

*Benzoic acid 4-benzoyloxymethyl-2-(3-diisopropylamino-1-phenylpropyl)-phenyl ester*,  $R_f$  0.69 (4); NMR ( $CDCl_3$ ): 20.62, 36.95, 41.72, 43.89, 48.23, 66.76, 122.22, 125.33, 127.36, 127.62, 127.89, 127.89, 127.97, 128.38, 129.49, 130.52, 130.64, 131.15, 131.22, 131.98, 136.38, 137.66, 143.82, 148.95, 164.77, 166.60

5 c) Mixed diesters

[0033] Mixed diesters (Formula IV) were prepared by acylation of the respective benzylic or phenolic monoesters. Workup and physical properties corresponded to the bases and salts described above.

10 *Acetic acid 2-(3-diisopropylamino-1-phenylpropyl)-4-formyloxymethylphenyl ester*,  $R_f$  0.76 (4); NMR ( $CDCl_3$ ): 20.62, 20.91, 33.25, 42.20, 42.28, 48.23, 70.71, 122.96, 127.36, 127.97, 128.38, 128.73, 132.02, 135.41, 137.11, 143.81, 149.35, 161.34, 168.95

15 *Benzoic acid 2-(3-diisopropylamino-1-phenylpropyl)-4-formyloxymethylphenyl ester*,  $R_f$  0.74 (4); NMR ( $CDCl_3$ ): 20.60, 36.93, 41.72, 43.89, 48.23, 70.71, 122.50, 125.33, 127.30, 127.89, 127.97, 128.36, 129.57, 130.65, 131.13, 132.05, 135.41, 136.66, 143.80, 149.15, 161.35, 164.78

20 *Isobutyric acid 4-acetoxymethyl-2-(3-diisopropylamino-1-phenylpropyl)-phenyl ester*,  $R_f$  0.77 (4); NMR ( $CDCl_3$ ): 18.99, 19.12, 20.65, 21.05, 34.24, 37.02, 41.79, 43.79, 48.72, 65.98, 122.75, 126.76, 127.14, 127.94, 128.39, 128.84, 133.55, 137.04, 143.84, 148.56, 170.84, 175.18;

25 *2,2-Dimethylpropionic acid 4-acetoxy-3-(3-diisopropylamino-1-phenylpropyl)-benzyl ester*,  $R_f$  0.80 (4); NMR ( $CDCl_3$ ): 20.63, 20.93, 27.19, 33.25, 37.49, 42.21, 42.25, 48.22, 67.37, 123.18, 127.36, 127.84, 128.39, 131.16, 137.34, 143.84, 148.29, 168.93, 178.40

*2,2-Dimethylpropionic acid 4-acetoxymethyl-2-(3-diisopropylamino-1-phenylpropyl)phenyl ester*,  $R_f$  0.81 (4); NMR ( $CDCl_3$ ): 20.60, 20.79, 27.09, 36.93, 37.35, 41.85, 42.29, 48.25, 65.91, 122.36, 127.37, 127.99, 128.39, 129.38, 132.69, 136.00, 136.85, 143.80, 170.45, 176.60

30 d) Benzylic monoesters

[0034] A mixture consisting of Intermediate B (80 mg, 0.23 mmol), vinyl ester (0.4 ml), tert-butyl methylether (18 ml), and lipase enzyme (1.0 g) was gently shaken at room temperature. Benzylic formate, acetate, and n-butyrate were prepared from the corresponding vinyl ester donors using SAM I lipase (Amano Pharmaceutical Co.). Benzoylation was achieved with vinyl benzoate in the presence of Lipozym IM 20 (Novo Nordisk), whereas pivalates and isobutyrate were obtained from the corresponding vinyl esters under catalysis of Novozym SP 435 (Novo Nordisk). TLC analysis indicated after 2 - 24 h complete disappearance of the starting material ( $R_f$  = 0.45 (3)). The mixture was filtered and then evaporated under high vacuum (< 40 °C) to give the carboxylic acid ( $R^1$ -CO<sub>2</sub>H) salts of the respective benzylic monoesters as colourless to light yellow oils.

40 *Formic acid 3-(3-diisopropylamino-1-phenylpropyl)-4-hydroxybenzyl ester*,  $R_f$  0.25 (2); NMR ( $CDCl_3$ ): 19.43, 33.24, 39.61, 42.25, 48.21, 68.44, 118.09, 127.34, 127.66, 128.31, 128.39, 133.97, 144.47, 156.63, 161.32

45 *Acetic acid 3-(3-diisopropylamino-1-phenylpropyl)-4-hydroxybenzyl ester*,  $R_f$  0.26 (2); NMR ( $CDCl_3$ ): 19.45, 20.96, 33.26, 39.63, 42.27, 48.23, 48.23, 63.59, 118.00, 127.36, 128.33, 128.33, 128.48, 128.48, 128.53, 129.13, 131.59, 133.88, 144.49, 155.74, 170.44

50 *Propionic acid 3-(3-diisopropylamino-1-phenylpropyl)-4-hydroxybenzyl ester*,  $R_f$  0.45 (2); NMR ( $CDCl_3$ ): 19.02, 19.43, 27.58, 33.20, 39.61, 42.25, 48.21, 64.08, 118.30, 125.30, 127.03, 127.39, 128.31, 130.12, 134.22, 144.51, 155.64, 173.22

*Butyric acid 3-(3-diisopropylamino-1-phenylpropyl)-4-hydroxybenzyl ester*,  $R_f$  0.54 (2); NMR ( $CDCl_3$ ): 13.58, 18.40, 19.45, 33.29, 35.88, 39.65, 42.23, 48.25, 63.96, 118.32, 124.55, 126.20, 127.35, 128.32, 129.91, 134.22, 144.50, 155.60, 169.05

55 *Isobutyric acid 3-(3-diisopropylamino-1-phenylpropyl)-4-hydroxybenzyl ester*,  $R_f$  0.56 (4); NMR ( $CDCl_3$ ): 19.09, 19.45, 33.28, 33.59, 39.65, 42.29, 48.25, 64.63, 118.35, 125.35, 127.03, 127.38, 128.35, 128.49, 129.79, 134.22, 144.52, 155.65, 175.48

2,2-Dimethylpropionic acid 3-(3-diisopropylamino-1-phenylpropyl)-4-hydroxybenzyl ester,  $R_f$  0.61 (4); NMR ( $CDCl_3$ ): 19.41, 27.15, 33.24, 37.46, 39.61, 42.25, 48.21, 65.10, 118.30, 125.32, 127.00, 127.34, 128.31, 129.42, 134.18, 144.47, 155.61, 178.39

5 Benzoic acid 3-(3-diisopropylamino-1-phenylpropyl)-4-hydroxybenzyl ester,  $R_f$  0.77 (4); NMR ( $CDCl_3$ ): 18.01, 19.40, 33.24, 39.60, 42.40, 48.20, 66.93, 117.13, 127.18, 127.81, 128.33, 129.98, 130.17, 132.96, 133.58, 142.33, 156.95, 166.60

e) Ethers and silyl ethers

10

[0035] A mixture of Intermediate B (3.4g, 10 mmol), methanesulphonic acid (2 ml, 31 mmol), and alcohol  $R^3-OH$ , (50 - 150 ml) was stirred at room temperature until no starting material was detectable (2 - 24 h). After evaporation to dryness (< 35 °C) the residue was redissolved in aqueous sodium hydrogen carbonate solution (100 - 200 ml, 5 %, w/v) and the solution was extracted with ethyl acetate (75 ml). The organic phase was separated, dried ( $Na_2SO_4$ ), filtered

15

and evaporated to give bases of Formula VI ( $R^4 = H$ ) as colourless to light yellow oils.  
[0036] Mixed ester ether derivatives, e.g. of Intermediate A, were prepared by benzylic acylation of phenolic ethers, such as Intermediate A, according to the procedure described for Examples of the structure of Formula IV.

Hydrochlorides:

20

[0037] Molar equivalents of bases of Formula VI ( $R^4 = H$ ), dissolved in tert.-butyl methylether, and ethereal hydrochloric acid were combined at room temperature. Oily precipitates were separated and dried in vacuum, crystalline hydrochlorides were isolated and recrystallized from acetonitrile to give colourless crystalline material.

25

2-(3-Diisopropylamino-1-phenylpropyl)-4-methoxymethylphenol,  $R_f$  0.61 (4); GC-MS/P-Cl (methane, trimethylsilyl derivative): 428.4 (100%), 412.3 (49%), 396.3 (52%); hydrochloride: amorphous hygroscopic colourless solid; m. p. 161 °C; NMR ( $CD_3OD$ ): 17.39/18.75 (broad signals), 33.79, 43.13, 56.47, 58.00, 75.59, 116.19, 120.79, 127.62, 129.04, 129.14, 129.42, 129.55, 130.43, 144.32, 155.85

30

2-(3-Diisopropylamino-1-phenylpropyl)-4-ethoxymethylphenol,  $R_f$  0.72 (4); GC-MS/P-Cl (ammonia, trimethylsilyl derivative): 444.8 (100%), 398.4 (6%); hydrochloride: m. p 158 - 161 °C, NMR ( $CD_3OD$ ): 15.43, 17.12, 18.82, 33.80, 56.49, 66.49, 73.62, 116.19, 127.63, 128.99, 129.13, 129.36, 129.55, 130.58, 130.75, 144.32, 155.77

35

2-(3-Diisopropylamino-1-phenylpropyl)-4-propoxymethyl-phenol, NMR ( $CDCl_3$ ): 18.62, 19.44, 23.10, 33.24, 39.61, 42.26, 48.22, 71.87, 73.94, 117.78, 124.95, 127.35, 127.57, 128.32, 128.47, 133.66, 134.23, 144.48, 155.25

2-(3-Diisopropylamino-1-phenylpropyl)-4-isopropoxymethyl-phenol, NMR ( $CDCl_3$ ): 19.44, 22.32, 33.27, 39.65, 42.29, 48.25, 69.28, 72.10, 117.90, 127.38, 128.03, 128.41, 131.10, 133.76, 134.37, 144.51, 154.65

40

2-(3-Diisopropylamino-1-phenylpropyl)-4-butoxymethyl-phenol, NMR ( $CDCl_3$ ): 13.75, 19.44, 19.75, 32.24, 33.28, 39.60, 42.20, 48.20, 72.45, 117.87, 125.50, 127.29, 128.39, 133.70, 134.30, 144.47, 155.36

45

Acetic acid 2-(3-Diisopropylamino-1-phenylpropyl)-4-methoxymethyl-phenyl ester, NMR ( $CDCl_3$ ): 19.99, 20.62, 20.90, 33.33, 42.30, 48.21, 58.41, 75.94, 122.92, 127.37, 127.95, 128.35, 131.85, 136.99, 138.81, 143.88, 147.88, 168.95

50

Acetic acid 2-(3-Diisopropylamino-1-phenylpropyl)-4-ethoxymethyl-phenyl ester, NMR ( $CDCl_3$ ): 15.49, 19.94, 20.95, 33.23, 42.25, 48.25, 65.70, 73.73, 122.63, 127.46, 127.95, 128.36, 131.65, 136.79, 139.71, 143.80, 147.66, 168.99

55

2-(3-Diisopropylamino-1-phenylpropyl)-4-trimethylsilyloxy-methylphenol, NMR ( $CDCl_3$ ): 0.10, 0.10, 19.40, 19.43, 33.25, 39.65, 42.25, 48.20, 64.93, 117.90, 124.90, 126.60, 127.35, 128.35, 128.48, 133.80, 137.15, 144.49, 155.28

Diisopropyl-[3-phenyl-3-(2-trimethylsilyloxy-5-trimethylsilyloxy-methylphenyl)-propyl]amine, NMR ( $CDCl_3$ ): 0.10, 0.10, 0.29, 0.29, 19.40, 19.53, 33.28, 41.19, 42.27, 48.25, 66.40, 121.37, 127.36, 128.25, 128.50, 136.42, 144.10, 154.98

[3-(3-Diisopropylamino-1-phenylpropyl)-4-trimethylsilyloxyphenyl]-methanol, NMR (CDCl<sub>3</sub>): 0.29, 0.33, 19.40, 19.53, 33.27, 41.16, 42.27, 48.23, 65.22, 118.04, 124.99, 126.52, 127.30, 128.25, 134.16, 136.80, 144.14 155.06

Diisopropyl-[3-(5-methoxymethyl-2-trimethylsilyloxyphenyl)-3-phenylpropylamine, NMR (CDCl<sub>3</sub>): 0.28, 0.32, 19.39, 19.43, 33.28, 41.22, 42.33, 48.19, 58.40, 75.95, 117.68, 124.92, 126.60, 127.35, 128.25, 128.55, 134.00, 136.47, 144.16, 155.09

Diisopropyl-[3-(5-ethoxymethyl-2-trimethylsilyloxyphenyl)-3-phenylpropylamine, NMR (CDCl<sub>3</sub>): 0.28, 0.31, 15.50, 19.42, 19.58, 33.29, 41.17, 42.25, 48.20, 65.70, 72.48, 117.50, 124.75, 126.39, 127.39, 128.25, 128.50, 134.99, 136.28, 144.19, 154.28

[4-(tert-Butyl-dimethylsilyloxy)-3-(3-diisopropylamino-1-phenylpropyl)-phenyl]methanol, R<sub>f</sub> 0.65 (3)

Acetic acid 4-(tert-butyl-dimethylsilyloxy)-3-(3-diisopropylamino-1-phenylpropyl)-benzyl ester, NMR (CDCl<sub>3</sub>): -4.92, -5.00, 19.40, 19.49, 20.40, 20.83, 23.49, 33.25, 41.22, 42.25, 48.25, 72.55, 81.55, 121.24, 124.88, 127.40, 128.26, 128.48, 128.44, 133.37, 135.74, 144.11, 155.20

4-(tert-Butyl-dimethylsilyloxy)-2-(3-diisopropylamino-1-phenylpropyl)-phenol, R<sub>f</sub> 0.70 (3); GC-MS/N-CI (methane, trimethylsilyl derivative): 526.5 (59%), 454.3 (100%), 412.2 (14%), 340.1 (42%); GC-MS/P-CI (methane, trimethylsilyl derivative): 528.6 (100%), 512.5 (85), 470.43 (10%), 396.3 (31%)

Acetic acid 4-(tert-butyl-dimethylsilyloxy)-2-(3-diisopropylamino-1-phenylpropyl)phenyl ester, NMR (CDCl<sub>3</sub>): -4.77, -4.88, 19.15, 20.65, 20.93, 24.77, 33.25, 42.20, 48.20, 67.90, 122.79, 125.15, 127.44, 127.90, 128.41, 136.99, 140.55, 143.85, 147.86, 168.95

[3-[2-(tert-Butyl-dimethylsilyloxy)-5-(tert-butyl-dimethylsilyloxymethyl)-phenyl]-3-phenylpropyl]-diisopropylamine, R<sub>f</sub> 0.94 (3); GC-MS/N-CI (methane): 568.6 (62%), 454.3 (100%), 438.2 (10%), 340.2 (58%), 324.8 (16%), 234.7 (78%); GC-MS/P-CI (methane): 570.6 (70%), 554.5 (52%), 512.5 (18%), 438.4 (24%)

Acetic acid 4-benzyloxy-3-(3-diisopropylamino-1-phenylpropyl)-benzyl ester, R<sub>f</sub> 0.56 (5); GC-MS/P-CI (ammonia): 474.4 (100%), 416.4 (54%); NMR (CDCl<sub>3</sub>): 20.44, 20.56, 21.07, 36.73, 41.53, 44.01, 48.79, 66.43, 70.00, 111.61, 125.75, 127.34, 127.55, 127.76, 127.90, 128.03, 128.27, 128.39, 133.98, 136.98, 144.63, 156.05, 170.94

Benzoic acid 4-benzyloxy-3-(3-diisopropylamino-1-phenylpropyl)-benzyl ester, R<sub>f</sub> 0.87 (4); NMR (CDCl<sub>3</sub>): 20.54, 20.60, 36.80, 41.51, 43.95, 48.67, 66.83, 70.04, 111.66, 125.76, 127.35, 127.45, 127.78, 128.06, 128.27, 128.30, 128.42, 128.85, 129.66, 130.55, 132.86, 134.05, 137.03, 144.75, 156.08, 166.46; GC-MS/P-CI (ammonia): 536.5 (100%), 416.4 (42%)

Isobutyric acid 4-benzyloxy-3-(3-diisopropylamino-1-phenylpropyl)-benzyl ester, R<sub>f</sub> 0.77 (4); NMR (CDCl<sub>3</sub>): 19.01, 20.62, 20.65, 34.04, 36.85, 41.54, 43.97, 48.71, 66.15, 70.06, 111.62, 125.79, 125.96, 126.97, 127.24, 127.55, 127.81, 128.08, 128.34, 128.45, 134.05, 137.10, 144.79, 156.00, 177.01; GC-MS/P-CI (ammonia): 502.4 (100%), 416.4 (49%)

#### f) Carbamates and Carbonates

[0038] A solution of 4.0 mmol of Intermediate B or benzylic ether (Formula VI, R<sup>4</sup> = H) in dichloromethane (20 ml) was treated at room temperature for 16 h with isocyanate (4.8 mmol) or diisocyanate (2.2 mmol). After washing with 10 ml aqueous sodium hydrogen carbonate (5%, w/v), drying (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) and evaporation the oily residue was redissolved in tetrahydrofuran (10 ml). Addition of ethereal hydrochloric acid and evaporation to dryness in high vacuum gave crystalline or amorphous carbamate hydrochlorides. Bis-carbamates were prepared in like manner using Intermediate B and excess isocyanate (4.8 mmol) and toluene as solvent at 65 °C over 18 h.

Carbonates were prepared and worked-up according to the methods described for the preparation of compounds of Formula II to IV. Alkyl chloroformates were used as acylation reagents.

N-Ethylcarbamic acid 2-(3-diisopropylamino-1-phenylpropyl)-4-hydroxymethyl-phenyl ester, R<sub>f</sub> 0.38 (4); GC-MS/P-CI (ammonia, trimethylsilyl derivative): 486.8 (100%), 413.4 (5%), 398.4 (6%); hydrochloride: m. p. 64 °C (with decomposition); NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): 15.16, 16.68, 18.05, 18.13, 25.33, 31.26, 35.46, 53.94, 62.65, 67.22, 123.04, 125.70, 126.72, 127.86, 128.67, 135.42, 136.02, 140.07, 142.98, 147.53, 154.52

*N*-Phenylcarbamic acid 2-(3-diisopropylamino-1-phenylpropyl)-4-hydroxymethyl-phenyl ester, NMR (CDCl<sub>3</sub>): 20.52, 20.61, 36.91, 39.44, 42.25, 48.22, 62.66, 118.36, 119.46, 123.50, 125.32, 127.11, 127.99, 130.15, 132.63, 139.65, 141.33, 145.16, 152.21, 156.00

5 *N*-Ethylcarbamic acid 3-(3-diisopropylamino-1-phenylpropyl)-4-*N*-ethylcarbamoyloxybenzyl ester, R<sub>f</sub> 0.36 (3), NMR (CDCl<sub>3</sub>): 15.00, 19.23, 19.40, 33.26, 36.00, 39.62, 42.35, 48.12, 65.95, 118.30, 125.45, 127.08, 128.33, 130.37, 134.24, 144.44, 155.44, 157.74

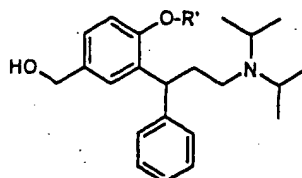
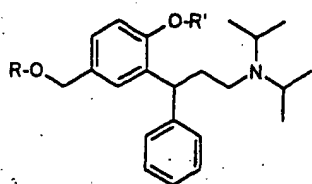
10 {4-[2-(3-Diisopropylamino-1-phenylpropyl)-4-hydroxymethyl-phenoxy-carbonylamino]butyl}-carbamic acid 2-(3-diisopropylamino-1-phenylpropyl)-4-hydroxymethyl-phenyl ester, (Formula VII', X = Y = NH, n = 4) R<sub>f</sub> 0.60 (6); dihydrochloride: m. p. 142.5 - 145.6 °C

Carbonic acid 2-(3-diisopropylamino-1-phenylpropyl)-4-hydroxymethylphenyl ester ethyl ester, R<sub>f</sub> 0.67 (4)

15 Carbonic acid 2-(3-diisopropylamino-1-phenylpropyl)-4-ethoxycarbonyloxymethylphenyl ester ethyl ester, R<sub>f</sub> 0.87 (4)

4. The respective prodrugs (Formula I) or pharmaceutically acceptable salts thereof were prepared also from Intermediate A or Intermediate B by the following methods:

20 [0039]



(R' = benzyl: Intermediate A)

(R' = H: Intermediate B)

Formula I

35

a) Phenolic monoesters

40 [0040] Treatment of Intermediate B with an equivalent of an acylating agent ( e.g. acyl halogenide or acyl anhydride) in an inert solvent and in the presence of an condensating agent (e.g. amine) provides phenolic monoesters of Formula II or Formula II' (n = 0-12), respectively, if polyfunctional acylating agents (e.g. acid chlorides of dicarboxylic acids) are used.

45

50

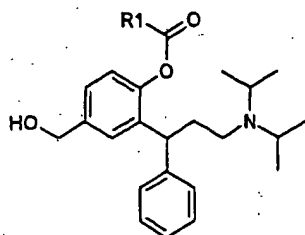
55

5

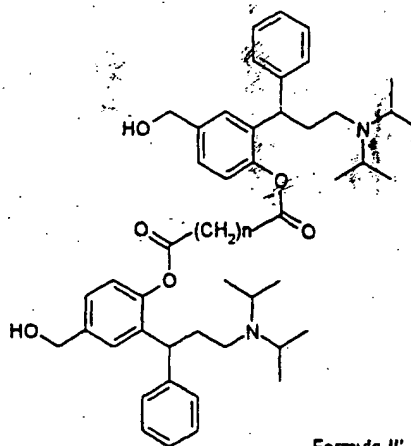
10

15

20



Formula II



Formula II'

[0041] Alternatively, structures of Formula II or II' may be obtained by regioselective deprotection of a protected benzylic hydroxy group (chemically or enzymatically: T. W. Greene, P. G. M. Wuts, *Protective Groups in Organic Chemistry*, 2nd Ed., J. Wiley & Sons, New York 1991).

25

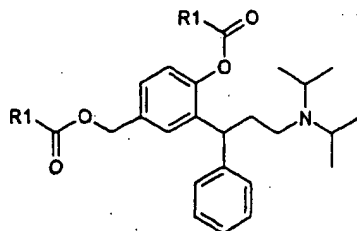
#### b) Identical diesters

[0042] Di-acyl compounds are readily accessible if an at least two molar excess of acylation agent is used in the above-mentioned conversions of Intermediates A or B or, more general, on treatment of compounds of Formula I with acylating agents in the presence of suitable catalysts.

30

35

40



Formula III

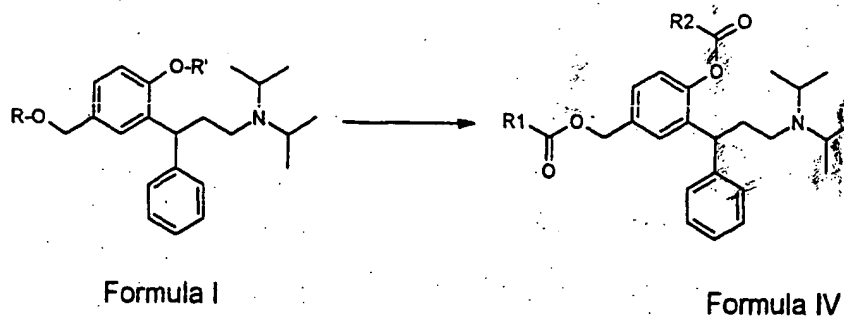
45

#### c) Mixed diesters

[0043] Acylation of compounds of the general Formula I wherein R and R' are different substituents selected from the group consisting of hydrogen, acyl residues or protecting groups that are cleavable under the acylation reaction conditions yields mixed diesters of Formula IV, where R<sup>1</sup> and R<sup>2</sup> are different.

50

55

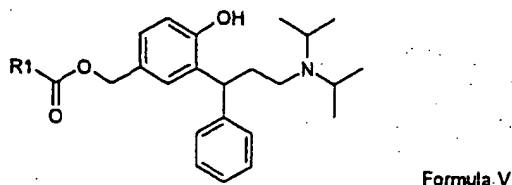


15

## d) Benzylic monoesters

20 [0044] Moreover, the invention refers to the preparation of phenols with *para* acyloxymethyl substituents (Formula V). These compounds can be prepared in several chemical steps from intermediates such as Formula I, where R represents hydrogen and R' is hydrogen or any suitable protective group which can be removed by known methods (T. W. Greene, P. G. M. Wuts, „Protective Groups in Organic Chemistry“, 2nd Ed., J. Wiley & Sons, New York 1991) in the presence of the newly introduced substituent R<sup>1</sup>CO. It was found, however, in the present invention that the benzylic substituent R<sup>1</sup>CO can be introduced more conveniently and in only one step if Intermediate B is treated at room temperature and under anhydrous conditions with activated esters (e.g. vinyl acylates, isopropenyl acylates) in the presence of enzymes such as lipases or esterases.

25



## 40 e) Ethers and silyl esters

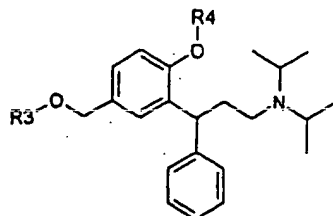
[0045] Regioselective modification of the *benzylic hydroxy groups* is achieved either by acid or base treatment of benzylic acylates in the presence of suitable hydroxy reagents (e.g. alcohols) or by catalytic ether formation as described in the literature for other benzylic substrates (J. M. Saa, A. Llobera, A. Garcia-Raso, A. Costa, P. M. Deya; J. Org. Chem. 53: 4263-4273 [1988]). Both free benzylic alcohols such as Intermediates A and B or Formulas II or VI (in which R<sup>3</sup> hydrogen) or Formula VII (in which R<sup>5</sup> is hydrogen) as well as benzylic acylates such as Formula III, IV, V may serve as starting materials for the preparation of benzylic ethers (B. Loubinoux, J. Miazimbakana, P. Gerardin; Tetrahedron Lett. 30: 1939-1942 [1989]).

45

Likewise the *phenolic hydroxy groups* are readily transformed into phenyl ethers (R<sup>4</sup> = alkyl) using alkylating agents such as e.g. alkyl halogenides, alkyl sulphates, alkyl triflates or employing Mitsunobu type reaction conditions (Synthesis 1981, 1-28). Similarly, both phenolic and alcoholic monosilyl ethers are obtained by regioselective silylation or by desilylation of bis-silyl ethers of Intermediate B as described for other compounds in the literature (J. Paladino, C. Guyard, C. Thuriéau, J.-L. Fauchere, Helv. Chim. Acta 76: 2465-2472 [1993]; Y. Kawazoe, M. Nomura, Y. Kondo, K. Kohda, Tetrahedron Lett. 26: 4307-4310 [1987]).

50

55



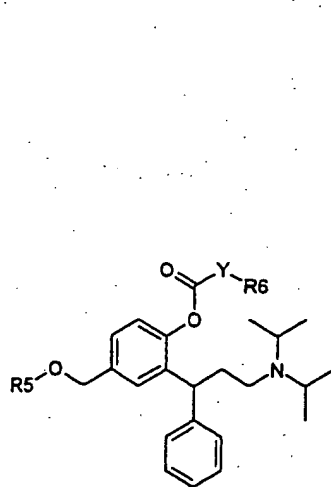
Formula VI

## 15 f) Carbamates and Carbonates

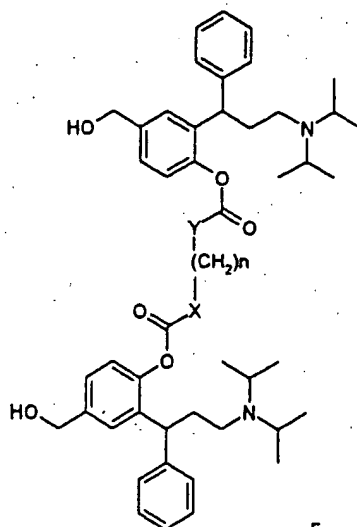
[0046] Other reactive reagents which can be used in the reaction of the hydroxy groups of Intermediates A or B, Formulas II, II', V, or VI ( $R^3$  or  $R^4$  = hydrogen) shown above are, for example, other activated carbonyl compounds or carbonyl precursor reagents.

20 Preferably, haloformates, ketenes, activated esters, mixed anhydrides of organic or inorganic acids, isocyanates, isothiocyanates can be used. The coupling reactions can be carried out in inert solvents over periods of several hours at temperatures from  $-10$  °C to the refluxing temperature of the solvent or reagent used to provide compounds of the general Formula VII where  $R^5$  represents hydrogen, alkyl, aliphatic or aromatic acyl, or carbamoyl, and Y and  $R^6$  represent O, S, NH and alkyl or aryl, respectively.

25 Polyfunctional reagents give the corresponding derivatives. For example, diisocyanates or di-carbonylchlorides provide compounds of Formula VII' where X, Y have the meaning of O, S, or NH and n is zero to twelve.



Formula VII



Formula VII'

50 [0047] The compounds of formula (I) can be used as pharmaceutically active substances, especially as antimuscarinic agents.

55 [0048] The compounds of formula (I) can be used for preparing pharmaceutical formulations containing at least one of said compounds.

## II. Pharmaceutical composition of the present invention

[0049] In accordance with the present invention, the compounds of formula (I), in the form of free bases or salts with physiologically acceptable acids, can be brought into suitable galenic forms, such as compositions for oral use, for injection, for nasal spray administration or the like, in accordance with accepted pharmaceutical procedures. Such pharmaceutical compositions according to the invention comprise an effective amount of the compounds of formula (I) in association with compatible pharmaceutically acceptable carrier materials, or diluents, as is well known in the art. The carriers may be any inert material, organic or inorganic, suitable for enteral, percutaneous or parenteral administration, such as: water, gelatin, gum arabicum, lactose, microcrystalline cellulose starch, sodium starch glycolate, calcium hydrogen phosphate, magnesium stearate, talcum, colloidal silicon dioxide, and the like. Such compositions may also contain other pharmaceutically active agents, and conventional additives, such as stabilizers, wetting agents, emulsifiers, flavouring agents, buffers, and the like.

[0050] The composition according to the invention can e.g. be made up in solid or liquid form for oral administration, such as tablets, capsules, powders, syrups, elixirs and the like, in the form of sterile solutions, suspensions or emulsions for parenteral administration, and the like.

[0051] The compounds according to the invention may be used in a patch formulation. The compounds can be administered transdermally with a reduced incidence of side effects and improved individual compliance.

[0052] The compounds and compositions can, as mentioned above, be used for the treatment of urinary incontinence and other spasmogenic conditions that are caused by muscarinic mechanisms. The dosage of the specific compound will vary depending on its potency, the mode of administration, the age and weight of the patient and the severity of the condition to be treated. The daily dosage may, for example, range from about 0.01 mg to about 5 mg, administered singly or multiply in doses e.g. from about 0,05 mg to about 200 g each.

## III. Incubations of different compounds of the invention with human liver S 9-fraction.

[0053] A pooled human liver S 9-preparation was used to show the in-vitro metabolism of different compounds of the invention and to prove the generation of the active metabolite by enzymatic process.

[0054] The pooled human liver S 9-preparation was delivered by Gentest, Woburn, MA, USA.

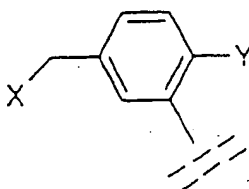
[0055] The analysis was performed by a routine High Pressure Liquid Chromatography (HPLC) method with UV-detection.

[0056] The incubation results expressed in (%) of theoretical turn-over are presented in Table 1.

[0057] They ranged from 96 to 63,2 %. The formation of the active metabolite is dependent on the substituents both at the benzylic and phenolic side of the respective compounds.

## Explanation:

[0058] The prodrugs introduced in the assay show the following chemical structure:



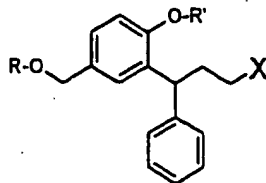
chemical structure X-/Y

AcO-/OAc	means	acetate
HO-/OBut	means	hydroxy and butyrate
HO-/OiBut	means	hydroxy and iso-butyrate
iButO-/OiBut	means	iso-butyrate
ButO-/OBut	means	butyrate
PropO-/OProp	means	propyrate
HO-/OProp	means	hydroxy and propyrate
HO-/OAc	means	hydroxy and acetate



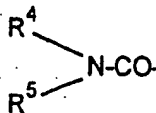
## Claims

## 1. 3,3-Diphenylpropylamines of Formula I:



15 wherein R independently signifies:

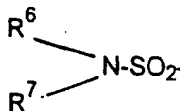
- 20 a) R<sup>1</sup> represents the residues hydrogen, methyl, ethyl, propyl, isopropyl, butyl, isobutyl, pentyl, hexyl, benzyl or allyl; or
- b) R<sup>2</sup> represents the residues formyl, acetyl, propionyl, isobutyryl, butyryl, valeroyl, pivaloyl, benzoyl; or
- 25 c) R<sup>3</sup> represents the residues CH<sub>3</sub>OCO-, C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>-OCO-, C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>OCO-, (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>COCO-, benzoylacyl, benzoylglycyl, glycyl, valyl, leucyl, isoleucyl, phenylalanyl, prolyl, seryl, threonyl, methionyl, hydroxypropyl; or
- d) a group consisting of



35 wherein R<sup>4</sup> and R<sup>5</sup> independently represent the residues hydrogen, methyl, ethyl, propyl, isopropyl, butyl, isobutyl, pentyl, hexyl, benzyl, phenoxyalkyl wherein the alkyl residue means methyl, ethyl, propyl, isopropyl, butyl, isobutyl and wherein R<sup>4</sup> and R<sup>5</sup> may form a ring together with the amine nitrogen;

or

- 40 e) a group consisting of

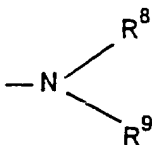


50 wherein R<sup>6</sup> and R<sup>7</sup> independently represent the residues methyl, ethyl, propyl, isopropyl, butyl, isobutyl, pentyl, hexyl, benzyl, phenoxyalkyl wherein the alkyl residue means methyl, ethyl, propyl, isopropyl, butyl, isobutyl, pentyl, hexyl; or

- f) an ester of inorganic acids such as sulfuric acid, phosphoric acid;

X represents a tertiary amino group of Formula Ia

55

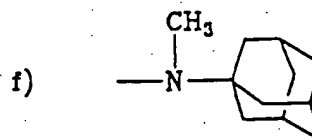
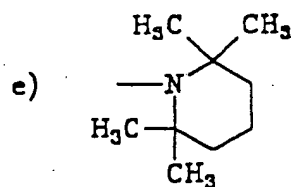
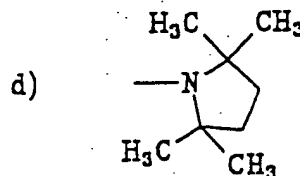
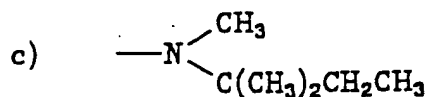
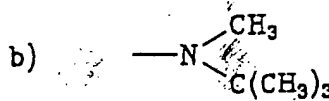
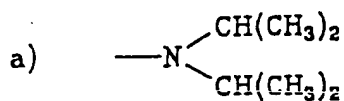


(Ia)

wherein R<sup>8</sup> and R<sup>9</sup> signify non-aromatic hydrocarbyl groups, which may be the same or different and which together contain at least three carbon atoms and wherein R<sup>8</sup> and R<sup>9</sup> may form a ring together with the amine nitrogen, R' represents hydrogen, methyl, ethyl, propyl, isopropyl, butyl, isobutyl, pentyl, hexyl, benzyl, alkyl, phenoxyalkyl wherein the alkyl residue means methyl, ethyl, propyl, isopropyl, butyl, isobutyl, if R is hydrogen R' will not represent hydrogen or methyl and

their salts with physiologically acceptable acids, their free bases and, when the compounds can be in the form of optical isomers, the racemic mixture and the individual enantiomers.

2. 3,3-Diphenylpropylamines according to claim 1, wherein each of R<sup>8</sup> and R<sup>9</sup> independently signifies a saturated hydrocarbyl group, especially saturated aliphatic hydrocarbyl groups such as C<sub>1-8</sub>-alkyl, especially C<sub>1-6</sub>-alkyl, or adamantyl, R<sup>8</sup> and R<sup>9</sup> together comprising at least three, preferably at least four carbon atoms.
3. 3,3-Diphenylpropylamines according to claim 1 or 2, wherein at least one of R<sup>8</sup> and R<sup>9</sup> comprises a branched carbon chain.
4. 3,3-Diphenylpropylamines according to any one of claims 1 to 3, wherein X signifies any of the following groups a) to h):



- 40 5. 3,3-diphenylpropylamines, their salts with physiologically acceptable acids, their free bases or salts thereof, racemates and individual enantiomers thereof which are defined as

45 Formic acid 2-(3-diisopropylamino-1-phenylpropyl)-4-hydroxymethylphenyl ester  
 Acetic acid 2-(3-diisopropylamino-1-phenylpropyl)-4-hydroxymethylphenyl ester  
 Propionic acid 2-(3-diisopropylamino-1-phenylpropyl)-4-hydroxymethylphenyl ester  
 50 n-Butyric acid 2-(3-diisopropylamino-1-phenylpropyl)-4-hydroxymethylphenyl ester  
 Isobutyric acid 2-(3-diisopropylamino-1-phenylpropyl)-4-hydroxymethylphenyl ester  
 2,2-Dimethylpropionic acid 2-(3-diisopropylamino-1-phenylpropyl)-4-hydroxy-methylphenyl ester  
 Benzoic acid 2-(3-diisopropylamino-1-phenylpropyl)-4-hydroxymethylphenyl ester  
 Malonic acid bis-[2-(3-diisopropylamino-1-phenylpropyl)-4-hydroxymethylphenyl] ester  
 55 Succinic acid bis-[2-(3-diisopropylamino-1-phenylpropyl)-4-hydroxymethylphenyl] ester  
 Pentanedioic acid bis-[2-(3-diisopropylamino-1-phenylpropyl)-4-hydroxymethylphenyl] ester  
 Hexanedioic acid bis-[2-(3-diisopropylamino-1-phenylpropyl)-4-hydroxymethylphenyl] ester  
 Formic acid 2-(3-diisopropylamino-1-phenylpropyl)-4-formyloxymethylphenyl ester

Acetic acid 4-acetoxy-3-(3-diisopropylamino-1-phenylpropyl)-benzyl ester  
 Propionic acid 2-(3-diisopropylamino-1-phenylpropyl)-4-propionyloxymethylphenyl ester  
 n-Butyric acid 4-n-butyryloxymethyl-2-(3-diisopropylamino-1-phenylpropyl)-phenyl ester  
 Isobutyric acid 2-(3-diisopropylamino-1-phenylpropyl)-4-isobutyryloxymethylphenyl ester  
 2,2-Dimethylpropionic acid 3-(3-diisopropylamino-1-phenylpropyl)-4-(2,2-dimethylpropionyloxy)-benzyl ester  
 Benzoic acid 4-benzoyloxymethyl-2-(3-diisopropylamino-1-phenylpropyl)-phenyl ester  
 Acetic acid 2-(3-diisopropylamino-1-phenylpropyl)-4-formyloxymethylphenyl ester  
 Benzoic acid 2-(3-diisopropylamino-1-phenylpropyl)-4-formyloxymethylphenyl ester  
 Isobutyric acid 4-acetoxymethyl-2-(3-diisopropylamino-1-phenylpropyl)-phenyl ester  
 2,2-Dimethylpropionic acid 4-acetoxy-3-(3-diisopropylamino-1-phenylpropyl)-benzyl ester  
 2,2-Dimethylpropionic acid 4-acetoxymethyl-2-(3-diisopropylamino-1-phenylpropyl)-phenyl ester  
 Formic acid 3-(3-diisopropylamino-1-phenylpropyl)-4-hydroxybenzyl ester  
 Acetic acid 3-(3-diisopropylamino-1-phenylpropyl)-4-hydroxybenzyl ester  
 Propionic acid 3-(3-diisopropylamino-1-phenylpropyl)-4-hydroxybenzyl ester  
 Butyric acid 3-(3-diisopropylamino-1-phenylpropyl)-4-hydroxybenzyl ester  
 Isobutyric acid 3-(3-diisopropylamino-1-phenylpropyl)-4-hydroxybenzyl ester  
 2,2-Dimethylpropionic acid 3-(3-diisopropylamino-1-phenylpropyl)-4-hydroxybenzyl ester  
 Benzoic acid 3-(3-diisopropylamino-1-phenylpropyl)-4-hydroxybenzyl ester  
 2-(3-Diisopropylamino-1-phenylpropyl)-4-methoxymethylphenol  
 2-(3-Diisopropylamino-1-phenylpropyl)-4-ethoxymethylphenol  
 2-(3-Diisopropylamino-1-phenylpropyl)-4-propoxymethylphenol  
 2-(3-Diisopropylamino-1-phenylpropyl)-4-isopropoxymethylphenol  
 2-(3-Diisopropylamino-1-phenylpropyl)-4-butoxymethylphenol  
 Acetic acid 2-(3-Diisopropylamino-1-phenylpropyl)-4-methoxymethylphenyl ester  
 Acetic acid 2-(3-Diisopropylamino-1-phenylpropyl)-4-ethoxymethylphenyl ester  
 2-(3-Diisopropylamino-1-phenylpropyl)-4-trimethylsilyloxyethylphenol  
 Diisopropyl-[3-phenyl-3-(2-trimethylsilyloxy-5-trimethylsilyloxyethylphenyl)propyl]-amine  
 [3-(3-Diisopropylamino-1-phenylpropyl)-4-trimethylsilyloxyphenyl]-methanol  
 Diisopropyl-[3-(5-methoxymethyl-2-trimethylsilyloxyphenyl)-3-phenylpropylamine  
 Diisopropyl-[3-(5-ethoxymethyl-2-trimethylsilyloxyphenyl)-3-phenylpropylamine  
 [4-(tert-Butyl-dimethylsilyloxy)-3-(3-diisopropylamino-1-phenylpropyl)-phenyl]-methanol  
 Acetic acid 4-(tert-butyl-dimethylsilyloxy)-3-(3-diisopropylamino-1-phenylpropyl)-benzyl ester  
 4-(tert-Butyl-dimethylsilyloxy)-3-(3-diisopropylamino-1-phenylpropyl)-phenol  
 Acetic acid 4-(tert-butyl-dimethylsilyloxy)-2-(3-diisopropylamino-1-phenylpropyl)-phenyl ester  
 [3-[2-(tert-Butyl-dimethylsilyloxy)-5-(tert-butyl-dimethylsilyloxyethyl)phenyl]-3-phenylpropyl]-diisopropylamine  
 [4-(tert-Butyl-diphenylsilyloxy)-3-(3-diisopropylamino-1-phenylpropyl)-phenyl]-methanol  
 Acetic acid 4-(tert-butyl-diphenylsilyloxyethyl)-2-(3-diisopropylamino-1-phenylpropyl)-phenyl ester  
 4-(tert-Butyl-diphenylsilyloxyethyl)-2-(3-diisopropylamino-1-phenylpropyl)-phenol  
 [3-[2-(tert-Butyl-diphenylsilyloxy)-5-(tert-butyl-diphenylsilyloxyethyl)phenyl]-2-phenylpropyl]-diisopropylamine  
 Acetic acid 4-benzyloxy-3-(3-diisopropylamino-1-phenylpropyl)-benzyl ester  
 Benzoic acid 4-benzyloxy-3-(3-diisopropylamino-1-phenylpropyl)-benzyl ester  
 Isobutyric acid 4-benzyloxy-3-(3-diisopropylamino-1-phenylpropyl)-benzyl ester  
 N-Ethylcarbamic acid 2-(3-diisopropylamino-1-phenylpropyl)-4-hydroxymethylphenyl ester  
 N-Phenylcarbamic acid 2-(3-diisopropylamino-1-phenylpropyl)-4-hydroxymethylphenyl ester  
 N-Ethylcarbamic acid 3-(3-diisopropylamino-1-phenylpropyl)-4-N-ethylcarbamoyloxybenzyl ester  
 N-Phenylcarbamic acid 3-(3-diisopropylamino-1-phenylpropyl)-4-N-phenylcarbamoyloxybenzyl ester  
 [4-[2-(3-Diisopropylamino-1-phenylpropyl)-4-hydroxymethyl-phenoxy-carbonylamino]-butyl]-carbamic acid 2-(3-diisopropylamino-1-phenylpropyl)-4-hydroxymethyl-phenyl ester  
 Carbonic acid 2-(3-diisopropylamino-1-phenylpropyl)-4-hydroxymethylphenyl ester ethyl ester  
 Carbonic acid 2-(3-diisopropylamino-1-phenylpropyl)-4-hydroxymethylphenyl ester phenyl ester  
 Carbonic acid 2-(3-diisopropylamino-1-phenylpropyl)-4-ethoxycarbonyloxymethylphenyl ester ethyl ester  
 Carbonic acid 2-(3-diisopropylamino-1-phenylpropyl)-4-phenoxy-carbonyloxymethylphenyl ester phenyl ester

6. 3,3-Diphenylpropylamines according to any one of claims 1 to 5 for use as pharmaceutically active substances, especially as antimuscarinic agents.

7. A pharmaceutical composition comprising a 3,3-diphenylpropylamine according to any one of claims 1 to 6 and preferably a compatible pharmaceutical carrier.

8. Use of a 3,3-diphenylpropylamine according to any one of claims 1 to 7 for preparing an antimuscarinic drug.

5

10

15

20

25

30

35

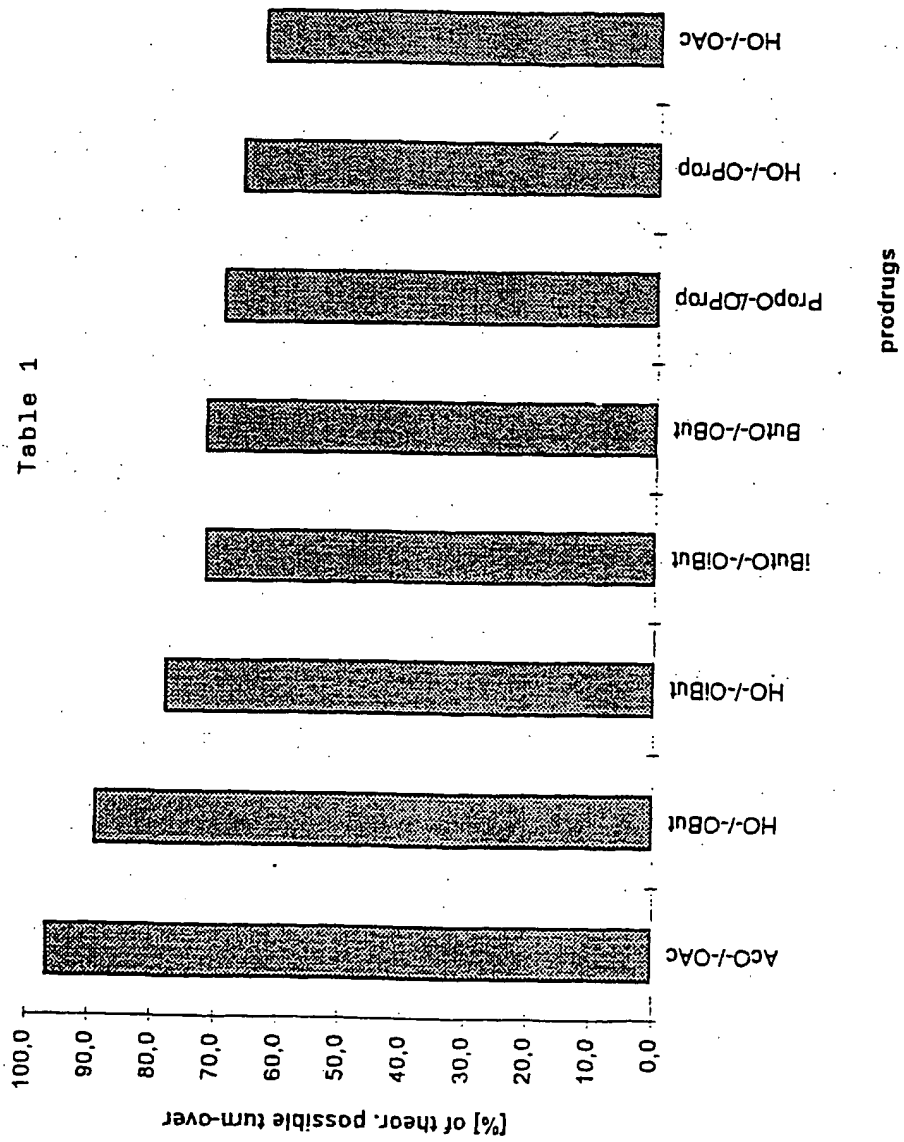
40

45

50

55

FORMATION OF THE ACTIVE METABOLITE FROM DIFFERENT PRODRUGS BY HUMAN LIVER S 9 (%) IN 1h





European Patent  
Office

EUROPEAN SEARCH REPORT

Application Number  
EP 98 10 8608

DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT			
Category	Citation of document with indication, where appropriate, of relevant passages	Relevant to claim	CLASSIFICATION OF THE APPLICATION (Int.Cl.6)
X, D	WO 94 11337 A (KABI PHARMACIA AB ; JOHANSSON ROLF ARNE (SE); MOSES PINCHAS (SE); N) 26 May 1994 * page 12, line 35 - page 13, line 15 *	1-4, 6-8	C07C1/00 C07C217/62 C07C217/48 C07C219/28 C07C219/22
A	WO 89 06644 A (KABIVITRUM AB) 27 July 1989 * abstract *	1-8	C07D207/06 C07D295/06 C07C271/08
A, D	LISBETH NILVEBRANT ET AL.: "Tolterodine - a new bladder-selective antimuscarinic agent" EUROPEAN JOURNAL OF PHARMACOLOGY, vol. 327, 1997, pages 195-207, XP002079629 * the whole document *	1, 7, 8	C07F7/18 C07C307/02 A61K31/135 A61K31/325 A61K31/40 A61K31/435
			TECHNICAL FIELDS SEARCHED (Int.Cl.6)
			C07C C07D C07F A61K
The present search report has been drawn up for all claims			
Place of search <b>BERLIN</b>		Date of completion of the search <b>5 October 1998</b>	Examiner <b>Rufet, J</b>
<p><b>CATEGORY OF CITED DOCUMENTS</b></p> <p>X: particularly relevant if taken alone                      Y: particularly relevant if combined with another document of the same category                      A: technological background                      O: non-written disclosure                      P: intermediate document</p> <p>T: theory or principle underlying the invention                      E: earlier patent document, but published on, or after the filing date                      D: document cited in the application                      L: document cited for other reasons                      &amp;: member of the same patent family, corresponding document</p>			

EPO FORM 1503 03.82 (P04C01)

ANNEX TO THE EUROPEAN SEARCH REPORT  
ON EUROPEAN PATENT APPLICATION NO.

EP 98 10 8608

This annex lists the patent family members relating to the patent documents cited in the above-mentioned European search report. The members are as contained in the European Patent Office EDP file on  
The European Patent Office is in no way liable for these particulars which are merely given for the purpose of information.

05-10-1998

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9411337 A	26-05-1994	AT 164828 T	15-04-1998
		AU 672458 B	03-10-1996
		AU 5438094 A	08-06-1994
		CA 2148827 A	26-05-1994
		DE 69317898 D	14-05-1998
		EP 0667852 A	23-08-1995
		ES 2117155 T	01-08-1998
		FI 952179 A	05-05-1995
		HU 72742 A	28-05-1996
		JP 8503208 T	09-04-1996
		NO 951775 A	05-05-1995
		US 5559269 A	24-09-1996
		US 5686464 A	11-11-1997
		WO 8906644 A	27-07-1989
AU 2932989 A	11-08-1989		
DK 172590 A	19-07-1990		
EP 0325571 A	26-07-1989		
EP 0354234 A	14-02-1990		
HK 64494 A	15-07-1994		
HU 212729 B	28-10-1996		
HU 9400053 A	30-01-1995		
JP 2664503 B	15-10-1997		
JP 3503163 T	18-07-1991		
NO 173496 C	22-12-1993		
US 5382600 A	17-01-1995		

EPO FORM P0459

For more details about this annex : see Official Journal of the European Patent Office, No. 12/82



new

PCT/EP 00 / 11309

10/130214

# BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND

RECD 08 FEB 2001

WIPO POST

#2

EP 00 / 77309

**PRIORITY DOCUMENT**  
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN  
COMPLIANCE WITH  
RULE 17.1(a) OR (b)



4

## Prioritätsbescheinigung über die Einreichung einer Patentanmeldung

**Aktenzeichen:** 199 55 190.1

**Anmeldetag:** 16. November 1999

**Anmelder/Inhaber:** Schwarz Pharma AG, Monheim/DE

**Bezeichnung:** Stabile Salze neuartiger Derivate von 3,3-Diphenylpropylaminen

**IPC:** C 07 C 219/26

Die angehefteten Stücke sind eine richtige und genaue Wiedergabe der ursprünglichen Unterlagen dieser Patentanmeldung.

München, den 28. September 2000  
Deutsches Patent- und Markenamt  
Der Präsident  
Im Auftrag

Jerofsky

A 9161  
02/00  
EDV-L

Beschreibung

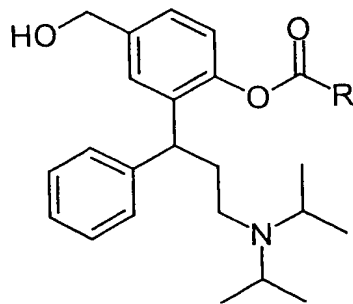
Die vorliegende Erfindung betrifft hochreine, kristalline, stabile Verbindungen neuartiger  
5 Derivate von 3,3-Diphenylpropylaminen in Form ihrer Salze, Verfahren zu deren Herstellung sowie hochreine, stabile Zwischenprodukte.

Aus dem Dokument PCT/EP99/03212 sind neuartige Derivate von 3,3-Diphenylpropyl-  
10 aminen bekannt.

Sie sind wertvolle Prodrugs für die Behandlung von Hamdrang-Inkontinenz und anderen  
spasmogenen Leiden, die den Nachteil bisher zur Verfügung stehender Wirkstoffe, nämlich zu geringe Absorption der Wirkstoffe durch biologische Membranen oder deren ungünstigen Metabolismus vermeiden.

Weiterhin zeichnen sich diese neuartigen Prodrugs durch verbesserte pharmakokinetische  
15 Eigenschaften im Vergleich zu Oxybutynin und Tolterodin aus.

Bevorzugte Verbindungen aus der Gruppe dieser neuartigen Derivate von 3,3-Diphenyl-  
20 propylaminen sind Ester aliphatischer oder aromatischer Carbonsäuren mit der nachfolgend genannten allgemeinen Formel A



Formel A

30

in der R die Bedeutung von C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkyl, C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>-cycloalkyl oder unsubstituiertem oder substituiertem Phenyl hat. Sie können in Form ihrer optischen Isomere, als Racematemischung und in Form ihrer individuellen Enantiomere vorliegen.

- 5 Verbindungen der Struktur der Formel A besitzen allerdings eine geringe Wasserlöslichkeit. Diese verringert ihre orale Bioverfügbarkeit.

Schließlich neigen Monoester der Struktur, wie sie in Formel A wiedergegeben sind, zu intermolekularer Umesterung.

10

Bei längerer Lagerung ist deshalb unter Gehaltsabnahme von Verbindungen der Struktur der allgemeinen Formel A eine Zunahme von Diester und freiem Diol feststellbar.

15

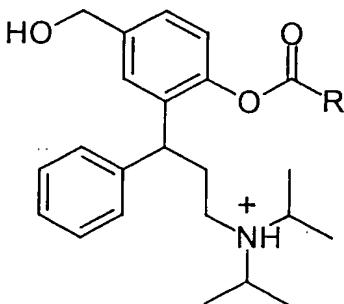
Zwar lassen sich grundsätzlich Salze der Verbindungen der allgemeinen Formel A erhalten, indem Lösungen der Verbindungen der Formel A (Basenteil) mit Lösungen von Säuren in jeweils geeigneten Lösungsmitteln vereinigt werden, jedoch erweisen sich die als Festkörper erhaltenen Salze als durchweg amorph und/oder hygroskopisch und sind auch aus den üblichen Lösungsmitteln nicht ohne weiteres kristallisierbar. Derartige Salze weisen eine zu geringe chemische Stabilität auf, um als wertvolle pharmazeutische

20

Wirkstoffe galenisch verarbeitet werden zu können.

Überraschenderweise wurde nun gefunden, daß sich die vorgenannten Nachteile vermeiden lassen, wenn Verbindungen der Struktur der allgemeinen Formel A, nachdem sie unter spezieller Reaktionsführung dargestellt wurden, mit einer physiologisch verträglichen anorganischen oder organischen Säure der allgemeinen Formel H-X, in der  $\bar{X}$  den jeweiligen Säurerest bedeutet, zu ihrem jeweiligen Salz der allgemeinen Formel I umgesetzt werden.

30



Formel I

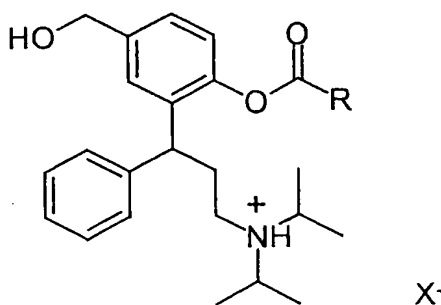
35

Es ist daher Aufgabe der vorliegenden Erfindung, hochreine, kristalline, stabile Verbindungen neuartiger Derivate von 3,3-Diphenylpropylaminen in Form ihrer Salze zur Verfügung zu stellen, die die erwähnten Nachteile vermeiden und sich besonders gut zum Einsatz in pharmazeutisch-technischen Formulierungen eignen und zu solchen verarbeiten lassen.

Eine weitere Aufgabe der vorliegenden Erfindung ist es, ein Verfahren zur Herstellung derartiger hochreiner, kristalliner, stabiler Verbindungen in Form ihrer Salze sowie hochreine, kristalline, stabile Zwischenprodukte zur Verfügung zu stellen.

Schließlich ist es Aufgabe der Erfindung, ein Verfahren zur Herstellung der vorgenannten Verbindungen zur Verfügung zu stellen, mit dem die Verfahrensprodukte und die jeweiligen Zwischenprodukte chemo- und regioselektiv in hoher Ausbeute erhalten werden.

Diese Aufgabe wurde dadurch gelöst, daß hochreine, kristalline, stabile Verbindungen der 3,3-Diphenylpropylamine in Form ihrer Salze der allgemeinen Formel I zur Verfügung gestellt werden,



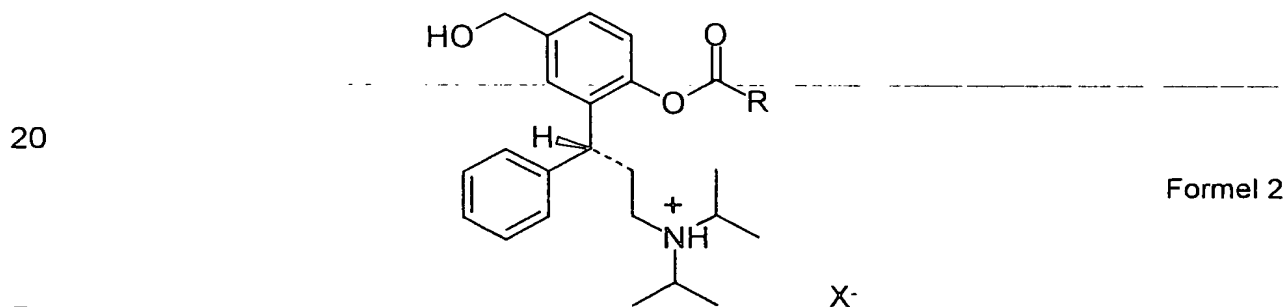
Formel I

worin R für C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkyl, C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>-cycloalkyl, substituiertes oder unsubstituiertes Phenyl steht und X<sup>-</sup> der Säurerest einer physiologisch verträglichen anorganischen oder organischen Säure ist.

Nach einer Ausführung der Erfindung können die Salze der allgemeinen Formel I den jeweiligen Säurerest  $X^-$  der nachfolgend genannten Säuren enthalten:

5 Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Phosphorsäure, Schwefelsäure, Salpetersäure, Essigsäure, Propionsäure, Palmitinsäure, Stearinsäure, Maleinsäure, Fumarsäure, Oxalsäure, Bernsteinsäure, DL-Äpfelsäure, L-(-)-Äpfelsäure, D-(+)-Äpfelsäure, DL-Weinsäure, L-(+)-Weinsäure, D-(-)-Weinsäure, Citronensäure, L-Asparaginsäure, L-(+)-Ascorbinsäure, D-(+)-Glucuronsäure, 2-Oxopropionsäure (Brenztraubensäure), Furan-2-carbonsäure (Brenzschleimsäure), Benzoessäure, 4-Hydroxybenzoessäure, Salicylsäure, 10 Vanillinsäure, 4-Hydroxycimtsäure, Gallussäure, Hippursäure (N-Benzoyl-glycin), Acetursäure (N-Acetylglycin), Phloretinsäure (3-(4-Hydroxyphenyl)-propionsäure), Phthalsäure, Methansulphonsäure oder Orotsäure.

15 Nach einer weiteren Ausführungsform der Erfindung werden R-konfigurierte Verbindungen der allgemeinen Formel 2 zur Verfügung gestellt,



30 worin R für  $C_1$ - $C_6$ -alkyl,  $C_3$ - $C_{10}$ -cycloalkyl, substituiertes oder unsubstituiertes Phenyl steht und  $X^-$  der Säurerest einer physiologisch verträglichen anorganischen oder organischen Säure ist.

Nach einer vorteilhaften Ausführungsform der Erfindung können die Verbindungen in Form ihrer Salze der allgemeinen Formel 2 den jeweiligen Säurerest  $X^-$  der nachfolgend genannten Säuren enthalten:

35

Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Phosphorsäure, Schwefelsäure, Salpetersäure, Essigsäure, Propionsäure, Palmitinsäure, Stearinsäure, Maleinsäure, Fumarsäure, Oxalsäure, Bernsteinsäure, DL-Äpfelsäure, L-(-)-Äpfelsäure, D-(+)-Äpfelsäure, DL-Weinsäure, L-(+)-Weinsäure, D-(-)-Weinsäure, Citronensäure, L-Asparaginsäure, L-(+)-Ascorbinsäure, D-(+)-Glucuronsäure, 2-Oxopropionsäure (Brenztraubensäure), Furan-2-carbonsäure (Brenzschleimsäure), Benzoesäure, 4-Hydroxybenzoesäure, Salicylsäure, Vanillinsäure, 4-Hydroxyzimtsäure, Gallussäure, Hippursäure (N-Benzoyl-glycin), Acetursäure (N-Acetyl-glycin), Phloretinsäure (3-(4-Hydroxyphenyl)-propionsäure), Phthalsäure, Methansulphonsäure oder der Orotsäure ist.

10

Bevorzugte Verbindungen der vorliegenden Erfindung sind die Salze

- *R-(+)-2-(3-Diisopropylamino-1-phenylpropyl)-4-hydroxymethylphenylisobuttersäure*reester Hydrogenfumarat

15

und

- *R-(+)-2-(3-Diisopropylamino-1-phenylpropyl)-4-hydroxymethylphenylisobuttersäure*reester Hydrochlorid Hydrat.

20

In den Verbindungen der vorliegenden Erfindung bedeutet der Ausdruck „alkyl“ vorzugsweise eine geradkettige oder verzweigt-kettige Kohlenwasserstoffgruppe mit 1 bis 6 C-Atomen. Besonders bevorzugt sind Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl, Pentyl und Hexyl. Der Ausdruck „Cycloalkyl“ bezeichnet zyklische Kohlenwasserstoffgruppen, die 3 bis 10 Kohlenstoffatome aufweisen, die auch geeignete Substituenten anstelle der Wasserstoffatome enthalten können.

Der Ausdruck „Phenyl“ bezeichnet eine -C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>-Gruppe, die substituiert oder unsubstituiert sein kann. Geeignete Substituenten können Alkyl, Alkoxy, Halogen, Nitro und Amin sein.

30

Der Ausdruck „Alkoxy“ hat, bezogen auf den Alkylteil, die gleiche Bedeutung, wie sie bereits oben für „alkyl“ angegeben wurde. Geeignete Halogene sind Fluor-, Chlor-, Brom- und Iodatome.

35

Die vorliegende Erfindung umfaßt auch Verfahren zur Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel I sowie wertvoller Zwischenprodukte.

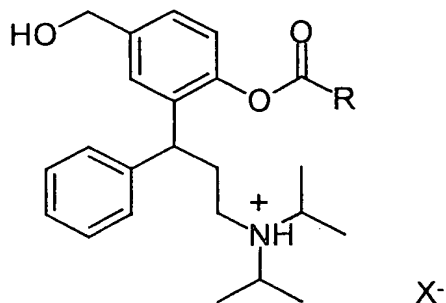
Das Verfahren zeichnet sich durch Chemo- und Regioselektivität sowie hohe Ausbeute aus.

5 Verbindungen der allgemeinen Formel I

10



15



Formel I

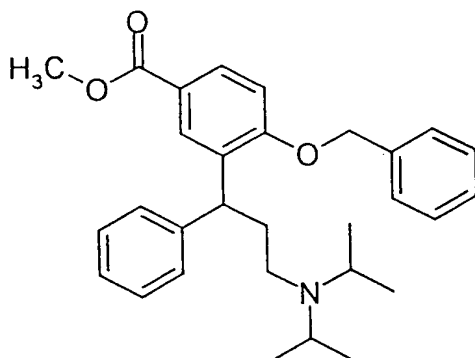
worin R für C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkyl, C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>-cycloalkyl, substituiertes oder unsubstituiertes Phenyl steht und X<sup>-</sup> der Säurerest einer physiologisch verträglichen anorganischen oder organischen Säure steht, werden hergestellt, indem

20

a) eine Verbindung der Formel III



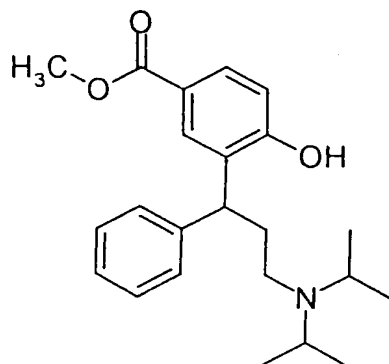
30



Formel III

mit einem Hydrierungsmittel zur Bildung einer Verbindung der Formel V

5



Formel V

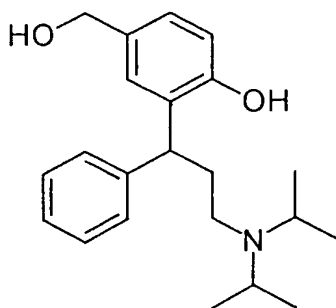
10

15

gespalten wird, worauf

- b) die so erhaltene Verbindung der Formel V mit einem Reduktionsmittel umgesetzt wird, um eine Verbindung der Formel VI

20



Formel VI

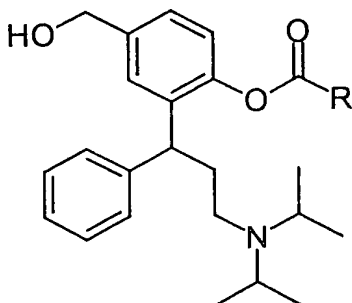
30

zu ergeben, die



- c) mit einem Acylierungsmittel umgesetzt wird, um eine Verbindung der Formel A

5



Formel A

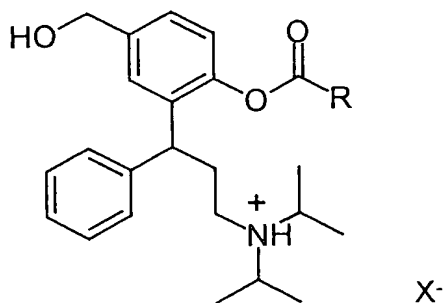
10

zu erhalten, worin R die oben genannte Bedeutung hat, die

15

- d) mit einer physiologisch verträglichen anorganischen oder organischen Säure unter Bildung einer Verbindung der Formel I

20



Formel I

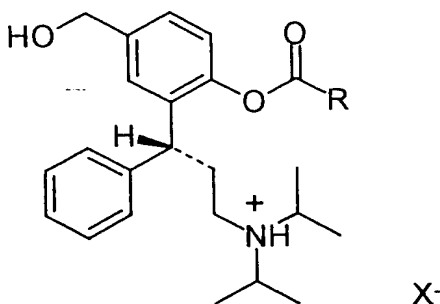
30

umgesetzt wird, worin R für C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkyl, C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> cycloalkyl, unsubstituiertes oder substituiertes Phenyl steht und X<sup>-</sup> für den Säurerest einer physiologisch verträglichen anorganischen oder organischen Säure steht.

Verfahrensgemäß werden zur Herstellung der Verbindungen der allgemeinen Formel I die Säuren Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Phosphorsäure, Schwefelsäure, Salpetersäure, Essigsäure, Propionsäure, Palmitinsäure, Stearinsäure, Maleinsäure, 5 Fumarsäure, Oxalsäure, Bernsteinsäure, DL-Äpfelsäure, L-(-)-Äpfelsäure, D-(+)-Äpfelsäure, DL-Weinsäure, L-(+)-Weinsäure, D-(-)-Weinsäure, Citronensäure, L-Asparaginsäure, L-(+)-Ascorbinsäure, D-(+)-Glucuronsäure, 2-Oxopropionsäure (Brenztraubensäure), Furan-2-carbonsäure (Brenzschleimsäure), Benzoesäure, 4-Hydroxybenzoesäure, Salicylsäure, Vanillinsäure, 4-Hydroxyzimtsäure, Gallussäure, 10 Hippursäure (N-Benzoyl-glycin), Acetursäure (N-Acetyl-glycin), Phloretinsäure (3-(4-Hydroxyphenyl)-propionsäure), Phthalsäure, Methansulphonsäure oder Orotsäure verwendet.

Nach einer vorteilhaften Weiterbildung der Erfindung wird ein Verfahren zur Herstellung 15 von *R*-konfigurierten Verbindungen der allgemeinen Formel 2 beschrieben,

20

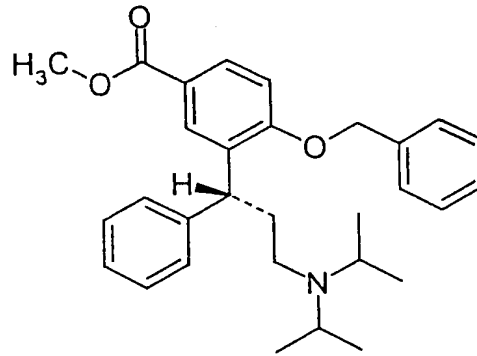


Formel 2

worin R für C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkyl, C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> cycloalkyl, substituiertes oder unsubstituiertes Phenyl steht und X<sup>-</sup> für den Säurerest einer physiologisch verträglichen anorganischen oder organischen Säure steht, indem

a) eine Verbindung der Formel 3

5



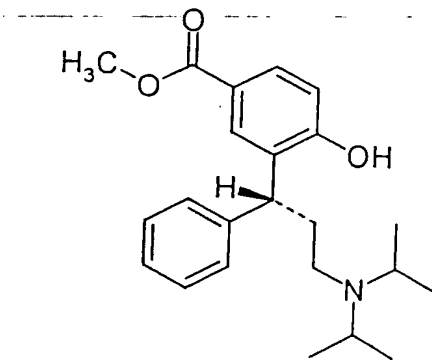
Formel 3

10

15

mit einem Hydrierungsmittel zur Bildung einer Verbindung der Formel 5

20



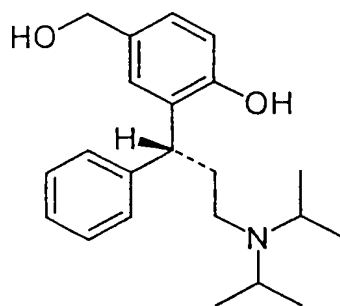
Formel 5

30

gespalten wird, worauf

b) die so erhaltene Verbindung der Formel 5 mit einem Reduktionsmittel umgesetzt wird, um eine Verbindung der Formel 6

5



Formel 6

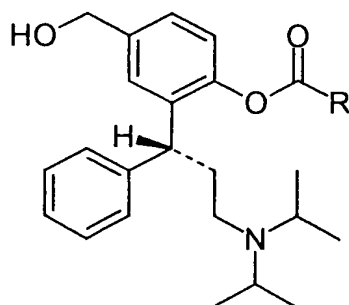
10

zu ergeben, die

15

d) mit einem Acylierungsmittel umgesetzt wird, um eine Verbindung der Formel 1

20



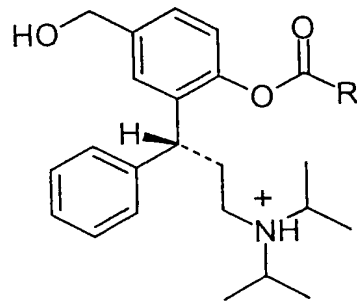
Formel 1

30

zu erhalten, worin R die oben genannte Bedeutung hat, die

- d) mit einer physiologisch verträglichen anorganischen oder organischen Säure unter Bildung einer Verbindung der Formel 2

5



Formel 2

10

X<sup>-</sup>

15

umgesetzt wird, worin R für C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkyl, C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>-cycloalkyl, unsubstituiertes oder substituiertes Phenyl steht und X<sup>-</sup> für den Säurerest einer physiologisch verträglichen anorganischen oder organischen Säure steht.

20

Vorteilhafterweise werden zum Erhalt von Verbindungen der allgemeinen Formel 2 verfahrensgemäß die Säuren Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Phosphorsäure, Schwefelsäure, Salpetersäure, Essigsäure, Propionsäure, Palmitinsäure, Stearinsäure, Maleinsäure, Fumarsäure, Oxalsäure, Bernsteinsäure, DL-Äpfelsäure, L-(-)-Äpfelsäure, D-(+)-Äpfelsäure, DL-Weinsäure, L-(+)-Weinsäure, D-(-)-Weinsäure, Citronensäure, L-Asparaginsäure, L-(+)-Ascorbinsäure, D-(+)-Glucuronsäure, 2-Oxopropionsäure (Brenztraubensäure), Furan-2-carbonsäure (Brenzschleimsäure), Benzoesäure, 4-Hydroxybenzoesäure, Salicylsäure, Vanillinsäure, 4-Hydroxymzimtsäure, Gallussäure, Hippursäure (N-Benzoyl-glycin), Acetursäure (N-Acetylglycin), Phloretinsäure (3-(4-Hydroxyphenyl)-propionsäure), Phthalsäure, Methansulphonsäure oder Orotsäure verwendet.

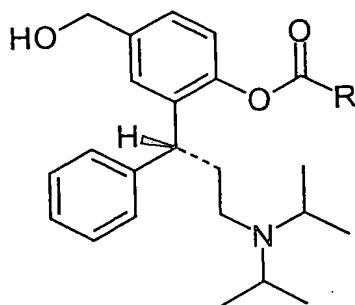
30

Besonders vorteilhaft wird, ausgehend von dem kristallinen *R*-(-)-4-Benzyloxy-3-(3-diisopropylamino-1-phenyl-propyl)benzoesäuremethylester, das hochreine, kristalline Zwischenprodukt *R*-(-)-3-(3-Diisopropylamino-phenyl-propyl)-4-hydroxy-benzoesäuremethylester dargestellt, das zu *R*-(+)-2-(3-Diisopropylamino-1-phenylpropyl)-4-hydroxy-methylphenol reduziert wird, schließlich geeignet acyliert wird und anschließend mit einer

35

physiologisch verträglichen anorganischen oder organischen Säure unter spontaner Kristallisation zum jeweiligen hochreinen, kristallinen, stabilen Salz umgesetzt wird.

5 Je nach verwendetem Säurechlorid werden Verbindungen der allgemeinen Formel 1 erhalten,



Formel 1

10

15

in der R die Bedeutung von C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkyl, insbesondere Isopropyl, C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>-cycloalkyl oder unsubstituiertem oder substituiertem Phenyl hat.

20 Zum Erhalt der erfindungsgemäßen Verbindungen in Form ihrer Salze ist die spezielle Reaktionsführung über besondere Zwischenstufen und individualisierbare Zwischenprodukte entscheidend.

Dies wird anhand des Reaktionsschemas 1 erläutert, in dem Umsetzungen mit R-konfigurierten Verbindungen, ohne darauf beschränkt zu sein, beschrieben werden.

Darin bedeuten:

- 30 **3 = R-(-)-4-Benzoyloxy-3-(3-diisopropylamino-1-phenyl-propyl)-benzoesäure-methylester**
- 4 = R-(+)-[4-Benzoyloxy-3-(3-diisopropylamino-1-phenylpropyl)-phenyl]-methanol**
- 5 = R-(-)-3-(3-Diisopropylamino-phenyl-propyl)-4-hydroxy-benzoesäuremethylester**
- 6 = R-(+)-2-(3-Diisopropylamino-1-phenylpropyl)-4-hydroxymethylphenol**
- 35 **1 = R-(+)-2-(3-Diisopropylamino-1-phenylpropyl)-4-hydroxymethylphenyl-isobuttersäureester**

**2a = *R*-(+)-2-(3-Diisopropylamino-1-phenylpropyl)-4-hydroxymethylphenyl-isobuttersäureester Hydrogenfumarat**

**2b = *R*-(+)-2-(3-Diisopropylamino-1-phenylpropyl)-4-hydroxymethylphenyl-isobuttersäureester Hydrochlorid Hydrat**

5

Entsprechend der in den Ausführungsbeispielen erläuterten Reaktionsführung wird die Vorstufe 3 (*R*-(-)-4-Benzoyloxy-3-(3-diisopropylamino-1-phenyl-propyl)-benzoesäure-methylester) kristallin und rein dargestellt.

10 Vorstufe 3 wird nach üblichen Methoden – z.B.  $\text{BBr}_3$ ,  $\text{AlCl}_3$  - vorzugsweise jedoch mittels Wasserstoffgas über Raney-Nickel in Methanol als Lösungsmittel bei Raumtemperatur (RT) zu 5 (*R*-(-)-3-(3-Diisopropylamino-phenyl-propyl)-4-hydroxy-benzoesäuremethyl-ester) gespalten. Dieses fällt in hochreiner, kristalliner Form (Schmp. 143.7 °C) an.

15 Schließlich wird 5 mit einem geeigneten Reduktionsmittel – z.B.  $\text{NaBH}_4/\text{EtOH}$  – vorzugsweise  $\text{LiAlH}_4$  in einem inerten Lösungsmittel bei niedrigen Temperaturen (-78°C bis + 10°C) reduziert und die Verbindung 6 (*R*-(+)-2-(3-Diisopropylamino-1-phenylpropyl)-4-hydroxymethylphenol) erhalten. Die Verbindung 6 wird hochrein erhalten und kann aus einem geeigneten Lösungsmittel, wie beispielsweise Ethylacetat, kristallisiert werden. Das  
20 farblose feinkristalline Material besitzt einen Schmelzpunkt von 102.3°C. Dies ist insofern überraschend, als die Verbindung 6 im Stand der Technik als amorpher Festkörper beschrieben wird.

25 Verbindung 6 wird nun in sehr guter Ausbeute und Regio- und Chemoselektivität, zu einem phenolischen Ester acyliert. Diese Reaktion wird bei RT oder niedrigen Temperaturen mit einem Äquivalent Säurechlorid in Gegenwart einer Base in geeigneten Lösungsmitteln ausgeführt. Geeignete Lösungsmittel sind Ethylacetat, Dichlormethan, Tetrahydrofuran, Acetonitril oder Toluol.

30 Bevorzugt wird die Reaktion mit Isobutyrylchlorid als Säurechlorid und Triethylamin als Base bei den oben angegebenen Temperaturen durchgeführt. Das dann erhaltene 1 (*R*-(+)-2-(3-Diisopropylamino-1-phenylpropyl)-4-hydroxymethylphenylisobuttersäureester) fällt in so hoher Reinheit an, daß mit Lösungen der Fumarsäure in geeigneten Lösungsmitteln spontane Kristallisation unter Bildung des Hydrogenfumarat-Salzes 2a einsetzt.

35

Dieses Salz zeigt einen scharfen Schmelzpunkt von 103°C, ist bei RT stabil, nicht hygroskopisch und schließt kein Kristalllösemittel ein. Es läßt sich beliebig oft umkristallisieren.

- 5 Wird anstatt Fumarsäure wasserfreie Salzsäure – z.B. als etherische Lösung – verwendet, tritt ebenfalls Salzbildung unter Erhalt des kristallinen Produktes 2b (*R*-(+)-2-(3-Diisopropylamino-1-phenylpropyl)-4-hydroxymethylphenylisobuttersäureester Hydrochlorid Hydrat ein.
- 10 Nach erneuter Umkristallisation weist das Produkt 2b einen Schmelzbereich von 97 – 106°C auf.

- Schließlich kann das Produkt 2b ganz besonders vorteilhaft durch die folgende Variante der inversen Reaktionsführung, ausgehend von der Verbindung 6 des Reaktionsschemas
- 15 1 direkt erhalten werden. Das Produkt 2b ist damit ohne Zusatz einer externen säurefangenden Base erhältlich, wie nachfolgend erläutert wird.

- Lösungen von 6 (*R*-(+)-2-(3-Diisopropylamino-1-phenylpropyl)-4-hydroxymethylphenol) werden in Lösungen von Isobuttersäurechlorid getropft, so daß unter geeigneten
- 20 Polaritätsbedingungen rasch das wasserfreie Produkt 2b auskristallisiert. 2b ist sehr hygroskopisch.

Wird die vorgenannte Reaktion in feuchten Lösungsmitteln durchgeführt, die mindestens ein Moläquivalent Wasser enthalten, wird direkt ein stabiles und kristallines, hydrathaltiges Produkt 2b erhalten, das die oben genannten Schmelzeigenschaften aufweist.

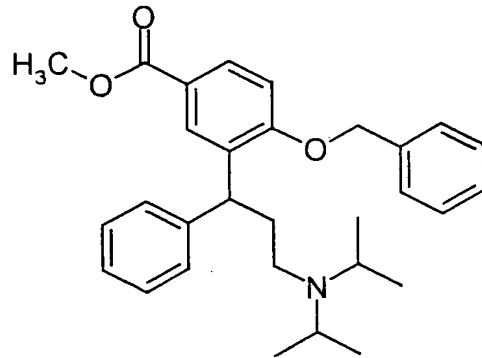
Die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formeln I und 2 eignen sich als Schüttgut.

- 30 Besonders vorteilhaft sind die hochrein erhältlichen Verbindungen der allgemeinen Formeln III, V, VI, 3, 5 und 6.



Verbindung der Formel III

5

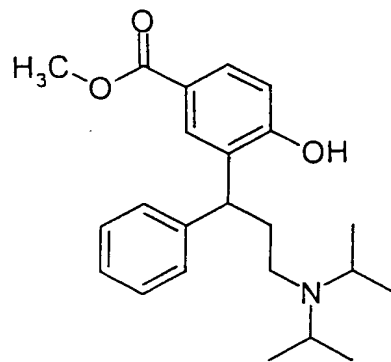


Formel III

10

15 Verbindung der Formel V

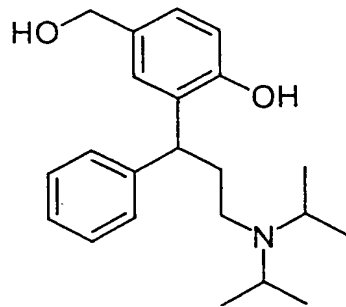
20



Formel V

Verbindung der Formel VI

5

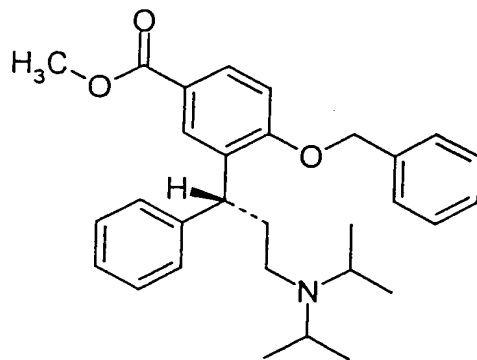


Formel VI

10

Verbindung der Formel 3

15

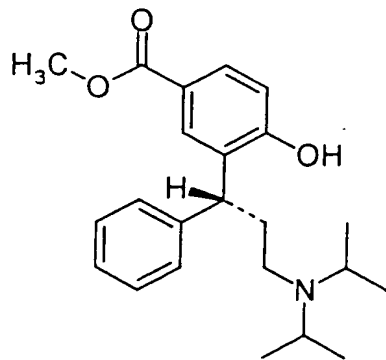


Formel 3

20

Verbindung der Formel 5

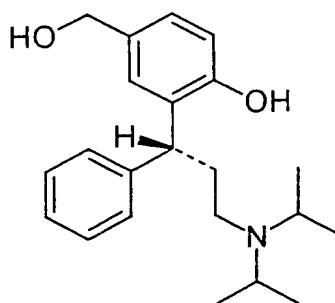
30



Formel 5

Verbindung der Formel 6

5



Formel 6

10

15 Die vorgenannten Verbindungen III, V, VI, 3, 5, und 6 eignen sich besonders zur Verwendung als jeweils hochreines, kristallines, stabiles Zwischenprodukt bei der Herstellung von pharmazeutisch nützlichen Verbindungen.

20 Besonders vorteilhaft eignen sich diese Verbindungen zur Verwendung als Zwischenprodukt bei der Herstellung von *R*-(+)-2-(3-Diisopropylamino-1-phenylpropyl)-4-hydroxymethylphenylisobuttersäureester Hydrogenfumarat und *R*-(+)-2-(3-Diisopropylamino-1-phenylpropyl)-4-hydroxymethylphenylisobuttersäureester Hydrochlorid Hydrat.

Schließlich kann das Verfahren besonders vorteilhaft ausgeführt werden, indem eine Verbindung der allgemeinen Formel 6 (siehe Reaktionsschema 1) mit einem Äquivalent Isobutyrylchlorid in Gegenwart von Triethylamin unter Verwendung eines der jeweiligen Lösungsmittel Ethylacetat, Dichlormethan, Tetrahydrofuran, Acetonitril oder Toluol regio- und chemoselektiv zu *R*-(+)-2-(3-Diisopropylamino-1-phenylpropyl)-4-hydroxymethylphenylisobuttersäureester umgesetzt wird.

30

Verfahrensgemäß eignet sich besonders vorteilhaft *R*-(+)-2-(3-Diisopropylamino-1-phenylpropyl)-4-hydroxymethylphenylisobuttersäureester zur Umsetzung mit Fumarsäure oder Salzsäure unter Bildung des jeweiligen Salzes.

35

Die nachfolgenden Ausführungsbeispiele erläutern die Erfindung.

### Experimentelles

#### 5 I. Allgemeines

Alle Verbindungen wurden vollständig durch  $^1\text{H}$  und  $^{13}\text{C}$  NMR-Spektroskopie charakterisiert (Bruker DPX 200). Die angeführten chemischen Verschiebungen in den  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektren (50 MHz, ppm Werte aufgeführt) beziehen sich auf die Lösungsmittelresonanzen von  $\text{CDCl}_3$  (77.10 ppm).  $^1\text{H}$  NMR Daten ( $\text{CDCl}_3$ ; 200 MHz, ppm) beziehen sich auf  
10 internes Tetramethylsilan).

Dünnschichtchromatographie (DC,  $R_f$  angegeben) wurde durchgeführt auf 5x10 cm E. Merck Kieselgelfolien (60F254), die Flecken wurden visualisiert durch Fluoreszenzlösung oder Ansprühen mit alkalischer Kaliumpermanganatlösung.  
15

Laufmittelsysteme waren: (1), n-Hexan / Aceton / Triethylamin (70/20/10, v/v-%); (2), Toluol / Aceton / Methanol / Essigsäure (70/5/20/5, v/v-%).

20 Die optischen Drehungen wurden bei einer Wellenlänge von 589.3 nm (Natrium D-Linie) vermessen, bei Raumtemperatur unter Verwendung des Lösungsmittels Ethanol (Gerät: Perkin Elmer Polarimeter Type 241),

Schmelzpunkte (Schmp., in  $^{\circ}\text{C}$ ) sind unkorrigiert und wurden am Gerät Mettler FP 1 bestimmt, bzw. Differentialthermoanalyse (DSC) am Perkin Elmer Modell DSC7, Auswertungssoftware „Pyris“.

UV/VIS-Messungen wurden am Spektrophotometer Modell Lambda 7 (Perkin-Elmer) bei einer Schichtdicke von 1 cm durchgeführt. Angegeben ist die spezifische Absorption einer 1-%igen Lösung ( $A^{1\%}_{1\text{cm}}$ ).

30

IR-Spektren wurden an einem Perkin-Elmer FTIR Spektrometer Serie 1610 aufgezeichnet (Auflösung  $4\text{ cm}^{-1}$ ).

Gaschromatographie-Massenspektrometrie (GC-MS, m/z-Werte und relative Intensität bezogen auf das Basision (%)) wurde mit einem Finnigan TSQ 700 Triple Mass Spectrometer im positiv (P-CI) oder negativ (N-CI) chemische Ionisationsmeßbetrieb mit Methan  
5 oder Ammoniak als Reaktantgas bzw. über Elektronenstoßionisation aufgenommen. Hydroxyverbindungen wurden als Trimethylsilylether-Derivate vermessen.

Gekoppelte Flüssigkeitschromatographie-Massenspektrometrie (LC-MS): Waters Integrety System, Thermabeam Mass Detector (EI, 70 eV), m/z-Werte und relative Inten-  
10 sität (%) werden über einen Massenbereich von 50-500 a.m.u. angegeben.

## II. Ausführungsbeispiele

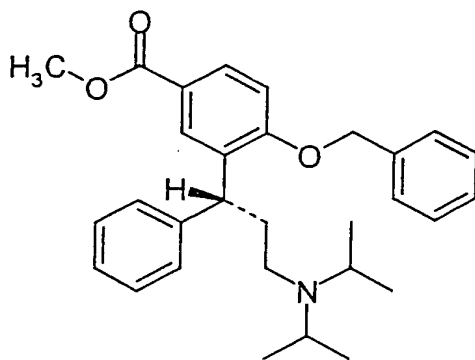
Die in Klammern gesetzten arabischen Zahlen (3), (4), (5), (6) beziehen sich auf die identischen Bezeichnungen im Reaktionsschema 1.

15

1. Darstellung von

*R*-(-)-4-Benzoyloxy-3-(3-diisopropylamino-1-phenyl-propyl)-benzoesäuremethylester (3)

20



30

Eine Lösung von *R*-(-)-4-Benzoyloxy-3-(3-diisopropylamino-1-phenyl-propyl)-benzoesäure  
Hydrochlorid (2.30 kg, 4.77 Mol) in 26.4 Liter Methanol und 0.25 Liter konzentrierter  
Schwefelsäure wird 16 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Anschließend wird ein Drittel des  
Lösungsmittels abdestilliert, abgekühlt und unter Rühren mit 5 kg Eis und 2.5 Liter  
25%-iger wässriger Kaliumcarbonatlösung versetzt. Der Ansatz wird erst mit 15 Liter,  
dann nochmals mit 5 Liter Dichlormethan extrahiert. Die organischen Phasen werden  
35 vereinigt und am Rotationsverdampfer zur Trockene eingengt. Man erhält 1.99 kg

(90.7 % der Theorie) hellgelbes Öl in ca. 90 % Reinheit (DC, NMR).

DC (1): 0.58

<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 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,

5 167.09.

#### Umkristallisation

69.0 g öliges Rohprodukt werden in 150 ml siedendem Methanol gelöst. Nach dem Zusatz

10 von 15 ml destilliertem Wasser wird bei 0°C belassen, wobei sich farblose Kristalle ab-

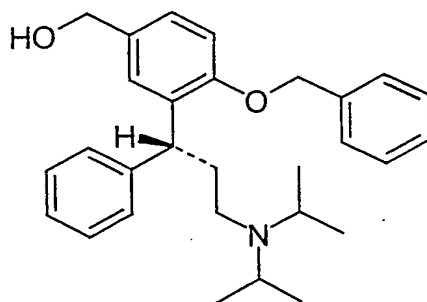
5 167.09.  
scheidern. Diese werden abfiltriert, mit wenig kaltem Methanol gewaschen und im Vakuum

getrocknet. Ausbeute: 41.8 g (60.6 % der Theorie) farblose Kristalle, Schmp. 89.8 °C;

$[\alpha]_D^{20} = -30.7$  (c = 1.0, Ethanol).

15 2. Darstellung von

*R*-(+)-[4-Benzyloxy-3-(3-diisopropylamino-1-phenyl-propyl)-phenyl]-methanol (4)



Rohprodukt (3) (28 g) wird in 230 ml absolutem Diethylether gelöst und unter Rühren in eine Suspension von 1.8 g Lithiumaluminiumhydrid in Diethylether (140 ml) getropft. Nach 18 Stunden Rühren bei Raumtemperatur werden tropfenweise 4.7 ml Wasser zugesetzt.

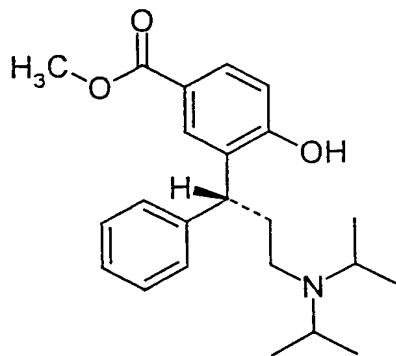
30 Die organische Phase wird abgetrennt, mit wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer zur Trockene eingeeengt. Man erhält 26 g (98.9 % der Theorie) *R*-(+)-[4-Benzyloxy-3-(3-diisopropylamino-1-phenyl-propyl)-phenyl]-methanol (4) als farbloses Öl.

DC (2): 0.32;  $[\alpha]_D^{20} = +6.3$  (c = 1.0, Ethanol).

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

5 3. Darstellung von

*R*-(-)-3-(3-Diisopropylamino-phenyl-propyl)-4-hydroxy-benzoessäuremethylester (5)



Zu einer gerührten Suspension von 5 g Raney-Nickel (mit Wasser, dann mit Methanol gewaschen) in 200 ml Methanol werden 10 g (21.8 mmol) *R*-(-)-4-Benzyloxy-3-(3-diisopropylamino-1-phenyl-propyl)-benzoessäuremethylester (3) zugesetzt. Nach kurzem Erwärmen, um alles (3) vollständig zu lösen, wird die Apparatur unter eine Atmosphäre von Wasserstoffgas gesetzt. Nach drei Stunden Rühren bei Normaldruck und Raumtemperatur zeigt die Dünnschichtchromatographie vollständige Umsetzung. Der Ansatz wird mit Stickstoffgas gespült und nach Zusatz von etwas Aktivkohle filtriert. Nach dem Einengen der methanolischen Lösung am Rotationsverdampfer verbleiben 6.0 g (75 % der Theorie) *R*-(-)-3-(3-Diisopropylamino-phenyl-propyl)-4-hydroxy-benzoessäuremethylester (5) in Form farbloser Kristalle in einer Reinheit von 99.6 % (HPLC).

20

Schmp. 143.7 °C; DSC 144.7°C

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -26.6$  ( $c = 0.93$ , Ethanol).

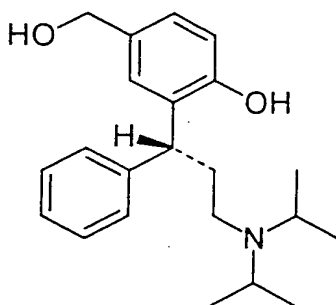
$^{13}\text{C}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ ): 18.74, 19.21, 19.62, 33.12, 39.68, 42.36, 48.64, 51.42, 117.99, 120.32, 126.23, 127.81, 128.85, 129.39, 130.26, 132.21, 144.06, 162.43, 167.35.

30

4. Darstellung von

*R*-(+)-2-(3-Diisopropylamino-1-phenylpropyl)-4-hydroxymethylphenol (6)

5



10

a) Ausgehend von der Zwischenstufe (4), *R*-(+)-[4-Benzyloxy-3-(3-diisopropylamino-1-phenyl-propyl)-phenyl]-methanol

15

*R*-(+)-[4-Benzyloxy-3-(3-diisopropylamino-1-phenyl-propyl)-phenyl]-methanol (19.7 g, 45.7 mmol) werden in 220 ml Methanol gelöst und mit Raney-Nickel (5 g) versetzt. Die Apparatur wird mit Wasserstoffgas gespült und der Ansatz zwei Tage bei Raumtemperatur gerührt. Nach dem Zusatz von weiteren 5 g Raney-Nickel wird zwei weitere Tage bei Raumtemperatur unter Wasserstoffgasatmosphäre gerührt, vom Katalysator abfiltriert und das Filtrat am Rotationsverdampfer zur Trockene eingengt. Der ölige, blaßgelbe Rückstand wird in 100 ml Diethylether gelöst, zweimal mit je 100 ml Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und zur Trockene eingengt. Man erhält 14.1 g (90.4 % der Theorie) *R*-(+)-2-(3-Diisopropylamino-1-phenylpropyl)-4-hydroxymethylphenol in Form eines cremefarbenen, amorphen Festkörpers. Umkristallisation siehe unten c).

20

b) Ausgehend von der Zwischenstufe (5); *R*-(-)-3-(3-Diisopropylamino-phenyl-propyl)-4-hydroxy-benzoessäuremethylester

30

Eine Lösung von 370 mg (1.0 mmol) *R*-(-)-3-(3-Diisopropylamino-phenyl-propyl)-4-hydroxy-benzoessäuremethylester in 20 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran wird langsam und bei Raumtemperatur zu einer gerührten Mischung von trockenem Tetrahydrofuran (10 ml) und einer 1M Lösung von Lithiumaluminiumhydrid in Tetrahydrofuran (3 ml) (unter Stickstoffschutzgasatmosphäre) getropft. Überschüssiges Hydrid wird durch tropfenweisen Zusatz einer gesättigten Natriumcarbonatlösung zersetzt. Nach dem Abtrennen der organischen Phase wird diese am Rotationsverdampfer eingengt und anschließend

35



im Hochvakuum getrocknet. Es werden 274 mg (74 % der Theorie) blaßgelbes Öl erhalten, das sich langsam zu einer amorphen Masse verfestigt.

c) Umkristallisation:

5

Rohprodukt 6 (1.0 g) wird in Ethylacetat gelöst und am Rotationsverdampfer erneut eingengt. Das so von Fremdlösemitteln (Diethylether bzw. Tetrahydrofuran, s.o.) befreite Diol wird unter leichtem Erwärmen mit 1.5 ml Ethylacetat versetzt. Man rührt, bis eine klare Lösung entstanden ist, läßt auf Raumtemperatur abkühlen und setzt einige Impfkristalle zu. Letztere werden gewonnen, indem rohes 6 über HPLC gereinigt wird, die Hauptfraktion aufgefangen wird, eingengt und der Rückstand mehrere Stunden im Hochvakuum getrocknet wird. Nachdem deutliche Kristallisation eingetreten ist, beläßt man bei - 10 °C. Die Kristalle werden noch in der Kälte abgesaugt und im Vakuum getrocknet. Man erhält farblose Kristalle in 84 % Ausbeute.

15

Schmp. 102.3 °C

DC (1): 0.57

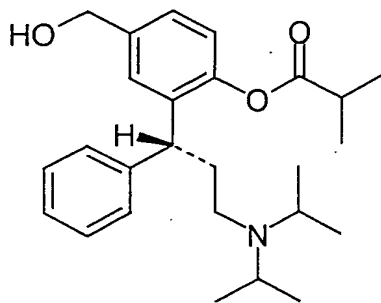
20  $[\alpha]_D^{20} = + 21.3$  (c = 1.0, Ethanol).

$^{13}\text{C}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ ): 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. Darstellung von

*R*-(+)-2-(3-Diisopropylamino-1-phenylpropyl)-4-hydroxymethylphenylisobuttersäure-ester (1)

30



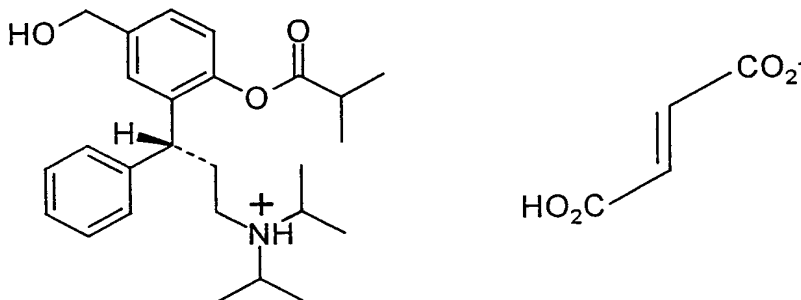
35

Eine Lösung von *R*-(+)-2-(3-Diisopropylamino-1-phenylpropyl)-4-hydroxymethylphenol (6) (65.0 g, 190.3 mmol) und Triethylamin (20.4 g, 201.7 mmol) in 750 ml Dichlormethan wird unter Rühren und Kühlung (-5 °C) mit einer Lösung von Isobuttersäurechlorid (23.4 g, 201.7 mmol) in 250 ml Dichlormethan versetzt. Nach der Zugabe wird noch 15 Min. bei 0 °C, dann 30 Min. bei Raumtemperatur gerührt und nacheinander mit Wasser (250 ml) und 5%-iger wässriger Natriumhydrogencarbonat-Lösung gewaschen. Die organische Phase wird abgetrennt und am Rotationsverdampfer zur Trockene eingeengt. Der Ester *R*-(+)-2-(3-Diisopropylamino-1-phenylpropyl)-4-hydroxymethylphenylisobuttersäureester wird als farbloses, viskoses Öl erhalten; Ausbeute: 77.1 g (98.4 % der Theorie).

DC (1): 0.26;  $[\alpha]_D^{22} = + 2.7$  (c = 1.0, Ethanol).

$^{13}\text{C}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ ): 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. Darstellung von  
*R*-(+)-2-(3-Diisopropylamino-1-phenylpropyl)-4-hydroxymethylphenylisobuttersäureester Hydrogenfumarat



Eine Lösung von 41.87 g (102 mmol) *R*-(+)-2-(3-Diisopropylamino-1-phenylpropyl)-4-hydroxymethylphenylisobuttersäureester in 90 ml 2-Butanon wird unter Erwärmen mit Fumarsäure (11.81 g, 102 mmol) versetzt. Nach dem Lösen der Säure wird langsam unter Rühren Cyclohexan (20-30 ml) bis zum Einsetzen einer Trübung zugesetzt. Man belässt den farblosen, homogenen Ansatz zunächst 18 Stunden bei Raumtemperatur, dann

mehrere Stunden bei 0 °C. Die ausgefallenen farblosen Kristalle werden abgesaugt, mit wenig Cyclohexan/2-Butanon (90:10, Vol.-%) gewaschen und im Vakuum bei 30 °C getrocknet. Man erhält 44.6 g (83.1 % der Theorie) des Hydrogenfumarat-Salzes des *R*-(+)-2-(3-Diisopropylamino-1-phenylpropyl)-4-hydroxymethylphenylisobuttersäureester in Form farbloser Plättchen.

5

Schmp. 98.8 °C, eine zweite Kristallisation aus dem gleichen Lösungsmittelgemisch ergibt das Produkt mit einem Schmp. von 103 °C.

10  $[\alpha]_D^{20} = + 6.0$  ( $c = 1.0$ , Ethanol).

Elementaranalyse: Berechnet für  $C_{30}H_{41}NO_7$  (Molgewicht 527.66) C 68.29 %, H 7.83 %, N 2.65 %, O 21.2 %; gefunden C 68.29 %, H 7.90 %, N 2.72 %, O 21.0 %.

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

IR: 3380, 2978, 2939, 2878, 2692, 2514, 1756, 1702, 1680, 1618, 1496, 1468, 1226, 1040, 1019, 806, ...

20  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 1.198, 1.285, 1.287 ( $\text{CH}_3$ ); 2.541 ( $\text{CHC=O}$ ); 3.589 ( $\text{NCH}$ ); 4.585 ( $\text{CH}_2\text{OH}$ ); 6.832 ( $=\text{CH}$ , Fumarat); 6.84-7.62 (Aryl, = CH).

25  $^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 17.79, 18.95, 19.16 ( $\text{CH}_3$ ); 31.63 ( $\text{CHCH}_2$ ); 34.09 ( $\text{CH-C=O}$ ); 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 (Aryl CH); 135.54 ( $=\text{CH}$ , Fumarat); 170.48 ( $\text{C=O}$ , Fumarat); 175.62 ( $i\text{-Pr-C=O}$ ).

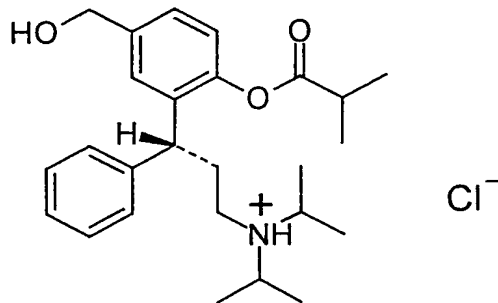
MS im Direkteinlaß,  $m/z$  (%): 411 (1), 396 (9), 380 (1), 223 (2), 165 (2), 114 (100), 98 (4), 91 (3), 84 (3), 72 (10), 56 (7).

30

7. Darstellung von  
*R*-(+)-2-(3-Diisopropylamino-1-phenylpropyl)-4-hydroxymethylphenylisobuttersäureester  
Hydrochlorid Hydrat

5

10



15

20

Eine Lösung von *R*-(+)-2-(3-Diisopropylamino-1-phenylpropyl)-4-hydroxymethylphenylisobuttersäureester (8.54 g, 25.0 mmol) in 50 ml Dichlormethan wird bei 0°C langsam in eine gerührte Lösung von Isobuttersäurechlorid (2.66 g, 25.0 mmol) in 100 ml Dichlormethan getropft. Nach einer Stunde wird die Kühlung entfernt und noch eine Stunde bei Raumtemperatur nachgerührt. Nach dem Abziehen der flüchtigen Bestandteile im Vakuum am Rotationsverdampfer hinterbleibt ein farbloser, amorph-fester Schaum. Dieser Rückstand wird in Aceton (17 ml) gelöst, mit 0.45 bis 0.50 g Wasser und Diethylether versetzt (ca. 20 – 25 ml) bis deutliche Trübung eintritt. Nach kurzer Behandlung mit Ultraschall tritt spontane Kristallisation ein und es werden unter Rühren langsam weitere 80 ml Diethylether zugetropft. Die ausgefallenen farblosen Kristalle werden abgesaugt und über Nacht im Vakuum über Phosphorpentoxid getrocknet. Man erhält 10.5 g (93.7 % der Theorie) farblos kristallines *R*-(+)-2-(3-Diisopropylamino-1-phenylpropyl)-4-hydroxymethylphenylisobuttersäureester Hydrochlorid Hydrat in 97.0 % Reinheit (HPLC).

30 Schmp. 97.1 °C.

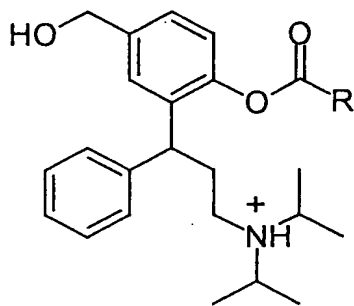
$[\alpha]_D^{20} = + 4.3$  (c = 1.03, Ethanol)

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

Patentansprüche

1. Verbindungen der allgemeinen Formel I

5



Formel I

10

15

worin R für C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkyl, C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>-cycloalkyl, substituiertes oder unsubstituiertes Phenyl steht und X<sup>-</sup> der Säurerest einer physiologisch verträglichen anorganischen oder organischen Säure ist.

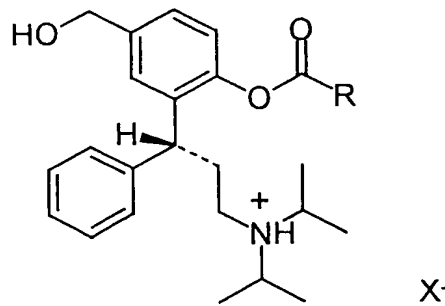
20

2. Verbindungen nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß X<sup>-</sup> jeweils ein Säurerest der Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Phosphorsäure, Schwefelsäure, Salpetersäure, Essigsäure, Propionsäure, Palmitinsäure, Stearinsäure, Maleinsäure, Fumarsäure, Oxalsäure, Bernsteinsäure, DL-Äpfelsäure, L-(-)-Äpfelsäure, D-(+)-Äpfelsäure, DL-Weinsäure, L-(+)-Weinsäure, D-(-)-Weinsäure, Citronensäure, L-Asparaginsäure, L-(+)-Ascorbinsäure, D-(+)-Glucuronsäure, 2-Oxopropionsäure (Brenztraubensäure), Furan-2-carbonsäure (Brenzschleimsäure), Benzoesäure, 4-Hydroxybenzoesäure, Salicylsäure, Vanillinsäure, 4-Hydroxycimtsäure, Gallussäure, Hippursäure (N-Benzoyl-glycin), Acetursäure (N-Acetylglycin), Phloretinsäure (3-(4-Hydroxyphenyl)-propionsäure), Phthalsäure, Methansulphonsäure oder der Orotsäure ist.

25

30

3. Verbindungen nach Ansprüchen 1 und 2, dadurch gekennzeichnet, daß sie die allgemeine Formel 2 besitzen,



Formel 2

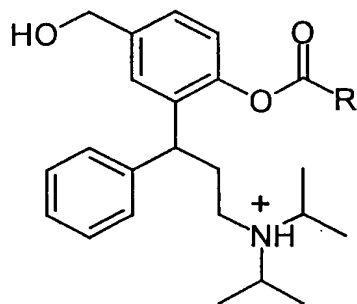
worin R für C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkyl, C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>-cycloalkyl, substituiertes oder unsubstituiertes Phenyl steht und X<sup>-</sup> der Säurerest einer physiologisch verträglichen anorganischen oder organischen Säure ist.

4. Verbindungen nach Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, daß X<sup>-</sup> jeweils ein Säurerest der Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Phosphorsäure, Schwefelsäure, Salpetersäure, Essigsäure, Propionsäure, Palmitinsäure, Stearinsäure, Maleinsäure, Fumarsäure, Oxalsäure, Bernsteinsäure, DL-Äpfelsäure, L-(-)-Äpfelsäure, D-(+)-Äpfelsäure, DL-Weinsäure, L-(+)-Weinsäure, D-(-)-Weinsäure, Citronensäure, L-Asparaginsäure, L-(+)-Ascorbinsäure, D-(+)-Glucuronsäure, 2-Oxopropionsäure (Brenztraubensäure), Furan-2-carbonsäure (Brenzschleimsäure), Benzoesäure, 4-Hydroxybenzoesäure, Salicylsäure, Vanillinsäure, 4-Hydroxycimtsäure, Gallussäure, Hippursäure (N-Benzoyl-glycin), Acetursäure (N-Acetylglycin), Phloretinsäure (3-(4-Hydroxyphenyl)-propionsäure), Phthalsäure, Methansulphonsäure oder der Orotsäure ist.
5. Verbindungen nach Ansprüchen 3 und 4, dadurch gekennzeichnet, daß sie *R*-(+)-2-(3-(Diisopropylamino-1-phenylpropyl)-4-hydroxymethyl-phenylisobuttersäureesterhydrogenfumarat, *R*-(+)-2-(3-(Diisopropylamino-1-phenylpropyl)-4-hydroxymethyl-phenylisobuttersäureesterhydrochloridhydrat sind.

6. Verbindungen nach Ansprüchen 1 bis 5 in Form eines Schüttgutes.

7. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I

5



Formel I

X<sup>-</sup>

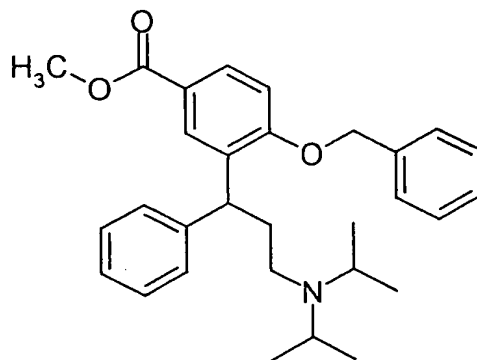
10

15

worin R für C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkyl, C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>-cycloalkyl, substituiertes oder unsubstituiertes Phenyl steht und X<sup>-</sup> für den Säurerest einer physiologisch verträglichen anorganischen oder organischen Säure steht, dadurch gekennzeichnet, daß

20

a) eine Verbindung der Formel III



Formel III

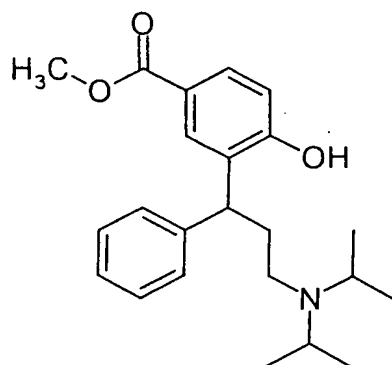
30

mit einem Hydrierungsmittel zur Bildung einer Verbindung der Formel V

35



5



Formel V

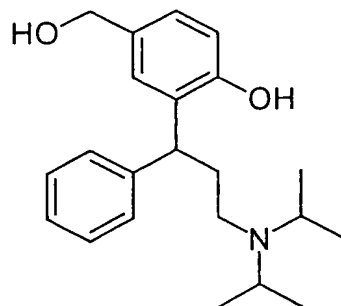
10

gespalten wird, worauf

15

- b) die so erhaltene Verbindung der Formel V mit einem Reduktionsmittel umgesetzt wird, um eine Verbindung der Formel VI

20



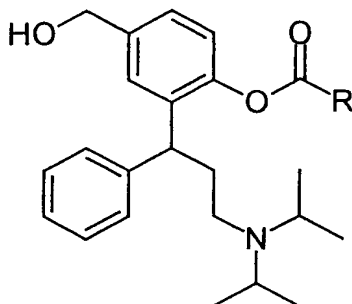
Formel VI

30

zu ergeben, die

- c) mit einem Acylierungsmittel umgesetzt wird, um eine Verbindung der Formel A

5



Formel A

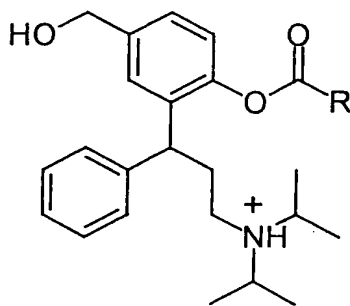
10

zu erhalten, worin R die oben genannte Bedeutung hat, die

15

- d) mit einer physiologisch verträglichen anorganischen oder organischen Säure unter Bildung einer Verbindung der Formel I

20



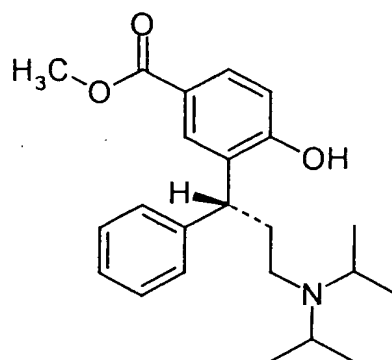
Formel I

30

umgesetzt wird, worin R für C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkyl, C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>-cycloalkyl, unsubstituiertes oder substituiertes Phenyl steht und X<sup>-</sup> für den Säurerest einer physiologisch verträglichen anorganischen oder organischen Säure steht.

mit einem Hydrierungsmittel zur Bildung einer Verbindung der Formel 5

5



Formel 5

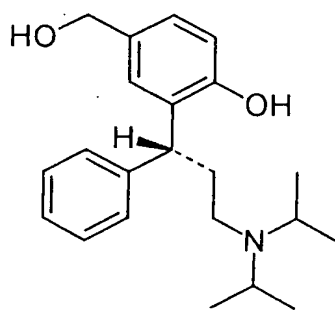
10

15

gespalten wird, worauf

- b) die so erhaltene Verbindung der Formel 5 mit einem Reduktionsmittel umgesetzt wird, um eine Verbindung der Formel 6

20



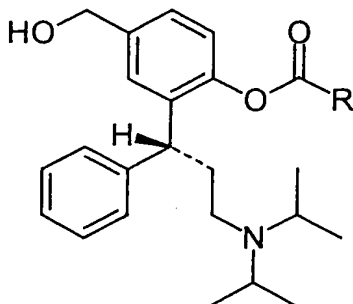
Formel 6

30

zu ergeben, die

- c) mit einem Acylierungsmittel umgesetzt wird, um eine Verbindung der Formel 1

5



Formel 1

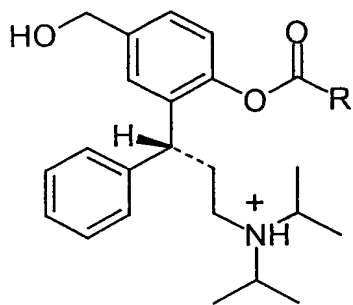
10

zu erhalten, worin R die oben genannte Bedeutung hat, die

15

- d) mit einer physiologisch verträglichen anorganischen oder organischen Säure unter Bildung einer Verbindung der Formel 2

20



Formel 2

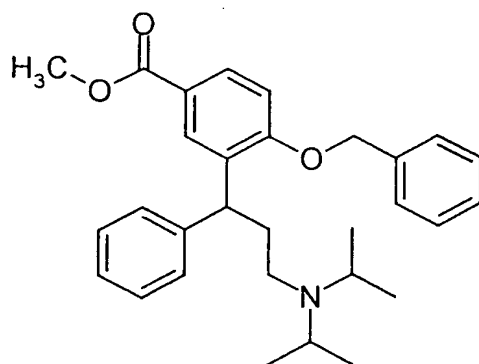
30

umgesetzt wird, worin R für C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkyl, C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>-cycloalkyl, unsubstituiertes oder substituiertes Phenyl steht und X<sup>-</sup> für den Säurerest einer physiologisch verträglichen anorganischen oder organischen Säure steht.

10. Verfahren nach Anspruch 9, dadurch gekennzeichnet, daß zur Herstellung der Verbindungen der allgemeinen Formel 2 die Säuren Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Phosphorsäure, Schwefelsäure, Salpetersäure, Essigsäure, Propionsäure, Palmitinsäure, Stearinsäure, Maleinsäure, Fumarsäure, Oxalsäure, Bernsteinsäure, DL-Äpfelsäure, L-(-)-Äpfelsäure, D-(+)-Äpfelsäure, DL-Weinsäure, L-(+)-Weinsäure, D-(-)-Weinsäure, Citronensäure, L-Asparaginsäure, L-(+)-Ascorbinsäure, D-(+)-Glucuronsäure, 2-Oxopropionsäure (Brenztraubensäure), Furan-2-carbonsäure (Brenzschleimsäure) Benzoessäure, 4-Hydroxybenzoessäure, Salicylsäure, Vanillinsäure, 4-Hydroxycimtsäure, Gallussäure, Hippursäure (N-Benzoyl-glycin), Acetursäure (N-Acetylglycin), Phloretinsäure (3-(4-Hydroxyphenyl)-propionsäure), Phthalsäure, Methansulphonsäure oder Orotsäure verwendet werden.
11. Verfahren nach Ansprüchen 7 bis 10, dadurch gekennzeichnet, daß als Hydrierungsmittel vorzugsweise Raney-Nickel/H<sub>2</sub> in Methanol als Lösungsmittel verwendet wird.
12. Verfahren nach Ansprüchen 7 bis 10, dadurch gekennzeichnet, daß als Reduktionsmittel NaBH<sub>4</sub>/EtOH, vorzugsweise LiAlH<sub>4</sub>/THF verwendet werden.
13. Verfahren nach Ansprüchen 7 bis 10, dadurch gekennzeichnet, daß als Acylierungsmittel Isobutyrylchlorid und als Base Triethylamin verwendet werden.
14. Verfahren nach Ansprüchen 9 bis 13, dadurch gekennzeichnet, daß eine Verbindung der Formel 6 mit einem Äquivalent Isobutyrylchlorid in Gegenwart von Triethylamin unter Verwendung eines der jeweiligen Lösungsmittel Ethylacetat, Dichlormethan, Tetrahydrofuran, Acetonitril oder Toluol regio- und chemoselektiv zu *R*-(+)-2-(3-Diisopropylamino-1-phenylpropyl)-4-hydroxymethylphenylisobuttersäureester umgesetzt wird.
15. Verfahren nach Ansprüchen 9 bis 14, dadurch gekennzeichnet, daß *R*-(+)-2-(3-Diisopropylamino-1-phenylpropyl)-4-hydroxymethylphenylisobuttersäureester und Fumarsäure oder Salzsäure unter Bildung des jeweiligen Salzes umgesetzt werden.

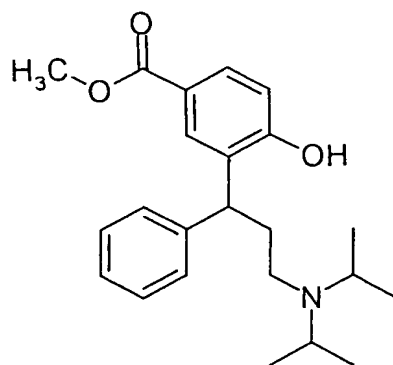
16. Verfahren nach Ansprüchen 9 bis 12 zur Herstellung von R-(+)-2-(3-Diisopropylamino-1-phenyl-propyl)-4-hydroxymethylphenylisobuttersäureester Hydrochlorid Hydrat, dadurch gekennzeichnet, daß die phenolische Veresterung von R-(+)-2-(3-Diisopropylamino-1-phenylpropyl)-4-hydroxymethylphenol (6) ohne Zusatz einer externen Base durchgeführt wird, indem Lösungen von (6) in Lösungen von Isobuttersäurechlorid, die mindestens 1 Moläquivalent Wasser enthalten, zugetropft werden, um direkt ein entsprechendes stabiles, hydrathaltiges Hydrochlorid zu erhalten.

17. Verbindung der Formel III



Formel III

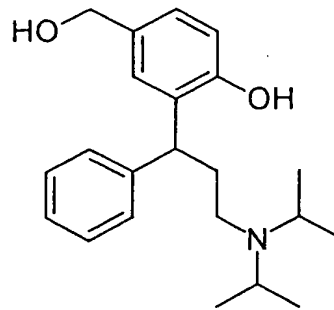
18. Verbindung der Formel V



Formel V

19. Verbindung der Formel VI

5



Formel VI

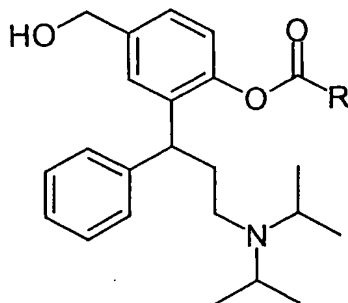
10

15

20. Verwendung einer Verbindung nach Ansprüchen 17 bis 19 als hochreines, kristallines, stabiles Zwischenprodukt bei der Herstellung von pharmazeutisch nützlichen Verbindungen.

20

21. Verwendung einer Verbindung nach Ansprüchen 17 bis 19 als Zwischenprodukt bei der Herstellung von phenolischen Monoestern der allgemeinen Formel A



Formel A

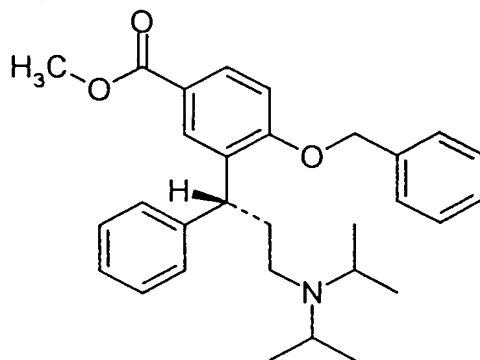
30

35

in der R für C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkyl, C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>-cycloalkyl, substituiertes oder unsubstituiertes Phenyl steht.

22. Verbindung der Formel 3

5



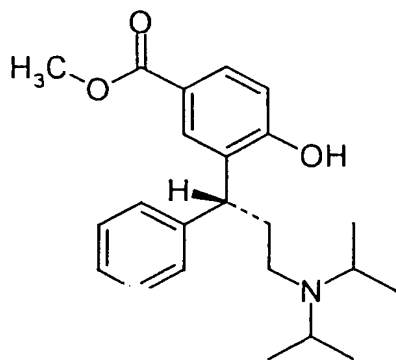
Formel 3

10

15

23. Verbindung der Formel 5

20

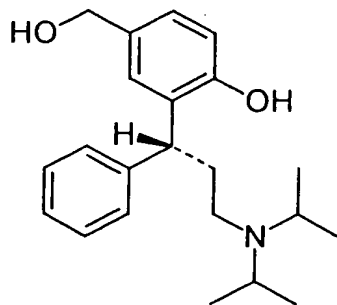


Formel 5



24. Verbindung der Formel 6

5



Formel 6

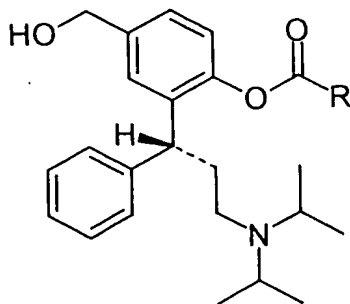
10

15 25. Verwendung einer Verbindung nach Ansprüchen 22 bis 24 als hochreines, kristallines, stabiles Zwischenprodukt bei der Herstellung von pharmazeutisch nützlichen Verbindungen.

20

26. Verwendung einer Verbindung nach Ansprüchen 22 bis 24 als Zwischenprodukt bei der Herstellung von phenolischen Monoestern der allgemeinen Formel 1

30



Formel 1

27. Verwendung einer Verbindung nach den Ansprüchen 22 bis 24 als Zwischenprodukt bei der Herstellung von Salzen phenolischer Monoester der allgemeinen Formel 2, in der R die gleiche Bedeutung hat, wie sie in Anspruch 3 angegeben ist.

5

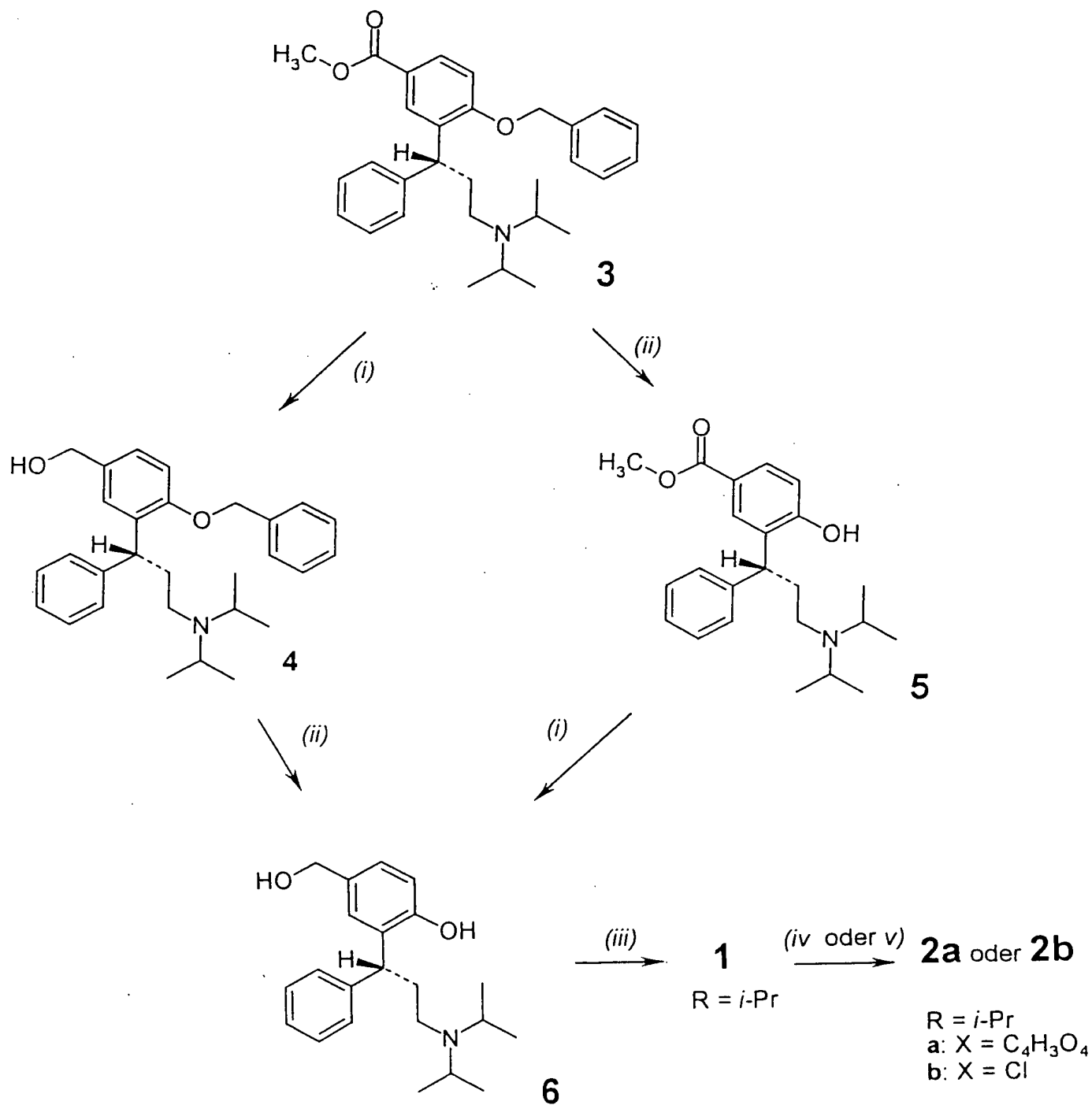
28. Verwendung einer Verbindung nach den Ansprüchen 22 bis 24 als Zwischenprodukt bei der Herstellung von *R*-(+)-2-(3-Diisopropylamino-1-phenylpropyl)-4-hydroxymethylphenylisobuttersäureester Hydrogenfumarat und *R*-(+)-2-(3-Diisopropylamino-1-phenylpropyl)-4-hydroxymethylphenylisobuttersäureester Hydrochlorid Hydrat.

10

Reaktionsschema 1

1/1

(i), (ii), (iii), (iv), (v) stehen für: (i), LiAlH<sub>4</sub>, (ii), Raney nickel/H<sub>2</sub>, (iii), Me<sub>2</sub>CH-COCl, Et<sub>3</sub>N, (iv), Fumarsäure, (v), Salzsäure; R steht für Isopropyl (iPr)





(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum  
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum  
25. Mai 2001 (25.05.2001)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer  
WO 01/35957 A1

(51) Internationale Patentklassifikation<sup>7</sup>: A61K 31/403, C07D 209/88

(81) Bestimmungsstaaten (*national*): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP00/11309

(22) Internationales Anmeldedatum:  
15. November 2000 (15.11.2000)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(84) Bestimmungsstaaten (*regional*): ARIPO-Patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:  
199 55 190.1 16. November 1999 (16.11.1999) DE

(71) Anmelder (*für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von US*): SCHWARZ PHARMA AG [DE/DE]; Alfred-Nobel-Strasse 10, 40789 Monheim (DE).

Veröffentlicht:  
— Mit internationalem Recherchenbericht.  
— Vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche geltenden Frist; Veröffentlichung wird wiederholt, falls Änderungen eintreffen.

(72) Erfinder; und  
(75) Erfinder/Anmelder (*nur für US*): MEESE, Claus [DE/DE]; Kreuzbergerstrasse 50, 40789 Monheim (DE).

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes, und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.

(74) Anwalt: ALBRECHT, Thomas; Kraus & Weisert, Thomas-Wimmer-Ring 15, 80539 München (DE).

(54) Title: STABLE SALTS OF NOVEL DERIVATIVES OF 3,3-DIPHENYLPROPYLAMINES

(54) Bezeichnung: STABILE SALZE NEUARTIGER DERIVATE VON 3,3-DIPHENYLPROPYLAMINEN

(57) Abstract: The invention relates to highly pure, crystalline, stable compounds of 3,3-diphenylpropylamine derivatives, in the form of their salts, a method for their production and highly pure, stable, intermediate products. The method is particularly characterized by regio- and chemo-selectivity and high yields and provides salts of phenolic monoesters of 3,3-diphenylpropylamines, which are particularly suitable for application in technical pharmaceutical formulations. Preferred compounds are *R*-(+)-2-(3-diisopropylamino-1-phenylpropyl)-4-hydroxymethylphenyl isobutyrate hydrogenfumarate and *R*-(+)-2-(3-diisopropylamino-1-phenylpropyl)-4-hydroxymethylphenyl isobutyrate hydrochloride hydrate. The method further provides essential, stable, crystalline intermediate products for the production of the above salts. A preferred intermediate product is *R*-(-)-3-(3-diisopropylaminophenylpropyl)-4-hydroxybenzoic acid methyl ester.

(57) Zusammenfassung: Die vorliegende Erfindung betrifft hochreine, kristalline, stabile Verbindungen neuartiger Derivate von 3,3-Diphenylpropylaminen in Form ihrer Salze, Verfahren zu deren Herstellung sowie hochreine, stabile Zwischenprodukte. Insbesondere zeichnet sich das Verfahren durch Regio- und Chemo-selektivität sowie hohe Ausbeute aus. Es werden Salze phenolischer Monoester von 3,3-Diphenylpropylaminen zur Verfügung gestellt, die sich besonders gut zum Einsatz in pharmazeutisch-technischen Formulierungen eignen. Bevorzugte Verbindungen sind *R*-(+)-2-(3-Diisopropylamino-1-phenyl-propyl)-4-hydroxymethylphenylisobuttersäureester Hydrogenfumarat und *R*-(+)-2-(3-Diisopropylamino-1-phenylpropyl)-4-hydroxymethylphenylisobuttersäureester Hydrochlorid Hydrat. Weiterhin werden stabile, kristalline verfahrenswesentliche Zwischenprodukte zum Erhalt der vorgenannten Salze zur Verfügung gestellt. Ein bevorzugtes Zwischenprodukt ist *R*-(-)-3-(3-Diisopropylamino-phenyl-propyl)-4-hydroxy-benzoesäuremethylester.



WO 01/35957 A1



BESCHREIBUNG

Stabile Salze neuartiger Derivate von  
3,3-Diphenylpropylaminen

5

Die vorliegende Erfindung betrifft hochreine, kristalline, stabile Verbindungen neuartiger Derivate von 3,3-Diphenylpropylaminen in Form ihrer Salze, Verfahren zu deren Herstellung sowie hochreine, stabile Zwischenprodukte.

10

Aus dem Dokument PCT/EP99/03212 sind neuartige Derivate von 3,3-Diphenylpropylaminen bekannt.

15

Sie sind wertvolle Prodrugs  
Inkontinenz und anderen spas  
bisher zur Verfügung stehende  
Absorption der Wirkstoffe durch  
deren ungünstigen Metabolismus

*FI NYA  
pas d'ISR  
dans le  
dosier !!*

on Harndrang-  
en Nachteil  
zu geringe  
nen oder

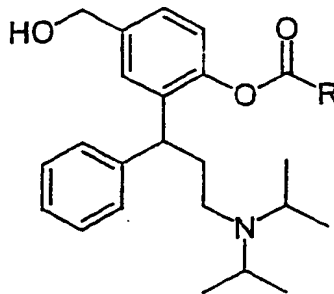
20

Weiterhin zeichnen sich diese neuartigen Prodrugs durch verbesserte pharmakokinetische Eigenschaften im Vergleich zu Oxybutynin und Tolterodin aus.

25

Bevorzugte Verbindungen aus der Gruppe dieser neuartigen Derivate von 3,3-Diphenylpropylaminen sind Ester aliphatischer oder aromatischer Carbonsäuren mit der nachfolgend genannten allgemeinen Formel A

30



Formel A

-2-

in der R die Bedeutung von C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkyl, C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>-cycloalkyl oder unsubstituiertem oder substituiertem Phenyl hat. Sie können in Form ihrer optischen Isomere, als Racematengemisch und in Form ihrer individuellen Enantiomere vorliegen.

5

Verbindungen der Struktur der Formel A besitzen allerdings eine geringe Wasserlöslichkeit. Diese verringert ihre orale Bioverfügbarkeit.

10 Schließlich neigen Monoester der Struktur, wie sie in Formel A wiedergegeben sind, zu intermolekularer Umesterung.

Bei längerer Lagerung ist deshalb unter Gehaltsabnahme von Verbindungen der Struktur der allgemeinen Formel A eine Zunahme von Diester und freiem Diol feststellbar.

20 Zwar lassen sich grundsätzlich Salze der Verbindungen der allgemeinen Formel A erhalten, indem Lösungen der Verbindungen der Formel A (Basenteil) mit Lösungen von Säuren in jeweils geeigneten Lösungsmitteln vereinigt werden, jedoch erweisen sich die als Festkörper erhaltenen Salze als durchweg amorph und/oder hygroscopisch und sind auch aus den üblichen Lösungsmitteln nicht ohne weiteres kristallisierbar. Derartige Salze weisen eine zu geringe chemische Stabilität auf, um

25 als wertvolle pharmazeutische Wirkstoffe galenisch verarbeitet werden zu können.

Überraschenderweise wurde nun gefunden, daß sich die vorgenannten Nachteile vermeiden lassen, wenn Verbindungen der

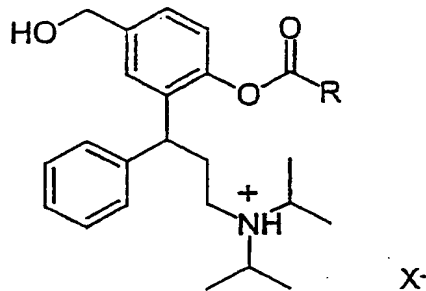
30 Struktur der allgemeinen Formel A, nachdem sie unter spezieller Reaktionsführung dargestellt wurden, mit einer physiologisch verträglichen anorganischen oder organischen Säure der allgemeinen Formel H-X, in der  $\bar{X}$  den jeweiligen Säurerest



-3-

bedeutet, zu ihrem jeweiligen Salz der allgemeinen Formel I umgesetzt werden.

5



Formel I

10

Es ist daher Aufgabe der vorliegenden Erfindung, hochreine, kristalline, stabile Verbindungen neuartiger Derivate von 3,3-Diphenylpropylaminen in Form ihrer Salze zur Verfügung zu stellen, die die erwähnten Nachteile vermeiden und sich besonders gut zum Einsatz in pharmazeutisch-technischen Formulierungen eignen und zu solchen verarbeiten lassen.

Eine weitere Aufgabe der vorliegenden Erfindung ist es, ein Verfahren zur Herstellung derartiger hochreiner, kristalliner, stabiler Verbindungen in Form ihrer Salze sowie hochreine, kristalline, stabile Zwischenprodukte zur Verfügung zu stellen.

Schließlich ist es Aufgabe der Erfindung, ein Verfahren zur Herstellung der vorgenannten Verbindungen zur Verfügung zu stellen, mit dem die Verfahrensprodukte und die jeweiligen Zwischenprodukte chemo- und regioselektiv in hoher Ausbeute erhalten werden.

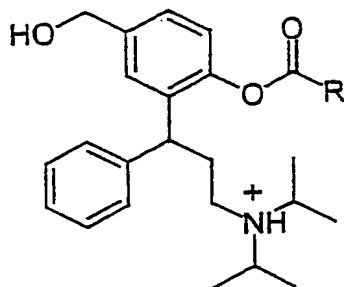
30

Diese Aufgabe wurde dadurch gelöst, daß hochreine, kristalline, stabile Verbindungen der 3,3-Diphenylpropylamine in Form

-4-

ihrer Salze der allgemeinen Formel I zur Verfügung gestellt werden,

5



Formel I

10

worin R für C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkyl, C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>-cycloalkyl, substituiertes oder unsubstituiertes Phenyl steht und X<sup>-</sup> der Säurerest einer physiologisch verträglichen anorganischen oder organischen Säure ist.

15

Nach einer Ausführung der Erfindung können die Salze der allgemeinen Formel I den jeweiligen Säurerest X<sup>-</sup> der nachfolgend genannten Säuren enthalten:

20

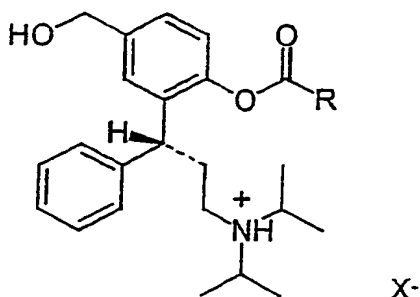
Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Phosphorsäure, Schwefelsäure, Salpetersäure, Essigsäure, Propionsäure, Palmitinsäure, Stearinsäure, Maleinsäure, Fumarsäure, Oxalsäure, Bernsteinsäure, DL-Äpfelsäure, L-(-)-Äpfelsäure, D-(+)-Äpfelsäure, DL-Weinsäure, L-(+)-Weinsäure, D-(-)-Weinsäure, Citronensäure, L-Asparaginsäure, L-(+)-Ascorbinsäure, D-(+)-Glucuronsäure, 2-Oxopropionsäure (Brenztraubensäure), Furan-2-carbonsäure (Brenzschleimsäure), Benzoesäure, 4-Hydroxybenzoesäure, Salicylsäure, Vanillinsäure, 4-Hydroxyzimtsäure, Gallussäure, Hippursäure (N-Benzoyl-glycin), Acetursäure (N-Acetylglycin), Phloretinsäure (3-(4-Hydroxyphenyl)-propionsäure), Phthalsäure, Methansulphonsäure oder Orotsäure.

30

-5-

Nach einer weiteren Ausführungsform der Erfindung werden R-konfigurierte Verbindungen der allgemeinen Formel 2 zur Verfügung gestellt,

5



Formel 2

10

worin R für C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkyl, C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>-cycloalkyl, substituiertes oder unsubstituiertes Phenyl steht und X<sup>-</sup> der Säurerest einer physiologisch verträglichen anorganischen oder organischen Säure ist.

Nach einer vorteilhaften Ausführungsform der Erfindung können die Verbindungen in Form ihrer Salze der allgemeinen Formel 2 den jeweiligen Säurerest X<sup>-</sup> der nachfolgend genannten Säuren enthalten:

Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Phosphorsäure, Schwefelsäure, Salpetersäure, Essigsäure, Propionsäure, Palmitinsäure, Stearinsäure, Maleinsäure, Fumarsäure, Oxalsäure, Bernsteinsäure, DL-Äpfelsäure, L-(-)-Äpfelsäure, D-(+)-Äpfelsäure, DL-Weinsäure, L-(+)-Weinsäure, D-(-)-Weinsäure, Citronensäure, L-Asparaginsäure, L-(+)-Ascorbinsäure, D-(+)-Glucuronsäure, 2-Oxopropionsäure (Brenztraubensäure), Furan-2-carbonsäure (Brenzschleimsäure), Benzoesäure, 4-Hydroxybenzoesäure, Salicylsäure, Vanillinsäure, 4-Hydroxyzimtsäure, Gallussäure, Hippursäure (N-Benzoyl-glycin), Acetursäure (N-Acetylglycin),

30

-6-

Phloretinsäure (3-(4-Hydroxyphenyl)-propionsäure), Phthalsäure, Methansulphonsäure oder der Orotsäure ist.

5 Bevorzugte Verbindungen der vorliegenden Erfindung sind die Salze

- R-(+)-2-(3-Diisopropylamino-1-phenylpropyl)-4-hydroxymethylphenylisobuttersäureester Hydrogenfumarat

10 und

- R-(+)-2-(3-Diisopropylamino-1-phenylpropyl)-4-hydroxymethylphenylisobuttersäureester Hydrochlorid Hydrat.

15 Weiterhin sind solche Verbindungen bevorzugt, worin R für Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, 4-(1-Cyclopropyl-methanoyloxy)-phenyl, 4-(1-Cyclobutyl-methanoyloxy)-phenyl, 4-(1-Cyclohexyl-methanoyloxy)-phenyl oder 4-(2,2-Dimethyl-propanoyloxy)-phenyl steht und X<sup>-</sup> Chlorid bedeutet.

20

Bevorzugt sind insbesondere [(R)-3-(2-{1-[4-(1-Cyclopropyl-methanoyloxy)-phenyl]-methanoyloxy}-5-hydroxymethyl-phenyl)-3-phenylpropyl]-diisopropyl-ammoniumchlorid, [(R)-3-(2-{1-[4-(1-Cyclobutyl-methanoyloxy)-phenyl]-methanoyloxy}-5-hydroxymethyl-phenyl)-3-phenyl-propyl]-diisopropyl-ammoniumchlorid, [(R)-3-(2-{1-[4-(1-Cyclohexyl-methanoyloxy)-phenyl]-methanoyloxy}-5-hydroxymethyl-phenyl)-3-phenyl-propyl]-diisopropyl-ammoniumchlorid, [(R)-3-(2-{1-[4-(2,2-Dimethyl-propanoyloxy)-phenyl]-methanoyloxy}-5-hydroxymethyl-phenyl)-3-phenyl-propyl]-diisopropyl-ammoniumchlorid, [(R)-3-[2-(1-Cyclopropyl-methanoyloxy)-5-hydroxymethyl-phenyl]-3-phenyl-propyl]-diisopropyl-ammoniumchlorid, [(R)-3-[2-(1-Cyclobutyl-methanoyloxy)-5-hydroxymethyl-phenyl]-3-phenyl-propyl]-diisopropyl-

25

30

ammoniumchlorid, {(R)-3-[2-(1-Cyclopentyl-methanoyloxy)-5-hydroxymethyl-phenyl]-3-phenyl-propyl}-diisopropyl-ammoniumchlorid, {(R)-3-[2-(1-Cyclohexyl-methanoyloxy)-5-hydroxymethyl-phenyl]-3-phenyl-propyl}-diisopropyl-ammoniumchlorid.

5

In den Verbindungen der vorliegenden Erfindung bedeutet der Ausdruck „alkyl“ vorzugsweise eine geradkettige oder verzweigt-kettige Kohlenwasserstoffgruppe mit 1 bis 6 C-Atomen. Besonders bevorzugt sind Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl, Pentyl und Hexyl. Der Ausdruck „Cycloalkyl“ bezeichnet zyklische Kohlenwasserstoffgruppen, die 3 bis 10 Kohlenstoffatome aufweisen, die auch geeignete Substituenten anstelle der Wasserstoffatome enthalten können.

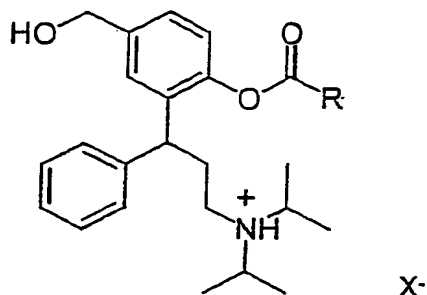
15 Der Ausdruck „Phenyl“ bezeichnet eine -C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>-Gruppe, die substituiert oder unsubstituiert sein kann. Geeignete Substituenten können beispielsweise Alkyl, Alkoxy, Halogen, Nitro und Amin sein. Der Ausdruck „Alkoxy“ hat, bezogen auf den Alkylteil, die gleiche Bedeutung, wie sie bereits oben für  
20 „alkyl“ angegeben wurde. Geeignete Halogene sind Fluor-, Chlor-, Brom- und Iodatome.

Die vorliegende Erfindung umfaßt auch Verfahren zur Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel I sowie wertvoller Zwischenprodukte.  
25

Das Verfahren zeichnet sich durch Chemo- und Regioselektivität sowie hohe Ausbeute aus.

30 Verbindungen der allgemeinen Formel I

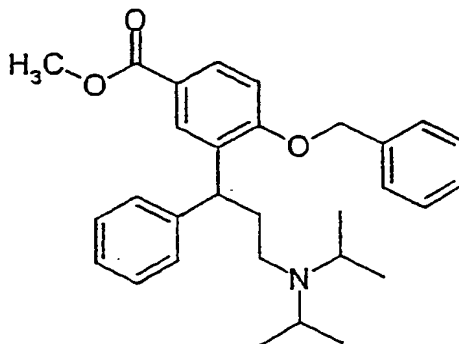
5



Formel I

10 worin R für C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkyl, C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>-cycloalkyl, substituiertes oder unsubstituiertes Phenyl steht und X<sup>-</sup> der Säurerest einer physiologisch verträglichen anorganischen oder organischen Säure steht, werden hergestellt, indem

15 a) eine Verbindung der Formel III

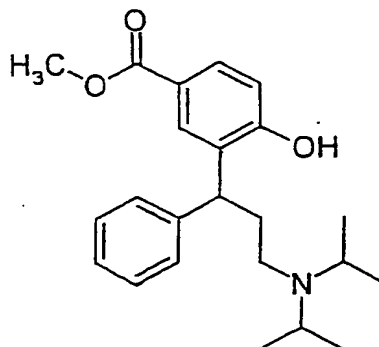


Formel III

20

25 mit einem Hydrierungsmittel zur Bildung einer Verbindung der Formel V

30



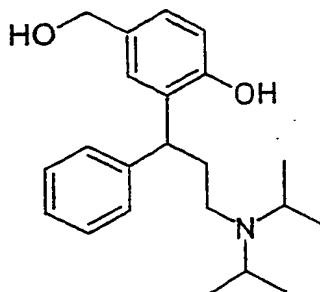
Formel V

-9-

gespalten wird, worauf

- b) die so erhaltene Verbindung der Formel V mit einem Reduktionsmittel umgesetzt wird, um eine Verbindung der Formel VI

5



10

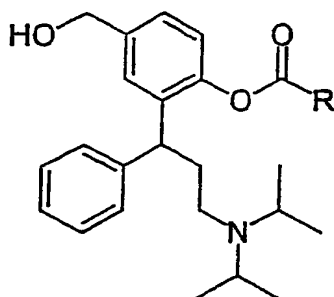
Formel VI

15

zu ergeben, die

- c) mit einem Acylierungsmittel umgesetzt wird, um eine Verbindung der Formel A

20



25

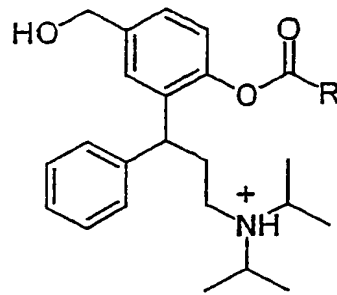
Formel A

zu erhalten, worin R die oben genannte Bedeutung hat, die

- d) mit einer physiologisch verträglichen anorganischen oder organischen Säure unter Bildung einer Verbindung der Formel I

30

-10-



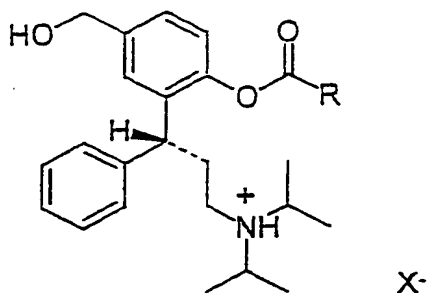
Formel I

- 5
- 10 umgesetzt wird, worin R für C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkyl, C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> cycloalkyl, unsubstituiertes oder substituiertes Phenyl steht und X<sup>-</sup> für den Säurerest einer physiologisch verträglichen anorganischen oder organischen Säure steht.
- 15 Verfahrensgemäß werden zur Herstellung der Verbindungen der allgemeinen Formel I die Säuren Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Phosphorsäure, Schwefelsäure, Salpetersäure, Essigsäure, Propionsäure, Palmitinsäure, Stearinsäure, Maleinsäure, Fumarsäure, Oxalsäure, Bernsteinsäure, DL-Äpfelsäure,
- 20 L-(-)-Äpfelsäure, D-(+)-Äpfelsäure, DL-Weinsäure, L-(+)-Weinsäure, D-(-)-Weinsäure, Citronensäure, L-Asparaginsäure, L-(+)-Ascorbinsäure, D-(+)-Glucuronsäure, 2-Oxopropionsäure (Brenztraubensäure), Furan-2-carbonsäure (Brenzschleimsäure), Benzoessäure, 4-Hydroxybenzoessäure, Salicylsäure, Vanillinsäure,
- 25 re, 4-Hydroxymzimtsäure, Gallussäure, Hippursäure (N-Benzoylglycin), Acetursäure (N-Acetylglycin), Phloretinsäure (3-(4-Hydroxyphenyl)-propionsäure), Phthalsäure, Methansulphonsäure oder Orotsäure verwendet.
- 30 Nach einer vorteilhaften Weiterbildung der Erfindung wird ein Verfahren zur Herstellung von R-konfigurierten Verbindungen der allgemeinen Formel 2 beschrieben,



-11-

5

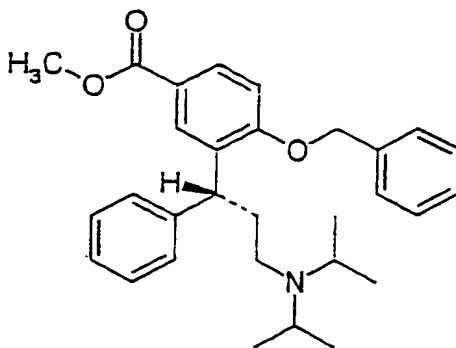


Formel 2

10 worin R für C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkyl, C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> cycloalkyl, substituiertes  
 oder unsubstituiertes Phenyl steht und X<sup>-</sup> für den Säurerest  
 einer physiologisch verträglichen anorganischen oder  
 organischen Säure steht, indem

15 a) eine Verbindung der Formel 3

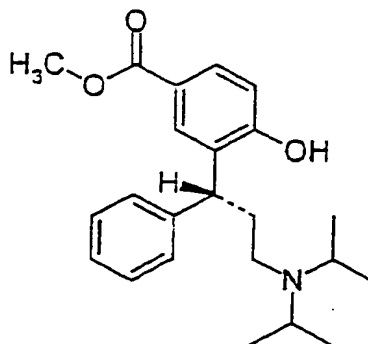
20



Formel 3

25 mit einem Hydrierungsmittel zur Bildung einer Verbindung  
 der Formel 5

30

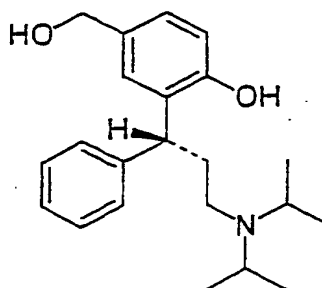


Formel 5

-12-

gespalten wird, worauf

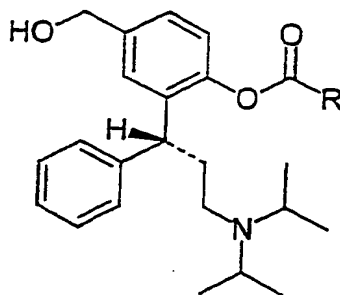
- b) die so erhaltene Verbindung der Formel 5 mit einem Reduktionsmittel umgesetzt wird, um eine Verbindung der Formel 6



Formel 6

zu ergeben, die

- c) mit einem Acylierungsmittel umgesetzt wird, um eine Verbindung der Formel 1



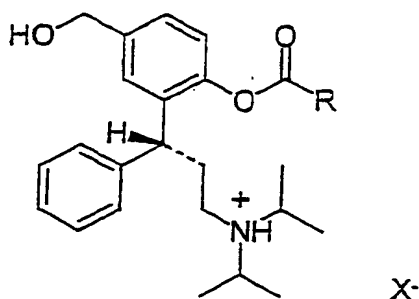
Formel 1

zu erhalten, worin R die oben genannte Bedeutung hat, die

- d) mit einer physiologisch verträglichen anorganischen oder organischen Säure unter Bildung einer Verbindung der Formel 2

-13-

5



10 umgesetzt wird, worin R für C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkyl, C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>-cyclo-alkyl, unsubstituiertes oder substituiertes Phenyl steht und X<sup>-</sup> für den Säurerest einer physiologisch verträglichen anorganischen oder organischen Säure steht.

15 Vorteilhafterweise werden zum Erhalt von Verbindungen der allgemeinen Formel 2 verfahrensgemäß die Säuren Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Phosphorsäure, Schwefelsäure, Salpetersäure, Essigsäure, Propionsäure, Palmitinsäure, Stearinsäure, Maleinsäure, Fumarsäure, Oxalsäure, Bernsteinsäure, DL-Äpfelsäure, L-(-)-Äpfelsäure, D-(+)-Äpfelsäure, DL-Weinsäure, L-(+)-Weinsäure, D-(-)-Weinsäure, Citronensäure, L-Asparaginsäure, L-(+)-Ascorbinsäure, D-(+)-Glucuronsäure, 2-Oxopropionsäure (Brenztraubensäure), Furan-2-carbonsäure (Brenzschleimsäure), Benzoesäure, 4-Hydroxybenzoessäure, Salicylsäure, Vanillinsäure, 4-Hydroxyzimtsäure, Gallussäure, Hippursäure (N-Benzoyl-glycin), Acetursäure (N-Acetylglycin), Phloretinsäure (3-(4-Hydroxyphenyl)-propionsäure), Phthalsäure, Methansulphonsäure oder Orotsäure verwendet.

30

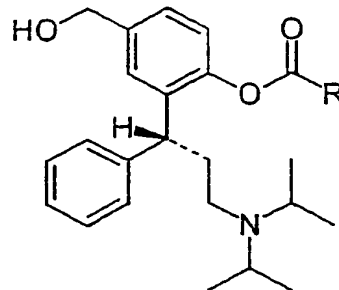
Besonders vorteilhaft wird, ausgehend von dem kristallinen R-(-)-4-Benzoyloxy-3-(3-diisopropylamino-1-phenyl-propyl)benzoesäuremethylester, das hochreine, kristalline Zwischenprodukt

-14-

R-(-)-3-(3-Diisopropylamino-phenyl-propyl)-4-hydroxy-benzoesäuremethylester dargestellt, das zu R-(+)-2-(3-Diisopropylamino-1-phenylpropyl)-4-hydroxymethylphenol reduziert wird, schließlich geeignet acyliert wird und anschließend mit einer  
5 physiologisch verträglichen anorganischen oder organischen Säure unter spontaner Kristallisation zum jeweiligen hochreinen, kristallinen, stabilen Salz umgesetzt wird.

Je nach verwendetem Säurechlorid werden Verbindungen der  
10 allgemeinen Formel 1 erhalten,

15



Formel 1

20 in der R die Bedeutung von C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkyl, insbesondere Isopropyl, C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>-cycloalkyl oder unsubstituiertem oder substituiertem Phenyl hat.

Zum Erhalt der erfindungsgemäßen Verbindungen in Form ihrer  
25 Salze ist die spezielle Reaktionsführung über besondere Zwischenstufen und individualisierbare Zwischenprodukte entscheidend.

Dies wird anhand des Reaktionsschemas 1 (siehe Figur 1)  
30 erläutert, in dem Umsetzungen mit R-konfigurierten Verbindungen, ohne darauf beschränkt zu sein, beschrieben werden.

-15-

Darin bedeuten:

- 3 = R-(-)-4-Benzylloxy-3-(3-diisopropylamino-1-phenyl-propyl)-benzoesäure-methylester
- 5 4 = R-(+)-[4-Benzylloxy-3-(3-diisopropylamino-1-phenyl-propyl)-phenyl]-methanol
- 5 = R-(-)-3-(3-Diisopropylamino-phenyl-propyl)-4-hydroxy-benzoesäuremethylester
- 6 = R-(+)-2-(3-Diisopropylamino-1-phenylpropyl)-4-  
10 hydroxymethylphenol
- 1 = R-(+)-2-(3-Diisopropylamino-1-phenylpropyl)-4-  
hydroxymethylphenyl-isobuttersäureester
- 2a = R-(+)-2-(3-Diisopropylamino-1-phenylpropyl)-4-hydroxy-  
methylphenyl-isobuttersäureester Hydrogenfumarat
- 15 2b = R-(+)-2-(3-Diisopropylamino-1-phenylpropyl)-4-hydro-  
xymethylphenyl-isobuttersäureester Hydrochlorid Hydrat

Entsprechend der in den Ausführungsbeispielen erläuterten  
Reaktionsführung wird die Vorstufe 3 (R-(-)-4-Benzylloxy-3-(3-  
20 diisopropylamino-1-phenyl-propyl)-benzoesäure-methylester)  
kristallin und rein dargestellt.

Vorstufe 3 wird nach üblichen Methoden - z.B.  $\text{BBr}_3$ ,  $\text{AlCl}_3$  -  
vorzugsweise jedoch mittels Wasserstoffgas über Raney-Nickel  
25 in Methanol als Lösungsmittel bei Raumtemperatur (RT) zu 5  
(R-(-)-3-(3-Diisopropylamino-phenyl-propyl)-4-hydroxy-benzoe-  
säuremethylester) gespalten. Dieses fällt in hochreiner,  
kristalliner Form (Schmp.  $143.7^\circ\text{C}$ ) an.

30 Schließlich wird 5 mit einem geeigneten Reduktionsmittel -  
z.B.  $\text{NaBH}_4/\text{EtOH}$  - vorzugsweise  $\text{LiAlH}_4$  in einem inerten  
Lösungsmittel bei niedrigen Temperaturen ( $-78^\circ\text{C}$  bis  $+10^\circ\text{C}$ )  
reduziert und die Verbindung 6 (R-(+)-2-(3-Diisopropylamino-

-16-

1-phenylpropyl)-4-hydroxymethylphenol) erhalten. Die Verbindung 6 wird hochrein erhalten und kann aus einem geeigneten Lösungsmittel, wie beispielsweise Ethylacetat, kristallisiert werden. Das farblose feinkristalline Material besitzt einen Schmelzpunkt von 102.3°C. Dies ist insofern überraschend, als die Verbindung 6 im Stand der Technik als amorpher Festkörper beschrieben wird.

Verbindung 6 wird nun in sehr guter Ausbeute und Regio- und Chemoselektivität, zu einem phenolischen Ester acyliert. Diese Reaktion wird bei RT oder niedrigen Temperaturen mit einem Äquivalent Säurechlorid in Gegenwart einer Base in geeigneten Lösungsmitteln ausgeführt. Geeignete Lösungsmittel sind Ethylacetat, Dichlormethan, Tetrahydrofuran, Acetonitril oder Toluol.

Bevorzugt wird die Reaktion mit Isobutyrylchlorid als Säurechlorid und Triethylamin als Base bei den oben angegebenen Temperaturen durchgeführt. Das dann erhaltene 1 (R-(+)-2-(3-Diisopropylamino-1-phenylpropyl)-4-hydroxymethylphenylisobuttersäureester) fällt in so hoher Reinheit an, daß mit Lösungen der Fumarsäure in geeigneten Lösungsmitteln spontane Kristallisation unter Bildung des Hydrogenfumarat-Salzes 2a einsetzt.

Dieses Salz zeigt einen scharfen Schmelzpunkt von 103°C, ist bei RT stabil, nicht hygroskopisch und schließt kein Kristalllösemittel ein. Es läßt sich beliebig oft umkristallisieren.

Wird anstatt Fumarsäure wasserfreie Salzsäure - z.B. als etherische Lösung - verwendet, tritt ebenfalls Salzbildung unter Erhalt des kristallinen Produktes 2b (R-(+)-2-(3-

-17-

Diisopropylamino-1-phenylpropyl)-4-hydroxymethylphenyl-  
isobuttersäureester Hydrochlorid Hydrat ein.

5 Nach erneuter Umkristallisation weist das Produkt 2b einen  
Schmelzbereich von 97 - 106°C auf.

Schließlich kann das Produkt 2b ganz besonders vorteilhaft  
durch die folgende Variante der inversen Reaktionsführung,  
ausgehend von der Verbindung 6 des Reaktionsschemas 1 direkt  
10 erhalten werden. Das Produkt 2b ist damit ohne Zusatz einer  
externen säure-fangenden Base erhältlich, wie nachfolgend  
erläutert wird.

Lösungen von 6 (R-(+)-2-(3-Diisopropylamino-1-phenylpropyl)-  
15 4-hydroxymethylphenol) werden in Lösungen von Isobuttersäu-  
rechlorid getropft, so daß unter geeigneten Polaritätsbe-  
dingungen rasch das wasserfreie Produkt 2b auskristallisiert.  
2b ist sehr hygroskopisch.

20 Wird die vorgenannte Reaktion in feuchten Lösungsmitteln  
durchgeführt, die mindestens ein Moläquivalent Wasser  
enthalten, wird direkt ein stabiles und kristallines, hy-  
drathaltiges Produkt 2b erhalten, das die oben genannten  
Schmelzeigenschaften aufweist.

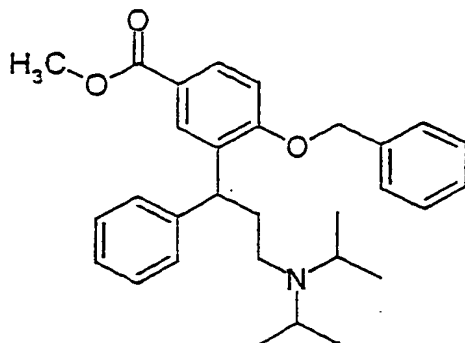
25

Die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formeln I  
und 2 eignen sich als Schüttgut.

Besonders vorteilhaft sind die hochrein erhältlichen Verbin-  
30 dungen der allgemeinen Formeln III, V, VI, 3, 5, 6 und 7.

Verbindung der Formel III

5

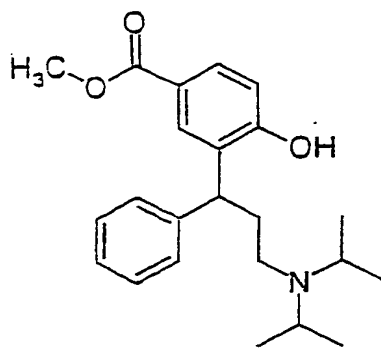


Formel III

10

Verbindung der Formel V

15

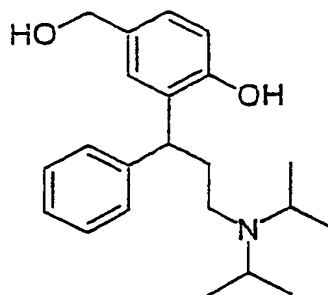


Formel V

20

Verbindung der Formel VI

25



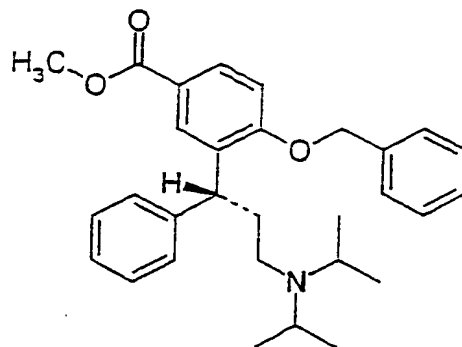
Formel VI

30



Verbindung der Formel 3

5

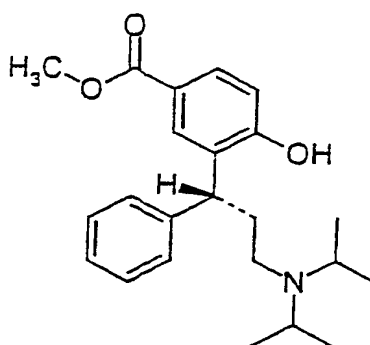


Formel 3

10

Verbindung der Formel 5

15

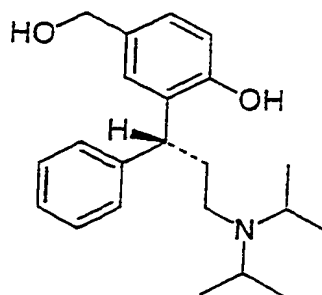


Formel 5

20

Verbindung der Formel 6

25

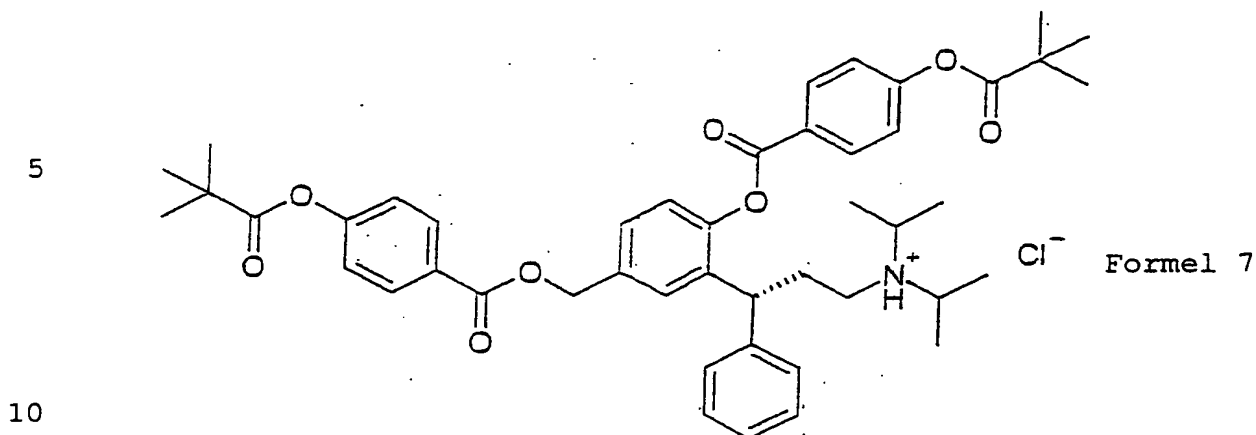


Formel 6

30

-20-

Verbindung der Formel 7



15 [(R)-3-(2-{1-[4-(2,2-Dimethyl-propanoyloxy)-phenyl]-methanoyloxy}-5-{1-[4-(2,2-dimethyl-propanoyloxy)-phenyl]-methanoyloxymethyl}-phenyl)-3-phenyl-propyl]-diisopropyl-ammonium-chlorid

20 Die vorgenannten Verbindungen III, V, VI, 3, 5, 6 und 7 eignen sich besonders zur Verwendung als jeweils hochreines, kristallines, stabiles Zwischenprodukt bei der Herstellung von pharmazeutisch nützlichen Verbindungen.

25 Besonders vorteilhaft eignen sich diese Verbindungen zur Verwendung als Zwischenprodukt bei der Herstellung von R-(+)-2-(3-Diisopropylamino-1-phenylpropyl)-4-hydroxymethylphenylisobuttersäureester Hydrogenfumarat und R-(+)-2-(3-Diisopropylamino-1-phenylpropyl)-4-hydroxymethylphenylisobuttersäureester Hydrochlorid Hydrat.

30 Schließlich kann das Verfahren besonders vorteilhaft ausgeführt werden, indem eine Verbindung der allgemeinen Formel 6 (siehe Reaktionsschema 1) mit einem Äquivalent Isobutyrylchlorid in Gegenwart von Triethylamin unter Verwendung eines der jeweiligen Lösungsmittel Ethylacetat, Dichlormethan, Te-

-21-

trahydrofuran, Acetonitril oder Toluol regio- und chemoselektiv zu R-(+)-2-(3-Diisopropylamino-1-phenylpropyl)-4-hydroxymethylphenylisobuttersäureester umgesetzt wird.

- 5 Verfahrensgemäß eignet sich besonders vorteilhaft R-(+)-2-(3-Diisopropylamino-1-phenylpropyl)-4-hydroxymethylphenylisobuttersäureester zur Umsetzung mit Fumarsäure oder Salzsäure unter Bildung des jeweiligen Salzes.
- 10 Die nachfolgenden Ausführungsbeispiele erläutern die Erfindung.

#### Experimentelles

##### 15 I. Allgemeines

Alle Verbindungen wurden vollständig durch  $^1\text{H}$  und  $^{13}\text{C}$  NMR-Spektroskopie charakterisiert (Bruker DPX 200). Die angeführten chemischen Verschiebungen in den  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektren (50  
20 MHz, ppm Werte aufgeführt) beziehen sich auf die Lösungsmittelresonanzen von  $\text{CDCl}_3$  (77.10 ppm).  $^1\text{H}$  NMR Daten ( $\text{CDCl}_3$ ; 200 MHz, ppm) beziehen sich auf internes Tetramethylsilan).

Dünnschichtchromatographie (DC,  $R_f$  angegeben) wurde durchgeführt auf 5x10 cm E. Merck Kieselgelfolien (60F254), die  
25 Flecken wurden visualisiert durch Fluoreszenzlöschung oder Ansprühen mit alkalischer Kaliumpermanganatlösung.

Laufmittelsysteme waren: (1), n-Hexan / Aceton / Triethylamin  
30 (70/20/10, v/v-%); (2), Toluol / Aceton / Methanol / Essigsäure (70/5/20/5, v/v-%).

-22-

Die optischen Drehungen wurden bei einer Wellenlänge von 589.3 nm (Natrium D-Linie) vermessen, bei Raumtemperatur unter Verwendung des Lösungsmittels Ethanol (Gerät: Perkin Elmer Polarimeter Type 241),

- 5 Schmelzpunkte (Schmp., in °C) sind unkorrigiert und wurden am Gerät Mettler FP 1 bestimmt, bzw. Differentialthermoanalyse (DSC) am Perkin Elmer Modell DSC7, Auswertungssoftware „Pyris“.
- 10 UV/VIS-Messungen wurden am Spektrophotometer Modell Lambda 7 (Perkin-Elmer) bei einer Schichtdicke von 1 cm durchgeführt. Angegeben ist die spezifische Absorption einer 1-%igen Lösung ( $A^{1\%}_{1\text{ cm}}$ ).
- 15 IR-Spektren wurden an einem Perkin-Elmer FTIR Spektrometer Serie 1610 aufgezeichnet (Auflösung  $4\text{ cm}^{-1}$ ).

Gaschromatographie-Massenspektrometrie (GC-MS, m/z-Werte und relative Intensität bezogen auf das Basision (%)) wurde mit einem Finnigan TSQ 700 Triple Mass Spectrometer im positiv (P-CI) oder negativ (N-CI) chemische Ionisationsmeßbetrieb mit Methan oder Ammoniak als Reaktantgas bzw. über Elektronenstoßionisation aufgenommen. Hydroxyverbindungen wurden als Trimethylsilylether-Derivate vermessen.

- 25 Gekoppelte Flüssigkeitschromatographie-Massenspektrometrie (LC-MS): Waters Integrity System, Thermabeam Mass Detector (EI, 70 eV), m/z-Werte und relative Intensität (%) werden über einen Massenbereich von 50-500 a.m.u. angegeben.

30

-23-

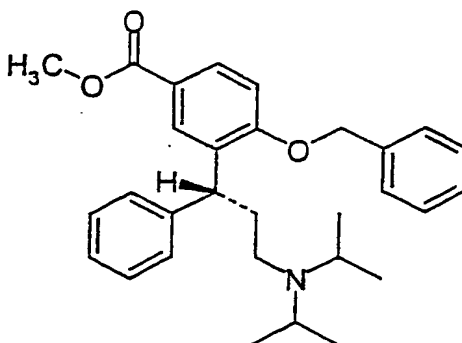
II. Ausführungsbeispiele

Die in Klammern gesetzten arabischen Zahlen (3), (4), (5),  
(6) beziehen sich auf die identischen Bezeichnungen im  
5 Reaktionsschema 1.

## 1. Darstellung von

R-(-)-4-Benzyloxy-3-(3-diisopropylamino-1-phenyl-propyl)-  
benzoesäuremethylester (3)

10



15

20

Eine Lösung von R-(-)-4-Benzyloxy-3-(3-diisopropylamino-1-  
phenyl-propyl)-benzoesäure Hydrochlorid (2.30 kg, 4.77 Mol)  
in 26.4 Liter Methanol und 0.25 Liter konzentrierter Schwe-  
felsäure wird 16 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Anschließend  
25 wird ein Drittel des Lösungsmittels abdestilliert, abgekühlt  
und unter Rühren mit 5 kg Eis und 2.5 Liter 25%-iger wäss-  
riger Kaliumcarbonatlösung versetzt. Der Ansatz wird erst mit  
15 Liter, dann nochmals mit 5 Liter Dichlormethan extrahiert.  
Die organischen Phasen werden vereinigt und am Rotationsver-  
30 dampfer zur Trockene eingeengt. Man erhält 1.99 kg  
(90.7 % der Theorie) hellgelbes Öl in ca. 90 % Reinheit (DC,  
NMR).

DC (1): 0.58

-24-

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

5

## Umkristallisation

69.0 g öliges Rohprodukt werden in 150 ml siedendem Methanol gelöst. Nach dem Zusatz von 15 ml destilliertem Wasser wird bei  $0^\circ\text{C}$  belassen, wobei sich farblose Kristalle abscheiden.

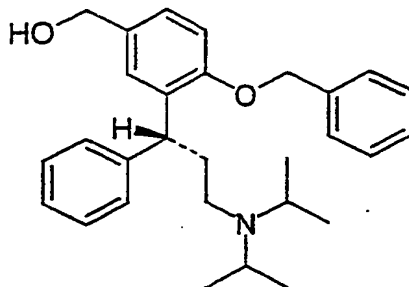
10 Diese werden abfiltriert, mit wenig kaltem Methanol gewaschen und im Vakuum getrocknet. Ausbeute: 41.8 g (60.6 % der Theorie) farblose Kristalle, Schmp.  $89.8^\circ\text{C}$ ;  $[\text{I}]_D^{20} = -30.7$  ( $c = 1.0$ , Ethanol).

15

## 2. Darstellung von

R-(+)-[4-Benzyloxy-3-(3-diisopropylamino-1-phenyl-propyl)-phenyl]-methanol (4)

20



25

Rohprodukt (3) (28 g) wird in 230 ml absolutem Diethylether  
30 gelöst und unter Rühren in eine Suspension von 1.8 g Lithiumaluminiumhydrid in Diethylether (140 ml) getropft. Nach 18 Stunden Rühren bei Raumtemperatur werden tropfenweise 4.7 ml Wasser zugesetzt. Die organische Phase wird abgetrennt, mit

-25-

wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer zur Trockene eingeengt. Man erhält 26 g (98.9 % der Theorie) *R*-(+)-[4-Benzyloxy-3-(3-diisopropylamino-1-phenyl-propyl)-phenyl]-methanol (4) als farbloses Öl.

5 DC (2): 0.32;  $[\alpha]_D^{20} = + 6.3$  ( $c = 1.0$ , Ethanol).

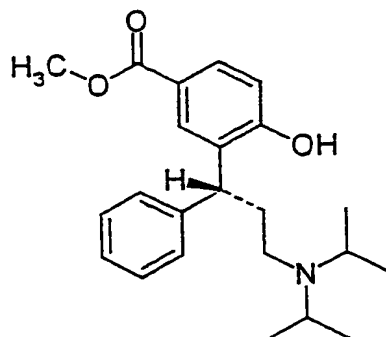
$^{13}\text{C}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ ): 20.53, 20.61, 36.87, 41.65, 44.14, 48.82, 65.12, 70.09, 111.80, 125.77, 125.97, 126.94, 127.55, 128.08, 128.37, 128.44, 133.27, 134.05, 134.27, 137.21, 144.84.

10

3. Darstellung von

*R*-(-)-3-(3-Diisopropylamino-phenyl-propyl)-4-hydroxybenzoesäuremethylester (5)

15



20

Zu einer gerührten Suspension von 5 g Raney-Nickel (mit Wasser, dann mit Methanol gewaschen) in 200 ml Methanol werden 10 g (21.8 mmol) *R*-(-)-4-Benzyloxy-3-(3-diisopropylamino-1-phenyl-propyl)-benzoesäuremethylester (3) zuge-  
25 setzt. Nach kurzem Erwärmen, um alles (3) vollständig zu lösen, wird die Apparatur unter eine Atmosphäre von Wasserstoffgas gesetzt. Nach drei Stunden Rühren bei Normaldruck und Raumtemperatur zeigt die Dünnschichtchromatographie  
30 vollständige Umsetzung. Der Ansatz wird mit Stickstoffgas gespült und nach Zusatz von etwas Aktivkohle filtriert. Nach dem Einengen der methanolischen Lösung am Rotationsverdampfer

-26-

verbleiben 6.0 g (75 % der Theorie) *R*-(-)-3-(3-Diisopropylaminophenyl-propyl)-4-hydroxy-benzoesäuremethylester (5) in Form farbloser Kristalle in einer Reinheit von 99.6 % (HPLC).

5 Schmp. 143.7 °C; DSC 144.7°C

$[I]_D^{20} = -26.6$  ( $c = 0.93$ , Ethanol).

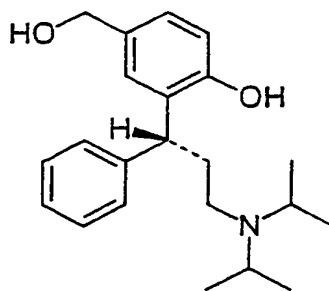
$^{13}\text{C}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ ): 18.74, 19.21, 19.62, 33.12, 39.68, 42.36, 48.64, 51.42, 117.99, 120.32, 126.23, 127.81, 128.85, 129.39, 130.26, 132.21, 144.06, 162.43, 167.35.

10

4. Darstellung von

*R*-(+)-2-(3-Diisopropylamino-1-phenylpropyl)-4-hydroxymethylphenol (6)

15



20

a) Ausgehend von der Zwischenstufe (4), *R*-(+)-[4-Benzyloxy-3-(3-diisopropylamino-1-phenyl-propyl)-phenyl]-methanol

25 *R*-(+)-[4-Benzyloxy-3-(3-diisopropylamino-1-phenyl-propyl)-phenyl]-methanol (19.7 g, 45.7 mmol) werden in 220 ml Methanol gelöst und mit Raney-Nickel (5 g) versetzt. Die Apparatur wird mit Wasserstoffgas gespült und der Ansatz zwei Tage bei Raumtemperatur gerührt. Nach dem Zusatz von weiteren

30 5 g Raney-Nickel wird zwei weitere Tage bei Raumtemperatur unter Wasserstoffgasatmosphäre gerührt, vom Katalysator abfiltriert und das Filtrat am Rotationsverdampfer zur Trockene eingengt. Der ölige, blaßgelbe Rückstand wird in 100 ml



-27-

Diethylether gelöst, zweimal mit je 100 ml Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und zur Trockene eingengt. Man erhält 14.1 g (90.4 % der Theorie) R-(+)-2-(3-Diisopropylamino-1-phenylpropyl)-4-hydroxymethylphenol in Form eines cremefarbenen, amorphen Festkörpers. Umkristallisation siehe unten c).

b) Ausgehend von der Zwischenstufe (5); R-(-)-3-(3-Diisopropylamino-phenyl-propyl)-4-hydroxy-benzoesäuremethylester

Eine Lösung von 370 mg (1.0 mmol) R-(-)-3-(3-Diisopropylamino-phenyl-propyl)-4-hydroxy-benzoesäuremethylester in 20 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran wird langsam und bei Raumtemperatur zu einer gerührten Mischung von trockenem Tetrahydrofuran (10 ml) und einer 1M Lösung von Lithiumaluminiumhydrid in Tetrahydrofuran (3 ml) (unter Stickstoffschutzgasatmosphäre) getropft. Überschüssiges Hydrid wird durch tropfenweisen Zusatz einer gesättigten Natriumcarbonatlösung zersetzt. Nach dem Abtrennen der organischen Phase wird diese am Rotationsverdampfer eingengt und anschließend im Hochvakuum getrocknet. Es werden 274 mg (74 % der Theorie) blaßgelbes Öl erhalten, das sich langsam zu einer amorphen Masse verfestigt.

c) Umkristallisation:

Rohprodukt 6 (1.0 g) wird in Ethylacetat gelöst und am Rotationsverdampfer erneut eingengt. Das so von Fremdlösemitteln (Diethylether bzw. Tetrahydrofuran, s.o.) befreite Diol wird unter leichtem Erwärmen mit 1.5 ml Ethylacetat versetzt. Man rührt, bis eine klare Lösung entstanden ist, läßt auf Raumtemperatur abkühlen und setzt einige Impfkristalle zu. Letztere werden gewonnen, indem rohes 6 über HPLC gereinigt wird,

-28-

die Hauptfraktion aufgefangen wird, eingeengt und der Rückstand mehrere Stunden im Hochvakuum getrocknet wird. Nachdem deutliche Kristallisation eingetreten ist, belässt man bei - 10 °C. Die Kristalle werden noch in der Kälte abgesaugt und im Vakuum getrocknet. Man erhält farblose Kristalle in 84 % Ausbeute.

Schmp. 102.3 °C

10 DC (1): 0.57

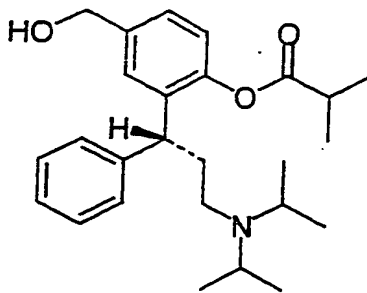
$[\alpha]_D^{20} = + 21.3$  (c = 1.0, Ethanol).

$^{13}\text{C}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ ): 19.58, 19.96, 33.30, 39.52, 42.10, 48.00, 15  
65.40, 118.58, 126.31, 126.57, 127.16, 127.54, 128.57, 132.63, 132.83, 144.55, 155.52.

5. Darstellung von

R-(+)-2-(3-Diisopropylamino-1-phenylpropyl)-4-hydroxymethylphenylisobuttersäureester (1)

25



30 Eine Lösung von R-(+)-2-(3-Diisopropylamino-1-phenylpropyl)-4-hydroxymethylphenol (6) (65.0 g, 190.3 mmol) und Triethylamin (20.4 g, 201.7 mmol) in 750 ml Dichlormethan wird unter Rühren und Kühlung (-5 °C) mit einer Lösung von Isobutter-

-29-

säurechlorid (23.4 g, 201.7 mmol) in 250 ml Dichlormethan versetzt. Nach der Zugabe wird noch 15 Min. bei 0 °C, dann 30 Min. bei Raumtemperatur gerührt und nacheinander mit Wasser (250 ml) und 5%-iger wässriger Natriumhydrogencarbonat-Lösung gewaschen. Die organische Phase wird abgetrennt und am Rotationsverdampfer zur Trockene eingengt. Der Ester *R*-(+)-2-(3-Diisopropylamino-1-phenylpropyl)-4-hydroxymethylphenylisobuttersäureester wird als farbloses, viskoses Öl erhalten; Ausbeute: 77.1 g (98.4 % der Theorie).

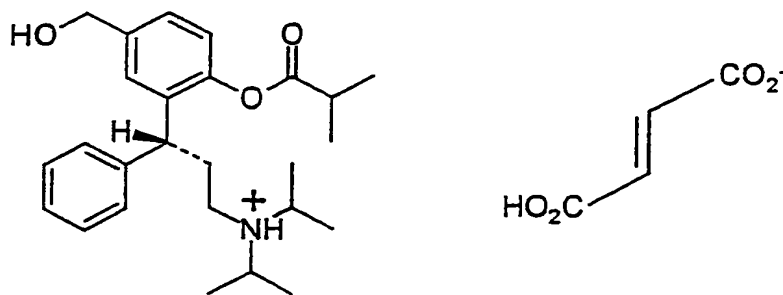
10

DC (1): 0.26;  $[I]_D^{22} = + 2.7$  ( $c = 1.0$ , Ethanol).

$^{13}\text{C}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ ): 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. Darstellung von  
*R*-(+)-2-(3-Diisopropylamino-1-phenylpropyl)-4-hydroxymethylphenylisobuttersäureester Hydrogenfumarat

25



30 Eine Lösung von 41.87 g (102 mmol) *R*-(+)-2-(3-Diisopropylamino-1-phenylpropyl)-4-hydroxymethylphenylisobuttersäureester in 90 ml 2-Butanon wird unter Erwärmen mit Fumarsäure (11.81 g, 102 mmol) versetzt. Nach dem Lösen der Säure wird

-30-

langsam unter Rühren Cyclohexan (20-30 ml) bis zum Einsetzen einer Trübung zugesetzt. Man belässt den farblosen, homogenen Ansatz zunächst 18 Stunden bei Raumtemperatur, dann mehrere Stunden bei 0 °C. Die ausgefallenen farblosen Kristalle  
5 werden abgesaugt, mit wenig Cyclohexan/2-Butanon (90:10, Vol.-%) gewaschen und im Vakuum bei 30 °C getrocknet. Man erhält 44.6 g (83.1 % der Theorie) des Hydrogenfumarat-Salzes des R-(+)-2-(3-Diisopropylamino-1-phenylpropyl)-4-hydroxy-methylphenylisobuttersäureester in Form farbloser Plättchen.

10

Schmp. 98.8 °C, eine zweite Kristallisation aus dem gleichen Lösungsmittelgemisch ergibt das Produkt mit einem Schmp. von 103 °C.

15  $[I]_D^{20} = + 6.0$  (c = 1.0, Ethanol).

Elementaranalyse: Berechnet für C<sub>30</sub>H<sub>41</sub>NO<sub>7</sub> (Molgewicht 527.66) C 68.29 %, H 7.83 %, N 2.65 %, O 21.2 %; gefunden C 68.29 %, H 7.90 %, N 2.72 %, O 21.0 %.

20

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

IR: 3380, 2978, 2939, 2878, 2692, 2514, 1756, 1702, 1680,  
25 1618, 1496, 1468, 1226, 1040, 1019, 806,

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 1.198, 1.285, 1.287 (CH<sub>3</sub>); 2.541 (CHC=O); 3.589 (NCH); 4.585 (CH<sub>2</sub>OH); 6.832 (=CH, Fumarat); 6.84-7.62 (Aryl, = CH).

30

<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 17.79, 18.95, 19.16 (CH<sub>3</sub>); 31.63 (CHCH<sub>2</sub>); 34.09 (CH-C=O); 41.87 (CHCH<sub>2</sub>); 45.83 (NCH<sub>2</sub>); 54.29 (NCH); 63.78 (OCH<sub>2</sub>); 122.23, 126.48, 126.77, 127.56, 140.46, 140.52,

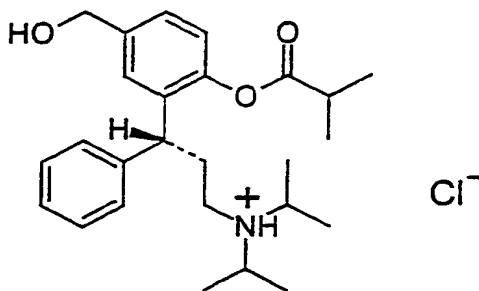
-31-

142.35, 147.54 (Aryl CH); 135.54 (=CH, Fumarat); 170.48 (C=O, Fumarat); 175.62 (i-Pr-C=O).

MS im Direkteinlaß, m/z (%): 411 (1), 396 (9), 380 (1), 223  
5 (2), 165 (2), 114 (100), 98 (4), 91 (3), 84 (3), 72 (10), 56  
(7).

### 7. Darstellung von

R-(+)-2-(3-Diisopropylamino-1-phenylpropyl)-4-hydroxymethyl-  
10 phenylisobuttersäureester Hydrochlorid Hydrat



Eine Lösung von R-(+)-2-(3-Diisopropylamino-1-phenylpropyl)-  
4-hydroxymethylphenylisobuttersäureester (8.54 g, 25.0 mmol)  
in 50 ml Dichlormethan wird bei 0°C langsam in eine gerührte  
25 Lösung von Isobuttersäurechlorid (2.66 g, 25.0 mmol) in 100  
ml Dichlormethan getropft. Nach einer Stunde wird die Kühlung  
entfernt und noch eine Stunde bei Raumtemperatur nachgerührt.  
Nach dem Abziehen der flüchtigen Bestandteile im Vakuum am  
Rotationsverdampfer hinterbleibt ein farbloser, amorph-fester  
30 Schaum. Dieser Rückstand wird in Aceton (17 ml) gelöst, mit  
0.45 bis 0.50 g Wasser und Diethylether versetzt (ca.20 - 25  
ml) bis deutliche Trübung eintritt. Nach kurzer Behandlung  
mit Ultraschall tritt spontane Kristallisation ein und es

-32-

werden unter Rühren langsam weitere 80 ml Diethylether  
zugetropft. Die ausgefallenen farblosen Kristalle werden  
abgesaugt und über Nacht im Vakuum über Phosphorpentoxid  
getrocknet. Man erhält 10.5 g (93.7 % der Theorie) farblos  
5 kristallines *R*-(+)-2-(3-Diisopropylamino-1-phenylpropyl)-4-  
hydroxymethylphenylisobuttersäureester Hydrochlorid Hydrat in  
·97.0 % Reinheit (HPLC).

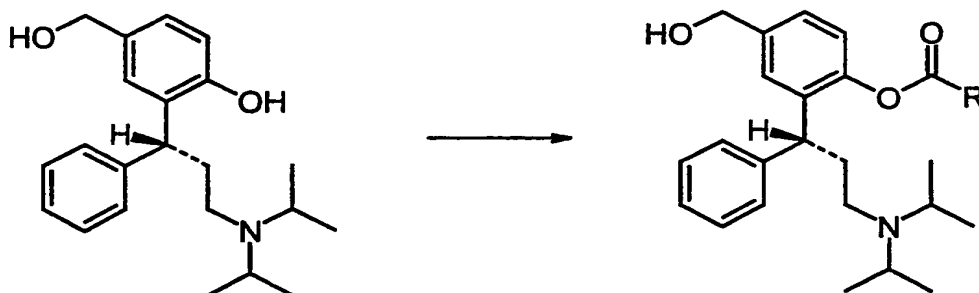
Schmp. 97.1 °C.

10

$[I]_D^{20} = + 4.3$  ( $c = 1.03$ , Ethanol)

$^{13}\text{C}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ ): 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,  
15 126.50, 126.70, 126.96, 127.34, 128.60, 133.80, 140.55,  
142.17, 147.68, 175.79.

### 8. Phenolische Monoester



20

-33-

**Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Herstellung von phenolischen Monoestern**

In eine Lösung von 120.3 mg (0.352 mmol) R-(+)-2-(3-Diisopropylamino-1-phenylpropyl)-4-hydroxyphenol (6) in 5 ml  
5 Dichlormethan wird unter Rühren bei 0 °C eine Lösung von Säurechlorid (0.352 mmol) in 2 ml Dichlormethan eingetroppt. Anschließend wird mit Triethylamin-Dichlormethan (49.1 µl/0.353 mmol-2 ml) versetzt. Nach 18 Stunden bei Raumtemperatur zeigt die Dünnschichtchromatographie vollständige  
10 Umsetzung. Der Ansatz wird nacheinander mit 5 ml Wasser, wässriger 0.1N-Salzsäure, 5 ml 5%-iger wässriger Natriumhydrogencarbonatlösung, 5 ml Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, und nach der Filtration zur Trockene  
15 eingeengt. Anschließend wird im Hochvakuum bis zur Gewichtskonstanz getrocknet.

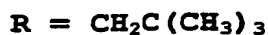
Nach diesem Verfahren wurden folgende Verbindungen beispielhaft hergestellt:  
20



25 R-(+)-3-Methylbuttersäure-2-(3-diisopropylamino-1-phenylpropyl)-4-hydroxymethylphenyl-ester

Farbloses Öl in 70% Ausbeute und >95% Reinheit (NMR).  
<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 20.45, 20.59, 22.54, 25.70, 36,74, 42.18,  
30 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.

-34-



R-(+)-3,3-Dimethylbuttersäure-2-(3-diisopropylamino-1-phenyl-propyl)-4-hydroxymethylphenyl-ester, freie Base.

5

Farbloses Öl in 69.7% Ausbeute und >95% Reinheit (NMR).

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

10 DC (1): 0.75.



R-(+)-Pivalinsäure-2-(3-diisopropylamino-1-phenyl-propyl)-4-hydroxymethylphenyl-ester  
Hydrochlorid.

15

Farblose Kristalle, Schmp. 165-6 °C.

20  $^{13}\text{C}$ -NMR ( $\text{DMSO-d}_6$  =39.7 ppm): 16.52, 16.68, 17.98, 18.11, 26.87, 31.46, 41.71, 45.33, 53.89, 53.98, 62.65, 122.61, 122.97, 125.94, 126.09, 126.57, 126.75, 127.87, 128.58, 131.80, 134.94, 141.02, 142.69, 147.17, 155.32, 163.92, 176.21.

25



R-(+)-Cyclopropancarbonsäure-2-(3-diisopropylamino-1-phenyl-propyl)-4-hydroxymethylphenyl-ester  
Hydrochlorid.

30

Farblose wachsartige Masse.

$^{13}\text{C}$ -NMR ( $\text{DMSO-d}_6$  =39.7 ppm): 173.02, 172.49, 172.37, 153.10, 147.12, 142.72, 142.03, 140.78, 136.60, 134.79, 134.35,



-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.

5

**R = *c*-C<sub>4</sub>H<sub>7</sub>****R-(+)-Cyclobutancarbonsäure-2-(3-diisopropylamino-1-phenyl-  
propyl)-4-hydroxymethylphenyl-ester**

10 Hydrochlorid

Farblose wachsartige Masse.

<sup>13</sup>C-NMR (DMSO-d<sub>6</sub> =39.7 ppm): 173.53, 147.12, 142.81, 140.74,  
134.77, 128.65, 127.81, 126.74, 125.99, 125.87, 122.75,  
15 62.63, 53.92, 45.34, 41.42, 37.38, 31.54, 25.04, 24.92,  
18.03, 16.68, 16.61.

**R = *c*-C<sub>5</sub>H<sub>9</sub>****20 R-(+)-Cyclopentancarbonsäure-2-(3-diisopropylamino-1-phenyl-  
propyl)-4-hydroxymethylphenyl-ester**

Hydrochlorid

Farblose wachsartige Masse.

<sup>13</sup>C-NMR (DMSO-d<sub>6</sub> =39.7 ppm): 174.80, 147.22, 142.86, 140.76,  
25 134.72, 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.

30

-36-

**R =  $\text{c-C}_6\text{H}_{11}$** **R-(+)-Cyclohexancarbonsäure-2-(3-diisopropylamino-1-phenyl-propyl)-4-hydroxymethylphenyl-ester**

Hydrochlorid

5

Farblose wachsartige Masse.

 $^{13}\text{C}$ -NMR (DMSO- $\text{d}_6$  = 39.7 ppm):

174.08, 147.15, 142.85, 140.77, 134.78, 128.66, 127.77,  
126.74, 126.06, 125.87, 122.69, 62.61, 53.91, 45.36, 42.26,  
10 41.24, 31.53, 28.74, 28.62, 25.48, 25.04, 24.98, 18.05,  
16.67, 16.60.

**R = 4-( $\text{C}_2\text{H}_5\text{CO}_2$ )- $\text{C}_6\text{H}_4$** **15 R-(+)-4-(Ethylcarbonyloxy)-benzoesäuresäure-2-(3-diisopropyl-amino-1-phenyl-propyl)-4-hydroxymethylphenyl-ester**

Hydrochlorid

Farblose Kristalle, Schmp. 195-8 °C.

20  $^1\text{H}$ -NMR (DMSO- $\text{d}_6$ ): 9.87 (s, 1H mit  $\text{D}_2\text{O}$  austauschbar, NH),  
8.19-8.12 (m, 2H, Phenyl-H), 7.55 (d,  $J = 1.0$  Hz, 1H, Phenyl-  
H3), 7.41-7.13 (m, 9H, Phenyl-H), 5.28 (br s, 1H mit  $\text{D}_2\text{O}$   
austauschbar, OH), 4.53 (s, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 4.23 (t,  $J = 7.6$  Hz,  
1H, CH), 3.61-3.50 (m, 2H,  $2 \times \text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ), 2.97-2.74 (m, 2H,  
25  $\text{CH}_2$ ), 2.67 (q,  $J = 7.4$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 2.56-2.43 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ),  
1.23-1.13 (m, 15H,  $2 \times \text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ,  $\text{CH}_3$ ).

-37-



R-(+)-4-(Isopropylcarbonyloxy)-benzoesäuresäure-2-(3-diisopropylamino-1-phenyl-propyl)-4-hydroxymethylphenyl-ester  
Hydrochlorid

5

Farblose Kristalle, Schmp. 202-4 °C.

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): 9.73 (s, 1H mit D<sub>2</sub>O austauschbar, NH), 8.19-8.12 (m, 2H, Phenyl-H), 7.55 (d, J = 1.4 Hz, 1H, Phenyl-H3), 7.42-7.14 (m, 9H, Phenyl-H), 5.27 (br s, 1H mit D<sub>2</sub>O austauschbar, OH), 4.53 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 4.23 (t, J = 7.5 Hz, 1H, CH), 3.61-3.50 (m, 2H, 2 × 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 × CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>).

15



R-(+)-4-(t-Butylcarbonyloxy)-benzoesäuresäure-2-(3-diisopropylamino-1-phenyl-propyl)-4-hydroxymethylphenyl-ester, freie Base.

20

Farbloses Öl.

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): 8.19-8.12 (m, 2H, Phenyl-H), 7.45-7.33 (m, 3H, Phenyl-H), 7.25-7.09 (m, 7H, Phenyl-H), 5.20 (t, J = 5.6 Hz, 1H, OH), 4.50 (d, J = 5.6 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>), 4.20 (t, J = 7.5 Hz, 1H, CH), 2.95-2.80 (m, 2H, 2 × 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 × CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>).

Hydrochlorid: farblose Kristalle, Schmp. 165-6 °C.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 8.22-8.16 (m, 2H, Phenyl-H), 8.02 (d, J = 1.8 Hz, 1H, Phenyl-H), 7.27-7.02 (m, 9H, Phenyl-H), 4.83-4.60 ('m', 2H, CH<sub>2</sub>), 4.01-3.94 (m, 1H, CH), 3.66-3.54 (m, 2H),

-38-

3.18-2.80 (m, 3H), 2.53-2.44 (m, 1H) ( $2 \times \text{CH}_2$ ,  $2 \times \text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ),  
1.43-1.25 (m, 21H,  $(\text{CH}_3)_3$ ,  $2 \times \text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ).

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

R-(+)-4-(Cyclopropylcarbonyloxy)-benzoesäuresäure-2-(3-  
diisopropylamino-1-phenyl-propyl)-4-hydroxymethylphenyl-ester  
Hydrochlorid

10 Farblose Kristalle, Schmp. 208-213 °C.

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): 9.04 (s, 1H mit D<sub>2</sub>O austauschbar, NH), 8.15-  
8.09 (m, 2H, Phenyl-H), 7.53 ('d', 1H, Phenyl-H<sub>3</sub>), 7.42-7.13  
(m, 9H, Phenyl-H), 5.25 (br s, 1H mit D<sub>2</sub>O austauschbar, OH),  
4.52 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 4.23 (t, J = 7.5 Hz, 1H, CH), 3.62-3.53

15 (m, 2H,  $2 \times \text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ), 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, Cyclopropyl-CH), 1.20-1.05 (m,  
16H,  $2 \times \text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ,  $2 \times \text{Cyclopropyl-CH}_2$ ).

<sup>13</sup>C-NMR (DMSO-d<sub>6</sub> = 39.7 ppm): 172.71, 163.93, 154.92, 147.16,  
20 142.69, 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.

25 **R = 4-(c-C<sub>4</sub>H<sub>7</sub>CO<sub>2</sub>)-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>**

R-(+)-4-(Cyclobutylcarbonyloxy)-benzoesäuresäure-2-(3-  
diisopropylamino-1-phenyl-propyl)-4-hydroxymethylphenyl-ester  
Hydrochlorid

30 Farblose Kristalle, Schmp. 201-6 °C.

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): 9.50 (s, 1H mit D<sub>2</sub>O austauschbar, NH), 8.17-  
8.12 (m, 2H, Phenyl-H), 7.54 (d, J = 1.4 Hz, 1H, Phenyl-H<sub>3</sub>),

-39-

7.42-7.14 (m, 9H, Phenyl-H), 5.25 (br s, 1H mit D<sub>2</sub>O austauschbar, OH), 4.52 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 4.23 (t, J = 7.5 Hz, 1H, CH), 3.62-3.47 (m, 3H, Cyclobutyl-CH), 2 × 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>2</sub>, 2 × Cyclobutyl-CH<sub>2</sub>), 2.10-1.85 (m, 2H, Cyclobutyl-CH<sub>2</sub>), 1.22-1.12 (m, 12H, 2 × 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>**

10 R-(+)-4-(Cyclohexylcarbonyloxy)-benzoesäuresäure-2-(3-diisopropylamino-1-phenyl-propyl)-4-hydroxymethylphenyl-ester Hydrochlorid

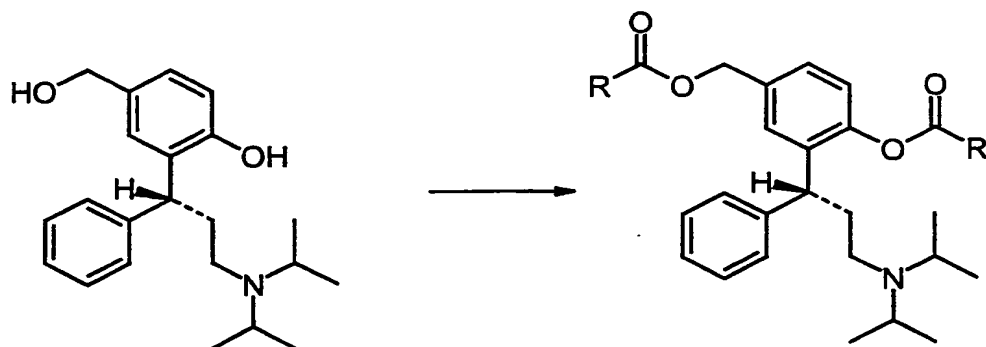
Farblose Kristalle, Schmp. 212-217 °C.

15 <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): 9.34 (s, 1H, mit D<sub>2</sub>O austauschbar, NH), 8.16-8.12 (m, 2H, Phenyl-H), 7.54 (d, J = 1.4 Hz, 1H, Phenyl-H3), 7.39-7.14 (m, 9H, Phenyl-H), 5.26 ('t', 1H, mit D<sub>2</sub>O austauschbar, OH), 4.53 (d, J = 4.2 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>), 4.22 (t, J = 7.5 Hz, 1H, CH), 3.62-3.48 (m, 2H, 2 × CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 3.00-2.60 (m, 3H, Cyclohexyl-CH), CH<sub>2</sub>), 2.51-2.40 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 2.07-20 1.98 (m, 2H, Cyclohexyl-CH<sub>2</sub>), 1.80-1.11 (m, 20H, 4 × Cyclohexyl-CH<sub>2</sub>), 2 × CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>)

25

-40-

## 9. Identische Diester



5

**Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Herstellung von identischen Diestern**

- 10 In eine Lösung von 7.30 g (21.4 mmol) R-(+)-2-(3-Diisopropylamino-1-phenylpropyl)-4-hydroxyphenol (6) in 100 ml Dichlormethan wird unter Rühren bei 0 °C eine Lösung von Säurechlorid (49.2 mmol) in 50 ml Dichlormethan eingetroppt.
- 15 Anschließend wird mit Triethylamin-Dichlormethan (6.86 ml/49.2 mmol-50 ml) versetzt. Nach 1-3 Stunden bei Raumtemperatur zeigt die Dünnschichtchromatographie vollständige Umsetzung. Der Ansatz wird nacheinander mit jeweils 100 ml Wasser, wässriger 0.1N-Salzsäure, 5 ml 5%-iger wässriger Natriumhydrogencarbonatlösung, 5 ml Wasser gewaschen, über
- 20 Natriumsulfat getrocknet, und nach der Filtration zur Trockene eingengt. Anschließend wird im Hochvakuum bis zur Gewichtskonstanz getrocknet.

-41-

Nach diesem Verfahren wurden folgende Verbindungen beispielhaft hergestellt:

**R = Methyl**

- 5 R-(-)-Essigsäuresäure-2-(3-diisopropylamino-1-phenyl-propyl)-4-acetoxymethyl-phenyl-ester, freie Base

Blaßgelbes Öl, Reinheit (HPLC): 95.2%.

<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 20.36, 20.69, 20.94, 20.99, 36.41, 42.27,  
10 43.69, 48.79, 65.89, 122.89, 126.28, 127.17, 127.92, 128.36,  
133.69, 136.95, 143.61, 148.46, 168.97, 170.76.

LC-MS: 425 (15%, M<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).

15 DC (1): 0.79.

**R = Cyclohexyl**

- 20 R-Cyclohexancarbonsäure-2-(3-diisopropylamino-1-phenyl-propyl)-4-cyclohexylcarbonyloxymethyl-phenyl-ester

Blaßgelbes Öl, Reinheit (NMR): >95%.

<sup>13</sup>C-NMR (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,  
25 127.06, 127.31, 127.90, 128.37, 134.03, 136.85, 143.55,  
148.33, 174.20, 175.72.

DC (1): 0.96.

**R = Isopropyl**

- 30 R-Isobuttersäure-2-(3-diisopropylamino-1-phenyl-propyl)-4-isobutyryloxymethyl-phenyl-ester

Freie Base: blaßgelbes Öl, Reinheit (HPLC): 95.6%.

-42-

$^{13}\text{C}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ ): 18.96, 19.08, 20.59, 33.98, 34.20, 36.86, 41.72, 43.72, 48.72, 65.58, 122.65, 126.19, 126.73, 127.91, 128.11, 128.36, 133.91, 136.96, 143.81, 148.41, 175.15, 176.77.

5 DC (1): 0.74.

Hydrogenfumarat-Salz: farbloser Sirup, 94.4% HPLC-Reinheit.

$^{13}\text{C}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ ): 17.89, 18.07, 18.94, 18.97, 19.07, 31.22, 33.93, 34.13, 41.78, 10 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.

15 **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-(t-Butylcarbonyloxy)-benzoesäure-2-(3-diisopropylamino-1-phenyl-propyl)-4-(4-t-butylcarbonyloxymethyl-benzoesäure)-phenyl-ester Hydrochlorid

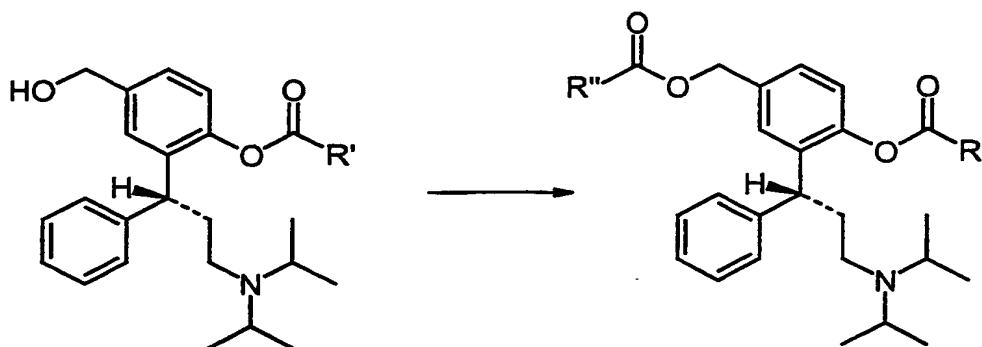
20 Farblose Kristalle, Schmp. 105-7 °C.

$^{13}\text{C}$ -NMR ( $\text{DMSO-d}_6$ ): 16.49, 16.71, 17.97, 18.06, 26.84, 31.36, 38.45, 41.70, 45.24, 53.79, 53.96, 55.09, 66.11, 122.47, 122.62, 123.59, 126.42, 126.83, 127.21, 127.70, 127.88, 128.02, 128.62, 131.17, 131.86, 134.48, 135.64, 142.52, 25 148.35, 154.86, 155.39, 163.80, 165.09, 176.14, 176.19.



-43-

## 10. Gemischte Diester



R' ist ungleich R''

5

**Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Herstellung von gemischten Diestern**

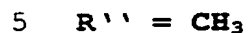
10

In eine Lösung von 5.30 mmol phenolischen Monoester der allgemeinen Formel A in 40 ml Dichlormethan wird unter Rühren bei 0 °C eine Lösung von Säurechlorid (5.83 mmol) in 15 ml Dichlormethan eingetropft. Anschließend wird mit Triethylamin-Dichlormethan (0.589g/5.82 mmol-15 ml) versetzt. Nach 18 Stunden bei Raumtemperatur zeigt die Dünnschichtchromatographie vollständige Umsetzung. Der Ansatz wird nacheinander mit jeweils 50 ml Wasser, wässriger 0.1N-Salzsäure, 5 ml 5%iger wässriger Natriumhydrogencarbonatlösung, 5 ml Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, und nach der Filtration zur Trockene eingengt. Anschließend wird im Hochvakuum bis zur Gewichtskonstanz getrocknet.

20

-44-

Nach diesem Verfahren wurden folgendes Beispiel hergestellt:



R-Isobuttersäure-2-(3-diisopropylamino-1-phenyl-propyl)-4-acetoxymethyl-phenyl-ester

Farbloses Öl.

10 DC (1): 0.56

$^{13}\text{C}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ ): 19.12, 20.65, 21.05, 34.24, 37.02, 41.79, 43.79, 48.72, 65.98, 122.75, 125.98, 126.22, 127.94, 128.39, 128.84, 133.55, 137.04, 143.84, 148.58, 170.84, 175.18.

15 Hydrochlorid: farblose Kristalle

$^{13}\text{C}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ ): 16.89, 17.04, 18.31, 18.92, 20.95, 31.49, 34.07, 41.64, 46.17, 54.55, 65.49, 122.91, 126.61, 126.93, 127.48, 127.83, 128.74, 134.50, 134.88, 141.61, 148.44, 170.67, 175.63.

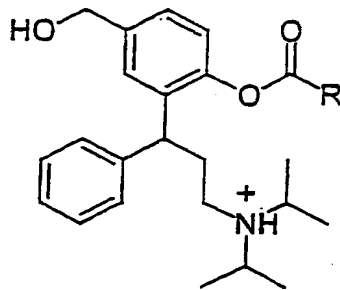
20  $[\alpha]_D^{20} = +14.6$  ( $c = 1$ ,  $\text{CHCl}_3$ ).

PATENTANSPRÜCHE

5

## 1. Verbindungen der allgemeinen Formel I

10



Formel I

15

worin R für C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkyl, C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>-cycloalkyl, substituiertes oder unsubstituiertes Phenyl steht und X<sup>-</sup> der Säurerest einer physiologisch verträglichen anorganischen oder organischen Säure ist.

20

25

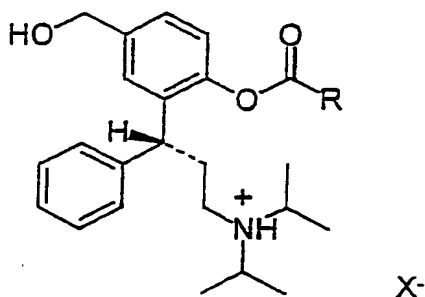
30

2. Verbindungen nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß X<sup>-</sup> jeweils ein Säurerest der Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Phosphorsäure, Schwefelsäure, Salpetersäure, Essigsäure, Propionsäure, Palmitinsäure, Stearinsäure, Mal-einsäure, Fumarsäure, Oxalsäure, Bernsteinsäure, DL-Äpfelsäure, L-(-)-Äpfelsäure, D-(+)-Äpfelsäure, DL-Weinsäure, L-(+)-Weinsäure, D-(-)-Weinsäure, Citronensäure, L-Asparaginsäure, L-(+)-Ascorbinsäure, D-(+)-Glucuronsäure, 2-Oxopropionsäure (Brenztraubensäure), Furan-2-carbonsäure (Brenzschleimsäure), Benzoesäure, 4-Hydro-

-46-

xybenzoesäure, Salicylsäure, Vanillinsäure, 4-Hydroxy-  
zimtsäure, Gallussäure, Hippursäure (N-Benzoyl-glycin),  
Acetursäure (N-Acetylglycin), Phloretinsäure (3-(4-  
Hydroxyphenyl)-propionsäure), Phthalsäure, Methansul-  
phonsäure oder der Orotsäure ist.

3. Verbindungen nach Ansprüchen 1 und 2, dadurch gekenn-  
zeichnet, daß sie die allgemeine Formel 2 besitzen,



Formel 2

worin R für C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkyl, C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>-cycloalkyl, substituiertes  
oder unsubstituiertes Phenyl steht und X<sup>-</sup> der Säurerest  
einer physiologisch verträglichen anorganischen oder  
organischen Säure ist.

4. Verbindungen nach Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, daß  
X<sup>-</sup> jeweils ein Säurerest der Salzsäure, Bromwasserstoff-  
säure, Phosphorsäure, Schwefelsäure, Salpetersäure, Es-  
sigsäure, Propionsäure, Palmitinsäure, Stearinsäure, Mal-  
einsäure, Fumarsäure, Oxalsäure, Bernsteinsäure, DL-Äp-  
felsäure, L-(-)-Äpfelsäure, D-(+)-Äpfelsäure, DL-Wein-  
säure, L-(+)-Weinsäure, D-(-)-Weinsäure, Citronensäure,

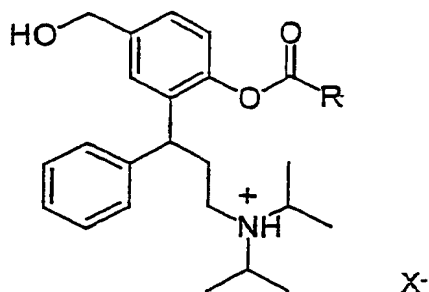
-47-

L-Asparaginsäure, L-(+)-Ascorbinsäure, D-(+)-Glucuronsäure, 2-Oxopropionsäure (Brenztraubensäure), Furan-2-carbonsäure (Brenzschleimsäure), Benzoesäure, 4-Hydroxybenzoesäure, Salicylsäure, Vanillinsäure, 4-Hydroxyzimtsäure, Gallussäure, Hippursäure (N-Benzoyl-glycin), Acetursäure (N-Acetyl-glycin), Phloretinsäure (3-(4-Hydroxyphenyl)-propionsäure), Phthalsäure, Methansulphonsäure oder der Orotsäure ist.

- 5
- 10 5. Verbindungen nach Ansprüchen 3 und 4, dadurch gekennzeichnet, daß sie R-(+)-2-(3-(Diisopropylamino-1-phenylpropyl)-4-hydroxymethyl-phenylisobuttersäureesterhydrogenfumarat, R-(+)-2-(3-(Diisopropylamino-1-phenylpropyl)-4-hydroxymethylphenylisobuttersäureesterhydrochloridhydrat sind.
- 15
6. Verbindungen nach Ansprüchen 3 und 4, dadurch gekennzeichnet, daß R für Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, 4-(1-Cyclopropyl-methanoyloxy)-phenyl, 4-(1-Cyclobutyl-methanoyloxy)-phenyl, 4-(1-Cyclohexyl-methanoyloxy)-phenyl oder 4-(2,2-Dimethyl-propanoyloxy)-phenyl steht und X<sup>-</sup> Chlorid bedeutet.
- 20
7. Verbindungen nach Ansprüchen 1 bis 6 in Form eines Schüttgutes.
- 25
8. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I
- 30

-48-

5



Formel I

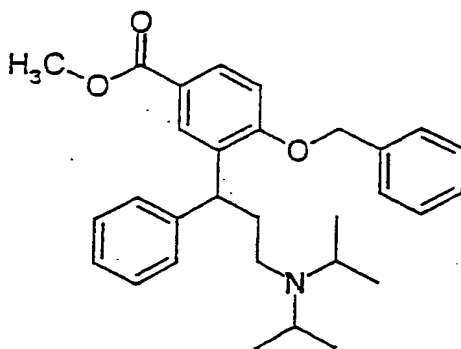
10

worin R für C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkyl, C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>-cycloalkyl, substituiertes oder unsubstituiertes Phenyl steht und X<sup>-</sup> für den Säurerest einer physiologisch verträglichen anorganischen oder organischen Säure steht, dadurch gekennzeichnet, daß

15

a) eine Verbindung der Formel III

20



Formel III

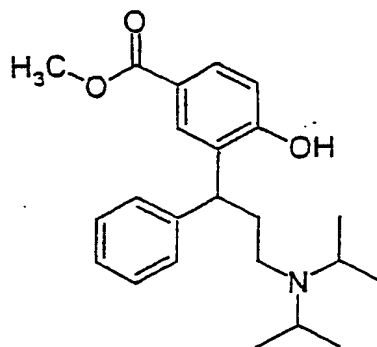
25

mit einem Hydrierungsmittel zur Bildung einer Verbindung der Formel V

30

5

10



Formel V

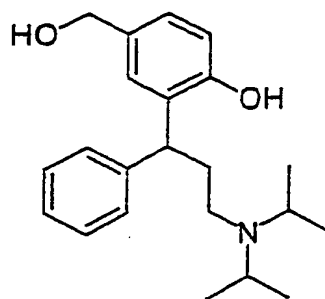
15

gespalten wird, worauf

20

- b) die so erhaltene Verbindung der Formel V mit einem Reduktionsmittel umgesetzt wird, um eine Verbindung der Formel VI

25



Formel VI

30

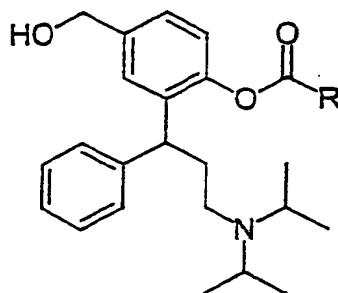
-50-

zu ergeben, die

- c) mit einem Acylierungsmittel umgesetzt wird, um eine Verbindung der Formel A

5

10



Formel A

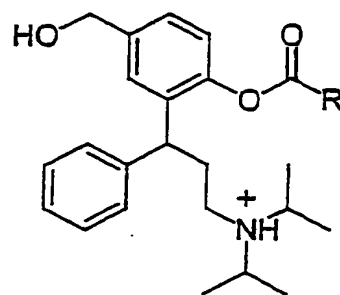
15

zu erhalten, worin R die oben genannte Bedeutung hat, die

- d) mit einer physiologisch verträglichen anorganischen oder organischen Säure unter Bildung einer Verbindung der Formel I

25

30



Formel I



-51-

umgesetzt wird, worin R für C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkyl, C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>-cycloalkyl, unsubstituiertes oder substituiertes Phenyl steht und X<sup>-</sup> für den Säurerest einer physiologisch verträglichen anorganischen oder organischen Säure steht.

5

9. Verfahren nach Anspruch 8, dadurch gekennzeichnet, daß zur Herstellung der Verbindungen der allgemeinen Formel I die Säuren Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Phosphorsäure, Schwefelsäure, Salpetersäure, Essigsäure, Propionsäure, Palmitinsäure, Stearinsäure, Maleinsäure, Fumarsäure, Oxalsäure, Bernsteinsäure, DL-Äpfelsäure, L-(-)-Äpfelsäure, D-(+)-Äpfelsäure, DL-Weinsäure, L-(+)-Weinsäure, D-(-)-Weinsäure, Citronensäure, L-Asparaginsäure, L-(+)-Ascorbinsäure, D-(+)-Glucuronsäure, 2-Oxopropionsäure (Brenztraubensäure), Furan-2-carbonsäure (Brenzschleimsäure) Benzoesäure, 4-Hydroxybenzoesäure, Salicylsäure, Vanillinsäure, 4-Hydroxyzimtsäure, Gallussäure, Hippursäure (N-Benzoyl-glycin), Acetursäure (N-Acetylglycin), Phloretinsäure (3-(4-Hydroxyphenyl)propionsäure), Phthalsäure, Methansulphonsäure oder Orotsäure verwendet werden.

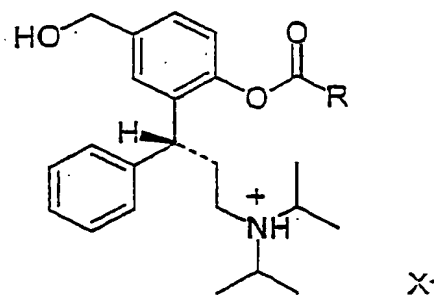
15

20

25

10. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel 2

30



Formel 2

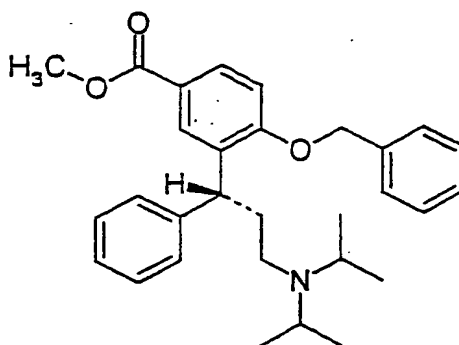
-52-

worin R für C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkyl, C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>-cycloalkyl, substituiertes oder unsubstituiertes Phenyl steht und X<sup>-</sup> für den Säurerest einer physiologisch verträglichen anorganischen oder organischen Säure steht, dadurch gekennzeichnet, daß

5

a) eine Verbindung der Formel 3

10



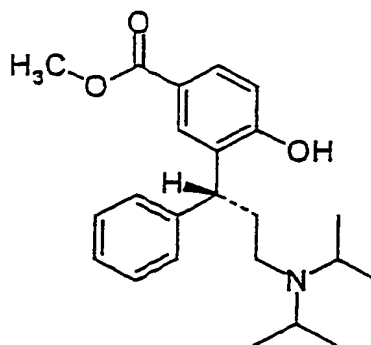
Formel 3

15

mit einem Hydrierungsmittel zur Bildung einer Verbindung der Formel 5

20

25



Formel 5

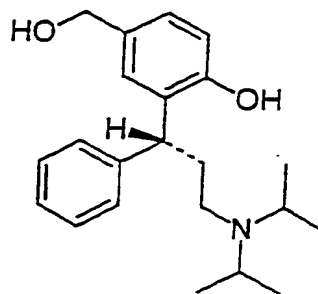
30

gespalten wird, worauf

-53-

- b) die so erhaltene Verbindung der Formel 5 mit einem Reduktionsmittel umgesetzt wird, um eine Verbindung der Formel 6

5



Formel 6

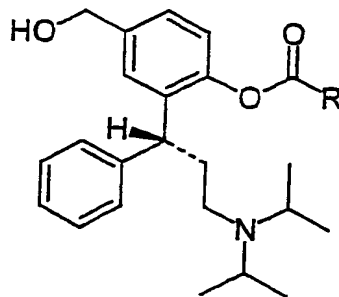
10

15

zu ergeben, die

- c) mit einem Acylierungsmittel umgesetzt wird, um eine Verbindung der Formel 1

20



Formel 1

25

30

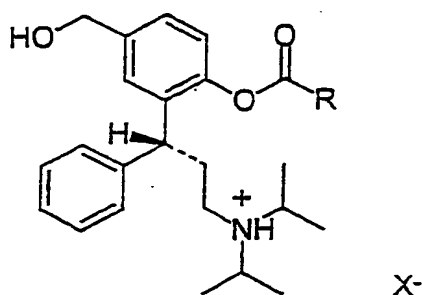
zu erhalten, worin R die oben genannte Bedeutung hat,

-54-

die

- d) mit einer physiologisch verträglichen anorganischen oder organischen Säure unter Bildung einer Verbindung der Formel 2

5



Formel 2

10

15

umgesetzt wird, worin R für C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkyl, C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>-cycloalkyl, unsubstituiertes oder substituiertes Phenyl steht und X<sup>-</sup> für den Säurerest einer physiologisch verträglichen anorganischen oder organischen Säure steht.

20

11. Verfahren nach Anspruch 10, dadurch gekennzeichnet, daß zur Herstellung der Verbindungen der allgemeinen Formel 2 die Säuren Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Phosphorsäure, Schwefelsäure, Salpetersäure, Essigsäure, Propionsäure, Palmitinsäure, Stearinsäure, Maleinsäure, Fumarsäure, Oxalsäure, Bernsteinsäure, DL-Äpfelsäure, L-(-)-Äpfelsäure, D-(+)-Äpfelsäure, DL-Weinsäure, L-(+)-Weinsäure, D-(-)-Weinsäure, Citronensäure, L-Asparaginsäure, L-(+)-Ascorbinsäure, D-(+)-Glucuronsäure, 2-Oxopropionsäure (Brenztraubensäure), Furan-2-carbonsäure (Brenz-

25

30

-55-

schleimsäure) Benzoesäure, 4-Hydroxybenzoesäure, Salicylsäure, Vanillinsäure, 4-Hydroxycimtsäure, Gallussäure, Hippursäure (N-Benzoyl-glycin), Acetursäure (N-Acetyl-glycin), Phloretinsäure (3-(4-Hydroxyphenyl)-propionsäure), Phthalsäure, Methansulphonsäure oder Orotsäure verwendet werden.

- 5
12. Verfahren nach Ansprüchen 8 bis 11, dadurch gekennzeichnet, daß als Hydrierungsmittel vorzugsweise Raney-Nickel/H<sub>2</sub> in Methanol als Lösungsmittel verwendet wird.
- 10
13. Verfahren nach Ansprüchen 8 bis 11, dadurch gekennzeichnet, daß als Reduktionsmittel NaBH<sub>4</sub>/EtOH, vorzugsweise LiAlH<sub>4</sub>/THF verwendet werden.
- 15
14. Verfahren nach Ansprüchen 8 bis 11, dadurch gekennzeichnet, daß als Acylierungsmittel Isobutyrylchlorid und als Base Triethylamin verwendet werden.
- 20
15. Verfahren nach Ansprüchen 10 bis 14, dadurch gekennzeichnet, daß eine Verbindung der Formel 6 mit einem Äquivalent Isobutyrylchlorid in Gegenwart von Triethylamin unter Verwendung eines der jeweiligen Lösungsmittel Ethylacetat, Dichlormethan, Tetrahydrofuran, Acetonitril oder Toluol regio- und chemoselektiv zu R-(+)-2-(3-Diisopropylamino-1-phenylpropyl)-4-hydroxymethylphenylisobuttersäureester umgesetzt wird.
- 25
16. Verfahren nach Ansprüchen 10 bis 15, dadurch gekennzeichnet, daß R-(+)-2-(3-Diisopropylamino-1-phenylpropyl)-4-hydroxymethylphenylisobuttersäureester und Fumarsäure oder Salzsäure unter Bildung des jeweiligen Salzes umge-
- 30

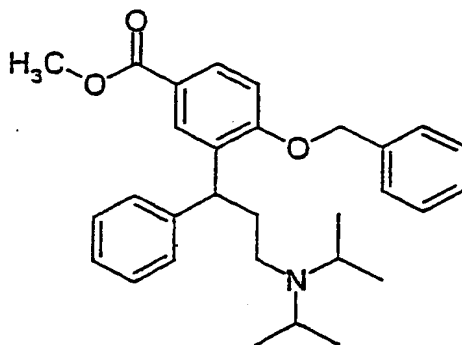
-56-

setzt werden.

17. Verfahren nach Ansprüchen 10 bis 13 zur Herstellung von  
R-(+)-2-(3-Diisopropylamino-1-phenyl-propyl)-4-hydroxy-  
5 methylphenylisobuttersäureester Hydrochlorid Hydrat, da-  
durch gekennzeichnet, daß die phenolische Veresterung von  
R-(+)-2-(3-Diisopropylamino-1-phenylpropyl)-4-hydroxy-  
methylphenol (6) ohne Zusatz einer externen Base durchge-  
10 führt wird, indem Lösungen von (6) in Lösungen von Iso-  
buttersäurechlorid, die mindestens 1 Moläquivalent Wasser  
enthalten, zugetropft werden, um direkt ein entsprechen-  
des stabiles, hydrathaltiges Hydrochlorid zu erhalten.

18. Verbindung der Formel III

15



20

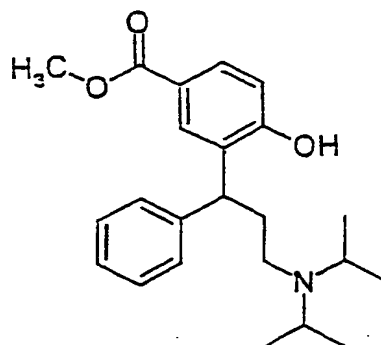
Formel III

25

19. Verbindung der Formel V

-57-

5

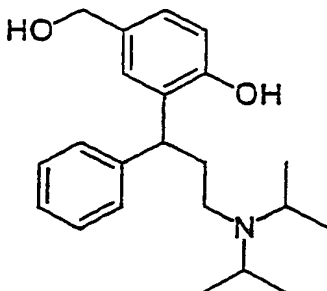


Formel V

10

20. Verbindung der Formel VI

15



Formel VI

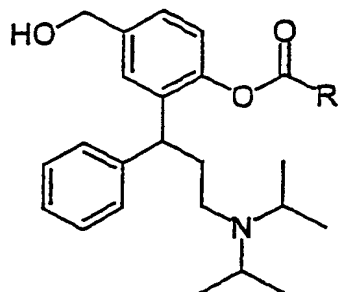
20

25 21. Verwendung einer Verbindung nach Ansprüchen 18 bis 20 als hochreines, kristallines, stabiles Zwischenprodukt bei der Herstellung von pharmazeutisch nützlichen Verbindungen.

30 22. Verwendung einer Verbindung nach Ansprüchen 18 bis 20 als Zwischenprodukt bei der Herstellung von phenolischen Monoestern der allgemeinen Formel A

-58-

5



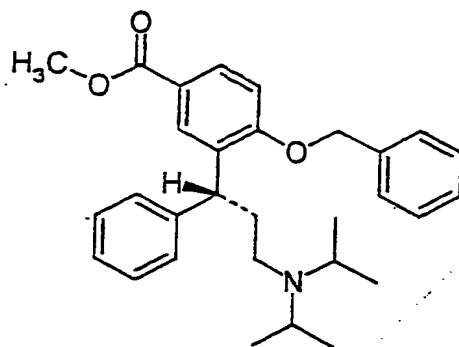
Formel A

10

in der R für C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkyl, C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>-cycloalkyl, substituier-  
tes oder unsubstituiertes Phenyl steht.

15 23. Verbindung der Formel 3

20



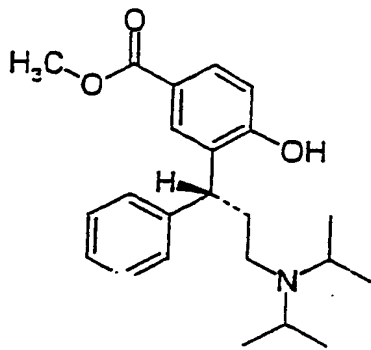
Formel 3

25

30 24. Verbindung der Formel 5



5

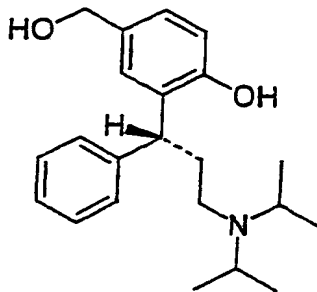


Formel 5

10

25. Verbindung der Formel 6

15

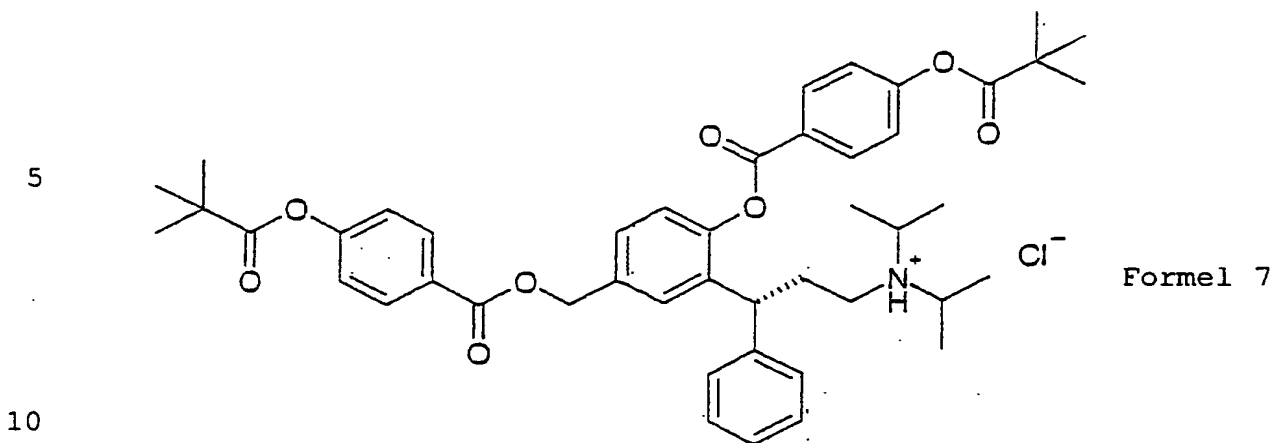


Formel 6

20

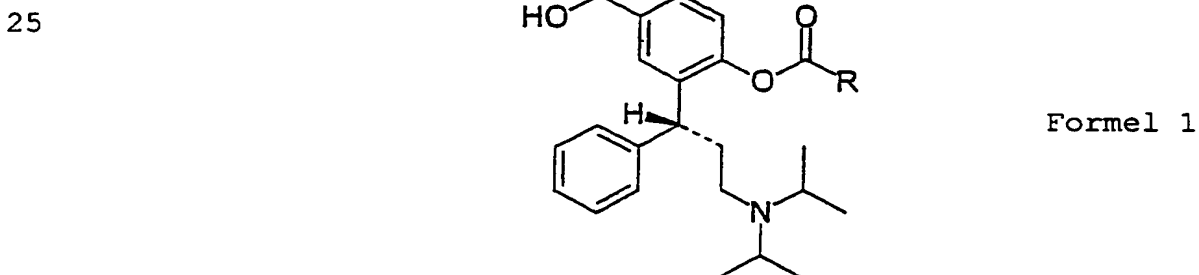
25

26. Verbindung der Formel 7



27. Verwendung einer Verbindung nach Ansprüchen 23 bis 26  
 15 als hochreines, kristallines, stabiles Zwischenprodukt  
 bei der Herstellung von pharmazeutisch nützlichen Ver-  
 bindungen.

28. Verwendung einer Verbindung nach Ansprüchen 23 bis 26 als  
 20 Zwischenprodukt bei der Herstellung von phenolischen Mo-  
 noestern der allgemeinen Formel 1



-61-

29. Verwendung einer Verbindung nach den Ansprüchen 23 bis 26  
als Zwischenprodukt bei der Herstellung von Salzen pheno-  
lischer Monoester der allgemeinen Formel 2, in der R die  
gleiche Bedeutung hat, wie sie in Anspruch 3 angegeben  
5 ist.

30. Verwendung einer Verbindung nach den Ansprüchen 23 bis 26  
als Zwischenprodukt bei der Herstellung von R-(+)-2-(3-  
Diisopropylamino-1-phenylpropyl)-4-hydroxymethylphenyl-  
isobuttersäureester Hydrogenfumarat und R-(+)-2-(3-  
10 Diisopropylamino-1-phenylpropyl)-4-hydroxymethylphenyl-  
isobuttersäureester Hydrochlorid Hydrat.

15

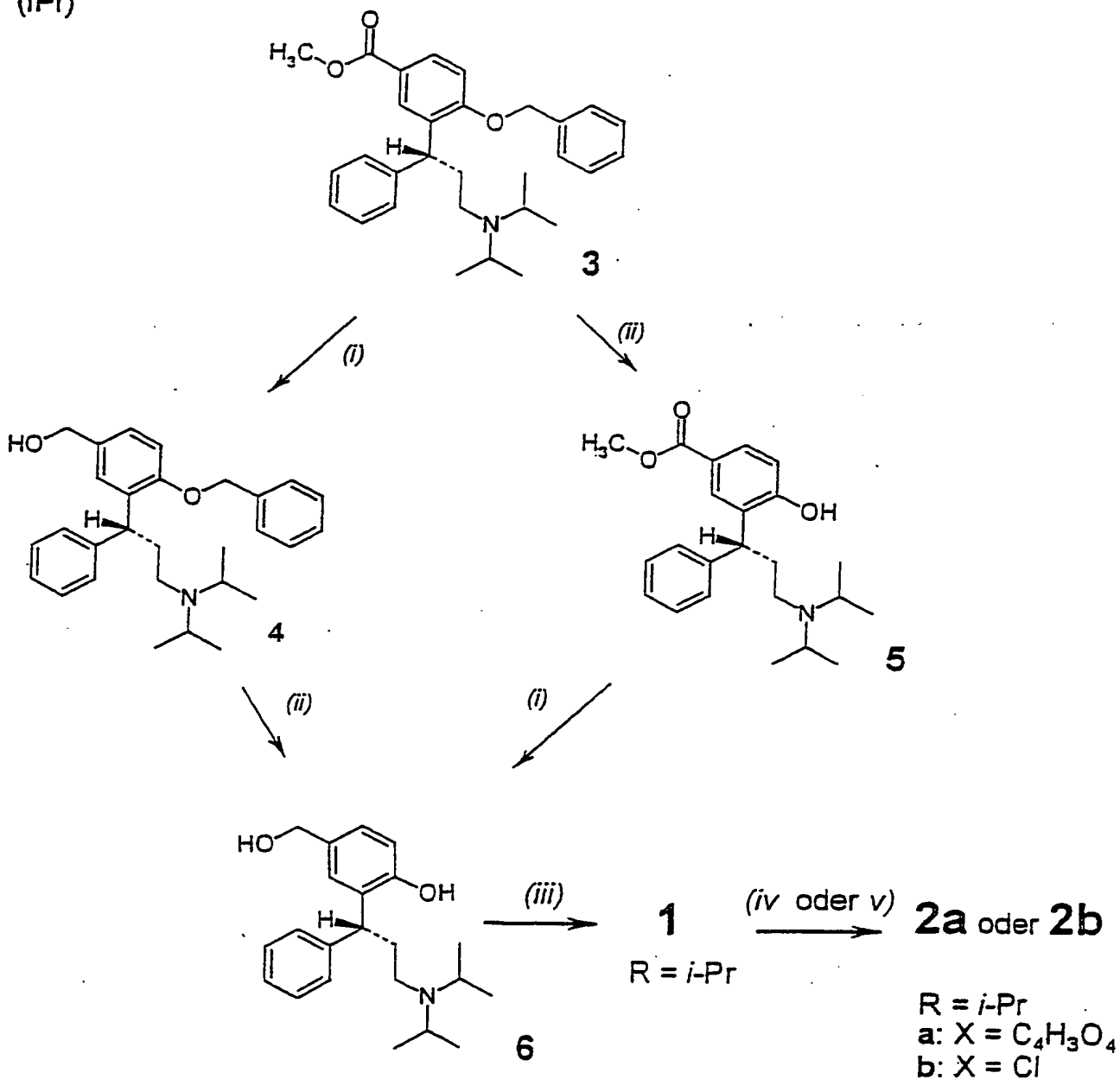


1/1

FIGUR 1

Reaktionsschema 1

(i), (ii), (iii), (iv), (v) stehen für: (i), LiAlH<sub>4</sub>, (ii), Raney nickel/H<sub>2</sub>, (iii), Me<sub>2</sub>CH-COCl, Et<sub>3</sub>N, (iv), Fumarsäure, (v), Salzsäure; R steht für Isopropyl (iPr)





(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES  
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum  
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum  
25. Mai 2001 (25.05.2001)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer  
WO 01/35957 A3

(51) Internationale Patentklassifikation<sup>7</sup>: C07C 215/54,  
219/28

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP00/11309

(22) Internationales Anmeldedatum:  
15. November 2000 (15.11.2000)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:  
199 55 190.1 16. November 1999 (16.11.1999) DE

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von  
US): SCHWARZ PHARMA AG [DE/DE]; Alfred-Nobel-  
Strasse 10, 40789 Monheim (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): MEESE, Claus  
[DE/DE]; Kreuzbergerstrasse 50, 40789 Monheim (DE).

(74) Anwalt: ALBRECHT, Thomas; Kraus & Weisert,  
Thomas-Wimmer-Ring 15, 80539 München (DE).

(81) Bestimmungsstaaten (national): AE, AG, AL, AM, AT,  
AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CR, CU,

CZ, DE, DK, DM, DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM,  
HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK,  
LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX,  
MZ, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL,  
TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

(84) Bestimmungsstaaten (regional): ARIPO-Patent (GH,  
GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW),  
eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ,  
TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK,  
ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR),  
OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML,  
MR, NE, SN, TD, TG).

Veröffentlicht:  
— mit internationalem Recherchenbericht

(88) Veröffentlichungsdatum des internationalen  
Recherchenberichts: 27. Dezember 2001

(15) Informationen zur Berichtigung:  
Frühere Berichtigung:  
siehe PCT Gazette Nr. 25/2001 vom 21. Juni 2001, Section  
II

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen  
Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on  
Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe  
der PCT-Gazette verwiesen.

(54) Title: STABLE SALTS OF NOVEL DERIVATIVES OF 3,3-DIPHENYLPROPYLAMINES

(54) Bezeichnung: STABILE SALZE NEUARTIGER DERIVATE VON 3,3-DIPHENYLPROPYLAMINEN

(57) Abstract: The invention relates to highly pure, crystalline, stable compounds of 3,3-diphenylpropylamine derivatives, in the form of their salts, a method for their production and highly pure, stable, intermediate products. The method is particularly characterized by regio- and chemo-selectivity and high yields and provides salts of phenolic monoesters of 3,3-diphenylpropylamines, which are particularly suitable for application in technical pharmaceutical formulations. Preferred compounds are *R*-(+)-2-(3-diisopropylamino-1-phenylpropyl)-4-hydroxymethylphenyl isobutyrate hydrogenfumarate and *R*-(+)-2-(3-diisopropylamino-1-phenylpropyl)-4-hydroxymethylphenyl isobutyrate hydrochloride hydrate. The method further provides essential, stable, crystalline intermediate products for the production of the above salts. A preferred intermediate product is *R*-(-)-3-(3-diisopropylaminophenylpropyl)-4-hydroxybenzoic acid methyl ester.

(57) Zusammenfassung: Die vorliegende Erfindung betrifft hochreine, kristalline, stabile Verbindungen neuartiger Derivate von 3,3-Diphenylpropylaminen in Form ihrer Salze, Verfahren zu deren Herstellung sowie hochreine, stabile Zwischenprodukte. Insbesondere zeichnet sich das Verfahren durch Regio- und Chemo-selektivität sowie hohe Ausbeute aus. Es werden Salze phenolischer Monoester von 3,3-Diphenylpropylaminen zur Verfügung gestellt, die sich besonders gut zum Einsatz in pharmazeutisch-technischen Formulierungen eignen. Bevorzugte Verbindungen sind *R*-(+)-2-(3-Diisopropylamino-1-phenyl-propyl)-4-hydroxymethylphenylisobuttersäureester Hydrogenfumarat und *R*-(+)-2-(3-Diisopropylamino-1-phenylpropyl)-4-hydroxymethylphenylisobuttersäureester Hydrochlorid Hydrat. Weiterhin werden stabile, kristalline verfahrenswesentliche Zwischenprodukte zum Erhalt der vorgenannten Salze zur Verfügung gestellt. Ein bevorzugtes Zwischenprodukt ist *R*-(-)-3-(3-Diisopropylamino-phenyl-propyl)-4-hydroxy-benzo-säuremethylester.

WO 01/35957 A3





# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No  
PCT/EP 00/11309

**A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER**  
IPC 7 C07C215/54 C07C219/28

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

**B. FIELDS SEARCHED**

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)  
IPC 7 C07C

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data

**C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT**

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 98 43942 A (HARALDSSON MARTIN ; PHARMACIA & UPJOHN AB (SE); RINGBERG ERIK (SE);) 8 October 1998 (1998-10-08) page 76, line 7,8 page 36, line 32,33 -----	19,20, 24,25
X	WO 94 11337 A (KABI PHARMACIA AB ; JOHANSSON ROLF ARNE (SE); MOSES PINCHAS (SE); N) 26 May 1994 (1994-05-26) page 12, line 15,16,29,30 page 8, line 13-16 -----	18,20, 23,25
X	PALMER, L. ET AL.: "Determination of tolterodine and the 5-hydroxymethylmetabolite ..." J. PHARM. BIOMED. ANAL., vol. 16, 1997, pages 155-165, XP000995770 figure 1 -----	20

Further documents are listed in the continuation of box C.

Patent family members are listed in annex.

\* Special categories of cited documents :

- \*A\* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- \*E\* earlier document but published on or after the international filing date
- \*L\* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- \*O\* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- \*P\* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- \*T\* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- \*X\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- \*Y\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- \*G\* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

Date of mailing of the international search report

24 April 2001

11/05/2001

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Goetz, G

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**  
 on patent family members

International Application No  
 PCT/EP 00/11309

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9843942 A	08-10-1998	AU 6755298 A	22-10-1998
		BR 9808069 A	08-03-2000
		CN 1251569 T	26-04-2000
		EP 1019358 A	19-07-2000
		NO 994438 A	26-11-1999
		ZA 9802478 A	08-10-1998
WO 9411337 A	26-05-1994	AT 164828 T	15-04-1998
		AU 672458 B	03-10-1996
		AU 5438094 A	08-06-1994
		CA 2148827 A	26-05-1994
		DE 69317898 D	14-05-1998
		DE 69317898 T	15-10-1998
		DK 667852 T	11-01-1999
		EP 0667852 A	23-08-1995
		ES 2117155 T	01-08-1998
		FI 952179 A	05-05-1995
		HK 1006349 A	19-02-1999
		HU 72742 A	28-05-1996
		JP 8503208 T	09-04-1996
		NO 951775 A	05-05-1995
		US 5559269 A	24-09-1996
		US 5686464 A	11-11-1997

INTERNATIONALER RESEARCHENBERICHT

ernationale Aktenzeichen  
PCT/EP 00/11309

**A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES**  
IPK 7 C07C215/54 C07C219/28

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

**B. RECHERCHIERTE GEBIETE**

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole )  
IPK 7 C07C

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehorende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)  
EPO-Internal, WPI Data, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data

**C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN**

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	WO 98 43942 A (HARALDSSON MARTIN ; PHARMACIA & UPJOHN AB (SE); RINGBERG ERIK (SE);) 8. Oktober 1998 (1998-10-08) Seite 76, Zeile 7,8 Seite 36, Zeile 32,33	19,20, 24,25
X	WO 94 11337 A (KABI PHARMACIA AB ; JOHANSSON ROLF ARNE (SE); MOSES PINCHAS (SE); N) 26. Mai 1994 (1994-05-26) Seite 12, Zeile 15,16,29,30 Seite 8, Zeile 13-16	18,20, 23,25
X	PALMER, L. ET AL.: "Determination of tolterodine and the 5-hydroxymethylmetabolite ..." J. PHARM. BIOMED. ANAL., Bd. 16, 1997, Seiten 155-165, XP000995770 Abbildung 1	20

Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen  Siehe Anhang Patentfamilie

\* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

- \*A\* Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik deliniert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist
- \*E\* älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist
- \*L\* Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)
- \*O\* Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht
- \*P\* Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist
- \*T\* Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist
- \*X\* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderscher Tätigkeit beruhend betrachtet werden
- \*Y\* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderscher Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist
- \*Z\* Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche	Absenddatum des internationalen Recherchenberichts
24. April 2001	11/05/2001

Name und Postanschrift der internationalen Recherchenbehörde Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016	Bevollmächtigter Bediensteter  Goetz, G
---	---

**INTERNATIONALER RESEARCHENBERICHT**

Angaben zu Veröffentlichung für selbst Patentfamilie gehören

ationales Aktenzeichen

PCT/EP 00/11309

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 9843942 A	08-10-1998	AU 6755298 A	22-10-1998
		BR 9808069 A	08-03-2000
		CN 1251569 T	26-04-2000
		EP 1019358 A	19-07-2000
		NO 994438 A	26-11-1999
		ZA 9802478 A	08-10-1998
WO 9411337 A	26-05-1994	AT 164828 T	15-04-1998
		AU 672458 B	03-10-1996
		AU 5438094 A	08-06-1994
		CA 2148827 A	26-05-1994
		DE 69317898 D	14-05-1998
		DE 69317898 T	15-10-1998
		DK 667852 T	11-01-1999
		EP 0667852 A	23-08-1995
		ES 2117155 T	01-08-1998
		FI 952179 A	05-05-1995
		HK 1006349 A	19-02-1999
		HU 72742 A	28-05-1996
		JP 8503208 T	09-04-1996
		NO 951775 A	05-05-1995
		US 5559269 A	24-09-1996
US 5686464 A	11-11-1997		



## INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(51) International Patent Classification: <b>C07C 91/28, 93/14, A61K 31/135</b>	A1	(11) International Publication Number: <b>WO 89/06644</b> (43) International Publication Date: <b>27 July 1989 (27.07.89)</b>
<p>(21) International Application Number: <b>PCT/SE89/00016</b></p> <p>(22) International Filing Date: <b>20 January 1989 (20.01.89)</b></p> <p>(31) Priority Application Number: <b>8800207-6</b></p> <p>(32) Priority Date: <b>22 January 1988 (22.01.88)</b></p> <p>(33) Priority Country: <b>SE</b></p> <p>(71) Applicant (for all designated States except US): <b>KABIV-ITRUM AB [SE/SE]; Lindhagensgatan 133, S-112 87 Stockholm (SE).</b></p> <p>(72) Inventors; and (75) Inventors/Applicants (for US only): <b>JÖNSSON, Nils, Åke [SE/SE]; Fotbollsvägen 6, S-151 59 Södertälje (SE). SPARF, Bengt, Åke [SE/SE]; Drottningvägen 14A, S-142 00 Trångsund (SE). MIKIVER, Lembit [SE/SE]; Badstigen 6, S-153 00 Järna (SE). MOSES, Pinchas [SE/SE]; Dalvägen 6, S-132 00 Saltsjö-Boo (SE). NILVEBRANT, Lisbet [SE/SE]; Fältmarskalksvägen 9, S-161 35 Bromma (SE). GLAS, Gunilla [SE/SE];</b></p>	<p><b>Imatragatan 338, S-163 26 Spånga (SE).</b></p> <p>(74) Agents: <b>KUMMELSTEN, Per, Arne et al.; Uppsala Patentbyrå, Box 9013, S-750 09 Uppsala (SE).</b></p> <p>(81) Designated States: <b>AT (European patent), AU, BE (European patent), CH (European patent), DE (European patent), DK, FI, FR (European patent), GB (European patent), HU, IT (European patent), JP, LU (European patent), NL (European patent), NO, SE (European patent), US.</b></p> <p><b>Published</b> <i>With international search report.</i></p>	
(54) Title: <b>NEW AMINES, THEIR USE AND PREPARATION</b>		
<div style="text-align: center;"> <p style="text-align: right;">(I)</p> </div>		
(57) Abstract		
<p>Novel 3,3-diphenylpropylamines of formula (I) wherein R<sup>1</sup> signifies hydrogen or methyl, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> and R<sup>4</sup> independently signify hydrogen, methyl, methoxy, hydroxy, carbamoyl, sulphan yl or halogen, and X represents a tertiary amino group -NR<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, wherein R<sup>5</sup> and R<sup>6</sup> signify non-aromatic hydrocarbyl groups, which may be the same or different and which together contain at least three carbon atoms, and which may form a ring together with the amine nitrogen, their salts with physiologically acceptable acids and, when the compounds can be in the form of optical isomers, the racemic mixture and the individual enantiomers, their use as drugs, especially as anticholinergic agents, their use for preparing an anticholinergic drug, pharmaceutical compositions containing the novel amines, and methods for preparing the same.</p>		



**FOR THE PURPOSES OF INFORMATION ONLY**

Codes used to identify States party to the PCT on the front pages of pamphlets publishing international applications under the PCT.

AT	Austria	FR	France	ML	Mali
AU	Australia	GA	Gabon	MR	Mauritania
BB	Barbados	GB	United Kingdom	MW	Malawi
BE	Belgium	HU	Hungary	NL	Netherlands
BG	Bulgaria	IT	Italy	NO	Norway
BJ	Benin	JP	Japan	RO	Romania
BR	Brazil	KP	Democratic People's Republic of Korea	SD	Sudan
CF	Central African Republic	KR	Republic of Korea	SE	Sweden
CG	Congo	LI	Liechtenstein	SN	Senegal
CH	Switzerland	LK	Sri Lanka	SU	Soviet Union
CM	Cameroon	LU	Luxembourg	TD	Chad
DE	Germany, Federal Republic of	MC	Monaco	TG	Togo
DK	Denmark	MG	Madagascar	US	United States of America
FI	Finland				



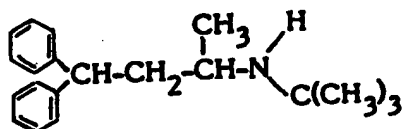


New amines, their use and preparation.

The present invention relates to novel 3,3-diphenylpropylamine derivatives, to pharmaceutical compositions containing the same, and to the use of said derivatives for preparing drugs.

Swedish patent No. 215 499 discloses certain 3,3-diphenylpropylamines having an advantageous effect on the heart and circulation. These pharmacologically active 3,3-diphenylpropylamines are secondary amines. Said Swedish patent also discloses certain chemical intermediates which are tertiary amines carrying aromatic substituents on the amine nitrogen. Neither the end products (secondary amines) nor the intermediates (tertiary amines) have any hydroxy or methoxy groups as substituents in the ortho positions of the phenyl rings, but only meta and para substituents are specifically disclosed.

It is known that terodiline, a commercially available drug having the chemical formula



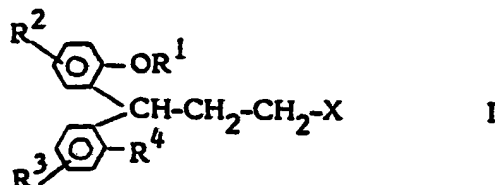
has anti-cholinergic properties, and is well resorbed in the body. However, this drug has a very long biological half-life and it is a multi-effect drug also having other pharmacological properties such as Ca-antagonist, noradrenaline antagonist and anti-histamine properties as well as a pronounced effect on the heart.

US-A-3.446.901, GB-A-1.169.944 and GB-A-1.169.945 disclose certain 3,3-diphenylpropylamine derivatives and pharmaceutical compositions having antidepressant activity, i.e. N,N-dimethyl-3-(2-methoxyphenyl)-3-phenylpropylamine, which is considered to be the closest prior art as regards chemical structure (see also the comparative tests reported at the end of this specification). DK-A-111.894 discloses a special process for preparing certain diphenylalkylamines having an effect on the heart and circulation. The specifically described compounds are primary or secondary amines, and none of them has any hydroxy or alkoxy substituent in ortho position of the phenyl rings. C.A. Vol. 97 (1982) 120105n discloses certain N-arylalkylisoquinolines which may have a hydroxy substituent in the ortho position of a phenyl ring. These compounds have sympatholytic activity and carry aromatic substituents on the nitrogen atom.



It is an object of the present invention to provide a novel class of 3,3-diphenylpropylamines having improved anti-cholinergic properties, especially in relation to the effects on these other systems and acute toxicity.

In a first aspect the invention provides novel 3,3-diphenylpropylamines of formula I



wherein R<sup>1</sup> signifies hydrogen or methyl, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> and R<sup>4</sup> independently signify hydrogen, methyl, methoxy, hydroxy, carbamoyl, sulphanoyl or halogen, and X represents a tertiary amino group of formula II



wherein R<sup>5</sup> and R<sup>6</sup> signify non-aromatic hydrocarbon groups, which may be the same or different and which together contain at least three carbon atoms, preferably at least four carbon atoms, especially at least five carbon atoms, and wherein R<sup>5</sup> and R<sup>6</sup> may form a ring together with the amine nitrogen, said ring preferably having no other hetero atom than the amine nitrogen.

The compounds of formula I can form salts with physiologically acceptable acids, organic and inorganic, and the invention comprises the free bases as well as the salts thereof. Examples of such acid addition salts include the hydrochloride, hydrobromide, hydrogen fumarate, and the like.

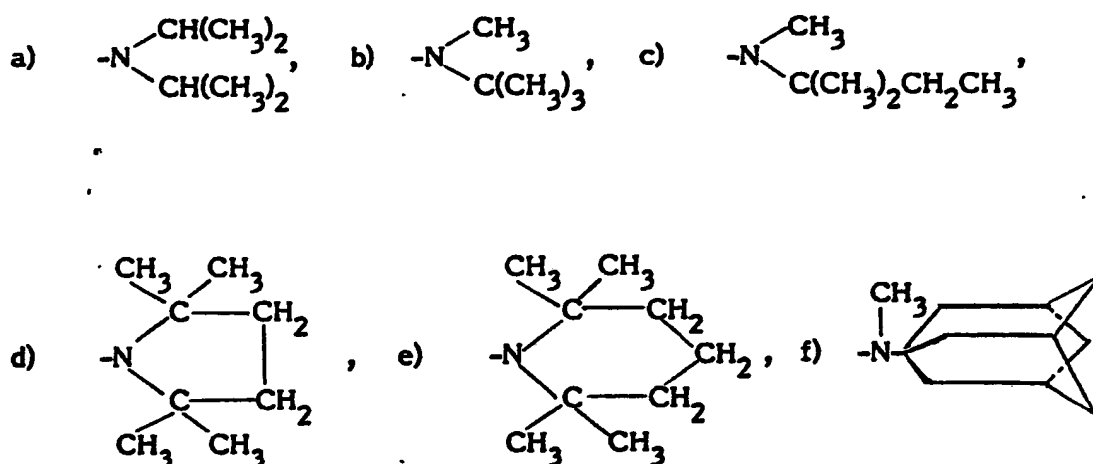
When the novel compounds can be in the form of optical isomers, the invention comprises the racemic mixture as well as the individual enantiomers as such.

A preferred sub-class of compounds according to the invention comprises tertiary amines of formula I, wherein each of R<sup>5</sup> and R<sup>6</sup> independently signifies C<sub>1-8</sub>-alkyl, especially C<sub>1-6</sub>-alkyl, or adamantyl, R<sup>5</sup> and R<sup>6</sup> together comprising at least three, preferably at least four carbon atoms. R<sup>5</sup> and R<sup>6</sup> may carry one or more hydroxy groups, and they may be joined to form a ring together with the amine nitrogen atom.

Presently preferred tertiary amino-groups X in formula I include the



with groups a) - f), each of which may carry one or more hydroxy groups.

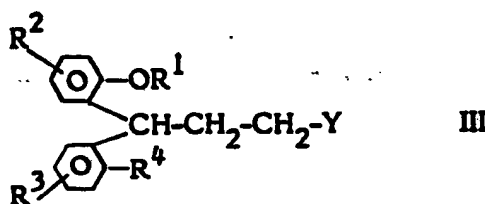


The following are examples of presently preferred specific compounds of formula I:

- 5 N,N-diisopropyl-3-(2-hydroxy-5-methylphenyl)-3-phenylpropylamine and its (+)-isomer,
- N-methyl-N-tert.butyl-3-(2-hydroxyphenyl)-3-phenylpropylamine,
- N-methyl-N-tert.butyl-3-(2,4-dihydroxyphenyl)-3-phenylpropylamine,
- 10 N-methyl-N-tert.butyl-3,3-bis-(2-hydroxyphenyl)propylamine,
- N,N-diisopropyl-3,3-bis-(2-hydroxyphenyl)propylamine,
- N,N-diisopropyl-3-(2,5-dihydroxyphenyl)-3-phenylpropylamine,
- N-methyl-N-tert.butyl-3-(2,5-dihydroxyphenyl)-3-phenylpropylamine,
- N,N-diisopropyl-3-(2-methoxyphenyl)-3-phenylpropylamine,
- 15 N-(3-(2-methoxyphenyl)-3-phenylpropyl)-2,2,6,6-tetramethylpiperidine

In a second aspect the invention provides methods for preparing the compounds of formula I, especially the following methods:

- a) reacting a reactively esterified 3,3-diphenylpropanol of formula III



20 wherein R<sup>1</sup>-R<sup>4</sup> are as defined above, and any hydroxy groups may be protected such as by methylation or benzylation, and wherein Y is a leaving group, preferably halogen or an alkyl or arylsulphonyloxy group,



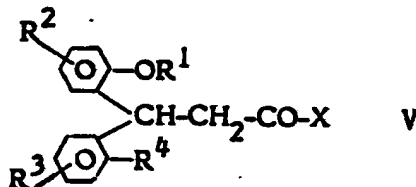
with an amine of formula IV



wherein X is as defined above, or

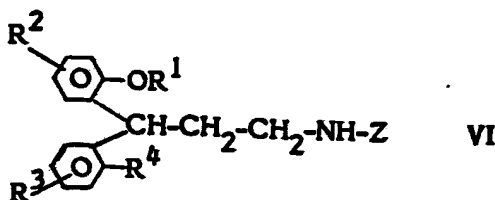
b) reducing a 3,3-diphenylpropionamide of formula V

5



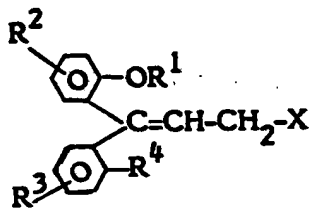
wherein R<sup>1</sup>-R<sup>4</sup> and X are as defined above and any hydroxy groups may be protected, preferably using a complex metal hydride,

c) N-methylating a secondary 3,3-diphenylpropylamine VI

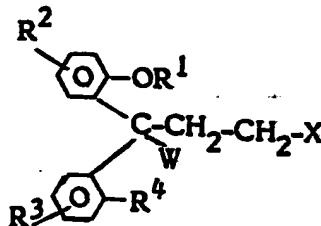


10 wherein R<sup>1</sup>-R<sup>4</sup> are as defined above and any hydroxy groups may be protected, and wherein Z has the same meaning as R<sup>5</sup> and R<sup>6</sup> with the exception of methyl, Z preferably being a hydrocarbyl group comprising at least three carbon atoms, the N-methylation preferably being carried out using formaldehyde or formic acid, or

15 d) reducing a 3,3-diphenylpropylamine of formula VIIa or VIIb



VIIa



VIIb

wherein R<sup>1</sup>-R<sup>4</sup> and X are as defined above and any hydroxy groups may be protected, and W signifies a hydroxy group or a halogen atom, preferably by means of catalytic hydrogenation, and





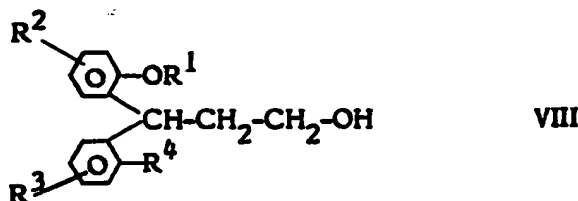
- i) when necessary splitting off hydroxy protecting groups in the compounds obtained, if desired after mono or di-halogenation of one or both of the phenyl rings, and/or
- ii) if desired converting obtained bases of formula I into salts thereof with physiologically acceptable acids, or vice versa, and/or
- iii) if desired separating an obtained mixture of optical isomers into the individual enantiomers, and/or
- iv) if desired methylating an ortho-hydroxy group in an obtained compound of formula I, wherein  $R^1$  is hydrogen and/or  $R^4$  is hydroxy.

The above general methods can be carried out in a manner known per se and/or in accordance with the working examples described below, with due consideration of the desired amino groups and the substituents on the benzene rings.

The removal of hydroxy protecting groups according to i) above can e.g. be done by treatment with hydrobromic acid, borontribromide or by catalytic hydrogenation.

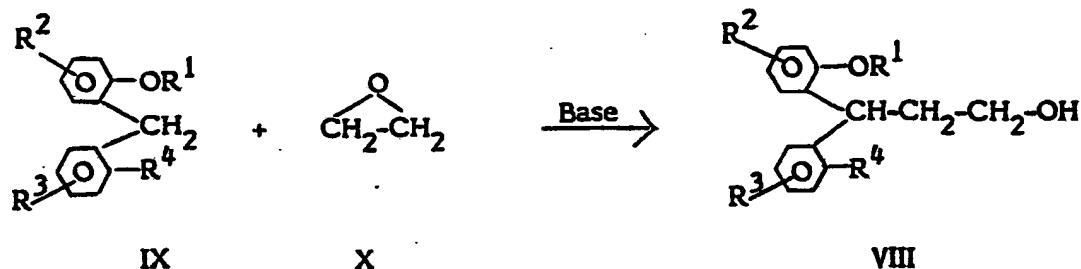
The separation of mixtures of optical isomers, according to ii) above, into the individual enantiomers can e.g. be achieved by fractional crystallization of salts with chiral acids or by chromatographic separation on chiral columns.

Novel compounds of formula VIII



wherein  $R^1$ - $R^4$  are as defined above, and the corresponding protected compounds (e.g. comprising protected hydroxy groups), are useful as chemical intermediates for the preparation of e.g. the compounds of formula I, and they can be prepared by means of several different methods which are known per se, such as by addition of ethylene oxide (X) to a correspondingly substituted diphenylmethane (IX) in the presence of a suitable base such as sodium amide:



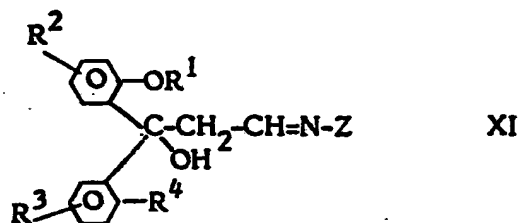


The compounds VIII can also be prepared by reduction of the corresponding 3,3-diphenylpropionic acids, preferably using complex metal hydrides.

5 The 3,3-diphenylpropanols VIII can conveniently be converted into the corresponding reactively esterified derivatives III in a manner known per se by displacing the hydroxy groups with e.g. a halogen atom or an alkyl or arylsulphonyloxy group.

10 The 3,3-diphenylamides of formula V used as starting materials in method b), can e.g. be prepared by reacting the above mentioned 3,3-diphenylpropionic acids with an appropriate amine.

15 The secondary amines used as starting materials in method c) can conveniently be prepared by reacting a primary amine  $H_2N-Z$  (wherein Z is as defined above) with a corresponding reactively esterified 3,3-diphenylpropanol in analogy with method a) above, or by reduction of the corresponding secondary 3,3-diphenylpropionamides in analogy with method b) above. The secondary amines can also be prepared by reduction of unsaturated hydroxyamines XI

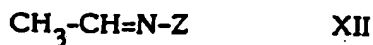


20 wherein  $R^1-R^4$  and Z are as defined above, either in one step by catalytic hydrogenation, or by reduction to the corresponding saturated hydroxyamine, preferably using a complex metal hydride such as lithium aluminium hydride, followed by removal of the hydroxy group by catalytic reduction. As an alternative, the hydroxy group may first be split off as water, followed by reduction of the formed unsaturated amine.

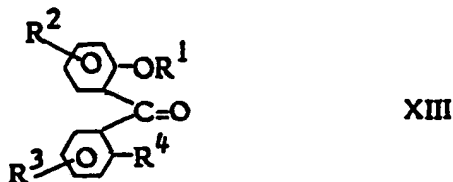
The unsaturated hydroxy amines XI can conveniently be prepared by the



addition of a Schiff base of formula XII



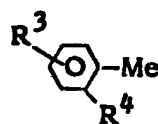
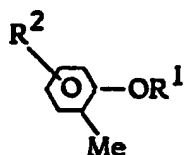
wherein Z is as defined above,  
to a benzophenone of formula XIII



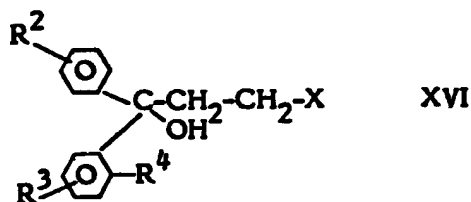
wherein  $R^1$ - $R^4$  are as defined above, in the presence of a base, preferably a lithium organic base such as lithium diisopropylamide.

Also the starting materials VIIa, VIIb for process d) can be prepared by methods known per se, such as by addition of an organometallic compound XIVa or XIVb

10



to a ketoamine XVa or XVb respectively to form a corresponding hydroxy amine XVI



15 and, if desired, splitting off water from compound XVI.

In formulae XIVa, XIVb, XVa, XVb, XVI,  $R^1$ - $R^4$  are as defined above, and Me signifies a metal such as magnesium or lithium.

In accordance with the invention the compounds of formula I, in the form of free bases or salts with physiologically acceptable acids, can be brought into suitable galenic forms, such as compositions for oral use, for injection, or the like, in accordance with accepted pharmaceutical procedures. Such pharmaceuti-

20



cal compositions according to the invention comprise the compounds of formula I in association with compatible pharmaceutically acceptable carrier materials, or diluents, as is well known in the art. The carriers may be any inert material, organic or inorganic, suitable for enteral, percutaneous or parenteral administration such as: water, gelatin, gum arabicum, lactose, microcrystalline cellulose, starch, sodium starch glycolate, calcium hydrogen phosphate, magnesium stearate, talcum, colloidal silicon dioxide, and the like. Such compositions may also contain other pharmaceutically active agents, and conventional additives such as stabilizers, wetting agents, emulsifiers, flavouring agents, buffers, and the like.

The compositions according to the invention can e.g. be made up in solid or liquid form for oral administration, such as tablets, capsules, powders, syrups, elixirs and the like, in the form of sterile solutions, suspensions or emulsions for parenteral administration, and the like.

The compounds and compositions according to the invention can be used for treating cholin-mediated disorders such as urinary incontinence. As is well known, the dosage depends on several factors such as the potency of the selected specific compound, the mode of administration, the age and weight of the patient, the severity of the condition to be treated, and the like. The daily dosage may, for example, be from about 0.05 mg to about 4 mg per kilo of body weight, administered in one or more doses, e.g. containing from about 0.05 to about 200 mg each.





The invention will be further illustrated by the following non-limiting examples.

### General

<sup>1</sup>H-NMR spectra were run in CDCl<sub>3</sub> using a JEOL PMX60 spectrometer. In some cases, only a limited number of spectral peaks, useful for characterisation purposes, are reported.

Reported yields mostly refer to crude material of sufficient purity to be taken to the next stage.

Solvents are abbreviated as follows:

10 IPE = diisopropyl ether  
 PET = petroleum ether  
 Ether = diethyl ether

Amines are abbreviated as follows:

IPA = diisopropyl amine  
 15 TBA = tert.butyl amine

Melting points were taken on a Kofler bench.

Temperatures are in °C.

Water is used for the washing steps, unless otherwise stated.

### Example 1

#### 20 Preparation of 4-phenyl-3,4-dihydrocoumarins

a) 4-(2-Methoxy-5-methylphenyl)-6-methyl-3,4-dihydrocoumarin (I)

A mixture consisting of 2-methoxy-5-methylcinnamic acid (96.0 g, 0.5 mol), p-cresol (108 g, 1.0 mol), tetraline (200 ml), and conc. sulphuric acid (20 g) was heated slowly to refluxing temperature (145-150°). After 1 1/2 - 2 h, the mixture was cooled, taken up in ether, washed with water and sodium carbonate, dried and evaporated, giving 138 g (97%) crude oil. Two recrystallisations from acetone gave white crystals of the desired lactone, m.p. 126-127°.

C <sub>18</sub> H <sub>18</sub> O <sub>3</sub> (282.3) requires:	C 76.57	H 6.43	O 17.00
Found	76.9	6.44	17.0

30 b) 6-Hydroxy-4-phenyl-3,4-dihydrocoumarin (II) was prepared in a similar way in 97% yield from cinnamic acid and hydroquinone. M.p. 138° (IPE-Ether).

C <sub>15</sub> H <sub>12</sub> O <sub>3</sub> (240.3) requires:	C 74.99	H 5.04	O 19.98
Found	75.0	5.00	19.6

c) 4-(2-Methoxy-4-methylphenyl)-7-methyl-3,4-dihydrocoumarin was obtained in a similar way from 2-methoxy-4-methylcinnamic acid and m-cresol in 58%



yield. M.p. 147-148° (IPE-acetone).

$C_{18}H_{18}O_3$ (282.3) requires:	C 76.57	H 6.43	O 17.00
Found	76.4	6.31	17.2

5 The above lactone (90 g, 0.32 mol) in methylene chloride (500 ml) was refluxed with  $BBr_3$  (115 g, 0.46 mol) for 24 h, the solution was concentrated, the residue was taken up in ether, the solution was washed with sodium carbonate and water, dried and evaporated, giving 80 g (93%) of a syrup which crystallized on standing. Crystallization from IPE-PET gave white crystals of

10 d) 4-(2-hydroxy-4-methylphenyl)-7-methyl-3,4-dihydrocoumarin (III),  
m.p. 137°.

$C_{17}H_{16}O_3$ (268.3) requires:	C 76.10	H 6.01	O 17.89
Found	76.2	6.30	17.0

e) 8-Hydroxy-4-phenyl-3,4-dihydrocoumarin (IV) was obtained in a similar way from cinnamic acid and catechol in 18% yield. M.p. 136° (IPE).

15  $C_{15}H_{12}O_3$  (240.2) requires: C 74.99 H 5.04 O 19.98  
Found 75.0 5.01 19.9

20 f) 4-(2-Methoxyphenyl)-3,4-dihydrocoumarin (V) was obtained in a similar way in 45% yield from methyl 2-methoxycinnamate and phenol. The crude reaction mixture was contaminated with methyl 3-(4-hydroxyphenyl)-3-(2-methoxyphenyl)-propionate. After removal of this by-product with ice-cold NaOH, the title compound was obtained as an oil of sufficient purity to be taken to the next step.

### Example 2

#### Preparation of 3,3-diphenylpropionic acid esters

25 a) Methyl 3-(2-methoxy-4-methylphenyl)-3-phenylpropionate (VI)

30 7-Methyl-4-phenyl-3,4-dihydrocoumarin (78 g, 0.327 mol) in 150 ml methanol and 150 ml acetone containing methyl iodide (100 g, 0.7 mol) and  $K_2CO_3$  (55 g, 0.4 mol) was refluxed for 24 h, filtered, and the solvent was evaporated. The residue was dissolved in ether, the solution was washed with water, dried and evaporated giving 86 g (92%) of a viscous oil.

NMR:  $\delta$  6.6-7.2 (m 8H), 4.9 (t 1H), 3.8 (s 3H), 3.5 (s 3H), 3.0 (d 2H), 2.2 (s 3H).

b) Methyl 3,3-bis-(2-methoxyphenyl)-propionate (VII) was obtained in the same way in 96% yield from the lactone (V) of Example 1f), m.p. 84-87° (IPE).

35  $C_{18}H_{20}O_4$  (300.4) requires: C 71.98 H 6.71 O 21.3  
Found 71.4 6.67 21.6



c) Methyl 3-(2,3-dibenzyloxyphenyl)-3-phenylpropionate (VIII) was obtained in a similar way in quantitative yield from the lactone (IV) of Example 1e) and benzyl chloride in methanol. In addition to  $K_2CO_3$  the reaction mixture also contained some NaI. M.p. 72 (IPE).

5  $C_{30}H_{28}O_4$  (452.5) requires: C 79.63 H 6.24 O 14.14  
Found 79.9 6.15 14.1

d) Methyl 3-(2-benzyloxyphenyl)-3-phenylpropionate (IX) was obtained in a similar way as a viscous oil in 81% yield from 4-phenyl-3,4-dihydrocoumarin and benzyl chloride.

10 NMR:  $\delta$  7.2 (m 14H), 4.9 (s 2H, t 1H), 3.5 (s 3H), 3.0 (t 2H).

e) Methyl 3-(2-methoxy-5-methylphenyl)-3-phenylpropionate (X) was obtained in a similar way from 6-methyl-4-phenyl-3,4-dihydrocoumarin in 96% yield. NMR:  $\delta$  7.4 (m 8H), 5.0 (t 1H), 3.9 (s 3H), 3.7 (s 3H), 3.2 (d 2H), 2.4 (s 3H).

f) Methyl 3,3-bis-(2-methoxy-5-methylphenyl)propionate (XI) was obtained in a similar way in quantitative yield from the lactone (I) of Example 1a) and methyl iodide.

15 NMR:  $\delta$  6.6-7.1 (m 6H), 5.1 (t 1H), 3.7 (s 6H), 3.5 (s 3H), 3.0 (d 2H), 2.2 (s 6H).

g) Methyl 3-(2,5-dibenzyloxyphenyl)-3-phenylpropionate (XII) was obtained in a similar way in 90% yield from the lactone (II) of Example 1b) and benzyl chloride.

20 NMR:  $\delta$  6.8-7.4 (m 18H), 5.0 (s 4H, t 1H), 3.7 (s 3H), 3.1 (d 2H).

h) Methyl 3,3-bis-(2-benzyloxy-4-methylphenyl)propionate (XIII) was obtained in a similar way in 95% yield from the lactone (III) of Example 1d) and benzyl chloride. By GLC the product is homogenous, and by MS it has the correct M.W.

25 i) Ethyl 3-(2,4-dimethoxyphenyl)-3-phenylpropionate (XIV)

A mixture of ethyl cinnamate (88 g, 0.5 mol), dimethyl resorcinol (276 g, 2.0 mol) and conc. sulphuric acid (50 g) was stirred on a boiling water-bath for 2 h, whereafter all the volatile material was distilled off in vacuum. The residual oil was dissolved in ether, the solution was washed with sodium carbonate, dried, and evaporated giving 101 g (64%) of the title ester in the form of a viscous oil.

30 NMR:  $\delta$  6.4-7.2 (m 8H), 4.9 (t 1H), 4.0 (q 2H), 3.7 (s 6H), 3.0 (d 2H), 1.1 (t 3H).

j) Methyl 3,3-bis-(2,4-dimethoxyphenyl)propionate (XV) was obtained in a similar way from methyl 2,4-dimethoxycinnamate and dimethyl resorcinol. The product thus obtained contained about 23% of dimethyl resorcinol. It was taken

35



to the next step without further purification.

k) Methyl-3-(5-chloro-2-methoxyphenyl)-3-phenylpropionate

6-Chloro-4-phenyl-3,4-dihydrocoumarin (435 g, 1.68 mol. Preparation: T. Manimaran & V.T. Ramakrishnan, Ind. J. Chem. B 18 (1979) 328) is added to a hot solution of sodium hydroxide (140 g, 3.5 mol) in water (500 ml). The solution is chilled to 25°C and dimethyl sulphate (442 g, 3.5 mol) is added dropwise during 1 h with stirring and cooling at 25-35°C. The mixture is stirred for an additional 2 h whereupon a solution of 100 g of sodium hydroxide in 500 ml of water is added and the mixture is stirred until a clear solution is obtained. An excess of concentrated hydrochloric acid is added to precipitate the methoxy acid, which separates as an oil which slowly crystallizes. It is filtered off, washed with water and dried. Crystallization from 2-propanol gives colourless crystals of 3-(5-chloro-2-methoxyphenyl)-3-phenyl propionic acid, m.p. 144°C. Yield 455 g.

The above acid (291 g, 1.0 mol) in 1 litre methanol containing 50 g concentrated sulphuric acid was refluxed for 8 h. The solvent was distilled off, the residue was taken up in ether, washed with water and sodium carbonate solution, dried and evaporated giving 300 g (100%) crude oil. Recrystallisation from IPE gave white crystals of the title compound, m.p. 65-66°C.

C <sub>17</sub> H <sub>17</sub> ClO <sub>3</sub> (304.8) requires:	C 67.0	H 5.62	Cl 11.63
20 Found	68.1	5.82	11.7

Example 3

Preparation of 3,3-diphenylpropanols

a) 3-(2-Methoxy-4-methylphenyl)-3-phenylpropanol (XVI)

The ester (VI) of Example 2a) (84 g, 0.295 mol) in 150 ml dry ether was added dropwise to a suspension of LiAlH<sub>4</sub> (11.3 g, 0.295 mol) in 300 ml dry ether. The mixture was stirred overnight, then decomposed by the careful addition first of 11 g of water, then of 15% NaOH until a white granular precipitate was formed. The mixture was filtered, the filtrate was washed with water, dried, and evaporated giving 71 g (91%) of an oil which crystallized on standing. Recrystallization from IPE-PET gave white crystals, m.p. 83°C.

C <sub>17</sub> H <sub>20</sub> O <sub>2</sub> (256.4) requires:	C 79.65	H 7.88	O 12.48
Found	79.4	7.89	12.7

b) 3,3-Bis-(2-methoxyphenyl)propanol (XVII) was obtained in a similar manner in quantitative yield as a viscous oil from the ester (VII) of Example 2b).

35 c) 3-(2,3-Dibenzylxyphenyl)-3-phenylpropanol (XVIII) was obtained in a





similar way as a viscous oil in 96% yield from the ester (VIII) of Example 2c).

d) 3-(2-Benzyloxyphenyl)-3-phenylpropanol (XIX) was obtained in a similar way as an oil in 78% yield from the ester (IX) of Example 2d).

e) 3-(2-Methoxy-5-methylphenyl)-3-phenylpropanol (XX) was obtained in a similar way as an oil in quantitative yield from the ester (X) of Example 2e).  
NMR:  $\delta$  6.8-7.4 (m 7H), 4.7 (t 1H), 3.8 (s 3H), 3.7 (m 2H), 2.3 (s 3H), 2.0-2.3 (m 2H).

f) 3,3-Bis-(2-methoxy-5-methylphenyl)propanol (XXI) was obtained in a similar way in 98% yield from the ester (XI) of Example 2f). M.p. 89° (IPE).

10  $C_{19}H_{24}O_3$  (300.4) requires: C 75.97 H 8.05 O 15.98  
Found 75.9 8.02 16.1

g) 3-(2,5-Dibenzyloxyphenyl)-3-phenylpropanol (XXII) was obtained in a similar way in 88% yield from the ester (XII) of Example 2g). M.p. 78° (IPE).

15  $C_{29}H_{28}O_3$  (424.5) requires: C 82.05 H 6.65 O 11.31  
Found 82.0 6.62 11.2

h) 3,3-Bis-(2-benzyloxy-4-methylphenyl)propanol (XXIII) was obtained in a similar way as an oil in 93% yield from the ester (XIII) of Example 2h).

i) 3-(2,4-Dimethoxyphenyl)-3-phenylpropanol (XXIV) was obtained as a golden oil in 92% yield from the ester (XIV) of Example 2i).

20 NMR:  $\delta$  6.5-7.2 (m 8H), 4.5 (t 1H), 3.8 (s 6H), 3.6 (m 2H), 2.0-2.6 (m 3H).

j) 3,3-Bis-(2,4-dimethoxyphenyl)propanol (XXV) was obtained in a similar way from the impure ester (XV) of Example 2j). By NMR, the product contains about 20% of dimethyl resorcinol.

k) 3-(4-Fluorophenyl)-3-(2-methoxyphenyl)propanol (XXVI)

25 A Grignard reagent was prepared in the usual manner from o-bromoanisole (93.5 g, 0.5 mol) and magnesium (12 g, 0.5 mol) in 100 ml dry ether. A solution of p-fluorobenzaldehyde (62 g, 0.5 mol) in 100 ml ether was added dropwise to this solution. After about 1 h, the mixture was decomposed with  $NH_4Cl$  and worked up, giving 100.6 g (87%) of 4-fluoro-2'-methoxy-diphenylmethanol. Recrystallization from IPE-PET gave white crystals, m.p. 88°.

30

$C_{14}H_{13}FO_2$  (232.3) requires: C 72.40 H 5.64  
Found 72.9 5.75

The obtained carbinol (46.2 g, 0.2 mol) in 600 ml ethanol was hydrogenated in the presence of 4 g of 5% Pd/C catalyst. After about 5-6 h, the



reaction was complete and the mixture was worked up giving 40 g (93%) of 4-fluoro-2'-methoxy-diphenylmethane as a clear oil.

NMR: 6.8-7.2 (m 8H), 4.0 (s 2H), 3.8 (s 3H).

The obtained methane derivative (71 g, 0.33 mol) in 100 ml ether was added to a solution of NaNH<sub>2</sub> prepared in situ from sodium (8.5 g, 0.37 mol) in about 300 ml of NH<sub>3</sub>. After about 1 h, a solution of ethylene oxide (17.5 g, 0.395 mol) in 75 ml ether was added dropwise. The mixture was stirred for 2 h, and most of the ammonia was then removed with a stream of air. Solid NH<sub>4</sub>Cl was then added, followed by the addition of water. The organic phase was separated, washed with water and 2N HCl, dried and evaporated, giving 81.5 g (95%) of the title compound. M.p. 61° (IPE-PET).

C <sub>16</sub> H <sub>17</sub> FO <sub>2</sub> (260.3) requires:	C 73.82	H 6.58
Found	74.1	6.77

1) 3-(5-Chloro-2-methoxyphenyl)-3-phenylpropanol

The ester from Example 2k) (91.5 g, 0.3 mol) in 500 ml dry ether was added dropwise under nitrogen to LiAlH<sub>4</sub> (11.4 g, 0.3 mol) in 200 ml dry ether. The mixture was stirred at room temperature overnight, then decomposed with 11 g water and 11 g 15% NaOH solution. Work up gave 72.5 g (87.5%) colourless oil. Recrystallization from IPE gave white crystals of the title compound, m.p. 80°.

C <sub>16</sub> H <sub>17</sub> ClO <sub>2</sub> (276.8) requires:	C 69.43	H 6.19	Cl 12.81
Found	70.1	6.44	12.9

Example 4

Preparation of 3,3-diphenylpropyl-p-toluene sulphonates

a) 3,3-Bis-(2-methoxyphenyl)propyl-p-toluene sulphonate (XXVII)

The propanol (XVII) of Example 3b) (35 g, 0.128 mol) in 100 ml chloroform containing 30 ml pyridine was cooled to about -10° and then treated with p-toluene sulphonyl chloride (29 g, 0.15 mol). After standing in the cooler (about +5°C) overnight, the mixture was poured into ice-water, the organic phase was washed with water and cold 2N HCl, dried, and the solvent was distilled off at < 50°C, giving a crude oil in quantitative yield. Recrystallization from IPE gave white crystals of low and indefinite m.p.

C <sub>24</sub> H <sub>26</sub> O <sub>5</sub> S (426.5) requires:	C 67.58	H 6.14	S 7.52
Found	66.8	6.22	7.76



- b) 3-(2-Methoxy-4-methylphenyl)-3-phenylpropyl-p-toluené sulphonate (XXXI) was obtained in quantitative yield from the propanol (XVI) of Example 3a).
- c) 3-(2,3-Dibenzyloxyphenyl)-3-phenylpropyl-p-toluene sulphonate (XXVIII) was obtained in a similar way as a thick oil in 88% yield from the propanol (XVIII) of Example 3c).
- d) 3-(2-Benzyloxyphenyl)-3-phenylpropyl-p-toluene sulphonate (XXIX) was obtained in a similar way in 98% yield from the propanol (XIX) of Example 3d).
- e) 3-(2-Methoxy-5-methylphenyl)-3-phenylpropyl-p-toluene sulphonate (XXX) was obtained in quantitative yield from the propanol (XX) of Example 3e). M.p. 64° (IPE-PET).
- |  |         |        |        |
|--|---------|--------|--------|
| C <sub>23</sub> H <sub>24</sub> O <sub>4</sub> S (396.5) requires: | C 69.67 | H 6.10 | S 8.09 |
| Found  | 69.8    | 6.20   | 7.85   |
- f) 3,3-Bis-(2-methoxy-5-methylphenyl)-propyl-p-toluene sulphonate (XXXII) was obtained in quantitative yield from the propanol (XXI) of Example 3f). M.p. 117° (acetone-PET).
- |  |        |        |        |
|--|--------|--------|--------|
| C <sub>26</sub> H <sub>30</sub> O <sub>5</sub> S (454.5) requires: | C 68.7 | H 6.65 | S 7.05 |
| Found  | 68.8   | 6.66   | 7.11   |
- g) 3-(2,5-Dibenzyloxyphenyl)-3-phenylpropyl-p-toluene sulphonate (XXXIII) was obtained in a similar manner in quantitative yield from the propanol (XXII) of Example 3g).
- h) 3,3-Bis-(2-benzyloxy-4-methylphenyl)-propyl-p-toluene sulphonate (XXXIV) was obtained in a similar way in 86% yield from the propanol (XXIII) of Example 3h).
- i) 3-(2,4-Dimethoxyphenyl)-3-phenylpropyl-p-toluene sulphonate (XXXV) was in the same way obtained in 96% yield from the propanol (XXIV) of Example 3i).
- j) 3,3-Bis-(2,4-dimethoxyphenyl)-propyl-p-toluene sulphonate (XXXVI) was obtained in the same manner from the propanol (XXV) of Example 3j). The product was contaminated with dimethyl resorcinol.
- k) 3-(4-Fluorophenyl)-3-(2-methoxyphenyl)-propyl-p-toluene sulphonate (XXXVII) was obtained in a similar way in 88% yield from the propanol (XXVI) of Example 3k). M.p. 67° (IPE).



$C_{23}H_{23}FO_4S$  (414.5) requires: C 66.65 H 5.59 S 7.74  
 Found 67.1 5.69 7.78

l) 3-(2-Methoxyphenyl)-3-phenylpropyl-p-toluene sulphonate (XLVIII)

5 A mixture of anisole (1080 g, 10 mol), benzyl alcohol (216 g, 2 mol) and p-toluene sulphonic acid (40 g) was refluxed for 2 h in an apparatus equipped with a water separator. Excess of anisole was then distilled off, the oily residue was dissolved in ether, washed with water and sodium carbonate, dried and fractionated, giving 304 g (77%) of a pale yellow oil, b.p. 115-118°/0.4 Torr. By NMR, it is a 1:1 mixture of o-methoxy and p-methoxy diphenyl methane. This material was converted to a mixture of the corresponding propanols by reaction with ethylene oxide, as in the preparation of the propanol (XXVI) of Example 3k. This mixture of propanols was then converted as described above to a mixture of p-toluene sulphonates from which the title-compound could be isolated in 35% yield after two recrystallizations from IPE. M.p. 108°.

15  $C_{23}H_{24}O_4S$  (396.5) requires: C 69.67 H 6.10 S 8.09  
 Found 69.3 6.00 8.17

m) 3-(5-Chloro-2-methoxyphenyl)-3-phenylpropyl-p-toluene sulphonate

20 The alcohol from Example 3l) (66 g, 0.24 mol) in 300 ml chloroform containing 75 ml pyridine was treated portionswise in the cold with p-toluene-sulphonyl chloride (55 g, 0.29 mol). The mixture was kept at 5°C for 18 h, solvent was evaporated under vacuum at < 50°, the residue was taken up in ether, washed with water and 2 N HCl, dried and evaporated giving 100 g (97%) of a straw-yellow syrup. Recrystallization from IPE gave the title compound, m.p. 89-90°.

25  $C_{23}H_{23}ClO_4S$  (430.96) requires: C 64.10 H 5.38 S 7.44 Cl 8.23  
 Found 64.4 5.45 7.04 8.17

Example 5

Preparation of tertiary 3,3-diphenylpropylamines

30 a) N,N-Diisopropyl-3,3-bis-(2-methoxyphenyl)-propylamine (XXXVIII), hydrogen oxalate

The tosylate (XXVII) of Example 4a) (42.6 g, 0.1 mol) in 100 ml acetonitrile and 100 g (1.0 mol) diisopropylamine was heated in a pressure bottle at 80° for 4-6 days. Volatile material was then evaporated, the residue was treated with excess of 2N NaOH and extracted with ether. The extract was washed with water and extracted with 2N HCl. This extract was washed with ether, basified,





extracted with ether, washed with water, dried, decoloured, filtered, and evaporated, giving 24.0 g (68%) of a crude oil. This oil was converted to the oxalic acid salt by treating an acetone solution of the base with one equivalent of oxalic acid in acetone. M.p. 160-161° (acetone).

5  $C_{25}H_{35}NO_6$  (445.6) requires: C 67.39 H 7.92 N 3.14 O 21.55  
Found 67.2 8.22 2.94 21.9

b) N,N-Diisopropyl-3-(2,3-dibenzyloxyphenyl)-3-phenylpropylamine (XXXIX)

The free base was obtained in the same way in 75% yield from the tosylate (XXVIII) of Example 4c).

10 NMR: 6.9-7.2 (m 18H), 5.0 (s 4H), 0.9 (d 12H).

c) N,N-Diisopropyl-3-(2-methoxy-5-methylphenyl)-3-phenylpropylamine (XL), hydrogenfumarate

The free base was obtained in 69% yield from the tosylate (XXX) of Example 4e). It was converted to the fumaric acid salt in the usual manner. M.p. 15 176° (acetone).

$C_{27}H_{37}NO_5$  (455.7) requires: C 71.17 H 8.20 N 3.07 O 17.6  
Found 71.3 8.27 3.04 17.9

d) N,N-Diisopropyl-3-(2-methoxy-4-methylphenyl)-3-phenylpropylamine (XLI), hydrogenfumarate

20 The free base was obtained in 25% yield from the tosylate (XXXI) of Example 4b). The fumaric acid salt had m.p. 147-148° (acetone).

$C_{27}H_{37}NO_5$  (455.7) requires: C 71.17 H 8.20 N 3.07 O 17.6  
Found 71.3 8.14 3.00 17.6

e) N,N-Diisopropyl-3,3-bis-(2-methoxy-5-methylphenyl)propylamine (XLII), hydrochloride

25 The free base was obtained in 78% yield from the tosylate (XXXII) of Example 4f). It was converted to the hydrochloride with ethereal HCl in the usual manner. M.p. 163-164° (acetone-ether).

30  $C_{25}H_{38}NO_2Cl$  (420.1) requires: C 71.49 H 9.12 N 3.33 O 7.61 Cl 8.44  
Found 71.6 9.08 3.27 7.93 8.36

f) N,N-Diisopropyl-3-(2,5-dibenzyloxyphenyl)-3-phenylpropylamine (XLIII)

The free base was obtained in 70% yield from the tosylate (XXXIII) of Example 4g).

NMR:  $\delta$  6.6-7.2 (m 18H), 5.0 (s 4H), 4.5 (t 1H), 1.0 (d 12H).



g) N,N-Diisopropyl-3,3-bis-(2-benzyloxy-4-methylphenyl)propylamine (XLIV)

The free base was obtained in 62% yield from the tosylate (XXXIV) of Example 4h).

NMR:  $\delta$  6.8-7.2 (m 16H), 4.8 (s 4H, t 1H), 0.9 (d 12H).

5 h) N,N-Diisopropyl-3-(2,4-dimethoxyphenyl)-3-phenylpropylamine (XLV)

The free base was obtained in 56% yield from the tosylate (XXXV) of Example 4i).

NMR: 6.5-7.3 (m 8H), 4.4 (t 1H), 3.8 (s 6H), 1.0 (d 12H).

10 i) N,N-Diisopropyl-3,3-bis-(2,4-dimethoxyphenyl)propylamine (XLVI)

The free base was obtained in 34% yield from the tosylate (XXXVI) of Example 4j).

NMR:  $\delta$  6.5-7.3 (m 6H), 4.6 (t 1H), 3.9 (s 12H), 1.0 (d 12H).

15 j) N,N-Diisopropyl-3-(4-fluorophenyl)-3-(2-methoxyphenyl)propylamine (XLVII)

The free base was obtained in 71% yield from the tosylate (XXXVII) of Example 4k).

k) N,N-Diisopropyl-3-(2-methoxyphenyl)-3-phenylpropylamine (XLIX), hydrogen fumarate

20 The free base was obtained in 86% yield from the tosylate (XLVIII) of Example 4l) and was converted to the fumaric acid salt in the usual way. M.p. 134-136° (acetone-IPE) or 163-164° (methanol).

$C_{26}H_{36}NO_5$  (441.6) requires: C 70.72 H 7.99 N 3.28 O 18.12

Found 70.8 7.93 3.28 18.1

25 l) N-(3-(2-Methoxyphenyl)-3-phenylpropyl)-2,2,6,6-tetramethylpiperidine (LXIV)

This compound was obtained in the same way in 54% yield from the tosylate (XLVIII) of Example 4l) and 2,2,6,6-tetramethylpiperidine. M.p. 100° (IPE).

30  $C_{25}H_{35}NO$  (365.6) requires: C 82.14 H 9.65 N 3.83

Found 82.0 9.62 3.57

m) N,N-diisopropyl-3-(5-chloro-2-methoxyphenyl)-3-phenylpropylamine

The tosylate from Example 4m) (43.1 g, 0.1 mol) was heated for 4 days at 80° with diisopropylamine (50 g, 0.5 mol) in 100 ml acetonitrile, giving 23 g (64%) of crude title compound. By GC, it is at least 93% pure.



n) N-(3-(2-Benzyl xyph nyl)-3-phenylpropyl)-2,2,5,5-tetram thyl-  
pyrrolidine

This compound was similarly prepared from the tosylate (XXIX) of Example 4d) and 2,2,5,5-tetramethylpyrrolidine. It was obtained as a sticky oil, which was converted to the hydroxy analogue without further purification (Example 9ab)).

o) N-(3-(2-Benzyloxyphenyl)-3-phenylpropyl)-4-hydroxy-2,2,6,6-tetramethylpiperidine

This compound was similarly prepared from the tosylate (XXIX) of Example 4d) and 4-hydroxy-2,2,6,6-tetramethylpiperidine, and it was obtained as a sticky oil which was converted to the hydroxy compound without further purification (Example 9ac)).

p) N-(2-Hydroxy-1,1-dimethylethyl)-3-(2-benzyloxyphenyl)-3-phenyl-propylamine

This compound was similarly prepared from the tosylate (XXIX) of Example 4d) and 2-amino-2-methylpropanol. The solid product was crystallized from diisopropyl ether and melted at 103°C. It was used as start material in Example 7p).

C <sub>26</sub> H <sub>31</sub> NO <sub>2</sub> (389.5) requires:	C	80.17	H	8.02	N	3.60	O	8.22
Found		80.0		8.09		3.69		8.51

q) N-(1-Adamantyl)-3-(2-benzyloxyphenyl)-3-phenylpropylamine

This compound was similarly prepared from the tosylate (XXIX) of Example 4d) and 1-aminoadamantane. It was used as start material in Example 7q). The hydrochloridesemihydrate was prepared in acetonitrile and melted at 225°C.

C <sub>32</sub> H <sub>37</sub> NO.HCl.1/2 H <sub>2</sub> O (497.1) requires:	C	77.31	H	7.91	N	2.82	O	4.83	Cl	7.13
Found:		77.3		8.23		2.65		5.04		7.14

### Example 6

#### Preparation of secondary 3,3-diphenylpropylamines

a) N-tert.Butyl-3,3-bis-(2-methoxyphenyl)propylamine (L), hydrogen oxalate

The tosylate (XXVII) of Example 4a) was heated with a large excess of tert.butylamine as described in Example 5, giving the free base in 78% yield, which was converted to the oxalic acid salt in the usual manner. M.p. 135-136° (acet ne-eth r).



$C_{23}H_{31}NO_6$  (417.5) requires: C 66.17 H 7.48 N 3.36 O 22.99  
 Found 65.6 7.31 3.36 23.4

b) N-tert. Butyl-3-(2,3-dibenzyloxyphenyl)-3-phenylpropylamine (LI), hydrochloride

5 The free base was obtained as above in 78% yield from the tosylate (XXVIII) of Example 4c). The HCl salt had m.p. 184-185° (acetone-methanol-IPE).

$C_{33}H_{38}NO_2Cl$  (516.1) requires: C 76.79 H 7.42 N 2.71 O 6.20 Cl 6.87  
 Found 76.3 7.30 2.72 6.42 6.81

10 c) N-tert. Butyl-3-(2-benzyloxyphenyl)-3-phenylpropylamine (LII), hydrogen oxalate

The free base was obtained in 84% yield from the tosylate (XXIX) of Example 4d). The oxalic acid salt had m.p. 198° (acetone-ether).

$C_{28}H_{33}NO_5$  (463.6) requires: C 72.54 H 7.18 N 3.02  
 Found 71.8 7.13 2.95

15 d) N-tert. Butyl-3-(2-methoxy-5-methylphenyl)-3-phenylpropylamine (LIII), hydrochloride

20 The free base was obtained in 90% yield from the tosylate (XXX) of Example 4e). When treated with ethereal HCl, it gave a somewhat hygroscopic salt which seems to be associated with 1/4 mol of water. M.p. 171° (ethanol-ether).

$C_{21}H_{29}NO.HCl.1/4 H_2O$  (352.5) (requires): C 71.55 H 8.74 N 3.97 O 5.67 Cl 10.06  
 Found 71.8 8.72 4.05 5.57 10.1

e) N-tert. Butyl-3-(2-methoxy-4-methylphenyl)-3-phenylpropylamine (LIV), hydrochloride

25 The free base was obtained in quantitative yield from the tosylate (XXXI) of Example 4b). The HCl-salt had m.p. 138-149° (methanol-isopropanol). It was associated with 3/4 mol of water.

$C_{21}H_{30}NOCl.3/4 H_2O$  (361.5) requires: C 69.77 H 8.80 N 3.88 Cl 9.81  
 Found 69.8 8.76 3.93 9.75

30 f) N-tert. Butyl-3,3-bis-(2-methoxy-5-methylphenyl)-propylamine (LV), hydrochloride

The free base was obtained in quantitative yield from the tosylate (XXXII) of Example 4f). The HCl-salt had m.p. 242° (acetone).

35  $C_{23}H_{34}NOCl$  (392.0) requires: C 70.47 H 8.74 N 3.57 Cl 9.05  
 Found 70.2 8.81 3.46 8.99





- g) N-tert. Butyl-3-(2,5-dibenzyloxyphenyl)-3-phenylpropylamine (LVI), hydrochloride

The free base was obtained in 85% yield from the tosylate (XXXIII) of Example 4g). The HCl salt had m.p. 188° (ethanol-ether).

5 C<sub>33</sub>H<sub>38</sub>NO<sub>2</sub>Cl (516.1) requires: C 76.79 H 7.42 N 2.71 O 6.20 Cl 6.87  
Found 77.2 7.50 2.64 6.53 6.85

- h) N-tert. Butyl-3,3-bis-(2-benzyloxy-4-methylphenyl)-propylamine (LVII), hydrochloride

10 The free base was obtained in 94% yield from the tosylate (XXXIV) of Example 4h). The HCl-salt had m.p. 210° (acetone-ether).

C<sub>35</sub>H<sub>42</sub>NO<sub>2</sub>Cl (544.2) requires: C 77.25 H 7.78 N 2.57 O 5.89 Cl 6.52  
Found 77.6 7.82 2.35 6.08 6.55

- i) N-tert. Butyl-3-(2,4-dimethoxyphenyl)-3-phenylpropylamine (LVIII), hydrochloride

15 The free base was obtained in 84% yield from the tosylate (XXXV) of Example 4i). The HCl-salt had m.p. 196° (acetone-ethanol-ether).

C<sub>21</sub>H<sub>30</sub>NO<sub>2</sub>Cl (363.9) requires: C 69.31 H 8.31 N 3.85 O 8.79 Cl 9.74  
Found 69.3 8.44 3.80 8.89 9.81

- 20 j) N-tert. Butyl-3,3-bis-(2,4-dimethoxyphenyl)-propylamine (LIX), hydrochloride

The free base was obtained in 60% yield from the tosylate (XXXVI) of Example 4j). The HCl-salt had m.p. 251° (methanol-acetone).

C<sub>22</sub>H<sub>34</sub>NO<sub>4</sub>Cl (424.0) requires: C 65.15 H 8.08 N 3.30 O 15.09 Cl 8.36  
Found 64.5 8.06 3.57 15.3 8.67

- 25 k) N-tert. Butyl-3-(4-fluorophenyl)-3-(2-methoxyphenyl)-propylamine (LX), hydrochloride

The free base was obtained in 89% yield from the tosylate (XXXVII) of Example 4k). The HCl-salt had m.p. 194° (ethanol-acetone).

30 C<sub>20</sub>H<sub>27</sub>NOFCl (351.9) requires: C 68.26 H 7.73 N 3.98 Cl 10.08  
Found 68.9 7.97 4.01 9.69

- l) N-tert. Butyl-3-(2-methoxyphenyl)-3-phenylpropylamine (LXI), hydrochloride

The free base was obtained in 88% yield from the tosylate (XLVIII) of Example 4l). The HCl-salt had m.p. 205°.



$C_{20}H_{28}NOCl$  (333.9) requires: C 71.94 H 8.45 N 4.20 O 4.79  
 Found 71.9 8.44 4.67 4.79

m) N-(1,1-Dimethylpropyl)-3-(2-methoxy-5-methylphenyl)-3-phenylpropylamine (LXII), hydrochloride

5 The free base was obtained in 95% yield from the tosylate (XXX) of Example 4e) and tert. amylamine. The HCl-salt had m.p. 188-189° (ethanol-acetone).

$C_{22}H_{32}NOCl$  (362.0) requires: C 73.00 H 8.91 N 3.87 O 4.42 Cl 9.80  
 Found 73.4 8.98 3.83 4.61 9.51

10 n) N-(1,1-Dimethylpropyl)-3,3-bis-(2-methoxy-5-methylphenyl)propylamine (LXIII), hydrochloride

The free base was obtained in 94% yield from the tosylate (XXXII) of Example 4f) and tert. amylamine. The HCl-salt had m.p. 210° (ethanol-acetone).

15  $C_{24}H_{36}NO_2Cl$  (406.0) requires: C 71.00 H 8.94 N 3.45 O 7.88 Cl 8.73  
 Found 71.1 9.01 3.60 7.92 8.73

o) N-tert. Butyl-3-(5-chloro-2-methoxyphenyl)-3-phenylpropylamine

20 The tosylate from Example 4m) (43.1 g, 0.1 mol) in 100 ml acetonitrile was treated with tert. butylamine (37 g, 0.5 mol) and the mixture was heated in a pressure bottle at 80° for 4 days. The usual work-up afforded 32 g (100%) crude title compound. The base in ether-acetone was treated with ethereal HCl giving the hydrochloride salt, m.p. 216-218°.

$C_{20}H_{26}ClNO.HCl$  (368.36) requires: C 65.21 H 7.39 N 3.80 Cl 19.25  
 Found 65.1 7.39 3.90 18.7

#### Example 7

25 Preparation of tertiary 3,3-diphenylpropylamines from secondary amines

a) N-Methyl-N-tert. butyl-3-(2-methoxyphenyl)-3-phenylpropylamine (LXV), hydrochloride

30 A mixture of the secondary amine (LXI) of Example 6i) (29.7 g, 0.1 mol), formic acid (13.8 g, 0.3 mol), and 37% formaldehyde solution (12.5 g, 0.12 mol) was refluxed for 18-24 h. The mixture was then cooled, basified with NaOH, and extracted with ether. The extract was washed with water, dried and evaporated, giving 29.3 g (94%) of a crude oil. The HCl-salt was prepared from ethereal HCl in the usual way, m.p. 199°.

35  $C_{21}H_{30}NOCl$  (347.9) requires: C 72.49 H 8.69 N 4.03 Cl 10.19  
 Found 71.9 8.79 4.23 10.1



b) N-Methyl-N-tert.butyl-3-(2-methoxy-5-methylphenyl)-3-phenylpropylamine (LXVI), hydrochloride

The free base was obtained in the same way in 89% yield from the amine (LIII) of Example 6d). The HCl-salt had m.p. 161° (acetone).

5  $C_{22}H_{32}NOCl$  (362.0) requires: C 73.00 H 8.91 N 3.87 O 4.42 Cl 9.08  
Found 73.0 8.96 3.94 4.59 9.77

c) N-Methyl-N-tert.butyl-3,3-bis-(2-methoxyphenyl)propylamine (LXVII), hydrochloride

10 The free base was obtained in 96% yield from the amine (L) of Example 6a). The HCl-salt had m.p. 187-190° (acetone-ether).

$C_{22}H_{33}NOCl$  (378.0) requires: C 69.91 H 8.54 N 3.71 O 8.47 Cl 9.38  
Found 69.9 8.56 3.53 8.93 8.92

d) N-Methyl-N-tert.butyl-3-(2-methoxy-4-methylphenyl)-3-phenylpropylamine (LXVIII)

15 The free base was obtained in 96% yield from the amine (LIV) of Example 6e). M.p. 64° (IPE).

$C_{22}H_{31}NO$  (325.5) requires: C 81.17 H 9.60 N 4.30 O 4.92  
Found 81.0 9.83 4.15 5.03

e) N-Methyl-N-tert.butyl-3,3-bis-(2-methoxy-5-methylphenyl)propylamine (LXIX)

20

The free base was obtained in 97% yield from the amine (LV) of Example 6f). M.p. 95° (IPE).

$C_{24}H_{35}NO_2$  (370.0) requires: C 78.00 H 9.55 N 3.79 O 8.66  
Found 78.1 9.57 3.70 8.80

25 f) N-Methyl-N-tert.butyl-3-(4-fluorophenyl)-3-(2-methoxyphenyl)propylamine (LXX), hydrochloride

The free base was obtained in 82% yield from the amine (LX) of Example 6k). The HCl-salt had m.p. 218° (ethanol-acetone).

30  $C_{21}H_{29}NOClF$  (365.9) requires: C 68.93 H 7.99 N 3.83 Cl 9.69  
Found 69.0 7.97 3.95 9.60

g) N-(1,1-Dimethylpropyl)-N-methyl-3-(2-methoxy-5-methylphenyl)-3-phenylpropylamine (LXXI), hydrochloride

The free base was obtained in 98% yield from the amine (LXII) of Example 6m). The HCl-salt had m.p. 176-177° (acetone).



$C_{23}H_{34}NOCl$  (376.0) requires: C 73.47 H 9.11 N 3.73 Cl 9.43  
 Found 73.4 9.15 3.73 9.41

h) N-(1,1-Dimethylpropyl)-N-methyl-3,3-bis-(2-methoxy-5-methylphenyl)-propylamine (LXXII), hydrochloride

5 The free base was obtained in 89% yield from the amine (LXIII) of Example 6n). The HCl-salt had m.p. 147° (acetone-ether).

$C_{25}H_{37}NO_2Cl$  (420.1) requires: C 71.49 H 9.12 N 3.34 O 7.62 Cl 8.44  
 Found 70.8 9.20 3.63 7.74 8.42

10 i) N-Methyl-N-tert.butyl-3-(2,4-dimethoxyphenyl)-3-phenylpropylamine (LXXIII)

This compound was obtained as an oil in quantitative yield from the amine (LVIII) of Example 6i).

NMR: 6.5-7.3 (m 8H), 4.3 (t 1H), 3.8 (s 6H), 2.3 (s 3H), 1.0 (s 9H).

15 j) N-Methyl-N-tert.butyl-3-(2,5-dibenzyloxyphenyl)-3-phenylpropylamine (LXXIV)

This was obtained as an oil in 95% yield from the amine (LVI) of Example 6g).

20 k) N-Methyl-N-tert.butyl-3,3-bis-(2-benzyloxy-4-methylphenyl)propylamine (LXXV), hydrochloride

The free base was obtained in 92% yield from the amine (LVII) of Example 6k). The HCl-salt had m.p. 170-171° (acetone-ether).

$C_{36}H_{44}NO_2Cl$  (558.2) requires: C 77.46 H 7.95 N 2.51 O 5.73 Cl 6.35  
 Found 77.6 7.86 2.42 5.89 6.31

25 l) N-Methyl-N-tert.butyl-3,3-bis-(2,4-dimethoxyphenyl)propylamine (LXXVI), hydrochloride

The free base was obtained in 96% yield from the amine (LIX) of Example 6j). The HCl-salt had m.p. 180-190° and seems to be associated with 1/4 mol of water.

30  $C_{24}H_{36}NO_4Cl \cdot 1/4 H_2O$  (447.0) requires: C 64.48 H 8.34 N 3.13 O 16.11 Cl 7.93  
 Found 64.5 8.27 3.02 16.2 8.19

m) N-Methyl-N-tert.butyl-3-(2,3-dibenzyloxyphenyl)-3-phenylpropylamine (LXXVII)

This was obtained as an oil in 98% yield from the amine (LI) of Example 6b).

35 NMR:  $\delta$ 6.9-7.3 (m 18H), 2.1 (s 3H), 1.0 (s 9H).





n) N-Methyl-N-tert.butyl-3-(2-benzyloxyphenyl)-3-phenylpropyl-amine (LXXVIII)

This was obtained as an oil in 97% yield from the amine (LII) of Example 6c).

5 NMR: 6.9-7.3 (m 14H), 5.0 (s 4H), 4.5 (t 1H), 2.2 (s 3H), 0.9 (s 9H).

o) N-Methyl-N-tert.butyl-3-(5-chloro-2-methoxyphenyl)-3-phenylpropyl-amine

10 The secondary amine from Example 6o) (25.3 g, 0.076 mol) was refluxed for 18 h with formic acid (9.2 g, 0.2 mol) and 35% formaldehyde solution (8.5 g, 0.1 mol). Work-up gave 25.6 g, (97.5%) crude base. This was dissolved in acetone and treated with an equimolar quantity of oxalic acid in acetone giving beige crystals of the title compound, hydrogen oxalate, m.p. 165°.

$C_{21}H_{28}ClNO \cdot C_2H_2O_4$  (436.0) requires: C 63.37 H 6.94 N 3.21 Cl 8.13  
Found 62.7 6.83 3.10 7.97

15 p) N-(2-Hydroxy-1,1-dimethylethyl)-N-methyl-3-(2-benzyloxyphenyl)-3-phenylpropylamine

This compound was similarly prepared from the compound of Example 5p). It was obtained as a sticky oil which was converted to the free hydroxy compound of Example 9ad).

20 q) N-1-Adamantyl-N-methyl-3-(2-benzyloxyphenyl)-3-phenylpropylamine

This compound was similarly prepared from the compound of Example 5q). It was obtained as a sticky oil which was converted to the free hydroxy compound of Example 9ae) without further purification.

Example 8

25 Preparation from olefinic precursors

a) N-tert.butyl-3-(2,6-dimethoxyphenyl)-3-hydroxy-3-phenylpropylamine (LXXIX)

A solution of diisopropylamine (10.1 g, 0.1 mol) in dry ether (100 ml) was cooled to -10°. A solution of butyl lithium in hexane (65 ml, 0.1 mol) was added, and the mixture was stirred at -10° for 20 min. A solution of N-ethylidene-tert.butylamine (10 g, 0.1 mol) in dry ether (100 ml) was added and the solution was stirred at 0° for 20 min. After cooling to -30° a solution of 2,6-dimethoxybenzophenone (24.1 g, 0.1 mol) in dry ether (100 ml), containing 30 ml THF, was added. The mixture was then stirred at ambient temperature for 20 h and hydrolyzed with water. The organic phase was washed with water, dried and evap rated, giving 32 g (94%) of N-(3-(2,6-dimethoxyphenyl)-3-hydroxy-3-phenylpropylidene)tert.butylamine as an oil.

30  
35



This oil was dissolved in absolute ethanol (250 ml), the solution was cooled to  $-5^{\circ}$ , and  $\text{NaBH}_4$  (5.7 g, 0.15 mol) was added portionwise. The mixture was stirred at 0 for 1/2 h, then at ambient temperature for 3 h. Most of the solvent was distilled off in vacuum, the residue was treated with water, extracted with ether, washed with water, and extracted with 2N HCl. The extract was washed with ether, basified with NaOH, extracted with ether, dried and evaporated, giving 30 g of the title amine.

The HCl-salt had m.p.  $203-204^{\circ}$  (acetone-ether) and seems to be associated with 1/4 mol of water.

10  $\text{C}_{21}\text{H}_{29}\text{NO}_3 \cdot \text{HCl} \cdot 1/4 \text{H}_2\text{O}$  (384.5) requires: C 65.60 H 8.01 N 3.64 O 13.52  
Found 65.9 8.11 3.64 13.7

b) N-tert. Butyl-3-(2,6-dimethoxyphenyl)-3-phenyl-2-propene-1-amine (LXXX)

15 The above amine from step a) (21 g, 0.061 mol) was added to 6.3N  $\text{H}_2\text{SO}_4$  (20 ml, 0.126 mol). The mixture was stirred on a boiling water bath for 2 h, cooled, basified, and extracted with ether. The extract was washed, dried and evaporated, giving 17.8 g, (90%) of the title olefin as a clear oil. The HCl-salt had m.p.  $220-22^{\circ}$ , and was associated with 1/4 mol of water.

20  $\text{C}_{21}\text{H}_{27}\text{NO}_2 \cdot \text{HCl} \cdot 1/4 \text{H}_2\text{O}$  requires: C 68.82 H 7.86 N 3.82 O 9.82 Cl 9.68  
Found 68.8 7.89 3.92 9.81 9.44

c) N-Methyl-N-tert.butyl-3-(2,6-dimethoxyphenyl)-3-phenylpropyl-amine (LXXXI), hydrogen fumarate

25 The olefinic amine from step b) (16.3 g, 0.05 mol) in methanol (250 ml) containing 0.5 g of a 10% Pd/C catalyst, was hydrogenated at ambient temperature and pressure. The mixture was then filtered through Celaton, the filtrate was taken to dryness, giving 16.3 g (100%) of N-tert.butyl-3-(2,6-dimethoxyphenyl)-3-phenylpropylamine. The HCl-salt had m.p.  $244^{\circ}$  (ethanol).

30  $\text{C}_{21}\text{H}_{29}\text{NO}_2 \cdot \text{HCl}$  (363.9) requires: C 69.31 H 8.31 N 3.85 O 8.79 Cl 9.74  
Found 69.3 8.29 3.83 9.27 9.75

The above secondary amine, as the free base, was methylated with formaldehydeformic acid as described in Example 7, giving the tertiary amine in 96% yield. The fumaric acid salt had m.p.  $185-190^{\circ}$  (acetone).

$\text{C}_{26}\text{H}_{35}\text{NO}_6$  (457.6) requires: C 68.25 H 7.71 N 3.06 O 20.95  
Found 67.8 7.59 3.05 21.6



Example 9Removal of O-protective groups

- a) N,N-Diisopropyl-3-(2-hydroxyphenyl)-3-phenylpropylamine (LXXXII), hydrochloride

5 The amine (XLIX) of Example 5k) (20.8 g, 0.064 mol) in methylene chloride (150 ml) was cooled below 0°. A 1N solution of BBr<sub>3</sub> in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (64 ml, 0.064 mol) was then added dropwise, the solution was then kept in the cooler (5°) for 2-5 days, and volatile material was distilled off at <50°. The residual syrup was basified, extracted with ether, the extract was washed with water, dried and  
 10 evaporated, giving a viscous syrup. The HCl-salt had m.p. 222° (methanol-ether), yield 31%.

C<sub>21</sub>H<sub>29</sub>NO.HCl (347.9) requires: C 72.49 H 8.69 N 4.03 O 4.60 Cl 10.19  
 Found 72.0 8.72 3.74 5.06 10.3

The following compounds were obtained in the same way.

- 15 b) N-(3-(2-Hydroxyphenyl)-3-phenylpropyl)-2,2,6,6-tetramethylpiperidine (LXXXIII), hydrogen fumarate

From the amine (LXIV) of Example 5l). Crude yield 78%. M.p. fumaric acid salt = indefinite.

20 C<sub>28</sub>H<sub>37</sub>O<sub>5</sub> (467.6) requires: C 71.9 H 7.91 N 3.00 O 17.1  
 Found 71.8 8.41 3.01 16.6

- c) N,N-Diisopropyl-3-(2-hydroxy-5-methylphenyl)-3-phenylpropylamine (LXXXIV), hydrochloride

From the amine (XL) of Example 5c). Crude yield 85%. HCl-salt, m.p. 209-210° (acetone-ether).

25 C<sub>22</sub>H<sub>31</sub>NO.HCl. 1/4 H<sub>2</sub>O (366.5) requires: C 72.09 H 8.95 N 3.82 O 5.46 Cl 9.67  
 Found 72.3 8.95 3.71 5.68 9.61

- d) N-Methyl-N-tert.butyl-3-(2-hydroxy-5-methylphenyl)-3-phenylpropylamine (LXXXV), hydrochloride

30 From the amine (LXVI) of Example 7b). Crude yield 100%. HCl-salt, m.p. > 260° (ethanol).

C<sub>21</sub>H<sub>29</sub>NO.HCl (347.4) requires: C 72.49 H 8.69 N 4.03 Cl 10.19  
 Found 72.7 8.58 3.81 10.95

- e) N,N-Diisopropyl-3,3-bis-(2-hydroxyphenyl)propylamine (LXXXVI), hydrochloride

35 From the amine (XXXVIII) of Example 5a). Crude yield 57%. HCl-salt, m.p. 257° (ethanol-ether).



$C_{21}H_{29}NO_2 \cdot HCl$  (363.9) requires: C 69.31 H 8.31 N 3.85 O 8.79 Cl 9.74  
 F und 69.3 8.37 3.95 9.23 9.40

f) N-Methyl-N-tert.butyl-3,3-bis-(2-hydroxyphenyl)propylamine  
(LXXXVII), hydrochloride

5 From the amine (LXVII) of Example 7c). Crude yield 100%, m.p. 190°.  
 HCl-salt, m.p. 252° (ethanol).

$C_{20}H_{27}NO_2 \cdot HCl$  (349.9) requires: C 68.65 H 8.06 N 4.00 Cl 10.13  
 Found 68.4 8.06 4.17 9.59

g) N,N-Diisopropyl-3-(2-hydroxy-4-methylphenyl)-3-phenylpropyl-  
amine (LXXXVIII), hydrochloride

10 From the amine (XLI) of Example 5d). Crude yield 90%. HCl-salt, m.p.  
 217° (ethanol).

$C_{22}H_{31}NO \cdot HCl \cdot 1/4 H_2O$  (366.5) requires: C 72.09 H 8.96 N 3.82 O 5.46 Cl 9.67  
 Found 72.3 8.91 3.93 5.27 9.46

h) N,N-Diisopropyl-3,3-bis-(2-hydroxy-5-methylphenyl)propylamine  
(LXXXIX), hydrochloride

15 From the amine (XLII) of Example 5e). Crude yield 93%, m.p. 166°. HCl-  
 salt, m.p. 220° (ethanol).

$C_{23}H_{33}NO_2 \cdot HCl$  (392.0) requires: C 70.47 H 8.74 N 3.57 Cl 9.05  
 Found 70.6 8.78 3.71 8.93

i) N-Methyl-N-tert.butyl-3,3-bis-(2-hydroxy-5-methylphenyl)propylamine  
(XC), hydrochloride

20 From the amine (LXIX) of Example 7e). Crude yield 79%, m.p. 199-201°  
 (IPE). HCl-salt, m.p. 220° (acetone).

$C_{22}H_{31}NO_2 \cdot HCl$  (378.0) requires: C 69.91 H 8.54 N 3.71 O 8.47 Cl 9.38  
 Found 69.9 8.70 3.75 8.81 9.15

j) N-Methyl-N-tert.butyl-3-(2-hydroxy-4-methylphenyl)-3-phenylpropyl-  
amine (XCI), hydrochloride

30 From the amine (LXVIII) of Example 7d). Crude yield 100%. HCl-salt,  
 m.p. 240° (ethanol).

$C_{21}H_{29}NO \cdot HCl$  (347.9) requires: C 72.49 H 8.69 N 4.03 O 4.60 Cl 10.19  
 Found 72.5 8.75 4.06 4.90 10.1

k) N,N-Diisopropyl-3-(4-fluorophenyl)-3-(2-hydroxyphenyl)propylamine  
(XCII), hydrochloride

35 From the amine (XLVII) of Example 5j). Crude yield 72%. HCl-salt, m.p.





183° (acetone-ether).

$C_{21}H_{27}NO.HCl$  (364.9) requires: C 69.12 H 7.73 N 3.83  
Found 69.1 8.09 3.82

- 5 l) N,N-Diisopropyl-3-(2,4-dihydroxyphenyl)-3-phenylpropylamine (XCIII), hydrochloride

From the amine (XLV) of Example 5h). Crude yield 31%. HCl-salt, m.p. 205-210° (ethanol-acetone-ether).

$C_{21}H_{29}NO_2.HCl$  (363.9) requires: C 69.31 H 8.31 N 3.85 O 8.79 Cl 9.74  
Found 69.5 8.33 3.72 8.91 9.87

- 10 m) N-(1,1-Dimethylpropyl)-N-methyl-3,3-bis-(2-hydroxy-5-methylphenyl)-propylamine (XCIV), hydrochloride

From the amine (LXXII) of Example 7h). Crude yield 100%, m.p. 190-195°. HCl-salt, m.p. 235-240° (ethanol-acetone-ether).

15  $C_{23}H_{33}NO_2.HCl$  (392.0) requires: C 70.47 H 8.74 N 3.57 O 8.16 Cl 9.05  
Found 70.0 8.96 3.54 8.11 9.19

- n) N-Methyl-N-tert.butyl-3-(2,4-dihydroxyphenyl)-3-phenylpropylamine (XCV), hydrobromide

From the amine (LXXIII) of Example 7i). Crude yield 78%, m.p. 260°. HBr-salt, m.p. >260° (ethanol).

20  $C_{20}H_{25}NO_2.HBr$  (394.4) requires: C 60.9 H 7.16 N 3.55 O 8.11 Br 20.27  
Found 60.8 7.18 3.29 8.38 20.2

- o) N,N-Diisopropyl-3,3-bis-(2,4-dihydroxyphenyl)propylamine (XCVI), hydrochloride

25 From the amine (XLVI) of Example 5i). The HCl-salt, consisting of an amorphous brown powder, did not give a satisfactory elemental analysis because of incomplete combustion.

- p) N-Methyl-N-tert.butyl-3,3-bis-(2,4-dihydroxyphenyl)propylamine (XCVII), hydrochloride

30 From the amine (LXXVI) of Example 7i). Crude yield 87%, m.p. 260°. The HCl-salt did not give a satisfactory elemental analysis because of incomplete combustion.

- q) N,N-Diisopropyl-3-(2,5-dihydroxyphenyl)-3-phenylpropylamine (XCVIII), hydrochloride

35 The amine (XLIII) of Example 5f) in the form of the free base (32 g, 0.063 mol) in methanol (500 ml) containing 5 g of a 5% Pd/C catalyst was hydrogenated



at ambient temperature and pressure. After 2 h the reaction was complete. The mixture was filtered, the filtrate was taken to dryness, the residue was dissolved in acetone and treated with ethereal HCl, giving 19.8 g (87%) of a crude salt, m.p. 260°. Recrystallization from methanol gave white crystals, m.p. 260°.

5  $C_{21}H_{29}NO_2 \cdot HCl \cdot 1/4 H_2O$  (368.6) requires: C 68.44 H 8.36 N 3.80 O 9.77 Cl 9.62  
 Found 68.4 8.40 3.60 10.3 9.42

The following compounds were prepared in the same way.

r) N-Methyl-N-tert.butyl-3-(2,5-dihydroxyphenyl)-3-phenylpropylamine (XCIX), hydrochloride

10 From the amine (LXXIV) of Example 7j). Crude yield 90%. HCl-salt, m.p. >270° (methanol-water).

$C_{20}H_{27}NO_2 \cdot HCl$  (349.9) requires: C 68.65 H 8.06 N 4.00 O 9.14 Cl 10.13  
 Found 68.9 8.02 3.93 9.60 10.5

s) N,N-Diisopropyl-3,3-bis-(2-hydroxy-4-methylphenyl)propylamine (C), hydrochloride

15 From the amine (XLIV) of Example 5g). Crude yield 100%. HCl-salt, m.p. 253° (methanol-ether).

$C_{23}H_{33}NO_2 \cdot HCl$  (392.0) requires: C 70.47 H 8.74 N 3.57 O 8.16 Cl 9.05  
 Found 70.5 8.74 3.55 8.47 8.03

20 t) N-Methyl-N-tert.butyl-3,3-bis-(2-hydroxy-4-methylphenyl)propylamine (CI), hydrochloride

From the amine (LXXV) of Example 7k). Crude yield 97%, a yellow powder. HCl-salt, m.p. 260° (methanol-acetone).

25  $C_{22}H_{31}NO_2 \cdot HCl$  (378.0) requires: C 69.91 H 8.54 N 3.71 O 8.47 Cl 9.38  
 Found 69.9 8.68 3.67 8.85 9.24

u) N,N-Diisopropyl-3-(2,3-dihydroxyphenyl)-3-phenylpropylamine (CII), hydrochloride

From the amine (XXXIX) of Example 5b). Crude yield 100%. HCl-salt, m.p. 174-176° (acetone).

30  $C_{21}H_{29}NO_2 \cdot HCl$  (363.9) requires: C 69.31 H 8.31 N 3.85 O 8.79 Cl 9.74  
 Found 69.5 8.33 3.66 9.37 9.63

w) N-Methyl-N-tert.butyl-3-(2,3-dihydroxyphenyl)-3-phenylpropylamine (CIII), hydrochloride

35 From the amine (LXXVII) of Example 7m). Crude yield 100%, a white powder. HCl-salt, m.p. 209-210°, slow heating, (methanol-acetone).



$C_{20}H_{27}NO_2 \cdot HCl \cdot 1/4 H_2O$  (358.9) requires: C 66.92 H 8.14 N 3.90 O 11.14 Cl 9.88  
 Found 66.9 8.12 3.76 11.8 9.74

x) N-Methyl-N-tert.butyl-3-(2-hydroxyphenyl)-3-phenylpropylamine (CIV), hydrochlorid

5 From the amine (LXXVIII) of Example 7n). Crude yield 100%. HCl-salt, m.p. 255° (acetone-ether).

$C_{20}H_{27}NO \cdot HCl$  (333.9) requires: C 71.94 H 8.45 N 4.20 Cl 10.62  
 Found 71.9 8.43 4.01 10.5

10 y) N-Methyl-N-tert.butyl-3-(2,6-dihydroxyphenyl)-3-phenylpropylamine (CV), hydrochloride

From the amine (LXXXI) of Example 8c) with  $BBr_3$ , in low yield. HCl-salt, m.p. 170° (ethanol-ether).

$C_{20}H_{27}NO_2 \cdot HCl \cdot 1/2 H_2O$  (358.9) requires: C 66.93 H 8.14 N 3.40 O 11.14 Cl 9.87  
 Found 67.4 8.28 3.63 10.9 9.99

15 z) N,N-Diisopropyl-3-(5-chloro-2-hydroxyphenyl)-3-phenylpropylamine

The base from Example 5m) (11.7 g, 0.032 mol) was treated with pyridine (7.6 g, 0.096 mol) and conc. HCl (13 g). The mixture was taken to dryness in vacuum and the residue was heated in an oil-bath at 205-215° for 1 1/2 h. The melt was cooled somewhat, water was added, the mixture was digested in a boiling water bath and cooled. 2 N HCl was added, the salt was filtered off, washed with 2 N HCl and dried, giving 11.0 g (90%) white salt m.p. 200°. Recrystallization from acetone gave the hydrochloride of the title compound, m.p. 202-203°.

25  $C_{21}H_{28}ClNO \cdot HCl$  (382.4) requires: C 65.96 H 7.64 N 3.66 Cl 18.54  
 Found 66.0 7.88 3.63 18.3

aa) N-Methyl-N-tert.butyl-3-(5-chloro-2-hydroxyphenyl)-3-phenylpropylamine

30 The free base from Example 7o) (10.5 g, 0.03 mol) was treated with pyridine (7.0 g, 0.09 mol) and conc. HCl (12 g). The mixture was taken to dryness in vacuum and the residue was heated in an oil-bath at 205-215° for 1 1/2 h. The melt was cooled somewhat, excess of 2 N NaOH was added, the mixture was extracted with ether, the extract was washed with water, dried and evaporated giving 7.5 g (88%) crude syrup. This was dissolved in ether and treated with ethereal HCl giving 8 g (83%) of hydrochloride salt. Recrystallization from acetone-2 N HCl gave the hydrochloride of the title compound, m.p. 260°.



$C_{20}H_{26}ClNO.HCl$  (368.4) requires: C 65.21 H 7.39 N 3.80 Cl 19.25  
 Found 65.0 7.30 3.73 18.9

ab) N-(3-(2-Hydroxyphenyl)-3-phenylpropyl)-2,2,5,5-tetramethylpyrrolidine

5 The crude amine from Example 5n) was hydrogenolysed as described in Example 9q). The free amine was obtained as an oil which was converted to the hydrochloride and crystallized from 2-propanol. M.p. 250°C.

$C_{23}H_{31}NO.HCl$  (374.0) requires: C 73.86 H 8.63 N 3.75 O 4.28 Cl 9.48  
 Found 73.8 8.71 3.59 4.80 9.45

10 ac) N-(3-(2-Hydroxyphenyl)-3-phenylpropyl)-4-hydroxy-2,2,6,6-tetramethylpiperidine

15 The benzyloxy compound from Example 5o) was hydrogenolysed as described in Example 9q). The free base was converted to the hydrochloride semihydrate which was crystallized from acetone. The compound melts with decomposition at about 150°C.

$C_{24}H_{33}NO_2.HCl. 1/2 H_2O$  (413.0) requires: C 69.79 H 8.54 N 3.39 O 9.68 Cl 8.58  
 Found: 70.0 8.67 3.47 9.98 8.13

ad) N-(2-Hydroxy-1,1-dimethylethyl)-N-methyl-3-(2-hydroxyphenyl)-3-phenylpropylamine

20 The benzyloxy compound from Example 7p) was hydrogenolysed as described in Example 9q). The amine, obtained as a glassy mass, was converted to the hydrochloride which was obtained as an amorphous solid on precipitation from ethanol with ether.

25  $C_{20}H_{27}NO_2.HCl$  (349.9) requires: C 68.65 H 8.06 N 4.00 O 9.15 Cl 10.13  
 Found: 68.25 8.18 3.98 9.12 10.0

ae) N-1-Adamantyl-N-methyl-3-(2-hydroxyphenyl)-3-phenylpropylamine

30 The benzyloxy compound from Example 7q) was hydrogenolysed as described in Example 9q). The free hydroxyamine was obtained as a glassy mass. It was dissolved in anhydrous ether and treated with an excess of hydrogen chloride in ether. The hydrochloride precipitated as a powder which decomposed at about 220°C.

$C_{26}H_{33}NO.HCl$  (412.0) requires: C 75.79 H 8.32 N 3.40 O 3.88 Cl 8.61  
 Found: 75.3 8.01 3.22 3.45 8.96





Example 10Reduction of amides

- a) N,N-Diisopropyl-3-(2-methoxy-5-methylphenyl)-3-phenylpropylamine  
3-(2-Methoxy-5-methylphenyl)-3-phenylpropionic acid (12.8 g, 0.05 mol)  
5 (J.D. Simpson & H. Stephen, J. Chem. Soc. 1956 1382) and thionyl chloride (50 ml) are heated on a water bath for 3 h. The excess of thionyl chloride is distilled off under reduced pressure. The remaining crude 3-(2-methoxy-5-methylphenyl)-3-phenylpropionyl chloride is dissolved in 50 ml of dichloromethane and added dropwise to a stirred solution of diisopropylamine (20.2 g, 0.20 mol) in 200 ml of  
10 dichloromethane at about 0°C. The solution is left for 2 h, the solvent is distilled off and the remaining material is treated with water. The solid product consisting of N,N-diisopropyl-3-(2-methoxy-5-methylphenyl)-3-phenylpropionamide is filtered off, dried and added in small portions to a stirred suspension of lithium aluminium hydride (6.0 g, 0.16 mol) in dry ether (700 ml). The mixture is  
15 refluxed for 2 days. Excess of hydride is destroyed by the careful addition of water, the ether layer is separated and dried with anhydrous sodium sulfate. After filtration the solution is added to a solution of excess fumaric acid in ether. The precipitated salt is collected and crystallized from 2-propanol. The hydrogen fumarate melts at 176°C.
- b) N-Methyl-N-tert.butyl-3-(2-methoxy-5-methylphenyl)-3-phenylpropylamine was similarly prepared. The hydrochloride melts at 161°C.

Example 11

- a) N-Methyl-N-tert.butyl-3-(5-chloro-2-hydroxyphenyl)-3-phenylpropylamine  
A solution of chlorine (7.1 g, 0.10 mol) in acetic acid (500 ml) is added  
25 dropwise to a stirred solution of N-methyl-N-tert.butyl-3-(2-hydroxyphenyl)-3-phenylpropylamine (29.7 g, 0.10 mol) in acetic acid (200 ml) with stirring. After 2 h the solvent is distilled off under reduced pressure and the crude hydrochloride left is recrystallized from 2-propanol. Melting point 260°C.
- b) N,N-Diisopropyl-3-(5-chloro-2-hydroxyphenyl)-3-phenylpropylamine is  
30 similarly prepared. The hydrochloride melts at 202-3°C.

Example 12Separation of (+)- and (-)-enantiomers

- (+)-N,N-Diisopropyl-3-(2-hydroxyphenyl)-3-phenylpropylamine (31.1 g,  
0.10 mol) is dissolved in 300 ml of ethanol. A solution of L-(+)-tartaric acid  
35 (15.0 g, 0.10 mol) in 400 ml of ethanol is added. The mixture is heated a few minutes in a boiling water bath and seeded with crystals obtained by cooling and



scratching a small sample of the main solution. The mixture is chilled at about 4°C over-night whereupon the crystalline precipitate is filtered off, washed with cold ethanol and recrystallized repeatedly from ethanol. The pure (-)-N,N-diisopropyl-3-(2-hydroxyphenyl)-3-phenylpropylamine hydrogen L-(+)-tartrate thus obtained has  $(\alpha)_D^{20} -10.6$  (c = 5% in methanol). The free amine is obtained by alkalisation of an aqueous solution, extraction into ether, drying and evaporation of the solvent. Sticky oil,  $(\alpha)_D^{20} -5.4^\circ$  (c = 5% in methanol).

(+)-N,N-Diisopropyl-3-(2-hydroxyphenyl)-3-phenylpropylamine is similarly prepared using D-(-)-tartaric acid. The hydrogen-D-(-)-tartrate has  $(\alpha)_D^{20} +10.0^\circ$ . The free amine has  $(\alpha)_D^{20} +5.6^\circ$ , both measured as 5% solutions in methanol.

Example 13 (continuation of Example 1)

Preparation of 4-phenyl-3,4-dihydrocoumarins

g) 4-(2-Methoxyphenyl)6-methyl-3,4-dihydrocoumarin (CVI)

A mixture of 2-methoxycinnamic acid (178 g, 1.0 mol), p-cresol (108 g, 1.0 mol), and p-toluenesulphonic acid monohydrate (47.5 g, 0.25 mol) was stirred on a boiling water-bath for about 2 h during which time the system was evacuated with a waterpump to remove formed water. The solid was then broken up and washed copiously with water. The granular material was then stirred with a large volume of saturated NaHCO<sub>3</sub> solution containing some 10% acetone. The product was filtered off, washed, dried and recrystallised from acetone affording 167 g (62,5%) white crystals of the desired lactone, m.p. 140°.

C<sub>17</sub>H<sub>16</sub>O<sub>3</sub> (268.3) requires: C 76.10, H 6.01, O 17.89

Found: 76.0 5.97 17.9

h) 6-Chloro-4-(2-methoxyphenyl)-3,4-dihydrocoumarin (CVII) was prepared in a similar way in 49% yield from 2-methoxycinnamic acid and p-chlorophenol, the reaction temperature being 130° in this case. M.p. 172-173° (acetone).

C<sub>16</sub>H<sub>13</sub>O<sub>3</sub> (288.7) requires: C 66.56 H 4.54 O 16.62

Found: 66.8 4.45 16.5

Example 14 (continuation of Example 2)

Preparation of 3,3-diphenylpropionic acid esters

l) Methyl-3-(2-methoxyphenyl)-3-(2-methoxy-5-methylphenyl)propionate (CVIII) was obtained as an oil in 75% yield from the lactone CVI of Example 13g in the manner described for the ester VI of Example 2a).

m) Methyl-3-(5-chloro-2-methoxyphenyl)-3-(2-methoxyphenyl)propionate (CIX) was obtained as an oil in the same way in 97% yield from the lactone CVII of Example 13.



Example 15 (continuation of Example 3)Preparation of 3,3-diphenylpropanols

5 m) 3-(5-Chloro-2-methoxyphenyl)-3-(2-methoxyphenyl)propanol (CX) was obtained in 84% yield from the ester CIX of Example 14m in the manner described for the propanol XVI of Example 3a), except that the reduction was carried out in toluene with a 10% molar excess of a 3.4 M toluenic solution of sodium bis(2-methoxyethoxy)aluminium hydride (SMEAH) instead of  $\text{LiAlH}_4$ . M.p. 70-72° (IPE).

10 n) 3-(2-Methoxyphenyl)-3-(2-methoxy-5-methylphenyl)propanol (CXI) was obtained in the same way in quantitative yield from the ester CVIII of Example 14l). The product consisted of a golden oil of 89% purity according to GC.

Example 16 (continuation of Example 4)Preparation of 3,3-diphenylpropyl-p-toluenesulphonates

15 n) 3-(2-Methoxyphenyl)-3-(2-methoxy-5-methylphenyl)propyl-p-toluenesulphonate (CXII) was prepared in the same way as the tosylate XXVII of Example 4a) in quantitative yield from the propanol CXI of Example 15n) using  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  as solvent instead of chloroform. M.p. 101° (ether/IPE).

20  $\text{C}_{25}\text{H}_{26}\text{O}_5\text{S}$  (440.57) requires: C 68.16 H 6.41 S 7.28  
Found: 68.3 6.51 7.20

o) 3-(5-Chloro-2-methoxyphenyl)-3-(2-methoxyphenyl)propyl-p-toluenesulphonate (CXIII) was obtained in the same way in quantitative yield from the propanol CX of Example 15m. M.p. 97-98° (acetone/IPE).

25  $\text{C}_{24}\text{H}_{25}\text{ClO}_5\text{S}$  (460.92) requires: C 62.54 H 5.47 S 6.94 Cl 7.69  
Found: 63.0 5.65 6.95 7.70

Example 17 (continuation of Example 5)Preparation of tertiary 3,3-diphenylpropylamines

30 r) N,N-Diisopropyl-3-(5-chloro-2-methoxyphenyl)-3-(2-methoxyphenyl)-propylamine (CXIV) was obtained as an oil in 94% yield from the tosylate CXIII of Example 16o) in the manner described for the amine XXXVIII of Example 5a). Purity by GC = 99.9%.

35 s) N,N-Diisopropyl-3-(2-methoxyphenyl)-3-(2-methoxy-5-methylphenyl)-propylamine (CXV) was obtained in the same way in 49% crude yield from the tosylate CXV of Example 16n). After chromatographic purification on an Si-gel 60 column (elution with light petroleum), the product (oil)



had a purity of 100% according to GC.

t) N-[(2-Benzyloxy-5-methyl)-3-phenyl]-2,2,5,5-tetramethylpyrrolidine (CXVI) was prepared from 3-(2-benzyloxy-5-methyl)-3-phenylpropyl tosylate and 2,2,5,5-tetramethylpyrrolidine following the directions given in Example 5a). It was obtained as a sticky oil which was converted to the free hydroxy compound of Example 20aj).

Example 18 (continuation of Example 6).

Preparation of secondary 3,3-diphenylpropylamines

p) N-tert. Butyl-3-(5-chloro-2-methoxyphenyl)-3-(2-methoxyphenyl)propylamine (CXVII) was prepared in quantitative yield from the tosylate CXIII of Example 16o) in the manner described for the amine L of Example 6a). The HCl-salt had m.p. >260°.

$C_{21}H_{28}ClNO_2 \cdot HCl$  (398.38) requires: C 63.3 H 7.34 N 3.52 Cl 17.80  
Found: 63.2 7.46 3.49 17.4

q) N-tert. Butyl-3-(2-methoxyphenyl)-3-(2-methoxy-5-methylphenyl)propylamine (CXVIII) was obtained in a similar way in 89% crude yield from the tosylate CXII of Example 16n). The HCl-salt had m.p. 225°.

$C_{22}H_{31}O_2N \cdot HCl$  (377.97)

Requires: C 69.91 H 8.54 N 3.71 Cl 9.38 O 8.47  
Found: 69.8 8.73 3.60 9.45 8.79

Example 19 (continuation of Example 7)

Preparation of tertiary 3,3-diphenylpropylamines from secondary amines

r) N-Methyl-N-tert. butyl-3-(5-chloro-2-methoxyphenyl)-3-(2-methoxyphenyl)propylamine (CXIX) was prepared in 89% yield from the amine CXVII of Example 18p) in the manner described for the amine LXI of Example 7a). The HCl-salt was prepared by treating an acetonic solution of the free base with concentrated hydrochloric acid. M.p. 130°.

$C_{22}H_{30}ClO_2N \cdot HCl \cdot H_2O$  (430.42)

Requires: C 61.39 H 7.74 N 3.25 Cl 16.47  
Found: 62.0 7.93 3.26 16.5

s) N-Methyl-N-tert. butyl-3-(2-methoxyphenyl)-3-(2-methoxy-5-methylphenyl)propylamine (CXX) was prepared in a similar way in 98% yield from the amine CXVIII of Example 18q). The free base (oil) had a purity of 96% by GC.





Example 20 (continuation of Example 9)Removal of O-protective groups

af) N,N-Diisopropyl-3-(2-hydroxyphenyl)-3-(2-hydroxy-5-methylphenyl)-propylamine (CXXI)

5 The amine CXV from Example 17s) (26.5 g, 0.072 mol) in methanol was treated with a slight excess of concentrated hydrochloric acid. The mixture was taken to dryness in vacuum, pyridinium chloride (25.4 g, 0.22 mol) was added and the mixture was then heated at 200-205° for 1 ½ h. The mixture was cooled to about 80°, acetone (20 g) was added  
10 followed by addition of little water. The salt was filtered off, washed with diluted HCl and dried. Recrystallisation from absolute ethanol-ether gave 17.5 g (64.3%) of a white salt, m.p. >250°. Purity by GC = 100%.

$C_{22}H_{31}NO_2 \cdot HCl$  (377.97)

15 Requires: C 69.91 H 8.54 N 3.71 O 8.47 Cl 9.38  
Found: 69.8 8.65 3.57 8.76 9.51

ag) N,N-Diisopropyl-3-(5-chloro-2-hydroxyphenyl)-3-(2-hydroxyphenyl)-propylamine (CXXII) was prepared in the same way in 37% yield from the amine CXIV of Example 17r). The HCl-salt had m.p. 214° (ethanol).

20  $C_{21}H_{29}NO_2 \cdot HCl$  (398.38)

Requires: C 63.31 H 7.34 N 3.52 O 8.03 Cl 17.80  
Found: 63.1 7.34 3.40 8.15 17.8

ah) N-Methyl-N-tert.butyl-3-(2-hydroxyphenyl)-3-(2-hydroxy-5-methylphenyl)propylamine (CXXIII) was prepared in the same way in 30% yield from the amine CXX of Example 19s). The HCl-salt had m.p. 240° (acetone).

$C_{21}H_{29}NO_2 \cdot HCl$  (363.94) requires: C 69.3 H 8.31 N 3.58 Cl 9.74  
Found: 69.0 8.35 3.65 9.76

ai) N-Methyl-N-tert.butyl-3-(5-chloro-2-hydroxyphenyl)-3-(2-hydroxyphenyl)propylamine (CXXIV) was prepared in the same way in 24% yield from the amine CXIX of Example 19r). M.p. >250°.

$C_{20}H_{26}ClNO_2 \cdot HCl$  (384.36) requires: C 62.50 H 7.08 N 3.65 Cl 18.45  
Found: 62.5 7.09 3.63 18.4



aj) N-[3-(2-Hydroxy-5-methylphenyl)-3-phenylpropyl]-2,2,5,5-tetra-methylpyrrolidine (CXV) was obtained when the O-benzylated amine CXVI of Example 17t) was hydrogenolyzed as described in Example 9q. The hydrochloride melts at 240°.

5 C<sub>24</sub>H<sub>34</sub>ClNO (388.0) requires: C 74.29 H 8.83 N 3.61 Cl 19.14  
Found: 73.9 8.90 3.52 9.48

Example 21 (continuation of Example 10)

Reduction of amides

N,N-Diisopropyl-3-(2-methoxyphenyl)-3-phenylpropionamide

10 N,N-Diisopropyl-3-(2-methoxyphenyl)-3-phenylpropionamide was obtained as a pale yellow oil in quantitative yield from 3-(2-methoxyphenyl)-3-phenylpropionic acid in the manner described for the amide of Example 10a). This amide (27 g, 0.08 mol) in toluene (50 g) was added dropwise under r.t. to a 3.4 M toluenic solution of SMEAH (50 g,  
15 0,17 mol) diluted with an equal weight of toluene. The mixture was stirred at 60-70° for 2 h, cooled, treated with excess of 2N NaOH. The organic phase was separated, washed with water and extracted with 2N HCl. The acidic extract was washed with ether, basified, extracted with ether, dried and evaporated giving 17.1 g (66%) free base. This  
20 was dissolved in acetone (75 ml) and treated with 6.6 g fumaric acid dissolved in methanol, affording 20 g of the fumaric acid salt, m.p. 163-164°.

C<sub>22</sub>H<sub>31</sub>ON.C<sub>4</sub>H<sub>4</sub>O<sub>4</sub> (441.58) requires: C 70.72 H 7.99 N 3.17 O 18.12  
Found: 70.7 7.96 3.13 18.0

25

Example 22

Separation of (+)- and (-)-enantiomers

(+)-N,N-Diisopropyl-3-(2-hydroxy-5-methylphenyl)-3-phenylpropylamine hydrogen tartrate

30 The racemic amine (LXXXVIII of Example 9g) (48.8 g, 0.15 mol) was dissolved in 500 ml of 95% ethanol and mixed with a solution of L(+)-tartaric acid (22.5 g, 0.15 mol) in 500 ml of ethanol. The mixture was left over night at +4°. The precipitated salt was collected by filtration and washed with ethanol and ether. The yield of crude salt with  $[\alpha]_{25}^{25} +29.5^\circ$  (C 5%, methanol) was 34,3 g. Two recrystallisations  
35 from ethanol afforded 21.8 g with  $[\alpha]_{25}^{25} +36.0^\circ$ .



$C_{26}H_{37}NO_7$ requires:	C 65.66	H 7.84	N 2.95	O 23.55
Found:	65.9	8.06	2.90	23.5

5 (-)-N,N-Diisopropyl-3-(2-hydroxy-5-methylphenyl)-3-phenylpropylamine  
hydrogen D(-)-tartrate was similarly prepared using D(-)-tartaric acid.  
 $[\alpha]_{D}^{25} -35.8^{\circ}$ .

Found: C 65.6 H 8.00 N 2.83 O 23.6

10 Several of the compounds according to the invention were tested with  
regard to anti-cholinergic, anti-noradrenaline, and anti-calcium effects, toxicity  
and effect on the heart rate. The test procedures are described below, and the  
test results are reported in Table 1. For comparison purposes the testing also  
included the commercially available drug terodiline and a structurally similar  
15 compound, N,N-dimethyl-3-(2-methoxyphenyl)-3-phenylpropylamine, disclosed as  
an antidepressant in US-A-3.446.901, GB-A-1.169.944, and GB-A-1.169.945. The  
test results clearly show that the compounds according to the invention are  
superior to the known compounds especially as regards selectivity between the  
desired anti-cholinergic activity and the undesired side-effects.

a) Anticholinergic activity on isolated urinary bladder

20 Male guinea-pigs, weighing 250-350 g, were killed by a blow on the head  
and exsanguinated. The urinary bladders were quickly removed and placed in  
 $Na^+$ -Krebs, in which they were kept throughout the dissection procedure. The  
bladders were dissected free from adherent fat and connective tissue before they  
were cut open by an incision on each side from the base towards apex. The  
25 mucosa was carefully removed with a pair of scissors. Four strips, approximately  
3-5 mm long were prepared by cutting in a parallel direction to the longitudinal  
muscle fibres, on each half of the bladder.

The bladder strips were immediately mounted vertically in 5 ml organ  
baths containing  $Na^+$ -Krebs solution aerated with carbogene gas to maintain the  
30 pH at about 7.4. The temperature,  $37^{\circ}C$ , was thermostatically controlled by a  
Lauda MS3 thermostatic circulator. The preparations were suspended between  
two hooks, one of which was connected to a Grass Instruments FTO3 force  
transducer. The isometric tension of the preparations was recorded by a Grass  
polygraph model 79D. The resting tension was applied to approximately 5 mN.  
35 The strips were allowed to stabilize for at least 45 minutes. During this period  
the resting tension was adjusted to 5 mN and the preparations were repeatedly  
washed.



In the preliminary experiments concentration-effect curves for carbachol (carbamylcholin chloride) were studied, in order to determine a suitable agonist concentration for inhibition studies with antagonist. The carbachol concentration chosen,  $3 \times 10^{-6} \text{M}$ , produced a submaximal contractant response (70%). In the inhibition studies, the strips were contracted with carbachol ( $3 \times 10^{-6} \text{M}$ ) every 15 minutes. The strips were washed three times after every agonist addition. This procedure was repeated until a reproducible contractant response was observed. A variation of about 10% for three subsequent contractions was accepted as reproducible.

Initially each antagonist was tested in a concentration of  $10^{-6} \text{M}$ , on two bladder-strips from different guinea-pigs. When a reproducible response with  $3 \times 10^{-6} \text{M}$  carbachol was obtained, the strips were incubated with the antagonist for 15 minutes before the next carbachol was added. If the antagonist produced more than 50% inhibition of the response to carbachol, a complete concentration-inhibition curve was also made. In the complete inhibition curves, the strips were then incubated for 60 minutes with a fixed concentration of the antagonist before the next addition of carbachol. The effect of the antagonists was calculated as per cent inhibition of the mean of the initial agonist-induced contractions. To generate concentration-inhibition curves the antagonists were studied in 6-8 concentrations and for each concentration a fresh preparation was used, i.e. the strips were only exposed to the antagonist once before they were discarded.

b) Antagonistic effect to noradrenaline and calcium on the portal vein

Preparation of isolated portal vein from rat

Animals: Albino, male rats, weighing about 200 g.

Bath volume: 5 ml

Buffer:  $\text{Na}^+$ -Krebs, modified by K.E. Andersson

Temperature:  $37^\circ\text{C}$

Gas: Carbogene (93.5%  $\text{O}_2$  + 6.5%  $\text{CO}_2$ )

Muscle tension: 0.5 g

The rat is killed by a blow on the neck and decapitated. The abdomen is opened, the vein is dissected free from fat, cut open longitudinally and mounted in an organ bath. Changes in isometric tension is registered by a force displacement transducer, connected to an amplifier and a writing oscillograph.

Noradrenaline - antagonism on portal vein

Doses: Noradrenaline  $3 \times 10^{-7} \text{M}$

The chosen doses give about 70% of maximal response. The agonist is





added to the bath at 10-minute intervals. When reproducible contractions are obtained a fixed concentration of the test substance is added to the bath. After an incubation period of 10 minutes noradrenaline is added. The next concentration of the test substance is added when the original response of the agonist is obtained.

The antagonistic effect of the substance is calculated as per cent inhibition of the mean response by three preceding doses of the agonist.

Ca - antagonistic effect on portal vein

10 mM  $K^+$ -solution is added to the Krebs buffer to stabilize the spontaneous myogenic activity of the vein. The amplitude of the muscle contractions is measured. The test substance is added to the bath in cumulative doses until total inhibition is obtained.

c) Histamine - antagonism on isolated ileum

Preparation of isolated ileum from guinea pigs

15 Animals: Guinea pigs of both sexes, weighing about 350 g.

Bath volume: 5 ml

Buffer:  $Na^+$ -Krebs, modified by K.E. Andersson

Temperature:  $37^{\circ}C$

Gas: Carbogene (93.5%  $O_2$  + 6.5%  $CO_2$ )

20 Muscle tension: 0.5 g

The guinea pig is killed by a blow on the neck and decapitated. The abdomen is opened and about 2 cm of the ileum is cut off about 15 cm above the ileocaecal junction. The piece of ileum is washed with buffer and mounted in an organ bath. Changes in isometric tension is recorded by a force displacement transducer, connected to an amplifier and a writing oscillograph.

Dose:  $5 \times 10^{-7}$  M of histamine.

The chosen dose of histamine gives about 70% of maximal response. The agonist is added to the bath at 3-minute intervals. When reproducible contractions are obtained a fixed concentration of the test substance is added to the bath. After an incubation period of 2-10 minutes a new contraction is induced by histamine. The next concentration of the test substance is added when the original response of the agonist is obtained.

The agonistic effect of the test substance is calculated as per cent inhibition of the mean response by three preceding doses of histamine.

35 d) Acute toxicity in mice

The antagonists to be tested were dissolved in 0.9% NaCl. If they were not soluble in 0.9% NaCl they were dissolved in double distilled water. The solutions were prepared on the day of the experiment.



Procedure

White male mice, 25 g, were placed in a mouse holder. The tested compounds were given as i.v. bolus doses in one of the four tail-veins, with a volume of 0.01 ml/g mouse. Each substance concentration was given to a group of four mice. 4-5 different concentrations of the antagonists were made and tested.

The acute lethal dose ( $LD_{11}$ ) was the lowest concentration of the anticholinergic drug where 4 mice of 4 tested died within 5 minutes after an i.v. bolus dose.

10  $LD_{50}$ -interval: The  $LD_{50}$ -interval was between the highest dose where 4 mice survived and the lowest dose where 4 mice died within 5 minutes after an i.v. bolus dose.

e) Effect on heart rate in conscious rat

15 The animal is slightly anaesthetized by ether and an infusion cannula is inserted into a tail vein. While still asleep the rat is placed in a simple device, made of a coarse, somewhat elastic net fixing the rat in a constant position. Electrodes are attached to the extremities and connected to an ECG-pulse pre-amplifier and a Grass polygraph. By recording the ECG, the heart rate can then be determined.

20 Before any substance is given the animal has regained consciousness and the heart rate has been constant for at least 15 minutes.

The substance is injected, i.v. in the infusion cannula and flushed with physiological saline.

25 ECG is recorded 0.25, 0.5, 1, 2, 3 and 5 minutes after completed injection and then every 5 minutes until the original heart rate is obtained.



Table I

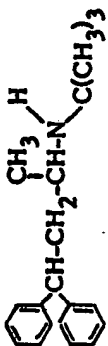
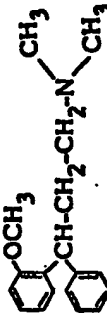

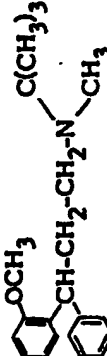

Substance	Antichol. effect IC <sub>50</sub> (M)	Anti-N.A. effect IC <sub>50</sub> (M)	Anti-Ca effect IC <sub>50</sub> (M)	Anti-HI effect IC <sub>50</sub> (M)	Acute toxicity i.v. mg/kg	Lethal dose mg/kg	Effect n heart rate threshold dose mg/kg
 Terodiline (prior art)	5.2x10 <sup>-7</sup>	2.4x10 <sup>-6</sup>	10 <sup>-5</sup>	4x10 <sup>-6</sup>	15-20	20	1-3
 GB-A-1.169.944 (antidepressant)	1.2x10 <sup>-6</sup>	4.4x10 <sup>-6</sup>	2.1x10 <sup>-5</sup>	3.7x10 <sup>-7</sup>	10-15	15	
 1 Racemate	1.8x10 <sup>-8</sup>	10 <sup>-5</sup>	1.5x10 <sup>-5</sup>	7x10 <sup>-6</sup>	10-20	20	1-3
1a (+)-isomer of 1	1.8x10 <sup>-8</sup>						
1b (-)-isomer of 1	1.4x10 <sup>-8</sup>						
 2	1.5x10 <sup>-7</sup>	3.5x10 <sup>-6</sup>	9x10 <sup>-6</sup>		10-20	20	
 3	2.4x10 <sup>-7</sup>	3.6x10 <sup>-6</sup>	>10 <sup>-4</sup>		3-10	10	



Table I (cont.)



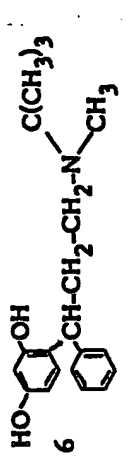


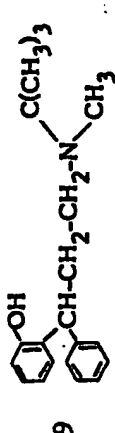
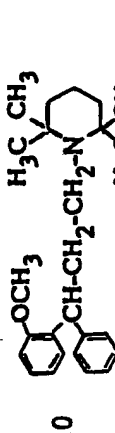



Substance	Antichol. effect IC <sub>50</sub> (M)	Anti-N.A. effect IC <sub>50</sub> (M)	Anti-Ca effect IC <sub>50</sub> (M)	Anti-HI effect IC <sub>50</sub> (M)	Acute toxicity i.v. mg/kg	Lethal dose mg/kg	Effect on heart rate threshold dose mg/kg
<p>4</p> 	1.5x10 <sup>-8</sup>	5.5x10 <sup>-6</sup>	6x10 <sup>-6</sup>	10 <sup>-5</sup>	30-40	40	
4a. (+)-isomer of 4 tartrate	1.3x10 <sup>-8</sup>		6.5x10 <sup>-6</sup>		10-20	20	
4b. (-)-isomer of 4 tartrate	1.3x10 <sup>-6</sup>		6x10 <sup>-6</sup>		10-20	20	
<p>5</p> 	4.9x10 <sup>-9</sup>	3.8x10 <sup>-5</sup>	3x10 <sup>-5</sup>	10 <sup>-5</sup>	30-45	45	1-3
<p>6</p> 	2.0x10 <sup>-7</sup>	3x10 <sup>-5</sup>	6.5x10 <sup>-5</sup>	1.3x10 <sup>-5</sup>	> 20	> 20	
<p>7</p> 	1.9x10 <sup>-8</sup>	5x10 <sup>-5</sup>	6.5x10 <sup>-5</sup>	3x10 <sup>-6</sup>	30-50	50	





Table I (cont.)

Substance	Antichol. effect IC <sub>50</sub> (M)	Anti-N.A. effect IC <sub>50</sub> (M)	Anti-Ca effect IC <sub>50</sub> (M)	Anti-HI effect IC <sub>50</sub> (M)	Acute toxicity i.v. mg/kg	Lethal dose mg/kg	Effect on heart rate threshold dose mg/kg
8 	3.1x10 <sup>-8</sup>	5x10 <sup>-5</sup>	>5x10 <sup>-5</sup>	7x10 <sup>-6</sup>	> 6	> 6	
9 	1.6x10 <sup>-8</sup>	5x10 <sup>-5</sup>	2.5x10 <sup>-5</sup>	1.2x10 <sup>-6</sup>		20	
10 	6.2x10 <sup>-8</sup>	4x10 <sup>-6</sup>	7x10 <sup>-6</sup>	2.5x10 <sup>-6</sup>			
11 	1.0x10 <sup>-8</sup>	5.5x10 <sup>-6</sup>	10 <sup>-5</sup>	2.5x10 <sup>-6</sup>	10-20	20	
12 	4.7x10 <sup>-7</sup>		2.3x10 <sup>-5</sup>	8.0x10 <sup>-6</sup>	15-30	30	
13 	9.0x10 <sup>-9</sup>	3x10 <sup>-5</sup>	1.5x10 <sup>-5</sup>	2x10 <sup>-5</sup>	5-10	10	



Exempl APreparation of tablets

	<u>Ingredients</u>	<u>mg/tablet</u>
5	1. Compound 1 in Table 1	2.0
	2. Cellulose, microcrystalline	57.0
	3. Calcium hydrogen phosphate	15.0
	4. Sodium starch glycolate	5.0
	5. Silicon dioxide, colloidal	0.25
	6. Magnesium stearate	<u>0.75</u>
10		80.0 mg

The compound 1 according to the invention is mixed with ingredients 2, 3, 4 and 5 for about 10 minutes. The magnesium stearate is then added, the resultant mixture being mixed for about 5 minutes and then compressed into tablet form with or without filmcoating.

15

Example BPreparation of capsules

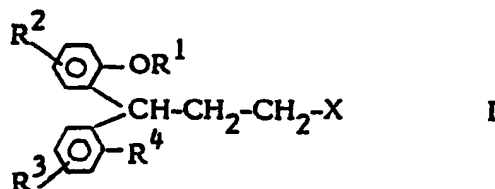
	<u>Ingredients</u>	<u>mg/capsule</u>
	1. Compound 1 in Table 1	2
	2. Lactose	186
20	3. Corn starch	20
	4. Talc	15
	5. Magnesium stearate	<u>2</u>
		225 mg

25 The compound 1 according to the invention is mixed with ingredients 2 and 3 and then milled. The resulting mixture is then mixed with ingredients 4 and 5 and then filled into capsules of appropriate size.

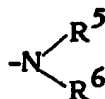


CLAIMS

1. 3,3-Diphenylpropylamines of formula I



- 5 wherein  $R^1$  signifies hydrogen or methyl,  $R^2$ ,  $R^3$  and  $R^4$  independently signify hydrogen, methyl, methoxy, hydroxy, carbamoyl, sulphanoyl or halogen, and X represents a tertiary amino group of formula II



- 10 wherein  $R^5$  and  $R^6$  signify non-aromatic hydrocarbyl groups, which may be the same or different and which together contain at least three carbon atoms, and wherein  $R^5$  and  $R^6$  may form a ring together with the amine nitrogen, their salts with physiologically acceptable acids and, when the compounds can be in the form of optical isomers, the racemic mixture and the individual enantiomers.

- 15 2. 3,3-Diphenylpropylamines according to claim 1, wherein each of  $R^5$  and  $R^6$  independently signifies a saturated hydrocarbyl group, especially saturated alifatic hydrocarbyl groups such as  $C_{1-8}$ -alkyl, especially  $C_{1-6}$ -alkyl, or adamantyl,  $R^5$  and  $R^6$  together comprising at least three, preferably at least four carbon atoms.

- 20 3. 3,3-Diphenylpropylamines according to claim 1 or 2, wherein  $R^5$  and  $R^6$  taken together form a ring with the amine nitrogen.

4. 3,3-Diphenylpropylamines according to claim 1, 2 or 3, wherein  $R^5$  and/or  $R^6$  carries at least one hydroxy substituent.

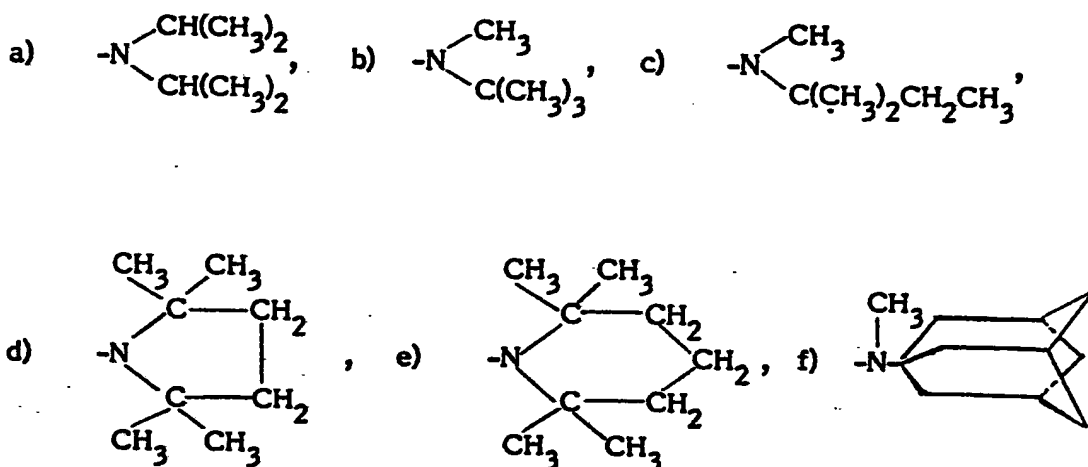
5. 3,3-Diphenylpropylamines according to any one of the preceding claims, wherein at least one of  $R^5$  and  $R^6$  comprises a branched carbon chain.

- 25 6. 3,3-Diphenylpropylamines according to any one of claims 1-5, wherein X signifies any of the following groups a) - f), each of which may carry at least one hydroxy substituent:

3

10/10/10

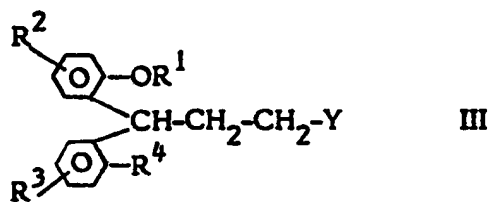
1



7. 3,3-Diphenylpropylamines according to claim 1, selected from the group consisting of the following compounds, their salts with physiologically acceptable acids and, where possible, their racemates and individual enantiomers:
- 5 N,N-diisopropyl-3-(2-hydroxy-5-methylphenyl)-3-phenylpropylamine,  
 N-methyl-N-tert.butyl-3-(2-hydroxyphenyl)-3-phenylpropylamine,  
 N-methyl-N-tert.butyl-3-(2,4-dihydroxyphenyl)-3-phenylpropylamine,  
 N-methyl-N-tert.butyl-3,3-bis-(2-hydroxyphenyl)propylamine,  
 10 N,N-diisopropyl-3,3-bis-(2-hydroxyphenyl)propylamine,  
 N,N-diisopropyl-3-(2,5-dihydroxyphenyl)-3-phenylpropylamine,  
 N-methyl-N-tert.butyl-3-(2,5-dihydroxyphenyl)-3-phenylpropylamine,  
 N,N-diisopropyl-3-(2-methoxyphenyl)-3-phenylpropylamine,  
 N-(3-(2-methoxyphenyl)-3-phenylpropyl)-2,2,6,6-tetramethylpiperidine,  
 15 (+)-N,N-diisopropyl-3-(2-hydroxy-5-methylphenyl)-3-phenylpropylamine.
8. 3,3-Diphenylpropylamines according to any one of claims 1-7 for use as pharmaceutically active substances, especially as anticholinergic agents.
9. A pharmaceutical composition comprising a 3,3-diphenylpropylamine according to any one of claims 1-7 and a compatible pharmaceutical carrier.
- 20 10. Use of a 3,3-diphenylpropylamine according to any one of claims 1-7 for preparing an anticholinergic drug.
11. A method for preparing 3,3-diphenylpropylamines according to any one of claims 1-7, comprising:
- a) reacting a reactively esterified 3,3-diphenylpropan 1 of formula III





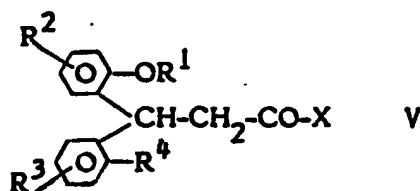


wherein  $\text{R}^1\text{-R}^4$  are as defined above, any hydroxy groups may be protected and Y is a leaving group, with an amine of formula IV



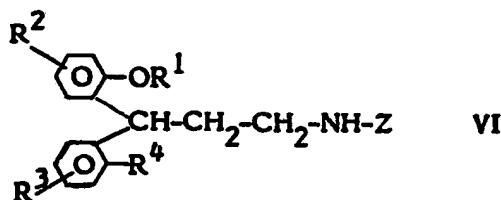
wherein X is as defined above, or

b) reducing a 3,3-diphenylpropionamide of formula V



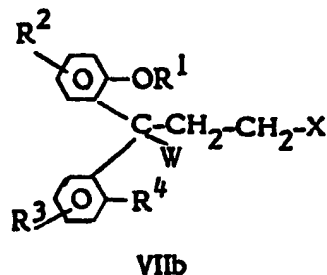
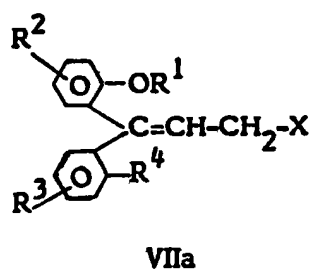
wherein  $\text{R}^1\text{-R}^4$  and X are as defined above and any hydroxy groups may be protected, or

10 c) N-methylating a secondary 3,3-diphenylpropylamine VI



wherein  $\text{R}^1\text{-R}^4$  are as defined above and any hydroxy groups may be protected, and wherein Z has the same meaning as  $\text{R}^5$  and  $\text{R}^6$  with the exception of methyl, or

15 d) reducing a 3,3-diphenylpropylamine of formula VIIa or VIIb





wherein  $R^1$ - $R^4$  and X are as defined above and any hydroxy groups may be protected, and W signifies a hydroxy group or a halogen atom, and

- 5 i) when necessary splitting off hydroxy protecting groups in the compounds obtained, if desired after mono or di-halogenation of one or both of the phenyl rings, and/or
- ii) if desired converting obtained bases of formula I into salts thereof with physiologically acceptable acids, or vice versa, and/or
- iii) if desired separating an obtained mixture of optical isomers into the individual enantiomers, and/or
- 10 iv) if desired methylating an ortho-hydroxy group in an obtained compound of formula I, wherein  $R^1$  is hydrogen and/or  $R^4$  is hydroxy.



# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No PCT/SE89/00016

<b>I. CLASSIFICATION F SUBJECT MATTER</b> (if several classification symbols apply, indicate all) *		
According to International Patent Classification (IPC) or to both National Classification and IPC		
C 07 C 91/28, 93/14, A 61 K 31/135		
<b>II. FIELDS SEARCHED</b>		
Minimum Documentation Searched †		
Classification System	Classification Symbols	
IPC 4	C 07 C 91/28, 91/30, 93/14; A 61 K 31/135	
US C1	260:568, 570.5, 571, 573; 564:316; 424:330; 514:648, 654	
Documentation Searched other than Minimum Documentation to the Extent that such Documents are Included in the Fields Searched ‡		
SE, NO, DK, FI classes as above		
<b>III. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT §</b>		
Category *	Citation of Document, †† with indication, where appropriate, of the relevant passages †‡	Relevant to Claim No. †‡
A	SE, A, 215 499 (FARBWERKE HOECHST AG VORMALS MEISTER LUCIUS & BRÜNING) 26 September 1976	1-11
X	DK, A, 111 894 (FARBWERKE HOECHST AG VORMALS MEISTER LUCIUS & BRÜNING) 21 October 1968 see page 1- page 2, line 9; the claim	1-11
X	US, A, 3 446 901 (ED. GEISTLICH SÖHNE AG FÜR CHEMISCHE INDUSTRIE) 27 May 1969 see column 1, line 29 - line 55 & GB, 1169945	1-2, 7-11
X	GB, A, 1 169 945 (ED. GEISTLICH SÖHNE AG FÜR CHEMISCHE INDUSTRIE) 5 November 1969 see the claims 1-2 & US, 3446901	1-2, 7-11
	.../...	
<p>* Special categories of cited documents: †‡</p> <p>"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</p> <p>"E" earlier document but published on or after the international filing date</p> <p>"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)</p> <p>"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</p> <p>"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</p> <p>"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention</p> <p>"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step</p> <p>"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.</p> <p>"A" document member of the same patent family</p>		
<b>IV. CERTIFICATION</b>		
Date of the Actual Completion of the International Search	Date of Mailing of this International Search Report	
1989-03-30	1989 -04- 0 5	
International Searching Authority	Signature of Authorized Officer	
Swedish Patent Office	Irja Berlin <i>Irja Berlin</i>	

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (January 1985)



**FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM THE SECOND SHEET**

**V.  OBSERVATIONS WHERE CERTAIN CLAIMS WERE FOUND UNSEARCHABLE ~~partly~~ unsearchable**

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2) (a) for the following reasons:

1.  Claim numbers \_\_\_\_\_, because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

2.  Claim numbers \_\_\_\_\_, because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

The expression "R<sup>5</sup> and R<sup>6</sup> may form a ring together with the amine nitrogen" (claims 1, 3, 4 and 8-11) is indefinite.

The search on claims 1, 3, 4 and 8-11 has therefore been incomplete.

3.  Claim numbers \_\_\_\_\_, because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of PCT Rule 6.4(a).

**VI.  OBSERVATIONS WHERE UNITY OF INVENTION IS LACKING <sup>2</sup>**

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application as follows:

1.  As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims of the international application.

2.  As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims of the international application for which fees were paid, specifically claims:

3.  No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claim numbers:

4.  As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, the International Searching Authority did not invite payment of any additional fee.

**Remark on Protest**

The additional search fees were accompanied by applicant's protest.

No protest accompanied the payment of additional search fees.





III. D DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT (CONTINUED FROM THE SECOND SHEET)		
Category*	Citation of Document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to Claim No
X	GB, A, 1 169 944 (ED. GEISTLICH SÖHNE AG FÜR CHEMISCHE INDUSTRIE) 5 November 1969 see the claims 1-2	1-2, 7-11
X	Chemical Abstracts Vol. 97 (1982) abstract 120105n, Biol. Zh. Arm. 1982, 35(2), 101-7 (Russ).	1,3, 8-10



BERICHTIGTE FASSUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum  
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum  
25. Mai 2001 (25.05.2001)

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer  
WO 01/35957 A2

PCT

(51) Internationale Patentklassifikation<sup>7</sup>: A61K 31/403,  
C07D 209/88

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP00/11309

(22) Internationales Anmeldedatum:  
15. November 2000 (15.11.2000)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:  
199 55 190.1 16. November 1999 (16.11.1999) DE

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von  
US): SCHWARZ PHARMA AG [DE/DE]; Alfred-Nobel-  
Strasse 10, 40789 Monheim (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): MEESE, Claus  
[DE/DE]; Kreuzbergerstrasse 50, 40789 Monheim (DE).

(74) Anwalt: ALBRECHT, Thomas; Kraus & Weisert,  
Thomas-Wimmer-Ring 15, 80539 München (DE).

(81) Bestimmungsstaaten (national): AE, AG, AL, AM, AT,  
AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CR, CU,

CZ, DE, DK, DM, DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM,  
HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK,  
LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX,  
MZ, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL,  
TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

(84) Bestimmungsstaaten (regional): ARIPO-Patent (GH,  
GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW),  
eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ,  
TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK,  
ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR),  
OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML,  
MR, NE, SN, TD, TG).

Veröffentlicht:

— Ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu  
veröffentlichen nach Erhalt des Berichts.

(48) Datum der Veröffentlichung dieser berichtigten  
Fassung: 21. Juni 2001

(15) Informationen zur Berichtigung:  
siehe PCT Gazette Nr. 25/2001 vom 21. Juni 2001, Section  
II

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes, und der anderen  
Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on  
Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe  
der PCT-Gazette verwiesen.

(54) Title: STABLE SALTS OF NOVEL DERIVATIVES OF 3,3-DIPHENYLPROPYLAMINES

(54) Bezeichnung: STABILE SALZE NEUARTIGER DERIVATE VON 3,3-DIPHENYLPROPYLAMINEN

(57) Abstract: The invention relates to highly pure, crystalline, stable compounds of 3,3-diphenylpropylamine derivatives, in the form of their salts, a method for their production and highly pure, stable, intermediate products. The method is particularly characterized by regio- and chemo-selectivity and high yields and provides salts of phenolic monoesters of 3,3-diphenylpropylamines, which are particularly suitable for application in technical pharmaceutical formulations. Preferred compounds are *R*-(+)-2-(3-diisopropylamino-1-phenylpropyl)-4-hydroxymethylphenyl isobutyrate hydrogenfumarate and *R*-(+)-2-(3-diisopropylamino-1-phenylpropyl)-4-hydroxymethylphenyl isobutyrate hydrochloride hydrate. The method further provides essential, stable, crystalline intermediate products for the production of the above salts. A preferred intermediate product is *R*-(-)-3-(3-diisopropylaminophenylpropyl)-4-hydroxybenzoic acid methyl ester.

(57) Zusammenfassung: Die vorliegende Erfindung betrifft hochreine, kristalline, stabile Verbindungen neuartiger Derivate von 3,3-Diphenylpropylaminen in Form ihrer Salze, Verfahren zu deren Herstellung sowie hochreine, stabile Zwischenprodukte. Insbesondere zeichnet sich das Verfahren durch Regio- und Chemo-selektivität sowie hohe Ausbeute aus. Es werden Salze phenolischer Monoester von 3,3-Diphenylpropylaminen zur Verfügung gestellt, die sich besonders gut zum Einsatz in pharmazeutisch-technischen Formulierungen eignen. Bevorzugte Verbindungen sind *R*-(+)-2-(3-Diisopropylamino-1-phenyl-propyl)-4-hydroxymethylphenylisobuttersäureester Hydrogenfumarat und *R*-(+)-2-(3-Diisopropylamino-1-phenylpropyl)-4-hydroxymethylphenylisobuttersäureester Hydrochlorid Hydrat. Weiterhin werden stabile, kristalline verfahrenswesentliche Zwischenprodukte zum Erhalt der vorgenannten Salze zur Verfügung gestellt. Ein bevorzugtes Zwischenprodukt ist *R*-(-)-3-(3-Diisopropylamino-phenyl-propyl)-4-hydroxy-benzoesäuremethylester.

WO 01/35957 A2



**VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM  
GEBIET DES PATENTWESENS**

**PCT**

REC'D 11 MAR 2002  
WIPO PCT

**INTERNATIONALER VORLÄUFIGER PRÜFUNGSBERICHT**

(Artikel 36 und Regel 70 PCT)

Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts 11012/um	<b>WEITERES VORGEHEN</b>	siehe Mitteilung über die Übersendung des internationalen vorläufigen Prüfungsberichts (Formblatt PCT/IPEA/416)
Internationales Aktenzeichen PCT/EP00/11309	Internationales Anmeldedatum (Tag/Monat/Jahr) 15/11/2000	Prioritätsdatum (Tag/Monat/Tag) 16/11/1999
Internationale Patentklassifikation (IPK) oder nationale Klassifikation und IPK C07C215/54		
Anmelder SCHWARZ PHARMA AG et al.		

1. Dieser internationale vorläufige Prüfungsbericht wurde von der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde erstellt und wird dem Anmelder gemäß Artikel 36 übermittelt.

2. Dieser BERICHT umfaßt insgesamt 5 Blätter einschließlich dieses Deckblatts.

Außerdem liegen dem Bericht ANLAGEN bei; dabei handelt es sich um Blätter mit Beschreibungen, Ansprüchen und/oder Zeichnungen, die geändert wurden und diesem Bericht zugrunde liegen, und/oder Blätter mit vor dieser Behörde vorgenommenen Berichtigungen (siehe Regel 70.16 und Abschnitt 607 der Verwaltungsrichtlinien zum PCT).

Diese Anlagen umfassen insgesamt 5 Blätter.

3. Dieser Bericht enthält Angaben zu folgenden Punkten:

- I  Grundlage des Berichts
- II  Priorität
- III  Keine Erstellung eines Gutachtens über Neuheit, erfinderische Tätigkeit und gewerbliche Anwendbarkeit
- IV  Mangelnde Einheitlichkeit der Erfindung
- V  Begründete Feststellung nach Artikel 35(2) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung
- VI  Bestimmte angeführte Unterlagen
- VII  Bestimmte Mängel der internationalen Anmeldung
- VIII  Bestimmte Bemerkungen zur internationalen Anmeldung

Datum der Einreichung des Antrags 17/01/2001	Datum der Fertigstellung dieses Berichts 07.03.2002
Name und Postanschrift der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde:  Europäisches Patentamt D-80298 München Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4465	Bevollmächtigter Bediensteter Goetz, G Tel. Nr. +49 89 2399 8105 



**I. Grundlage des Berichts**

1. Hinsichtlich der **Bestandteile** der internationalen Anmeldung (*Ersatzblätter, die dem Anmeldeamt auf eine Aufforderung nach Artikel 14 hin vorgelegt wurden, gelten im Rahmen dieses Berichts als "ursprünglich eingereicht" und sind ihm nicht beigelegt, weil sie keine Änderungen enthalten (Regeln 70.16 und 70.17)*):  
**Beschreibung, Seiten:**

1-44 ursprüngliche Fassung

**Patentansprüche, Nr.:**

1-15,16 (Teil),29, ursprüngliche Fassung  
30

16 (Teil),17-28 eingegangen am 05/10/2001 mit Schreiben vom 05/10/2001

**Zeichnungen, Blätter:**

1/1 ursprüngliche Fassung

2. Hinsichtlich der **Sprache**: Alle vorstehend genannten Bestandteile standen der Behörde in der Sprache, in der die internationale Anmeldung eingereicht worden ist, zur Verfügung oder wurden in dieser eingereicht, sofern unter diesem Punkt nichts anderes angegeben ist.

Die Bestandteile standen der Behörde in der Sprache: zur Verfügung bzw. wurden in dieser Sprache eingereicht; dabei handelt es sich um

- die Sprache der Übersetzung, die für die Zwecke der internationalen Recherche eingereicht worden ist (nach Regel 23.1(b)).
  - die Veröffentlichungssprache der internationalen Anmeldung (nach Regel 48.3(b)).
  - die Sprache der Übersetzung, die für die Zwecke der internationalen vorläufigen Prüfung eingereicht worden ist (nach Regel 55.2 und/oder 55.3).
3. Hinsichtlich der in der internationalen Anmeldung offenbarten **Nucleotid- und/oder Aminosäuresequenz** ist die internationale vorläufige Prüfung auf der Grundlage des Sequenzprotokolls durchgeführt worden, das:
- in der internationalen Anmeldung in schriftlicher Form enthalten ist.
  - zusammen mit der internationalen Anmeldung in computerlesbarer Form eingereicht worden ist.
  - bei der Behörde nachträglich in schriftlicher Form eingereicht worden ist.
  - bei der Behörde nachträglich in computerlesbarer Form eingereicht worden ist.
  - Die Erklärung, daß das nachträglich eingereichte schriftliche Sequenzprotokoll nicht über den Offenbarungsgehalt der internationalen Anmeldung im Anmeldezeitpunkt hinausgeht, wurde vorgelegt.
  - Die Erklärung, daß die in computerlesbarer Form erfassten Informationen dem schriftlichen





Sequenzprotokoll entsprechen, wurde vorgelegt.

4. Aufgrund der Änderungen sind folgende Unterlagen fortgefallen:

- Beschreibung,      Seiten:
- Ansprüche,        Nr.:
- Zeichnungen,     Blatt:

5.  Dieser Bericht ist ohne Berücksichtigung (von einigen) der Änderungen erstellt worden, da diese aus den angegebenen Gründen nach Auffassung der Behörde über den Offenbarungsgehalt in der ursprünglich eingereichten Fassung hinausgehen (Regel 70.2(c)).

*(Auf Ersatzblätter, die solche Änderungen enthalten, ist unter Punkt 1 hinzuweisen; sie sind diesem Bericht beizufügen).*

6. Etwaige zusätzliche Bemerkungen:

**V. Begründete Feststellung nach Artikel 35(2) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung**

1. Feststellung

Neuheit (N)	Ja: Ansprüche	1-7,8-17,21,22,26,27-30
	Nein: Ansprüche	18-20,23-25
Erfinderische Tätigkeit (ET)	Ja: Ansprüche	1-7,8-17
	Nein: Ansprüche	21,22,27-30
Gewerbliche Anwendbarkeit (GA)	Ja: Ansprüche	1-30
	Nein: Ansprüche	

2. Unterlagen und Erklärungen  
siehe Beiblatt



**Zu Punkt V**

**Begründete Feststellung nach Artikel 35(2) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung**

- D1: WO 98 43942 A (HARALDSSON MARTIN ;PHARMACIA & UPJOHN AB (SE); RINGBERG ERIK (SE);) 8. Oktober 1998 (1998-10-08)  
D2: WO 94 11337 A (KABI PHARMACIA AB ;JOHANSSON ROLF ARNE (SE); MOSES PINCHAS (SE); N) 26. Mai 1994 (1994-05-26)  
D3: PALMER, L. ET AL.: 'Determination of tolterodine and the 5-hydroxymethylmetabolite ...' J. PHARM. BIOMED. ANAL., Bd. 16, 1997, Seiten 155-165, XP000995770

Es ist darauf hinzuweisen, dass die Reinheit und Stabilität eines Stoffes einer an sich bekannten Verbindung keine Neuheit verleihen.

1. D1 offenbart die Zwischenprodukte gemäß der Ansprüche 19 und 24 (s. D1: Seite 76, Zeilen 7-8).  
Desweiteren offenbart D1 die Zwischenprodukte gemäß der Ansprüche 20 und 25 (s. D1: Seite 36, Zeilen 32-33).
2. D2 offenbart die Zwischenprodukte gemäß der Ansprüche 18 und 23 (s. D2: Seite 12, Zeilen 15-16).
3. D3 offenbart das Zwischenprodukt gemäß der Anspruch 20 (s. D3: Abbildung 1).
4. Damit sind die Ansprüche 18,19,20,23,24,25 nicht mehr neu.  
Da D1 und D2 die Verwendung dieser Zwischenprodukte zur Herstellung von Wirkstoffen offenbart sind die Ansprüche 21 und 27 ebenfalls nicht mehr neu. (Artikel 33.2 PCT).
5. Ansprüche 1-7, 8-17  
Die beanspruchten Verbindungen sind im Stand der Technik nicht beschrieben. Damit sind diese Ansprüche sowie die Ansprüche 8-17 (Herstellung dieser



Verbindungen) neu.

Die beanspruchten Verbindungen zeichnen sich durch eine hohe Reinheit und Kristallstruktur aus. Diese kristallinen Verbindungen sind sehr stabil und lagerungsbeständig und zeichnen sich durch gute pharmakokinetische Eigenschaften aus.

Diese Vorteile waren durch den Stand der Technik nicht vorhersehbar und sind als überraschend zu werten.

6. Ansprüche 21,22,27-30:

Da die beanspruchten Zwischenverbindungen gemäß der Ansprüche 18 bis 20 und 23 bis 25 nicht neu sind kann auch deren Verwendung als Zwischenprodukt als nicht erfinderisch angesehen werden



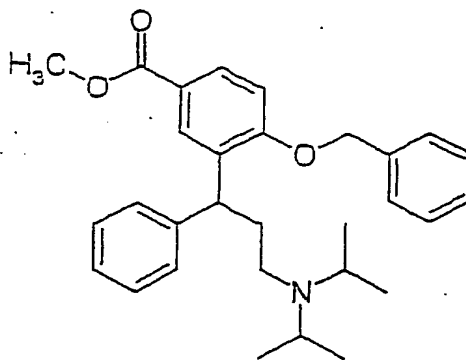
-56-

setzt werden.

17. Verfahren nach Ansprüchen 10 bis 13 zur Herstellung von  
R-(+)-2-(3-Diisopropylamino-1-phenyl-propyl)-4-hydroxy-  
5 methylphenylisobuttersäureester Hydrochlorid Hydrat, da-  
durch gekennzeichnet, daß die phenolische Veresterung von  
R-(+)-2-(3-Diisopropylamino-1-phenylpropyl)-4-hydroxy-  
10 methylphenol (6) ohne Zusatz einer externen Base durchge-  
führt wird, indem Lösungen von (6) in Lösungen von Iso-  
buttersäurechlorid, die mindestens 1 Moläquivalent Wasser  
enthalten, zugetropft werden, um direkt ein entsprechen-  
des stabiles, hydrathaltiges Hydrochlorid zu erhalten.

18. Verbindung der Formel III

15



Formel III

20

25

in hochreiner, kristalliner und stabiler Form.

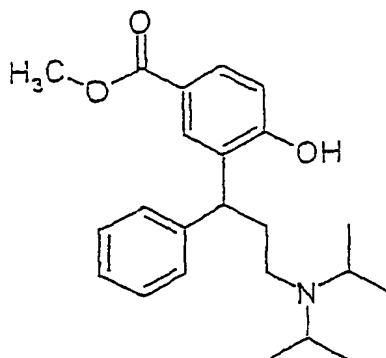
19. Verbindung der Formel V





-57-

5



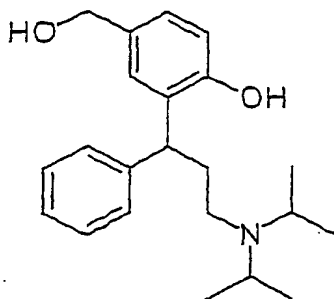
Formel V

10

in hochreiner, kristalliner, und stabiler Form.

20. Verbindung der Formel VI

15



Formel VI

20

in hochreiner, kristalliner, und stabiler Form.

25

21. Verwendung einer Verbindung nach Ansprüchen 18 bis 20 als hochreines, kristallines, stabiles Zwischenprodukt bei der Herstellung von pharmazeutisch nützlichen Verbindungen der Formel I nach Patentanspruch 1.

30

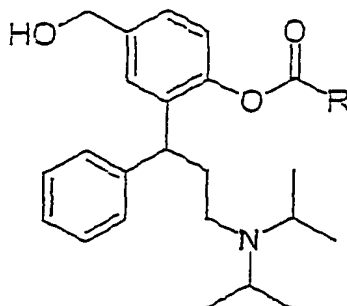
22. Verwendung einer Verbindung nach Ansprüchen 18 bis 20 als Zwischenprodukt bei der Herstellung von phenolischen Monoestern der allgemeinen Formel A

GEAENDERTES BLATT



-58-

5



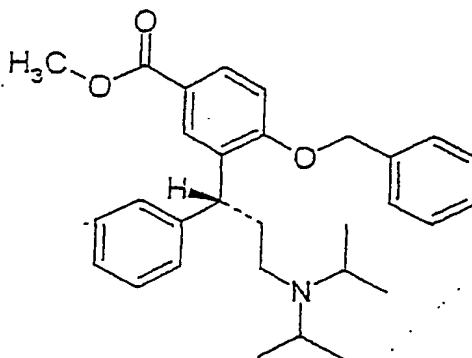
Formel A

10

in der R für C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkyl, C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>-cycloalkyl, substituier-  
tes oder unsubstituiertes Phenyl steht.

15 23. Verbindung der Formel 3

20



Formel 3

25

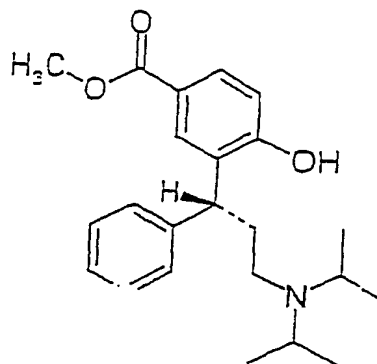
in hochreiner, kristalliner, und stabiler Form.

30 24. Verbindung der Formel 5



-59-

5



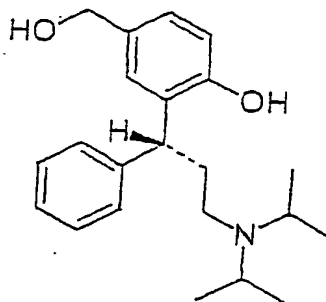
Formel 5

10

in hochreiner, kristalliner, und stabiler Form.

25. Verbindung der Formel 6

15



Formel 6

20

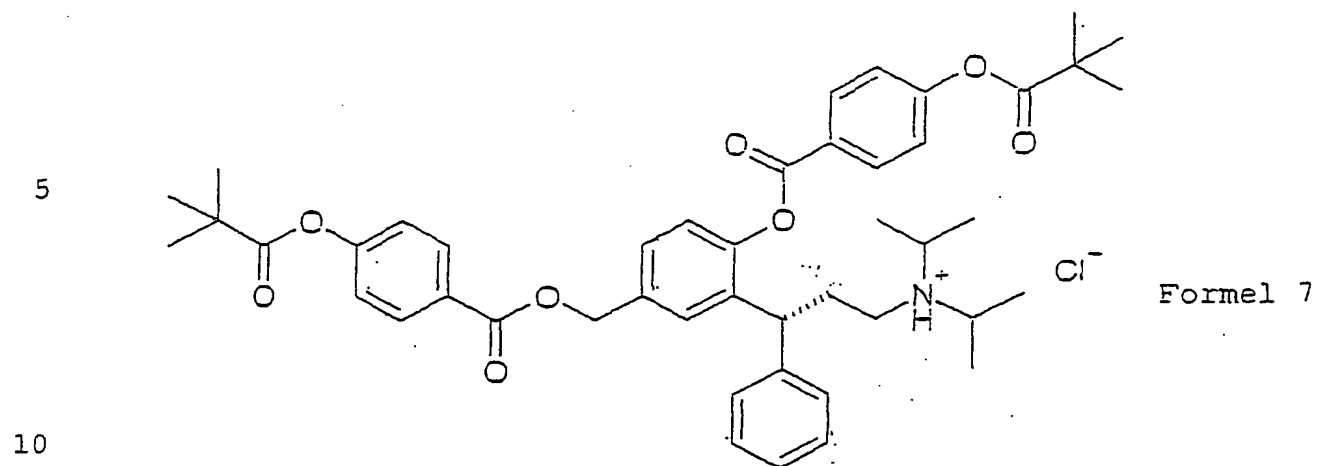
25

in hochreiner, kristalliner, und stabiler Form.

26. Verbindung der Formel 7

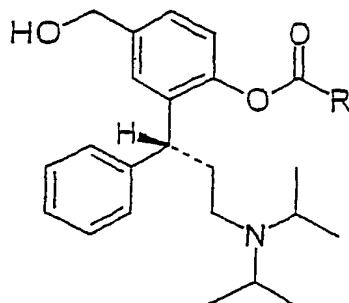


-60-



- 15 27. Verwendung einer Verbindung nach Ansprüchen 23 bis 26 als hochreines, kristallines, stabiles Zwischenprodukt bei der Herstellung von pharmazeutisch nützlichen Verbindungen der Formel 2 nach Patentanspruch 3.
- 20 28. Verwendung einer Verbindung nach Ansprüchen 23 bis 26 als Zwischenprodukt bei der Herstellung von phenolischen Monoestern der allgemeinen Formel 1

25



Formel 1

in der R C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkyl, C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>-cycloalkyl, unsubstituiertes oder substituiertes Phenyl bedeutet.





From the INTERNATIONAL BUREAU

PCT

NOTIFICATION OF ELECTION

(PCT Rule 61.2)

To:

Commissioner  
US Department of Commerce  
United States Patent and Trademark  
Office, PCT  
2011 South Clark Place Room  
CP2/5C24  
Arlington, VA 22202  
ETATS-UNIS D'AMERIQUE  
in its capacity as elected Office

Date of mailing: 25 May 2001 (25.05.01)	Applicant's or agent's file reference: 11012/um
International application No.: PCT/EP00/11309	Priority date: 16 November 1999 (16.11.99)
International filing date: 15 November 2000 (15.11.00)	
Applicant: MEESE, Claus	

1. The designated Office is hereby notified of its election made:

in the demand filed with the International preliminary Examining Authority on:  
17 January 2001 (17.01.01)

in a notice effecting later election filed with the International Bureau on:

2. The election  was  
 was not

made before the expiration of 19 months from the priority date or, where Rule 32 applies, within the time limit under Rule 32.2(b).

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland	Authorized officer:  J. Zahra
Facsimile No.: (41-22) 740.14.35	Telephone No.: (41-22) 838183.38



VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT  
AUF DEM GEBIET DES PATENTWESSENS

**PCT**

**INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT**

(Artikel 18 sowie Regeln 43 und 44 PCT)

Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts <b>11012/um</b>	<b>WEITERES VORGEHEN</b> Internationales Anmeldedatum (Tag/Monat/Jahr) <b>15/11/2000</b>	siehe Mitteilung über die Übermittlung des internationalen Recherchenberichts (Formblatt PCT/ISA/220) sowie, soweit zutreffend, nachstehender Punkt 5 (Frühestes) Prioritätsdatum (Tag/Monat/Jahr) <b>16/11/1999</b>
Anmelder  <b>SCHWARZ PHARMA AG et al.</b>		

Dieser internationale Recherchenbericht wurde von der Internationalen Recherchenbehörde erstellt und wird dem Anmelder gemäß Artikel 18 übermittelt. Eine Kopie wird dem Internationalen Büro übermittelt.

Dieser internationale Recherchenbericht umfaßt insgesamt 2 Blätter.

Darüber hinaus liegt ihm jeweils eine Kopie der in diesem Bericht genannten Unterlagen zum Stand der Technik bei.

**1. Grundlage des Berichts**

a. Hinsichtlich der **Sprache** ist die internationale Recherche auf der Grundlage der internationalen Anmeldung in der Sprache durchgeführt worden, in der sie eingereicht wurde, sofern unter diesem Punkt nichts anderes angegeben ist.

Die internationale Recherche ist auf der Grundlage einer bei der Behörde eingereichten Übersetzung der internationalen Anmeldung (Regel 23.1 b)) durchgeführt worden.

b. Hinsichtlich der in der internationalen Anmeldung offenbarten **Nucleotid- und/oder Aminosäuresequenz** ist die internationale Recherche auf der Grundlage des Sequenzprotokolls durchgeführt worden, das

in der internationalen Anmeldung in Schriftlicher Form enthalten ist.

zusammen mit der internationalen Anmeldung in computerlesbarer Form eingereicht worden ist.

bei der Behörde nachträglich in schriftlicher Form eingereicht worden ist.

bei der Behörde nachträglich in computerlesbarer Form eingereicht worden ist.

Die Erklärung, daß das nachträglich eingereichte schriftliche Sequenzprotokoll nicht über den Offenbarungsgehalt der internationalen Anmeldung im Anmeldezeitpunkt hinausgeht, wurde vorgelegt.

Die Erklärung, daß die in computerlesbarer Form erfaßten Informationen dem schriftlichen Sequenzprotokoll entsprechen, wurde vorgelegt.

2.  **Bestimmte Ansprüche haben sich als nicht recherchierbar erwiesen** (siehe Feld I).

3.  **Mangelnde Einheitlichkeit der Erfindung** (siehe Feld II).

4. Hinsichtlich der **Bezeichnung der Erfindung**

wird der vom Anmelder eingereichte Wortlaut genehmigt.

wurde der Wortlaut von der Behörde wie folgt festgesetzt:

5. Hinsichtlich der **Zusammenfassung**

wird der vom Anmelder eingereichte Wortlaut genehmigt.

wurde der Wortlaut nach Regel 38.2b) in der in Feld III angegebenen Fassung von der Behörde festgesetzt. Der Anmelder kann der Behörde innerhalb eines Monats nach dem Datum der Absendung dieses internationalen Recherchenberichts eine Stellungnahme vorlegen.

6. Folgende Abbildung der **Zeichnungen** ist mit der Zusammenfassung zu veröffentlichen: Abb. Nr. \_\_\_\_\_

wie vom Anmelder vorgeschlagen

weil der Anmelder selbst keine Abbildung vorgeschlagen hat.

weil diese Abbildung die Erfindung besser kennzeichnet.

keine der Abb.



# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 00/11309

**A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES**  
 IPK 7 C07C215/54 C07C219/28

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

**B. RECHERCHIERTE GEBIETE**

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole )  
 IPK 7 C07C

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, WPI Data, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data

**C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN**

Kategorie°	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	WO 98 43942 A (HARALDSSON MARTIN ; PHARMACIA & UPJOHN AB (SE); RINGBERG ERIK (SE);) 8. Oktober 1998 (1998-10-08) Seite 76, Zeile 7,8 Seite 36, Zeile 32,33 ---	19,20, 24,25
X	WO 94 11337 A (KABI PHARMACIA AB ; JOHANSSON ROLF ARNE (SE); MOSES PINCHAS (SE); N) 26. Mai 1994 (1994-05-26) Seite 12, Zeile 15,16,29,30 Seite 8, Zeile 13-16 ---	18,20, 23,25
X	PALMER, L. ET AL.: "Determination of tolterodine and the 5-hydroxymethylmetabolite ..." J. PHARM. BIOMED. ANAL., Bd. 16, 1997, Seiten 155-165, XP000995770 Abbildung 1 -----	20

Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

Siehe Anhang Patentfamilie

° Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

- \*A\* Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist
- \*E\* älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist
- \*L\* Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)
- \*O\* Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht
- \*P\* Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

\*T\* Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

\*X\* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

\*Y\* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

\*Z\* Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

24. April 2001

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

11/05/2001

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde  
 Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2  
 NL - 2280 HV Rijswijk  
 Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
 Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Goetz, G



# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/JP 00/11309

Patent document cited in search report	A	Publication date		Patent family member(s)	Publication date
WO 9843942	A	08-10-1998		AU 6755298	22-10-1998
				BR 9808069	08-03-2000
				CN 1251569	26-04-2000
				EP 1019358	19-07-2000
				NO 994438	26-11-1999
				ZA 9802478	08-10-1998
WO 9411337	A	26-05-1994		AT 164828	15-04-1998
				AU 672458	03-10-1996
				AU 5438094	08-06-1994
				CA 2148827	26-05-1994
				DE 69317898	14-05-1998
				DE 69317898	15-10-1998
				DK 667852	11-01-1999
				EP 0667852	23-08-1995
				ES 2117155	01-08-1998
				FI 952179	05-05-1995
				HK 1006349	19-02-1999
				HU 72742	28-05-1996
				JP 8503208	09-04-1996
				NO 951775	05-05-1995
				US 5559269	24-09-1996
				US 5686464	11-11-1997