

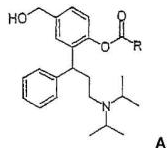
Представлений винахід стосується високо чистих, кристалічних, стабільних сполук нових похідних 3,3-дифенілпропіламінів у формі їх солей, способу виробництва їх та високо чистих, стабільних, проміжних продуктів.

З документу РСТ/ЕР99/03212 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 оксibuтиніном 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 C₁-C₆алкілом, C₃-C₁₀циклоалкілом або незаміщеним чи заміщеним фенілом. Вони можуть існувати як оптичні ізомери, як рацемічні суміші та у формі своїх індивідуальних енантіомерів.

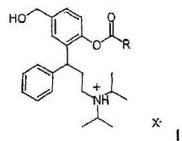
Сполуки структурної формули А, однак, мають низьку розчинність у воді. Це обмежує їх пероральну біопридатність.

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

Протягом довгого періоду зберігання тому вміст сполуки зі структурою загальної формули А зменшує зростання дієстерів 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

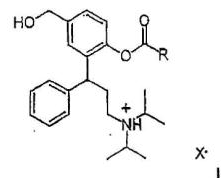


Проблемою представленого винаходу є тому отримання високо чистих кристалічних стабільних сполук нових похідних 3,3-дифенілпропіламінів у формі їх солей, що позбавляють від встановлених недоліків та добре придатні для використання у фармацевтично-технічних композиціях і можуть бути переробленими у них.

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



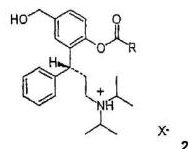
у якій R є C₁-C₆алкілом, C₃-C₁₀циклоалкілом або незаміщеним чи заміщеним фенілом, а "Х" представляє відповідний кислотний залишок фізіологічно сумісної неорганічної або органічної кислоти.

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, и-(+)-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-гідроксинамова кислота, галова кислота, піпурова кислота (Н-бензоїл-гліцин), ацетсечова кислота (N-ацетилгліцин), флоретинова 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 C₁-C₆алкілом, C₃-C₁₀циклоалкілом або незаміщеним чи заміщеним фенолом, 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-оксопропіонова кислота (пірувінна кислота), фуран-2-карбонова кислота (муцинова кислота), бензойна кислота, 4-гідроксibenзойна кислота, саліцилова кислота, ванільна кислота, 4-гідроксидинамова кислота, галова кислота, пічурова кислота (N-бензоїл-гліцин), ацетсечова кислота (N-ацетилгліцин), флоретинова 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-гідроксиметилфенілізомаляного естеру та гідрат гідрохлориду R-(+)-2-(3-діізопропіламіно-1-фенілпропіл)-4-гідроксиметилфенілізомаляного 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-диметил-пропаноїлокси)-феніл, а X означає хлорид.

Особливу перевагу представляють хлорид [(R)-3-(2-{1-{4-(1-циклопропіл-метаноїлокси)-феніл}-метаноїлокси}-5-гідроксиметил-феніл)-3-фенілпропіл]-діізопропіл-амонію, 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-диметил-пропаноїлокси)-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.

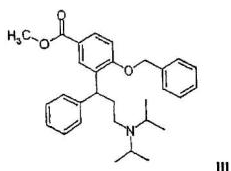
Вираз "феніл" означає групу C₆H₅-, що може бути заміщеною або незаміщеною. Придатними замісниками можуть бути, наприклад, алкіл, алкоксил, галоген, нітрогрупа та аміногрупа. Вираз "алкоксил" з огляду на алкільний компонент має таке ж значення, як наведене вище для "алкілу". Придатними галогенами є атоми флуору, хлору, бром та йоду.

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

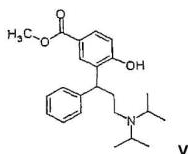
Спосіб характеризується хемо- та регіоселективністю.

Сполуки загальної формули III, у яких R є C₁-C₆алкілом, C₃-C₁₀циклоалкілом або не-заміщеним чи заміщеним фенолом, а X" - кислотний залишок фізіологічно сумісної неорганічної або органічної кислоти, виробляють так

а) сполуку формули III

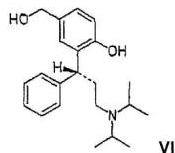


розщеплюють гідрувальним засобом з утворенням сполуки формули V



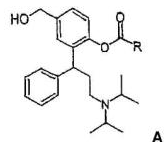
після чого

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



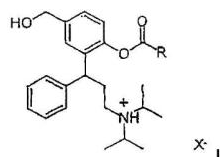
яку

с) перетворюють ацилувальним засобом у сполуку формули A,



в якій R визначено вище, яку

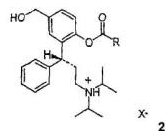
д) перетворюють фізіологічно сумісною неорганічною або органічною кислотою з утворенням сполуки формули I



у якій R є C₁-C₆алкілом, C₃-C₁₀циклоалкілом або незаміщеним чи заміщеним фенілом, а X⁻ - кислотний залишок фізіологічно сумісної неорганічної або органічної кислоти.

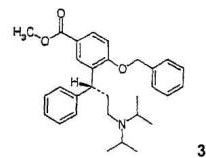
Згідно з винаходом, для виготовлення сполуки загальної формули I використовують такі кислоти: гідрохлоридна кислота, гідробромідна кислота, фосфатна кислота, сульфатна кислота, нітратна кислота, оцтова кислота, пропіонова кислота, пальмітинова кислота, стеаринова кислота, малеїнова кислота, фумарова 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-оксопропіонова кислота (пірувінна кислота), фуран-2-карбонова кислота (муцинова кислота), бензойна кислота, 4-гідроксибензойна кислота, саліцилова кислота, ванільна кислота, 4-гідроксицинамова кислота, галова кислота, пічурова кислота (N-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

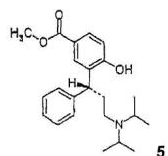


у якій R є C₁-C₆алкілом, C₃-C₁₀циклоалкілом або незаміщеним чи заміщеним фенілом, а X⁻ - кислотний залишок фізіологічно сумісної неорганічної або органічної кислоти, таким чином

а) сполуку формули 3

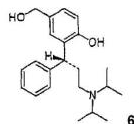


розщеплюють гідрувальним засобом з утворенням сполуки формули 5



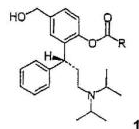
після чого

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



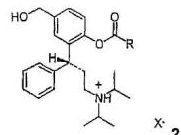
яку

с) перетворюють засобом ацилювання з одержанням сполуки формули 1



у якій R визначено вище, яку

д) перетворюють фізіологічно сумісною неорганічною або органічною кислотою з утворенням сполуки формули 2

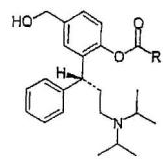


у якій R є C_1 - C_6 алкілом, C_3 - C_{10} циклоалкілом або незаміщеним чи заміщеним фенілом, а X - кислотний залишок фізіологічно сумісної неорганічної або органічної кислоти.

Переважно 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-(4-)-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, пічурова кислота (N-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-гідрокси-бензойної 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_1 - C_6 алкілом, зокрема ізопропілом, C_3 - C_{10} циклоалкілом або незаміщеним чи заміщеним фенілом.

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.1), 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-гідрокси-бензойної 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-гідрокси-метилфеніл-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 $VBBr_3$, $AlCl_3$, 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-гідрокси-бензойної кислоти, 5. Це дає високочисту кристалічну форму (температура плавлення $143,7^\circ\text{C}$).

Під кінець, використовуючи придатний відновник, як-то $\text{NaBr}_4/\text{EtOH}$, переважно LiAlH_4 , 5 відновлюють у інертному розчиннику при низькій температурі (-78°C – $+10^\circ\text{C}$) та отримують сполуку 6, $[\text{R}(+)-2-(3\text{-діізопропіламіно-1-фенілпропіл})-4\text{-гідроксиметилфенол}]$. Сполуку 6 отримують у високочистому стані і її можна кристалізувати з придатного розчинника, як-то етилацетат. Безбарвний компактний гранульований матеріал має температур плавлення $102,3^\circ\text{C}$. Це є неочікуваним тим, що сполуку 6 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 триети-ламіном як основою, при вищезгаданих температурах. Далі отриманий 1, ізомасляний естер ($\text{R}(+)-2-(3\text{-діізопропіламіно-1-фенілпропіл})-4\text{-гідроксиметилфенілу}$), 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°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 ($\text{R}(+)-2-(3\text{-діізопропіламіно-1-фенілпропіл})-4\text{-гідроксиметил фенілу}$).

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

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.

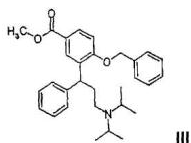
Розчини 6, ($\text{R}(+)-2-(3\text{-діізопропіламіно-1-фенілпропіл})-4\text{-гідроксиметилфенолу}$), додають краплями у розчини ізобутиратхлориду так, щоб в умовах придатної полярності швидко викристалізовується безводний продукт 2b. 2b є дуже гігроскопічним.

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.

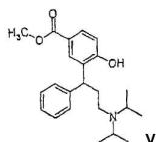
Сполуки згідно з винаходом загальних формул 1 та 2 підходять як сипучий матеріал.

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

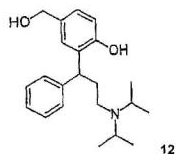
Сполука формули III



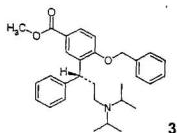
Сполука формули V



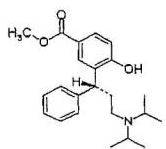
Сполука формули VI



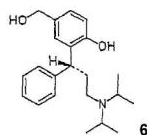
Сполука формули 3



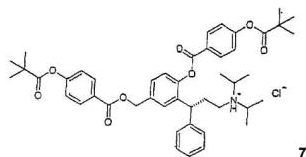
Сполука формули 5



Сполука формули 6



Сполука формули 7



хлорид [(R)-3-(2-{1-[4-(2,2-диметил-пропаноїлокси)-феніл]-метаноїлокси}-5-{1-[4-(2,2-диметил-пропаноїлокси)-феніл]-метаноїлоксиметил}-феніл)-3-феніл-пропіл]-діізолпропіл-амонію.

Вищезгадані сполуки 111, V, VI, 3, 5, 6 та 7 особливо добре використовувати у кожному випадку як високоочищені, 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-діізолпропілзміно-1-фенілпропіл)-4-гідроксиметилфенілу, гідрату пдхлориду ізомасляного естеру R-(+)-2-(3-діізолпропіламіно-1-фенілпропіл)-4-гідроксиметилфенілу.

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, ацетонітрил або толуол, регіо- та хемоселективно, у ізо-масляний естер R-(+)-2-(3- діізолпропіламіно-1-фенілпропіл)-4-гідроксиметилфенілу.

Згідно з винаходом ізомасляний естер R-(+)-2-(3-діізолпропіламіно-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 ^1H та ^{13}C ЯМР-спектроскопією (Bruker DPX 200). Встановлені хімічні зсуви у ^{13}C ЯМР-спектрах (50МГц, у чнм) стосуються резонансів розчиннику CDCl_3 (77,10чнм). Дані ^1H ЯМР (CDCl_3 ; 200МГц, чнм) стосуються тетраметил-силану як внутрішнього стандарту).

Тонкошарову хроматографію (DC, наведено Rf) проводили на силікагелевих плівках E. Merck 5x10cm (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 °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 ($A_{1\%}^{1\text{cm}}$)

ІЧ спектри реєстрували на спектрометрі Perkin-Elmer FT1R Series 1610 (розділення 4cm^{-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, Пдрокси-сполуки вимірювали як похідні триметилсилілового етеру.

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

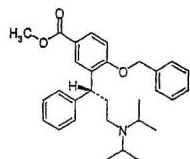
Water Integrity System, Themabeam Mass Detector (EI, 70eV), значення m/z та відносну інтенсивність (%) дано у кількісних межах 50-5000.а.м..

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-діізолпропіламіно-1-феніл-пропіл)-бензойної кислоти (3)



Розчин гідрохлориду R-(-)-4-бензилокси-3-(3-діізолпропіламіно-1-феніл-пропіл)-бензойної кислоти (2,30кг, 4,77моль) у 26,4л метанолу та 0,25л концентрованої сульфатної кислоти гріють протягом 16 годин з рециркулянням. 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

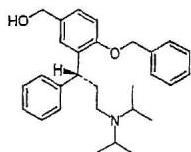
дихлор-метану. Органічні фази очищали та концентрували на роторному випарнику досуха. Отримували 1,99кг (90,7% від теоретичного) темно-жовтого масла чистотою приблизно 90% (DC, ЯМР). DC (1): 0,58
¹³C-ЯМР (CDCl₃): 20,55, 20,65, 36,83, 41,84, 43,83, 51,82, 70,12, 111,09, 122,46, 125,28, 127,49, 128,02, 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°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; [I] n²⁰=-30,7 (c=1,0, етанол).

2. Виготовлення

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



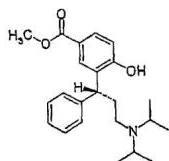
Сирий продукт (3) (28г) розчиняють у 230мл чистого діетилового етеру та при перемішуванні додають краплями у суспензію 1,8г алюмогідриду літію у діетиловому етері (140мл). Через 18 годин перемішування при кімнатній температурі додають 4,7мл води у формі крапель. Органічну фазу відділяють, сушать безводним 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]-метанолу (4) як безбарвне масло.

DC (2): 0,32; [I]n²⁰=+6,3 (c=1,0, етанол).

¹³C-ЯМР (CDCl₃): 20,53, 20,61, 36,87, 41,65, 44,14, 48,82, 65,12, 70,09, 111,80, 125,77, 125,97, 126,94, 127,55, 128,08, 128,37, 128,44, 133,27, 134,05, 134,27, 137,21, 144,84.

3. Виготовлення

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



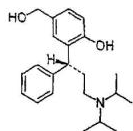
До перемішуваної суспензії 5гнікелю Ренея (промивали водою, далі метанолом) у 200мл метанолу, додають 10г (21,8ммоль) метилового естеру R-(-)-4-бензилокси-3-{3-діізопропіламіно-1-феніл-пропіл)-бензойної кислоти (3). Після недовгого нагрівання для повного розчинення (3), апаратуру поміщають в атмосферу 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 [I]D²⁰=-26,6 (C=0,93, етанол)

¹³C-ЯМР (CDCl₃): 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 метанолу 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 відфільтрують 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 нагрівання. 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 визначеному початку кристалізації, суміш залишають при - 10°C. Кристали відсмоктують холодними та сушать у вакуумі. Отримують безбарвні кристали з виходом 84%.

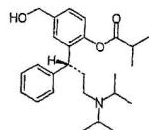
Температура плавлення 102,3°C DC (1): 0,57

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

^{13}C -ЯМР (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)



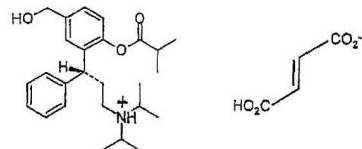
Розчин R-(+)-2-(3-діізопропіламіно-1-фенілпропіл)-4-гідроксиметилфенолу (6) (65,0г, 190,3ммоль) та триетиламіну (20,4г, 201,7ммоль) у 750мл дихлорметану має розчин ізобутиратхлориду (23,4г, 201,7ммоль) у 250мл дихлорметану, доданого при перемішуванні та охолодженні. Після додавання перемішують ще 15 хвилин при 0°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 роторному 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; $[\alpha]_D^{22} = +2,7$ (с=1,0, етанол).

^{13}C -ЯМР (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°C. безбарвні кристали, що осадилися відсмоктують, промивають невеликою кількістю циклогексану/2-бутанону (90:10, об'ємн.%) та сушать у вакуумі при 30°C. 44,6г (83,1% від теоретичного) Отримують гідрофумарат ізомасляного естеру R-(+)-2-(3-діізопропіламіно-1-фенілпропіл)-4-гідроксиметилфенілу у формі безбарвних пластівців.

Температура плавлення 98,8°C, друга кристалізація з того ж розчиннику забезпечує продукт з температурою плавлення 103°C.

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

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

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

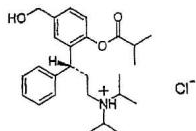
ІЧ-спектр: 3380, 2978, 2939, 2878, 2692, 2514, 1756, 1702, 1680, 1618, 1496, 1468, 1226, 1040, 1019, 806, ^1H -ЯМР (CDCl_3): 1,198, 1,285, 1,287 (CH_3); 2,541 (CHC=O); 3,589 (NCH); 4,585 (CH_2OH); 6,832 ($=\text{CH}$, фумарат); 6,84-7,62 (арил, $=\text{CH}$).

^{13}C -ЯМР (CDCl_3): 17,79, 18,95, 19,16 (CH_3); 31,63 (CHCH_2); 34,09 (CH-C=O); 41,87 (CHCH_2); 45,83 (NCH_2); 54,29 (NCH); 63,78 (OCH_2); 122,23, 126,48, 126,77, 127,56, 140,46, 140,52, 142,35, 147,54 (Арил CH); 135,54 ($=\text{CH}$, фумарат); 170,48 (C=O , фумарат); 175,62 ($i\text{-Pr-C=O}$).

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-діізопропіла міно-1-феніл пропіл)-4-гідроксиметил фенілу



Розчин масляного естеру R-(+)-2-(3-діізопропіламіно-1-фенілпропіл)-4-гідроксиметилфенілу (8,54г, 25,0ммоль) у 50мл дихлорметану повільно додають краплями при 0°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 роторному 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 ізомаляного 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}C -ЯМР (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 120,3 мг (0,352ммоль) R-(+)-2-(3-діізо-пропіламіно-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:

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

R-(+)-3-метилмасляної кислоти-2-(3-діізопропіламіно-1-феніл-пропіл)-4-гідрокси метилфеніловий естер
Безбарвне масло, 70% вихід та >95% чистоти (ЯМР).

^{13}C -ЯМР (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.

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

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

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

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

DC (1): 0,75.

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

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

Безбарвні кристали, температура плавлення 165-6°C.

^{13}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.

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

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

Безбарвна воскоподібна речовина.

^{13}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-феніл-пропіл)-4-гідроксиметилфенілового естеру

Безбарвна воскоподібна речовина.

^{13}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.

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

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

Безбарвна воскоподібна речовина.

¹³C-ЯМР (DMSO-d₆=39,7чнм): 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=C₆H₁₁

Гідрохлорид R-(+)-циклогексанкарбонної кислоти-2-(3-діізопропіламіно-1-феніл-пропіл)-4-гідроксиметилфенілового естеру

Безбарвна воскоподібна речовина.

¹³C-ЯМР (DMSO-d₆=39,7чнм): 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-(C₂H₅CO₂)-C₆H₄

Гідрохлорид R-(+)-4-етилкарбонілокси-бензойної кислоти-2-(3-діізопропіламіно-1-феніл-пропіл)-4-гідроксиметилфенілового естеру

Безбарвні кристали, температура плавлення 195-8°C.

¹H-ЯМР (DMSO-d₆): 9,87 (s, 1H може бути заміщеним D₂O, 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 (br s, 1H може бути заміщеним D₂O, OH), 4,53 (s, 2H, CH₂), 4,23 (t, J=7,6Гц, 1H, CH), 3,61-3,50 (m, 2H, 2xCH(CH₃)₂), 2,97-2,74 (m, 2H, CH₂), 2,67 (q, J=7,4Гц, 2H, CH₂), 2,56-2,43 (m, 2H, CH₂), 1,23-1,13(m, 15H, 2xCH(CH₃)₂, CH₃).

R=4-(i-C₃H₇CO₂)-C₆H₄

Гідрохлорид R-(+)-4-(ізопропілкарбонілокси)-бензойної кислоти-2-(3-діізопропіламіно-1-феніл-пропіл)-4-гідроксиметилфенілового естеру

Безбарвні кристали, температура плавлення 202-4°C.

¹H-ЯМР (DMSO-d₆): 9,73 (s, 1H може бути заміщеним D₂O, NH), 8,19-8,12 (m, 2H, Феніл-H), 7,55 (d, J=1,4Гц, 1H, Феніл-H3), 7,42-7,14 (m, 9H, Феніл-H), 5,27 (br s, 1H може бути заміщеним D₂O, OH), 4,53 (s, 2H, CH₂), 4,23 (t, J=7,5Гц, 1H, CH), 3,61-3,50 (m, 2H, 2xCH(CH₃)₂), 2,99-2,78 (m, 3H, CH₂, CH(CH₃)₂), 2,54-2,47 (m, 2H, CH₂), 1,29-1,13 (m, 18H, 3xCH (CH₃)₂).

R=4-(t-C₄H₉CO₂)-C₆H₄

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

Безбарвне масло.

¹H-ЯМР (DMSO-d₆): 8,19-8,12 (m, 2H, феніл-H), 7,45-7,33 (m, 3H, феніл-H), 7,25-7,09 (m, 7H, феніл-H), 5,20 (t, J=5,6Гц, 1H, OH), 4,50 (d, J=5,6Гц, 2H, CH₂), 4,20 (t, J=7,5Гц, 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).

Гідрохлорид: безбарвні кристали, температура плавлення 165-6°C. ¹H-ЯМР (CDCl₃): 8,22-8,16 (m, 2H, феніл-H), 8,02 (d, J=1,8Гц, 1H, феніл-H), 7,27-7,02 (m, 9H, феніл-H), 4,83-4,60 (m, 2H, CH₂), 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 CH₂, 2xCH(CH₃)₂) 1,43-1,25 (m, 21H, (CH₃)₃, 2xCH(CH₃)₂).

R=4-(c-C₃H₆CO₂)-C₆H₄

Гідрохлорид R-(+)-4-(циклопропілкарбонілокси)-бензойної кислоти-2-(3-діізопропіламіно-1-феніл-пропіл)-4-гідроксиметилФенілового естеру

Безбарвні кристали, температура плавлення 208-213°C.

¹H-ЯМР (DMSO-d₆): 9,04 (s, 1H може бути заміщеним D₂O, NH), 8,15-8,09 (m, 2H, феніл-H), 7,53 (d, 1H, феніл-H3), 7,42-7,13 (m, 9H, феніл-H), 5,25 (br s, 1H може бути заміщеним D₂O, OH), 4,52 (s, 2H, CH₂), 4,23 (t, J=7,5Гц, 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, циклопропіл-CH), 1,20-1,05 (m, 16H, 2xCH(CH₃)₂, 2xциклопропіл-CH₂).

¹³C-ЯМР (DMSO-d₆=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-C₄H₇CO₂)-C₆H₄

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

Безбарвні кристали, температура плавлення 201-6°C.

¹H-ЯМР (DMSO-d₆): 9,50 (s, 1H може бути заміщеним D₂O, NH), 8,17-8,12 (m, 2H, феніл-H), 7,54 (d, J=1,4Гц, 1H, феніл-H3), 7,42-7,14 (m, 9H, феніл-H), 5,25 (br s, 1H може бути заміщеним D₂O, OH), 4,52 (s, 2H, CH₂), 4,23 (t, J=7,5Гц, 1H, CH), 3,62-3,47 (m, 3H, циклобутил-CH), 2xCH(CH₃)₂, 3,00-2,70 (m, 2H, CH₂), 2,51-2,26 (m, 6H, CH₂, 2xциклобутил-CH₂), 2,10-1,85 (m, 2H, циклобутил-CH₂), 1,22-1,12 (m, 12H, 2xCH(CH₃)₂).

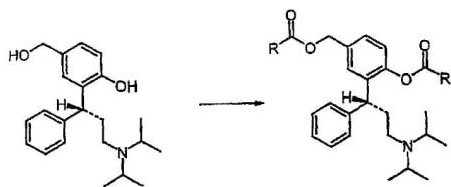
R=4-(c-C₆H₁₁CO₂)-C₆H₄

Гідрохлорид R-(+)-4-(ииклогексилкарбонілокси)-бензойної кислоти-2-(3-діізопропіламіно-1-феніл-пропіл)-4-гідроксиметилфенілового естеру

Безбарвні кристали, температура плавлення 212-217°C.

¹H-ЯМР (DMSO-d₆): 9,34 (s, 1H, може бути заміщеним D₂O, NH), 8,16-8,12 (m, 2H, феніл-H), 7,54 (d, J=1,4Гц, 1H, феніл-H3), 7,39-7,14 (m, 9H, Феніл-H), 5,26 (t, 1H, може бути заміщеним D₂O, OH), 4,53 (d, J=4,2Гц, 2H, CH₂), 4,22 (t, J=7,5Гц, 1H, CH), 3,62-3,48 (m, 2H, 2xCH(CH₃)₂), 3,00-2,60 (m, 3H, циклогексил-CH), CH₂, 2,51-2,40 (m, 2H, CH₂), 2,07-1,98 (m, 2H, циклогексил-CH₂), 1,80-1,11 (m, 20H, 4xциклогексил-CH₂, 2xCH(CH₃)₂)

9. Ідентичні дієстери



Загальну обробку описано для виготовлення ідентичних дієстерів у розчин 7,30г (21,4ммоль) R-(+)-2-(3-діізо-пропіламіно-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 0,1Н 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-феніл-пропіл)-4-ацетоксиметил-феніловий естер, вільна основа

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

¹³C-ЯМР (CDCl₃): 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⁺), 410 (97%), 382 (4%), 308 (3%), 266 (7%), 223 (27%), 195 (13%), 165(8%), 114(100%).

[α]_D²⁰ = -33,1 (c=1, CH₃CN). DC (1): 0,79.

R=Циклогексил

R-(+)-циклогексанкарбонної кислоти-2-(3-діізопропіламіно-1-феніл-пропіл)-4-циклогексилкарбонілоксиметил-феніловий естер

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

¹³C-ЯМР (CDCl₃): 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%.

¹³C-ЯМР (CDCl₃): 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.

¹³C-ЯМР (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.

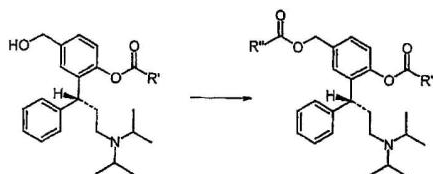
R=4-(t-C₄H₉CO₂)-C₆H₄

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

Безбарвні кристали, температура плавлення 105-7°C.

¹³C-ЯМР (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.

10. Змішані дієстри



R' відрізняється від R"

Загальну обробку описано для виготовлення змішаних дієстерів

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

Наступні приклад виробляють, використовуючи цей спосіб

R'=CH(CH₃)₂ R"=CH₃

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

Безбарвне масло.

DC (1): 0,56

¹³C-ЯМР (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.

Гідрохлорид: безбарвні кристали
¹³C-ЯМР (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.
[α]_D²⁰=+14,6(c=1, CHCl₃).