



УКРАЇНА

(19) UA (11) 77322 (13) C2

(51) МПК (2006)

A61P 13/00

A61K 31/24 (2006.01)

A61P 13/06 (2006.01)

C07B 61/00

C07C 213/00

C07C 215/00

C07C 219/00

C07C 229/38 (2006.01)

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ  
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІОПИС  
ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД

(54) ГІДРОФУМАРАТ R-(+)-2-(3-ДІІЗОПРОПІЛАМІНО-1-ФЕНІЛПРОПІЛ)-4-ГІДРОКСИМЕТИЛФЕНІЛІЗОБУТИРАТНОГО ЕСТЕРУ, СПОСІБ ЙОГО ОДЕРЖАННЯ ТА ІНТЕРМЕДІАТИ

1

2

(21) a200500434

(22) 17.01.2005

(24) 15.11.2006

(31) 199 55 190.1

(32) 16.11.1999

(33) DE

(46) 15.11.2006, Бюл. № 11, 2006 р.

(72) Мезе Клаус, DE

(73) ШВАРЦ ФАРМА АГ, DE

(56) WO 98 43942, A, 08.10.1998

WO 94 11337, A, 26.05.1994

Palmer L. et al. J. Pharm. Biomed. Analysis. V.16.  
1997. P.155-165

(57) 1. Гідрофумарат R-(+)-2-(3-діізопропіламіно-1-фенілпропіл)-4-гідроксиметилфенілізобутиратного естеру у кристалічній формі.

2. Спосіб одержання гідрофумарату R-(+)-2-(3-діізопропіламіно-1-фенілпропіл)-4-гідроксиметилфенілізобутиратного естеру, який відрізняється тим, що:

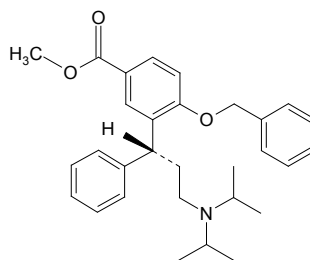
а) метиловий естер R-(-)-4-бензилокси-3-(3-діізопропіламіно-1-фенілпропіл)-бензойної кислоти (3) розщеплюють гідрувальним засобом з утворенням метилового естеру R-(-)-3-(3-діізопропіламіно-фенілпропіл)-4-гідроксибензойної кислоти (5), після чого

б) одержану зазначену сполуку перетворюють за допомогою відновлювального засобу в R-(+)-2-(3-діізопропіламіно-1-фенілпропіл)-4-гідроксиметилфенол (6), який

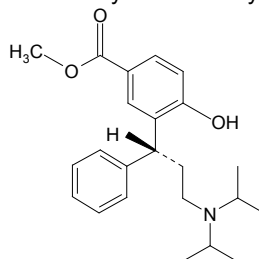
в) перетворюють за допомогою засобу ацилування в R-(+)-2-(3-діізопропіламіно-1-фенілпропіл)-4-гідроксиметилфенілізобутиратний естер, який

г) перетворюють за допомогою фумарової кислоти в гідрофумарат R-(+)-2-(3-діізопропіламіно-1-фенілпропіл)-4-гідроксиметилфенілізобутиратного естеру.

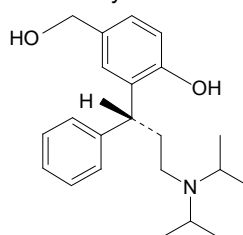
3. Застосування сполуки формули 3

як високочистого, кристалічного, стабільного інте-  
рмедіату для одержання сполуки за п. 1.

4. Застосування сполуки формули 5

як високочистого, кристалічного, стабільного інте-  
рмедіату для одержання сполуки за п. 1.

5. Застосування сполуки формули 6

як високочистого, кристалічного, стабільного інте-  
рмедіату для одержання сполуки за п. 1.

(13) C2

(11) 77322

(19) UA

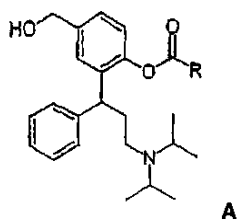
Представлений винахід стосується високо чистих, кристалічних, стабільних сполук нових похідних 3,3-дифенілпропіламінів у формі їх солей, способу виробництва їх та високо чистих, стабільних, проміжних продуктів.

З документу РСТ/ЄР99/03212 відомі нові похідні 3,3-дифенілпропіламінів.

Це цінні проліки для лікування невтримання сечі та інших спазматичних ускладнень, які охоплюють нестачу активних речовин, наявну при неадекватному поглинанні активної речовини біологічними мембранами або їх небажаному метаболізмі.

Крім того ці нові проліки мають поліпшені фармакокінетичні характеристики порівняно з оксibu-тиніном та толтеродином.

Кращі сполуки з групи цих нових похідних 3,3-дифенілпропіламінів є естерами аліфатичних або ароматичних карбонових кислот загальної формули А, наведеної нижче



у якій R є C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкілом, C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>циклоалкілом або незаміщеним чи заміщеним фенілом. Вони можуть існувати як оптичні ізомери, як рацемічні суміші та у формі своїх індивідуальних енантіомерів.

Сполуки структурної формули А, однак, мають низьку розчинність у воді. Це обмежує їх пероральну біопридатність.

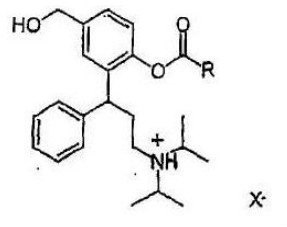
Під кінець, моноестери структури, яку показано у формулі А, мають тенденцію до інтрамолекулярної transesterифікації.

Протягом довгого періоду зберігання тому вміст сполуки зі структурою загальної формули А зменшує зростання діестерів і можна детектувати вільні діоли.

Загалом солі сполук загальної формули А можна отримати, якщо розчини сполук формули А (основний компонент) очищають розчинами кислот у придатних розчинниках, але солі, отримані у формі твердого продукту, можуть бути взагалі аморфними та/або гігроскопічними і їх не можна безпосередньо кристалізувати зі звичайних розчинників. Такі солі мають неадекватну хімічну стабільність при отриманні фармацевтичних препаратів як цінні фармацевтично активні речовини.

Несподівано, зараз виявлено, що вищезгаданих недоліків можна позбавитися, якщо сполуки зі структурою загальної формули А, коли їх виготовлено певним реакційним процесом, перетворюють фізіологічно сумісною неорганічною або органічною кислотою загальної формули Н-Х, в якій "Х" представляє відповідний кислотний залишок, у їх

відповідну сіль загальної формули І

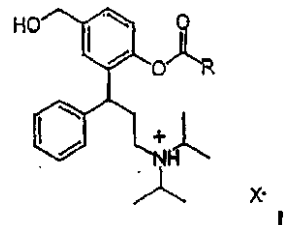


Проблемою представленого винаходу є тому отримання високо чистих кристалічних стабільних сполук нових похідних 3,3-дифенілпропіламінів у формі їх солей, що позбавляють від встановлених недоліків та добре придатні для використання у фармацевтично-технічних композиціях і можуть бути переробленими у них.

Крім того, проблемою представленого винаходу є спосіб виробництва таких висок чистих кристалічних стабільних сполук у формі їх солей, а також високо чистих стабільних інтермедіатів.

Кінцевою проблемою винаходу є спосіб виробництва вищезгаданих сполук з високим виходом продуктів за цим способом та можливістю отримати відповідні інтермедіати хемо- або регіоселективно.

Цю проблему розв'язано тим, що запропоновані високо чисті кристалічні стабільні сполуки 3,3-дифенілпропіламінів у формі їх солей загальної формули І



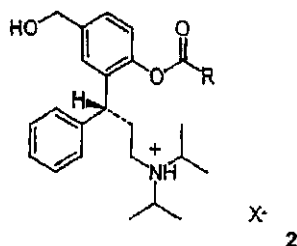
у якій R є C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкілом, C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>циклоалкілом або незаміщеним чи заміщеним фенілом, а "Х" представляє відповідний кислотний залишок фізіологічно сумісної неорганічної або органічної кислоти.

Згідно з метою винаходу солі загальної формули І можуть містити відповідний кислотний залишок "Х" нижченаведених кислот:

гідрохлоридна кислота, гідробромідна кислота, фосфатна кислота, сульфатна кислота, нітратна кислота, оцтова кислота, пропіонова кислота, пальмітинова кислота, стеаринова кислота, малеїнова кислота, фумарова кислота, щавлева кислота, янтарна кислота, DL-яблучна кислота, L-(-)-яблучна кислота, D-(+)-яблучна кислота, DL-винна кислота, L-(+)-винна кислота, D-(-)-винна кислота, лимонна кислота, L-аспарагінова кислота, L-(+)-аскорбінова кислота, D-(+)-глюкуронова кислота, 2-оксопропіонова кислота (пірувінна кислота), фуран-2-карбонова кислота (муцинова кислота),

бензойна кислота, 4-гідроксибензойна кислота, саліцилова кислота, ванільна кислота, 4-гідроксицинамова кислота, галова кислота, гіпурова кислота (Н-бензоїл-гліцин), ацетсечова кислота (N-ацетилгліцин), флоретина кислота (3-(4-гідроксифеніл)-пропіонова кислота), фталева кислота, метансульфонова кислота або оротова кислота.

Згідно з головною метою винаходу крім того запропоновано сполуки загальної формули 2 з R-конфігурацією



у якій R є C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкілом, C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>циклоалкілом або незаміщеним чи заміщеним фенілом, а "X" - відповідний кислотний залишок фізіологічно сумісної неорганічної або органічної кислоти.

Згідно з головною метою винаходу сполуки у формі їх солей загальної формули 2 можуть містити відповідний кислотний залишок "X" нижченаведених кислот:

гідрохлоридна кислота, гідробромідна кислота, фосфатна кислота, сульфатна кислота, нітратна кислота, оцтова кислота, пропіонова кислота, пальмітинова кислота, стеаринова кислота, малеїнова кислота, фумарова кислота, щавлева кислота, янтарна кислота, DL-яблучна кислота, L-(-)-яблучна кислота, D-(+)-яблучна кислота, DL-винна кислота, L-(+)-винна кислота, D-(-)-винна кислота, лимонна кислота, L-аспарагінова кислота, L-(+)-аскорбінова кислота, D-(+)-глюкуронова кислота, 2-оксипропіонова кислота (пірувінова кислота), фуран-2-карбонова кислота (муцинова кислота), бензойна кислота, 4-гідроксибензойна кислота, саліцилова кислота, ванільна кислота, 4-гідроксицинамова кислота, галова кислота, гіпурова кислота (Н-бензоїл-гліцин), ацетсечова кислота (N-ацетилгліцин), флоретина кислота (3-(4-гідроксифеніл)-пропіонова кислота), фталева кислота, метансульфонова кислота або оротова кислота.

Кращими сполуками представленого винаходу є солі

гідрофумарат R-(+)-2-(3-діізопропіламіно-1-фенілпропіл)-4-гідроксиметилфеніл ізомасляного естеру та

гідрат гідрохлориду R-(+)-2-(3-діізопропіламіно-1-фенілпропіл)-4-гідроксиметилфенілізомасляного естеру.

Крім того, кращими є сполуки, в яких R - циклопропіл, циклобутил, циклопентил, циклогексил, 4-(1-циклопропіл-метаноїлокси)-феніл, 4-(1-циклобутил-метаноїлокси)-феніл, 4-(1-циклогексил-метаноїлокси)-феніл або 4-(2,2-диметилпропаноїлокси)-феніл, а X<sup>-</sup> означає хлорид.

Особливу перевагу представляють хлорид

[(R)-3-(2-{1-[4-(1-циклопропілметаноїлокси)-феніл]-метаноїлокси}-5-гідроксиметил-феніл)-3-фенілпропіл]-діізопропіламонію, хлорид [(R)-3-(2-{1-[4-(1-циклобутил-метаноїлокси)-феніл]-метаноїлокси}-5-гідроксиметил-феніл)-3-фенілпропіл]-діізопропіл-амонію, хлорид [(R)-3-(2-{1-[4-(1-циклогексил-метаноїлокси)-феніл]-метаноїлокси}-5-гідроксиметил-феніл)-3-фенілпропіл]-діізопропіл-амонію, хлорид [(R)-3-(2-{1-[4-(2,2-диметилпропаноїлокси)-феніл]-метаноїлокси}-5-гідроксиметил-феніл)-3-фенілпропіл]-діізопропіл-амонію, хлорид {(R)-3-(2-{1-циклопропіл-метаноїлокси}-5-гідроксиметил-феніл)-3-фенілпропіл}-діізопропіл-амонію, хлорид {(R)-3-(2-{1-циклобутил-метаноїлокси}-5-гідроксиметил-феніл)-3-фенілпропіл}-діізопропіл-амонію, хлорид {(R)-3-(2-{1-циклопентил-метаноїлокси}-5-гідроксиметил-феніл)-3-фенілпропіл}-діізопропіл-амонію та хлорид {(R)-3-(2-{1-циклогексил-метаноїлокси}-5-гідроксиметил-феніл)-3-фенілпропіл}-діізопропіл-амонію.

Для сполук представленого винаходу вираз "алкіл" переважно встановлено для гідрогенової групи з лінійним чи розгалуженим ланцюгом, що має 1-6 C-атомів. Особливо переважними є метил, етил, пропіл, ізопропіл, бутил, ізобутил, пентил та гексил. Вираз "циклоалкіл" означає циклічні гідрогенові групи, що мають 3-10 атомів гідрогену, що можуть також містити придатні замісники замість атомів гідрогену.

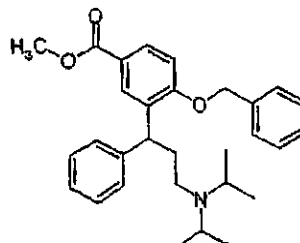
Вираз "феніл" означає групу C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>-, що може бути заміщеною або незаміщеною. Придатними замісниками можуть бути, наприклад, алкіл, алкоксил, галоген, нітрогрупа та аміногрупа. Вираз "алкоксил" з огляду на алкільний компонент має таке ж значення, як наведене вище для "алкілу". Придатними галогенами є атоми фтору, хлору, бром та йоду.

Представлений винахід також включає способи виготовлення сполуки згідно з винаходом загальної формули I, а також цінних інтермедіатів.

Спосіб характеризується хемо- та регіоселективністю.

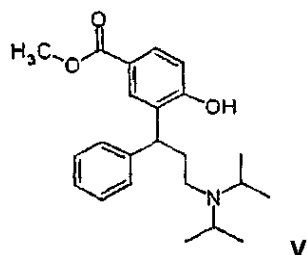
Сполуки загальної формули III, у яких R є C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкілом, C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>циклоалкілом або незаміщеним чи заміщеним фенілом, а X<sup>-</sup> - кислотний залишок фізіологічно сумісної неорганічної або органічної кислоти, виробляють так

а) сполуку формули III



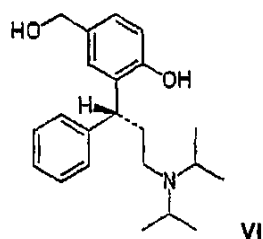
III

розщеплюють гідрувальним засобом з утворенням сполуки Формули V



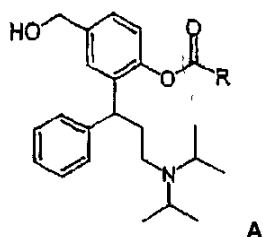
після чого

b) отриману сполуку формули V перетворюють відновником у сполуку формули VI



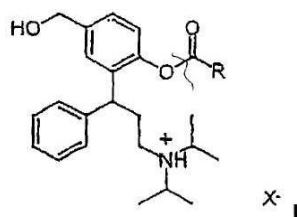
яку

c) перетворюють ацилувальним засобом у сполуку формули A,



в якій R визначено вище, яку

d) перетворюють фізіологічно сумісною неорганічною або органічною кислотою з утворенням сполуку формули I

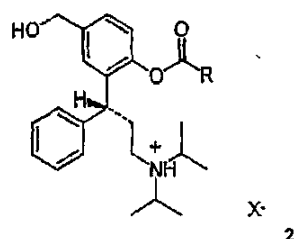


у якій R є C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкілом, C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>циклоалкілом або незаміщеним чи заміщеним фенілом, а X<sup>-</sup> - кислотний залишок фізіологічно сумісної неорганічної або органічної кислоти.

Згідно з винаходом, для виготовлення сполуки загальної формули I використовують такі кислоти: гідрохлоридна кислота, гідробромідна кислота, фосфатна кислота, сульфатна кислота, нітратна кислота, оцтова кислота, пропіонова кислота, пальмітинова кислота, стеаринова кислота, малеїнова кислота, фумарова кислота, щавлева кислота, янтарна кислота, DL-яблучна кислота, L-(-)-яблучна кислота, D-(+)-яблучна кислота, DL-винна кислота, L-(+)-винна кислота, D-(-)-винна кислота, лимонна кислота, L-аспарагінова кислота, L-(+)-

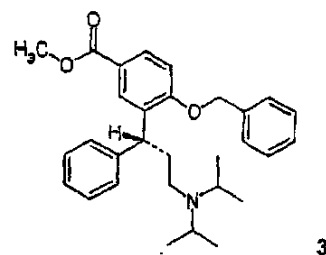
аскорбінова кислота, D-(+)-глюкуронова кислота, 2-оксипропіонова кислота (пірувінна кислота), фуран-2-карбонова кислота (муцинова кислота), бензойна кислота, 4-гідроксибензойна кислота, саліцилова кислота, ванільна кислота, 4-гідроксицинамова кислота, галова кислота, гіпурова кислота (Н-бензоїл-гліцин), ацетсечова кислота (N-ацетилгліцин), флоретинова кислота (3-(4-гідроксифеніл)-пропіонова кислота), фталева кислота, метансульфонова кислота або оротова кислота.

Згідно з переважною розробкою винаходу описано спосіб виготовлення сполуки загальної формули 2 з R-конфігурацією

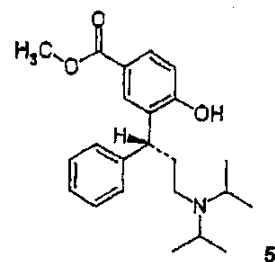


у якій R є C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкілом, C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>циклоалкілом або незаміщеним чи заміщеним фенілом, а X<sup>-</sup> - кислотний залишок фізіологічно сумісної неорганічної або органічної кислоти, таким чином

a) сполуку формули 3

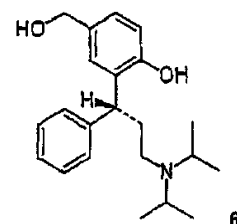


розщеплюють гідрувальним засобом з утворенням сполуку формули 5

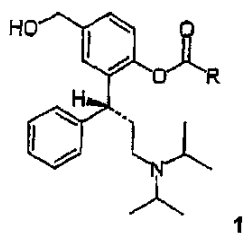


після чого

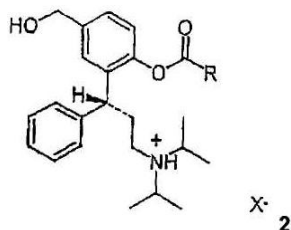
b) отриману сполуку формули 5 перетворюють відновником у сполуку формули 6



яку  
с) перетворюють засобом ацилювання з одержанням сполуки формули 1



у якій R визначено вище, яку  
d) перетворюють фізіологічно сумісною неорганічною або органічною кислотою з утворенням сполуки формули 2



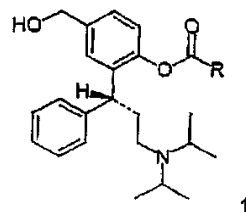
у якій R є C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкілом, C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>циклоалкілом або незаміщеним чи заміщеним фенолом, а X<sup>-</sup> - кислотний залишок фізіологічно сумісної неорганічної або органічної кислоти.

Переважаю для одержання сполуки загальної формули 2 згідно зі способом використовують такі кислоти: гідрохлоридна кислота, гідробромідна кислота, фосфатна кислота, сульфатна кислота, нітратна кислота, оцтова кислота, пропіонова кислота, пальмітинова кислота, стеаринова кислота, малеїнова кислота, фумарова кислота, щавлева кислота, янтарна кислота, DL-яблучна кислота, L-(-)-яблучна кислота, D-(+)-яблучна кислота, DL-винна кислота, L-(+)-винна кислота, D-(-)-винна кислота, лимонна кислота, L-аспарагінова кислота, L-(+)-аскорбінова кислота, D-(+)-глюкуронова кислота, 2-оксопропіонова кислота (пірувінна кислота), фуран-2-карбонова кислота (муцинова кислота), бензойна кислота, 4-гідроксibenзойна кислота, саліцилова кислота, ванільна кислота, 4-гідроксидинамова кислота, галова кислота, гіпурова кислота (Н-бензоїл-гліцин), ацетсечова кислота (N-ацетилгліцин), флоретинова кислота (3-(4-гідроксифеніл)-пропіонова кислота), фталева кислота, метансульфонова кислота або оротова кислота.

Особливо переважно на основі кристалічного метилового естеру R-(-)-4-бензилокси-3-(3-діізопропіламіно-1-феніл-пропіл)бензойної кислоти виготовляють високочистий кристалічний інтермедіат, метиловий естер R-(-)-3-(3-діізопропіламіно-феніл-пропіл)-4-гідроксибензойної кислоти, який відновлюють до R-(+)-2-(3-діізопропіламіно-1-фенілпропіл)-4-гідроксиметилфенолу, а під кінець ацилюють придатним способом та далі перетворюють фізіологічно сумісною неорганічною або органічною кислотою при самовільній кристалізації

у відповідну високочисту кристалічну стабільну сіль.

Залежно від використаного хлорангідриду отримують сполуки загальної формули 1



у якій R є C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкілом, зокрема ізопропілом, C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>циклоалкілом або незаміщеним чи заміщеним фенолом.

Для одержання сполуки згідно з винаходом у формі їх солей вирішальними є особливий реакційний процес через певні проміжні етапи та придатні для індивідуального впізнання інтермедіати.

Це пояснено, використовуючи реакційну діаграму 1 (дивися Фіг.), в якій описано перетворення сполук з R-конфігурацією, але без цього обмеження. При цьому:

3 = метиловий естер R-(-)-4-бензилокси-3-(3-діізопропіламіно-1-феніл-пропіл)-бензойної кислоти

4 = R-(+)-[4-бензилокси-3-(3-діізопропіламіно-1-феніл-пропіл)-феніл]-метанол

5 = метиловий естер R-(-)-3-(3-діізопропіламіно-феніл-пропіл)-4-гідроксибензойної кислоти

6 = R-(+)-2-(3-діізопропіламіно-1-фенілпропіл)-4-гідроксиметилфенол

1 = R-(+)-2-(3-діізопропіламіно-1-фенілпропіл)-4-гідроксиметилфеніл-ізомасляний естер

2a = гідрофумарат R-(+)-2-(3-діізопропіламіно-1-фенілпропіл)-4-гідроксиметилфеніл-ізомасляного естеру

2b = гідрат гідрохлориду R-(+)-2-(3-діізопропіламіно-1-фенілпропіл)-4-гідроксиметилфеніл-ізомасляного естеру

Згідно реакційного процесу, поясненого у втіленні на підготовчому етапі метиловий естер 3 (R-(-)-4-бензилокси-3-(3-діізопропіламіно-1-феніл-пропіл)-бензойної кислоти) виготовляють у кристалічно чистій формі.

Використовуючи звичайні засоби, як-то BBr<sub>3</sub>, AlCl<sub>3</sub>, але переважно водень з нікелем Ренея у метанолі як розчиннику, при кімнатній температурі (кт), на підготовчому етапі 3 розщеплюють у метиловий естер {R-(-)-3-(3-діізопропіламіно-феніл-пропіл)-4-гідроксибензойної кислоти, 5. Це дає високочисту кристалічну форму (температура плавлення 143,7°C).

Під кінець, використовуючи придатний відновник, як-то NaBH<sub>4</sub>/EtOH, переважно LiAlH<sub>4</sub>, 5 відновлюють у інертному розчиннику при низькій температурі (-78°C- +10°C) та отримують сполуку 6, [R-(+)-2-(3-діізопропіламіно-1-фенілпропіл)-4-гідроксиметилфенол]. Сполуку 6 отримують у високочистому стані і її можна кристалізувати з придатного розчиннику, як-то етилацетат. Безбарвний компактний гранульований матеріал має температуру плавлення 102,3°C. Це є неочікуваним тим, що

сполуку  $\beta$  у рівні техніки описано як аморфну тверду речовину.

Сполуку 6 далі ацилюють з дуже гарним виходом, регіо- та хемоселективністю у фенольний естер. Цю реакцію проводять при кімнатній температурі або низькій температурі еквівалентом хлорангідриду у присутності основи у придатному розчиннику. Придатними розчинниками є етилацетат, дихлорметан, тетрагідрофуран, ацетонітрил або толуол.

Реакцію переважно проводять з ізобутирилхлоридом як хлорангідридом, та триетиламіном як основою, при вищезгаданих температурах. Далі отриманий 1, ізомасляний естер (R-(+)-2-(3-діізопропіламіно-1-фенілпропіл)-4-гідроксиметилфенілу), має таку чистоту, що з розчинами фумарової кислоти у придатних розчинниках починається самовільна кристалізація з утворенням гідрофумарату 2a.

Ця сіль має високу температуру плавлення  $103^{\circ}\text{C}$ , є стабільною при кімнатній температурі, є негігроскопічною і не містить кристалізуючих засобів. Її можна перекристалізовувати так часто, як потрібно.

Якщо замість фумарової кислоти використовують безводну гідрохлоридну кислоту, наприклад, як ефірний розчин, також відбувається утворення солі кристалічного продукту 2b, отриманого гідрату гідрохлориду ізомасляного естеру (R-(+)-2-(3-діізопропіламіно-1-фенілпропіл)-4-гідроксиметилфенілу.

Після подальшої перекристалізації продукт 2b має температуру плавлення  $97-106^{\circ}\text{C}$ .

Під кінець, продукт 2b можна особливо гарно отримувати наступними варіантами реакції інверсії, починаючи зі сполуки 6 на діаграмі реакцій 1. Продукт 2b можна тому отримати без додавання додаткової зв'язуючої кислоти основи, як пояснено у наступному.

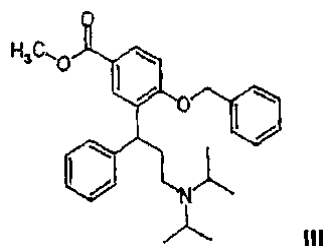
Розчини 6, (R-(+)-2-(3-діізопропіламіно-1-фенілпропіл)-4-гідроксиметилфенілу), додають краплями у розчини ізобутиратхлориду так, щоб в умовах придатної полярності швидко викристалізовується безводний продукт 2b. 2b є дуже гігроскопічним.

Якщо вищезазначені реакції проводять у вологому розчиннику, що містить щонайменше один молярний еквівалент води, отримують стабільний кристалічний продукт 2b з вмістом гідрату, що має вищезгадані характеристики плавлення.

Сполуки згідно з винаходом загальних формул 1 та 2 підходять як сипучий матеріал.

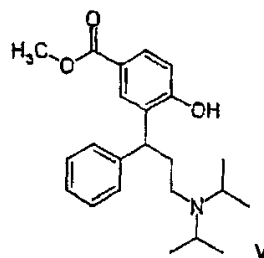
Особливу перевагу мають високочисті сполуки загальних формул III, V, VI, 3, 5, 6 та 7, які можна отримати.

Сполука формули III



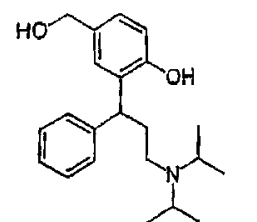
III

Сполука формули V



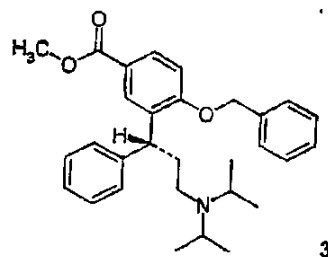
V

Сполука формули VI



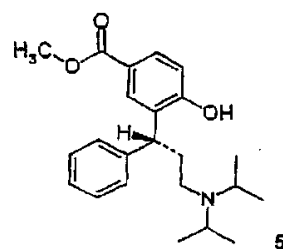
12

Сполука формули 3



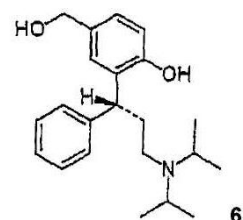
3

Сполука формули 5



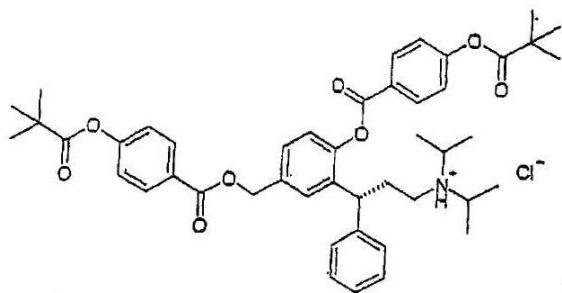
5

Сполука формули 6



6

Сполука формули 7



7

хлорид [(R)-3-{2-[1-[4-(2,2-диметилпропанотокси)-феніл]-метаноїлокси]-5-[(4-(2,2-диметилпропаноїлокси)-феніл)-метаноїлоксиметил]-феніл}-3-феніл-пропіл]-діізопропіламонію.

Вищезгадані сполуки III, V, VI, 3, 5, 6 та 7 особливо добре використовувати у кожному випадку як високочисті, кристалічні стабільні інтермедіати у виробництві фармацевтично корисних сполук.

Особливу перевагу мають сполуки для використання в якості інтермедіатів у виробництві гідрофумарату ізомасляного естеру R-(+)-2-(3-діізопропіламіно-1-фенілпропіл)-4-гідроксиметилфенілу, гідрату гідрохлориду ізомасляного естеру R-(+)-2-(3-діізопропіламіно-1-фенілпропіл)-4-гідроксиметил фенілу.

Під кінець, спосіб можна здійснити особливо кращим шляхом перетворенням сполуки загальної формули 6 (дивися діаграму реакцій 1) еквівалентом ізобутирилхлориду у присутності триетиламіну, використовуючи один з відповідних розчинників: етилацетат, дихлорметан, тетрагідрофуран, ацетонітрil або толуол, регіо- та хемоселективно, у ізомасляний естер R-(+)-2-(3-діізопропіламіно-1-фенілпропіл)-4-гідроксиметилфенілу.

Згідно з винаходом ізомасляний естер R-(+)-2-(3-діізопропіламіно-1-фенілпропіл)-4-гідроксиметилфенілу є особливо придатним для перетворення фумаровою кислотою або гідрохлоридною кислотою з утворенням відповідної солі.

Наступні втілення пояснюють винахід.

Експеримент

I. Загальне

Усі сполуки повністю охарактеризовано  $^1\text{H}$  та  $^{13}\text{C}$  ЯМР-спектроскопією (Bruker DPX 200). Встановлені хімічні зсуви у  $^{13}\text{C}$  ЯМР-спектрах (50МГц, у чнм) стосуються резонансів розчиннику  $\text{CDCl}_3$  (77,10чнм). Дані  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ; 200МГц, чнм) стосуються тетраметилсилану як внутрішнього стандарту).

Тонкошарову хроматографію (DC, наведено Rf) проводили на силікагелевих плівках E. Merck  $5 \times 10 \text{ см}$  (60F254), та плями проявляли флуоресценцією видалених ділянок або розпиленням лужного розчину перманганату калію.

Абсорбентними системами були: (1), н-гексан/ацетон/триетиламін (70/20/10, % за масою); (2), толуол/ацетон/метанол/оцтова кислота (70/5/20/5, % за масою).

Оптичне обертання вимірювали на довжині хвилі 589,3нм (D-лінія натрію), при кімнатній температурі, використовуючи етанол як розчинник (поляриметр: Perkin Elmer, тип 241), температури плавлення (у  $^\circ\text{C}$ ) не коректували та визначали на

приладі Mettler FP, або диференційним термоаналізом (DSC) на приладі Perkin Elmer, модель DSC7, використовуючи програму оцінки "Pyris".

Виміри у видимому та ультрафіолетовому світлі проводили на спектрофотометрі моделі Lambda 7 (Perkin-Elmer) при товщині шару 1см. Специфічне поглинання визначали для 1% розчину ( $\text{A}^{1\%}_{1\text{cm}}$ ).

ІЧ спектри реєстрували на спектрометрі Perkin-Elmer FTIR Series 1610 (розділення  $4\text{cm}^{-1}$ ).

Газову хроматографію/мас спектрометрію (ГХ-МС, значення m/z та відносну стосовно основного іона інтенсивність (%)) визначали на потрійному мас-спектрометрі Finnigan TSQ 700 способом виміру при позитивній (P-CI) або негативній (N-CI) хімічній іонізації з метаном або аміаком як реагентним газом або іонізацією електронним ударом. Гідрокси-сполуки вимірювали як похідні триметилсилілового етеру.

Сполучені рідинна хроматографія/мас спектрометрія (PX-МС):

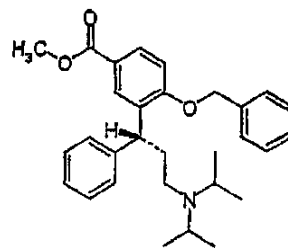
Water Integrity System, Thermabeam Mass Detector (EI, 70eV), значення m/z та відносну інтенсивність (%) дано у кількісних межах 50-5000 а.м..

II. Втілення

Арабські числа у дужках (3), (4), (5), (6) стосуються ідентичних позначок у діаграмі реакцій 1.

1. Виготовлення

метилового естеру R-(-)-4-бензилокси-3-(3-діізопропіламіно-1-феніл-пропіл)-бензойної кислоти (3)



Розчин гідрохлориду R-(-)-4-бензилокси-3-(3-діізопропіламіно-1-феніл-пропіл)-бензойної кислоти (2,30кг, 4,77моль) у 26,4л метанолу та 0,25л концентрованої сульфатної кислоти гріють протягом 16 годин з рециркулюванням. Далі третю частину розчиннику відганяли, охолоджували та при перемішуванні змішували з 5кг льоду та 2,5л 25% водного розчину карбонату натрію. Осад спочатку екстрагували 15л, а далі ще 5л дихлорметану. Органічні фази очищали та концентрували на роторному випарнику досуха. Отримували 1,99кг (90,7% від теоретичного) темно-жовтого масла чистотою приблизно 90% (DC, ЯМР). DC (1): 0,58.

$^{13}\text{C}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ): 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.

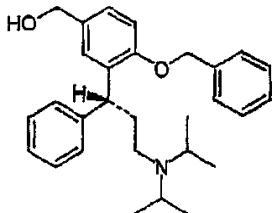
Перекристалізація

69,0 масляного сировинного матеріалу розчиняли у 150мл киплячого метанолу. Після додавання 15мл дистильованої води це залишали при  $0^\circ\text{C}$ , після чого осаджувалися безбарвні кристали, які відфільтровували, промивали невеликою кількістю холодного метанолу та сушили у вакуумі. Вихід;

41,8г (60,6% від теоретичного) безбарвних кристалів, температура плавлення 89,8°C;  $[\alpha]_D^{20} = -30,7$  (с=1,0, етанол).

#### 2. Виготовлення

R-(+)-[4-бензилокси-3-(3-діізопропіламіно-1-феніл-пропіл)феніл]-метанола (4)



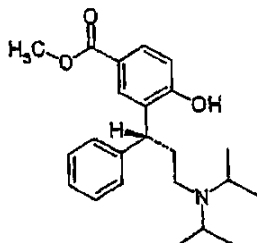
Сирий продукт (3) (28г) розчиняють у 230мл чистого діетилового етеру та при перемішуванні додають краплями у суспензію 1,8г алюмогідриду літію у діетиловому етері (140мл). Через 18 годин перемішування при кімнатній температурі додають 4,7мл води у формі крапель. Органічну фазу відділяють, сушать безводним сульфатом натрію, фільтрують та концентрують на роторному випарнику досуха. Отримують 26г (98,9% від теоретичного) R-(+)-[4-бензилокси-3-(3-діізопропіламіно-1-феніл-пропіл)-феніл]-метанола (4) як безбарвне масло.

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

$^{13}\text{C}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ): 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.

#### 3. Виготовлення

метилового естеру R-(-)-3-(3-діізопропіламіно-феніл-пропіл)-4-гідрокси-бензойної кислоти (5)



До перемішуваної суспензії 5г нікелю Ренея (промивали водою, далі метанолом) у 200мл метанола, додають 10г (21,8ммоль) метилового естеру R-(-)-4-бензилокси-3-(3-діізопропіламіно-1-феніл-пропіл)-бензойної кислоти (3). Після недовгого нагрівання для повного розчинення (3), апаратуру поміщають в атмосферу водню. Через три години перемішування при звичайному тиску та кімнатній температурі, тонкошарова хроматографія показала повне перетворення. Осад промивають азотом та після додавання деякої кількості активного вугілля фільтрують. Після концентрації метанольного розчину на роторному випарнику 6,0г (75% від теоретичного) метиловий естер R-(-)-3-(3-діізопропіламінофеніл-пропіл)-4-гідрокси-бензойної кислоти (5) залишається у формі безбарвних кристалів чистотою 99,6 % (ВЕРХ).

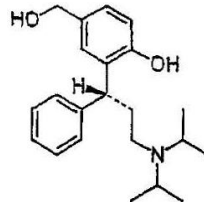
Температура плавлення 143,7°C; DSC 144,7°C  $[\alpha]_D^{20} = -26,6$  (с=0,93, етанол).

$^{13}\text{C}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ): 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.

#### 4. Виготовлення

R-(+)-2-(3-діізопропіламіно-1-фенілпропіл)-4-гідроксиметилфенолу (6)



а) початок з проміжного етапу (4), R-(+)-[4-бензилокси-3-(3-діізопропіламіно-1-феніл-пропіл)-феніл]-метанол

R-(+)-[4-бензилокси-3-(3-діізопропіламіно-1-феніл-пропіл)-феніл]-метанол (19,7г, 45,7ммоль) розчиняють у 220мл метанола та нікелю Ренея (5г). Апаратуру промивають газуватим воднем та осад перемішують до двох діб при кімнатній температурі. Після додавання ще 5г нікелю Ренея, перемішування продовжують ще дві доби при кімнатній температурі в атмосфері водню, а потім відфільтровують від каталізатору та концентрують досуха на роторному випарнику. Маслянистий блідо-жовтий залишок розчиняють у 100мл діетилового етеру, промивають двічі 100мл води кожного разу, сушать сульфатом натрію, фільтрують та концентрують досуха. 14,1г (90,4% від теоретичного) R-(+)-2-(3-діізопропіламіно-1-фенілпропіл)-4-гідроксиметилфенолу отримують у формі кремової, аморфної твердої речовини. Стосовно перекристалізації дивися с).

б) початок з проміжного етапу (5); метиловий естер R-(-)-3-(3-діізопропіламіно-феніл-пропіл)-4-гідрокси-бензойної кислоти

Розчин 370мг (1,0ммоль) метилового естеру R-(-)-3-(3-діізопропіламіно-феніл-пропіл)-4-гідрокси-бензойної кислоти у 20мл безводного тетрагідрофурану повільно додають краплями при кімнатній температурі у перемішувану суміш сухого тетрагідрофурану (10мл) та 1М розчину алюмогідриду літію у тетрагідрофурани (3мл) (в захисній атмосфері азоту). Надлишок гідриду розкладають додаванням краплями насиченого розчину карбонату натрію. Після відділення органічної фази її концентрують на роторному випарнику та далі сушать у високому вакуумі. Отримують 274мг (74% від теоретичного) блідо-жовтого масла, що повільно твердне у аморфну масу.

#### с) Перекристалізація:

Сирий продукт 6 (1,0г) розчиняють у етилацетаті та знов концентрують на роторному випарнику. Діол, вивільнений при цьому від чужинних розчинників (діетиловий етер або тетрагідрофуран, дивися вище), має 1,5мл етилацетату, доданого при легкому нагріванні. Перемішування проводять до прозорості розчину, а потім охолоджують при кімнатній температурі та додають кілька затравочних кристалів. Їх отримують очисткою сирого 6 за допомогою ВЕРХ, збиранням головної фракції, концентрацією цього та сушкою залишку протягом кількох годин у високому вакуумі. При чітко визна-



ченому початку кристалізації, суміш залишають при  $-10^{\circ}\text{C}$ . Кристали відсмоктують холодними та сушать у вакуумі. Отримують безбарвні кристали з виходом 84%.

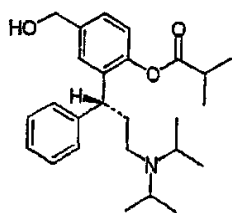
Температура плавлення  $102,3^{\circ}\text{C}$  DC (1): 0,57

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

$^{13}\text{C}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ): 19,58, 19,96, 33,30, 39,52, 42,10, 48,00, 65,40, 118,58, 126,31, 126,57, 127,16, 127,54, 128,57, 132,63, 132,83, 144,55, 155,52.

5. Виготовлення ізомасляного естеру R-(+)-2-(3-діізопропіламіно-1-фенілпропіл)-4-гідроксиметилфенолу (1)

5. Виготовлення ізомасляного естеру R-(+)-2-(3-діізопропіламіно-1-фенілпропіл)-4-гідроксиметилфенолу (1)

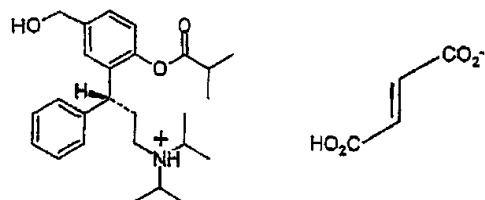


Розчин R-(+)-2-(3-діізопропіламіно-1-фенілпропіл)-4-гідроксиметилфенолу (6) (65,0г, 190,3ммоль) та триетиламіну (20,4г, 201,7ммоль) у 750мл дихлорметану має розчин ізобутиратхлориду (23,4г, 201,7ммоль) у 250мл дихлорметану, доданого при перемішуванні та охолодженні. Після додавання перемішують ще 15 хвилин при  $0^{\circ}\text{C}$ , далі протягом 30 хвилин при кімнатній температурі та далі почергово промивають водою (250мл) та 5% водним розчином гідрокарбонату натрію. Органічну фазу відділяють та концентрують на ротаторному випарнику досуха. Ізомасляний естер R-(+)-2-(3-діізопропіламіно-1-фенілпропіл)-4-гідроксиметилфенілу отримують як безбарвне в'язке масло; вихід: 77,1г (98,4 % від теоретичного).

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

$^{13}\text{C}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ): 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.

6. Виготовлення гідрофумарату ізомасляного естеру R-(+)-2-(3-діізопропіламіно-1-фенілпропіл)-4-гідроксиметилфенілу.



Розчин 41,87г (102ммоль) ізомасляного естеру R-(+)-2-(3-діізопропіламіно-1-фенілпропіл)-4-гідроксиметилфенілу у 90мл 2-бутаноні має фумарову кислоту (11,81г, 102ммоль), додану при нагріванні. Після розчинення кислоти, циклогексан (20-30мл) повільно додають при перемішуванні до

початку помутніння. Безбарвний гомогенний осад спочатку залишають протягом 18 годин при кімнатній температурі, та далі протягом кількох годин при  $0^{\circ}\text{C}$ . Безбарвні кристали, що осадилися відсмоктують, промивають невеликою кількістю циклогексану/2-бутанону (90:10, об'ємн.%) та сушать у вакуумі при  $30^{\circ}\text{C}$ . 44,6г (83,1% від теоретичного) Отримують гідрофумарат ізомасляного естеру R-(+)-2-(3-діізопропіламіно-1-фенілпропіл)-4-гідроксиметилфенілу у формі безбарвних пластинок.

Температура плавлення  $98,8^{\circ}\text{C}$ , друга кристалізація з того ж розчинника забезпечує продукт з температурою плавлення  $103^{\circ}\text{C}$ .

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

Елементарний аналіз: Розраховано для  $\text{C}_{30}\text{H}_{41}\text{NO}_7$  (молекулярна маса 527,66) C 68,29 %, H 7,83 %, N 2,65 %, O 21,2 %, виявлено C 68,29 %, H 7,90 %, N 2,72 %, O 21,0 %.

Виміри у видимому та ультрафіолетовому світлі при  $\Sigma$  у нм ( $A^{1\%}_{1\text{cm}}$ ): 191 (1306), 193 (1305), 200 (1143), 220 (456).

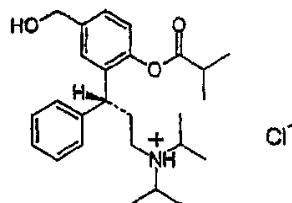
ІЧ-спектр: 3380, 2978, 2939, 2878, 2692, 2514, 1756, 1702, 1680, 1618, 1496, 1468, 1226, 1040, 1019, 806,

$^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ): 1,198, 1,285, 1,287 ( $\text{CH}_3$ ); 2,541 ( $\text{CHC}=\text{O}$ ); 3,589 ( $\text{NCH}$ ); 4,585 ( $\text{CH}_2\text{OH}$ ); 6,832 ( $=\text{CH}$ , фумарат); 6,84-7,62 (арил,  $=\text{CH}$ ).

$^{13}\text{C}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ): 17,79, 18,95, 19,16 ( $\text{CH}_3$ ); 31,63 ( $\text{CHCH}_2$ ); 34,09 ( $\text{CH}-\text{C}=\text{O}$ ); 41,87 ( $\text{CHCH}_2$ ); 45,83 ( $\text{NCH}_2$ ); 54,29 ( $\text{NCH}$ ); 63,78 ( $\text{OCH}_2$ ); 122,23, 126,48, 126,77, 127,56, 140,46, 140,52, 142,35, 147,54 (Арил  $\text{CH}$ ); 135,54 ( $=\text{CH}$ , фумарат); 170,48 ( $\text{C}=\text{O}$ , фумарат); 175,62 ( $i\text{-Pr}-\text{C}=\text{O}$ ).

МС у прямому впуску,  $m/z$  (%): 411 (1), 396 (9), 380 (1), 223 (2), 165 (2), 114 (100), 98 (4), 91(3), 84(3), 72 (10), 56 (7).

7. Виготовлення гідрату гідрохлориду ізомасляного естеру R-(+)-2-(3-діізопропіламіно-1-фенілпропіл)-4-гідроксиметилфенілу



Розчин масляного естеру R-(+)-2-(3-діізопропіламіно-1-фенілпропіл)-4-гідроксиметилфенілу (8,54г, 25,0ммоль) у 50мл дихлорметану повільно додають краплями при  $0^{\circ}\text{C}$  у перемішуваний розчин ізобутиратхлориду (2,66г, 25,0ммоль) у 100мл дихлорметану. Через годину охолодження видаляють, та знов перемішують протягом додаткової години. Після видалення летючих компоненти у вакуумі на ротаторному випарнику залишається безбарвна аморфно-тверда піна. Цей залишок розчиняють у ацетоні (17мл), додають 0,45-0,50г води та діетиловий етер (приблизно 20-25мл) до початку помутніння. Після недовгої обробки ультразвуком кристалізація починається самовільно і при перемішуванні повільно додають ще 80мл діетилового етеру. Осаджені

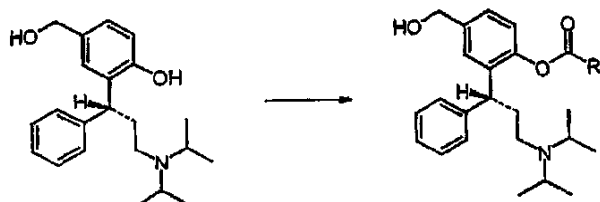
безбарвні кристали відсмоктують та сушать протягом ночі у вакуумі пентоксидом фосфору. Отримують 10,5г (93,7% від теоретичного) безбарвного кристалічного гідрату гідрохлориду ізомасляного естеру R-(+)-2-(3-діізопропіламіно-1-фенілпропіл)-4-гідроксиметилфенілу з чистотою 97,0% (ВЕРХ).

Температура плавлення 97,1°C.

$[\alpha]_D^{20} = +4,3$  (с=1,03, етанол)

$^{13}\text{C}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ): 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.

#### 8. Фенольний моноестер



Загальну обробку описано для виготовлення фенольних моноестерів

У розчин 120,3мг (0,352ммоль) R-(+)-2-(3-діізопропіламіно-1-фенілпропіл)-4-гідроксифенолу (6) у 5мл дихлорметану при перемішуванні при 0°C додають краплями розчин кислоти хлорид (0,352ммоль) у 2мл дихлорметану. Далі додають триетиламін-дихлорметан (49,1мкл/0,353ммоль-2мл). Через 18 годин при кімнатній температурі тонкошарова хроматографія виявляє, що перетворення є повним. Осад промивають послідовно 5мл вод, водною 0,1Н гідрохлоридною кислотою, 5мл 5% водного розчину гідрокарбонату натрію, 5мл води, сушили сульфатом натрію та після фільтрування концентрують досуха. Далі його сушать у високому вакуумі до постійної маси.

Наступні сполуки, як приклад, виробляють, використовуючи цей спосіб:

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

R-(+)-3-метилмасляної кислоти-2-(3-діізопропіламіно-1-фенілпропіл)-4-гідроксифеніловий естер

Безбарвне масло, 70% вихід та >95% чистоти (ЯМР).

$^{13}\text{C}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ): 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.

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

R-(+)-3,3-диметилмасляної кислоти-2-(3-діізопропіламіно-1-фенілпропіл)-4-гідроксиметилфеніловий естер, вільна основа

Безбарвне масло, 69,7% вихід та >95% чистоти (ЯМР).

$^{13}\text{C}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ): 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 =  $(\text{CH}_3)_3\text{C}$

Гідрохлорид R-(+)-3-півалової кислоти-2-(3-діізопропіламіно-1-фенілпропіл)-4-гідроксиметилфенілового естеру

Безбарвні кристали, температура плавлення

165-6°C.

$^{13}\text{C}$ -ЯМР ( $\text{DMSO}-d_6=39,7\text{чнм}$ ): 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 =  $\text{C}-\text{C}_3\text{H}_5$

Гідрохлорид R-(+)-циклопропанкарбонової кислоти-2-(3-діізопропіламіно-1-фенілпропіл)-4-гідроксиметилфенілового естеру.

Безбарвна воскоподібна речовина.

$^{13}\text{C}$ -ЯМР ( $\text{DMSO}-d_6=39,7\text{чнм}$ ): 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.

Гідрохлорид R-(+)-циклобутанкарбонової кислоти-2-(3-діізопропіламіно-1-фенілпропіл)-4-гідроксиметилфенілового естеру

Безбарвна воскоподібна речовина.

$^{13}\text{C}$ -ЯМР ( $\text{DMSO}-d_6=39,7\text{чнм}$ ): 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 =  $\text{C}-\text{C}_5\text{H}_9$

Гідрохлорид R-(+)-циклопентанкарбонової кислоти-2-(3-діізопропіламіно-1-фенілпропіл)-4-гідроксиметилфенілового естеру

Безбарвна воскоподібна речовина.

$^{13}\text{C}$ -ЯМР ( $\text{DMSO}-d_6=39,7\text{чнм}$ ): 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 =  $\text{C}-\text{C}_6\text{H}_{11}$

Гідрохлорид R-(+)-циклогексанкарбонової кислоти-2-(3-діізопропіламіно-1-фенілпропіл)-4-гідроксиметилфенілового естеру

Безбарвна воскоподібна речовина.

$^{13}\text{C}$ -ЯМР ( $\text{DMSO}-d_6=39,7\text{чнм}$ ): 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 =  $4-(\text{C}_2\text{H}_5\text{CO}_2)-\text{C}_6\text{H}_4$

Гідрохлорид R-(+)-етилкарбоніокси-бензойної кислоти-2-(3-діізопропіламіно-1-фенілпропіл)-4-гідроксиметилфенілового естеру

Безбарвні кристали, температура плавлення 195-8°C.

$^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{DMSO}-d_6$ ): 9,87 (s, 1H може бути заміщеним  $\text{D}_2\text{O}$ , NH), 8,19-8,12 (m, 2H, Феніл-H), 7,55 (d, J=1,0Гц, 1H, Феніл-H3), 7,41-7,13 (m, 9H, Феніл-H), 5,28 (or s, 1H може бути заміщеним  $\text{D}_2\text{O}$ , OH), 4,53 (s, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 4,23 (t, J=7,6Гц, 1H, CH), 3,61-3,50 (m, 2H, 2 x  $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ), 2,97-2,74 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 2,67 (q, J=7,4Гц, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 2,56-2,43 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 1,23-1,13 (m, 15H, 2 x  $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ,  $\text{CH}_3$ ).

R =  $4-(i-\text{C}_3\text{H}_7\text{CO}_2)-\text{C}_6\text{H}_4$

Гідрохлорид R-(+)-4-(ізопропілкарбоніокси)-бензойної кислоти-2-(3-діізопропіламіно-1-фенілпропіл)-4-гідроксиметилфенілового естеру

Безбарвні кристали, температура плавлення 202-4°C.

$^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{DMSO}-d_6$ ): 9,73 (s, 1H може бути за-

міщеним D<sub>2</sub>O, NH), 8,19-8,12 (m, 2H, Феніл-Н), 7,55 (d, J=1,4Гц, 1H, Феніл-Н3), 7,42-7,14 (m, 9H, Феніл-Н), 5,27 (br s, 1H може бути заміщеним D<sub>2</sub>O, OH), 4,53 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 4,23 (t, J=7,5Гц, 1H, CH), 3,61-3,50 (m, 2H, 2 x CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 2,99-2,78 (m, 3H, CH<sub>2</sub>, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 2,54-2,47 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 1,29-1,13 (m, 18H, 3 x CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>).

R = 4-(t-C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>CO<sub>2</sub>)-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>

R-(+)-4-(трет-бутилкарбонілокси)-бензойної кислоти-2-(3-діізопропіламіно-1-феніл-пропіл)-4-гідроксиметилфенілового естер, вільна основа.

Безбарвне масло.

<sup>1</sup>H-ЯМР (DMSO-d<sub>6</sub>): 8,19-8,12 (m, 2H, феніл-Н), 7,45-7,33 (m, 3H, феніл-Н), 7,25-7,09 (m, 7H, феніл-Н), 5,20 (t, J=5,6Гц, 1H, OH), 4,50 (d, J=5,6Гц, 2H, CH<sub>2</sub>), 4,20 (t, J=7,5Гц, 1H, CH), 2,95-2,80 (m, 2H, 2 x CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 2,38-2,25 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 2,09-2,03 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 1,33 (s, 9H, (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 0,82-0,76 (m, 12H, 2 x CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>).

Гідрохлорид: безбарвні кристали, температура плавлення 165-6°C. <sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>): 8,22-8,16 (m, 2H, феніл-Н), 8,02 (d, J=1,8Гц, 1H, феніл-Н), 7,27-7,02 (m, 9H, феніл-Н), 4,83-4,60 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 4,01-3,94 (m, 1H, CH), 3,66-3,54 (m, 2H), 3,18-2,80 (m, 3H), 2,53-2,44 (m, 1H) (2 x CH<sub>2</sub>, 2 x CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1,43-1,25 (m, 21H, (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, 2 x CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>).

R = 4-(c-C<sub>3</sub>H<sub>5</sub>CO<sub>2</sub>)-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>

Гідрохлорид

R-(+)-4-

(циклопоопілкарбонілокси)-бензойної кислоти-2-(3-діізопропіламіно-1-феніл-пропіл)-4-гідроксиметилсренілового естеру.

Безбарвні кристали, температура плавлення 208-213°C.

<sup>1</sup>H-ЯМР (DMSO-d<sub>6</sub>): 9,04 (s, 1H може бути заміщеним D<sub>2</sub>O, NH), 8,15-8,09 (m, 2H, феніл-Н), 7,53 (d, 1H, феніл-Н3), 7,42-7,13 (m, 9H, феніл-Н), 5,25 (brs, 1H може бути заміщеним D<sub>2</sub>O, OH), 4,52 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 4,23 (t, J=7,5Гц, 1H, CH), 3,62-3,53 (m, 2H, 2 x CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 3,05-2,70 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 2,51-2,37 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 2,01-1,89 (m, 1H, циклопропіл-CH), 1,20-1,05 (m, 16H, 2 x CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, 2 x циклопропіл - CH<sub>2</sub>).

<sup>13</sup>C-НМР (DMSO-d<sub>6</sub>=39,7чнм): 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-C<sub>4</sub>H<sub>7</sub>CO<sub>2</sub>)-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>

Гідрохлорид

R-(+)-4-

(циклобутилкарбонілокси)-бензойної кислоти-2-(3-діізопропіламіно-1-феніл-пропіл)-4-гідроксиметилфенілового естеру

Безбарвні кристали, температура плавлення 201-6°C.

<sup>1</sup>H-ЯМР (DMSO-d<sub>6</sub>): 9,50 (s, 1H може бути заміщеним D<sub>2</sub>O, NH), 8,17-8,12 (m, 2H, феніл-Н), 7,54 (d, J=1,4Гц, 1H, феніл-Н3), 7,42-7,14 (m, 9H, феніл-Н), 5,25 (br s, 1H може бути заміщеним D<sub>2</sub>O, OH), 4,52 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 4,23 (t, J=7,5Гц, 1H, CH), 3,62-3,47 (m, 3H, циклобутил-CH), 2 x CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, 3,00-2,70 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 2,51-2,26 (m, 6H, CH<sub>m</sub>, 2 x циклобутил-CH<sub>2</sub>), 2,10-1,85 (m, 2H, циклобутил-CH<sub>2</sub>), 1,22-1,12 (m, 12H, 2 x CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>).

R = 4-(c-C<sub>6</sub>H<sub>11</sub>CO<sub>2</sub>)-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>

Гідрохлорид

R-(+)-4-

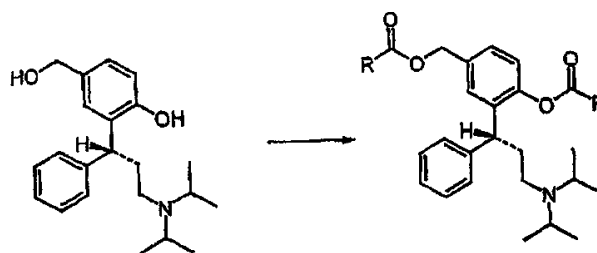
(циклогексилкарбонілокси)-бензойної кислоти-2-(3-

діізопропіламіно-1-феніл-пропіл)-4-гідроксиметилфенілового естеру

Безбарвні кристали, температура плавлення 212-217°C.

<sup>1</sup>H-ЯМР (DMSO-d<sub>6</sub>): 9,34 (s, 1H, може бути заміщеним D<sub>2</sub>O, NH), 8,16-8,12 (m, 2H, феніл-Н), 7,54 (d, J=1,4Гц, 1H, феніл-Н3), 7,39-7,14 (m, 9H, феніл-Н), 5,26 (t, 1H, може бути заміщеним D<sub>2</sub>O, OH), 4,53 (d, J=4,2Гц, 2H, CH<sub>2</sub>), 4,22 (t, J=7,5Гц, 1H, CH), 3,62-3,48 (m, 2H, 2 x CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 3,00-2,60 (m, 3H, циклогексил-CH), CH<sub>2</sub>, 2,51-2,40 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 2,07-1,98 (m, 2H, циклогексил - CH<sub>2</sub>), 1,80-1,11 (m, 20H, 4 x циклогексил-CH<sub>2</sub>), 2 x CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>

## 9. Ідентичні діестери



Загальну обробку описано для виготовлення ідентичних діестерів.

У розчин 7,30г (21,4ммоль) R-(+)-2-(3-діізопропіламіно-1-фенілпропіл)-4-гідроксифенолу (6) у 100мл дихлорметану при перемішуванні при 0°C додають краплями розчин хлорангідриду (49,2ммоль) у 50мл дихлорметану. Далі додають триетиламін-дихлорметан (6,86мл/49,2ммоль-50мл). Через 1-3 години при кімнатній температурі тонкошарова хроматографія виявляє, що перетворення є повним. Осад промивають послідовно відповідно 100мл води, водною 0,1N гідрохлоридною кислотою, 5мл 5% водного розчину гідрокарбонату натрію, 5мл води, сушать сульфатом натрію та після фільтрування концентрують досуха. Далі це сушать у високому вакуумі до постійної маси.

Наступні сполуки, як приклад, виробляють, використовуючи цей спосіб:

R = Метил

R-(+)-оцтової кислоти-2-(3-діізопропіламіно-1-фенілпропіл)-4-ацетоксиметил-фенілового естер, вільна основа

Блідо-жовте масло, чистота (ВЕРХ): 95,2%.

<sup>13</sup>C-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>): 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-МС: 425 (15%, M<sup>+</sup>), 410 (97%), 382 (4%), 308 (3%), 266 (7%), 223 (27%), 195 (13%), 165 (8%), 114 (100%).

[α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = -33,1 (c=1, CH<sub>3</sub>CN). DC (1): 0,79.

R = Циклогексил

R-(+)-циклогексанкарбонілової кислоти-2-(3-діізопропіламіно-1-феніл-пропіл)-4-циклогексилкарбонілоксиметил-фенілового естер

Блідо-жовте масло, чистота (ЯМР): >95%.

<sup>13</sup>C-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>): 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 = Ізопропіл

R-(+)-ізобутират-2-(3-діізопропіламіно-1-феніл-пропіл)-4-ізобутирилоксиметил-феніловий естер

Вільна основа: блідо-жовте масло, чистота (ВЕРХ): 95,6%.

<sup>13</sup>C-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>): 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.

Гідрофумарат: безбарвний сироп, чистота 94,4% за ВЕРХ.

<sup>13</sup>C-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>): 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-(t-C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>CO<sub>2</sub>)-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>

Гідрохлорид R-4-(трет-бутилкарбонілокси)-бензойної кислоти-2-(3-діізопропіламіно-1-феніл-пропіл)-4-(4-трет-бутилкарбонілоксиметил-бензойної кислоти) фенілового естеру

Безбарвні кристали, температура плавлення 105-7°C.

<sup>13</sup>C-ЯМР (DMSO-d<sub>6</sub>): 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.

10. Змішані діестери

R' відрізняється від R"

Загальну обробку описано для виготовлення змішаних діестерів

У розчин 5,30ммоль фенольного моноестеру загальної формули А у 40мл дихлорметану при перемішуванні при 0°C додають краплями розчин хлорангідриду (5,83ммоль) у 15мл дихлорметану. Далі додають триетиламін-дихлорметан (0,589g/5,82ммоль-15мл). Через 18 годин при кімнатній температурі тонкошарова хроматографія виявляє, що перетворення є повним. Осад промивають послідовно відповідно 50мл води, водною 0,1N-гідрохлоридною кислотою, 5мл 5% водного розчину гідрокарбонату натрію, 5мл води, сушать сульфатом натрію та після фільтрування концентрують досуха. Далі це сушать у високому вакуумі до постійної маси.

Наступні приклад виробляють, використовуючи цей спосіб

R' = CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> R" = CH<sub>3</sub>

R-(+)-ізобутират-2-(3-діізопропіламіно-1-феніл-пропіл)-4-ацетоксиметил-феніловий естер

Безбарвне масло.

DC (1): 0,56

<sup>13</sup>C-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>): 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.

Гідрохлорид: безбарвні кристали

<sup>13</sup>C-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>): 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.

[α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = +14,6 (c=1, CHCl<sub>3</sub>).

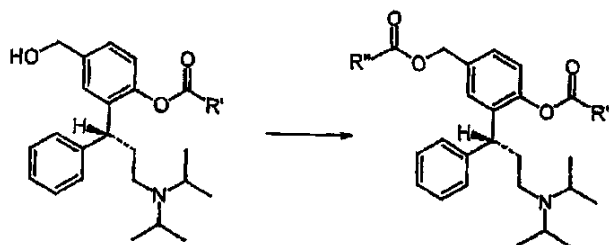
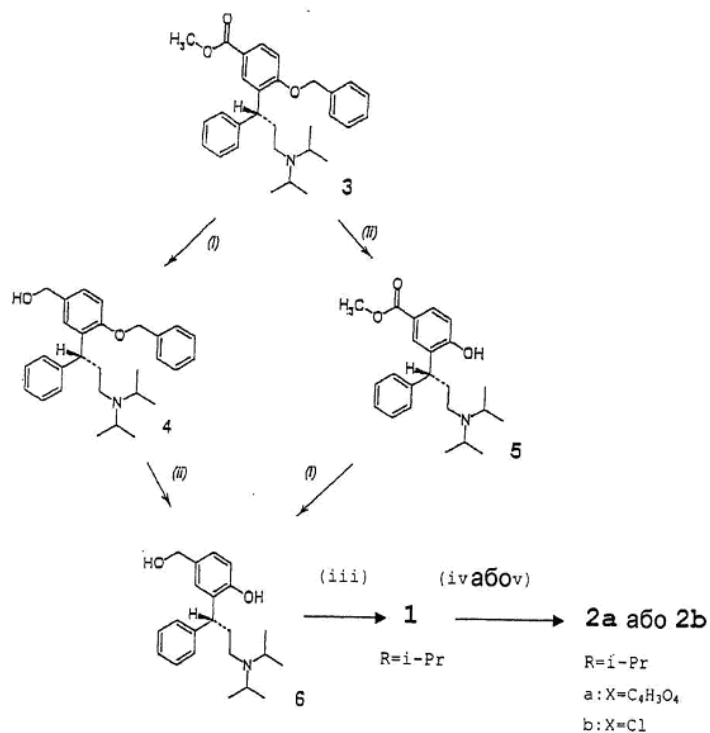


Схема реакції:

(i), (ii), (iii), (vi), (v) стосуються : (i),  $\text{LiAlH}_4$ , (ii), нікель Ренея/ $\text{H}_2$ ,  $\text{Me CH-COCl}$ ,  $\text{Et}_3\text{N}$ , (iv), фумарова кислота, (v), гідрохлоридні кислоти, R стосується ізопропілу (iPr)



ФІГ.