

PATENTOVÝ SPIS

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLVÉHO
VLASTNICTVÍ

(21) Číslo přihlášky: **2002-1343**
(22) Přihlášeno: **15.11.2000**
(30) Právo přednosti: **16.11.1999 DE 19955190**
(40) Zveřejněno: **11.09.2002**
(**Věstník č. 9/2002**)
(47) Uděleno: **16.12.2011**
(24) Oznámení o udělení ve Věstníku: **25.01.2012**
(**Věstník č. 4/2012**)
(86) PCT číslo: **PCT/EP2000/011309**
(87) PCT číslo zveřejnění: **WO 2001/035957**

(11) Číslo dokumentu:

302 967

(13) Druh dokumentu: **B6**

(51) Int. Cl.:
C07C 219/26 (2006.01)
C07C 215/22 (2006.01)

(56) Relevantní dokumenty:

WO 9843942 A; WO 9411337 A; CZ 296 605 B.

Palmer et al.: "Determination of tolterodine and the 5-hydroxymethyl metabolite in plasma, serum and urine using gas chromatography-mass spectrometry". J. Pharm. Biomed. Anal. 1997 Sep.;16(1)str. 155-165.

(73) Majitel patentu:

SCHWARZ PHARMA AG, Monheim, DE

(72) Původce:

Messe Claus, Monheim, DE

(74) Zástupce:

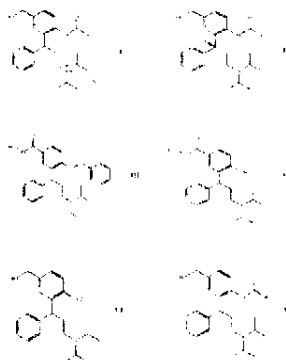
PATENTSERVIS PRAHA a.s., Jivenská 1, Praha 4,
14000

(54) Název vynálezu:

Krystalické deriváty 3,3-difenylpropylaminů a způsob jejich výroby

(57) Anotace:

Vysoce čisté, krystalické, stabilní sloučeniny nových derivátů 3,3-difenylpropylaminů ve formě jejich solí obecného vzorce I a způsob jejich výroby za použití vysoce čistých, stabilních meziproductů 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, která se přemění fyziologicky kompatibilní anorganickou kyselinou za vzniku sloučeniny obecného vzorce I. Způsob je především charakterizován regio- a chemoselektivitou a vysokým výtěžkem.



CZ 302967 B6

Krystalické deriváty 3,3-difenypropylaminů a způsob jejich výrobyOblast techniky

Předložený vynález se zabývá vysoce čistými, krystalickými, stabilními sloučeninami nových derivátů 3,3-difenypropylaminů ve formě jejich soli, způsobem výroby těchto vysoce čistých, stabilních látek a použitím meziproduktů.

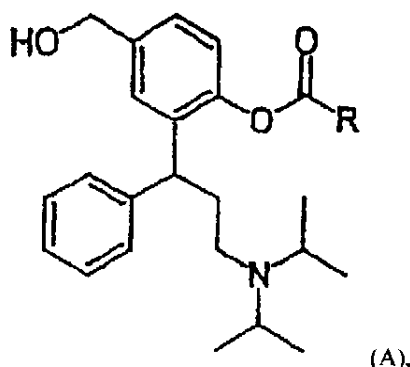
Dosavadní stav techniky

Některé deriváty 3,3-difenypropylaminů jsou již známé.

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

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

Vhodné sloučeniny ze skupiny těchto nových derivátů 3,3-difenypropylaminů jsou estery alifatických nebo aromatických karboxylových kyselin s obecným vzorcem 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.

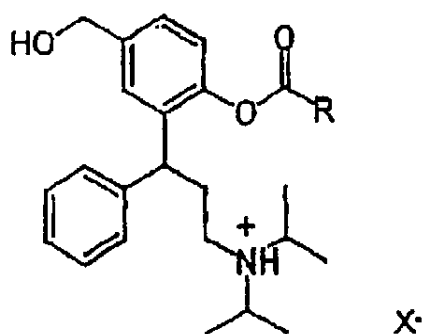
Nakonec monoestery struktury, jež je ukázána na obecném vzorci A mají tendenci k intermolekulární transesterifikaci.

Během dlouhé doby skladování může proto množství sloučenin se strukturou obecného vzorce A klesat a může být detekován nárůst v diesterách 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 amorfni a/nebo hygroskopické a nemohou být přímo krystalizovány ani z normálních rozpouštědel. Takové sole mají ne-

adekvátní chemickou stabilitu na to, aby byly vyvíjeny v přirozený lék jako hodnotné farmaceuticky aktivní látky.

- 5 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.



10

Podstata vynálezu

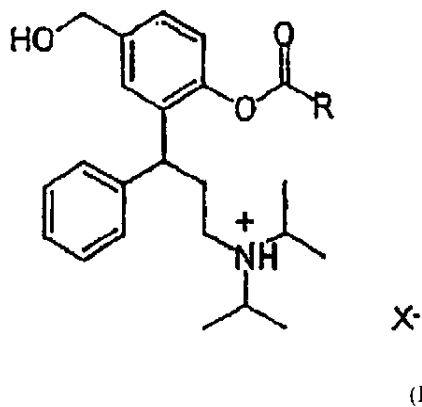
- 15 Problémem pro předložený vynález je proto zajistit vysoce čisté, krystalické, stabilní sloučeniny nových derivátů 3,3-difenypropylaminů ve formě jejich solí, pomocí kterých se obejdou popsané nevýhody a které jsou vhodné k použití ve farmaceuticky-technických provedeních a mohou v nich být zpracovány.

- 20 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.

- 25 Posledním problémem pro předložený vynález je zajistit způsob výroby výše zmíněných sloučenin, kterým bude 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-difenypropylaminů ve formě jejich solí s obecným vzorcem I

30

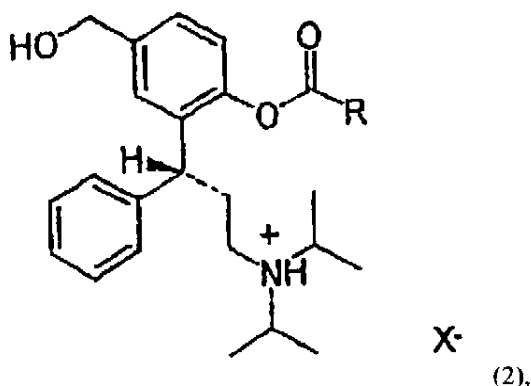


kde R vyjadřuje C_1 – C_6 -alkylovou, C_3 – C_{10} -cykloalkylovou skupinu nebo fenylovou skupinu případně substituovanou alkylem, alkoxyem, halogenem, nitrátovou nebo aminovou skupinou, a X^- je zbytek kyseliny fyziologicky kompatibilní anorganické kyseliny.

V souladu s návrhem vynálezu sole obecného vzorce 1 mohou obsahovat příslušný zbytek kyseliny X^- kyselin zmíněných níže:

kyselina chlorovodíková, kyselina bromovodíková, kyselina fosforečná, kyselina sírová, kyselina dusičná.

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



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

Výhodnou sloučeninou předloženého vynálezu je sůl 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-cyklopropylmethanoyloxy)fenylovou, 4-(1-cyklobutylmethanoyloxy)fenylovou, 4-(1-cyklohexylmethanoyloxy)fenylovou nebo 4-(2,2-dimethylpropanoyloxy)fenylovou a X^- vyjadřuje chlorid.

Zvláštní preference je pro [(R)-3-(2-{1-[4-(1-cyklopropylmethanoyloxy)fenyl]methanoyloxy}-5-hydroxymethylfenyl)-3-fenylpropyl]diisopropylamoniumchlorid, [(R)-3-(2-{1-[4-(1-cyklobutylmethanoyloxy)fenyl]methanoyloxy}-5-hydroxymethylfenyl)-3-fenylpropyl]diisopropylamoniumchlorid, [(R)-3-(2-{1-[4-(1-cyklohexylmethanoyloxy)fenyl]methanoyloxy}-5-hydroxymethylfenyl)-3-fenylpropyl]diisopropylamoniumchlorid, [(R)-3-(2-{1-[4-(2,2-dimethylpropanoyloxy)fenyl]methanoyloxy}-5-hydroxymethylfenyl)-3-fenylpropyl]diisopropylamoniumchlorid, {(R)-3-[2-(1-cyklobutylmethanoyloxy)-5-hydroxymethylfenyl]-3-fenylpropyl}diisopropylamoniumchlorid, {(R)-3-[2-(1-cyklopentylmethanoyloxy)-5-hydroxymethylfenyl]-3-fenylpropyl}diisopropylamoniumchlorid.

U sloučenin předloženého vynálezu výraz „alkylová skupina“ výhodně zastává přímý nebo větvený uhlovodíkový řetězec s 1 až 6 atomy uhlíku. Speciální preference je pro methylovou, ethy-

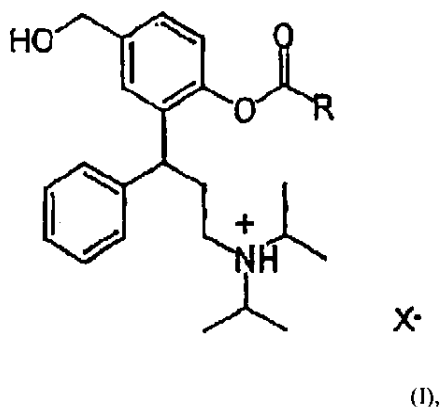
lovou, propylovou, isopropylovou, butylovou, isobutylovou, pentylovou a hexylovou skupinu. Výraz „cykloalkylová skupina“ vyjadřuje cyklickou uhlovodíkovou skupinu, která má mezi 3 až 10 atomy uhlíků, které mohou také obsahovat vhodné substituenty v místě vodíkových atomů.

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

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

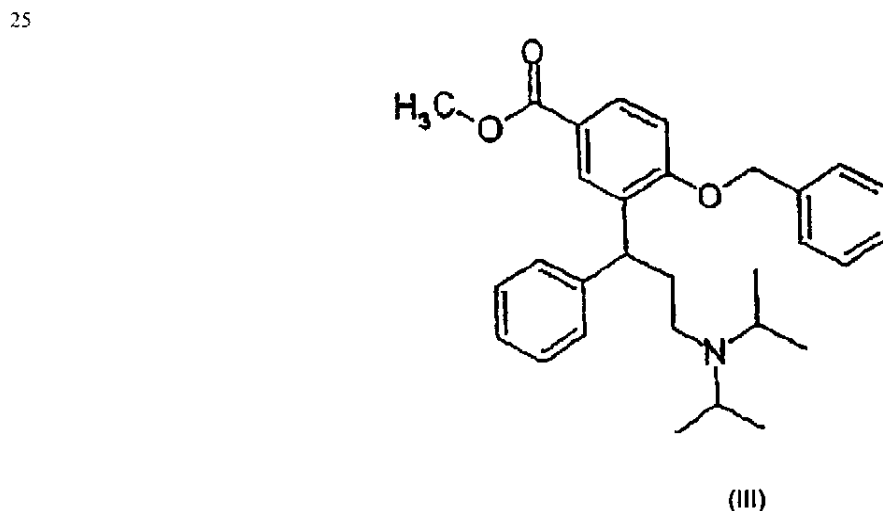
Způsob je charakterizován chemo- a regioselektivitou.

- 15 Sloučeniny obecného vzorce I

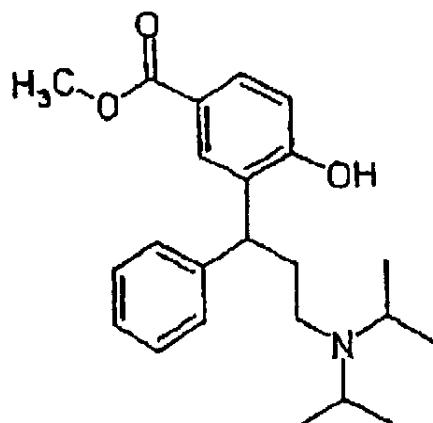


- 20 kde R vyjadřuje C_1-C_6 -alkylovou, C_3-C_{10} -cykloalkylovou skupinu substituovanou nebo nesubstituovanou fenylovou skupinu a X^- je zbytek kyseliny fyziologicky kompatibilní anorganické jsou vyráběny tak, že

- a) sloučenina obecného vzorce III



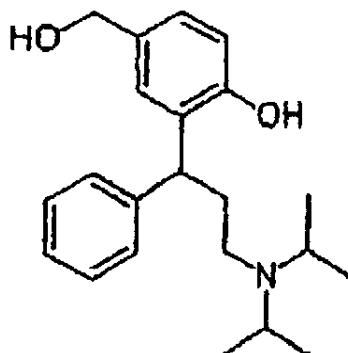
je rozštěpena hydrogenáčním činidlem, aby vznikla sloučenina obecného vzorce V



(V),

načež

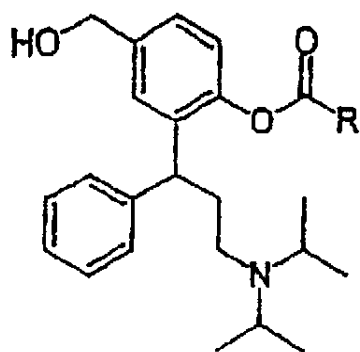
- 5 b) takto získaná sloučenina obecného vzorce V je přeměněna redukčním činidlem, aby poskytla sloučenina obecného vzorce VI



(VI),

10 která

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



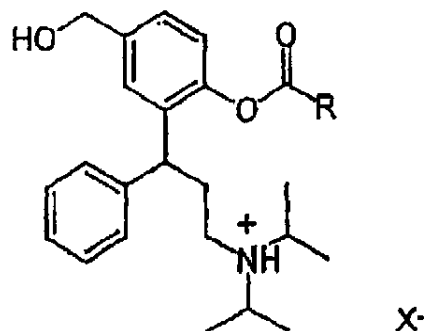
(A),

15

kde R má význam vyjádřený výše,

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

20



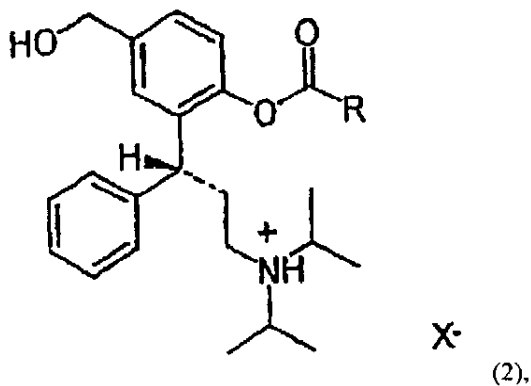
(1),

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 kyseliny.

Krystalická sloučenina obecného vzorce I se získá následnou krystalizací, odsátím krystalů a jejich usušením.

V souladu s vynálezem na výrobu sloučenin obecného vzorce I jsou používány kyselina chlorovodíková, kyselina bromovodíková, kyselina fosforečná, kyselina sírová, kyselina dusičná.

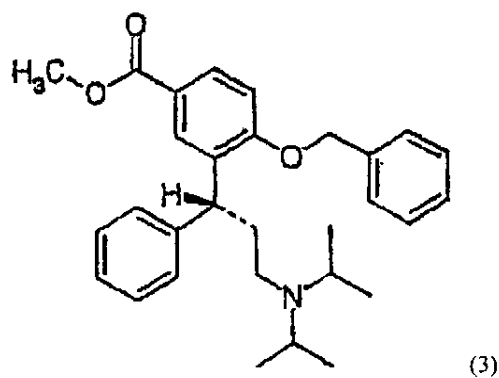
V souladu s výhodným rozvojem vynálezu jsou dále popsány způsoby výroby R-konfigurovaných sloučenin obecného vzorce 2,



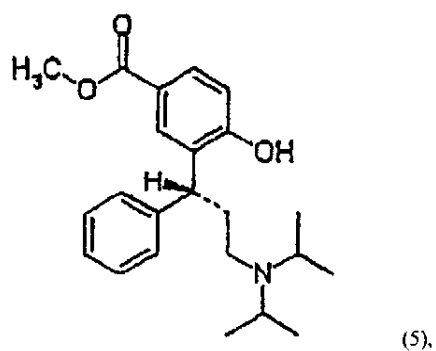
(2),

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



je rozštěpena hydrogenačním činidlem, aby vznikla sloučenina obecného vzorce 5

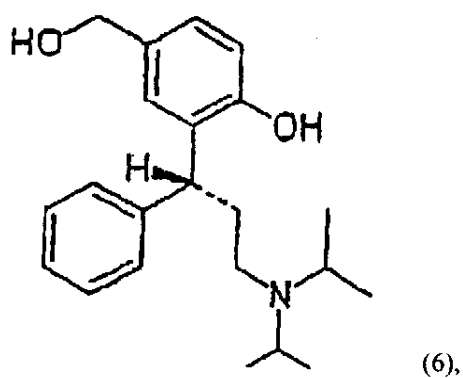


5

načež

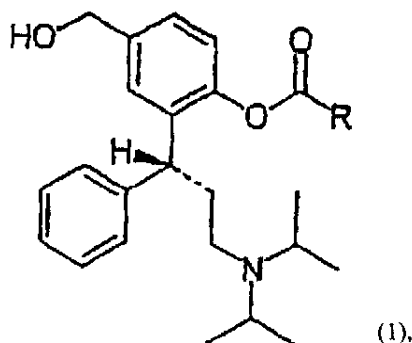
- b) takto získaná sloučenina obecného vzorce 5 je přeměněna redukčním činidlem, aby poskytla sloučenina obecného vzorce 6

10



která

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

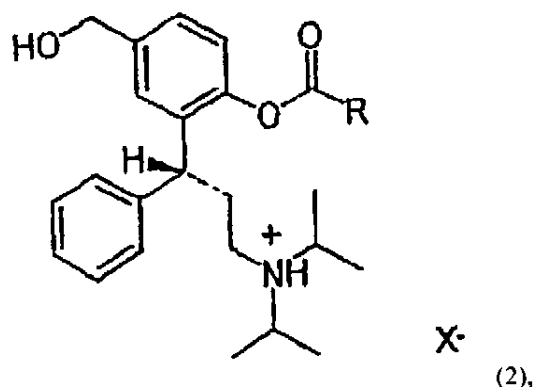


5

kde R má význam vyjádřený výše,

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

10



15

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.

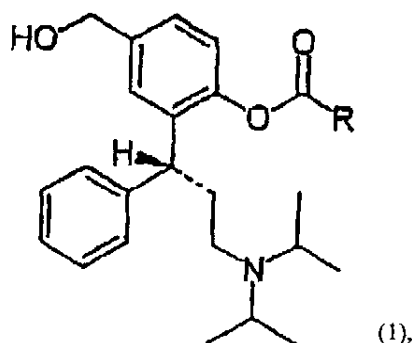
20

Výhodně jsou k získání sloučenin obecného vzorce 2 a v souladu se způsobem používány kyselina chlorovodíková, kyselina bromovodíková, kyselina fosforečná, kyselina sírová, kyselina dusičná.

25

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

V závislosti na použitém chloridu kyseliny jsou získávány sloučeniny obecného vzorce I



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–fenylpropyl)–4–hydroxybenzoové

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

5 = methylester kyseliny R–(–)–3–(3–diisopropylaminofenylpropyl)–4–hydroxybenzoové

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

1 = R–(+)-2–(3–diisopropylamino–1–fenylpropyl)–4–hydroxymethylfenylisobutyrátester

2a = hydrogenfumarát R–(+)-2–(3–diisopropylamino–1–fenylpropyl)–4–hydroxymethylisobutyrátesteru

2b = hydrát hydrochloridu R–(+)-2–(3–diisopropylamino–1–fenylpropyl)–4–hydroxymethylisobutyrátesteru

V souladu s reakčním procesem vysvětleném v provedení je přípravný stupeň 3 (methylester R–(–)–4–benzyloxy–3–(3–diisopropylamino–1–fenylpropyl)–4–hydroxybenzoové) připraven v krystalické čisté formě.

S využitím běžných metod, jako je BBr_3 , AlCl_3 , ale výhodněji cestou plynného vodíku přes Raneyův nikl v methanolu jako rozpouštědla při pokojové teplotě (RT), přípravný stupeň 3 je rozštěpen na 5 (methylester R–(–)–3–(3–diisopropylaminofenylpropyl)–4–hydroxybenzoové). Takto se získá vysoce čistá, krystalická forma (teplota 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 teplotu tání 102,3 °C. Toto je překvapivé v tom, že je sloučenina 6 v dosavadním stavu techniky popsána jako amorfnní pevná látka.

5

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

10

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

15

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

20

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

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

25

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

30

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

35

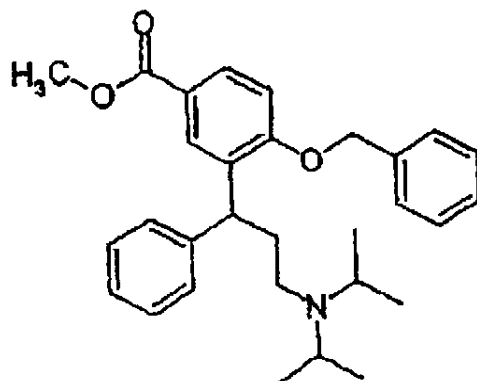
Pokud je výše zmíněná reakce provedena ve vodném rozpouštědle, které obsahuje alespoň 1 molární ekvivalent vody je získán stabilní a krystalický, hydrát obsahující produkt 2b, který má výše zmíněné charakteristiky teploty tání.

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

40

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

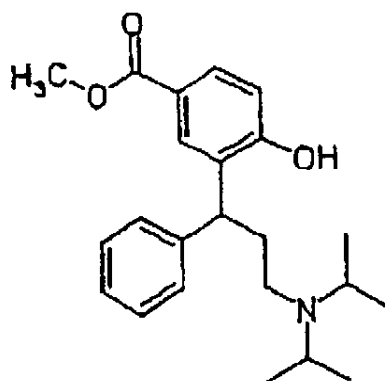
Sloučeniny obecného vzorce III



(III).

5

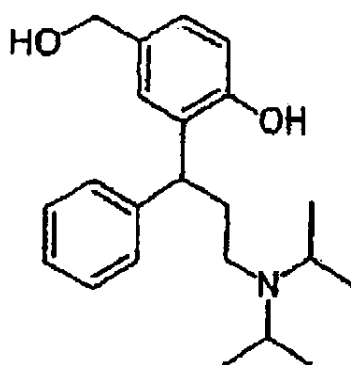
Sloučenina obecného vzorce V



(V).

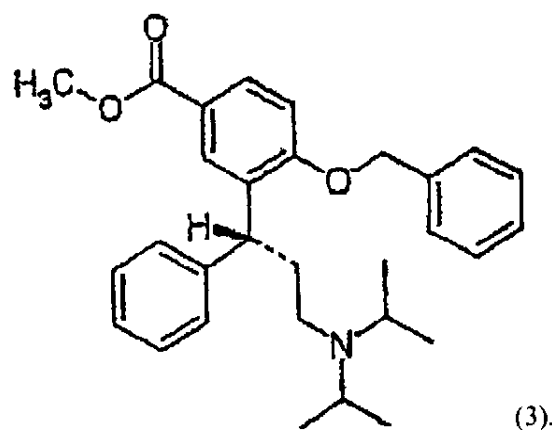
10

Sloučenina obecného vzorce VI



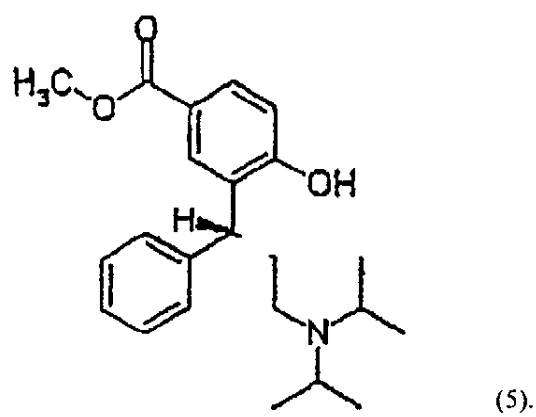
(VI).

Sloučenina obecného vzorce 3

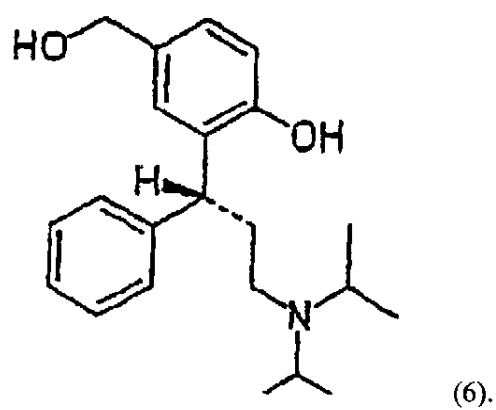


5

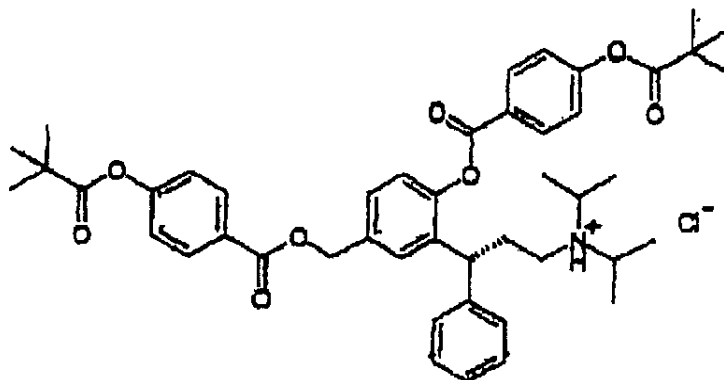
Sloučenina obecného vzorce 5



10 Sloučenina obecného vzorce 6



Sloučenina obecného vzorce 7



(7).

5

[(R)-3-(2-{1-[4-(2,2-dimethylpropanoyloxy)-phenyl]-methaneoyloxy}-5-{1-[4-(2,2-dimethylpropanoyloxy)-phenyl]-methaneoyloxymethyl}-phenyl-propyl)diisopropylammoniumchlorid.

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

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

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

R-(+)-2-(3-diisopropylamino-1-fenylpropyl)-4-hydroxymethylfenylisobutarátester.

25 V souladu s vynálezem je R-(+)-2-(3-diisopropylamino-1-fenylpropyl)-4-hydroxymethylfenylisobutarátester zvláště výhodný k přeměně pomocí kyseliny fumarové nebo kyseliny chlorovodíkové s tvorbou příslušné soli.

Následující provedení vysvětlují vynález.

30

Příklady provedení vynálezu

I. obecně

35 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).

40 Chromatografie na tenké vrstvě (DC, R_f dán) byla provedena na 5x10 cm E. Merc filmech sili-kagelu (60F254) a skvrny byly zviditelněny pomocí fluorescenčního vymazání nebo pomocí postříku 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), teploty 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 provedena na spektrofotometru model Lambda 7 (Perkin Elmer) s tloušťkou vrstvy 1 cm. Stanovená specifická absorpce je pro 1% roztok ($A^{1\%}_{1\text{ cm}}$).

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

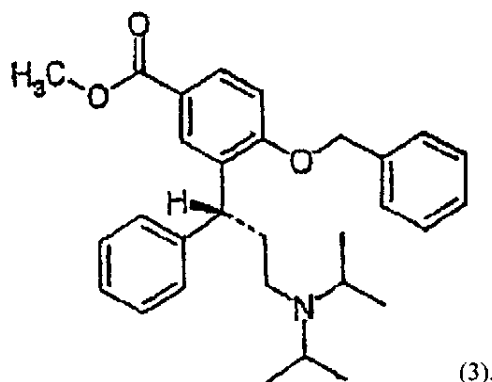
Plynová chromatografie hmotnostní spektrometrie (GC-MS, m/z hodnoty a relativní intenzita s ohledem na (%) iontů zásady) byly provedeny Finnigan TSQ 700 trojitým hmotnostním spektrofotometrem způsobem pozitivního (P-Cl) nebo negativního (N-Cl) měření chemické ionizace s methanem nebo amoniakem jako reaktantem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

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

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

Příklad 1

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



Roztok hydrochloridu kyseliny R-(-)-4-benzyloxy-3-(3-diisopropylamino-1-fenylpropyl)-4-hydroxybenzoové (2,30 kg, 4,77 mol) je zahříván v 26,4 litrech methanolu a 0,25 litru koncentrované kyseliny sírové po dobu 16 hodin s recyklací. Potom je třetina rozpouštědla oddestilována, ochlazená a za míchání smísená s 5 kg ledu a 2,5 litry 25% vodného roztoku uhlíčitanu sodného. Zbytek je nejprve extrahován 15 litry a potom dalšími 5 litry dichlormethanu. Organické fáze jsou přečištěny a zakonzentrovány 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

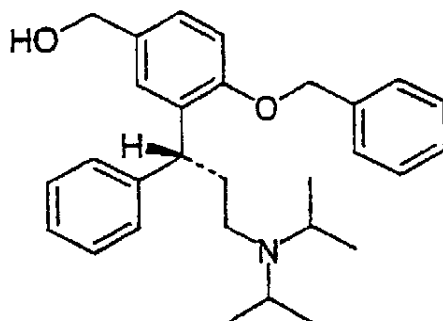
^{13}C -NMR (CDCl_3): 20,55; 20,65; 36,83; 41,84; 43,83; 51,82; 70,12; 111,09; 122,46; 125,28; 127,49; 128,02; 128,35; 128,50; 129,22; 129,49; 133,26; 136,39; 144,51; 159,87; 167,09.

5 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.
10 Výtěžek: 41,8 g (60,6 % oproti teorii) bezbarvých krystalů, teplota tání 89,9 °C, $[\alpha]_D^{20} - 30,7$ ($c=1,0$, ethanol).

15 Příklad 2

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



(4).

20 Surový produkt (3) (28 g) je rozpuštěn v 230 ml čistého diethyletheru a za míchání je nakapán do suspenze 1,8 g lithialuminium 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
25 odparce do vysušení. 26 g (98,9 % oproti teorii).

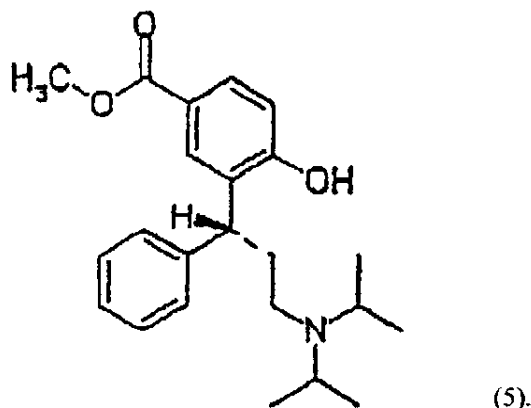
R-(+)-[4-benzyloxy-3-(3-diisopropylamino-1-fenyl-propyl)-fenyl]methanol (4) je získán jako bezbarvý olej.

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

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

Příklad 3

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



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

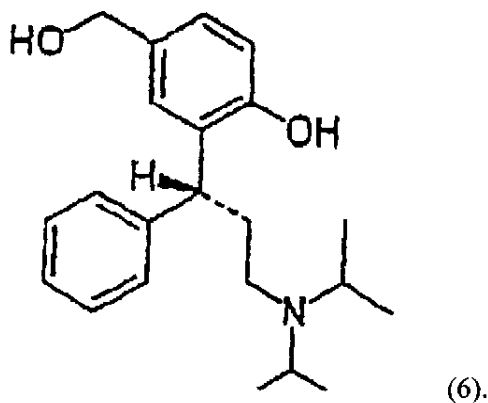
Teplota tání 143,7 °C, DSC 144,7 °C.

$[I]_D^{20} -26,6$ (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-diisopropylamino-1-fenylpropyl)-4-hydroxymethylfenolu vzorce 6



a) Začíná se od stadia meziprojektu (4), R-(+)-[4-benzyloxy-3-(3-diisopropylamino-1-fenylpropyl)fenyl]methanolu. R-(+)-[4-benzyloxy-3-(3-diisopropylamino-1-fenylpropyl)fenyl]methanol (19,7 g, 45,7 mmol) je rozpuštěn v 220 ml methanolu a Raneyova niklu (5 g). Aparatura je promyta plynným vodíkem a zbytek je míchán 2 dny při pokojové teplotě. Následuje přidání dalších 5 g Raneyova niklu, míchání po další dva dny při pokojové teplotě v podmínkách plynného vodíku. Následuje odfiltrování katalyzátoru zakoncentrování vysušením na rotační odparce. Olejovitý světle žlutý zbytek je rozpuštěn v 100 ml diethyletheru, dvakrát 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-fenylpropyl)-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-fenylpropyl)-4-hydroxybenzoové. Roztok methylesteru kyseliny R-(-)-3-(3-diisopropylamino-fenylpropyl)-4-hydroxybenzoové 370 mg (1,0 mmol) v 20 ml bezvodého tetrahydrofuranu je pomalu a za pokojové teploty nakapán do míchané směsi vysušeného tetrahydrofuranu (10 ml) a 1M roztoku lithialuminiumhydridu 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 °C. Krystaly jsou odsáty, zchlazeny a vysušeny ve vakuu. Jsou získány bezbarvé krystaly s výtěžkem 84 %.

Teplota tání 102,3 °C

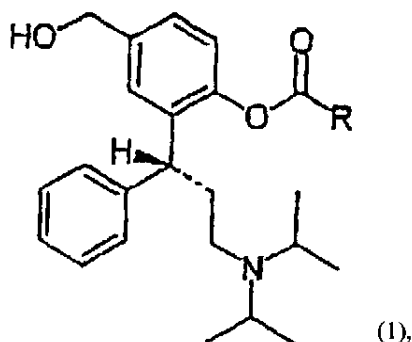
DC (1): 0,57

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

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

Příklad 5

5 Příprava R-(+)-2-(3-diisopropylamino-1-fenylpropyl)-4-hydroxymethylfenylisobutarátesteru vzorce 1, kde R znamená isopropyl



10 Roztok R-(+)-2-(3-diisopropylamino-1-fenylpropyl)-4-hydroxymethylfenolu (6) (65,0 g, 190,3 mmol) a triethylaminu (20,4 g, 201,7 mmol) je přidán za podmínek míchání a chlazení do 750 ml dichlormethanu obsahujícího roztok isobutyračchloridu (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-

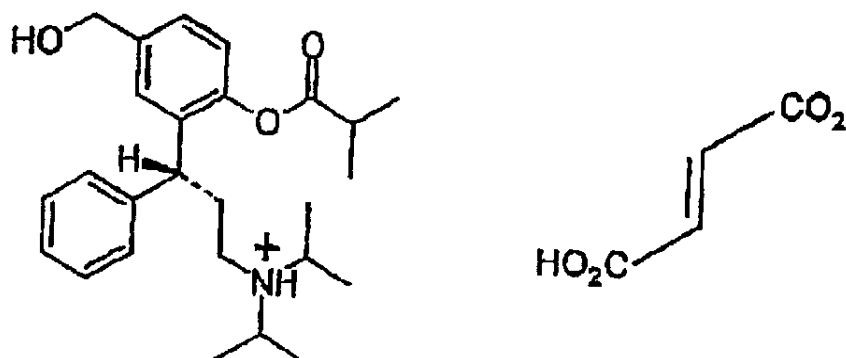
15 (+)-2-(3-diisopropylamino-1-fenylpropyl)-4-hydroxymethylfenyl-isobutyratester jako bezbarvý, viskózní olej, výtěžek: 77,1 g (98,4 oproti teorii).

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

20 ^{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; 127,97; 128,54; 136,88; 138,82; 143,92; 147,90; 175,96.

Příklad 6

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



30 Roztok 41,87 g (102 mmol) R-(+)-2-(3-diisopropylamino-1-fenylpropyl)-4-hydroxymethylfenylisobutarátesteru je za zahřívání přidán do 90 ml 2-butanonu obsahujícího kyselinu fumarovou (11,81 g, 102 mmol). Po rozpuštění kyseliny následuje pomalé přidání cyklohexanu (20 až 30 ml) za podmínek míchání až k počátku zákalu. Bezbarvý homogenní zbytek je zpočát-

ku 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-butanolu (90:10 % obj.) a vysušeny za vakua při 30 °C. Je získáno 44,6 g (83,1 % oproti teorii) hydro-

5

gen fumarátové soli R-(+)-2-(3-diisopropylamino-1-fenylpropyl)-4-hydroxymethylfenylisobutyratesteru ve formě bezbarvých vloček.

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

10

[I]_D²⁰ + 6,0 (c=1,0, ethanol).
Elementární analýza: Vypočtená pro C₃₀H₄₁NO₇ (molární hmotnost 527,66) C 68,29 %, H 7,82 %, N 2,65 %, O 21,2 %, nalezené C 68,29 %, H 7,9 %, N 2,72 %, O 21,0 %.

15

UV/VIS při Σ v nm (A¹ %_{1 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.

20

¹H-NMR (CDCl₃): 1,198, 1,285, 1,287 (CH₃), 2,541 (CHC=O); 3,589 (NCH); 4,585 (CH₂OH); 6,832 (=CH, fumarát); 6,84 – 7,62 (aryl, =CH).

25

¹³C-NMR (CDCl₃): 17,79, 18,95, 19,16, (CH₃), 31,63 (CH₂CH), 34,09 (CH-C=O); 41,87 (OCH₂); 122,23, 126,48, 126,77, 127,56, 140,46, 140,52, 142,35, 147,54 (Aryl CH); 135,54 (=CH, fumarát); 170,48 (C=O, fumarát); 175, 62 (i-Pr-C=O).

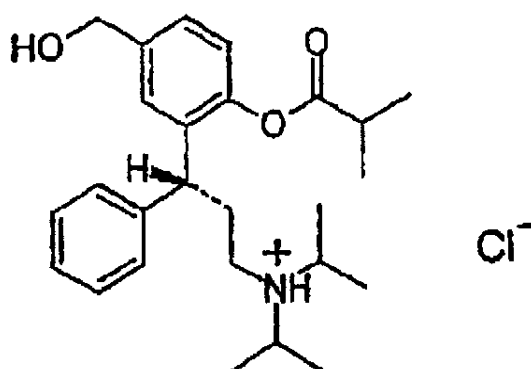
MS v přímém přívodu m/z (%): 396 (9), 380 (1), 223 (2), 165 (2), 114 (100), 98 (4), 91 (3), 84 (3), 72 (10), 56 (7).

30

Příklad 7

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

35



40

Roztok R-(+)-2-(3-diisopropylamino-1-fenylpropyl)-4-hydroxymethylfenylisobutyratesteru (8,54 g, 25,0 mmol) v 50 ml dichlormethanu je pomalu nakapán při 0 °C do míchaného roztoku isobutyratesteru (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 zbytek bezbarvá amorfni pevná látka. Tento zbytek je rozpuštěn v acetonu (17 ml), s vodou v množství od 0,45 do 0,50 g a je přidán diethylether (přibližně 20–25 ml) dokud nevznikne jasný zákal. Po krátkém zpracování ultrazvukem začne okamžitá krystalizace a za

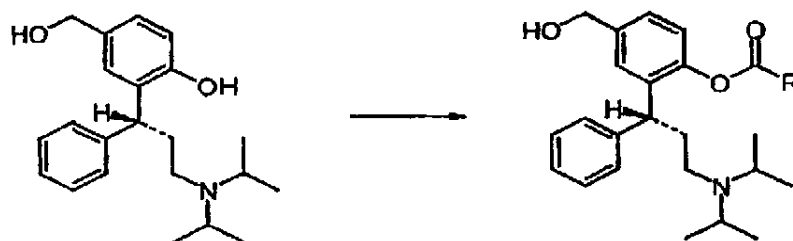
míchání je přidáno dalších 80 ml diethyletheru. Vysrážené bezbarvé krystaly jsou odsáty a vysušeny přes noc ve vakuu přes pentoxid fosforitý. Je získáno 10,5 g (93,7 % oproti teorii) hydrátu hydrochloridu R-(+)-2-(3-diisopropylamino-1-fenylpropyl)-4-hydroxymethylfenylisobutyřát-esteru s čistotou 97 % (HPLC).

$[I]_D^{20} + 4,3$ ($c=1,03$, 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; 147,88; 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-fenylpropyl)-4-hydroxymethylfenolu (6) v 6 ml dichlormethanu je za míchání při 0 °C nakapán roztok chloridu kyseliny (0,352 mmol) v 2 ml dichlormethanu. Potom je přidán triethylamin–dichlormethan (49,1 μl /0,353 mmol – 2 ml). Po 18 hodinách při pokojové teplotě je pomocí chromatografie na tenké vrstvě zjištěno, že je přeměna dokončena. Zbytek je postupně promyt 5 ml vod, vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného, 5 ml vody, vysušen přes síran sodný a následuje filtrace do vysušení. Potom je to vysušeno za vysokého vakua do konstantní hmotnosti.

Následující sloučeniny jsou mimochodem vyráběny použitím této metody:

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

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

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

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

DC (1): 0,76.

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

2-(3-diisopropylamino-1-fenylpropyl)-4-hydroxymethylfenylhydrochlorid esteru kyseliny R-(+)-3,3-dimethylmáselné, 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.

5 DC (1): 0,75.

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

10 2-(3-diisopropylamino-1-fenylpropyl)-4-hydroxymethylfenylhydrochlorid esterů kyseliny R-(+)-3-pivalové

Bezbarvé krystaly, teplota tání 165 až 6 °C.

15 ^{13}C -NMR ($\text{DMSO}-d_6=39,7$ ppm): 16,52; 16,88; 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.

$\text{R}=\text{C}-\text{C}_3\text{H}_5$

20 2-(3-diisopropylamino-1-fenylpropyl)-4-hydroxymethylfenylhydrochlorid esterů kyseliny R-(+)-3-cyklopropankarboxylové

Bezbarvá voskovitá látka.

25 ^{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.

30 $\text{R}=\text{C}-\text{C}_4\text{H}_7$

2-(3-diisopropylamino-1-fenylpropyl)-4-hydroxymethylfenylhydrochlorid esterů kyseliny R-(+)-cyklobutankarboxylové

35 Bezbarvá voskovitá látka.

^{13}C -NMR ($\text{DMSO}-d_6=39,7$ ppm): 173,53; 147,12; 142,81; 140,74; 134,77; 128,65; 127,81; 126,74; 125,99; 125,87; 122,75; 62,63; 53,92; 45,34; 41,42; 37,38; 31,54; 25,04; 24,92; 18,03; 16,68; 16,61.

40 $\text{R}=\text{C}-\text{C}_5\text{H}_9$

2-(3-diisopropylamino-1-fenylpropyl)-4-hydroxymethylfenylhydrochlorid esterů kyseliny R-(+)-cyklopentankarboxylové

45 Bezbarvá voskovitá látka.

50 ^{13}C -NMR ($\text{DMSO}-d_6=39,7$ ppm): 174,80; 147,22; 146,86; 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.

$\text{R}=\text{C}-\text{C}_6\text{H}_{11}$

55 2-(3-diisopropylamino-1-fenylpropyl)-4-hydroxymethylfenylhydrochlorid esterů 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.

R=4-(C₂H₃CO₂)-C₆H₄

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

Bezbarvé krystaly, teplota tání 195 až 8 °C.

¹H-NMR (DMSO-d₆): 9,87 (s, 1H může být nahrazeno D₂O, 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 substi-
tuováno D₂O, OH), 4,53 (s, 2H, CH₂), 4,23 (t, J = 7,6 Hz, 1H, CH), 3,61 - 3,50 (m, 2H,
2xCH(CH₃)₂), 2,97 - 2,74 (m, 2H, CH₂), 2,67 (q, J = 7,4 Hz, 2H, CH₂), 2,56 - 2,43 (m, 2H, CH₂),
1,23 - 1,13 (m, 15H, 2xCH(CH₃)₂, CH₃).

R=4-(i-C₃H₇CO₂)-C₆H₄

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

Bezbarvé krystaly, teplota tání 202 až 4 °C.

¹H-NMR (DMSO-d₆): 9,73 (s, 1H může být nahrazeno D₂O, 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 substi-
tuováno D₂O, OH), 4,53 (s, 2H, CH₂), 4,23 (t, J = 7,6 Hz, 1H, CH), 3,61 - 3,50 (m, 2H,
2xCH(CH₃)₂), 2,99 - 2,78 (m, 3H, CH₂, CH(CH₃)₂), 2,67 (q, J = 7,4 Hz, 2H, CH₂), 2,54 - 2,47
(m, 2H, CH₂), 1,29 - 1,13 (m, 18H, 3xCH(CH₃)₂).

R=4-(t-C₄H₉CO₂)-C₆H₄

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

Bezbarvý olej.

¹H-NMR (DMSO-d₆): 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, 2xCH(CH₃)₂), 2,38 - 2,25
(m, 2H, CH₂), 2,09 - 2,03 (m, 2H, CH₂), 1,33 (s, 9H, (CH₃)₃), 0,82 - 0,76 (m, 12H, 2xCH(CH₃)₂).

Hydrochlorid: bezbarvé krystaly, teplota tání 165 až 6 °C.

¹H-NMR (CDCl₃): 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, CH₂), 4,01 - 3,94 (m, 1H, CH), 3,66 - 3,54 (m, 2H),
2xCH(CH₃)₂), 2,99 - 2,78 (m, 3H, CH₂, CH(CH₃)₂), 2,67 (q, J=7,4 Hz, 2H, CH₂), 2,54 - 2,47 (m,
2H, CH₂), 1,29 - 1,13 (m, 18H, 3xCH(CH₃)₂).

R=4-(c-C₃H₅CO₂)-C₆H₄

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

Bezbarvé krystaly, teplota tání 208 až 213 °C.

¹H-NMR (DMSO-d₆): 9,04 (s, 1H může být nahrazeno D₂O, 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 D₂O, OH), 4,52 (s, 2H, CH₂), 4,23 (t, J = 7,5 Hz, 1H, CH), 3,62 – 3,53 (m, 2H, 2xCH(CH₃)₂), 3,05 – 2,70 (m, 2H, CH₂), 2,51 – 2,37 (m, 2H, CH₂), 2,01 – 1,89 (m, 1H, cyklopropyl-CH), 1,20 – 1,05 (m, 16H, 2xCH(CH₃)₂), 2 x cyklopropyl-CH₂).

¹³C-NMR (DMSO-d₆=39,7 ppm): 172,71; 163,93; 154,92; 147,16; 142,69; 141,03; 134,97; 131,76; 128,60; 127,86; 126,76; 126,56; 126,06; 125,94; 122,95; 122,65; 62,65; 54,00; 53,89; 45,33; 41,63; 31,49; 18,10; 17,98; 16,69; 16,51; 12,86; 9,52.

R=4-(c-C₄H₇CO₂)-C₆H₄

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

Bezbarvé krystaly, teplota tání 201 až 6 °C.

¹H-NMR (DMSO-d₆): 9,50 (s, 1H může být nahrazeno D₂O, 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 D₂O, OH), 4,52 (s, 2H, CH₂), 4,23 (t, J = 7,5 Hz, 1H, CH), 3,62 – 3,47 (m, 3H, cyklobutyl-CH, 2xCH(CH₃)₂), 3,00 – 2,70 (m, 2H, CH₂), 2,51 – 2,26 (m, 6H, CH₂, 2xcyklobutyl-CH₂), 2,11 – 1,59 (m, 2H, cyklobutyl-CH₂), 1,22 – 1,12 (m, 12H, 2xCH(CH₃)₂).

R=4-(c-C₆H₁₁CO₂)-C₆H₄

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

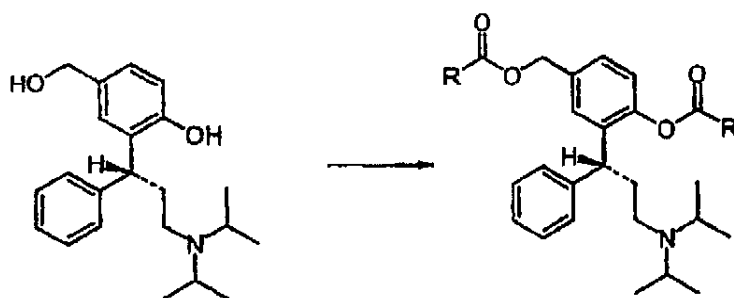
Bezbarvé krystaly, teplota tání 212 až 217 °C.

¹H-NMR (DMSO-d₆): 9,34 (s, 1H může být nahrazeno D₂O, 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 D₂O, OH), 4,53 (d, J = 4,2 Hz, 2H, CH₂), 4,22 (t, J = 7,5 Hz, 1H, CH), 3,62 – 3,48 (m, 2H, 2xCH(CH₃)₂), 3,00 – 2,60 (m, 3H, cyklohexyl-CH, CH₂), 2,51 – 2,40 (m, 2H, CH₂), 2,07 – 1,98 (m, 2H, cyklohexyl-CH₂), 1,80 – 1,11 (m, 2 OH, 4xcyklohexyl CH₂), 2xCH(CH₃)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-fenylpropyl)-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, vysušen 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-acetoxymethylfenylester 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 %).

$n_{\text{D}}^{20} = -33,1$ ($c=1$, CH_3CN).

DC (1): 0,79.

R=cyklohexyl

2-(3-diisopropylamino-1-fenylpropyl)-4-cyklohexylkarbonyloxymethylfenylester 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-isobutyrylmethylfenylester kyseliny R-(+)-isomáselné

Volná báze: světle žlutý olej, čistota (NMR): > 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.

¹³C-NMR (CDCl₃): 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.

$R=4-(c-C_6H_{11}CO_2)-C_6H_4$

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

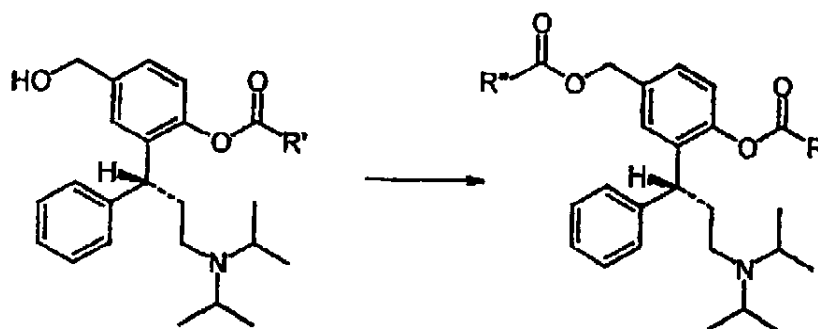
Bezbarvé krystaly, teplota tání 105 až 7 °C.

¹³C-NMR (DMSO-d₆): 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.

20

Příklad 10

Směsné diestery



25

R' není roven R''

Přesný popis běžného postupu při výrobě směsných diesterů

30

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, vysušeny přes síran sodný a následuje filtrace
a zakonzentrování vysušením. Potom je zbytek usušen za vysokého vakua do konstantní hmot-
nosti.

40

R' = CH(CH₃)₂

R'' = CH₃

2-(3-diisopropylamino-1-fenylpropyl)-4-acetoxymethylfenylester kyseliny R-(+)-isomásečné

45

Bezbarvý olej.

DC (1): 0,56.

¹³C-NMR (CDCl₃): 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.

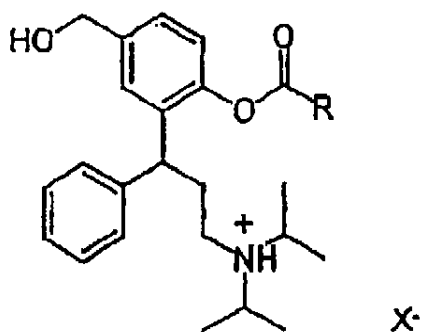
Hydrochlorid : bezbarvé krystaly

¹³C-NMR (CDCl₃): 16,89; 17,04; 18,31; 18,92; 20,95; 31,49; 34,07; 41,64; 46,17; 54,55; 65,49;
122,91; 126,61; 126,93; 127,48; 127,83; 128,74; 134,50; 134,88; 141,61; 148,44; 170,67; 175,63.

$[\alpha]_D^{20} = +14,6$ (c = 1, CH₃Cl₃).

PATENTOVÉ NÁROKY

1. Krystalické deriváty 3,3-difenylpropylaminů obecného vzorce I

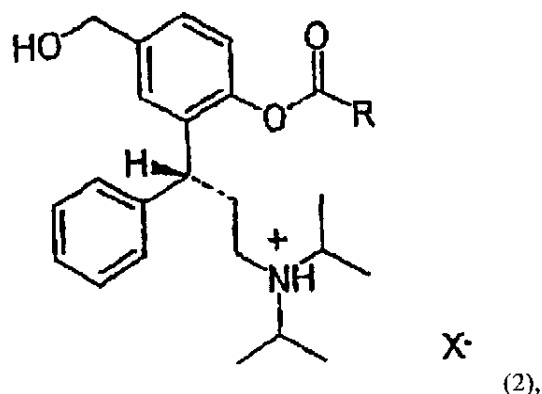


(I),

ve kterém R znamená C₁-C₆-alkylovou skupinu, C₃-C₁₀-cykloalkylovou skupinu nebo fenylovou skupinu případně substituovanou C₁₋₆alkylem, C₁₋₆alkoxylem, halogenem, nitrátovou nebo aminovou skupinou, a X⁻ je kyselý zbytek fyziologicky kompatibilní anorganické kyseliny.

2. Krystalické deriváty 3,3-difenylpropylaminů podle nároku 1, obecného vzorce I, ve kterém X⁻ znamená kyselý zbytek kyseliny chlorovodíkové, kyseliny bromovodíkové, kyseliny fosforečné, kyseliny sírové, kyseliny dusičné.

3. Krystalické 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, fenylovou skupinu případně substituovanou C_{1-6} alkylem, C_{1-6} alkoxyem, halogenem, nitrátovou nebo aminovou skupinou, a X^- je kyselý zbytek fyziologicky kompatibilní anorganické kyseliny.

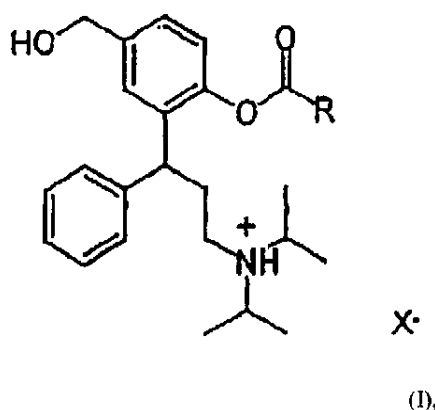
4. Krystalické deriváty 3,3-difenypropylaminů podle nároku 3, obecného vzorce 2, ve kterém X^- znamená kyselý zbytek kyseliny chlorovodíkové, kyseliny bromovodíkové, kyseliny fosforečné, kyseliny sírové a kyseliny dusičné.

5. Krystalické deriváty 3,3-difenypropylaminů podle nároků 3 a 4, kterými jsou hydrát hydrochloridu R-(+)-2-(3-diisopropylamino-1-fenylpropyl)-4-hydroxymethylfenylisobutyratesteru.

6. Krystalické deriváty 3,3-difenypropylaminů podle nároků 3 a 4, obecného vzorce 2, ve kterém R znamená skupinu cyklopropylovou, cyklobutylovou, cyklopentylovou, cyklohexylovou, 4-(1-cyklopropylmethanoyloxy)fenylovou, 4-(1-cyklobutylmethanoyloxy)fenylovou, 4-(1-cyklohexylmethanoyloxy)fenylovou nebo 4-(2,2-dimethylpropanoyloxy)fenylovou a X^- znamená chlorid.

7. Krystalické deriváty 3,3-difenypropylaminů podle nároků 1 až 6 ve formě sypkého materiálu.

8. Způsob výroby krystalických derivátů 3,3-difenypropylaminů podle nároku 1 obecného vzorce I



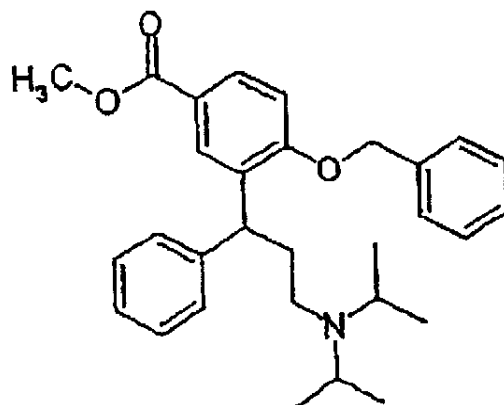
ve kterém

R znamená C_1 – C_6 -alkylovou skupinu, C_3 – C_{10} -cykloalkylovou skupinu, fenylovou skupinu případně substituovanou C_{1-6} alkylem, C_{1-6} alkoxyem, halogenem, nitrátovou nebo aminovou sku-

pinou, a X^- je kyselý zbytek fyziologicky kompatibilní anorganické kyseliny, **v y z n a ě u j í c í**
s e t í m, že

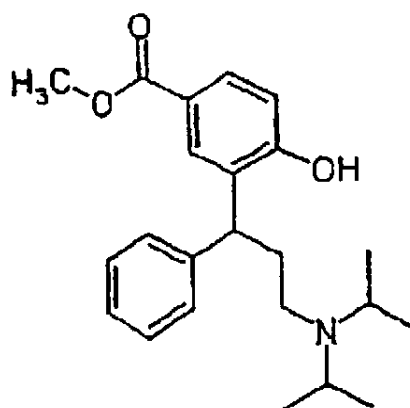
a) sloučenina obecného vzorce III

5



(III)

se rozštěpí hydrogenačním činidlem za vzniku sloučeniny obecného vzorce V



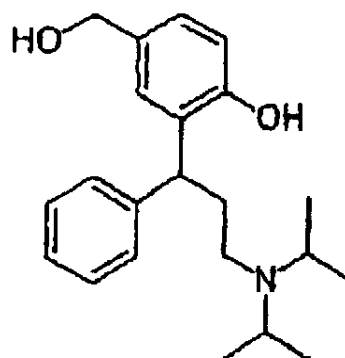
(V),

10

načež

b) se takto získaná sloučenina obecného vzorce V přemění redukčním činidlem za vzniku slou-
 čeniny obecného vzorce VI

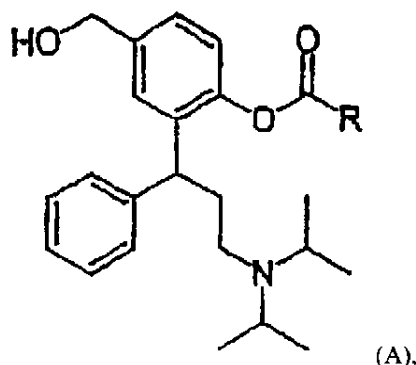
15



(VI),

která

- c) se přemění acylačním činidlem, kterým je příslušný kyselý chlorid za vzniku sloučeniny obecného vzorce A

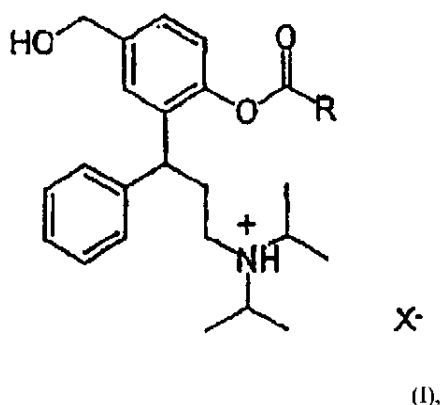


5

ve kterém R má význam vyjádřený výše,

- d) a která se přemění fyziologicky kompatibilní anorganickou kyselinou za vzniku derivátu obecného vzorce I

10



15

ve kterém R znamená C₁-C₆-alkylovou, C₃-C₁₀-cykloalkylovou skupinu, fenylovou skupinu případně substituovanou C₁₋₆alkylem, C₁₋₆alkoxyem, halogenem, nitrátovou nebo aminovou skupinou, a X⁻ je kyselý zbytek fyziologicky kompatibilní anorganické kyseliny,

přičemž se

- e) krystalická sloučenina obecného vzorce I se získá následnou krystalizací, odsátím krystalů a jejich usušením.

20

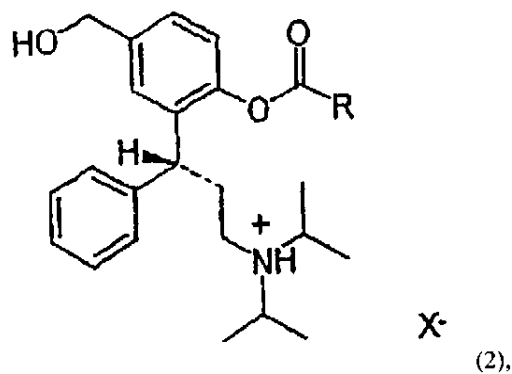
9. Způsob výroby podle nároku 8, **v y z n a ě u j í c í s e t í m**, že pro výrobu derivátů 3,3-difenypropylaminů obecného vzorce I se jako fyziologicky kompatibilní anorganická kyselina použije kyselina bromovodíková, kyselina fosforečná, kyselina sírová nebo kyselina dusičná.

25

10. Způsob podle nároku 8, **v y z n a ě u j í c í s e t í m**, že se jako meziproducty použijí vysoce čisté, krystalické, stabilní deriváty vzorců III, V a VI.

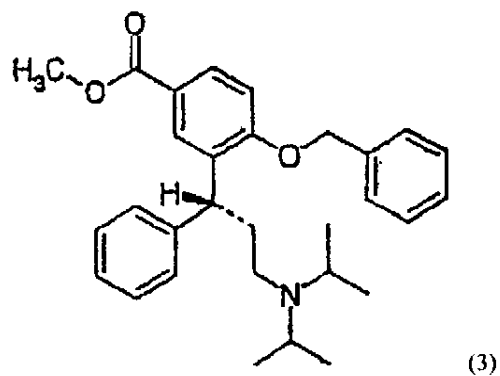
30

11. Způsob podle nároku 8 krystalických derivátů 3,3-difenypropylaminů podle nároku 3 obecného vzorce 2

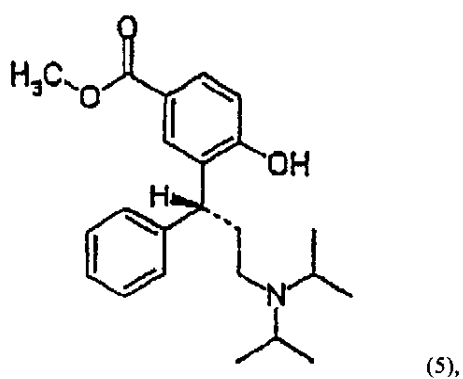


ve kterém R znamená C_1 – C_6 -alkylovou skupinu, C_3 – C_{10} -cykloalkylovou skupinu, fenylovou skupinu případně substituovanou C_{1-6} -alkylem, C_{1-6} -alkoxylem, halogenem, nitrátovou nebo aminovou skupinou, a X je kyselý zbytek fyziologicky kompatibilní anorganické kyseliny, vyznačující se tím,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

a) sloučenina obecného vzorce 3

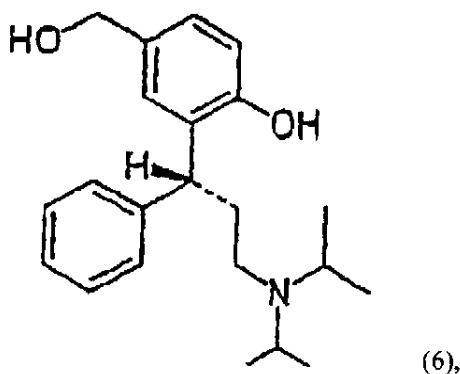


se rozštěpí hydrogenačním činidlem za vzniku sloučeniny obecného vzorce 5



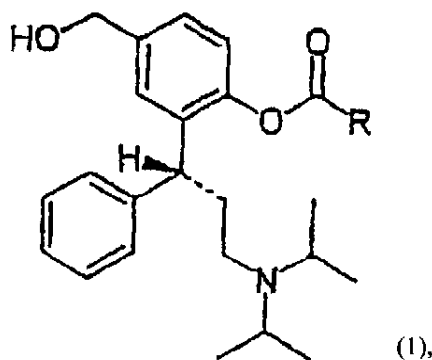
načež

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



která

- 5 c) se přeměnění acylačním činidlem, kterým je příslušný kyselý chlorid, za vzniku sloučeniny obecného vzorce 1



10 ve kterém R má význam vyjádřený výše,

- d) a která se přeměnění fyziologicky kompatibilní anorganickou kyselinou za vzniku sloučeniny shora uvedeného obecného vzorce 2.

15 12. Způsob podle nároku 11, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že se jako meziproducty použijí vysoce čisté, krystalické, stabilní deriváty vzorců 3, 5 a 6.

13. Způsob podle nároku 11, kde derivátem 3,3-difenylpropylaminu je hydrát hydrochloridu R-(+)-2-(3-diisopropylamino-1-fenylpropyl)-4-hydroxymethylfenylisobutyratesteru, **v y z n a -**
 20 **č u j í c í s e t í m**, že se jako meziproducty použijí vysoce čisté, krystalické, stabilní deriváty vzorců 3, 5 a 6.

14. Způsob výroby podle nároku 11, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že pro výrobu krystalických derivátů 3,3-difenylpropylaminů obecného vzorce 2 se jako fyziologicky kompatibilní anorga-
 25 nická kyselina použije kyselina bromovodíková, kyselina fosforečná, kyselina sírová a kyselina dusičná.

15. Způsob podle nároků 8 až 14, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že jako hydrogenační činidlo se použije Raneyův nikl/H₂ výhodně v methanolu jako rozpouštědle.

30 16. Způsob podle nároků 8 až 14, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že jako redukční činidlo se použije NaBH₄/EtOH, výhodně LiAlH₄/THF.

17. Způsob podle nároků 8 až 14, **v y z n a ě u j í c í s e t í m**, že jako acylační činidlo se použije isobutyrylchlorid a jako zásada se použije triethylamin.

5 18. Způsob podle nároků 11 až 14, **v y z n a ě u j í c í s e t í m**, že sloučenina obecného vzorce 6 se regio- a chemoselektivně přemění ekvivalentním množstvím isobutyrylchloridu v přítomnosti triethylaminu s použitím jednoho z příslušných rozpouštědel, kterým je ethylacetát, dichlormethan, tetrahydrofuran, acetonitril nebo toluen na R-(+)-2-(3-diisopropylamino-1-fenylpropyl)-4-hydroxymethylisobutyrate.

10 19. Krystalické deriváty 3,3-difenylpropylaminů podle nároků 1 až 4, kde R je isopropyl.

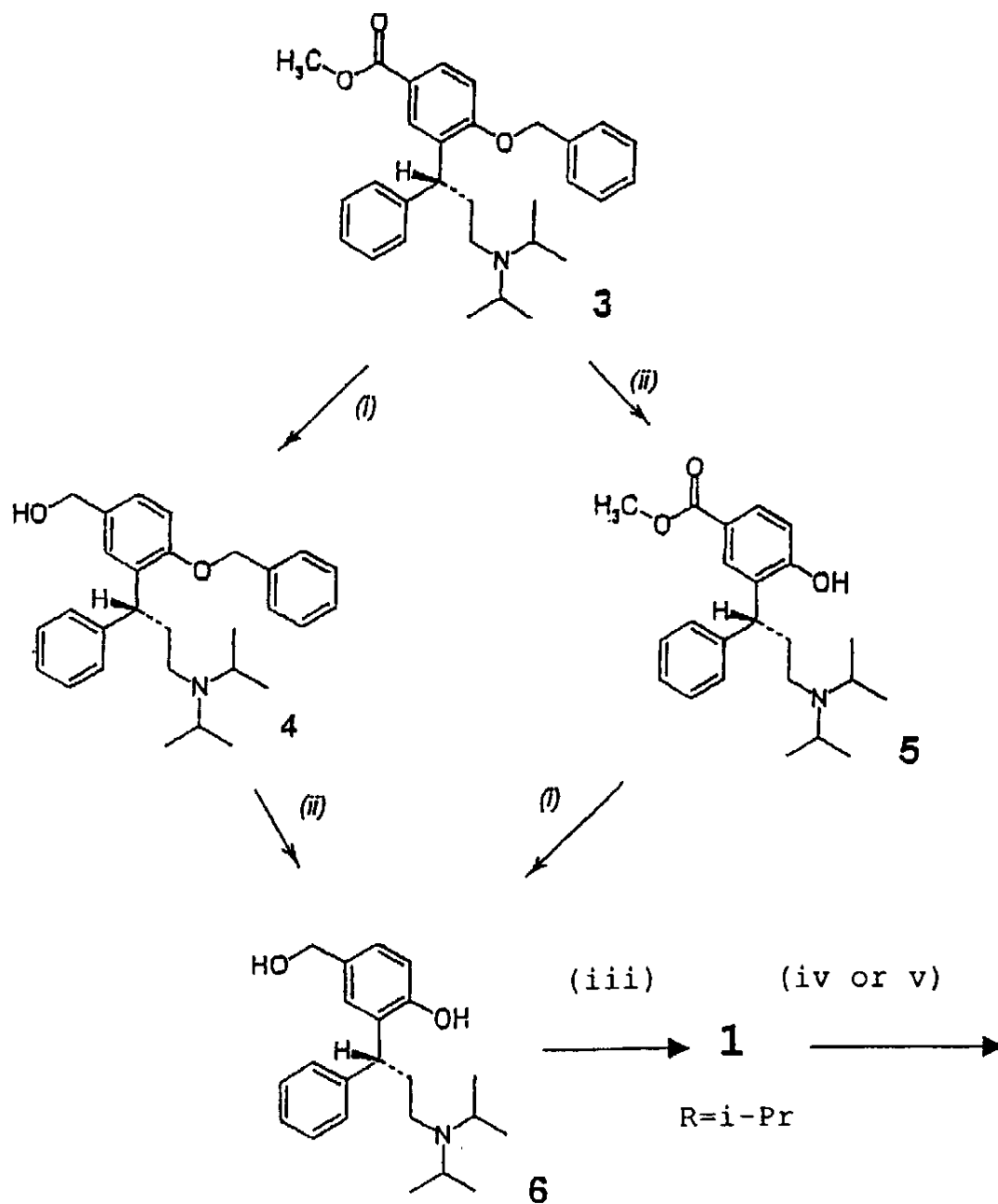
15

1 výkres

Obrázek 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)



 Konec dokumentu
