₄/THF. Po míchání za pokojové teploty po dobu 18 h byl přidán jemně práškový chlorid hlinitý (0,3 g) a v míchání bylo dále pokračováno 4 h. Reakce byla utlumena při teplotě 5 °C přidáním vody po kapkách a dále vodným roztokem hydroxidu sodného. Směs byla pak zředěna diethyletherem (150 ml) a organická fáze byla promyta zpola nasyceným solným roztokem, sušena (síran sodný) a odpařena do sucha, poskytla tak titulní sloučeninu jako pevnou bělavou pěnu. Tlc (2) 0,16, t.t. 48 až 51 °C. Část materiálu byla konvertována na hydrochlorid (etherová kyselina chlorovodíková), t.t. 186 až 189 °C (rozklad).

Hydrogenolytická deoxygenace S-(-)-2-(3-diisopropylamino-1-fenylpropyl)-4-hydroxymethylfenol

Směs S-(-)-2-(3-diisopropylamino-1-fenylpropyl)-4-hydroxymethylfenolu (683 mg, 2,0 mmol, $[\alpha]_D^{22} = -19,8$ ($c = 1,0$, ethanol)), katalyzátor platina na uhlíku (120 mg) a kyselina octová (1,0 ml), byla zředěna ethylacetátem (50 ml) a pak hydrogenována za pokojové teploty a tlaku 0,4 MPa podobu 5 h. Katalyzátor byl odfiltrován, filtrát odpařen, vznikl olejový produkt. Zbytek byl znovu rozpuštěn v dichlormethanu (25 ml) a roztok byl promyt vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného. Organická fáze byla zkoncentrována do sucha a olejový zbytek byl převeden do ethanolu (7 ml). Dále proběhla adice D-(-) kyseliny vinné (300 mg) a čirý roztok byl skladován při $-25\text{ }^{\circ}\text{C}$, vznikly bezbarvé krystaly (310 mg)

S-(-) - 2- (3-diisopropylamino -1- fenylpropyl) - 4-methylfenol

D - (-) - hydrogenvinan

v 33 %výtěžku, tlc: (4) : 0,66 (výchozí materiál 0,31), $[\alpha]_D^{22} = -26,7$ ($c = 1,0$, methanol).

NMR (CD_3OD): 17,98, 18,37, 20,69, 33,68, 43,12, 56,33, 74,17, 116,31, 127,51, 129,11, 129,50, 129,70, 129,89, 130,41, 144,57, 153,67, 176,88.

Část vinanu byla podrobena reakci s vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného a volná báze byla izolována v kvantitativním výtěžku jako bezbarvý olej extrakcí ethylacetátem a odpařením extraktu. $[\alpha]_D^{22} = -26,3$ ($c = 1,0$, methanol).

Výhodné meziproducty v procesu přípravy 3,3 - difenylpropylaminů, podle předloženého vynálezu, jsou:

Kyselina ($\pm$)- 3-(2-benzyloxy-5-bromfenyl)-3-fenylpropionová a její soli

Kyselina R-(-) - 3-(2-benzyloxy-5-bromfenyl)-3-fenylpropionová a její soli

Kyselina S - (+) - 3 - (2-Benzyl-5-bromfenyl) - 3 - fenylpropionová a její soli

($\pm$) - 2- (3-diisopropylamino -1- fenylpropyl) - 4-hydroxy[C^2H_2]methylfenol

S - (-) - 2-(3-diisopropyl amino -1- fenylpropyl) - 4-hydroxy[C^2H_2]methylfenol

R - (-) - 2- (3-diisopropylamino -1- fenylpropyl) - 4-hydroxy[C^2H_2]methylfenol a jejich soli.

3. Příklady sloučenin připravených dle vynálezu.

Příklad 1: Fenolové monoestery

Obecný postup přípravy

Estery karboxylových kyselin

Míchaný roztok ($\pm$) - 2- (3-diisopropylamino -1- fenylpropyl) - 4-hydroxymethylfenolu (meziprodukt B, 1,71 g, 5,01 mmol) a chloridu kyseliny (5,00 mmol monochloridu sloučenin vzorce II, 2,50 mmol sloučenin vzorce II') v 60 ml dichlormethanu byl ochlazen na 0 °C a pak byl po kapkách během 5 až 10 min. přidáván triethylamin (0,502 g, 4,96 mmol u sloučenin vzorce II, 1,05 g 9,92 mmol u sloučenin vzorce II'), rozpuštěný v 10 ml dichlormethanu. Míchání pokračovalo po dobu 18 h za pokojové teploty, a pak byla směs, jedna po druhé, promyta vodou (25 ml). Organická fáze pak byla sušena (síran sodný) a odpařena za sníženého tlaku a při nízké teplotě. Olejové zbytky tak vytvořené, byly nakonec vystaveny vysokému vakuu (2 až 4 h) k odstranění zbytku rozpouštědla.

Estery vzorce II nebo II' byly získány jako bezbarvé až světle žluté pevné látky nebo viskózní sirupy, čistoty mezi 90 % a 99 % (tlc, HPLC, NMR).

Estery N-acylaminokyselin

Fenolové monoestery

K roztoku aminokyseliny (2,0 mmol) v 0,7 ml až 5 ml N,N-dimethylformamidu a v 0,5 ml triethylaminu resp., byl přidán jednorázově chloromravenčan methylnatý (2,0 mmol, 288 mg). Po 2 h míchání za stejné teploty, byla chladicí lázeň odstraněna a roztok meziproduktu B (2,0 mmol, 682 mg) byl přidán do 5 ml dichlormethanu a triethylaminu (0,5 ml). Reakční směs byla míchána 2 až 8 h a pak zředěna diethyletherem (70 ml). Pevná sraženina byla odfiltrována a směs promyta vodným roztokem hydrogensíranu sodného (5 %) a vodou. Po vysušení (síran sodný), filtraci a odpaření ve vakuu, byl zbytek čištěn mžikovou chromatografií ("flash chromatography") na silikagelu (eluent: rozpouštědlový systém (4)). Estery N-acylaminokyseliny byly získány jako viskózní oleje nebo voskovité tuhé látky ve výtěžku mezi 24 % a 73 %.

Tvorba soli (příklad hydrochloridu)

Chlazený roztok (0 °C) 4,94 mmol aminobáze v 30 ml suchého diethyletheru byl pod dusíkem uveden do reakce, se 4,70 mmol (monoaminy vzorce II) nebo 9,4 mmol (diaminy

vzorce II') etherové (1M) kyseliny chlorovodíkové. Olejovitá sraženina byla promyta opakovaně suchým etherem a pak odpařena ve vysokém vakuu. Zbylý produkt ve většině případů ztuhl v amorfni pěnu. Vysoce hygroskopická pevná látka vykazovala široké rozmezí teploty tání nad 100 °C (za rozkladu).

Následující sloučeniny byly připraveny podle výše popsaných metod, jejich analytická data jsou shrnuta a uvedena níže:

(±) - 2- (3-Diisopropyl amino -1- fenylpropyl) - 4-hydroxymethylfenylester kyseliny octové, tlc: R_f 0,47 (4), NMR ($CDCl_3$): 20,36, 20,68, 20,97, 36,59, 42,35, 43,83, 48,76, 64,58, 122,69, 125,61, 126,22, 126,71, 127,96, 128,34, 136,82, 138,97, 143,73, 147,77, 169,24; GC-MS/P-CI (amoniak, derivát trimethylsilylu): 456,8 (100 %), 398,4 (4 %)

(±) - 2- (3-Diisopropylamino -1- fenylpropyl) - 4-hydroxymethylfenylester kyseliny propionové, tlc: R_f 0,52 (4), NMR ($CDCl_3$): 20,44, 20,64, 27,67, 36,67, 42,21, 43,87, 48,78, 64,70, 122,71, 125,62, 126,52, 126,78, 127,97, 128,53, 136,86, 138,82, 143,82, 147,86, 172,68; GC-MS/P-CI (amoniak, derivát trimethylsilylu): 470,38 (100 %), 398,4 (4 %)

(±) - 2- (3-Diisopropylamino -1- fenylpropyl) - 4-hydroxymethylfenylester kyseliny n-másečné,
Tlc: R_f 0,43 (4), NMR ($CDCl_3$): 13,77, 18,40, 20,43, 20,51, 20,59, 36,15, 42,16, 43,90, 48,83, 49,20, 64,58, 122,66, 125,98, 126,17, 126,74, 127,33, 127,94, 128,353, 136,7986, 138,9182, 143,82, 1712,88; GC-MS/N-CI (methan, derivát trimethylsilylu): 482,3 (20 %), 340,1 (33 %), 298,1, (89 %), 234,7 (15 %); GC-MS/P-CI methan, derivát trimethylsilylu) : 484,5 (100 %), 468,4 (62 %), 394,3 (22 %); GC-MS/P- CI (amoniak, derivát trimethylsilylu) : 484,4 (100 %), 398,4 (3 %)

(±) - 2- (3-Diisopropylamino -1- fenylpropyl) - 4-hydroxymethylfenylester kyseliny isomásečné,
Tlc: R_f 0,43 (4), NMR ($CDCl_3$): 18,99, 19,11, 20,54, 34,21, 36,88, 41,84, 43,91, 48,78, 64,61, 122,54, 125,57, 126,14, 126,81, 127,94, 128,34, 136,84, 138,84, 143,89, 147,85, 175,36

R - (+) - 2- (3-Diisopropylamino -1- fenylpropyl) - 4-hydroxymethylfenylester kyseliny isomáselné,

Tlc: R_f 0,38 (4), výchozí materiál : 0,26; bezbarvý olej (výťažek 95 %); NMR ($CDCl_3$): 19,02, 19,14, 19,96, 20,61, 34,26, 36,92, 41,87, 43,90, 48,80, 64,84, 122,63, 122,63, 125,64, 126,19, 126,92, 127,98, 128,39, 136,96, 138,76, 143,93, 147,97, 175,39.

Hydrochlorid: bezbarvá hygroskopická pevná látka; $[\alpha]_D^{20} = +5,5$ ($c = 1,0$, chloroform); NMR ($CDCl_3$): 17,03, 17,53, 18,30, 18,52, 18,95, 19,12, 31,23, 34,10, 41,69, 45,40, 54,22, 54,47, 64,00, 122,32, 126,19, 126,62, 126,81, 127,40, 128,06, 128,70, 133,88, 140,64, 142,25, 147,81, 175,89.

(±) - 2- (3-diisopropylamino -1- fenylpropyl) - 4-hydroxymethylfenylester kyseliny 2-2-dimethylpropionové,

Tlc: R_f 0,49 (1), NMR ($CDCl_3$): 20,46, 20,66, 26,53, 27,34, 37,12, 39,21, 41,46, 43,98, 48,81, 64,65, 122,42, 125,58, 126,16, 126,92, 128,37, 134,27, 136,92, 138,82, 143,97, 148,02, 176,97; GC-MS/P-CI (amoniak, derivát trimethylsilylu): 498,8 (100 %), 482,5 (10 %), 398,4 (4%)

(±) - 2- (3-diisopropylamino -1- fenylpropyl) - 4-hydroxymethylfenylester kyseliny 2-acetamidooctové,

((±) - 2- [Diisopropylamino) -1- fenylpropyl] - 4-(hydroxymethyl)fenyl 2-(acetylaminio) acetát)

NMR ($CDCl_3$): 20,33, 20,61, 22,17, 30,54, 42,39, 48,62, 51,04, 64,88, 117,99, 124,73, 125,51, 127,01, 127,75, 129,31, 131,63, 137,33, 146,67, 147,43, 171,47, 173,82

(±) - 2- (3-diisopropylamino -1- fenylpropyl) - 4-hydroxymethylfenylester kyseliny cyklopentankarboxylové,

Tlc: R_f 0,66 (4), výchozí materiál meziprodukt B (0,50), bezbarvý olej, výťažek 82 %. NMR ($CDCl_3$): 20,42, 25,87, 30,25, 36,57, 41,89, 43,97, 47,15, 49,02, 64,63, 122,56, 125,60, 126,16, 126,81, 127,60, 127,94, 128,35, 128,77, 136,74, 138,88, 143,85, 147,92, 175,05.

(±) - 2- (3-diisopropylamino -1- fenylpropyl) - 4-hydroxymethylfenylester kyseliny cyklohexankarboxylové

Tlc: R_f 0,67 (4), výchozí materiál meziprodukt B (0,50), bezbarvý olej, výtěžek 93 %.
 NMR ($CDCl_3$): 20,27, 25,40, 25,74, 29,03, 29,16, 36,29, 41,82, 43,31, 44,08, 49,36, 64,62, 122,56, 125,68, 126,22, 126,92, 127,92, 128,38, 136,65, 139,00, 143,72, 147,86, 174,40.

(±) - 2- (3-diisopropylamino -1- fenylpropyl) - 4-hydroxymethylfenylester kyseliny benzoové

Tlc: R_f 0,31 (4), bezbarvý sirup (99 % výtěžek, čistota >95 %); po ochlazení postupně krystaloval; NMR ($CDCl_3$): 20,41, 20,51, 36,65, 42,42, 43,85, 48,79, 64,70, 122,79, 125,74, 126,17, 126,83, 128,13, 128,28, 128,58, 129,48, 130,25, 133,62, 137,21, 139,10, 143,67, 148,00, 164,99.

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

Tlc: R_f 0,30 (4); bezbarvý sirup

Hydrochlorid: bezbarvá amorfnní pevná látka; $[\alpha]_D^{20} = +14,9$ ($c = 1,0$, chloroform);
 (NMR ($CDCl_3$): 17,06, 17,53, 18,25, 18,61, 31,23, 42,19, 45,49, 54,26, 54,53, 64,09, 122,55, 126,77, 127,13, 127,58, 128,10, 128,50, 128,72, 128,78, 129,02, 130,17, 133,96, 134,27, 140,81, 142,13, 147,91, 165,40.

(±) - 2- (3-diisopropylamino -1- fenylpropyl) - 4-hydroxymethylfenylester kyseliny 4-methylbenzoové

Tlc: R_f 0,30 (4), výchozí materiál meziprodukt B: 0,24; výtěžek: kvantitativní, viskózní světle žlutý olej; NMR ($CDCl_3$): 20,32, 20,50, 21,78, 36,13, 42,35, 43,98, 49,29, 64,66, 122,79, 125,81, 126,19, 126,70, 127,04, 128,30, 129,32, 129,76, 130,29, 136,94, 139,20, 143,61, 144,46, 148,04, 165,07.

LC-MS: 459 (M^+ , 3,5 %), 444 (17 %), 223 (2,5 %), 195 (2 %), 119 (48 %), 114 (100 %).

(±) - 2- (3-diisopropylamino -1- fenylpropyl) - 4-hydroxymethylfenylester kyseliny 2-methylbenzoové

viskózní bezbarvý olej, tlc: (4) 0,64, výchozí materiál meziprodukt R_f 0,51), výtěžek 84 %. NMR ($CDCl_3$): 20,44, 20,53, 21,86, 22,01, 36,74, 42,36, 43,87, 48,81, 64,76, 122,93, 123,11, 125,71, 126,12, 126,88, 128,10, 128,48, 130,76, 131,26, 131,70, 132,03, 132,79, 137,28, 139,00, 141,73, 143,72, 148,04, 165,25.

LC-MS: 459 (M^+ , 21 %), 444 (100 %), 326 (1 %), 223 (10 %), 213 (6 %), 195 (9 %), 165 (14 %), 115 (94 %), 91 (99 %).

(±) - 2- (3-diisopropylamino -1- fenylpropyl) - 4-hydroxymethylfenylester kyseliny 2-acetobenzoové

bezbarvý sirup, tlc: (4) 0,47, výchozí materiál R_f 0,51), výtěžek 82 %. NMR ($CDCl_3$): 20,39, 20,57, 20,96, 22,01, 36,92, 42,29, 43,88, 48,87, 64,64, 122,39, 122,64, 124,05, 125,80, 126,11, 126,75, 128,09, 128,32, 132,23, 134,66, 137,27, 139,32, 143,64, 147,63, 151,37, 162,72, 169,73.

LC-MS: 503 (M^+ , 7 %), 488 (59 %), 446 (6 %), 326 (22 %), 223 (9 %), 213 (9 %), 195 (9 %), 163 (14 %), 121 (100 %), 114 (88 %).

(±) - 2- (3-diisopropylamino -1- fenylpropyl) - 4-hydroxymethylfenylester kyseliny 1-naftoové

bezbarvý viskózní olej, tlc: (4) 0,57, výchozí materiál R_f 0,51), výtěžek 82 %. NMR ($CDCl_3$): 20,46, 20,58, 20,96, 36,82, 42,46, 43,89, 48,76, 64,81, 122,98, 124,51, 125,64, 125,79, 125,98, 126,15, 126,44, 126,94, 128,12, 128,36, 128,65, 131,37, 131,82, 133,98, 134,45, 137,44, 139,08, 143,73, 148,13, 165,49.

LC-MS: 495 (M^+ , 8 %), 480 (100 %), 446 (6 %), 213 (7 %), 165 (8 %), 155 (95 %), 127 (100 %), 114 (90 %).

(±) - 2- (3-diisopropylamino -1- fenylpropyl) - 4-hydroxymethylfenylester kyseliny 2-naftoové

bezbarvý slabě žlutý viskózní olej, tlc: (4) 0,57, výchozí materiál R_f 0,51), výtěžek 71 %. NMR ($CDCl_3$): 20,47, 20,59, 36,71, 42,59, 43,85, 48,81, 64,82, 122,89, 126,89, 127,89, 128,19, 128,41, 128,68, 129,50, 132,03, 132,55, 135,87, 137,22, 139,08, 143,83, 148,20, 165,14.

LC-MS: 495 (M^+ , 7 %), 480 (98 %), 223 (8 %), 213 (6 %), 195 (6 %), 165 (8 %), 155 (96 %), 127 (100 %), 114 (81 %).

(±) - 2- (3-diisopropylamino -1- fenylpropyl) - 4-hydroxymethylfenylester kyseliny 4-chlorbenzoové

Tlc: R_f 0,54 (4), výchozí materiál meziprodukt B: 0,44; výtěžek: kvantitativní, viskózní světle žlutý olej 71 %; NMR ($CDCl_3$): 20,34, 20,50, 36,41, 42,51, 43,84, 48,93,

64,66, 122,72, 126,89, 125,82, 126,88, 127,27, 128,06, 128,56, 128,96, 131,60, 133,80, 136,95, 139,30, 140,16, 143,60, 147,87, 164,10.

LC-MS: 479 (M^+ , 1,5 %), 464 (10 %), 223 (2 %), 195 (2 %), 165 (1,5 %), 139 (25 %), 114 (100 %).

(±) - 2- (3-diisopropylamino -1- fenylpropyl) - 4-hydroxymethylfenylester kyseliny 4-methoxybenzoové

Tlc: R_f 0,47 (4), výchozí materiál meziprodukt B: 0,42; výtěžek: 89 %, viskózní, světle žlutý olej 71 %; NMR ($CDCl_3$): 20,31, 20,47, 36,43, 42,39, 43,90, 48,97, 55,53, 64,71, 121,79, 122,86, 125,72, 126,14, 126,79, 128,11, 128,27, 131,27, 131,77, 132,36, 132,84, 137,15, 139,01, 143,74, 148,08, 163,92, 164,71.

LC-MS: 475 (M^+ , 3,5 %), 460 (20 %), 223 (2 %), 195 (2 %), 135 (48 %), 114 (100 %).

(±) - 2- (3-diisopropylamino -1- fenylpropyl) - 4-hydroxymethylfenylester kyseliny 2-methoxybenzoové

Tlc: R_f 0,40 (4), výchozí materiál meziprodukt B: 0,42; výtěžek: 98 %, viskózní, světle žlutý olej 71 %; NMR ($CDCl_3$): 20,29, 20,42, 36,50, 41,92, 44,02, 49,09, 55,95, 64,72, 119,10, 120,20, 122,86, 125,64, 126,10, 126,82, 128,06, 128,30, 132,38, 134,32, 137,11, 139,01, 143,87, 148,00, 159,82, 164,40.

LC-MS: 475 (M^+ , 3,5 %), 460 (18 %), 223 (1 %), 195 (1 %), 135 (49 %), 114 (100 %).

(±) - 2- (3-diisopropylamino -1- fenylpropyl) - 4-hydroxymethylfenylester kyseliny 4-nitrobenzoové

Tlc: R_f 0,44 (4), výchozí materiál meziprodukt B: 0,42; výtěžek: 78 %, viskózní, žlutý olej, který pomalu tuhí; t.t. 123,6 °C; NMR ($CDCl_3$): 20,47, 20,62, 36,52, 42,66, 43,70, 48,75, 64,69, 122,61, 123,72, 125,91, 126,33, 127,04, 128,02, 128,37, 131,32, 134,86, 136,83, 139,55, 143,56, 147,75, 150,93, 163,04.

LC-MS: 490 (M^+ , 1,5 %), 475 (15 %), 327 (0,8 %), 223 (3 %), 195 (3 %), 150 (15 %), 114 (100 %).

(±) - 2- (3-diisopropylamino -1- fenylpropyl) - 4-hydroxymethylfenylester kyseliny 2-nitrobenzoové

Tlc: R_f 0,32 (4), výchozí materiál meziprodukt B: 0,42; výtěžek: 92 %, viskózní, žlutý olej, který pomalu tuhí; NMR ($CDCl_3$): 20,39, 20,50, 36,74, 42,14, 43,89, 48,71,

48,92, 64,59, 122,15, 123,95, 124,18, 125,89, 126,25, 127,23, 127,99, 128,39, 129,95, 132,95, 133,08, 136,72, 139,62, 143,64, 147,63, 148,15, 163,90.

LC-MS: 490 (M^+ , 1 %), 475 (11 %), 327 (2,5 %) 223 (2,5 %), 195 (3 %), 165 (3 %), 150 (7 %), 114 (100 %).

(±) -N-Acetylglycin - 2- (3-diisopropylamino -1- fenylpropyl) - 4-hydroxymethylfenylester
(±) - 2- (3-diisopropylamino -1- fenylpropyl) - 4-hydroxymethylfenylester kyseliny 2-acetamidooctové ((±) - 2- (-Diisopropylamino -1- fenylpropyl) - 4-(hydroxymethyl)-fenyl 2-(acetylaminoacetát)

NMR ($CDCl_3$): 20,33, 20,61, 22,17, 30,54, 42,39, 48,62, 51,04, 64,88, 117,99, 124,73, 125,51, 127,01, 127,75, 129,31, 131,63, 137,33, 146,67, 147,43, 171,47, 173,82.

(±) - bis-[2- (3-diisopropylamino -1- fenylpropyl) - 4-hydroxymethylfenyl] ester kyseliny malonové

Tlc: R_f 0,38 (4); NMR ($CDCl_3$): 20,52, 20,62, 20,69, 36,95, 41,84, 42,82, 43,89, 48,23, 64,83, 123,37, 127,36, 127,97, 128,42, 128,38, 129,06, 131,55, 137,50, 138,90, 148,23, 148,32, 160,54.

(±) - bis-[2- (3-diisopropylamino -1- fenylpropyl) - 4-hydroxymethylfenyl]ester kyseliny jantarové, Tlc: R_f 0,40 (4); NMR ($CDCl_3$): 20,54, 20,63, 20,73, 36,69, 36,91, 41,80, 43,92, 48,20, 64,81, 122,60, 127,41, 127,93, 128,39, 129,31, 131,88, 136,73, 138,92, 143,82, 148,17, 168,01.

(±) - bis-[2- (3-diisopropylamino -1- fenylpropyl) - 4-hydroxymethylfenyl] ester kyseliny pentadiové

Tlc: R_f 0,43; NMR ($CDCl_3$): 20,47, 20,60, 32,87, 36,93, 41,82, 43,90, 48,22, 64,81, 64,83, 122,85, 127,39, 127,99, 128,35, 129,31, 131,84, 136,98, 138,94, 143,80, 147,40, 169,05.

(±) - bis-[2- (3-diisopropylamino -1- fenylpropyl) - 4-hydroxymethylfenylester] kyseliny hexandiové, tlc: R_f 0,43; NMR ($CDCl_3$): 20,64, 23,40, 34,37, 36,95, 41,84, 43,88, 48,25, 64,87, 122,88, 127,34, 127,97, 128,39, 129,33, 131,80, 136,99, 138,94, 143,82, 147,65, 168,72.

Příklad 2: Identické diestery

(±) - identické diestery (vzorec III) byly připraveny a zpracovány, jak je popsáno shora, s výjimkou, že byly použity 2,4 mmoly triethylaminu a acylchloridu (R^1 -COCl). Fyzikální vlastnosti byly podobné jako báze a soli, shora popsané.

Diestery N-acylaminokyselin byly připraveny, jak je popsáno u fenolových monoesterů, s výjimkou, že byl použit přídavný molární ekvivalent acylačního činidla (směsný anhydrid kyseliny).

Byly připraveny zejména následující sloučeniny, jejich analytická data jsou dále uvedena.

(±) - 2- (3-diisopropylamino -1- fenylpropyl) - 4-formyloxymethylfenylester kyseliny mra-
venčí

Tlc: R_f 0,65 (4). Tento diester byl připraven ze směsného anhydridu octového meziproductu B, jak je popsáno u ostatních předešlých látek (F. Reber, A. Lardon, T. Reichstein, Helv. Chim. Acta 37: 45-58 [1954])

(±) - 4-acetoxy-3- (3-diisopropylamino -1- fenylpropyl) - benzylester kyseliny octové,
Tlc: R_f 0,76 (4); GC-MS/P-CI (amoniak): 426,3 (100 %), 368,3 (22 %); GC-MS/P-CI
(methan, derivát trimethylsilylu): 426,4 (64 %), 410,3 (16 %), 366,3 (100 %);

hydrochlorid, NMR ($DMSO-d_6$) - 16,50, 16,76, 18,05, 20,94, 21,04, 27,02, 31,39,
41,28, 45,26, 53,80, 65,21, 123,39, 126,84, 127,61, 127,85, 128,70, 134,41, 135,49,
142,68, 148,20, 169,32, 170,42

(±) - 4-acetoxy-2-(3-diisopropylamino -1- fenylpropyl) - 4-propionyloxymethylfenylester,
kyseliny propionové

Tlc: R_f 0,82 (4); NMR ($CDCl_3$) : 20,53, 20,73, 21,14, 27,66, 36,73, 42,10, 43,68,
48,65, 65,75, 122,65, 126,10, 127,01, 127,70, 128,34, 128,78, 133,73, 136,81,
143,76, 148,45, 172,45, 174,21; GC-MS/P-CI (amoniak): 454,8 (100 %), 438,5 (9 %),
382,4 (27 %)

(±) - 4-n-butyryloxymethyl - 2-(3-diisopropylamino -1- fenylpropyl) - fenylester, kyseli-
ny n-másečné, Tlc: R_f 0,86 (4); NMR ($CDCl_3$) : 13,70, 13,76, 18,44, 20,53, 20,69,
21,13, 36,14, 36,76, 37,09, 42,08, 43,73, 48,71, 65,64, 122,81, 125,97, 126,97,

127,92, 128,35, 128,77, 133,78, 136,99, 143,76, 148,41, 171,68, 173,40; GC-MS/P-CI (amoniak): 482,8 (100 %), 396,4 (67 %)

(±) - 2- (3-diisopropylamino -1- fenylpropyl) - 4-isobutyryloxymethylfenylester, kyseliny isomásečné

Tlc: R_f 0,83 (4); NMR ($CDCl_3$) : 18,97, 19,10, 20,64, 20,67, 34,01, 34,23, 36,98, 41,72, 43,70, 48,65, 65,61, 122,50, 126,18, 126,73, 127,92, 128,13, 128,36, 133,90, 137,01, 143,85, 148,41, 175,17, 176,81; GC-MS/N-CI (amoniak): 480,3 (15 %); GC-MS/P-CI (methan): 482,5 (63 %), 466,4 (18 %), 394,3 (100 %)

(±) - 3- (3-Diisopropylamino -1- fenylpropyl) - 4-(2,2-dimethylpropionyloxy)-benzylester, kyseliny 2,2-dimethylpropionové

Tlc: R_f 0,96 (4); NMR ($CDCl_3$) : 20,44, 20,75, 27,09, 27,24, 37,18, 38,68, 39,15, 41,25, 43,66, 48,20, 65,50, 122,36, 126,32, 127,22, 127,48, 127,83, 128,29, 133,99, 136,98, 143,87, 148,37, 176,70, 178,10; GC-MS/P-CI (methan): 510,5 (76 %), 494,5 (21 %), 408,4 (100 %)

(±) - 4-Benzoyloxymethyl - 2- (3-diisopropylamino -1- fenylpropyl) fenylester, kyseliny benzoové

Tlc: R_f 0,80 (4); NMR ($CDCl_3$) : 20,62, 36,95, 41,72, 43,89, 48,23, 66,76, 122,22, 125,33, 127,36, 127,62, 127,89, 127,89, 128,38, 129,49, 130,52, 130,64, 131,15, 131,22, 131,98, 133,99, 136,38, 137,66, 143,82, 148,95, 164,77, 166,60

(±) - 4-Benzoyloxymethyl - 2- (3-diisopropylamino -1- fenylpropyl) fenylester, kyseliny benzoové

Hydrochlorid: bezbarvá pevná látka; Tlc: (4) 0,70, $[\alpha]_D^{20} = +24,2$ ($c = 1,0$, chloroform). NMR ($DMSO-d_6$) : 16,52, 17,99, 18,06, 26,99, 31,32, 53,94, 65,98, 123,58, 127,65, 127,98, 128,62, 128,90, 129,02, 129,45, 129,71, 130,10, 133,64, 134,32, 134,55, 135,60, 142,52, 148,37, 164,53, 164,53, 165,76.

Příklad 3: Smíšené diestery

Smíšené diestery (vzorec IV) byly připraveny acylací benzylových nebo fenolových monoesterů. Jejich fyzikální vlastnosti odpovídaly bázím a solím, shora popsaným. Byly připraveny zejména dále uvedené sloučeniny, spolu s jejich analytickými daty.

(±) - 2- (3-Diisopropylamino -1- fenylpropyl) - 4- formyloxymethylfenylester, kyseliny octové

Tlc: R_f 0,76 (4); NMR ($CDCl_3$): 20,62, 20,91, 33,25, 42,20, 42,28, 48,23, 70,70, 122,96, 127,36, 127,97, 128,38, 128,73, 132,02, 135,41, 137,11, 143,81, 149,35, 161,34, 168,95

(±) - 2- (3-Diisopropylamino -1- fenylpropyl) - 4- formyloxymethylfenylester, kyseliny benzoové

Tlc: R_f 0,74 (4); NMR ($CDCl_3$): 20,60, 36,93, 41,72, 43,89, 48,23, 70,71, 122,50, 125,33, 127,30, 127,89, 127,97, 128,36, 129,57, 130,65, 131,13, 132,05, 135,41, 136,66, 143,80, 149,15, 161,35, 164,78

(±) - 2- (3-Diisopropylamino -1- fenylpropyl) - 4- acetoxymethylfenylester, kyseliny benzoové

Viskózní bezbarvý olej, Tlc: R_f 0,70 (4); NMR ($CDCl_3$): identické s R - (+) s enantiomerem, viz níže.

R - (+) - 2- (3-Diisopropylamino -1- fenylpropyl) - 4- acetoxymethylfenylester, kyseliny benzoové,

Tlc: R_f 0,70 (4)

Hydrochlorid: bezbarvá nehygroskopická pevná látka $[\alpha]_D^{20} = +27,1$ ($c = 1,0$, chloroform). NMR ($CDCl_3$): 17,14, 18,53, 21,04, 31,51, 42,25, 46,27, 54,74, 65,58, 123,18, 127,07, 127,55, 127,61, 127,99, 128,80, 130,22, 134,14, 134,81, 135,27, 141,44, 148,54, 165,19, 170,81

(±) - 4 - Acetoxymethyl - 2- (3-Diisopropylamino -1- fenylpropyl) - fenylester kyseliny isomáselné

Tlc: R_f 0,77 (4); NMR ($CDCl_3$): 18,99, 19,12, 20,65, 21,05, 34,24, 37,02, 41,79, 43,79, 48,72, 65,98, 122,75, 126,76, 127,14, 127,94, 128,39, 128,84, 135,55, 137,04, 143,84, 148,56, 170,84, 175,18

(+) - 4 - Acetoxymethyl - 2- (3-Diisopropylamino -1- fenylpropyl) - fenylester kyseliny isomáselné,

bezbarvý olej

Hydrochlorid: bezbarvá nehygrokopická pevná látka $[\alpha]_D^{20} = +14,6$ ($c = 1,0$, chloroform). NMR ($CDCl_3$): 16,89, 17,04, 18,31, 18,54, 18,92, 19,06, 20,95, 31,49, 34,07, 41,64, 46,17, 54,55, 65,49, 122,91, 126,93, 127,48, 127,83, 128,74, 134,50, 134,88, 141,61, 148,44, 170,67, 175,63.

($\pm$) - 4-acetoxy-3-(3-diisopropylamino -1- fenylpropyl) - benzylester, kyseliny 2,2-dimethylpropionové

Tlc: R_f 0,80 (4); NMR ($CDCl_3$) : 20,63, 20,93, 27,19, 33,25, 37,49, 42,21, 42,25, 48,22, 67,37, 123,18, 127,36, 127,84, 128,39, 131,16, 137,34, 143,84, 148,29, 168,93, 178,40

($\pm$) - 4-acetoxymethyl -2 - (3-diisopropylamino -1- fenylpropyl) - fenylester, kyseliny 2,2-dimethylpropionové

Tlc: R_f 0,81 (4); NMR ($CDCl_3$) : 20,60, 20,79, 27,09, 36,93, 37,35, 41,85, 42,29, 48,25, 65,91, 122,36, 127,37, 127,99, 128,39, 129,38, 132,69, 136,00, 136,85, 143,80, 170,45, 176,60

Příklad 4: Benzylové monoestery

Směs, skládající se z meziprojektu B (80 mg, 0,23 mmol), vinylesteru (0,4 ml), terc.-butylmethyletheru (18 ml) a enzymu lipázy (1,0 g), byla mírně třepána za pokojové teploty. Mravenčan benzylnatý, octan a n-butyrate byly připraveny z odpovídajících donorů vinylesteru, za použití lipázy SAM I (Amano Pharmaceutical Co.). Benzoylace bylo dosaženo vinylbenzoátem v přítomnosti Lipozymu IM 20 (Novo Nordisk), zatímco pivaláty a isobutyrate byly získány z odpovídajících vinylesterů s použitím katalyzátoru Novozym SP 435 (Novo Nordisk). Tlc analýza indikovala po 2 až 24 h úplné vymizení výchozího materiálu ($R_f = 0,45$ (3)). Směs byla zfiltrována a pak odpařena za vysokého vakua ($<40^\circ C$) a poskytla soli karboxylových kyselin (R^1-CO_2H) příslušných benzylových monoesterů, jako bezbarvých až světle žlutých olejů.

Byly připraveny zejména následující sloučeniny, jejich analytická data jsou uvedena dále:

($\pm$) - 3 - (3-diisopropylamino-1-fenylpropyl)-4-hydroxybenzylester kyseliny mravenčí

15.12.00

Tlc: R_f 0,25 (2); NMR ($CDCl_3$) : 19,43, 33,24, 39,61, 42,25, 48,21, 68,44, 118,09, 127,34, 127,66, 128,31, 128,39, 133,97, 144,47, 156,63, 161,32

(±) - 3 - (3-diisopropylamino-1-fenylpropyl)-4-hydroxybenzylester kyseliny octové

Tlc: R_f 0,26 (2); NMR ($CDCl_3$) : 19,45, 20,96, 33,26, 39,63, 42,27, 48,23, 63,59, 118,00, 127,36, 128,48, 128,53, 129,13, 131,59, 133,88, 144,49, 155,74, 170,44

(±) - 3 - (3-diisopropylamino-1-fenylpropyl)-4-hydroxybenzylester kyseliny propionové

Tlc: R_f 0,45 (2); NMR ($CDCl_3$) : 19,02, 19,43, 27,58, 33,20, 39,61, 42,25, 48,21, 64,08, 118,30, 125,30, 127,03, 127,39, 128,31, 130,12, 134,22, 144,51, 155,64, 173,22

(±) - 3 - (3-diisopropylamino-1-fenylpropyl)-4-hydroxybenzylester kyseliny máselné

Tlc: R_f 0,54 (2); NMR ($CDCl_3$) : 13,54, 18,40, 19,45, 33,29, 35,88, 39,65, 42,23, 48,25, 63,96, 118,32, 124,55, 126,20, 127,35, 128,32, 129,91, 134,22, 144,50, 155,60, 169,05

(±) - 3 - (3-diisopropylamino-1-fenylpropyl)-4-hydroxybenzylester kyseliny isomáselné

Tlc: R_f 0,56 (4); NMR ($CDCl_3$) : 19,09, 19,45, 33,28, 33,59, 39,65, 42,29, 48,25, 63,63, 118,35, 125,35, 127,03, 127,38, 128,35, 128,49, 129,79, 134,22, 144,52, 155,65, 175,48

(±) - 3 - (3-diisopropylamino-1-fenylpropyl)-4-hydroxybenzylester kyseliny 2,2-dimethylpropionové

Tlc: R_f 0,61 (4); NMR ($CDCl_3$) : 19,41, 27,15, 33,24, 37,46, 39,61, 42,25, 48,21, 65,10, 118,30, 125,32, 127,00, 127,34, 128,31, 129,42, 134,18, 144,47, 155,61, 178,39

(±) - 3 - (3-diisopropylamino-1-fenylpropyl)-4-hydroxybenzylester kyseliny benzoové

Tlc: R_f 0,77 (4); NMR ($CDCl_3$) : 18,01, 19,40, 33,24, 39,60, 42,40, 48,20, 66,93, 117,13, 127,18, 127,81, 128,33, 129,98, 130,17, 132,96, 133,58, 142,33, 156,95, 166,60

Příklad 5: Ethers a silylethers

Směs meziprojektu B (3,4 g, 10 mmol), kyseliny methansulfonové (2 ml, 31 mmol), a alkoholu R^{10} -OH (50-150 ml) byla míchána za pokojové teploty, dokud nevymizel všechny výchozí materiál (2 až 24 h). Po odpaření do sucha ($<35\text{ }^{\circ}\text{C}$) byl zbytek znovu rozpuštěn ve vodném roztoku hydrogenuhličitanu sodného (100 až 200 ml, $5\text{ }^{\circ}\text{C}$, hmotn./obj.) a roztok byl extrahován ethylacetátem (75 ml). Organická fáze pak byla oddělena, sušena (Na_2SO_4), zfiltrována a odpařena a poskytla bázi vzorce VI ($R^{11} = \text{H}$) jako bezbarvé až světle žluté oleje.

Smíšené ester ether deriváty, tj. meziprojektu A, byly připraveny benzylovou acylací fenolových etherů, jako meziprojektu A, postupem, popsáným u vzorků struktury vzorce IV.

Hydrochloridy:

Molární ekvivalenty bází vzorce VI ($R^{11} = \text{H}$), rozpuštěné v terc.-butylmethyletheru, a v etherové kyselině chlorovodíkové, byly spojeny za pokojové teploty. Olejová sraženina byla oddělena a sušena ve vakuu, krystalické hydrochloridy byly izolovány a rekrystalizovány z acetonitrilu nebo acetonu a poskytly bezbarvý krystalický materiál.

Dále jsou uvedeny připravené sloučeniny, současně s jejich analytickými daty:

(±) - 2- (3-Diisopropylamino -1- fenylpropyl) - 4-methoxymethylfenol

Tlc: R_f 0,61 (4); GC-MS/P-Cl (methan, derivát trimethylsilylu): 428, (100 %), 412,3 (49 %), 396,3 (52 %);

hydrochlorid: amorfni hygroscopická bezbarvá pevná látka;

t.t. $161\text{ }^{\circ}\text{C}$; NMR (CD_3OD): 17,39/18,75 (široké signály), 33,79, 43,13, 56,47, 58,00, 75,59, 116,19, 120,79, 127,62, 129,09, 129,14, 129,42, 129,55, 130,43, 144,32, 155,85

(±) - 2- (3-Diisopropylamino -1- fenylpropyl) - 4-ethoxymethylfenol

Tlc: R_f 0,72 (4); GC-MS/P-Cl (amoniak, derivát trimethylsilylu): 444,8 (100 %), 368,4 (6 %); hydrochlorid: bezbarvé nehygroscopické krystaly; t.t. 158 až $161\text{ }^{\circ}\text{C}$; NMR (CD_3OD): 15,43, 17,12, 18,82, 33,80, 56,49, 66,49, 73,62, 116,19, 127,63, 128,99, 129,13, 129,36, 129,55, 129,55, 130,58, 130,75, 144,32, 155,77

(±) - 2- (3-Diisopropylamino -1- fenylpropyl) - 4-propoxymethylfenol

NMR (CDCl₃): 18,62, 19,44, 23,10, 33,24, 39,61, 42,26, 48,22, 71,87, 73,94, 117,78, 124,95, 127,35, 127,57, 128,32, 128,47, 133,66, 134,23, 144,48, 155,25

(±) - 2- (3-Diisopropylamino -1- fenylpropyl) - 4-isopropoxymethylfenol,

NMR (CDCl₃): 19,44, 22,32, 33,27, 39,65, 42,29, 48,25, 69,28, 72,10, 117,90, 127,38, 128,03, 128,41, 131,10, 133,76, 134,37, 144,51, 154,65.

Hydrochlorid: bezbarvé krystaly, t.t. 140,4 %, tlc (4) 0,61. LC-MS: 383 (6 %, [M-HCl]⁺), 368 (11 %), 324 (1 %), 223 (6 %), 195 (3 %), 165 (2 %), 155 (5 %), 114 (100 %). NMR (DMSO-d₆): 16,57, 18,09, 18,19, 22,29, 31,58, 41,25, 45,87, 53,97, 69,26, 69,92, 115,28, 126,34, 127,08, 127,25, 127,96, 128,45, 129,07, 129,70, 132,31, 143,88, 154,22.

(±) - 2- (3-Diisopropylamino -1- fenylpropyl) - 4-butoxymethylfenol

NMR (CDCl₃): 13,75, 19,44, 19,75, 32,24, 33,28, 39,60, 42,20, 48,20, 72,45, 117,87, 125,50, 127,29, 128,39, 133,70, 134,30, 144,47, 155,36

(±) - 2- (3-Diisopropylamino -1- fenylpropyl) - 4-methoxymethylfenylester kyseliny octové

NMR (CDCl₃): 19,99, 20,62, 20,90, 33,33, 42,30, 48,21, 58,41, 75,94, 122,92, 127,37, 127,95, 128,35, 131,85, 136,99, 138,81, 143,88, 147,88, 168,95

(±) - 2- (3-Diisopropylamino -1- fenylpropyl) - 4-ethoxymethylfenylester kyseliny octové

NMR (CDCl₃): 15,49, 19,94, 20,95, 33,23, 42,25, 48,25, 65,70, 73,73, 122,63, 127,46, 127,95, 128,36, 131,65, 136,79, 139,71, 143,80, 147,66, 168,99

(±) - 2- (3-Diisopropylamino -1- fenylpropyl) - 4-trimethylsilanyloxymethylfenol

NMR (CDCl₃): 0,10, 19,40, 19,43, 33,25, 39,65, 42,25, 48,20, 64,93, 117,90, 124,90, 126,60, 127,35, 128,35, 128,48, 133,80, 137,15, 144,49, 155,28

(±) - Diisopropyl-[3-fenyl-3-(2-trimethylsilanyloxymethylfenyl)-propyl] amin

NMR (CDCl₃): 0,10, 0,29, 19,40, 19,53, 33,25, 33,28, 41,19, 42,27, 48,25, 66,40, 121,37, 127,36, 128,25, 128,50, 136,42, 144,10, 154,98,

(±) - [3- (3-Diisopropylamino -1- fenylpropyl) - 4-trimethylsilanyloxyfenyl] methanol

NMR (CDCl₃): 0,29, 0,33, 19,40, 19,53, 33,27, 41,16, 42,27, 48,23, 65,22, 118,04, 124,99, 126,52, 127,30, 128,25, 134,16, 136,80, 144,14, 155,06

(±) - Diisopropyl-[3-(5-methoxymethyl-2-trimethylsilanyloxyfenyl)-3-fenylpropyl] amin

NMR (CDCl₃): 0,28, 0,32, 19,39, 19,43, 33,28, 41,22, 42,33, 48,19, 58,40, 75,95, 117,68, 124,92, 126,60, 127,35, 128,25, 128,55, 134,00, 136,47, 144,16, 155,09

(±) - Diisopropyl-[3-(5-ethoxymethyl-2-trimethylsilanyloxyfenyl)-3-fenylpropyl] amin

NMR (CDCl₃): 0,28, 0,31, 15,50, 19,42, 19,58, 33,29, 41,17, 42,25, 48,20, 65,70, 72,48, 117,50, 124,75, 126,39, 127,39, 128,25, 128,50, 134,99, 136,28, 144,19, 154,28

(±) - [4-(terc.-Butyldimethylsilanyloxy)-3- (3-Diisopropylamino -1- fenylpropyl) - fenyl]4-trimethylsilanyloxyfenyl] methanol, R_f 0,65 (3)

(±) - 4- (terc.-Butyldimethylsilanyloxy)- 3- (3-diisopropylamino -1- fenylpropyl) - benzyl-ester kyseliny octové

NMR (CDCl₃): -4,92, -5,00, 19,40, 20,40, 20,83, 23,49, 33,25, 41,22, 42,25, 48,25, 72,55, 81,55, 121,24, 124,88, 127,40, 128,26, 128,44, 128,48, 133,37, 135,74, 144,11, 155,20

(±) - 4- (terc.-Butyldimethylsilanyloxymethyl)- 2- (3-diisopropylamino -1- fenylpropyl) - fenol

Tlc: R_f 0,70 (3); GC-MS/N-Cl (methan, derivát trimethylsilylu): 526,5 (59 %), 454,3 (100 %), 412,2 (14 %), 340,1 (42 %); GC-MS/P-Cl (methan, derivát trimethylsilylu): 528,6 (100 %), 512,5 (85 %), 470,43 (10 %), 396,3 (31 %)

(±) - 4- (terc.-Butyldimethylsilanyloxy)- 2- (3-diisopropylamino -1- fenylpropyl) - fenyl-ester kyseliny octové

NMR (CDCl₃): -4,88, 19,15, 20,65, 20,93, 24,77, 33,25, 42,20, 48,20, 67,90, 122,79, 125,15, 127,44, 127,90, 128,41, 136,99, 140,55, 143,85, 147,86, 168,95

(±) - {3- [2-(terc.-Butyldimethylsilyloxy)- 5- (terc.-butyldimethylsilyloxymethyl) - fenyl]-3-fenylpropyl}- diisopropylamin

Tlc: R_f 0,94 (3); GC-MS/N-Cl (methan): 568,6 (62 %), 454,3 (100 %), 438,2 (10 %), 340,2 (58 %), 324,8 (16 %), 234,7 (78 %); GC-MS/P-Cl (methan): 570,6 (70 %), 554,5 (52 %), 512,5 (18 %), 438,4 (24 %)

(±) - 4- Benzyloxy - 3- (3-diisopropylamino -1- fenylpropyl) - benzylester kyseliny octové,
Tlc: R_f 0,56 (4); GC-MS/P-Cl (amoniak): 474,4 (100 %), 416,4 (54 %); NMR ($CDCl_3$): 20,44, 20,56, 21,07, 36,73, 41,53, 44,01, 48,79, 66,43, 70,00, 111,61, 125,75, 127,34, 127,55, 127,76, 127,90, 128,03, 128,27, 128,39, 133,98, 136,98, 144,63, 156,05, 170,94

(±) - 4- Benzyloxy - 3- (3-diisopropylamino -1- fenylpropyl) - benzyl-ester kyseliny benzoové,

Tlc: R_f 0,87 (4); NMR ($CDCl_3$): 20,54, 20,60, 36,80, 41,51, 43,95, 48,67, 66,83, 70,04, 111,66, 125,76, 124,88, 127,35, 127,45, 127,78, 128,06, 128,30, 128,42, 128,85, 129,66, 130,55, 132,86, 134,05, 137,03, 144,75, 156,08, 166,46; C-MS/P-Cl (amoniak): 536,5 (100 %), 416,4 (42 %)

(±) - 4- Benzyloxy - 3- (3-diisopropylamino -1- fenylpropyl) - benzyl-ester kyseliny isomásečné,

Tlc: R_f 0,77 (4); NMR ($CDCl_3$): 19,01, 20,62, 20,65, 34,04, 36,85, 41,54, 43,97, 48,71, 66,15, 70,06, 111,62, 125,79, 125,96, 126,97, 127,24, 127,55, 127,81, 128,08, 128,34, 128,45, 134,05, 137,10, 144,79, 156,00, 177,01; GC-MS/P-Cl (amoniak): 502,4 (100 %), 416,4 (49 %)

Příklad 6: Karbamáty a uhličitany

Mono N-substituované karbamáty

Roztok 4,0 mmol meziprojektu B, benzylového etheru (vzorec VI, $R^{11} = H$) nebo monoesteru vzorce II v dichlormethanu (20 ml), byl za pokojové teploty po dobu 16 h uveden do reakce s isokyanatanem (4,8 mmol) nebo diisokyanatanem (2,2 mmol). Po

promytí 10 ml vodného hydrogenuhličitanu sodného (5 %, hmotn./obj.), sušení (Na_2SO_4) a odpaření, byl získán olejový zbytek, nebo bezbarvá pevná látka volnýchází.

N-disubstituované karbamáty

N,N-dialkylkarbamoylchlorid (4,4 mmol) byl rozpuštěn v dichlormethanu a vkapáván do ochlazené (0 °C) a míchané směsi, obsahující meziprodukt B (4,0 mmol), dichlormethan (30 ml) a triethylamin (7,0 mmol, 0,71 mg, 1 ml). Směs byla dále míchána 6 h. Pak byla promyta pěti dávkami (10 ml) vodného hydrogenuhličitanu sodného, sušena (síran sodný), zfiltrována a odpařena, poskytla karbamáty jako bezbarvé olejovité nebo pevné látky.

Bis-karbamáty byly připraveny podobným způsobem, s použitím meziproduktu B a přebytku isokyanatanu (4,8 mmol) a toluenu jako rozpouštědla, při teplotě 65 °C a reakční době 18 h.

Uhličitany se připravovaly podle postupů, popsanych u přípravy sloučenin vzorců II a IV. Jako acylační činidla byly použity alkylchloromravenčany.

Hydrochloridy:

Oleje nebo pevné látky byly znovu rozpuštěny v tetrahydrofuranu (10 ml). Adicí etherové kyseliny chlorovodíkové a odpařením do sucha za vysokého vakua, vznikl krystalický nebo amorfni karbamát hydrochlorid.

Dále jsou uvedeny připravené sloučeniny, současně s jejich analytickými daty:

(±) - 2- (3-Diisopropylamino -1- fenylpropyl) - 4-hydroxymethylfenylester kyseliny N-ethylkarbamové

Tlc: R_f 0,38 (4); GC-MS/P-Cl (amoniak, derivát trimethylsilylu): 486,8 (100 %), 413,4 (5 %), 398,4 (6 %); hydrochlorid: t.t. 64 °C (za rozkladu); NMR ($\text{DMSO}-d_6$): 15,16, 16,68, 18,05, 18,13, 25,33, 31,26, 35,46, 53,94, 62,65, 67,22, 123,04, 125,70, 126,72, 127,86, 128,67, 135,42, 136,02, 140,07, 142,98, 147,53, 154,52

(±) - 2- (3-Diisopropylamino -1- fenylpropyl) - 4-hydroxymethylfenylester kyseliny N,N-dimethylkarbamové

NMR (CDCl_3): 20,34, 20,66, 30,51, 36,33, 36,77, 42,00, 48,28, 50,21, 65,65, 119,83, 123,44, 125,19, 126,60, 127,38, 127,54, 129,31, 136,62, 143,33, 150,99, 155,67.

(±) - 2- (3-Diisopropylamino -1- fenylpropyl) - 4-hydroxymethylfenylester kyseliny N,N-diethylkarbamové

NMR (CDCl₃): 20,54, 20,66, 30,49, 35,61, 42,42, 48,31, 50,20, 65,56, 119,43, 123,40, 125,33, 126,66, 126,99, 127,05, 136,30, 143,27, 149,13, 154,97.

(±) - 2 - (3-Diisopropylamino -1- fenylpropyl) - 4-hydroxymethylfenylester kyseliny N-fenylkarbamové,

NMR (CDCl₃): 20,52, 20,61, 36,91, 39,44, 42,25, 48,22, 62,66, 118,36, 119,46, 123,50, 125,32, 127,11, 127,99, 130,15, 132,63, 139,65, 141,33, 145,16, 152,21, 156,00

Hydrochlorid ethylesteru kyseliny (±) - [2 - (3-Diisopropylamino -1- fenylpropyl) - 4-hydroxymethylfenyloxykarbonylamino] octové kyseliny

Tlc: R_f 0,14 (4); t.t. bezbarvé krystaly (z acetonu, výtěžek 21 %); NMR (CDCl₃): 16,76, 16,86, 18,45, 20,96, 31,37, 42,20, 46,13, 54,56, 65,50, 123,10, 126,98, 127,66, 128,72, 130,14, 134,05, 134,72, 135,22, 141,37, 148,47, 165,12, 170,71

(±) - 3- (3-diisopropylamino -1- fenylpropyl) - 4-N-ethylkarbamoyloxybenzylester kyseliny N-ethylkarbamové

Tlc: R_f 0,36 (3); NMR (CDCl₃): 15,00, 19,23, 19,40, 33,26, 36,00, 39,62, 42,35, 48,12, 65,95, 118,30, 125,45, 127,08, 128,33, 130,37, 134,24, 144,44, 155,44, 157,74

(±) - 3- (3-diisopropylamino -1- fenylpropyl) - 4-N,N-dimethylkarbamoyloxybenzylester kyseliny N,N-dimethylkarbamové

NMR (CDCl₃): 20,59, 20,66, 30,59, 35,96, 36,40, 36,74, 36,98, 42,03, 48,26, 50,09, 67,09, 119,04, 123,23, 123,49, 125,01, 126,67, 127,72, 129,33, 133,65, 143,43, 150,99, 155,63.

(±) - 3- (3-diisopropylamino -1- fenylpropyl) - 4-N,N-diethylkarbamoyloxybenzylester kyseliny N,N-diethylkarbamové

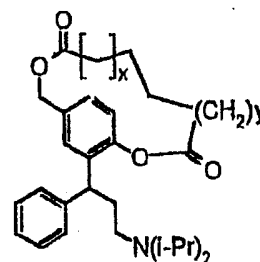
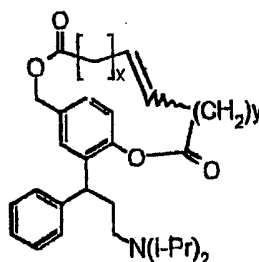
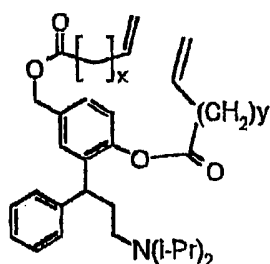
NMR (CDCl_3): 13,31, 13,64, 13,89, 20,33, 20,71, 31,57, 37,97, 41,55, 42,37, 48,46, 51,00, 67,23, 120,00, 123,39, 124,82, 126,31, 126,95, 126,95, 127,33, 150,36, 157,18, 158,97.

($\pm$) - 2- (3-diisopropylamino -1- fenylpropyl) - 4-hydroxymethylfenylester kyseliny {4-[2-(3-diisopropylamino-1-fenylpropyl)-4-hydroxymethylfenoxykarbonylamino]-butyl}karbamové (vzorec VII', $X=Y=\text{NH}$, $n=4$) tlc: R_f 0,60 (6);
dihydrochlorid t.t. 142,5 až 145,6 °C

($\pm$) - 2- (3-diisopropylamino -1- fenylpropyl) - 4-hydroxymethylfenyl ester ethylester kyseliny uhličitě, R_f 0,67 (4)

($\pm$) - 2- (3-diisopropylamino -1- fenylpropyl) - 4-ethoxykarbonyloxymethylfenyl ester ethylester kyseliny uhličitě, R_f 0,87 (4)

Příklad 7. Intramolekulární cyklické diestery cestou podvojného rozkladu s uzavřením kruhu ("Ring Closing Metathesis (RCM)")



Příklad:

($\pm$) - 2- (3-Diisopropylamino -1- fenylpropyl) - 4-(4-pentenoyloxymethyl) - fenylester 4-pentenové kyseliny ($x=y=2$)

Chlazená směs (4 °C) 4-pentenové kyseliny, chloromravenčanu isobutylatého a triethylaminu (všechny po 5,84 mmol) v 10 ml dichlormethanu byla míchána 5 h pod suchým dusíkem. Chladicí lázeň byla pak odstraněna a v jedné dávce byly přidány triethylamin (1,46 mmol) a 2- (3-diisopropylamino -1- fenylpropyl) - 4-hydroxymethylfenol (1,46 mmol). Po 18 h byla reakční směs zředěna dichlormethanem (30 ml), promyta několikrát vodou a nakonec 5 % vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného. Po vysušení (síran sodný), filtraci a odpaření, byl olejový zbytek znovu rozpuštěn v malém objemu směsi

rozpouštědel o složení ethylacetát/heptan/triethylamin (65/30/5, % obj.) a nastříknut do kolony mžikové chromatografie s náplní silikagelu. Eluce kolony se stejnou směsí rozpouštědel, odběr příslušných frakcí a odpaření spojených frakcí poskytlo ($\pm$) - 2- (3-diisopropylamino -1- fenypropyl) - 4-(4-pentenoyloxymethyl) - fenylester 4-pentenové kyseliny jako slabě žlutý sirupovitý olej (výtěžek 50 %), tlc: (4) 0,75. NMR (CDCl_3): 18,95, 20,77, 27,75, 28,87, 33,58, 36,83, 42,13, 43,72, 48,71, 65,85, 70,55, 115,47, 115,99, 122,45, 126,26, 127,08, 127,96, 128,11, 128,83, 133,73, 136,38, 136,79, 137,04, 143,77, 148,46, 171,11, 172,78.

Intramolekulární cyklické diestery 1, ω -diové kyselin a meziprojektu B

Příklad

Intramolekulární cyklický diester oktan-1,8-diové kyseliny a 2- (3-diisopropylamino -1- fenypropyl) - 4-hydroxymethylfenol

Grubbův katalyzátor (benzyliden-bis-(tricyklohexylfosfin)- dichlororuthenium, 16 mg, 0,02 mmol, 2 mol-%) byl přidán k roztoku ($\pm$) - 2- (3-diisopropylamino -1- fenypropyl) - 4-(4-pentenoyloxymethyl) - fenylesteru kyseliny 4- pentenové (483 mg, 0,96 mmol) v dichlormethanu (150 ml) a směs byla refluxována 96 h pod dusíkem, po čemž tlc indikovala spotřebování veškerého výchozího materiálu. Směs byla filtrována přes slabou vrstvu zásadité aluminu a rozpouštědlo bylo odstraněno ve vakuu. Mžiková chromatografie (rozpouštědlový systém (4)) ukázala na přítomnost meziprojektu intramolekulárního cyklického diesteru kyseliny 4-okten-1,8-diové a ($\pm$) - 2- (3-diisopropylamino -1- fenypropyl) - 4-hydroxymethylfenolu (324 mg) jako bezbarvého sirupu (tlc: (4) R_f 0,68) v 71 % výtěžku, směs dvou geometrických isomerů. NMR (CDCl_3): 19,24, 20,61, 23,11, 25,62, 30,55, 33,53, 35,02, 42,41, 48,29, 50,20, 65,30, 114,46, 124,33, 125,58, 127,15, 128,70, 129,29, 131,10, 132,46, 139,54, 146,76, 147,98, 173,76, 174,39.

Část tohoto materiálu (140 mg) byla rozpuštěna v ethylacetátu (10 ml) a hydrogenována za pokojové teploty a v přítomnosti katalyzátoru palladium na uhlíku, vznikl tak intramolekulární cyklický diester kyseliny oktan-1,8-diové a 2- (3-diisopropylamino -1- fenypropyl) - 4-hydroxymethylfenol v podstatě kvantitativním výtěžku, 139 mg, bezbarvý olej, tlc : (4) 0,71. NMR (CDCl_3): 19,36, 20,73, 24,84, 25,28, 28,90, 29,70, 30,57, 33,72, 34,37, 42,39, 48,26, 50,20, 65,26, 114,45, 124,37, 127,11, 128,67, 129,29, 131,18, 132,45, 139,52, 146,77, 147,69, 173,90, 174,15.

Poly-ko-DL-laktidy meziproduktu B

Všechny reakční složky byly sušeny nad P_2O_5 ve vakuu ($<0,1$ kPa) a za pokojové teploty. Reakce byly prováděny za pokojové teploty v prostředí suchého dusíku, zbaveného kyslíku.

Nízkomolekulární kopolymer

15 % roztok n-butyllithia (0,36 ml) byl vstříknut gumovým septem do míchaného roztoku 2- (3-diisopropylamino -1- fenylpropyl) - 4-hydroxymethylfenolu (100 mg, meziprodukt B) a DL-dilaktidu (1,5 g) v 15 ml suchého toluenu. Polymerace probíhala po 4 dny za pokojové teploty. Pak byla přidána destilovaná voda (10 ml) k ukončení polymerace. Organická fáze byla oddělena a pomalu vkapávána do 200 ml methanolu. Vyloučený bezbarvý olej byl protřepán s vodou (100 ml) a pak sušen za vysokého vakua po 48 h. Získal se kopolymer v 72,7 % výtěžku. NMR analýza (viz níže) prokázala číselný průměr molekulové hmotnosti v rozmezí M_n 2000 až 4000 a hmotnostní obsah meziproduktu B kolem 8,4 % (NMR). Tlc analýza ukázala nepřítomnost monomerního meziproduktu B. Gelovou permeační chromatografií (GPC) byly zjištěny M_w 1108 a M_n 702.

Vysokomolekulární kopolymer

Vysokomolekulární kopolymer byl připraven tak, jak je popsáno výše, s výjimkou, že bylo použito 3,0 g DL-laktidu. Srážení methanolem poskytlo chmýřovitou bílou pevnou látku, která byla pečlivě promyta vodou a pak sušena, jak popsáno, výtěžek kopolymeru 81 %. NMR analýza (viz níže) indikovala průměrné rozmezí molekulových hmotností M_n 4000 až 8000 a hmotnostní obsah meziproduktu kolem 2,0 %. Tlc analýza ukázala nepřítomnost monomerního meziproduktu B. Gelovou permeační chromatografií (GPC) byly zjištěny M_w 9347 a M_n 6981. Diferenciální skenovací kalorimetrie (DSC) prokázala T_g 42,5 °C.

NMR analýza

1H NMR resonanční signály poly-laktylového řetězce byly jasně separovány od kopolymerační části meziproduktu B (rozpouštědlo $CDCl_3$):

CH_3 resonance poly-laktylového řetězce : 1,30 - 1,60 ppm

CH resonanční signály spojujících laktylových jednotek se dvěma hydroxylovými skupinami meziproduktu B: 4,8 - 5,0 ppm a 5,5 - 5,7 ppm.

Polymerní vazba meziproduktu B: 1,06-1,11 (CH_3), 2,20-2,30

(CH_2CH_2), 2,40-2,80 (NCH_2), 3,30-3,50 (NCH) 4,45-4,55

(CHCH_2), 4,70-4,80 ($\text{CH}_2\text{-OCO-laktyl}$), 6,70-7,30 (aryl CH).

Příklad 8: Anorganické estery

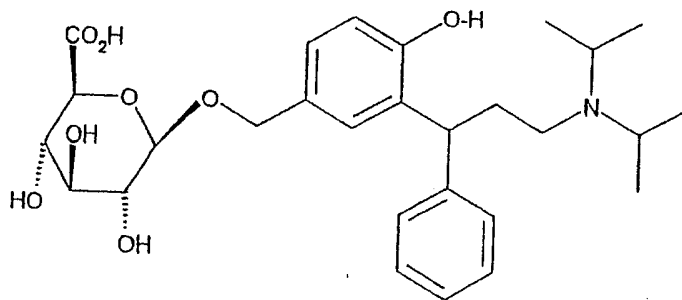
Příklad:

($\pm$) - 2- (3-diisopropylamino -1- fenypropyl) - 4-sulfooxymethylfenylester kyseliny benzoové

Hydrochlorid

K míchanému roztoku chlorsulfonové kyseliny (116 mg, 1,0 mmol) v 5 ml diethyetheru byl za teploty 0°C pomalu přidáván roztok ($\pm$) - 2- (3-diisopropylamino -1- fenypropyl) - 4-hydroxymethylfenylesteru (445,6 mg, 1,0 mmol) ve 3 ml suchého diethyletheru. Gel, během adice vytvářený, byl za pokojové teploty míchán, dokud nezkřystaloval (asi 1 h). Sraženina byla několikrát promyta diethyletherem a pak sušena ve vakuu a poskytla 0,52 g (46 % výtěžek) bezbarvých krystalů, t.t. 63 až 65°C . NMR (CDCl_3) : 16,85, 17,03, 18,32, 18,49, 32,01, 42,29, 46,23, 55,23, 55,50, 69,24, 122,52, 126,94, 127,15, 129,04, 129,76, 130,25, 133,89, 134,93, 136,85, 141,87, 147,80, 165,19.

- i) Benzylový 1-O- β -D-glukuronid - 2- (3-diisopropylamino -1- fenypropyl) - 4-hydroxymethylfenolu
 (($\pm$) - 2- (3-diisopropylamino -1- fenypropyl) - 4-(1 β -D-glukuronosyloxymethyl)-fenol)



Roztok methyl-2,3,4-triacetyl-1- α -D-glukuronoylbromidu (2,07 g, 4,64 mmol) ve 24 ml suchého toluenu byl ochlazen na -25°C pod dusíkem a pak uveden do reakce s roztokem ($\pm$) - 2- (3-diisopropylamino -1- fenypropyl) - 4-hydroxymethylfenylesteru kyseliny benzoové v 7 ml toluenu. K této směsi byl, po kapkách za míchání a chráněn proti světlu, přidáván roztok triflatu stříbrného ve 14 ml toluenu (okamžitá tvorba bílé sraženiny). Chladicí lázeň byla odstraněna po 15 min. a přidán pyridin (0,38 ml). Směs byla zředěna ethylacetátem (200 ml), zfiltrována a jasně žlutý filtrát byl promyt postupně vodnými

roztoky thiosulfátu sodného (5 %), hydrogenuhličitanu sodného (5 %) a chloridu sodného (20 %). Roztok byl sušen pevným síranem sodným, zpracováván s dřevěným uhlím, filtrován a odpařen do sucha. Voskovitý zbytek byl znovu rozpuštěn v malém objemu směsi rozpouštědel, o složení ethylacetát/heptan/triethylamin (65/30/5, obj.%) a nastříknut do kolony mžikové chromatografie s náplní silikagelu. Eluce kolony se stejnou směsí rozpouštědel, shromáždění příslušných frakcí, odpaření spojených frakcí poskytlo ($\pm$) - 2-(3-diisopropylamino -1- fenylpropyl) - 4-(2,3,4-triacetyl-1 β -D-glukuronosyloxymethyl)-fenylester kyseliny benzoové, jako bezbarvý sirup, tlc (4) 0,70 (startovací amin: 0,31, bromglykosid: 0,23), výtěžek 14 %.

NMR (CDCl_3 , směs diastereomerů): 20,41, 20,50, 20,60, 20,65, 20,84, 36,49, 42,44, 43,65, 48,73, 52,91, 69,46, 70,43, 71,12, 72,11, 72,60, 73,99, 99,19, 122,91, 126,23, 126,38, 126,54, 127,60, 127,92, 128,06, 128,09, 128,31, 128,59, 129,38, 130,22, 133,67, 134,31, 137,41, 143,52, 148,46, 164,82, 167,26, 169,21, 169,39, 170,07.

Část (350 mg) výše popsaného materiálu byla rozpuštěna a hydrolyzována ve směsi rozpouštědel o složení tetrahydrofuran/methanol/vodný hydroxid draselný (přebytek, 12 h, 22 °C). Směs byla odpařena, znovu rozpuštěna v 5 ml vody a pH bylo upraveno na 8,3.

Tento roztok byl nastříknut do chromatografické kolony, plněné předem vypranou XAD 2 pryskyřicí (50 g). Kolona byla vyprána vodou (asi 250 ml) a pak eluována methanolem. Shromáždění příslušných methanolových frakcí, odpaření spojených frakcí ve vakuu poskytlo 111 mg sodnou sůl ($\pm$) - 2-(3-diisopropylamino -1- fenylpropyl) - 4-(1 β -D-glukuronosyloxymethyl)-fenolu, amorfni bezbarvou pevnou látku, t.t. $\sim$ 110 až 124 °C

(rozklad), tlc (4) 0,12. NMR (CD_3OD , hlavní isomér): 19,43, 19,67, 33,26, 39,63, 42,27, 48,23, 69,76, 73,55, 74,70, 75,95, 78,03, 107,64, 117,95, 125,51, 127,36, 128,33, 133,83, 134,77, 144,49, 155,36, 176,76.

II. Inkubace různých sloučenin vynálezu s frakcí S 9 lidských jaterních kultur

a) Inkubace neoznačených substrátů

Aby byl prokázán metabolismus různých sloučenin, dle tohoto vynálezu, in vitro a za účelem generování aktivního metabolitu enzymatickým procesem, byla použita preparace lidských jaterních kultur S-9.

Preparace frakce S-9 lidských jaterních kultur byla dodána firmou Gentest, Woburn, MA, USA.

Při rutinní zkoušce bylo inkubováno 25 μ l jaterních kultur S9 (20 mg proteinu/ml, H961, Gentest, Woburn, MA, USA) po 2 h při 37°C se 40 μ M substrátu v pufru, 0,01M fosforečnanu sodného za přítomnosti NADPH (1 ml). Reakce byla utlumena adicí koncentrované kyseliny perchlorové a srážející se protein byl odstraněn odstředěním. Reakce kapaliny nad sedlinou byla nastavena na pH 3 koncentrovaným roztokem fosforečnanu draselného, odstředěna a nastříknuta do HPLC k analýze připravených produktů.

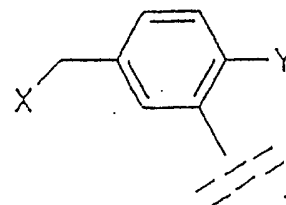
Analýza nedeuterovaných sloučenin byla prováděna běžnou metodou pomocí vysokotlaké kapalinové chromatografie (HPLC) s UV-detekcí.

Výsledky inkubace, vyjadřované v (%) teoretické přeměny, jsou shrnuty na obr.1.

Pohybují se v rozmezí od 96 do 63,2 %. Tvorba aktivního metabolitu je závislá na substituentech jak v benzylové tak ve fenolové řadě příslušných sloučenin.

Vysvětlivky:

Proléky, zařazené do zkoušek, mají tuto chemickou strukturu:



chemická struktura X-/Y

AcO-/Oac	znamená	acetát
HO-/OBut	znamená	hydroxyl a <u>n</u> -butyrát
HO-/OiBut	znamená	hydroxyl a isobutyřát
iButO-/OBut	znamená	isobutyřát
ButO-/OBut	znamená	<u>n</u> -butyrát
PropO-/OProp	znamená	propionát
HO-/OProp	znamená	hydroxyl a propionát
HO/OAc	znamená	hydroxyl a acetát
BzO-/OBz	znamená	benzoát a benzoát
AcO-/OiBut	znamená	acetát a isobutyřát
AcO-/OBz	znamená	acetát a benzoát

b) Inkubace označených substrátů

Metabolické degradace neoznačeného hydroxymetabolitu (tj. meziprojektu B) a deuterovaného hydroxymetabolitu (meziprojekt d₂B) byly srovnávány in vitro. Použity byly příslušné enantiomery a racemáty.

Hydroxymetabolit a deuterovaný hydroxymetabolit se vyznačovaly významnými rozdíly v rychlosti produkce odpovídající karboxylové kyseliny.

Měření se provádělo s inkubačním časem 3 h při 37,0 °C v koncentraci 40 µM. Tvorba karboxylové kyseliny z deuterovaného hydroxymetabolitu ukazovala výrazný pokles rychlosti 10 %.

Tyto experimenty in vitro indikují redukovanou metabolickou přeměnu deuterované sloučeniny in vitro, což může mít za následek vyšší plasmatickou hladinu.

c) Studie vazby na receptor

WO 94/11337 uvádí, že aktivní metabolit má vysokou afinitu k muskarinovým receptorům v měchýři pokusných morčat. Různé sloučeniny dle tohoto vynálezu, byly testovány v pevně stanovenými standardizovanými zkouškami, ve kterých se měřila vazba [³H] - methylskopolaminu k rekombinantním lidským M3 receptorům. K přípravě membrán v modifikovaném Tris-HCl pH 7.4 pufru, s použitím standardní techniky, byly použity buňky BSR-M3H přeměněné plasmidem, kodující lidský muskarinový receptor M3. Alikvotní část preparovaných membrán byla inkubována [³H] methylskopolaminem za přítomnosti nebo nepřítomnosti různých koncentrací několika sloučenin, dle vynálezu, po dobu 60 min. za teploty 25 °C. Nespecifická vazba byla zjištěna za přítomnosti 1 µM atropinu., Ke stanovení množství specificky vázaného [³H] methylskopolaminu byly membrány třikrát zfiltrvány a promyty a filtry sečteny. Následující tabulka ukazuje hodnoty IC₅₀ několika sloučenin, dle vynálezu, ze zkoušky vazby M3 na receptor .

Interakce s lidskými M3 receptory in vitro

Prolék	IC ₅₀ [nM]
(+) HO-/-OH	8,7
(-) HO-/-OH	1300
(+) HO-/-OiBut	159
(+)HO-/OBz	172
BzO-/OBz	2400
AcO-/OiBut	3600
AcO-/OBz	5400

Tato data jasně ukázala, že derivatizace fenolových hydroxylových skupin má za následek asi 20 x méně účinnou vazbu. Jestliže jsou obě funkční skupiny derivatizovány, vazba je ještě dramatičtěji redukována. A dále se ukazuje, že enantiomery aktivního metabolitu vykazují znatelný rozdíl ve vazebných charakteristikách vzhledem k lidským M3 receptorům.

Sloučeniny byly testovány vzhledem k jejich anticholinergní aktivitě ve standardní tkáňové zkoušce, prováděné na pokusných morčatech. Segment ilea byl získán z Duncan Hartleyových morčat, která byla usmrcena zlomením vazů. Tkáň byla umístěna pod 1 g napětím do 10 ml lázni, obsahující Krebsův roztok (pH 7,4, 32 °C) a zaznamenávaly se koncentrační závislosti schopnosti různých sloučenin snižovat stahové odezvy, methacholinem indukované (0,6 μ M). Byly vypočítány IC_{50} hodnoty pro různé látky, příklady jsou prezentovány v následující tabulce.

Anticholinergní aktivity v ileu pokusných morčat in vitro

Prolék	IC_{50} [nM]
(+) HO-/-OH	20
(-) HO-/-OH	680
(+) HO-/-OiBut	57
(+)HO-/OBz	180
(+) BzO-/OBz	220
(+) AcO-/OiBut	240

Tato data potvrzují výsledky, získané při zkouškách vazby na receptor a demonstrují, že anticholinergní aktivita sloučenin klesá se vzrůstající derivatizací.

d) Biologické membrány

Byly testovány různé sloučeniny, dle vynálezu, vzhledem k jejich schopnosti pronikat do lidské kůže (tloušťka 200 μ m) zkouškou "Průtok buňkou" při 32 °C podle Tiemessena et al. (Acta Pharm. Technol. 1998; 34: 99-101). Jako prostředí akceptoru byl použit fosfátový pufr (pH 6,2). Vzorky byly vyjímány v různých časových intervalech a analyzovány RP-HPLC s UV detekcí (220 nm). Byly vyneseny profily prostupnosti a střední rychlosti toku různých substancí byly vypočteny lineární regresní analýzou. Data získaná pro různé sloučeniny, dle vynálezu, jsou shrnuta v následující tabulce

Průnik lidskou kůží

Prolék	Rychlost toku [$\mu\text{g}/\text{cm}^2/24\text{ h}$]
HO-/OH	3
HO-/OiBut	150
iButO-/OiBut	60
PropO-/OProp	70

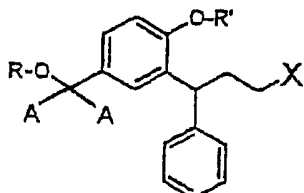
Disubstituce hydroxylové skupiny HO-/OH vede k ≥ 20 ti-násobnému zvýšení prostupnosti kůží vzhledem k základu HO-/OH. Překvapivě má monosubstituce fenolové hydroxylové skupiny za následek vyšší 50 ti-násobnou rychlost průniku lidskou kůží.

To co bylo zde uvedeno lze shrnout s tím, že naměřená biologická data jasně dokazují, že sloučeniny, dle vynálezu, mají sníženou afinitu vázat se na lidské muskarinové M3 receptory. Vyznačují se zvýšenou prostupností biologickými membránami, tj. lidskou kůží, a jsou rychle transformovány na aktivní metabolity, jakmile jednou vstoupily do cirkulace systému, jak bylo ukázáno metabolismem in vitro, preparováním frakcí S9 lidských jaterních kultur.

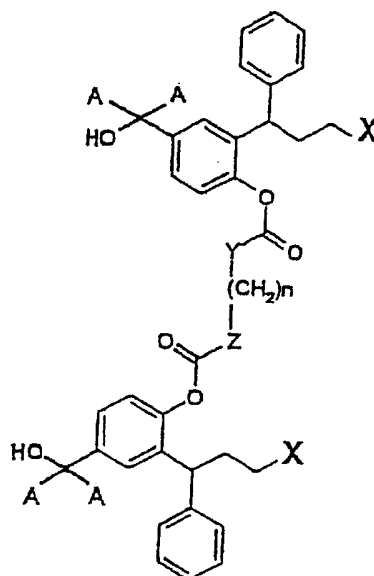
Antimuskarinové proléky, podle tohoto vynálezu, ukázaly, že jsou vynikajícími proléčivými.

PATENTOVÉ NÁROKY

1. 3,3-Difenylpropylaminy obecných vzorců I a VII' :



[I]

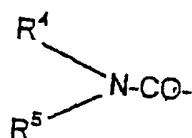


[VII']

kde R a R' jsou nezávisle vybrány z následujících skupin:

- vodík, C₁-C₆ alkyl, C₃-C₁₀ cykloalkyl, substituovaný nebo nesubstituovaný benzyl, allyl nebo karbohydrát, nebo
- formyl, C₁-C₆ alkylkarbonyl, cykloalkylkarbonyl, substituovaný nebo nesubstituovaný arylkarbonyl, s výhodou benzoyl nebo,
- C₁-C₆ alkoxykarbonyl, substituovaný nebo nesubstituovaný aryloxykarbonyl, benzoylacyl, benzoylglycyl, substituovaný nebo nesubstituovaný zbytek aminokyseliny, nebo

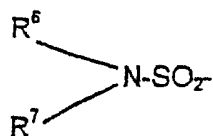
d)



kde R⁴ a R⁵ nezávisle představují vodík, C₁-C₆ alkyl, substituovaný nebo nesubstituovaný aryl, s výhodou substituovaný nebo nesubstituovaný fenyl, benzyl

nebo fenoxalkyl, kde alkylový zbytek má 1 až 4 uhlíkové atomy a kde R^4 a R^5 mohou tvořit kruh spolu s dusíkem aminu, nebo

e)

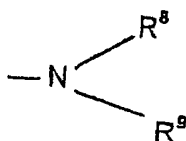


kde R^6 a R^7 nezávisle představují C_1 - C_6 alkyl, substituovaný nebo nesubstituovaný fenyl, benzyl nebo fenoxalkyl, kde alkylový zbytek má 1 až 6 uhlíkových atomů, nebo

f) esterovou skupinu anorganických kyselin,

g) - $SiR_aR_bR_c$, kde R_a , R_b , R_c jsou nezávisle vybrány ze skupiny C_1 - C_4 alkyl nebo aryl, s výhodou fenyl, s podmínkou, že R' není vodík, methyl nebo benzyl jestliže R je vodík, R není ethyl jestliže R' je vodík,

X představuje terciární aminoskupinu vzorce Ia



[Ia]

kde R^8 a R^9 představují nearomatické hydrokarbylové skupiny, které mohou být stejné nebo rozdílné a kde společně obsahují nejméně tři uhlíkové atomy, a kde R^8 a R^9 mohou tvořit kruh společně s dusíkem aminu,

Y a Z nezávisle představují jednoduchou vazbu mezi $(CH_2)_n$ skupinou a karbonylovou skupinou, O, S, nebo NH ,

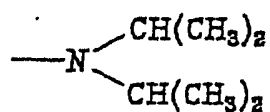
A představuje vodík (1H) nebo deuterium (2H),

n je 0 až 12

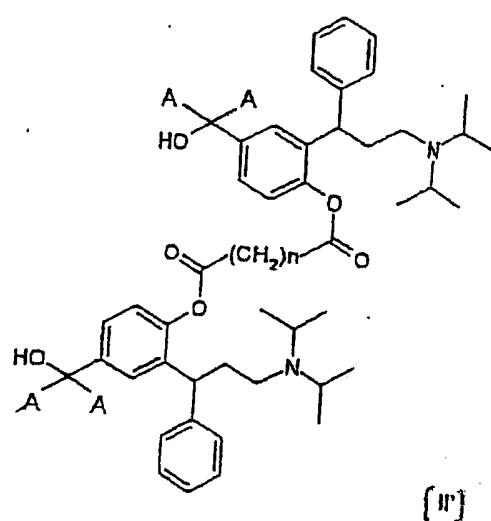
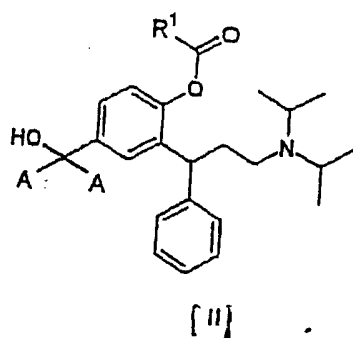
a

jejich soli s fyziologickými přijatelnými kyselinami, jejich volné báze a jestliže sloučeniny mohou tvořit optické izomery, pak také racemické směsi a individuální enantiomery.

2. 3,3-Difenylpropylaminy podle nároku 1, kde X je



3. 3,3-Difenylpropylaminy podle nároku 2, vybrané z fenolových monoesterů, představovaných obecnými vzorci II a II'



kde R¹ představuje vodík, C₁-C₆ alkyl nebo fenyl.

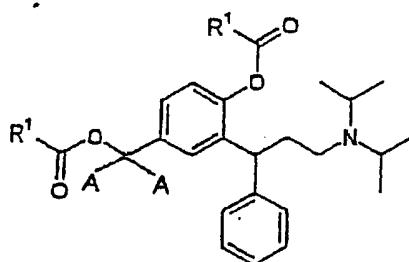
4. 3,3-Difenylpropylaminy podle nároku 3, vybrané z:

- (±) - 2- (3-diisopropylamino -1- fenylpropyl) - 4-hydroxymethylfenylesteru kyseliny mravenčí,
- (±) - 2- (3-diisopropylamino -1- fenylpropyl) - 4-hydroxymethylfenylesteru kyseliny octové,
- (±) - 2- (3-diisopropylamino -1- fenylpropyl) - 4-hydroxymethylfenylesteru kyseliny propionové,
- (±) - 2- (3-diisopropylamino -1- fenylpropyl) - 4-hydroxymethylfenylesteru kyseliny n-máslé,

- (±) - 2- (3-diisopropylamino -1- fenylpropyl) - 4-hydroxymethylfenylesteru kyseliny isomáselné,
- R-(+) - 2- (3-diisopropylamino -1- fenylpropyl) - 4-hydroxymethylfenylesteru kyseliny isomáselné,
- (±) - 2- (3-diisopropyl amino -1- fenylpropyl) - 4-hydroxymethylfenylesteru kyseliny 2,2-dimethylpropionové,
- (±) - 2- (3-diisopropylamino -1- fenylpropyl) - 4-hydroxymethylfenylesteru kyseliny 2-acetamidooctové,
- (±) - 2- (3-diisopropylamino -1- fenylpropyl) - 4-hydroxymethylfenylesteru kyseliny cyklopentankarboxylové,
- (±) - 2- (3-diisopropylamino -1- fenylpropyl) - 4-hydroxymethylfenylesteru kyseliny cyklohexankarboxylové,
- (±) - 2- (3-diisopropylamino -1- fenylpropyl) - 4-hydroxymethylfenylesteru kyseliny benzoové,
- R-(+) - 2- (3-diisopropylamino -1- fenylpropyl) - 4-hydroxymethylfenylesteru kyseliny benzoové,
- (±) - 2- (3-diisopropylamino -1- fenylpropyl) - 4-hydroxymethylfenylesteru kyseliny 4-methylbenzoové,
- (±) - 2- (3-diisopropyl amino -1- fenylpropyl) - 4-hydroxymethylfenylesteru kyseliny 2-methylbenzoové,
- (±) - 2- (3-diisopropyl amino -1- fenylpropyl) - 4-hydroxymethylfenylesteru kyseliny 2-acetoxybenzoové,
- (±) - 2- (3-diisopropylamino -1- fenylpropyl) - 4-hydroxymethylfenylesteru kyseliny 1-naftoové,
- (±) - 2- (3-diisopropylamino -1- fenylpropyl) - 4-hydroxymethylfenylesteru kyseliny 2-naftoové,
- (±) - 2- (3-diisopropylamino -1- fenylpropyl) - 4-hydroxymethylfenylesteru kyseliny 4-chlorbenzoové,
- (±) - 2- (3-diisopropylamino -1- fenylpropyl) - 4-hydroxymethylfenylesteru kyseliny 4-methoxybenzoové,
- (±) - 2- (3-diisopropylamino -1- fenylpropyl) - 4-hydroxymethylfenylesteru kyseliny 2-methoxybenzoové,
- (±) - 2- (3-diisopropylamino -1- fenylpropyl) - 4-hydroxymethylfenylesteru kyseliny 4-nitrobenzoové,

- (±) - 2- (3-diisopropylamino -1- fenylpropyl) - 4-hydroxymethylfenylesteru kyseliny 2-nitrobenzoové,
 (±) - bis-[2- (3-diisopropylamino -1- fenylpropyl) - 4-hydroxymethylfenyl]esteru kyseliny malonové,
 (±) - bis-[2- (3-diisopropylamino -1- fenylpropyl) - 4-hydroxymethylfenyl]esteru kyseliny jantarové,
 (±) - bis-[2- (3-diisopropylamino -1- fenylpropyl) - 4-hydroxymethylfenyl]esteru kyseliny pentandiové,
 (±) - bis-[2- (3-diisopropyl amino -1- fenylpropyl) - 4-hydroxymethylfenyl]esteru kyseliny hexandiové.

5. 3,3-Difenylpropylaminy podle nároku 2, vybrané z identických diesterů, představovaných obecným vzorcem III



[III]

kde R¹ je definován jako v nároku 3.

6. 3,3-Difenylpropylaminy podle nároků 5, vybraných ze sloučenin:
 (±) - 2- (3-diisopropylamino -1- fenylpropyl) - 4-formyloxymethylfenylesteru kyseliny mravenčí,
 (±) -4-acetoxy- 3-(3-diisopropyl amino -1- fenylpropyl) - benzylesteru kyseliny octové,
 (±) - 2- (3-diisopropylamino -1- fenylpropyl) - 4-propionyloxymethylfenylesteru kyseliny propionové,
 (±) - 4-n-butyryloxymethyl-2- (3-diisopropylamino -1- fenylpropyl) - fenylesteru kyseliny n-máselné,
 (±) - 2- (3-diisopropylamino -1- fenylpropyl) - 4-isobutyryloxymethylfenylesteru kyseliny isomáselné,

(±) - 3- (3-diisopropyl amino -1- fenylpropyl) - 4-(2,2-dimethylpropionyloxy) benzyl-
esteru kyseliny 2,2-dimethylpropionové,

(±) - 4-benzoyloxymethyl-2-(3-diisopropyl amino -1- fenylpropyl) - fenylesteru kyseliny benzoové,

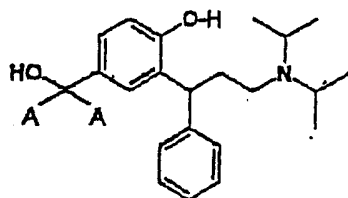
R- (+) - 4-benzoyloxymethyl-2- (3-diisopropylamino -1- fenylpropyl) - fenylesteru kyseliny benzoové,

(±) - 2- (3-diisopropylamino -1- fenylpropyl) - 4-(4-pentenoyloxymethyl)-fenylesteru kyseliny 4-pentenové,

cyklického 4-okten-1,8-dioátu meziprojektu B,

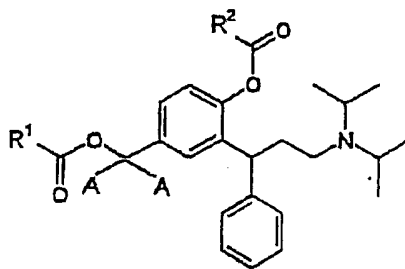
cyklického oktan-1,8-dioátu meziprojektu B,

poly-ko-DL-laktidů meziprojektu B, tento meziprojekt B má vzorec:



kde A je definováno v nároku 1.

7. 3,3-Difenylpropylaminy podle nároku 2, vybrané ze smíšených diesterů, představovaných obecným vzorcem IV



[IV]

kde R¹ je definován jako u nároku 3

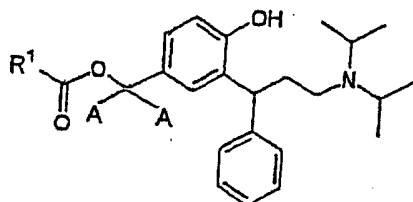
a

R² představuje vodík, C₁-C₆ alkyl nebo fenyl s podmínkou, že R¹ a R² nejsou identické.

8. 3,3-Difenylpropylaminy podle nároku 7, vybrané ze sloučenin:

(±) - 2 - (3-diisopropylamino-1-fenylpropyl)-4-formyloxymethylfenylesteru kyseliny octové,

- (±) - 2 - (3-diisopropylamino-1-fenylpropyl)-4-formyloxymethylfenylesteru kyseliny benzoové,
 (±) - 2 - (3-diisopropylamino-1-fenylpropyl)-4-acetoxymethylfenylesteru kyseliny benzoové,
 R - (+) - 2 - (3-diisopropylamino-1-fenylpropyl)-4-acetoxymethylfenylesteru kyseliny benzoové,
 (±) - 4-acetoxymethyl-2 - (3-diisopropylamino-1-fenylpropyl)-fenylesteru kyseliny isomáselné,
 R - (+) - 4-acetoxymethyl-2 - (3-diisopropylamino-1-fenylpropyl)-fenylesteru kyseliny isomáselné
 (±) - 4-acetoxy-3 - (3-diisopropylamino-1-fenylpropyl)-benzylesteru kyseliny 2,2-dimethylpropionové,
 (±) - 4-acetoxy-2 - (3-diisopropylamino-1-fenylpropyl)-fenylesteru kyseliny 2,2-dimethylpropionové,
 (±) - 4-benzyloxy-3 - (3-diisopropylamino-1-fenylpropyl)-benzylesteru kyseliny benzoové.
9. 3,3-Difenylpropylaminy podle nároku 2, vybrané z benzylových monoesterů, představovaných obecným vzorcem V



[V]

kde R¹ je definován stejně jako u nároku 3.

10. 3,3-Difenylpropylaminy podle nároku 9, vybrané ze sloučenin:

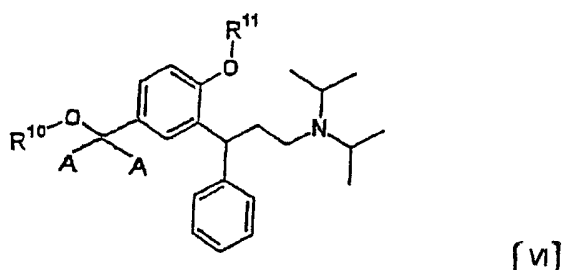
- (±) - 3 - (3-diisopropylamino-1-fenylpropyl)-4-hydroxybenzylesteru kyseliny mravenčí,
 (±) - 3 - (3-diisopropylamino-1-fenylpropyl)-4-hydroxybenzylesteru kyseliny octové,
 (±) - 3 - (3-diisopropylamino-1-fenylpropyl)-4-hydroxybenzylesteru kyseliny propionové,
 (±) - 3 - (3-diisopropylamino-1-fenylpropyl)-4-hydroxybenzylesteru kyseliny máselné,

(±) - 3 - (3-diisopropylamino-1-fenylpropyl)-4-hydroxybenzylesteru kyseliny isomásel-
né,

(±) - 3 - (3-diisopropylamino-1-fenylpropyl)-4-hydroxybenzylesteru kyseliny 2,2-dimet-
hylpropionové,

(±) - 3 - (3-diisopropylamino-1-fenylpropyl)-4-hydroxybenzylesteru kyseliny benzoové,

11. 3,3-Difenylpropylaminy podle nároku 2, vybrané z etherů a silyletherů, představova-
ných obecným vzorcem VI



kde nejméně jeden z R^{10} a R^{11} je vybrán z C_1 - C_6 alkyly, benzylu nebo $-SiR_aR_bR_c$ jak je
definováno v nároku 1 a druhý z R^{10} a R^{11} může dále představovat vodík, C_1 - C_6
alkylkarbonyl nebo benzoyl.

12. 3,3-Difenylpropylaminy podle nároku 11, vybrané ze sloučenin:

(±) - 2 - (3-diisopropylamino-1-fenylpropyl)-4-methoxymethylfenolu,

(±) - 2 - (3-diisopropylamino-1-fenylpropyl)-4-ethoxymethylfenolu,

(±) - 2 - (3-diisopropylamino-1-fenylpropyl)-4-propoxymethylfenolu,

(±) - 2 - (3-diisopropylamino-1-fenylpropyl)-4-isopropoxymethylfenolu,

(±) - 2 - (3-diisopropylamino-1-fenylpropyl)-4-butoxymethylfenolu,

(±) - 2 - (3-diisopropylamino-1-fenylpropyl)-4-methoxymethylfenylesteru kyseliny
octové,

(±) - 2 - (3-diisopropylamino-1-fenylpropyl)-4-ethoxymethylfenylesteru kyseliny
octové,

(±) - 2 - (3-diisopropylamino-1-fenylpropyl)-4-trimethylsilanyloxymethylfenolu,

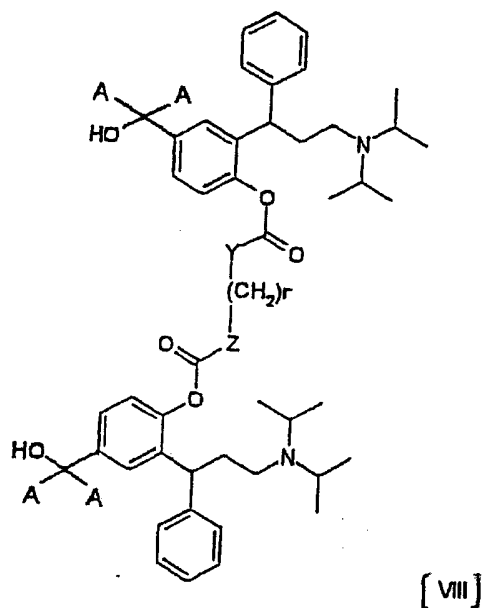
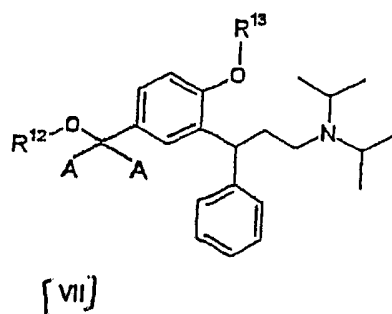
(±) - diisopropyl - [3-fenyl-3-(2-trimethylsilanyloxy-5-trimethylsilanyloxymethylfenyl)-
aminu,

(±) - [3 - (3-diisopropylamino-1-fenylpropyl)-4-trimethylsilanyloxyfenyl]-methanolu,

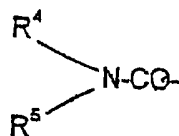
(±) - diisopropyl-[3-(5-ethoxymethyl-2-trimethylsilanyloxyfenyl)-3-fenylpropylaminu,

- (±) - [4-(terc.-butyl-dimethylsilanyloxy)-3 - (3-diisopropylamino-1-fenylpropyl)- fenyl]- methanolu,
- (±) - 4-(terc.-butyl-dimethylsilanyloxy)-3 - (3-diisopropylamino-1-fenylpropyl)-benzyl esteru kyseliny octové,
- (±) - 4-(terc.-butyl-dimethylsilanyloxy)-3 - (3-diisopropylamino-1-fenylpropyl)-fenolu,
- (±) - 4-(terc.-butyl-dimethylsilanyloxy)² - (3-diisopropylamino-1-fenylpropyl)-fenyl esteru kyseliny octové,
- (±) - {3-[2-(terc.-butyl-dimethylsilanyloxy)-5-(terc.-butyl-dimethylsilanyloxymethyl)-fenyl]-3-fenylpropyl }-diisopropylaminu,
- (±) - [4-(terc.-butyl-difenylsilanyloxy)-3 - (3-diisopropylamino-1-fenylpropyl)-fenyl]-methanolu,
- (±) - 4-(terc.-butyl-difenylsilanyloxymethyl)-2 - (3-diisopropylamino-1-fenylpropyl)-fenylesteru kyseliny octové,
- (±) - 4-(terc.-butyl-difenylsilanyloxymethyl)² - (3-diisopropylamino-1-fenylpropyl)-fenolu,
- (±) - {3-[2-(terc.-butyl-difenylsilanyloxy)-5-(terc.-butyl-difenylsilanyloxymethyl)-fenyl]-2-fenylpropyl }-diisopropylaminu,
- (±) - 4-benzyloxy-3 - (3-diisopropylamino-1-fenylpropyl)- benzylesteru kyseliny octové,
- (±) - 4-benzyloxy-3 - (3-diisopropylamino-1-fenylpropyl)- benzylesteru kyseliny benzoové,
- (±) - 4- benzyloxy-3 - (3-diisopropylamino-1-fenylpropyl)- benzylesteru kyseliny iso-máselné,
- (±) - 2 - (3-diisopropylamino-1-fenylpropyl)-4-(1β-D-glukuronosyloxymethyl)-fenolu.

13. 3,3-Difenylpropylaminy podle nároku 2, vybrané z uhličitánů a karbamátů, představovaných obecnými vzorci VII a VIII



kde Y, Z a n jsou stejné jako u nároku 1 a kde R^{12} a R^{13} představují C_1-C_6 alkoxykarbonylovou skupinu nebo



kde R^4 a R^5 jsou stejné jako u nároku 1

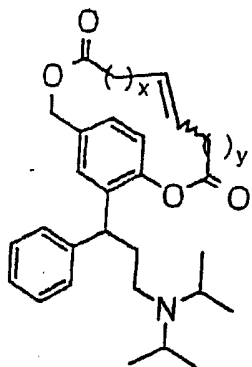
14. 3,3-Difenylpropylaminy podle nároku 13, vybrané ze sloučenin:

- (±) - 2 - (3-diisopropylamino-1-fenylpropyl)-4-hydroxymethylfenylesteru kyseliny N-ethylkarbamové,
- (±) - 2 - (3-diisopropylamino-1-fenylpropyl)-4-hydroxymethylfenylesteru kyseliny N,N-dimethylkarbamové,
- (±) - 2 - (3-diisopropylamino-1-fenylpropyl)-4-hydroxymethylfenylesteru kyseliny N,N-diethylkarbamové,
- (±) - 2 - (3-diisopropylamino-1-fenylpropyl)-4-hydroxymethylfenylesteru kyseliny N-fenylfenylkarbamové,
- (±) - [2 - (3-diisopropylamino-1-fenylpropyl)-4-hydroxymethylfenoxykarbonylamino] ethylesteru hydrochloridu kyseliny octové,
- (±) - 3 - (3-diisopropylamino-1-fenylpropyl)-4-N-ethylkarbamoyloxybenzylesteru kyseliny N-ethylkarbamové

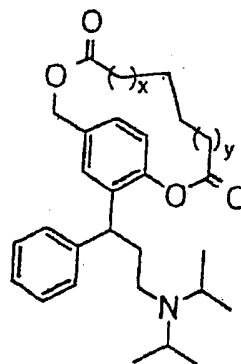
- (±) - 3 - (3-diisopropylamino-1-fenylpropyl)-4-N,N-dimethylkarbamoyloxybenzylesteru kyseliny N,N-dimethylkarbamové,
 (±) - 3 - (3-diisopropylamino-1-fenylpropyl)-4-N,N-dimethylkarbamoyloxybenzylesteru kyseliny N,N-diethylkarbamové,
 (±) - 3 - (3-diisopropylamino-1-fenylpropyl)-4-N-fenylkarbamoyloxybenzylesteru kyseliny N-fenylkarbamové,
 (±) - 2 - (3-diisopropylamino-1-fenylpropyl)-4-hydroxymethylfenylesteru kyseliny {4-[2-(3-diisopropylamino-1-fenylpropyl)-4-hydroxymethylfenoxykarbonylamino]-butyl} karbamové kyseliny,
 (±) - 2 - (3-diisopropylamino-1-fenylpropyl)-4-hydroxymethylfenylesteru ethylesteru kyseliny uhličitě,
 (±) - 2 - (3-diisopropylamino-1-fenylpropyl)-4-hydroxymethylfenylester fenylesteru kyseliny uhličitě,
 (±) - 2 - (3-diisopropylamino-1-fenylpropyl)-4-ethoxykarbonyloxymethylfenylesteru ethylesteru kyseliny uhličitě,
 (±) - 2 - (3-diisopropylamino-1-fenylpropyl)-4-fenoxykarbonyloxymethylfenylester fenylesteru kyseliny uhličitě,

15. 3,3-Difenylpropylaminy, vyznačující se tím, že jsou vybrány z

i) sloučenin vzorců IX a IX'



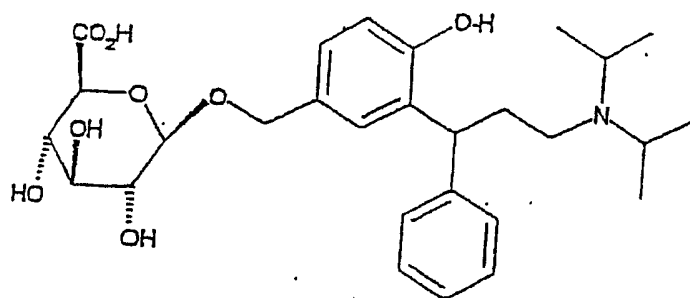
[IX]



[IX']

kde x a y jsou stejné nebo rozdílné a představují počet methylenových jednotek $-(CH_2)-$ a mohou nabývat hodnot 0 až 6,

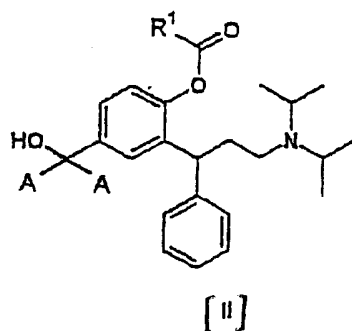
- ii) ($\pm$) - 2 - (3-diisopropylamino-1-fenylpropyl)-4-sulfooxymethylfenylesteru kyseliny benzoové,
 iii) Poly-ko-DL-laktidy - 2 - (3-diisopropylamino-1-fenylpropyl)-4-hydroxymethyl-fenolu,
 iv) ($\pm$) - 2 - (3-diisopropylamino-1-fenylpropyl)-4-(1 β -D-glukuronosyloxymethyl)- fenolu vzorce :



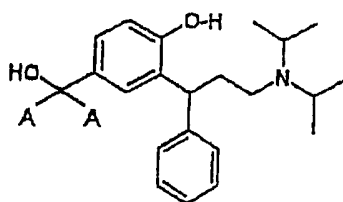
a

z jejich solí s fyziologicky přijatelnými kyselinami, z jejich volných bází a jestliže mohou sloučeniny tvořit optické isomery, pak z racemických směsí a individuální enantiomerů.

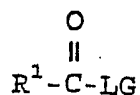
16. Způsob výroby fenolových monoesterů, představovaných obecným vzorcem II



jak je definován v nároku 3, který se skládá z reakce sloučeniny vzorce

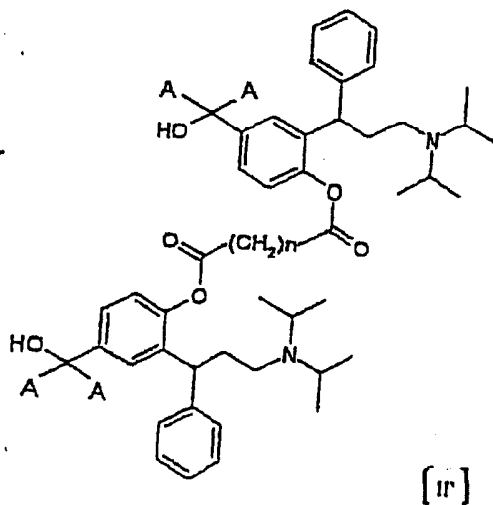


s ekvivalentem acylačního činidla, vybraného ze sloučeniny typu

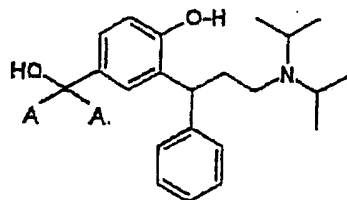


kde LG představuje odstupující skupinu, jako jsou halogenid, karboxylát a imidazolid a R^1 je definován v nároku 3, v inertním rozpouštědle za přítomnosti kondenzačního činidla.

17. Způsob výroby fenolových monoesterů, představovaných obecným vzorcem II'

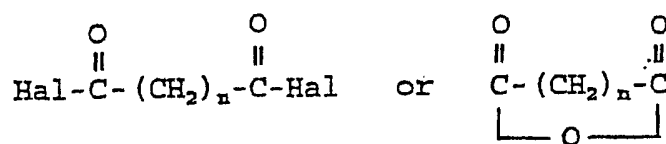


jak je definován v nároku 3, a který se skládá z reakce dvou ekvivalentů sloučeniny vzorce

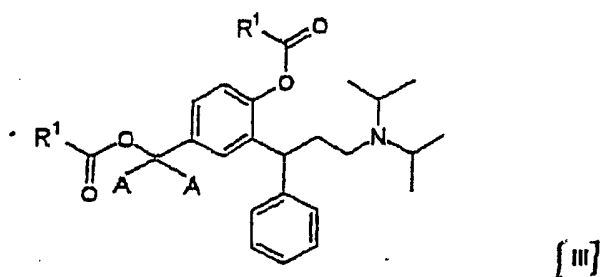


s acylačním činidlem sloučenin typu

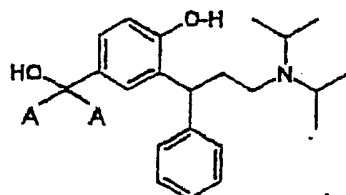
kde Hal představuje halogenový atom.



18. Způsob výroby identických diesterů, představovaných obecným vzorcem III

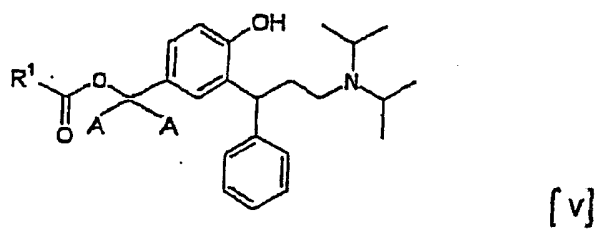


definovaným v nároku 5, výroba se skládá z reakce sloučeniny vzorce

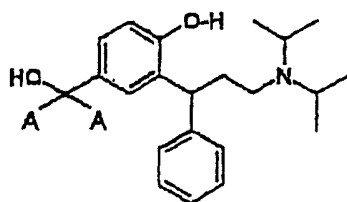


nejméně se dvěma ekvivalenty acylačního činidla, definovaného v nároku 16.

19. Způsob výroby benzylových monoesterů, představovaných obecným vzorcem V

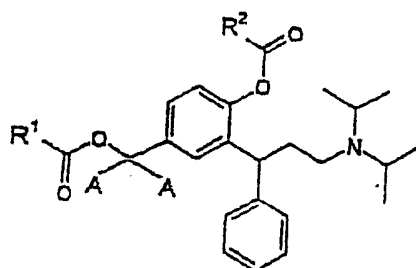


definovaným v nároku 9, a který se skládá z reakce sloučeniny vzorce



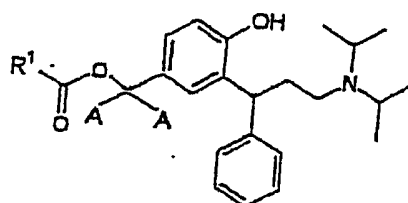
za pokojové teploty a bezvodých podmínek s aktivovanými estery v přítomnosti enzymů lipáz a esteráz.

20. Způsob přípravy smíšených diesterů, představovaných obecným vzorcem IV



[IV]

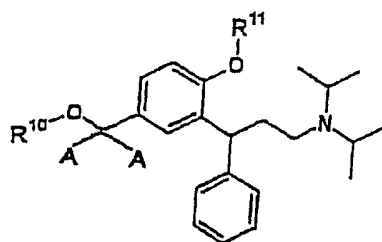
definovaným v nároku 7, a který se skládá z acylace benzylového monoesteru, představovaného obecným vzorcem V



[V]

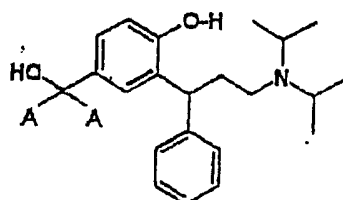
definovaným v nároku 9, nebo fenolového monoesteru, představovaného vzorcem II, definovaným v nároku 3.

21. Způsob výroby etherů, představovaných obecným vzorcem VI



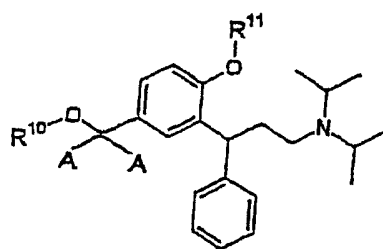
[VI]

definovaným v nároku 11, kde R¹¹ je vodík, výroba se skládá z reakce sloučeniny vzorce



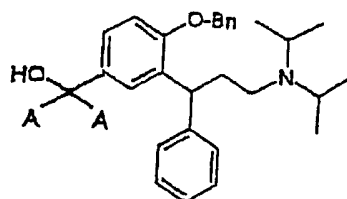
s alkoholem R^{10} - OH v přítomnosti esterifikačního katalyzátoru.

22. Způsob přípravy etherů, představovaných obecným vzorcem VI

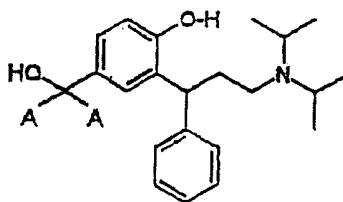


[VI]

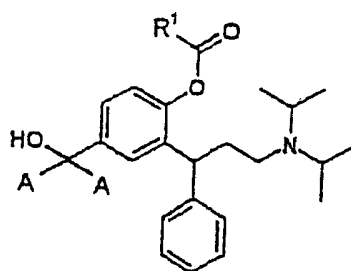
kde R^{10} a R^{11} byly definované v nároku 11, a který se skládá z reakce kyseliny nebo báze volných benzylových alkoholů, typů



a

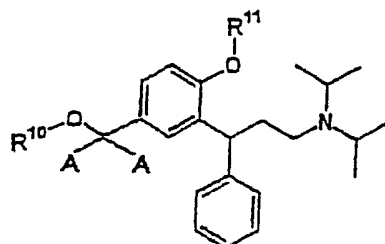


a



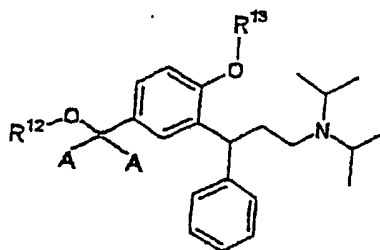
[II]

nebo



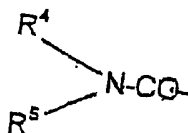
[VI]

kde R^{10} je vodík a R^{11} je definován v nároku 11, nebo

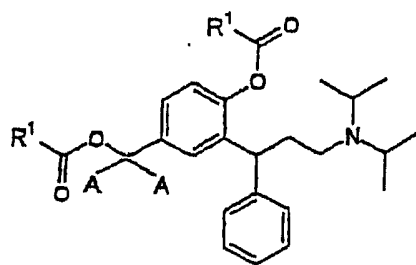


[VII]

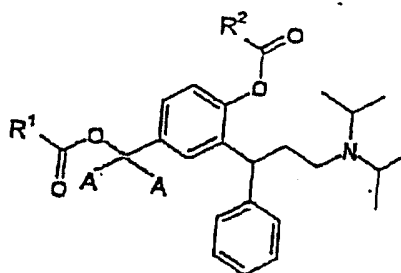
kde R^{12} je vodík a R^{13} představuje C_1 - C_6 alkoxykarbonylovou skupinu, nebo



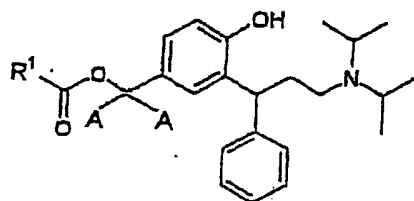
kde R^4 a R^5 jsou definované v nároku 1 nebo benzylové akryláty, typů



[III]



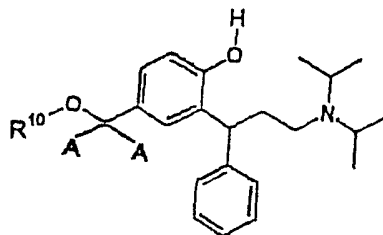
[IV]



[V]

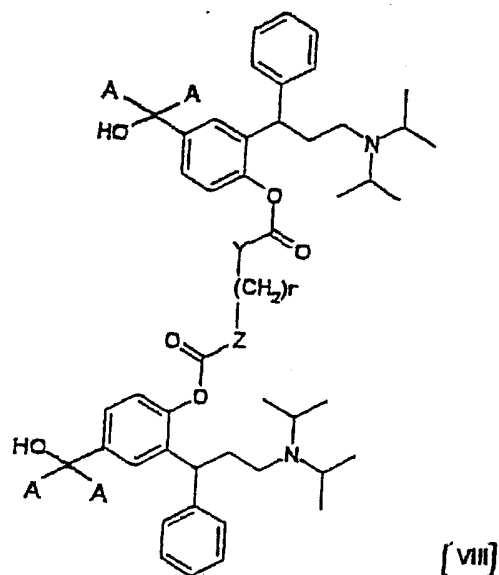
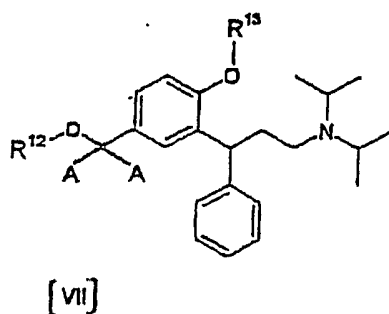
kde R^1 a R^2 jsou definované v nároku 7, výroba se děje v přítomnosti vhodných hydroxylových reakčních složek.

23. Způsob přípravy etherů vzorce VI, definovaného v nároku 11, příprava se skládá z reakce sloučeniny vzorce

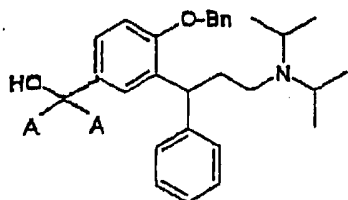


s alkylačním činidlem, typů alkylhalogenidů, alkylsulfátů a alkyltriflátů, zmíněná alkylová skupina má 1 až 6 uhlíkových atomů.

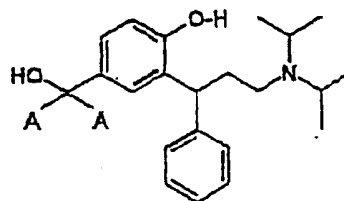
24. Způsob přípravy uhličitánů a karbamátů, představovaných obecnými vzorci VII a VIII



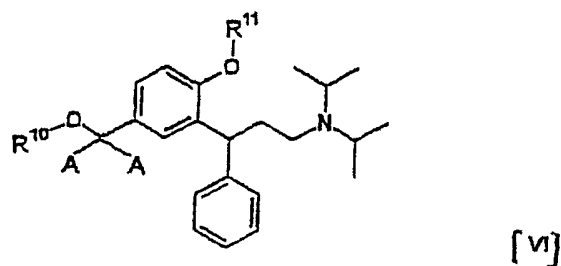
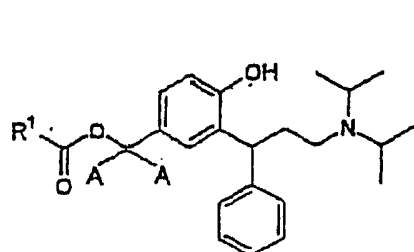
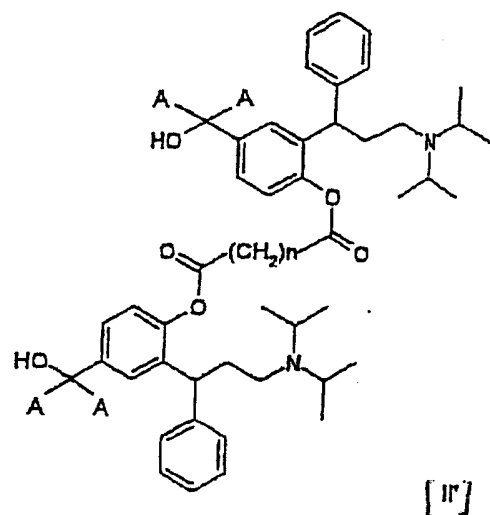
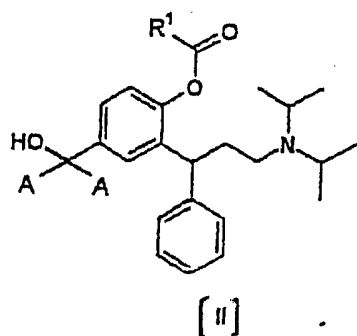
definované v nároku 13, příprava se skládá z reakce sloučeniny typu



Meziprodukt A



Meziprodukt B



kde R^1 je definován v nároku 3, n je 0 až 12, Bn je benzyl, jeden z R^{10} nebo R^{11} je vodík a druhý je definován v nároku 11, s aktivovanými karbonylovými sloučeninami nebo s karbonylovými prekurzory, jako jsou halomravenčany, keteny, aktivované estery, smíšené anhydridy organických nebo anorganických kyselin, isokyanáty a isothiokyanáty.

25. 3,3-Difenylpropylaminy podle nároků 1 až 15 pro využití jako farmaceuticky aktivní substance, zvláště jako antimuskarinová činidla.

26. Farmaceutické prostředky, obsahující 3,3-difenylpropylamin podle nároků 1 až 15 a kompatibilní farmaceutické nosiče.

27. Použití 3,3-difenylpropylaminu podle nároků 1 až 15 pro přípravu antimuskarinových léčiv.

FIG. 1

TVORBA AKTIVNÍHO METABOLITU Z RŮZNÝCH PROLÉKŮ : FRAKCI S9 LIDSKÝCH JATEK v (%) za 1 h

