

PŘÍHLÁŠKA VYNÁLEZU

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

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **15.11.2000**

(32) Datum podání prioritní přihlášky: **16.11.1999**

(31) Číslo prioritní přihlášky: **1999/19955190**

(33) Země priority: **DE**

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **11.09.2002**
(Věstník č. 9/2002)

(86) PCT číslo: **PCT/EP00/11309**

(87) PCT číslo zveřejnění: **WO01/35957**

(21) Číslo dokumentu:

2002 -1343

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl. ⁷:

C 07 C 219/26

(71) Přihlašovatel:

SCHWARZ PHARMA AG, Monheim, DE;

(72) Původce:

Messe Claus, Monheim, DE;

(74) Zástupce:

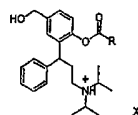
**PATENTSERVIS PRAHA a.s., Jivenská 1, Praha 4,
14000;**

(54) Název přihlášky vynálezu:

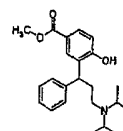
**Deriváty 3,3-difenylpropylaminů a způsob
výroby meziproduktů**

(57) Anotace:

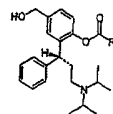
Řešení se týká vysoce čistých krystalických stabilních nových derivátů 3,3-difenylpropylaminů ve formě jejich solí obecného vzorce I a způsobu výroby vysoce čistých stabilních meziproduktů obecného vzorce I. Sloučenina obecného vzorce III se rozštěpí hydrogenačním činidlem za vzniku sloučeniny obecného vzorce V, načež se takto získaná sloučenina obecného vzorce V přemění redukčním činidlem za vzniku sloučeniny obecného vzorce VI, která se přemění acylačním činidlem za vzniku sloučeniny obecného vzorce A a která se přemění fyziologicky kompaktilní anorganickou nebo organickou kyselinou za vzniku obecného vzorce I. Způsob je především charakterizován regio-chemoselektivitou a vysokým výtěžkem. Jsou zajištěny sole fenolických monoesterů 3,3-difenylpropylaminů, které se velmi dobře hodí zejména k využití ve farmaceutických přípravcích. Výhodné sloučeniny jsou hydrogenfuramát R-(+)-2-(3-diisopropylamino-1-fenylpropyl)-4-hydroxymethylfenylisobutylráteru a hydrát hydrochloridu R-(+)-2-(3-diisopropylamino-1-fenylpropyl)-4-hydroxymethylfenylisobutylráteru. Dále jsou zajištěny krystalické meziprodukty, které jsou nezbytné pro získání výše zmíněných solí. Výhodný meziprodukt je methylester kyseliny R-(-)-3-(3-diisopropylamino-fenyl-propyl)-4-hydroxy-benzoové.



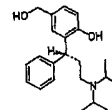
(I)



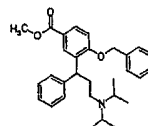
(II)



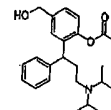
(III)



(IV)



(V)



(VI)

12.07.02

P2002-1243

Deriváty 3,3-difenylpropylaminů¹ a způsob výroby ~~sloučeniny, způsob výroby a použití~~ meziproduktů

Oblast techniky

Předložený vynález se zabývá vysoce čistými, krystalickými, stabilními sloučeninami nových derivátů 3,3-difenylpropylaminů ve formě jejich solí, způsobem výroby těchto vysoce čistých, stabilních, meziproduktů.

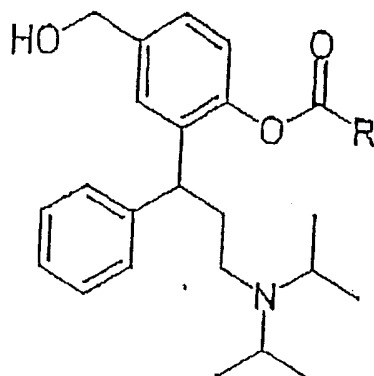
Dosavadní stav techniky

Nové deriváty jsou známy z dokumentu PCT/EP99/03212.

Tato hodnotná proléčiva při léčbě močové inkontinence a dalších občasných a prudkých zdravotních komplikacích, které překonávají nevýhodu dosud účinných látek, jmenovitě nedostačující absorpci aktivní látky biologickými membránami nebo jejich nepříznivým metabolismem.

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

Vhodné sloučeniny ze skupiny těchto nových derivátů 3,3-difenylpropylaminů jsou estery alifatických nebo aromatických karboxylových kyselin s obecným vzorcem A popsaným níže,



(A)

ve kterém R symbolizuje C_1 - C_6 -alkylovou skupinu, C_3 - C_{10} -cykloalkylovou skupinu nebo nesubstituovanou nebo substituovanou fenylovou skupinu. Tyto sloučeniny se mohou vyskytovat ve svých optických izomerních formách nebo jako racemické směsi a ve formách jednotlivých enantiomerů.

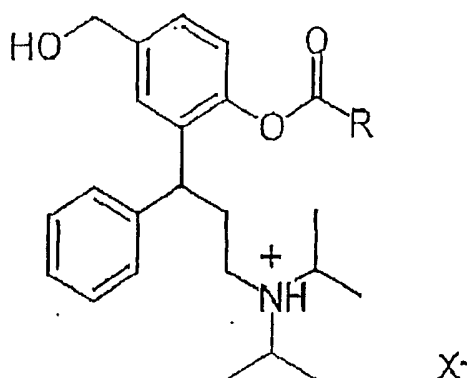
Sloučeniny se strukturou obecného vzorce A mají nicméně malou rozpustnost ve vodě. Toto omezuje jejich orální biologickou dostupnost.

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

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

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

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



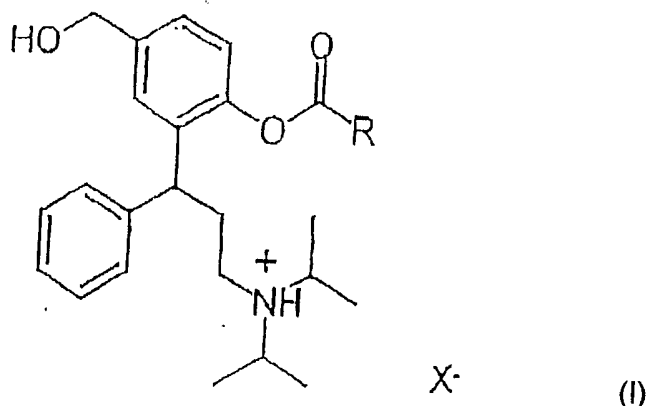
(I)

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

Dalším problémem pro předložený vynález je zajistit způsob výroby těchto vysoce čistých, krystalických, stabilních sloučenin ve formě jejich solí a stejně tak zajistit vysoce čisté, stabilní meziprodukty.

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

Tento problém je vyřešen tím, že jsou zajištěny tyto vysoce čisté, krystalické, stabilní sloučeniny 3,3-difenylpropylaminů ve formě jejich solí s obecným vzorcem I,

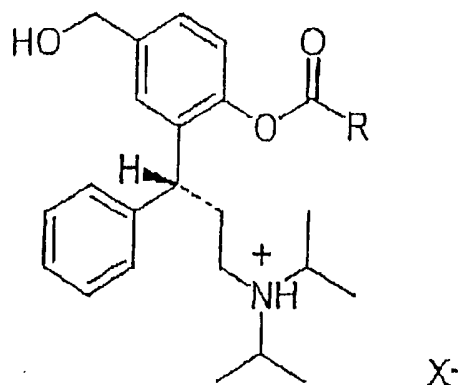


kde R vyjadřuje C_1 - C_6 -alkylovou, C_3 - C_{10} -cykloalkylovou skupinu substituovanou nebo nesubstituovanou fenylovou skupinou a X^- je zbytek kyseliny fyziologicky kompatibilní anorganické nebo organické kyseliny.

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

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

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



(2)

kde R vyjadřuje C_1 - C_6 -alkylovou, C_3 - C_{10} -cykloalkylovou skupinu substituovanou nebo nesubstituovanou fenylovou skupinou a X^- je zbytek kyseliny fyziologicky kompatibilní anorganické nebo organické kyseliny.

V souladu s výhodně navrženou formou vynálezu mohou sloučeniny ve formě svých solí obecného vzorce 2 obsahovat příslušný zbytek kyseliny X^- kyselin zmíněných níže:

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

Výhodné sloučeniny předloženého vynálezu jsou sole
hydrogenfumarát R-(+)-2-(3-diisopropylamino-1-fenylpropyl)-4-
-hydroxymethylfenylisobutyrátesteru a
hydrát hydrochloridu R-(+)-2-(3-diisopropylamino-1-fenylpropyl)-4-
-hydroxymethylfenylisobutyrátesteru

Dále jsou preferovány sloučeniny, ve kterých R zastává skupinu cyklopropylovou, cyklobutylovou, cyklopentylovou, cyklohexylovou, 4-(1-cyklopropyl-methanoyloxy)-fenylovou, 4-(1-cyklobutyl-methanoyloxy)-fenylovou, 4-(1-cyklohexyl-methanoyloxy)-fenylovou nebo 4-(2,2-dimethyl-propanoyloxy)-fenylovou a X^- vyjadřuje chlorid.

Zvláštní preference je pro [(R)-3-(2-{1-[4-(1-cyklopropyl-methanoyloxy)-fenyl]-methanoyloxy}-5-hydroxymethyl-fenyl)-3-fenylpropyl]-diisopropylamoniumchlorid, [(R)-3-(2-{1-[4-(1-cyklobutyl-methanoyloxy)-fenyl]-methanoyloxy}-5-hydroxymethyl-fenyl)-3-fenylpropyl]-diisopropyl-amoniumchlorid, [(R)-3-(2-{1-[4-(1-cyklohexyl-methanoyloxy)-fenyl]-methanoyloxy}-5-hydroxymethyl-fenyl)-3-fenylpropyl]-diisopropyl-amoniumchlorid, [(R)-3-(2-{1-[4-(2,2-dimethyl-propanoyloxy)-fenyl]-methanoyloxy}-5-hydroxymethyl-fenyl)-3-fenylpropyl]-diisopropyl-amoniumchlorid, {(R)-3-[2-(1-cyklobutyl-methanoyloxy)-5-hydroxymethyl-fenyl]-3-fenylpropyl}-diisopropyl-amoniumchlorid, {(R)-3-[2-(1-cyklopentyl-methanoyloxy)-5-hydroxymethyl-fenyl]-3-fenylpropyl}-diisopropyl-amoniumchlorid.

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

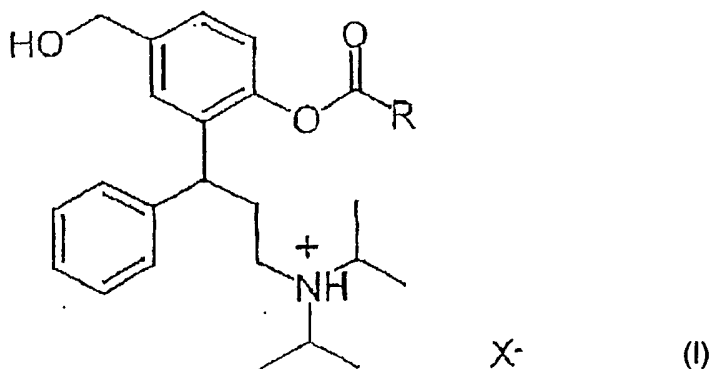
Výraz „fenylová skupina“ vyjadřuje skupinu $-C_6H_5$, která může být substituována nebo nesubstituována. Vhodné substituenty mohou být například alkylová, alkoxylová, halogenová, nitrátová nebo aminová skupina. Výraz „alkoxylová skupina“ má s ohledem

na alkylovoou složku stejný význam jako již výše zmíněná „alkylová skupina“. Vhodné halogeny jsou atomy fluoru, chlóru, bromu a jodu.

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

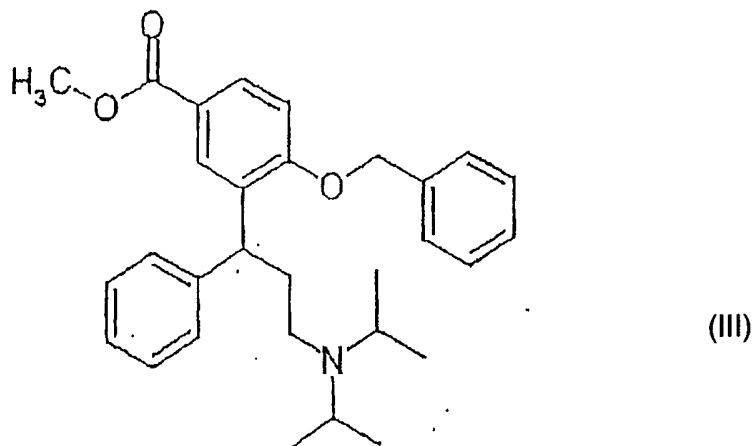
Způsob je charakterizován chemo- a regioselektivitou.

Sloučeniny obecného vzorce I

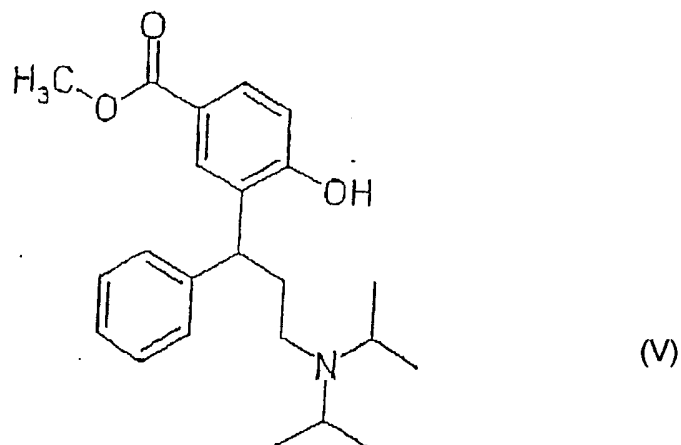


kde R vyjadřuje C_1 - C_6 -alkylovou, C_3 - C_{10} -cykloalkylovou skupinu substituovanou nebo nesubstituovanou fenylovou skupinou a X^- je zbytek kyseliny fyziologicky kompatibilní anorganické nebo organické kyseliny, jsou vyráběny tak, že

a) sloučenina obecného vzorce III

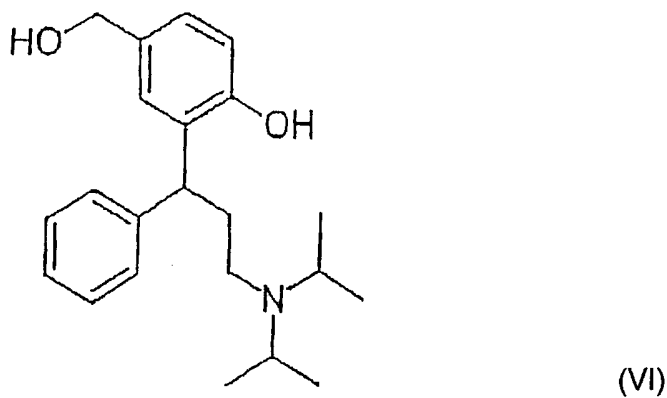


je rozštěpena hydrogenačním činidlem, aby vznikla sloučenina obecného vzorce V



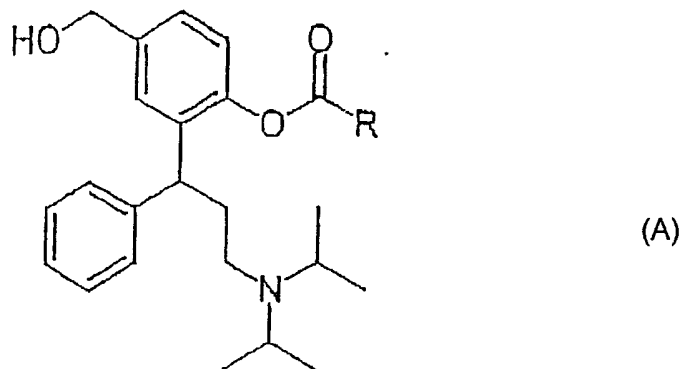
načež

- b) takto získaná sloučenina obecného vzorce V je přeměněna redukčním činidlem, aby poskytla sloučeninu obecného vzorce VI,



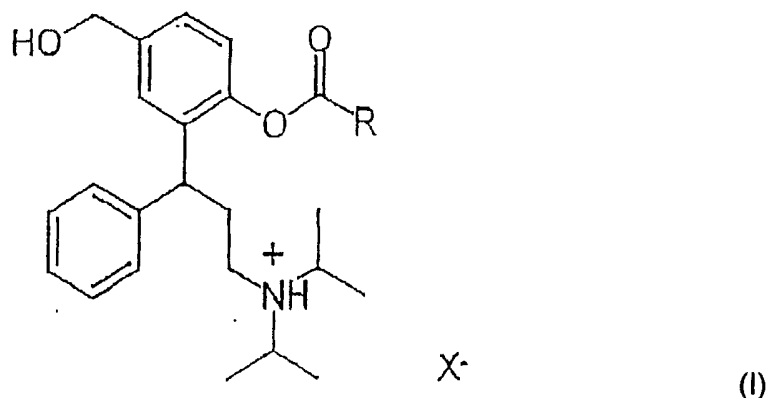
která

- c) je přeměněna acylačním činidlem, aby byla získána sloučenina obecného vzorce A,



kde R má význam vyjádřený výše,

- d) a která je přeměněna fyziologicky kompatibilní anorganickou nebo organickou kyselinou, aby vznikla sloučenina obecného vzorce I

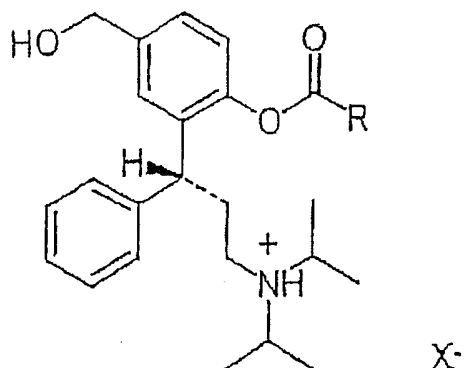


kde R vyjadřuje C_1 - C_6 -alkylovou, C_3 - C_{10} -cykloalkylovou skupinu substituovanou nebo nesubstituovanou fenylou skupinou a X^- je zbytek kyseliny fyziologicky kompatibilní anorganické nebo organické kyseliny.

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

V souladu s výhodným rozvojem vynálezu jsou dále popsány způsoby výroby

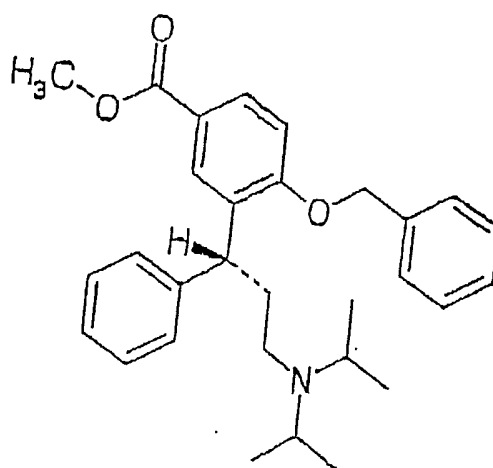
R-konfigurovaných sloučenin obecného vzorce 2,



(2)

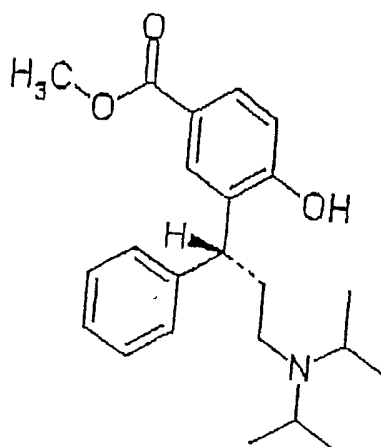
kde R vyjadřuje C_1 - C_6 -alkylovou, C_3 - C_{10} -cykloalkylovou skupinu substituovanou nebo nesubstituovanou fenylovou skupinou a X^- je zbytek kyseliny fyziologicky kompatibilní anorganické nebo organické kyseliny, tak že

a) sloučenina obecného vzorce 3



(3)

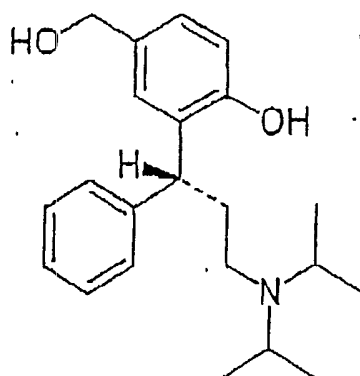
je rozštěpena hydrogenačním činidlem, aby vznikla sloučenina obecného vzorce 5



(5)

načež

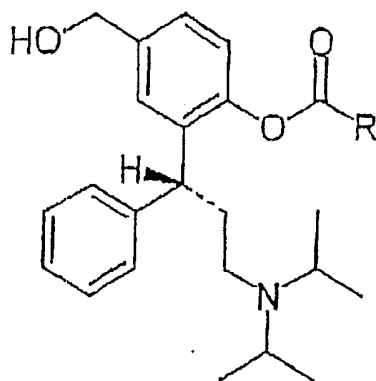
- b) takto získaná sloučenina obecného vzorce 5 je přeměněna redukčním činidlem, aby poskytla sloučeninu obecného vzorce 6,



(6)

která

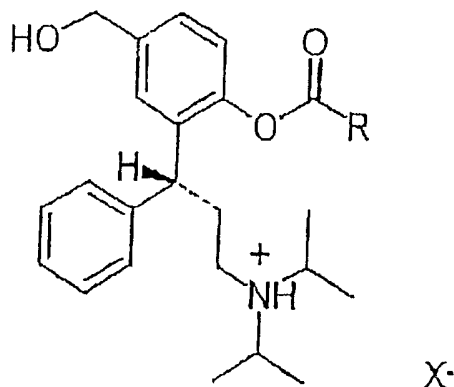
- c) je přeměněna acylačním činidlem, aby byla získána sloučenina obecného vzorce 1,



(1)

kde R má význam vyjádřený výše,

- d) a která je přeměněna fyziologicky kompatibilní anorganickou nebo organickou kyselinou, aby vznikla sloučenina obecného vzorce 2



(2)

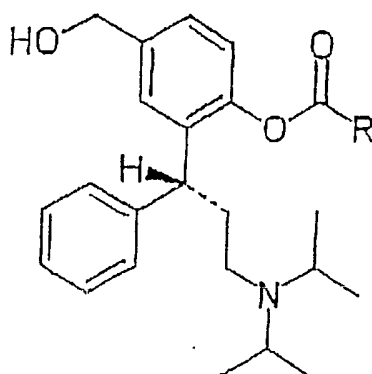
kde R vyjadřuje C_1 - C_6 -alkylovou, C_3 - C_{10} -cykloalkylovou skupinu substituovanou nebo nesubstituovanou fenylovou skupinou a X^- je zbytek kyseliny fyziologicky kompatibilní anorganické nebo organické kyseliny.

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

Zvláště výhodně je na základě krystalického methylesteru kyseliny R-(-)-4-benzyloxy-3-(3-diisopropylamino-1-fenyl-propyl)benzoové připraven vysoce čistý meziprodukt methylester kyseliny R-(-)-3-(3-diisopropylaminofenyl-propyl)-4-hydroxy-benzoové, který je redukován na R-(+)-2-(3-diisopropylamino-1-fenylpropyl)-4-

-hydroxymethylfenyl, který je nakonec vhodným způsobem acylován a pak přeměněn fyziologicky kompatibilní anorganickou nebo organickou kyselinou pomocí samovolné krystalizace na příslušnou vysoce čistou, krystalickou stabilní sůl.

V závislosti na použitém chloridu kyseliny jsou získávány sloučeniny obecného vzorce 1,



(1)

kde R vyjadřuje C_1 - C_6 -alkylovou, především isopropylovou skupinu, C_3 - C_{10} -cykloalkylovou skupinu nebo nesubstituovanou nebo substituovanou fenylovou skupinu.

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

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

V tomto:

3= methylester kyseliny R-(-)-4-benzyloxy-3-(3-diisopropylamino-1-fenyl-propyl)-4-hydroxy-benzoové

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

5= methylester kyseliny R-(-)-3-(3-diisopropylamino-fenyl-propyl)-4-hydroxy-benzoové

- 6 = R-(+)-2-3-(3-diisopropylamino-1-fenyl-propyl)-4-hydroxymethylfenol
1 = R-(+)-2-(3-diisopropylamino-1-fenyl-propyl)-4-hydroxymethylfenyl-isobutyrátester
2a = hydrogenfumarát R-(+)-2-(3-diisopropylamino-1-fenylpropyl)-4-hydroxymethyl-
isobutyrátesteru
2b = hydrát hydrochloridu R-(+)-2-(3-diisopropylamino-1-fenylpropyl)-4-
hydroxymethyl-isobutyrátesteru

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

S využitím běžných metod jako je BBr_3 , AlCl_3 ale výhodněji cestou plynného vodíku přes Raneův nikl v methanolu jako rozpouštědle při pokojové teplotě (RT), přípravný stupeň 3 je rozštěpen na 5 (methylester R-(-)-3-(3-diisopropylamino-fenyl-propyl)-4-hydroxy-benzoové). Takto se získá vysoce čistá, krystalická forma (bod tání $143,7^\circ\text{C}$).

Nakonec je 5 s použitím vhodného redukčního činidla jako je $\text{NaBH}_4/\text{EtOH}$, výhodněji LiAlH_4 redukován v inertním rozpouštědle při nízké teplotě (-78°C až $+10^\circ\text{C}$) a je získána sloučenina 6 (R-(+)-2-3-(3-diisopropylamino-1-fenyl-propyl)-4-hydroxymethylfenol). Sloučenina 6 je získána ve vysoce čistém stavu a může být krystalizována z vhodného rozpouštědla jakým je ethylacetát. Bezbarvý, pevný zrnitý materiál má bod tání $102,3^\circ\text{C}$. Toto je překvapivé v tom, že je sloučenina 6 v dosavadním stavu techniky popsána jako amorfni pevná látka.

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

Reakce je výhodněji prováděna s isobutyrylchloridem jako kyselým chloridem a triethylaminem jako zásadou při výše zmíněných teplotách. Následně získaná sloučenina 1 (R-(+)-2-(3-diisopropylamino-1-fenyl-propyl)-4-hydroxymethylfenyl-isobutarátester) se

1 (R-(+)-2-(3-diisopropylamino-1-fenyl-propyl)-4-hydroxymethylfenyl-isobutarátester) se vyskytuje v takové čistotě, že s roztokem kyseliny fumarové ve vhodném rozpouštědle začne samovolně tvořit hydrogenfumarátovou sůl 2a.

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

Pokud se namísto kyseliny fumarové použije bezvodá kyselina chlorovodíková – například jako etherický roztok- tvorba sole proběhne tak, že je získán krystalický produkt (hydrát hydrochloridu R-(+)-2-(3-diisopropylamino-1-fenylpropyl)-4-hydroxymethyl-isobutyrátesteru).

Po další rekrystalizaci má produkt 2b bod tání v rozmezí 97 až 106 °C.

Na závěr může být produkt 2b výhodně získán následujícími variantami opačného reakčního procesu, začínajícím sloučeninou 6 reakčního diagramu 1. Produkt 2b může být tedy získán bez přídavku externí báze vychytávající kyselinu, jak je následně vysvětleno.

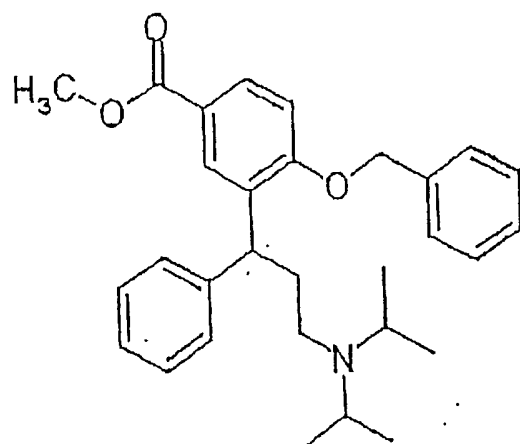
Roztoky sloučeniny 6 (R-(+)-2-3-(3-diisopropylamino-1-fenyl-propyl)-4-hydroxymethylfenol) jsou přikapávány do roztoků isobutyrátchloridu a tím za vhodných podmínek polaritry rychle vykristalizuje bezvodý produkt 2b. 2b je velmi hygroskopický.

Pokud je výše zmíněná reakce provedena ve vodném rozpouštědle, které obsahuje alespoň 1 molární ekvivalent vody je získán stabilní a krystalický, hydrát obsahující produkt 2b, který má výše zmíněné charakteristiky bodu tání.

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

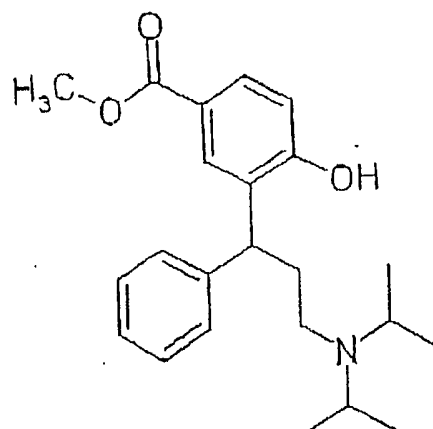
Zvláště výhodné jsou vysoce čisté sloučeniny obecného vzorce III, V, 3, 5, 6 a 7, které mohou být získány.

Sloučenina obecného vzorce III



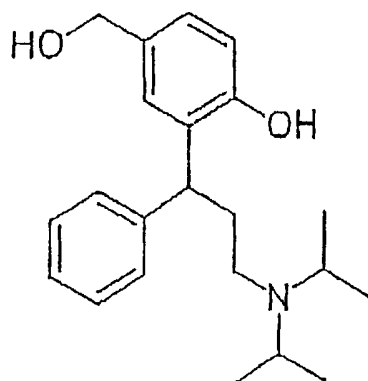
(III)

Sloučenina obecného vzorce V



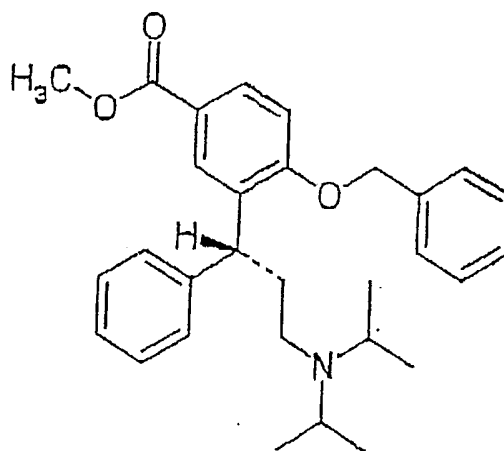
(V)

Sloučenina obecného vzorce VI



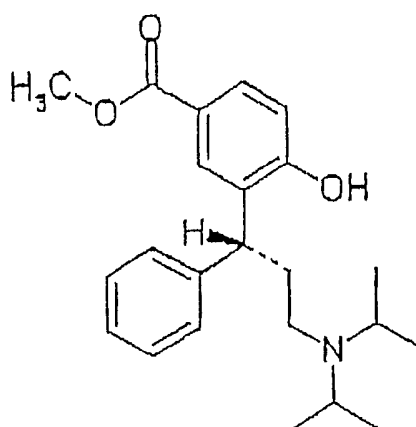
(VI)

Sloučenina obecného vzorce 3



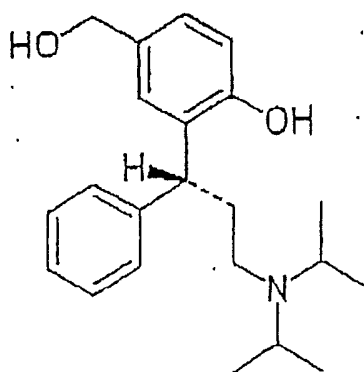
(3)

Sloučenina obecného vzorce 5



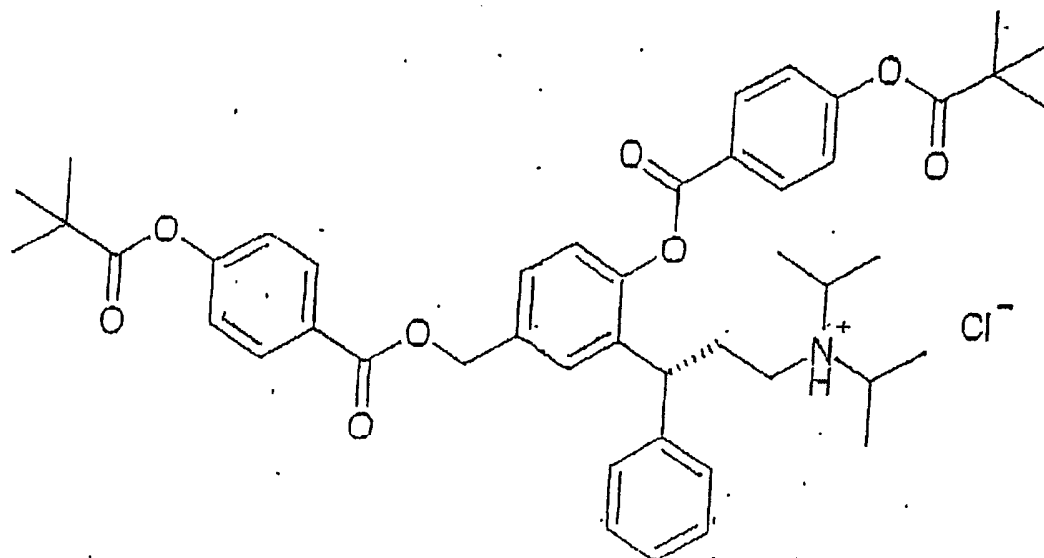
(5)

Sloučenina obecného vzorce 6



(6)

Sloučenina obecného vzorce 7



(7)

[(R)-3-(2-{1-[4-(2,2-dimethyl-propanoyloxy)-fenyl]-methaneoyloxy}-5-{1-[4-(2,2-dimethyl-propanoyloxy)-fenyl]-methaneoyloxy}-methaneoyloxymethyl)-fenyl-propyl]-diisopropyl-amoniumchlorid.

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

Zvláště prospěšné jsou sloučeniny používané jako meziproducty při výrobě hydrogen-fumarátu R-(+)-2-(3-diisopropylamino-1-fenylpropyl)-4-hydroxymethylfenylisobutyráteteru a hydrátu hydrochloridu R-(+)-2-(3-diisopropylamino-1-fenylpropyl)-4-hydroxymethylfenylisobutyráteteru.

Na závěr lze provést způsob zvláště výhodnou cestou přeměny sloučeniny obecného vzorce 6 (viz reakční diagram 1) ekvivalentem isobutyrylchloridu v přítomnosti triethylaminu s využitím jednoho z příslušných rozpouštědel ethylacetátu, dichlormethanu, tetrahydrofuranu, acetonitrilu nebo toluenu regio- a chemoselkektivně na

R-(+)-2-(3-diisopropylamino-1-fenyl-propyl)-4-hydroxymethylfenyl-isobutarátester.

V souladu s vynálezem R-(+)-2-(3-diisopropylamino-1-fenyl-propyl)-4-hydroxymethylfenyl-isobutarátester je zvláště vhodný k přeměně pomocí kyseliny fumarové nebo kyseliny chlorovodíkové s tvorbou příslušné sole. Následující provedení vysvětlují vynález.

Podstata vynálezu

I.obecně

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

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

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

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

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

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

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

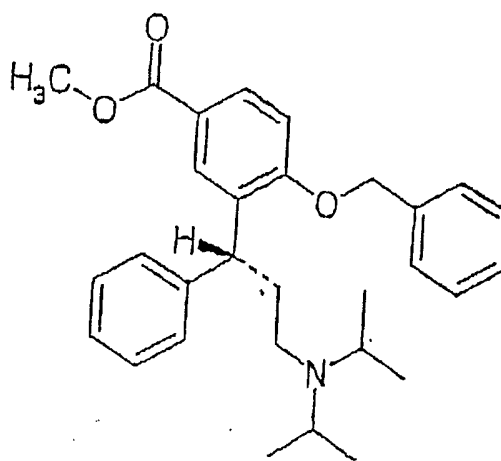
Oupled kapalná chromatografie.hmotnostní spektrometrie (LC-MS): Waters Integrity System, Thermabeam Mass Detector (EI, 70 eV), m/z – hodnoty a relativní intensity (%) byly stanoveny přes kvantitativní rozmezí od 50 do 500 a.m.u.

Příklady provedení vynálezu

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

Příklad 1

Příprava methylesteru kyseliny R-(-)-4-benzyloxy-3-(3-diisopropylamino-1-fenyl-propyl)-4-hydroxy-benzoové (3)



Roztok hydrochloridu kyseliny R-(-)-4-benzyloxy-3-(3-diisopropylamino-1-fenyl-propyl)-4-hydroxy-benzoové (2.30 kg, 4,77 mol) je zahříván v 26,4 litrech methanolu a 0,25 litru koncentrované kyseliny sírové po dobu 16 hodin s recyklací. Potom je třetina rozpouštědla oddestilována, ochlazena a za míchání smíšena s 5 kg ledu a 2,5 litry 25% vodného roztoku uhličitanu sodného. Zbytek je nejprve extrahován 15 litry a potom dalšími 5 litry dichlormethanu. Organické fáze jsou přečištěny a zakoncentrovány na rotační odparce dokud nejsou vysušeny. Je získáno 1,99 kg (90,7 % teoreticky) tmavě žlutého oleje s přibližnou čistotou 90 % (DC, NMR).

DC (1) : 0,58

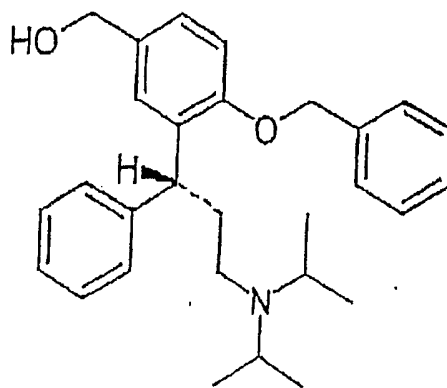
^{13}C -NMR (CDCl_3) : 20,55 ; 20,65 ; 36,83 ; 41,84 ; 43,83 ; 51,82 ; 70,12 ; 111,09 ; 122,46 ; 125,28 ; 127,49 ; 128,02 ; 128,35 ; 128,50 ; 129,22 ; 129,49 ; 133,20 ; 136,39 ; 144,51 ; 159,87 ; 167,09.

Rekrystalizace

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

Příklad 2

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



Surový produkt (3) (28 g) je rozpuštěn v 230 ml čistého diethyletheru a za míchání je nakapán do suspenze 1,8 g lithiualuminium hydridu v diethyletheru (140 ml).

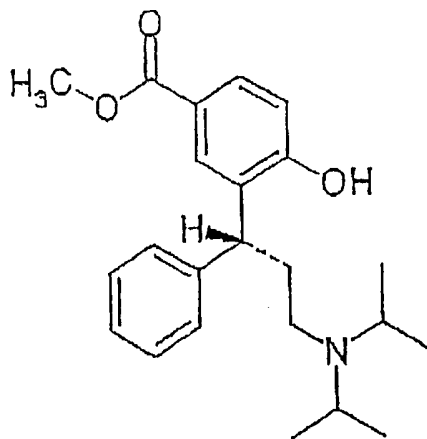
Po 18 hodinách míchání při pokojové teplotě, je přidáno formou kapání 4,7 ml vody. Organická fáze je oddělena, vysušena bezvodým síranem sodným, zfiltrována a zakoncentrována na rotační odparce do vysušení. 26 g (98,9 % oproti teorii). R-(+)-[4-benzyloxy-3-(3-diisopropylamino-1-fenyl-propyl)-fenyl]methanol (4) je získán jako bezbarvý olej.

DC (2) : 0,32, $[\alpha]_D^{20} +6,3$ (c=1,0, ethanol).

^{13}C -NMR (CDCl_3) : 20,53 ; 20,61 ; 36,87 ; 41,65 ; 44,14 ; 48,82 ; 65,12 ; 70,09 ; 111,80 ; 125,77 ; 125,97 ; 126,94 ; 127,55 ; 128,08 ; 128,37 ; 128,44 ; 133,27 ; 134,05 ; 134,27 ; 137,21 ; 144,84.

Příklad 3

Příprava methylesteru kyseliny R-(-)-3-(3-diisopropylamino-fenyl-propyl)-4-hydroxy-benzoové (5)



Do míchané suspenze 5 g Raneova niklu (promytého vodou a potom methanolem) v 200 ml methanolu, je přidáno 10 g (21,8 mmol) methylesteru kyseliny R-(-)-4-benzyloxy-3-(3-diisopropylamino-1-fenyl-propyl)-4-hydroxy-benzoové (3). Po krátkém zahřátí, za účelem vše úplně rozpustit, je aparatura umístěna pod atmosféru plynného vodíku. Po

třech hodinách míchání za normálního tlaku a pokojové teplotě je pomocí chromatografie na tenké vrstvě prokázána úplná přeměna. Zbytek je vypláchnut plynným dusíkem a po přidání trochu aktivního uhlí je filtrován. Po zakoncentrování methanolického roztoku na rotační odparce zůstane 6,0 g (75 % oproti teorii) methylesteru kyseliny R-(-)-3-(3-diisopropylamino-fenyl-propyl)-4-hydroxy-benzoové (5) ve formě bezbarvých krystalů o čistotě 99,6 % (HPLC).

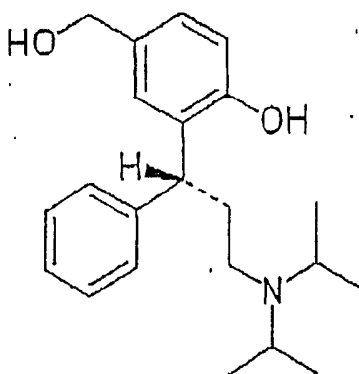
Bod tání 143,7 °C, DSC 144,7 °C.

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

^{13}C -NMR (CDCl_3): 18,74 ; 19,21 ; 19,62 ; 33,12 ; 39,68 ; 42,36 ; 48,64 ; 51,42 ; 117,99 ; 120,32 ; 126,23 ; 127,81 ; 128,85 ; 129,39 ; 130,26 ; 132,21 ; 144,06 ; 162,43 ; 167,35.

Příklad 4

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



a) Začíná se od stadia meziprojektu (4), R-(+)-[4-benzyloxy-3-(3-diisopropylamino-1-fenyl-propyl)-fenyl]methanolu. R-(+)-[4-benzyloxy-3-(3-diisopropylamino-1-fenyl-propyl)-fenyl]methanol (19,7 g, 45,7 mmol) je rozpuštěn v 220 ml methanolu a Raneově niklu (5 g). Aparatura je promyta plynným vodíkem a zbytek je míchán 2 dny při pokojové teplotě. Následuje přidání dalších 5 g Raneova niklu, míchání po další dva dny při pokojové teplotě v podmínkách plynného vodíku. Následuje odfiltrování katalyzátoru zakoncentrování vysušením na rotační odparce. Olejovitý světle žlutý zbytek je rozpuštěn

v 100 ml diethyletheru, dvakrát promyt 100 ml vody, vysušen síranem sodným, zfiltrován a vysušením zakoncentrován. Je získáno 14,1 g (90,4 % oproti teorii) R-(+)-2-3-(3-diisopropylamino-1-fenyl-propyl)-4-hydroxymethylfenolu ve formě amfoterní pevné látky krémově zabarvené. Rekrystalizace viz c).

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

c) Rekrystalizace:

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

Bod tání $102,3\text{ }^{\circ}\text{C}$

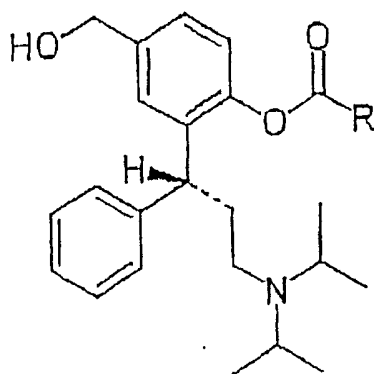
DC (1): 0,57

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

^{13}C -NMR (CDCl_3) : 19,58 ; 19,96 ; 33,30 ; 39,52 ; 42,10 ; 48,00 ; 65,40 ; 118,58 ; 126,31 ; 126,57 ; 127,16 ; 128,57 ; 132,63 ; 132,83 ; 144,55 ; 155,52.

Příklad 5

Příprava R-(+)-2-(3-diisopropylamino-1-phenyl-propyl)-4-hydroxymethylfenyl-isobutarátüesteru (1)



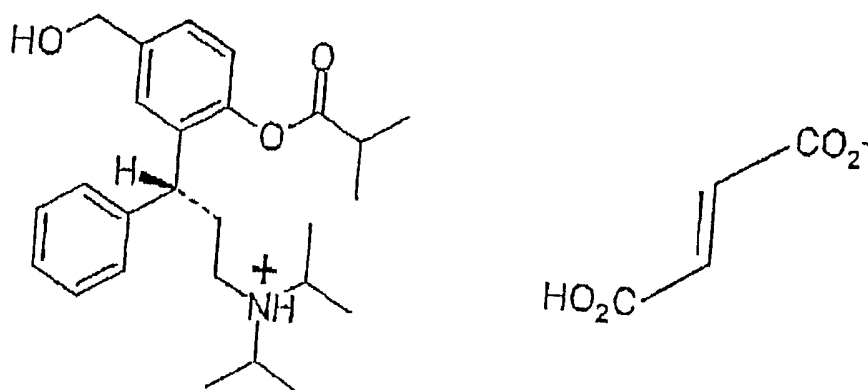
Roztok R-(+)-2-3-(3-diisopropylamino-1-fenyl-propyl)-4-hydroxymethylfenolu (6) (65,0 g, 190,3 mmol) a triethylaminu (20,4 g, 201,7 mmol) je přidán za podmínek míchání a chlazení do 750 ml dichlormethanu obsahující roztok isobutyrátchloridu (23,4 g, 201,7 mmol) v 250 ml dichlormethanu. Následuje další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

DC (1): 0,26, $[\alpha]_D^{22} = +2,7$ ($c=1,0$, ethanol).

^{13}C -NMR (CDCl_3) : 19,01 ; 19,95 ; 20,59 ; 21,12 ; 34,28 ; 36,89 ; 41,88 ; 42,32 ; 43,90 ; 48,78 ; 64,68 ; 122,57 ; 125,59 ; 126,16 ; 126,86 ; 127,96 ; 128,54 ; 136,88 ; 138,82 ; 143,92 ; 147,90 ; 175,96.

Příklad 6

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



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

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

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

Elementární analýza: Vypočtená pro $C_{30}H_{41}NO_7$ (molární hmotnost 527,66) C 68,29 %, H 7,83 %, N 2,65 %, O 21,2 %, nalezené C 68,29 %, H 7,9 %, N 2,72 %, O 21,0 %.

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

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

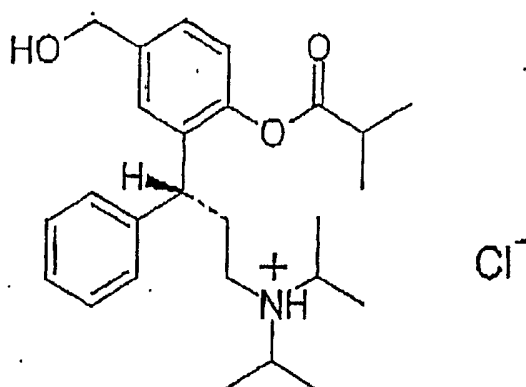
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1,198, 1,285, 1,287 (CH_3), 2,541 (CHC=O); 3,589 (NCH); 4,585 (CH_2OH); 6,832 ($=\text{CH}$, fumarát); 6,84 – 7,62 (aryl, $=\text{CH}$).

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

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

Příklad 7

Příprava hydrátu hydrochloridu R-(+)-2-(3-diisopropylamino-1-fenylpropyl)-4-hydroxymethylfenylisobutyratesteru



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

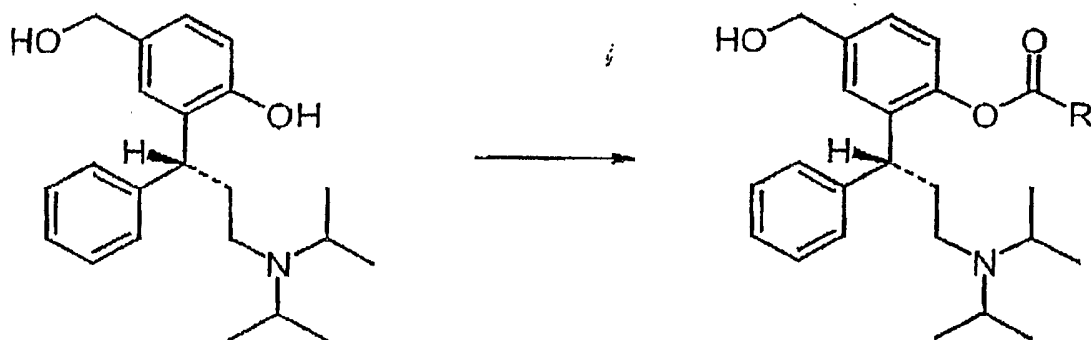
-isobutarátesteru (8,54 g, 25,0 mmol) v 50 ml dichlormethanu je pomalu nakapán při 0 °C do míchaného roztoku isobutyračchloridu (2,66 g, 25,0 mmol) v 100 ml dichlormethanu. Po hodině je odstraněno chlazení probíhá znovu míchání další hodinu. Následuje odsátí těkavých složek na vakuové rotační odparce a zbyde bezbarvá amfoterní pevná látka. Tento zbytek je rozpuštěn v acetonu (17 ml), s od 0,45 do 0,50 g vody a je přidán diethylether (přibližně 20-25 ml) dokud nevznikne jasný zákal. Po krátkém zpracování ultrazvukem začne okamžitá krystalizace a za míchání je přidáno dalších 80 ml diethyletheru. Vysrážené bezbarvé krystaly jsou odsáty a vysušeny přes noc ve vakuu přes pentoxid fosforitý. Je získáno 10,5 g (93,7 % oproti teorii) hydrátu hydrochloridu R-(+)-2-(3-diisopropylamino-1-fenylpropyl)-4-hydroxymethylfenylisobutyratesteru s čistotou 97 % (HPLC).

$[\alpha]_D^{20} + 4,3$ (c=1,03, ethanol).

^{13}C -NMR (CDCl_3): 16,94 ; 17,35 ; 18,24 ; 18,40 ; 18,87 ; 19,05 ; 31,20 ; 33,99 ; 41,64 ; 45,41 ; 54,18 ; 54,42 ; 63,83 ; 122,25 ; 126,50 ; 126,70 ; 126,96 ; 127,34 ; 128,60 ; 133,80 ; 140,55 ; 142,17 ; 147,68 ; 175,79.

Příklad 8

Fenolický monoester



Specifikace obecné práce pro výrobu fenolických monoesterů.

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

Následující sloučeniny jsou mimochodem vyráběny použitím této metody:

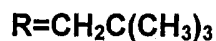


2-(3-diisopropylamino-1-fenylpropyl)-4-hydroxymethylfenyl-
-hydrochlorid esteru kyseliny R-(+)-3-methylmásečné

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

^{13}C -NMR (CDCl_3) : 20,45 ; 20,59 ; 22, 54 ; 25,70 ; 36,74 ; 42,18 ; 43,27 ; 43,96 ; 48,90 ;
64,67 ; 122,66 ; 125,60 ; 126,20 ; 126,79 ; 127,95 ; 128,37 ; 136,83 ; 138,86 ; 143,83 ;
147,82 ; 171,37.

DC (1) : 0,76.



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

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

^{13}C -NMR (CDCl_3) : 20,40 ; 20,53 ; 29,73 ; 30,99 ; 36,62 ; 42,17 ; 44,01 ; 47,60 ; 49,01 ; 64,65 ; 122,64 ; 125,60 ; 126,20 ; 126,80 ; 127,96 ; 128,36 ; 136,85 ; 138,90 ; 143,80 ; 147,82 ; 170,55.

DC (1) : 0,75.

R=(CH₃)₃ C

2-(3-diisopropylamino-1-fenylpropyl)-4-hydroxymethylfenyl-
-hydrochlorid esteru kyseliny R-(+)-3-pivalové

Bezbarvé krystaly, bod tání 165-6 °C.

^{13}C -NMR ($\text{DMSO-d}_6=39,7$ ppm) : 16,52 ; 16,68 ; 17,98 ; 18,11 ; 26,87 ; 31,46 ; 41,71 ; 45,33 ; 53,89 ; 53,98 ; 62,65 ; 122,61 ; 122,97 ; 125,94 ; 126,09 ; 126,57 ; 126,75 ; 127,87 ; 128,58 ; 131,80 ; 134,94 ; 141,02 ; 142,69 ; 147,17 ; 155,32 ; 163,92 ; 176,21.

R= C-C₃H₅

2-(3-diisopropylamino-1-fenylpropyl)-4-hydroxymethylfenyl-
-hydrochlorid esteru kyseliny R-(+)-cyklopropankarboxylové

Bezbarvá voskovitá látka.

^{13}C -NMR ($\text{DMSO-d}_6=39,7$ ppm) : 173,02 ; 172,49 ; 172,37 ; 153,10 ; 147,12 ; 142,72 ; 142,03 ; 140,78 ; 136,60 ; 134,79 ; 134,35 ; 129,55 ; 129,13 ; 128,80 ; 128,67 ; 127,87 ; 126,96 ; 126,74 ; 125,94 ; 125,84 ; 124,37 ; 123,71 ; 122,80 ; 62,64 ; 53,92 ; 45,34 ; 41,65 ; 31,44 ; 18,05 ; 16,66 ; 12,84 ; 9,58 ; 9,28 ; 8,49 ; 7,89.

R= C-C₄H₇

2-(3-diisopropylamino-1-fenylpropyl)-4-hydroxymethylfenyl-
-hydrochlorid esteru kyseliny R-(+)-cyklobutankarboxylové

Bezbarvá voskovitá látka.

¹³C-NMR (DMSO-d₆=39,7 ppm) : 173,53 ; 147,12 ; 142,81 ; 140,74 ; 134,77 ; 128,65 ;
127,81 ; 126,74 ; 125,99 ; 125,87 ; 122,75 ; 62,63 ; 53,92 ; 45,34 ; 41,42 ; 37,38 ; 31,54 ;
25,04 ; 24,92 ; 18,03 ; 16,68 ; 16,61.

R= C-C₅H₉

2-(3-diisopropylamino-1-fenylpropyl)-4-hydroxymethylfenyl-
-hydrochlorid esteru kyseliny R-(+)-cyklopentankarboxylové

Bezbarvá voskovitá látka.

¹³C-NMR (DMSO-d₆=39,7 ppm) : 174,80 ; 147,22 ; 142,86 ; 140,76 ; 134,72 ; 128,66 ;
127,80 ; 126,73 ; 126,04 ; 125,88 ; 122,71 ; 62,62 ; 53,94 ; 45,37 ; 43,24 ; 41,39 ; 31,54 ;
29,78 ; 29,59 ; 25,64 ; 25,59 ; 18,07 ; 16,64.

R= C-C₆H₁₁

2-(3-diisopropylamino-1-fenylpropyl)-4-hydroxymethylfenyl-
-hydrochlorid esteru kyseliny R-(+)-cyklohexankarboxylové

Bezbarvá voskovitá látka.

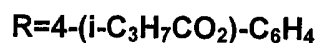
¹³C-NMR (DMSO-d₆=39,7 ppm) :
174,08 ; 147,15 ; 142,85 ; 140,77 ; 134,78 ; 128,66 ; 127,77 ; 126,74 ; 126,06 ; 125,87 ;
122,69 ; 62,61 ; 53,91 ; 45,36 ; 42,26 ; 41,24 ; 31,53 ; 28,74 ; 28,62 ; 25,48 ; 25,04 ; 24,98 ;
18,05 ; 16,67, 16,60.



2-(3-diisopropylamino-1-fenylpropyl)-4-hydroxymethylfenyl-
-hydrochlorid esteru kyseliny R-(+)-cyklohexankarboxylové

Bezbarvé krystaly, bod tání 195-8 °C.

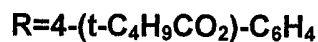
1H -NMR (DMSO- d_6) : 9,87 (s, 1H může být nahrazeno D_2O , NH), 8,19-8,12 (m, 2H, fenyl-H), 7,55 (d, $J=1,0$ Hz, 1H, fenyl-H3), 7,4-7,13 (m, 9H, fenyl-H), 5,28 (br s, 1H může být substituováno D_2O , OH), 4,53 (s, 2H, CH_2), 4,23 (t, $J=7,6$ Hz, 1H, CH), 3,61-3,50 (m, 2H, $2 \times CH(CH_3)_2$), 2,97-2,74 (m, 2H, CH_2), 2,67 (q, $J=7,4$ Hz, 2H, CH_2), 2,56-2,43 (m, 2H, CH_2), 1,23-1,13 (m, 15H, $2 \times CH(CH_3)_2$, CH_3).



2-(3-diisopropylamino-1-fenylpropyl)-4-hydroxymethylfenyl-
-hydrochlorid esteru kyseliny R-(+)-4-(isopropylkarbonyloxy)benzoové

Bezbarvé krystaly, bod tání 202-4 °C.

1H -NMR (DMSO- d_6) : 9,73 (s, 1H může být nahrazeno D_2O , NH), 8,19-8,12 (m, 2H, fenyl-H), 7,55 (d, $J=1,0$ Hz, 1H, fenyl-H3), 7,42-7,14 (m, 9H, fenyl-H), 5,27 (br s, 1H může být substituováno D_2O , OH), 4,53 (s, 2H, CH_2), 4,23 (t, $J=7,6$ Hz, 1H, CH), 3,61-3,50 (m, 2H, $2 \times CH(CH_3)_2$), 2,99-2,78 (m, 3H, CH_2 , $CH(CH_3)_2$), 2,67 (q, $J=7,4$ Hz, 2H, CH_2), 2,54-2,47 (m, 2H, CH_2), 1,29-1,13 (m, 18H, $3 \times CH(CH_3)_2$).



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

Bezbarvý olej.

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

Hydrochlorid: bezbarvé krystaly, bod tání 165-6 °C.

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

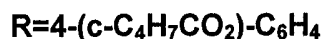


2-(3-diisopropylamino-1-fenylpropyl)-4-hydroxymethylfenyl-
-hydrochlorid esteru kyseliny R-(+)-cyklopropylkarbonyloxybenzoové

Bezbarvé krystaly, bod tání 208-213 °C.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) : 9,04 (s, 1H může být nahrazeno D_2O , NH), 8,15-8,09 (m, 2H, fenyl-H), 7,53 ('d', 1H, fenyl-H₃), 7,42-7,13 (m, 9H, fenyl-H), 5,25 (br s, 1H může být substituováno D_2O , OH), 4,52 (s, 2H, CH_2), 4,23 (t, $J=7,5$ Hz, 1H, CH), 3,62-3,53 (m, 2H, $2\times\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 3,05-2,70 (m, 2H, CH_2), 2,51-2,37 (m, 2H, CH_2), 2,01-1,89 (m, 1H, cyklopropyl-CH), 1,20-1,05 (m, 16H, $2\times\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, 2 x cyklopropyl- CH_2).

$^{13}\text{C-NMR}$ ($\text{DMSO-d}_6=39,7$ ppm) : 172,71 ; 163,93 ; 154,92 ; 147,16 ; 142,69 ; 141,03 ; 134,97 ; 131,76 ; 128,60 ; 127,86 ; 126,76 ; 126,56 ; 126,06 ; 125,94 ; 122,95 ; 122,65 ; 62,65 ; 54,00 ; 53,89 ; 45,33 ; 41,63 ; 31,49 ; 18,10 ; 17,98 ; 16,69 ; 16,51 ; 12,86 ; 9,52.



2-(3-diisopropylamino-1-fenylpropyl)-4-hydroxymethylfenyl-
-hydrochlorid esteru kyseliny R-(+)-cyklobutylkarbonyloxybenzoové

Bezbarvé krystaly, bod tání 201-6 °C.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) : 9,50 (s, 1H může být nahrazeno D_2O , NH), 8,17-8,12 (m, 2H, fenyl-H), 7,54 (d, $J=1,4$ Hz, 1H, fenyl-H3), 7,42-7,14 (m, 9H, fenyl-H), 5,25 (br s, 1H může být substituováno D_2O , OH), 4,52 (s, 2H, CH_2), 4,23 (t, $J=7,5$ Hz, 1H, CH), 3,62-3,47 (m, 3H, cyklobutyl-CH, $2\times\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 3,00-2,70 (m, 2H, CH_2), 2,51-2,26 (m, 6H, CH_2 , $2\times\text{cyklobutyl-CH}_2$), 2,11-1,59 (m, 2H, cyklobutyl- CH_2), 1,22-1,12 (m, 12H, $2\times\text{CH}(\text{CH}_3)_2$).

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

2-(3-diisopropylamino-1-fenylpropyl)-4-hydroxymethylfenyl-
-hydrochlorid esteru kyseliny R-(+)-4-cyklohexylkarbonyloxybenzoové

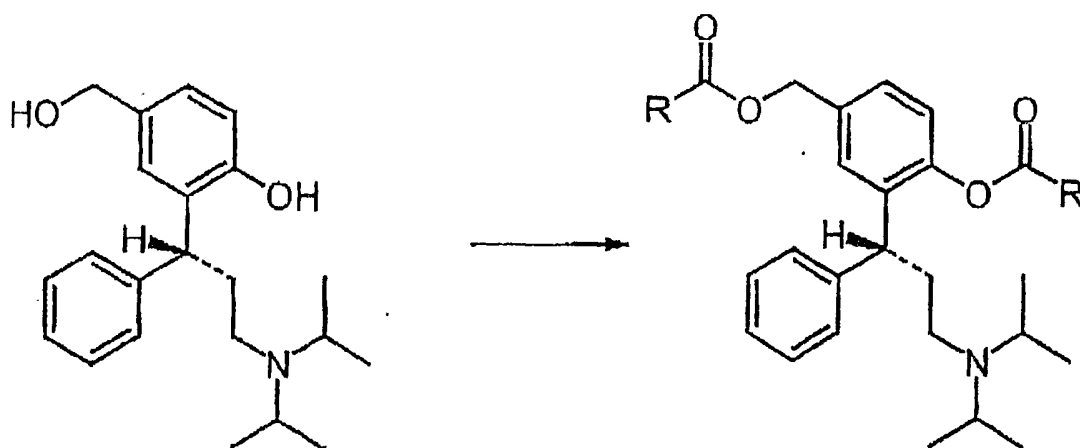
Bezbarvé krystaly, bod tání 212-217 °C.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) : 9,34 (s, 1H může být nahrazeno D_2O , NH), 8,16-8,12 (m, 2H, fenyl-H), 7,54 (d, $J=1,4$ Hz, 1H, fenyl-H3), 7,39-7,14 (m, 9H, fenyl-H), 5,26 (t, 1H může být substituováno D_2O , OH), 4,53 (d, $J=4,2$ Hz, 2H, CH_2), 4,22 (t, $J=7,5$ Hz, 1H, CH), 3,62-3,48 (m, 2H, $2\times\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 3,00-2,60 (m, 3H, cyklohexyl-CH, CH_2), 2,51-2,40 (m, 2H, CH_2), 2,07-1,98 (m, 2H, cyklohexyl- CH_2), 1,80-1,11 (m, 2 OH, $4\times\text{cyklohexyl CH}_2$), $2\times\text{CH}(\text{CH}_3)_2$.

Příklad 9

Identické diestery

Přesný popis běžného postupu při výrobě identických diesterů



Do roztoku 7,30 g (21,4 mmol) R-(+)-2-3-(3-diisopropylamino-1-fenyl-propyl)-4-hydroxymethylfenolu (6) ve 100 ml dichlormethanu je za míchání při 0 °C přikapán roztok chloridu kyseliny (49,2 mmol) v 50 ml dichlormethanu.

Potom je přidán triethylamin-dichlormethan (6,86 ml/49,2 mmol – 50 ml). Po 1 až 3 hodinách při pokojové teplotě chromatografie na tenké vrstvě ukáže, že je přeměna hotova. Zbytek je postupně promyt v tomto pořadí 100 ml vody, vodným roztokem 0,1N kyseliny chlorovodíkové, 5 ml 5% vodného roztoku hydrogenuhličitanu sodného, 5 ml vody, vzyušen přes síran sodný a následuje filtrace a zakoncentrování vysušením. Potom je zbytek usušen za vysokého vakua do konstantní hmotnosti.

Následující sloučeniny jsou mimochodem vyráběny použitím této metody:

R=methyl

2-(3-diisopropylamino-1-fenylpropyl)-4-acetoxymethylfenyl-
-ester kyseliny R-(-)-octové, volná báze

Světle žlutý olej, čistota (HPLC): 95,2 %.

^{13}C -NMR (CDCl_3) : 20,36 ; 20,69 ; 20,94 ; 20,99 ; 36,41 ; 42,27 ; 43,69 ; 48,79 ; 65,89 ; 122,89 ; 126,28 ; 127,17 ; 127,92 ; 128,36 ; 133,69 ; 136,95 ; 143,61 ; 148,46 ; 168,97 ; 170,76.

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

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -33,1$ (c=1, CH_3CN).

DC (1) : 0,79.

R=cyklohexyl

2-(3-diisopropylamino-1-fenylpropyl)-4-cyklohexylkarbonyloxymethylfenyl-
-ester kyseliny R-(+)-cyklohexankarboxylové

Světle žlutý olej, čistota (NMR):> 95 %.

^{13}C -NMR (CDCl_3) : 20,30 ; 25,17 ; 25,58 ; 25,73 ; 28,97 ; 29,12 ; 41,70 ; 43,15 ; 44,03 ; 48,64 ; 65,37 ; 122,67 ; 125,88 ; 126,24 ; 127,06 ; 127,31 ; 127,90 ; 128,37 ; 134,03 ; 136,85 ; 143,55 ; 148,33 ; 174,20 ; 175,72.
DC (1) : 0,96.

R=isopropyl

2-(3-diisopropylamino-1-fenylpropyl)-4-isobutyryloxymethylfenyl-
- ester kyseliny R-(+)-isomásebné

Volná báze : světle žlutý olej, čistota (HPLC):> 95,6 %.

^{13}C -NMR (CDCl_3) :18,96 ; 19,08 ; 20,59 ; 33,98 ; 34,20 ; 36,86 ; 41,72 ; 43,72 ; 48,72 ; 65,58 ; 122,65 ; 126,19 ; 126,73 ; 127,91 ; 128,11 ; 128,36 ; 133,91 ; 136,96 ; 143,81, 148,41 ; 175,15 ; 176,77.
DC (1) : 0,74.

Sůl hydrogenfumarát: bezbarvý sirup, 94,4 % HPLC čistota.

^{13}C -NMR (CDCl_3) :17,89 ; 18,07 ; 18,94 ; 18,97 ; 19,07 ; 31,22 ; 33,93 ; 34,13 ; 41,78 ; 45,62 ; 53,93 ; 65,33 ; 122,93 ; 126,82 ; 127,45 ; 127,53 ; 127,91 ; 128,75 ; 134,74 ; 135,29 ; 135,42 ; 142,04 ; 148,44 ; 170,24 ; 175,71 ; 176,79.

R=4-(c-C₆H₁₁CO₂)-C₆H₄

2-(3-diisopropylamino-1-fenylpropyl)-4-(4-t-butylkarbonyloxymethyl-benzoová kyselina
hydrochloridu esteru kyseliny R-4-t-butylkarbonyloxybenzoové

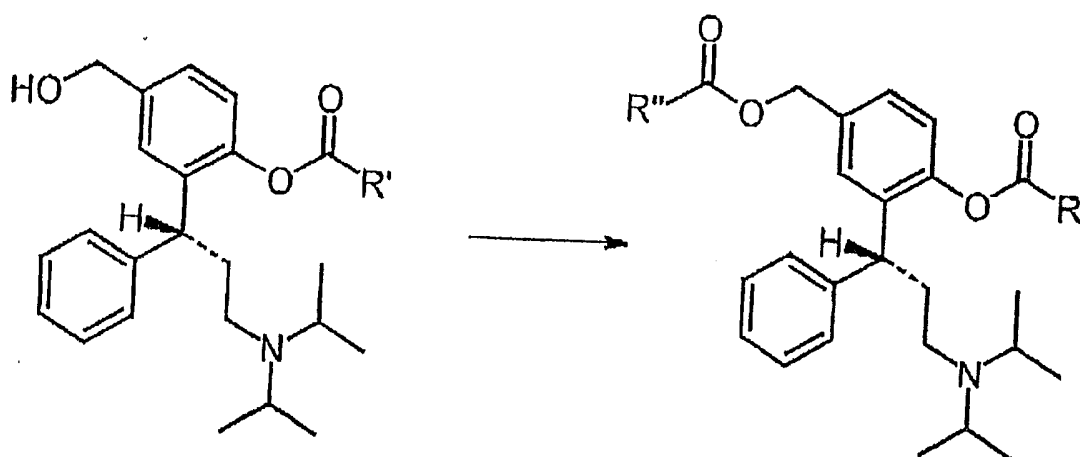
Bezbarvé krystaly, bod tání 105-7 °C.

^{13}C -NMR (DMSO-d_6) : 16,49 ; 16,71 ; 17,97 ; 18,06 ; 26,84 ; 31,36 ; 38,45 ; 41,70 ; 45,24 ; 53,79 ; 53,96 ; 55,09 ; 66,11 ; 122,47 ; 122,62 ; 123,59 ; 126,42 ; 126,83 ; 127,21 ;

127,70 ; 127,88 ; 128,02 ; 128,62 ; 131,17, 131,86 ; 134,48 ; 135,64 ; 142,52 ; 148,35 ;
154,86 ; 155,39 ; 163,80 ; 165,09 ; 176,14 ; 176,19.

Příklad 10

Směsné diestery



R' není roven R''

Přesný popis běžného postupu při výrobě směsných diesterů

Do roztoku 5,3 mmol fenolického esteru obecného vzorce A ve 40 ml dichlormethanu je za míchání při 0 °C přikapán roztok chloridu kyseliny (5,83 mmol) v 15 ml dichlormethanu. Potom je přidán triethylamin-dichlormethan (0,589 g/ 5,82 mmol – 15 ml). Po 18 hodinách při pokojové teplotě chromatografie na tenké vrstvě ukáže, že je přeměna hotova. Zbytek je postupně promyt v tomto pořadí 50 ml vody, vodným roztokem 0,1N kyseliny chlorovodíkové, 5 ml 5% vodného roztoku hydrogenuhličitanu sodného, 5 ml vody, vysušen přes síran sodný a následuje filtrace a zakoncentrování vysušením. Potom je zbytek usušen za vysokého vakua do konstantní hmotnosti.

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

$R'' = \text{CH}_3$

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

Bezbarvý olej.

DC (1) : 0,56.

^{13}C -NMR (CDCl_3) : 19,12 ; 20,65 ; 21,05 ; 34,24 ; 37,02 ; 41,79 ; 43,79 ; 48,72 ; 65,98 ;
122,75 ; 125,98 ; 126,22 ; 127,94 ; 128,39 ; 128,84 ; 133,55 ; 137,04 ; 143,84 ; 148,58 ;
170,84 ; 175,18.

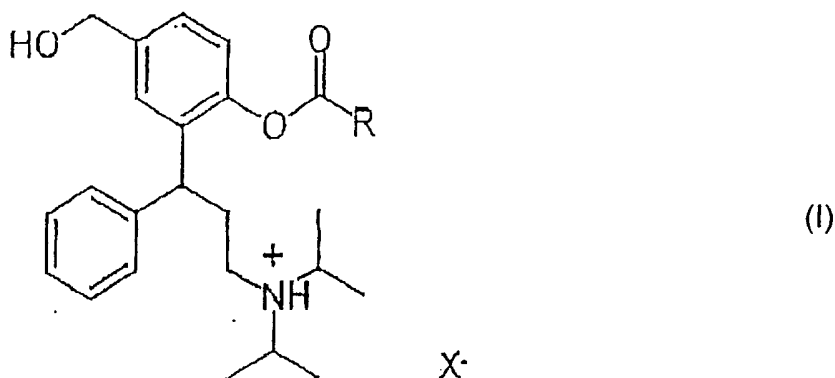
Hydrochlorid : bezbravé krystaly

^{13}C -NMR (CDCl_3) : 16,89 ; 17,04 ; 18,31 ; 18,92 ; 20,95 ; 31,49 ; 34,07 ; 41,64 ; 46,17 ;
54,55, 65,49 ; 122,91 ; 126,61 ; 126,93 ; 127,48 ; 127,83 ; 128,74 ; 134,50 ; 134,88 ;
141,61 ; 148,44 ; 170,67 ; 175,63.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +14,6$ ($c=1$, CH_2Cl_2).

PATENTOVÉ NÁROKY

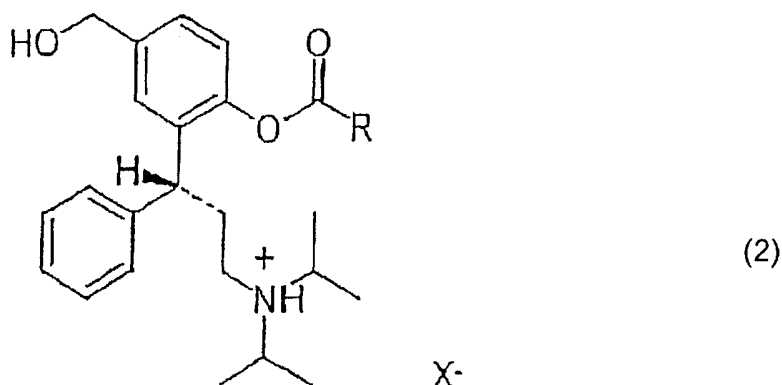
1. Deriváty 3,3-difenylpropylaminů obecného vzorce I,



ve kterém R znamená C₁-C₆-alkylovou skupinu, C₃-C₁₀-cykloalkylovou skupinu nebo substituovanou nebo nesubstituovanou fenylovou skupinu a X⁻ je zbytek kyseliny fyziologicky kompatibilní anorganické nebo organické kyseliny.

2. Deriváty 3,3-difenylpropylaminů podle nároku 1, obecného vzorce I, ve kterém X⁻ znamená v každém případě kyselý estere kyseliny chlorovodíkové, kyseliny bromovodíkové, kyseliny fosforečné, kyseliny sirovodíkové, kyseliny dusičné, kyseliny octové, kyseliny propionové, kyseliny palmitové, kyseliny stearové, kyseliny jablečné, kyseliny fumarové, kyseliny oxalové, kyseliny jantarové, kyseliny DL-jablečné, kyseliny L-(-)-jablečné, kyseliny D-(+)-jablečné, DL-kyseliny vinné, L-(+)-kyseliny vinné, D-(-)-kyseliny vinné, kyseliny citrónové, kyseliny L-aspartamové, kyseliny L-(+)-askorbové, kyseliny D-(+)-glukuronové, kyseliny 2-oxopropionové (kyseliny pyrohroznové), kyseliny furan-2-karboxylové (kyseliny slizové), kyseliny benzoové, kyseliny 4-hydroxybenzoové, kyseliny salicylové, kyseliny vanilínové, kyseliny 4-hydroxyskořicové, kyseliny gallové, kyseliny hippurové (N-benzoylglycin), kyseliny aceturové (N-acetylglycin), kyseliny floretové (3-(4-hydroxyfenyl)-propionové kyseliny), kyseliny ftalové, kyseliny methansulfonové nebo kyseliny orhoové.

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

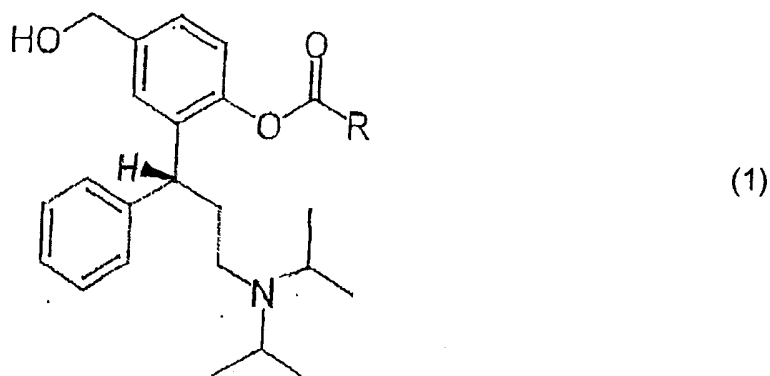


ve kterém R znamená C_1 - C_6 -alkylovou skupinu, C_3 - C_{10} -cykloalkylovou skupinu nebo substituovanou nebo nesubstituovanou fenylovou skupinu a X^- je zbytek kyseliny fyziologicky kompatibilní anorganické nebo organické kyseliny.

4. Deriváty 3,3-difenypropylaminů podle nároku 3, obecného vzorce 2, ve kterém X^- znamená v každém případě kyselý estere kyseliny chlorovodíkové, kyseliny bromovodíkové, kyseliny fosforečné, kyseliny sirovodíkové, kyseliny dusičné, kyseliny octové, kyseliny propionové, kyseliny palmitové, kyseliny stearové, kyseliny jablečné, kyseliny fumarové, kyseliny oxalové, kyseliny jantarové, kyseliny DL-jablečné, kyseliny L-(-)-jablečné, kyseliny D-(+)-jablečné, DL-kyseliny vinné, L-(+)-kyseliny vinné, D-(-)-kyseliny vinné, kyseliny citrónové, kyseliny L-aspartamové, kyseliny L-(+)-askorbové, kyseliny D-(+)-glukuronové, kyseliny 2-oxopropionové (kyseliny pyrohroznové), kyseliny furan-2-karboxylové (kyseliny slizové), kyseliny benzoové, kyseliny 4-hydroxybenzoové, kyseliny salicylové, kyseliny vanilínové, kyseliny 4-hydroxyskořicové, kyseliny gallové, kyseliny hippurové (N-benzoylglycin), kyseliny aceturové (N-acetylglycin), kyseliny floretové (3-(4-hydroxyfenyl)-propionové kyseliny), kyseliny fthalové, kyseliny methansulfonové nebo kyseliny orothové.
5. Deriváty 3,3-difenypropylaminů podle nároku 3 a 4, kterými jsou hydrogenfumarát R-(+)-2-(3-diisopropylamino-1-fenylpropyl)-4-hydroxymethylfenylisobutyratesteru a hydrát hydrochloridu R-(+)-2-(3-

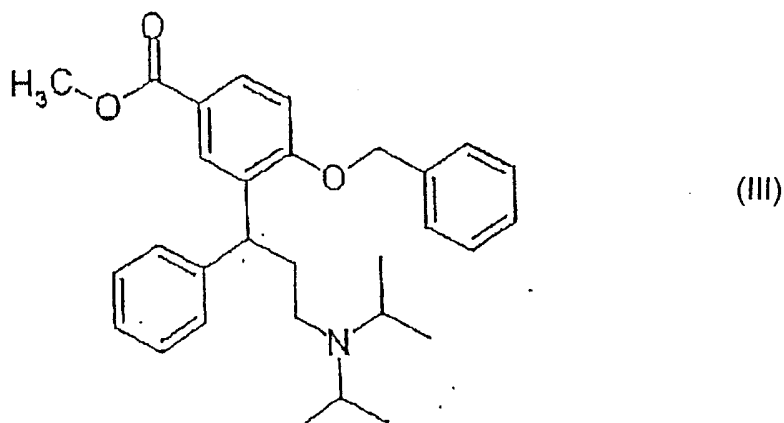
-diisopropylamino-1-fenylpropyl)-4-hydroxy-methylfenylisobutyrátesteru

6. Deriváty 3,3-difenylpropylaminů podle nároků 3 a 4, obecného vzorce 2, ve kterém R znamená skupinu cyklopropylovou, cyklobutylovou, cyklopentylovou, cyklohexylovou, 4-(1-cyklopropyl-methanoyloxy)-fenylovou, 4-(1-cyklobutyl-methanoyloxy)-fenylovou, 4-(1-cyklohexyl-methanoyloxy)-fenylovou nebo 4-(2,2-dimethylpropanoyloxy)-fenylovou a X^- vyjadřuje chlorid.
7. Deriváty 3,3-difenylpropylaminů podle nároků 1 až 6 ve formě sypkého materiálu.
8. Způsob výroby derivátů 3,3-difenylpropylaminů obecného vzorce 1, ve kterém

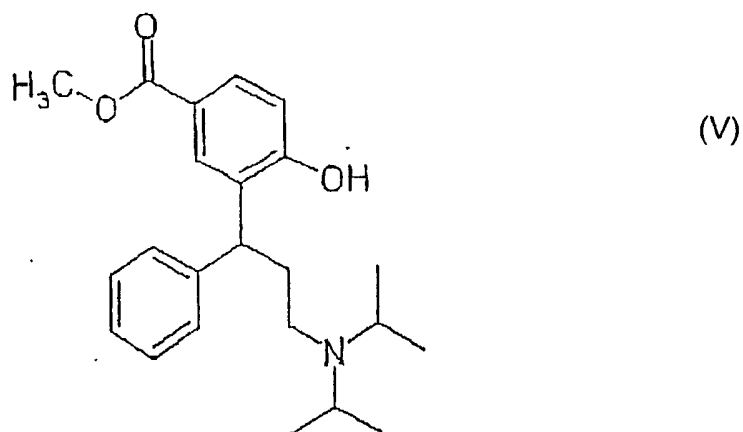


R znamená C_1 - C_6 -alkylovou skupinu, C_3 - C_{10} -cykloalkylovou skupinu nebo substituovanou nebo nesubstituovanou fenylovou skupinu a X^- je zbytek kyseliny fyziologicky kompatibilní anorganické nebo organické kyseliny, vyznačující se tím, že

- a) sloučenina obecného vzorce III

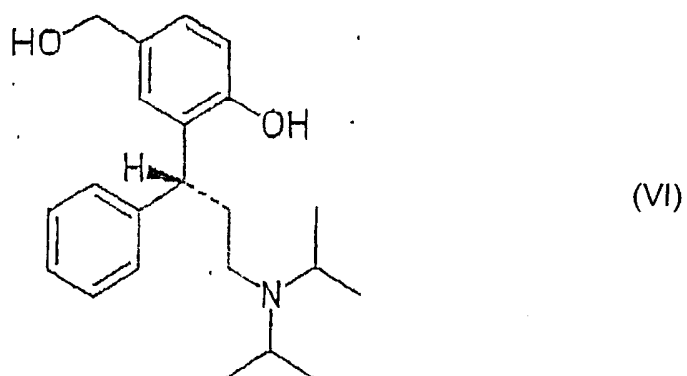


se rozštěpí hydrogenačním činidlem za vzniku sloučeniny obecného vzorce V



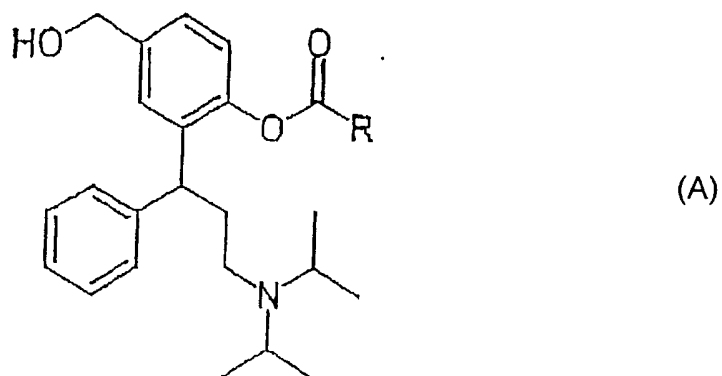
načež

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



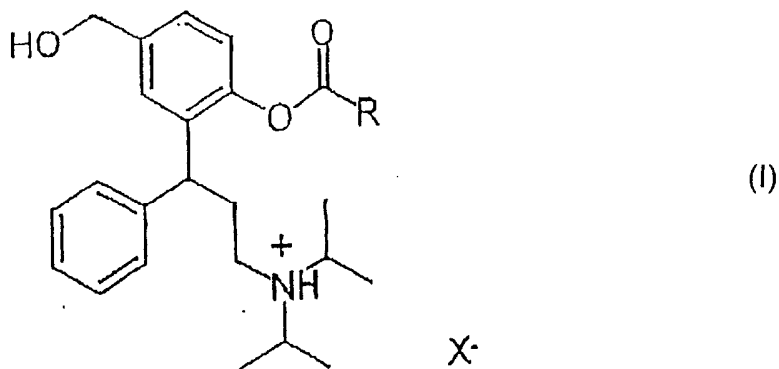
která

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



ve kterém R má význam vyjádřený výše,

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

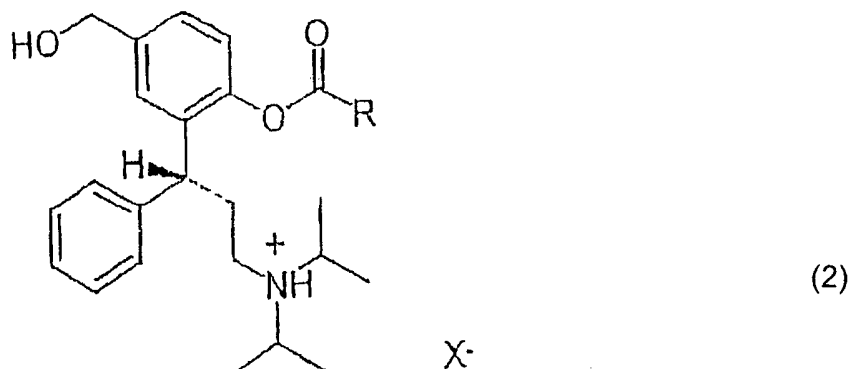


Ve kterém R znamená C_1 - C_6 -alkylovou, C_3 - C_{10} -cykloalkylovou skupinu substituovanou nebo nesubstituovanou fenylovou skupinou a X^- je zbytek kyseliny fyziologicky kompatibilní anorganické nebo organické kyseliny.

9. Způsob výroby podle nároku 8, vyznačující se tím, že pro výrobu derivátů

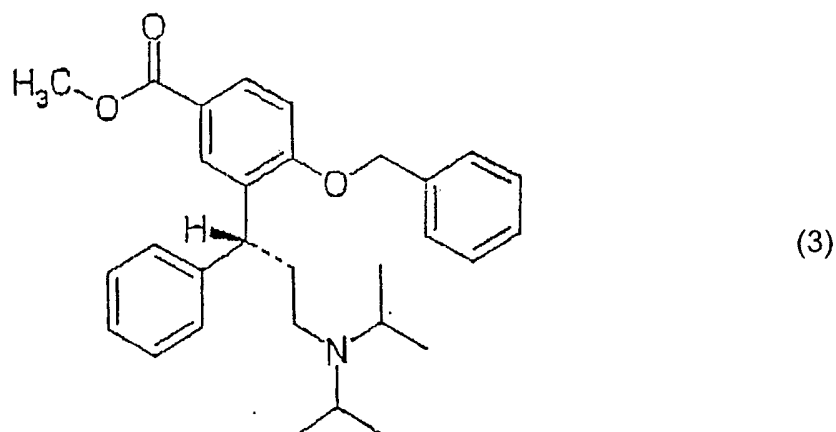
3,3-difenypropylaminů obecného vzorce I se použije kyselina chlorovodíková, kyselina bromovodíková, kyselina fosforečná, kyselina sirovodíková, kyselina dusičná, kyselina octová, kyselina propionová, kyselina palmitová, kyselina stearová, kyselina jablečná, kyselina fumarová, kyselina oxalová, kyselina jantarová, kyselina DL-jablečná, kyselina L-(-)-jablečná, kyselina D-(+)-jablečná, DL-kyselina vinná, L-(+)-kyselina vinná, D-(-)-kyselina vinná, kyselina citrónová, kyselina L-aspartamová, kyselina L-(+)-askorbová, kyselina D-(+)-glukuronová, kyselina 2-oxopropionová (kyselina pyrohroznová), kyselina furan-2-karboxylová (kyselina slizová), kyselina benzoová, kyselina 4-hydroxybenzoová, kyselina salicylová, kyselina vanilinová, kyselina 4-hydroxyskořicová, kyselina gallová, kyselina hippurová (N-benzoylglycin), kyselina aceturová (N-acetylglycin), kyselina floretová (3-(4-hydroxyfenyl)-propionová kyselina), kyselina ftalová, kyselina methansulfonová nebo kyselina orothová.

10. Způsob výroby derivátů 3,3-difenylpropylaminů obecného vzorce 2,

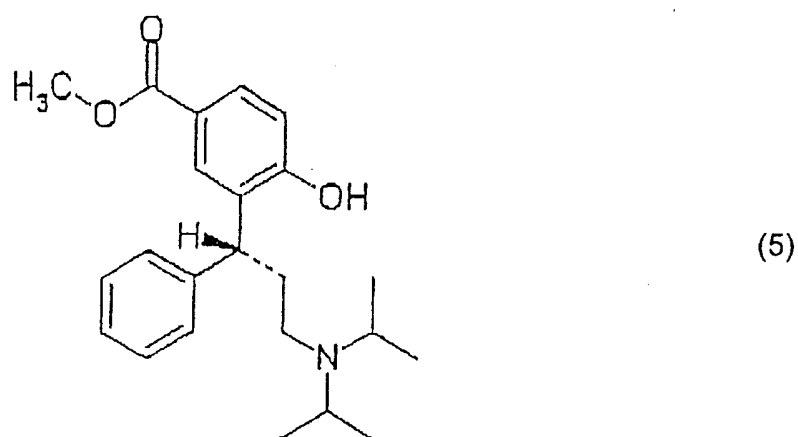


ve kterém R znamená C_1 - C_6 -alkylovou, C_3 - C_{10} -cykloalkylovou skupinu substituovanou nebo nesubstituovanou fenylovou skupinou a X^- je zbytek kyseliny fyziologicky kompatibilní anorganické nebo organické kyseliny, tak že

a) sloučenina obecného vzorce 3

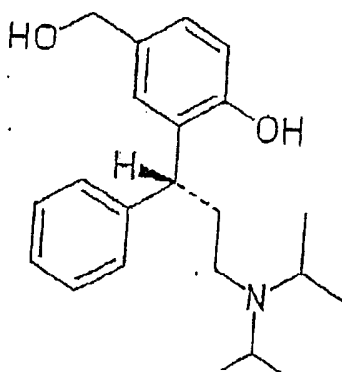


se rozštěpí hydrogenáčním činidlem za vzniku sloučeniny obecného vzorce 5



načež

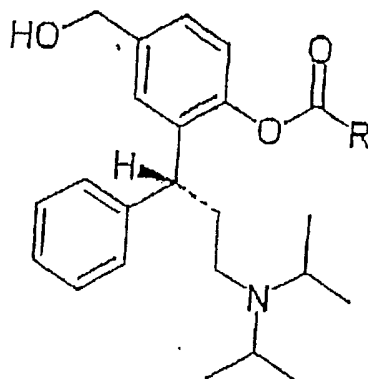
- b) se takto získaná sloučenina obecného vzorce 5 přemění redukčním činidlem za vzniku sloučeniny obecného vzorce 6,



(6)

která

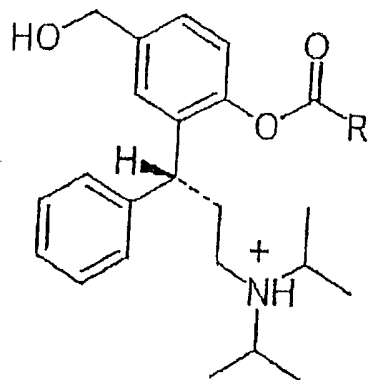
- c) se přemění acylačním činidlem za vzniku sloučeniny obecného vzorce 1,



(1)

ve kterém R má význam vyjádřený výše,

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



(2)

X⁻

ve kterém R znamená C_1 - C_6 -alkylovou, C_3 - C_{10} -cykloalkylovou skupinu substituovanou nebo nesubstituovanou fenylovou skupinou a X^- je zbytek kyseliny fyziologicky kompatibilní anorganické nebo organické kyseliny.

11. Způsob výroby podle nároku 10, vyznačující se tím, že pro výrobu derivátů 3,3-difenypropylaminů obecného vzorce 2 jsou používány kyselina chlorovodíková, kyselina bromovodíková, kyselina fosforečná, kyselina sirovodíková, kyselina dusičná, kyselina octová, kyselina propionová, kyselina palmitová, kyselina stearová, kyselina jablečná, kyselina fumarová, kyselina oxalová, kyselina jantarová, kyselina DL-jablečná, kyselina L-(-)-jablečná, kyselina D-(+)-jablečná, DL-kyselina vinná, L-(+)-kyselina vinná, D-(-)-kyselina vinná, kyselina citrónová, kyselina L-aspartamová, kyselina L-(+)-askorbová, kyselina D-(+)-glukuronová, kyselina 2-oxopropionová (kyselina pyrohroznová), kyselina furan-2-karboxylová (kyselina slizová), kyselina benzoová, kyselina 4-hydroxybenzoová, kyselina salicylová, kyselina vanilinová, kyselina 4-hydroxyskořicová, kyselina gallová, kyselina hippurová (N-bezoylglycin), kyselina aceturová (N-acetylglycin), kyselina floretová (3-(4-hydroxyfenyl)-propionová kyselina), kyselina ftalová, kyselina methansulfonová nebo kyselina orothová.
12. Způsob podle nároků 8 až 11, vyznačující se tím, že jako hydrogenační činidlo se použije Raneův nikl/ H_2 výhodně v methanolu jako rozpouštědlo.
13. Způsob podle nároků 8 až 11, vyznačující se tím, že jako redukční činidlo se použije $NaBH_4/EtOH$ výhodně $LiAlH_4/THF$.
14. Způsob podle nároků 8 až 11, vyznačující se tím, že jako acylační činidlo se použije isobutyrylchlorid a jako zásada se použije triethylamin.
15. Způsob podle nároků 10 až 14, vyznačující se tím, že sloučenina obecného vzorce 6 se regio- a chemoselektivně přemění ekvivalentním množstvím isobutyrylchloridu v přítomnosti triethylaminu s použitím jednoho z příslušných rozpouštědel

ethylacetátu, dichlormethanu, tetrahydrofuranu, acetonitrilu nebo toluenu na R-(+)-2-(3-diisopropylamino-1-fenylpropyl)-4-hydroxymethyl-isobutyřát .

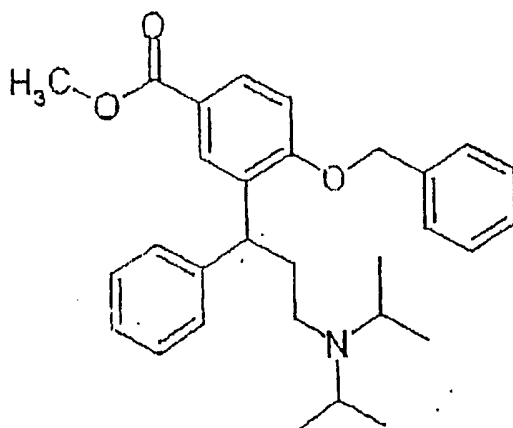
16. Způsob podle nároků 10 až 15, vyznačující se tím, že ester

R-(+)-2-(3-diisopropylamino-1-fenylpropyl)-4-hydroxymethyl-isobutyřátu a fumarové kyseliny nebo kyseliny chlorovodíkové se přemění za vzniku příslušné sole.

17. Způsob výroby hydrátu hydrochloridu R-(+)-2-(3-diisopropylamino-1-

-fenylpropyl)-4-hydroxymethyl-isobutyřátesteru podle nároků 10 až 13, vyznačující se tím, že se provede fenolická esterifikace R-(+)-2-(3-diisopropylamino-1-fenylpropyl)-4-hydroxymethyl-isobutyřátu (6) bez přidání vnější báze, kdy je roztok sloučeniny (6) nakapán do roztoku isobutyřáchloridu, který obsahuje aspoň 1 molární ekvivalent vody za vzniku dpovídajícího, stabilního, hydrát obsahujícího hydrochloridu.

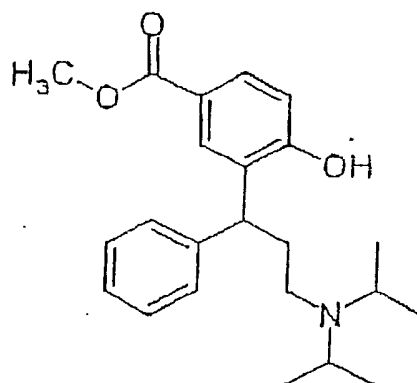
18. Deriváty 3,3-difenylpropylaminů obecného vzorce III



(III)

ve vysoce čisté, krystalické a stabilní formě.

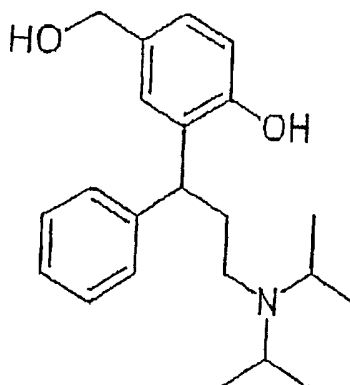
19. Sloučenina obecného vzorce V



(V)

ve vysoce čisté, krystalické a stabilní formě.

20. Sloučenina obecného vzorce VI



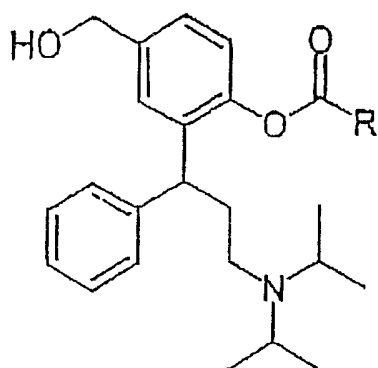
(VI)

ve vysoce čisté, krystalické a stabilní formě.

21. Použití sloučeniny podle nároků 18 až 20 jako vysoce čistý, krystalický meziprodukt pro výrobu farmaceuticky použitelných sloučenin obecného vzorce 1 podle nároku 1.

22. Použití sloučeniny podle nároků 18 až 20 jako meziprodukt pro výrobu fenolických monoesterů obecného vzorce A,

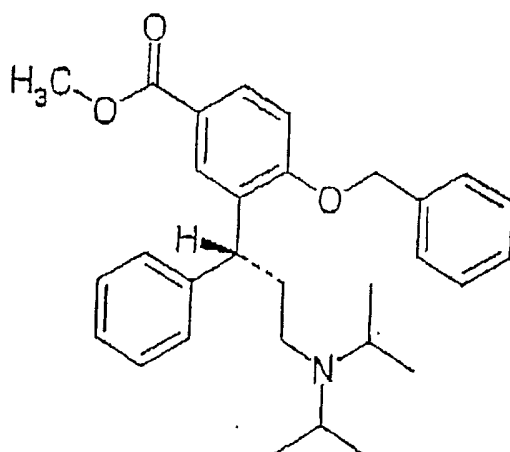
49



(A)

ve kterém R znamená C_1 - C_6 -alkylovou, C_3 - C_{10} -cykloalkylovou skupinu substituovanou nebo nesubstituovanou fenylovou skupinou.

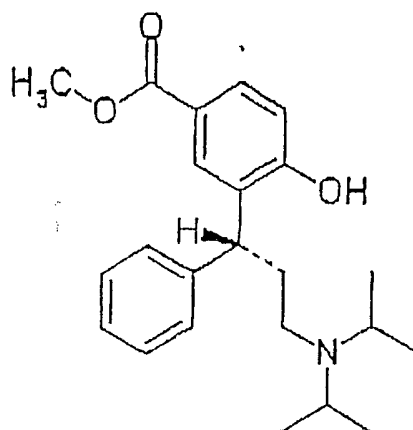
23. Sloučenina obecného vzorce 3



(3)

ve vysoce čisté, krystalické a stabilní formě.

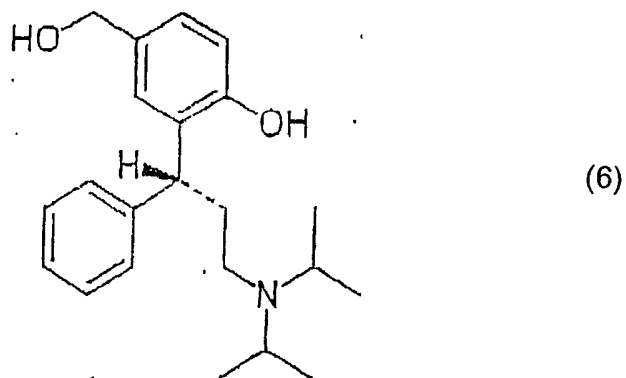
24. Sloučenina obecného vzorce 5



(5)

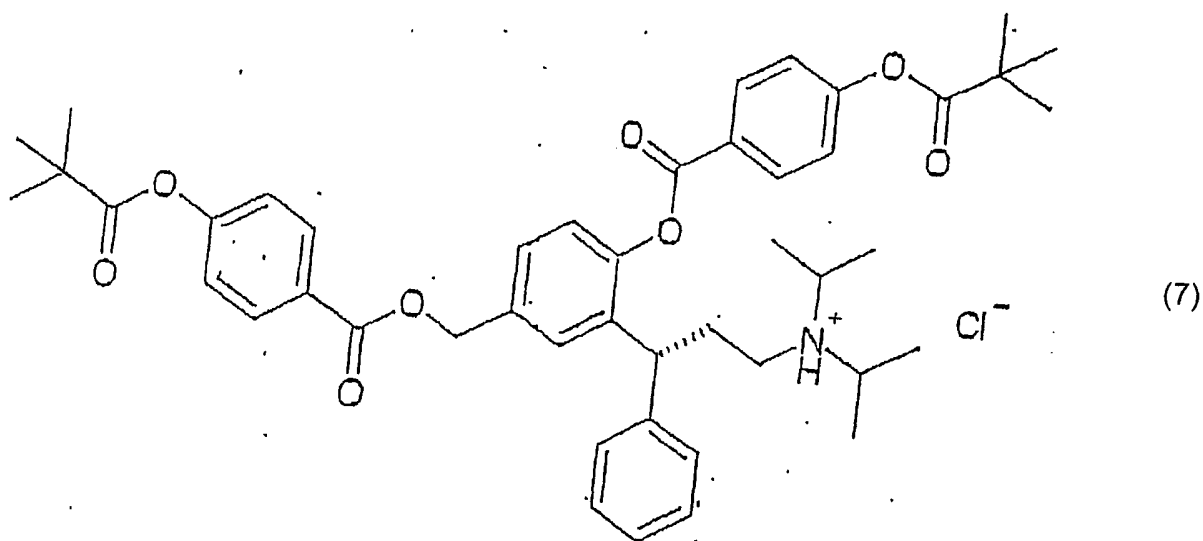
ve vysoce čisté, krystalické a stabilní formě.

25. Sloučenina obecného vzorce 6



je ve vysoce čisté, krystalické a stabilní formě.

26. Sloučenina obecného vzorce 7



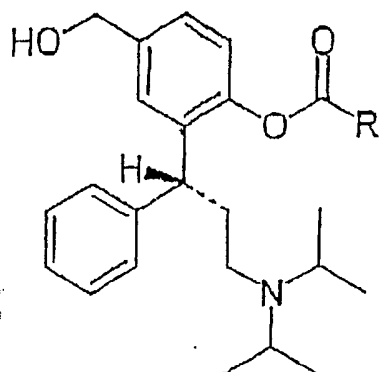
ve vysoce čisté, krystalické a stabilní formě.

27. Použití sloučeniny podle nároků 23 až 26 jako vysoce čistý, krystalický, stabilní meziprodukt pro výrobu farmaceuticky použitelných sloučenin obecného vzorce 2 podle nároku 3.

12.07.02

51-52-53-54

28. Použití sloučeniny podle nároků 18 až 20 jako meziprodukt pro výrobu fenolických monoesterů obecného vzorce 1



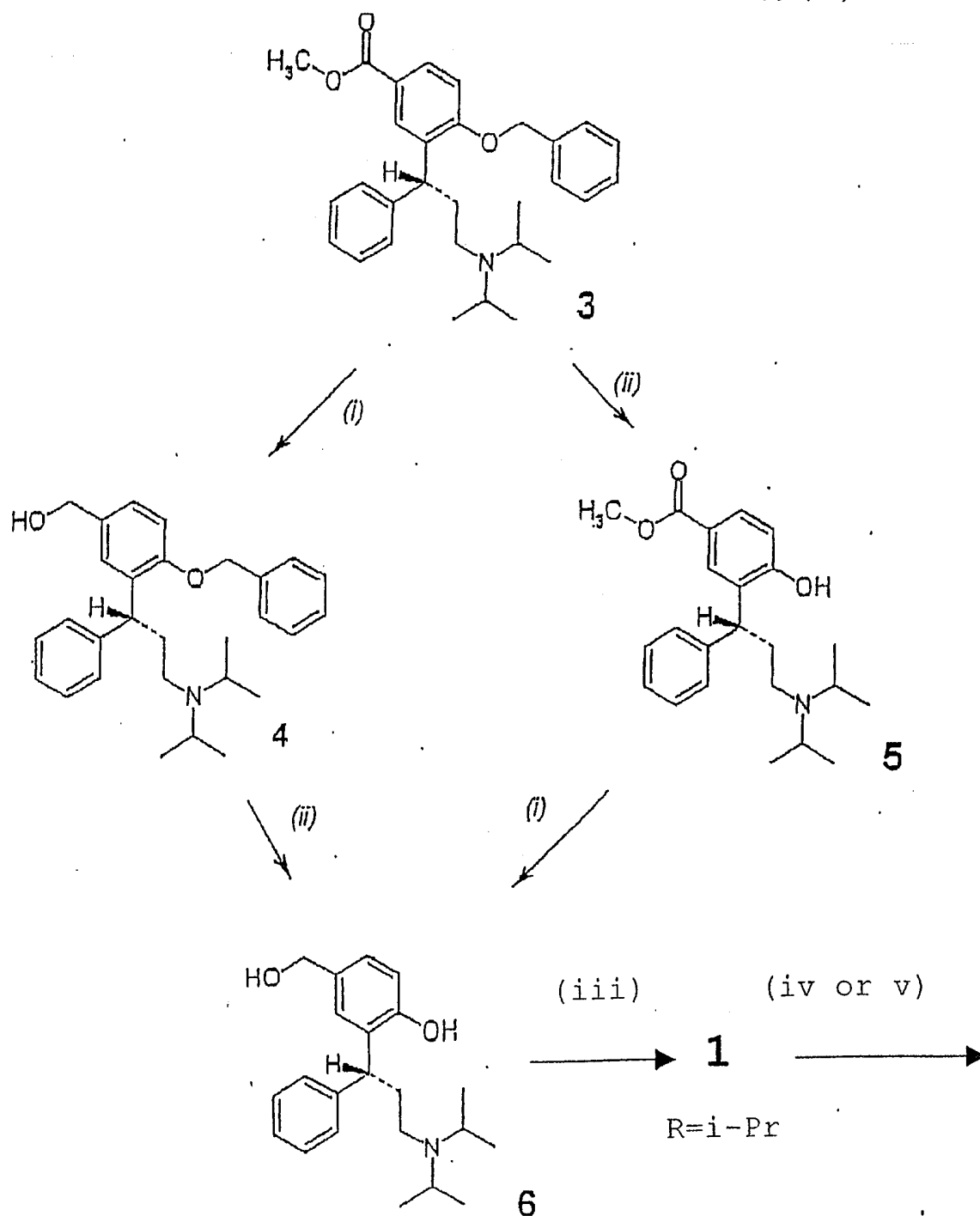
(1)

ve kterém R vyjadřuje C_1 - C_6 -alkylovou, C_3 - C_{10} -cykloalkylovou skupinu substituovanou nebo nesubstituovanou fenylovou skupinou .

Schema 1

Reakční diagram

(i), (ii), (iii), (iv), (v) vyjadřuje (i), LiAlH_4 , (ii), Raneyův nikl/ H_2 , (iii), $\text{Me}_2\text{CH}-\text{CoCl}$, (iv), kyselina fumarová (v), kyselina chlorovodíková, R vyjadřuje isopropyl (iPr)

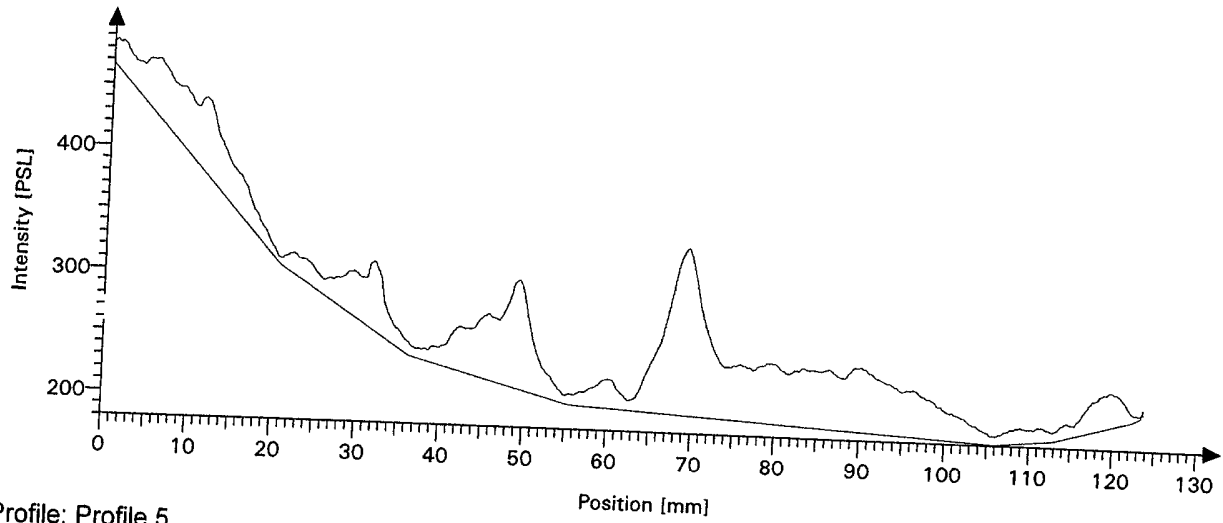


56
Obn.

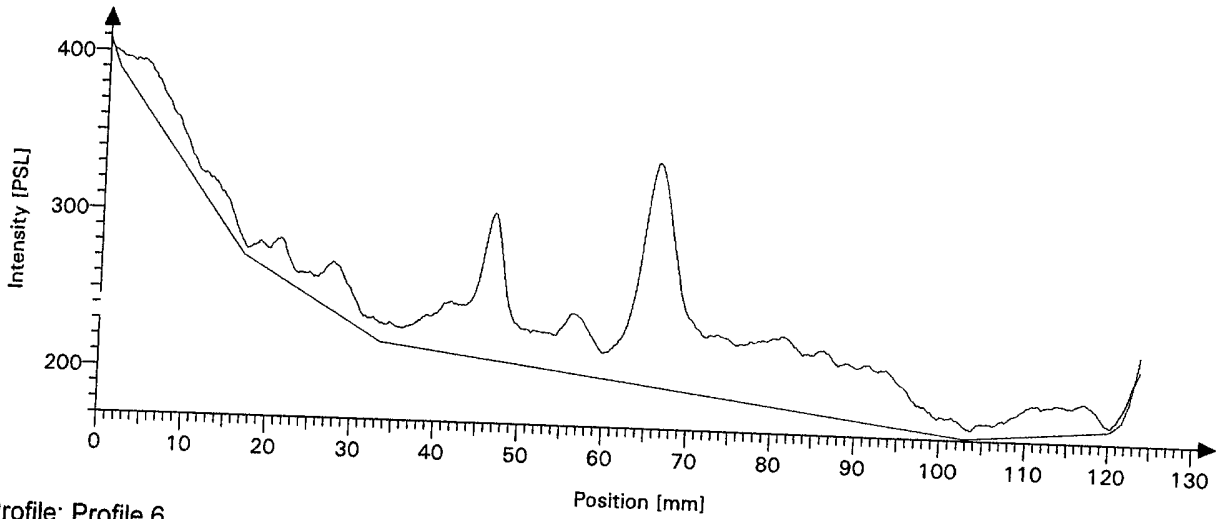
702002-1343
12.07.02

Accuracy: 0.1%
Resolution: 0.1%
Sensitivity: 0.1%

Profile: Profile 4



Profile: Profile 5



Profile: Profile 6

