

OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 236 032**

(51) Int. Cl.:

C07C 215/54 (2006.01)

(12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA LIMITADA

T7

(96) Número de solicitud europea: **00989857 .8**

(96) Fecha de presentación : **15.11.2000**

(97) Número de publicación de la solicitud: **1230209**

(97) Fecha de publicación de la solicitud: **14.08.2002**

(54) Título: **Sales estables de nuevos derivados de 3,3-difenil-propil-aminas.**

(30) Prioridad: **16.11.1999 DE 199 55 190**

(73) Titular/es: **UCB Pharma GmbH
Alfred-Nobel-Strasse 10
40789 Monnheim, DE**

(45) Fecha de publicación de la mención y de la traducción de patente europea: **16.07.2005**

(72) Inventor/es: **Meese, Claus**

(45) Fecha de la publicación de la mención de la patente europea limitada BOPI: **14.06.2012**

(45) Fecha de publicación de la traducción de patente europea limitada: **14.06.2012**

(74) Agente/Representante:
Lehmann Novo, María Isabel

DESCRIPCIÓN

Sales estables de nuevos derivados de 3,3-difenil-propil-aminas.

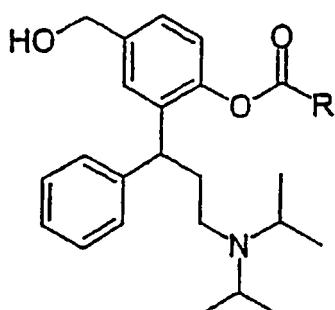
5 El presente invento se refiere a compuestos muy puros, cristalinos y estables, de nuevos derivados de 3,3-difenil-propil-aminas en forma de sus sales y a procedimientos para su preparación.

10 A partir del documento de solicitud de patente internacional (PCT/EP99/03212) se conocen nuevos derivados de 3,3-difenil-propil-aminas, y se divulga en la página 62, líneas 13-24, el hidrocloruro del R-(+)-éster 2-(3-diisopropilamino-1-fenil-propil)-4-hidroximetil-fenilico de ácido isobutírico en forma de un material sólido higroscópico incoloro.

15 Éstos constituyen unos valiosos profármacos destinados al tratamiento de la incontinencia urinaria y de otras dolencias espasmógenas, que evitan la desventaja de las sustancias activas que están a disposición en el momento actual, a saber una absorción demasiado pequeña de las sustancias activas por membranas biológicas o su desfavorable metabolismo.

20 Además, estos nuevos profármacos se distinguen por unas propiedades farmacocinéticas mejoradas en comparación con oxibutinina y tolterodina.

25 Compuestos preferidos, seleccionados entre el conjunto de estos nuevos derivados de 3,3-difenil-propil-aminas, son ésteres de ácidos carboxílicos alifáticos o aromáticos con la fórmula general A citada seguidamente



fórmula A

40 en la que R tiene el significado de alquilo de C₁-C₆, cicloalquilo de C₃-C₁₀ o fenilo sin sustituir o sustituido. Éstos se pueden presentar en forma de sus isómeros ópticos, como una mezcla de racematos y en forma de sus enantiómeros individuales.

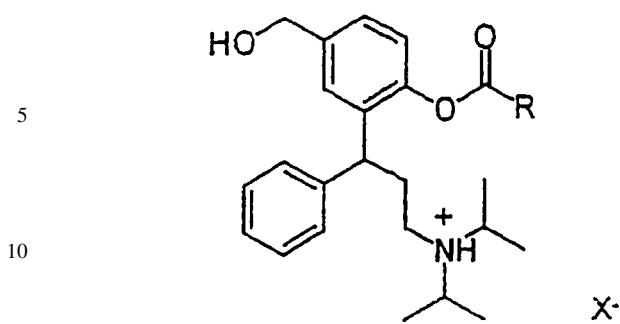
45 Los compuestos de la estructura de la fórmula A poseen no obstante una pequeña solubilidad en agua. Ésta disminuye su biodisponibilidad por vía oral.

50 Finalmente, los monoésteres de la estructura, como se reproducen en la fórmula A, tienden a una transesterificación intermolecular.

55 En el caso de un almacenamiento más largo, se puede comprobar, por lo tanto, un aumento de diésteres y del diol libre mediando una disminución del contenido de los compuestos de la estructura de la fórmula general A.

Ciertamente, las sales de los compuestos de la fórmula general A se pueden obtener fundamentalmente reuniendo soluciones de los compuestos de la fórmula general A (parte de carácter básico) con soluciones de ácidos en el seno de los disolventes apropiados en cada caso, pero las sales obtenidas en forma de materiales sólidos se manifiestan como generalmente amorfas y/o higroscópicas, y no se pueden cristalizar sin problemas a partir de los disolventes usuales. Tales sales tienen una estabilidad química demasiado pequeña como para poder ser elaboradas galénicamente a la forma de valiosas sustancias activas farmacéuticas.

65 Sorprendentemente, se encontró por fin que las desventajas antes mencionadas se pueden evitar cuando se hacen reaccionar compuestos con la estructura de la fórmula general A, después de que éstos se hubieron preparado, mediante una realización especial de la reacción, con un ácido inorgánico u orgánico, fisiológicamente compatible, de la fórmula general H-X, en la que X⁻ significa el respectivo radical ácido, para dar su respectiva sal de la fórmula general I.



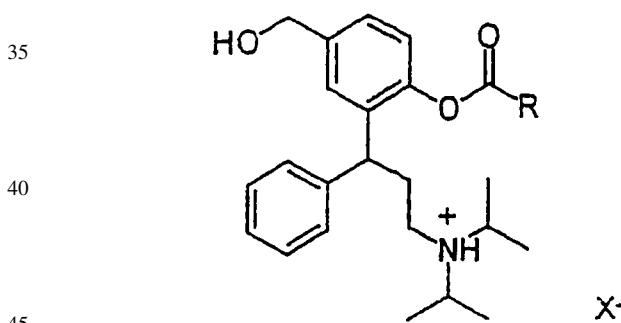
fórmula I

Por lo tanto, una misión del presente invento es poner a disposición unos compuestos muy puros, cristalinos y estables de nuevos derivados de 3,3-difenil-propil-aminas en forma de sus sales, que eviten las citadas desventajas y 20 que se adecuen especialmente bien para el empleo en formulaciones técnicas farmacéuticas y que se puedan elaborar para dar tales compuestos.

Una misión adicional del presente invento consiste en poner a disposición un procedimiento para la preparación de tales compuestos muy puros, cristalinos y estables en forma de sus sales.

25 Finalmente, una misión del invento es poner a disposición un procedimiento para la preparación de los compuestos antes citados, con el que se obtengan los productos del procedimiento y los respectivos productos intermedios de una manera quimio- y regio-selectiva, en un alto rendimiento.

30 El problema planteado por esta misión se resolvió poniendo a disposición unos compuestos muy puros, cristalinos y estables, de las 3,3-difenil-propil-aminas en forma de sus sales de la fórmula general I,



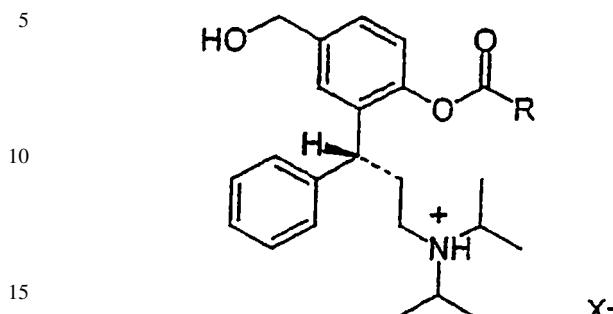
fórmula I

50 en la que R representa alquilo de C₁-C₆, cicloalquilo de C₃-C₁₀, fenilo sin sustituir o sustituido, y X⁻ representa el radical ácido de un ácido inorgánico u orgánico fisiológicamente compatible, con la condición de que el compuesto no ha de ser el hidrocloruro del R-(+)-éster 2-(3-diisopropilamino-1-fenil-propil)-4-hidroximetil-fenílico.

55 De acuerdo con una realización del invento, las sales de la fórmula general I pueden contener el respectivo radical ácido X⁻ de los ácidos seguidamente citados:

60 ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido fosfórico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido acético, ácido propiónico, ácido palmítico, ácido esteárico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido oxálico, ácido succínico, DL-ácido mágico, L-(-)-ácido mágico, D-(+)-ácido mágico, DL-ácido tartárico, L-(+)-ácido tartárico, D-(+)-ácido tartárico, ácido cítrico, L-ácido aspártico, L-(+)-ácido ascórbico, D-(+)-ácido glucurónico, ácido 2-oxopropiónico (ácido pirúvico), ácido furano-2-carboxílico (ácido piromúltico), ácido benzoico, ácido 4-hidroxibenzoico, ácido salicílico, ácido vainillínico, ácido 4-hidroxicinámico, ácido gálico, ácido hipúrico (N-benzoíl-glicina), ácido acetúrico (N-acetyl-glicina), ácido floretínico (ácido 3-(4-hidroxifenil)-propiónico, ácido ftálico, ácido metanosulfónico o ácido orótico.

De acuerdo con una forma de realización adicional del invento, se ponen a disposición compuestos configurados en *R* de la fórmula general 2,



fórmula 2

en la que R representa alquilo de C₁-C₆, cicloalquilo de C₃-C₁₀, fenilo sin sustituir o sustituido, y X⁻ representa el radical ácido de un ácido inorgánico u orgánico fisiológicamente compatible.

Según una forma de realización ventajosa del invento, los compuestos pueden contener, en forma de sus sales de la fórmula general 2, el respectivo radical ácido X⁻ de los ácidos mencionados a continuación:

ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido fosfórico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido acético, ácido propiónico, ácido palmítico, ácido esteárico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido oxálico, ácido succínico, DL-ácido málico, L-(-)-ácido málico, D-(+)-ácido málico, DL-ácido tartárico, L-(+)-ácido tartárico, D-(+)-ácido tartárico, ácido cítrico, L-ácido aspártico, L-(+)-ácido ascórbico, D-(+)-ácido glucurónico, ácido 2-oxopropiónico (ácido pirúvico), ácido furano-2-carboxílico (ácido piromúcico), ácido benzoico, ácido 4-hidroxibenzoico, ácido salicílico, ácido vainillínico, ácido 4-hidroxicinámico, ácido gálico, ácido hipúrico (N-benzoil-glicina), ácido acetúrico (N-acetil-glicina), ácido floretínico (ácido 3-(4-hidroxifenil)-propiónico, ácido ftálico, ácido metanosulfónico o ácido orótico.

Compuestos preferidos del presente invento son las sales

hidrógeno-fumarato de *R*-(+)-éster 2-(3-diisopropil-amino-1-fenil-propil)-4-hidroximetil-fenílico de ácido isobutírico y

hidrocloruro hidrato de *R*-(+)-éster 2-(3-diisopropil-amino 1-fenil-propil)-4-hidroximetil-fenílico de ácido isobutírico.

Además, se prefieren los compuestos, en los que R representa ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, 4-(1-ciclopropil-metanoiloxi)-fenilo, 4-(1-ciclobutil-metanoiloxi)-fenilo, 4-(1-ciclohexil-metanoiloxi)-fenilo o 4-(2,2-dimetil-propanoiloxi)-fenilo y X⁻ significa cloruro.

Se prefieren en particular [(*R*)-cloruro de 3-(2-{1-[4-(1-ciclopropil-metanoiloxi)-fenil]-metanoiloxi}-5-hidroximetil-fenil)-3-fenil-propil]-diisopropil-amonio, [(*R*)-cloruro de 3-(2-{1-[4-(1-ciclobutil-metanoiloxi)-fenil]-metanoiloxi}-5-hidroximetil-fenil)-3-fenil-propil]-diisopropil-amonio, [(*R*)-cloruro de 3-(2-{1-[4-(1-ciclohexil-metanoiloxi)-fenil]-metanoiloxi}-5-hidroximetil-fenil)-3-fenil-propil]-diisopropil-amonio, [(*R*)-cloruro de 3-(2-{1-[4-(2,2-dimetil-propanoiloxi)-fenil]-metanoiloxi}-5-hidroximetil-fenil)-3-fenil-propil]-diisopropil-amonio, [(*R*)-cloruro de 3-[2-(1-ciclopropil-metanoiloxi)-5-hidroximetil-fenil]-3-fenil-propil]-diisopropil-amonio, [(*R*)-cloruro de 3-[2-(1-ciclobutil-metanoiloxi)-5-hidroximetil-fenil]-3-fenil-propil]-diisopropil-amonio, [(*R*)-cloruro de 3-[2-(1-ciclopentil-metanoiloxi)-5-hidroximetil-fenil]-3-fenil-propil]-diisopropil-amonio y [(*R*)-cloruro de 3-[2-(1-ciclohexil-metanoiloxi)-5-hidroximetil-fenil]-3-fenil-propil]-diisopropil-amonio.

En los compuestos del presente invento, la expresión “alquilo” significa preferiblemente un grupo hidrocarbilo lineal o ramificado con 1 a 6 átomos de C. Se prefieren especialmente metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, pentilo y hexilo. La expresión “cicloalquilo” designa a grupos hidrocarbilo cíclicos, que tienen de 3 a 10 átomos de carbono, que también pueden contener sustituyentes apropiados en lugar de los átomos de hidrógeno.

La expresión “fenilo” designa a un grupo -C₆H₅, que puede estar sustituido o sin sustituir. Sustituyentes apropiados pueden ser, por ejemplo, alquilo, alcoxi, halógeno, nitro y amino. La expresión “alcoxi” tiene, referida a la parte de alquilo, el mismo significado que ya se ha indicado antes para “alquilo”. Halógenos apropiados son átomos de flúor, cloro, bromo o yodo.

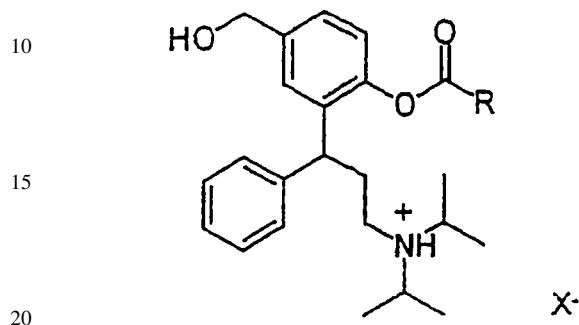
ES 2 236 032 T7

El presente invento abarca también un procedimiento para la preparación de los compuestos conformes al invento de la fórmula general I.

El procedimiento se distingue por una quimio- y regio-selectividad, así como por un alto rendimiento.

5

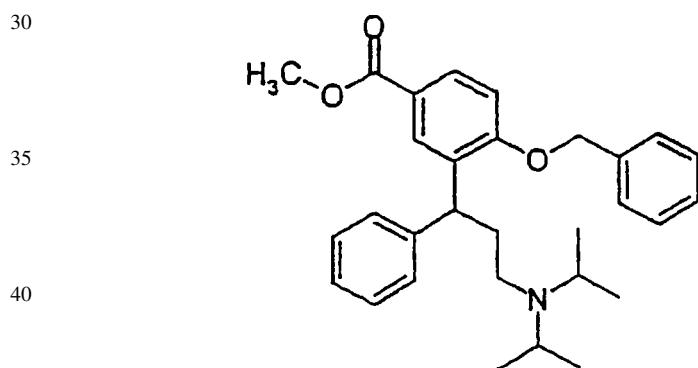
Los compuestos de la fórmula general I



fórmula I

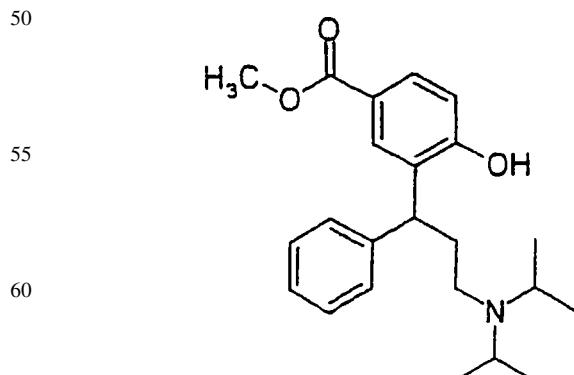
25 en la que R representa alquilo de C₁-C₆, cicloalquilo de C₃-C₁₀, fenilo sin sustituir o sustituido, y X⁻ representa el radical ácido de un ácido inorgánico u orgánico fisiológicamente compatible, se preparan

a) desdoblando un compuesto de la fórmula III



fórmula III

con un agente de hidrogenación para la formación de un compuesto de la fórmula V

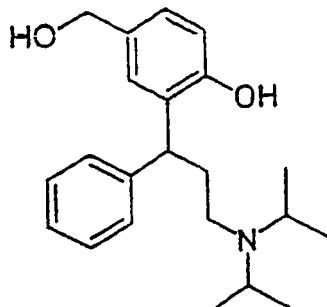


fórmula V

después de lo cual

b) el compuesto de la fórmula V, obtenido de esta manera, se hace reaccionar con un agente de reducción, para dar un compuesto de la fórmula VI

5



10

15

20

fórmula VI

que

c) se hace reaccionar con un agente de acilación, para obtener un compuesto de la fórmula A

30

35

40

fórmula A

en la que R tiene el significado antes mencionado, que

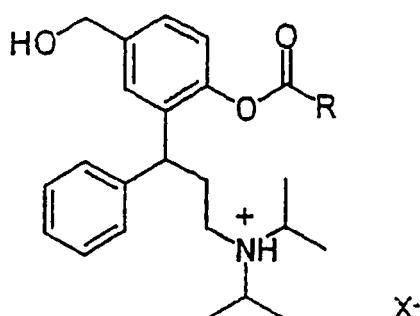
45

d) se hace reaccionar con un ácido inorgánico u orgánico fisiológicamente compatible, mediando formación de un compuesto de la fórmula I

50

55

60



fórmula A

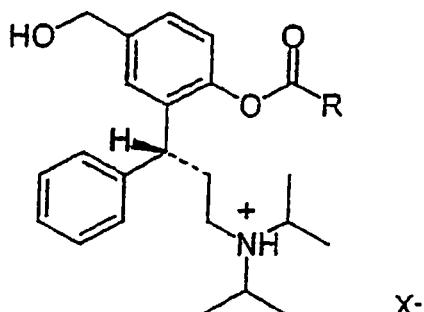
65

en la que R representa alquilo de C₁-C₆, cicloalquilo de C₃-C₁₀, fenilo sin sustituir o sustituido, y X⁻ representa el radical ácido de un ácido inorgánico u orgánico fisiológicamente compatible.

ES 2 236 032 T7

De acuerdo con el procedimiento, para la preparación de los compuestos de la fórmula general I se utilizan los ácidos clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido fosfórico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido acético, ácido propiónico, ácido palmítico, ácido esteárico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido oxálico, ácido succínico, DL-ácido málico, L-(-)-ácido málico, D-(+)-ácido málico, DL-ácido tartárico, L-(+)-ácido tartárico, D-(+)-ácido tartárico, ácido cítrico, L-ácido aspártico, L-(+)-ácido ascórbico, D-(+)-ácido glucurónico, ácido 2-oxopropiónico (ácido pirúvico), ácido furano-2-carboxílico (ácido piromúcico), ácido benzoico, ácido 4-hidroxibenzoico, ácido salicílico, ácido vainillínico, ácido 4-hidroxicinámico, ácido gálico, ácido hipúrico (N-benzoil-glicina), ácido acetúrico (N-acetil-glicina), ácido floretínico (ácido 3-(4-hidroxifenil)-propiónico, ácido ftálico, ácido metanosulfónico o ácido orótico.

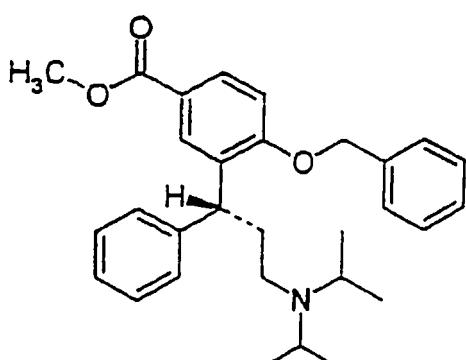
10 De acuerdo con un perfeccionamiento ventajoso del invento se describe un procedimiento para la preparación de compuestos configurados en R de la fórmula general 2,



fórmula 2

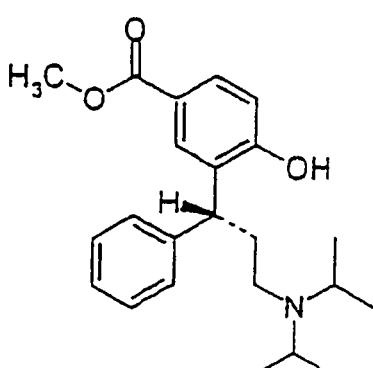
en la que R representa alquilo de C₁-C₆, cicloalquilo de C₃-C₁₀, fenilo sin sustituir o sustituido, y X⁻ representa el radical ácido de un ácido inorgánico u orgánico fisiológicamente compatible.

30 a) desdoblando un compuesto de la fórmula 3



fórmula 3

con un agente de hidrogenación para la formación de un compuesto de la fórmula 5

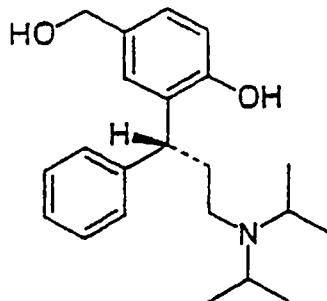


fórmula 5

después de lo cual

b) el compuesto de la fórmula 5, obtenido de esta manera, se hace reaccionar con un agente de reducción, para dar un compuesto de la fórmula 6

5



10

15

20

fórmula 6

que

c) se hace reaccionar con un agente de acilación, para obtener un compuesto de la fórmula 1

25

30

35

40

fórmula 1

en la que R tiene el significado antes mencionado, que

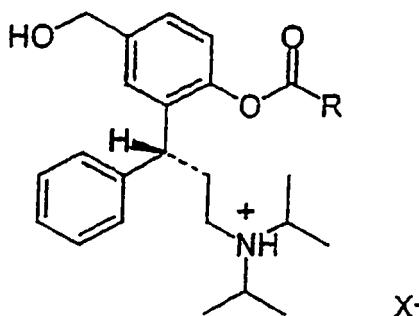
45

d) se hace reaccionar con un ácido inorgánico u orgánico fisiológicamente compatible mediando formación de un compuesto de la fórmula 2

50

55

60

 X^-

fórmula 2

65

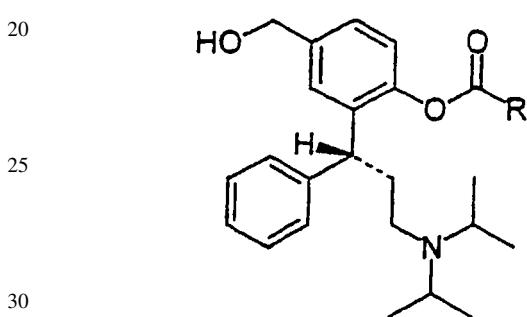
en la que R representa alquilo de C₁-C₆, cicloalquilo de C₃-C₁₀, fenilo sin sustituir o sustituido, y X⁻ representa el radical ácido de un ácido inorgánico u orgánico fisiológicamente compatible.

ES 2 236 032 T7

De manera ventajosa, para la obtención de compuestos de la fórmula general 2 se utilizan conforme al procedimiento los ácidos ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido fosfórico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido acético, ácido propiónico, ácido palmítico, ácido esteárico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido oxálico, ácido succínico, DL-ácido máglico, L-(-)-ácido máglico, D-(+)-ácido máglico, DL-ácido tartárico, L-(+)-ácido tartárico, D-(+)-ácido tartárico, ácido cítrico, L-ácido aspártico, L-(+)-ácido ascórbico, D-(+)-ácido glucurónico, ácido 2-oxopropiónico (ácido pirúvico), ácido furano-2-carboxílico (ácido piromúcico), ácido benzoico, ácido 4-hidroxibenzoico, ácido salicílico, ácido vainillínico, ácido 4-hidroxicinámico, ácido gálico, ácido hipúrico (N-benzoil-glicina), ácido acetúrico (N-acetyl-glicina), ácido floretínico (ácido 3-(4-hidroxifenil)-propiónico, ácido ftálico, ácido metanosulfónico o ácido orótico).

De manera especialmente ventajosa, partiendo del *R*-(+)-éster metílico de ácido 4-benciloxi-3-(3-diisopropilamino-1-fenil-propil)-benzoico, se prepara el producto intermedio muy puro y cristalino, *R*-(+)-éster metílico de ácido 3-(3-diisopropilamino-fenil-propil)-4-hidroxi-benzoico, que se reduce para dar el *R*-(+)-2-(3-diisopropilamino-1-fenil-propil)-4-hidroximetil-fenol, finalmente se acila de una manera apropiada, y a continuación se hace reaccionar con un ácido inorgánico u orgánico, fisiológicamente compatible, mediando una cristalización espontánea para dar la respectiva sal muy pura, cristalina y estable.

Según sea el cloruro de ácido que se utilice, se obtienen compuestos de la fórmula general I.



formula 1

35

en la que R tiene el significado de alquilo de C₁-C₆, en particular isopropilo, cicloalquilo de C₃-C₁₀ o fenilo sin sustituir o sustituido.

40 Para la obtención de los compuestos conformes al invento en forma de sus sales, es decisiva la realización especial de la reacción pasando por compuestos intermedios especiales y productos intermedios individualizables.

Esto se explica con ayuda del esquema de reacciones 1 (véase la Figura 1), en el que se describen las reacciones con compuestos configurados en R , sin estar limitado a ellos.

Allí significan:

- 50 3 = *R*(*-*)-éster metílico de ácido 4-benciloxi-3-(3-diisopropilamino-1-fenil-propil)-benzoico.
 4 = *R*(*+*)-[4-benciloxi-3-(3-diisopropilamino-1-fenil-propil)-fenil]-metanol.
 5 = *R*(*-*)-éster metílico de ácido 3-(3-diisopropilamino-fenil-propil)-4-hidroxi-benzoico.
 55 6 = *R*(*+*)-2-(3-diisopropilamino-1-fenil-propil)-4-hidroximetil-fenol.
 1 = *R*(*+*)-éster 2-(3-diisopropilamino-1-fenil-propil)-4-hidroximetil-fenílico de ácido isobutírico.
 60 2a = hidrógeno-fumarato de *R*(*+*)-éster 2-(3-diisopropilamino-1-fenil-propil)-4-hidroximetil-fenílico de ácido isobutírico.
 2b = hidrocloruro hidrato de *R*(*+*)-éster 2-(3-diisopropilamino-1-fenil-propil)-4-hidroximetil-fenílico de ácido isobutírico.

ES 2 236 032 T7

El compuesto precursor 3 se separa según métodos usuales -p. ej. BBr_3 , AlCl_3 - pero de manera preferida mediante hidrógeno gaseoso sobre níquel Raney, en el seno de metanol como disolvente, a la temperatura ambiente (TA) para dar el compuesto 5, (*R*-(-)-éster metílico de ácido 3-(3-diisopropilamino-fenil-propil)-4-hidroxibenzoico). Éste resulta en una forma cristalina muy pura (p.f. 143,7°C).

5 Finalmente, el compuesto 5 se reduce con un agente de reducción apropiado -p. ej. $\text{NaBH}_4/\text{EtOH}$ - de manera preferida LiAlH_4 en el seno de un disolvente inerte a bajas temperaturas (de -78°C a +10°C) y se obtiene el compuesto 6 (*R*-(+)-2-(3-diisopropilamino-1-fenil-propil)-4-hidroximetil-fenol). El compuesto 6 se obtiene en estado muy puro y se puede cristalizar a partir de un disolvente apropiado, tal como, por ejemplo, acetato de etilo. El material finamente 10 cristalino e incoloro posee un punto de fusión de 102,3°C. Esto es sorprendente, por cuanto que el compuesto 6 se describe en el estado de la técnica como un material sólido amorfo.

15 El compuesto 6 se acila seguidamente con un rendimiento muy bueno y una buena regio- y quimio-selectividad, para dar un éster fenólico. Esta reacción se lleva a cabo a la TA (temperatura ambiente) o a bajas temperaturas con un equivalente de un cloruro de ácido, en presencia de una base, en el seno de disolventes apropiados. Disolventes apropiados son acetato de etilo, diclorometano, tetrahidrofurano, acetonitrilo o tolueno.

20 De manera preferida, la reacción se lleva a cabo con cloruro de isobutirilo como cloruro de ácido y con trietilamina como base, a las temperaturas antes mencionadas. El compuesto 1, entonces obtenido (*R*-(+)-éster 2-(3-diisopropilamino-1-fenil-propil)-4-hidroximetil-fenílico de ácido isobutírico), resulta en una pureza tan alta que con soluciones 25 del ácido fumárico en el seno de disolventes apropiados se produce una cristalización espontánea mediando formación de la sal hidrógeno-fumarato 2a.

25 Esta sal muestra un nítido punto de fusión de 103°C, es estable a la TA, no es higroscópica y no incluye ningún disolvente de cristalización. Se puede recristalizar con cualquier frecuencia arbitraria.

30 Si en lugar de ácido fumárico se utiliza ácido clorhídrico anhídromo -p. ej. como una solución etérea-, se presenta asimismo una formación de sal mediando obtención del producto cristalino 2b (*R*-(+)-hidrocloruro hidrato de éster 2-(3-diisopropilamino-1-fenil-propil)-4-hidroximetil-fenílico de ácido isobutírico).

Después de una renovada recristalización, el producto 2b tiene un intervalo de puntos de fusión de 97-106°C.

35 Finalmente, el producto 2b se puede obtener directamente, de manera muy especialmente ventajosa, mediante la siguiente variante de la realización inversa de la reacción, partiendo del compuesto 6 del esquema de reacciones 1. El producto 2b se puede obtener por consiguiente sin la adición de una base externa captadora de ácidos, tal como se ilustra seguidamente.

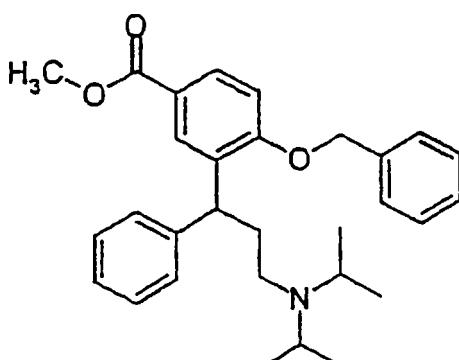
40 Las soluciones del compuesto 6 (*R*-(+)-2-(3-diisopropilamino-1-fenil-propil)-4-hidroximetil-fenol) se añaden gota a gota a soluciones de cloruro de ácido isobutírico, de tal manera que, en las condiciones apropiadas de polaridad, el producto 2b anhídromo se separa por cristalización rápidamente. El compuesto 2b es muy higroscópico.

45 Si la reacción antes mencionada se lleva a cabo en disolventes húmedos, que contienen por lo menos un equivalente molar de agua, se obtiene directamente un producto 2b cristalino, que contiene un hidrato, y que tiene las propiedades de fusión antes citadas.

Los compuestos conformes al invento de las fórmulas generales I y 2 son apropiados como material a granel.

Son especialmente ventajosos los compuestos de las fórmulas generales III, V, VI, 3, 5, 6 y 7, obtenibles en un estado muy puro.

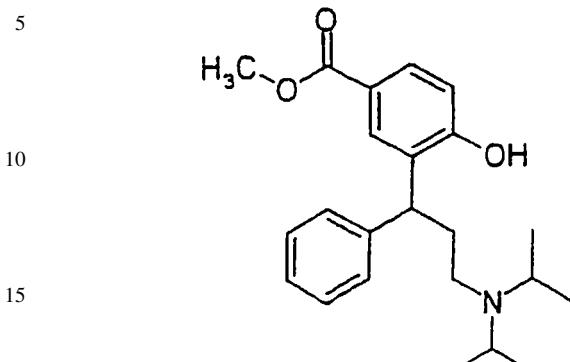
50 Compuesto de la fórmula III



fórmula III

ES 2 236 032 T7

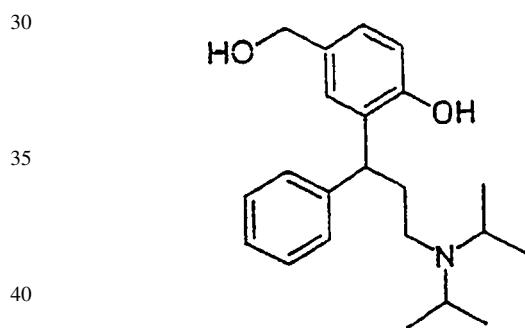
Compuesto de la fórmula V



fórmula V

25

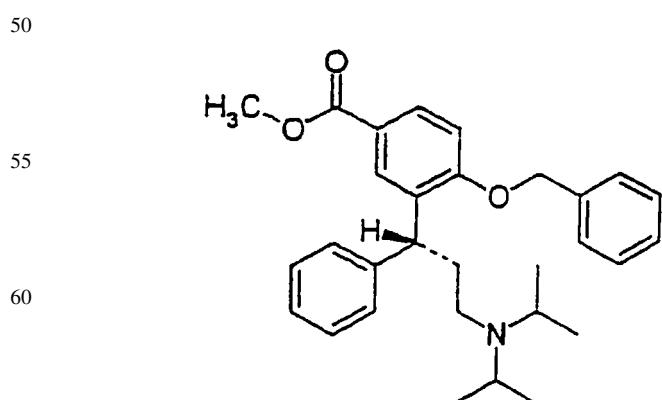
Compuesto de la fórmula VI



fórmula VI

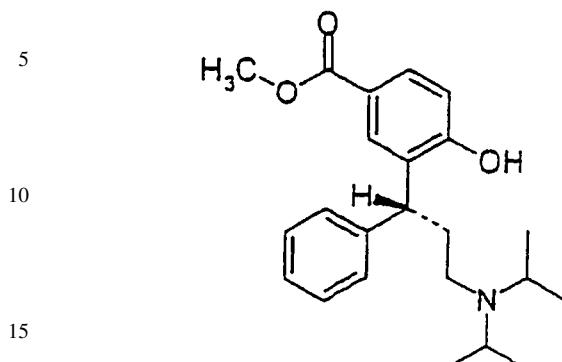
45

Compuesto de la fórmula 3



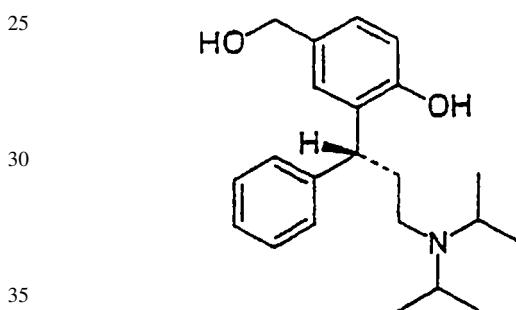
fórmula 3

Compuesto de la fórmula 5



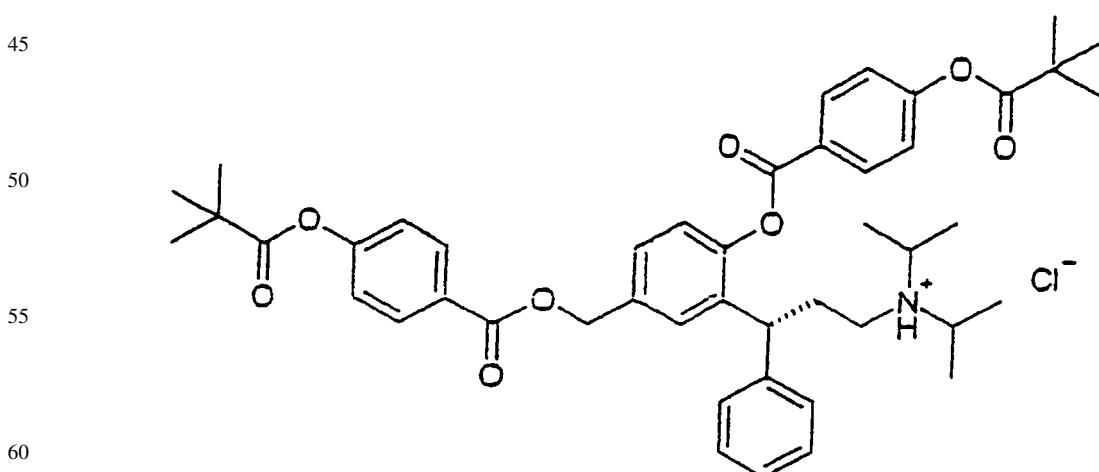
fórmula 5

Compuesto de la fórmula 6



fórmula 6

Compuesto de la fórmula 7



fórmula 7

[(R)-Cloruro de 3-{2-{1-[4-(2,2-dimetil-propanoiloxi)-fenil]-metanoiloxi}-5-{1-[4-(2,2-dimetil-propanoiloxi)-fe-nil]-metanoiloximetil}-fenil}-3-fenil-propil]-diisopropil-amonio.

Los compuestos III, V, VI, 3, 5, 6 y 7 antes mencionados se adecuan en particular para su utilización como un producto intermedio en cada caso muy puro, cristalino y estable, en la preparación de compuestos farmacéuticamente útiles.

- 5 De manera especialmente ventajosa, estos compuestos son apropiados para su utilización como un producto intermedio en la preparación del hidrógeno-fumarato de *R*-(+)-éster 2-(3-diisopropilamino-1-fenil-propil)-4-hidroximetil-fenílico de ácido isobutírico y del hidrocloruro hidrato de *R*-(+)-éster 2-(3-diisopropilamino-1-fenil-propil)-4-hidroximetil-fenílico de ácido isobutírico.
- 10 Finalmente, el procedimiento se puede realizar de manera especialmente ventajosa haciendo reaccionar un compuesto de la fórmula general 6 (véase el esquema de reacciones 1) con un equivalente de cloruro de isobutirilo en presencia de trietilamina mediando utilización de uno de los respectivos disolventes, acetato de etilo, diclorometano, tetrahidrofurano, acetonitrilo o tolueno, de una manera regio- y quimio-selectiva, para dar el *R*-(+)-éster 2-(3-diisopropilamino-1-fenil-propil)-4-hidroximetil-fenílico de ácido isobutírico.
- 15 Conforme al procedimiento, el *R*-(+)-éster 2-(3-diisopropilamino-1-fenil-propil)-4-hidroximetil-fenílico de ácido isobutírico se adecua de manera especialmente ventajosa para la reacción con ácido fumárico o ácido clorhídrico mediando formación de la respectiva sal.
- 20 Los siguientes Ejemplos de realización ilustran el invento.

Parte experimental

25 **I. Generalidades**

Todos los compuestos se caracterizaron completamente mediante espectroscopía de ^1H y ^{13}C -RMN (aparato: Bruker DPX 200). Los desplazamientos químicos indicados en los espectros de ^{13}C -RMN (se exponen valores en ppm a 50 MHz) se refieren a las resonancias en disolvente de CDCl_3 (77,10 ppm). Los datos de ^1H -RMN (CDCl_3 ; 200 MHz, ppm) se refieren a tetrametil-silano interno.

La cromatografía en capa fina (DC, se indica el valor de Rf) se llevó a cabo sobre láminas de gel de sílice E. Merck de 5x10 cm (60F254), las manchas se visualizaron mediante extinción de fluorescencia o proyección con una solución alcalina de permanganato de potasio.

35 Los sistemas de agentes eluyentes fueron: (1), n-hexano/acetona/trietilamina (70/20/10, % en v/v); (2), tolueno/acetona/metanol/ácido acético (70/5/20/5, % en v/v).

Las rotaciones ópticas se midieron a una longitud de onda de 589.3 nm (línea D de sodio), a la temperatura ambiente mediando utilización del disolvente etanol (aparato: Perkin Elmer Polarimeter Tipo 241).

40 Los puntos de fusión (p.f., en °C) están sin corregir y se determinaron en el aparato Mettler FP 1, o bien mediante análisis térmico diferencial (DSC) en el aparato Perkin Elmer Modelo DSC7, software de evaluación "Pyris".

45 Las mediciones de UV/VIS se llevaron a cabo en el espectrofotómetro modelo Lambda 7 (de Perkin-Elmer) con un espesor de capa de 1 cm. Se indica la absorción específica de una solución al 1% ($A^{1\%}_{1\text{ cm}}$).

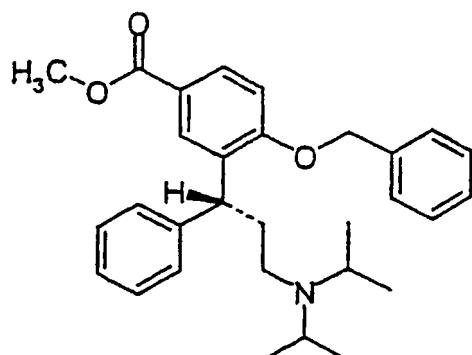
Los espectros de IR se registraron en un espectrómetro Perkin-Elmer FTIR Serie 1610 (resolución 4 cm^{-1}).

50 La cromatografía de gases con espectrometría de masas (GC-MS, valores m/z e intensidad relativa referida al ion de base (%)) se registró con un espectrómetro de masas triple Finnigan TSQ 700 en el funcionamiento de medición por ionización química positiva (P-Cl) o negativa (N-Cl), con metano o amoníaco como gas reaccionante, o bien a través de la ionización por impacto de electrones. Los compuestos hidroxílicos se midieron como derivados de trimetilsilil-éter.

55 La cromatografía de líquidos y la espectrometría de masas acopladas (LC-MS) Waters Integrity System, detector de masas Thermabeam Mass Detector (EI, 70 eV), valores de m/z, y la intensidad relativa (%) se indican a lo largo de un intervalo de masas de 50-500 a.m.u.

60 **II. Ejemplos de realización**

Los números arábigos puestos entre paréntesis, (3), (4), (5), (6), se refieren a las denominaciones idénticas en el esquema de reacciones 1.

1. Preparación de *R*(-)-éster metílico de ácido 4-benciloxi-3-(3-diisopropilamino-1-fenil-propil)-benzoico (3)

20 Una solución del hidrocloruro de *R*(-)-ácido 4-benciloxi-3-(3-diisopropilamino-1-fenil-propil)-benzoico (2,30 kg, 4,77 moles) en 26,4 litros de metanol y 0,25 litros de ácido sulfúrico concentrado se calienta a reflujo durante 16 horas. A continuación, se separa por destilación un tercio del disolvente, se enfriá y, mediando agitación, se mezcla con 5 kg de hielo y 2,5 litros de una solución acuosa al 25% de carbonato de potasio. La tanda se extrae primeramente con 15 litros y luego otra vez con 5 litros de diclorometano. Las fases orgánicas se reúnen y se concentran por evaporación hasta sequedad en un evaporador rotatorio. Se obtienen 1,99 kg (90,7% de la teoría) de un aceite de color amarillo claro en una pureza de aproximadamente 90% (DC, RMN).

25

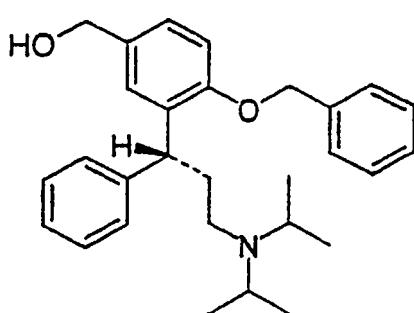
DC (1): 0,58.

30 ^{13}C -RMN (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.

Recristalización:

35 69,0 g de un producto bruto oleoso se disuelven en 150 ml de metanol en ebullición. Después de haber añadido 15 ml de agua destilada, se deja a 0°C, separándose cristales incoloros. Éstos se separan por filtración, se lavan con algo de metanol frío y se secan en vacío. Rendimiento: 41,8 g (60,6% de la teoría) de cristales incoloros, p.f. 89,8°C;

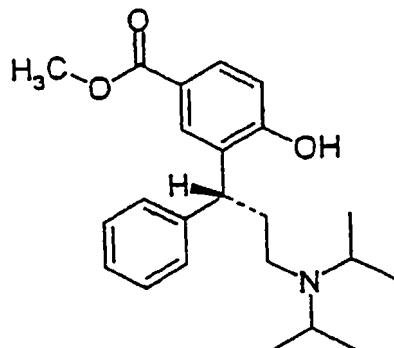
40 $[\alpha]_D^{20} = -30,7$ ($c = 1,0$, etanol).

2. Preparación de *R*(+)-[4-benciloxi-3-(3-diisopropilamino-1-fenil-propil)-fenil]-metanol (4)

60 El producto bruto (3) (28 g) se disuelve en 230 ml de dietiléter absoluto y, mediando agitación, se añade gota a gota a una suspensión de 1,8 g de aluminio-hidruro de litio en dietiléter (140 ml). Después de haber agitado durante 18 horas a la temperatura ambiente, se añaden gota a gota 4,7 ml de agua. La fase orgánica se separa, se seca con sulfato de sodio anhídrido, se filtra y se concentra por evaporación hasta sequedad en un evaporador rotatorio. Se obtienen 26 g (98,9% de la teoría) de *R*(+)-[4-benciloxi-3-(3-diisopropilamino-1-fenil-propil)-fenil]-metanol (4) en forma de un aceite incoloro.

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

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

3. Preparación de *R*-(-)-éster metílico de ácido 3-(3-diisopropilamino-fenil-propil)-4-hidroxi-benzoico (5)

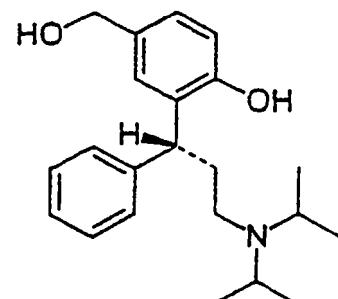
A una suspensión agitada de 5 g de níquel Raney (lavada con agua, y luego con metanol) en 200 ml de metanol se le añaden 10 g (21,8 mmol) de *R*-(-)-éster metílico de ácido 4-benciloxi-3-(3-diisopropilamino-1-fenil-propil)-benzoico (3). Despues de un breve calentamiento, a fin de disolver completamente todo el compuesto (3), se coloca el equipo bajo una atmósfera de hidrógeno gaseoso. Despues de haber agitado durante tres horas a la presión normal y a la temperatura ambiente, la cromatografía en capa fina muestra una conversión total. La tanda se barre con nitrógeno gaseoso y despues de haber añadido algo de carbón activado, se filtra. Despues de haber concentrado la solución metanólica por evaporación en un evaporador rotatorio, quedan 6,0 g (75% de la teoría) de *R*-(-)-éster metílico de ácido 3-(3-diisopropilamino-1-fenil-propil)-4-hidroxi-benzoico (5) en forma de cristales incoloros en una pureza de 99,6% (HPLC).

P.f. 143,7°C; DSC 144,7°C.

30 $[\alpha]_D^{20} = -26,6$ (c = 0,93, etanol).

¹³C-RMN (CDCl₃): 18,74, 19,21, 19,62, 33,12, 39,68, 42,36, 48,64, 51,42, 117,99, 120,32, 126,23, 127,81, 128,85, 129,39, 130,26, 132,21, 144,06, 162,43, 167,35.

35 4. Preparación de *R*-(+)-2-(3-diisopropilamino-1-fenil-propil)-4-hidroximetil-fenol (6)



a) Partiendo del compuesto intermedio (4), *R*-(+)-[4-benciloxi-3-(3-diisopropilamino-1-fenil-propil)-fenil]-metanol

55 El *R*-(+)-[4-benciloxi-3-(3-diisopropilamino-1-fenil-propil)-fenil]-metanol (19,7 g, 45,7 mmol) se disuelve en 220 ml de metanol y se mezcla con níquel Raney (5 g). El equipo se barre con hidrógeno gaseoso y la tanda se agita durante dos días a la temperatura ambiente. Despues de haber añadido otros 5 g de níquel Raney, se agita durante dos días más a la temperatura ambiente bajo una atmósfera de hidrógeno gaseoso, se separa del catalizador por filtración y el material filtrado se concentra por evaporación hasta sequedad en un evaporador rotatorio. El residuo oleoso, de color amarillo pálido, se disuelve en 100 ml de dietiléter, se lava dos veces, cada vez con 100 ml de agua, se seca sobre sulfato de sodio, se filtra y se concentra por evaporación hasta sequedad. Se obtienen 14,1 g (90,4% de la teoría) de *R*-(+)-2-(3-diisopropilamino-1-fenil-propil)-4-hidroximetil-fenol en forma de un material sólido amorfo, de color crema.

65 Acerca de la recristalización véase bajo c).

b) Partiendo del compuesto precursor (5); *R*-(*-*)-éster metílico de ácido 3-(3-diisopropilamino-fenil-propil)-4-hidroxi-benzoico

Una solución de 370 mg (1,0 mmol) de *R*-(*-*)-éster metílico de ácido 3-(3-diisopropilamino-fenil-propil)-4-hidroxi-benzoico en 20 ml de tetrahidrofurano anhídrico se añade gota a gota lentamente y a la temperatura ambiente a una mezcla agitada de tetrahidrofurano seco (10 ml) y a una solución 1 M de aluminio-hidruro de litio en tetrahidrofurano (3 ml) (bajo una atmósfera gaseosa protectora de nitrógeno). El hidruro en exceso se descompone mediante adición gota a gota de una solución saturada de carbonato de sodio. Después de haber separado la fase orgánica, ésta se concentra por evaporación en un evaporador rotatorio y a continuación se seca en alto vacío. Se obtienen 274 mg (74% de la teoría) de un aceite de color amarillo pálido, que se solidifica lentamente para dar una masa amorfa.

C) Recristalización

El producto bruto 6 (1,0 g) se disuelve en acetato de etilo y se concentra de nuevo por evaporación en un evaporador rotatorio. El diol, liberado de esta manera de disolventes ajenos (dietiléter o bien tetrahidrofurano, véase más arriba), se mezcla mediante ligero calentamiento con 1,5 ml de acetato de etilo. Se agita, hasta que se haya formado una solución transparente, se deja enfriar a la temperatura ambiente y se añaden algunos cristales de inoculación. Estos últimos se obtienen purificando el compuesto 6 bruto por medio de una HPLC (cromatografía en fase líquida de alto rendimiento), recogiendo la fracción principal, concentrando por evaporación y secando el residuo durante varias horas en alto vacío. Después de haberse establecido una manifiesta cristalización, se deja reposar a -10°C. Los cristales se filtran con succión todavía en frío y se secan en vacío. Se obtienen cristales incoloros en un rendimiento de 84% en peso.

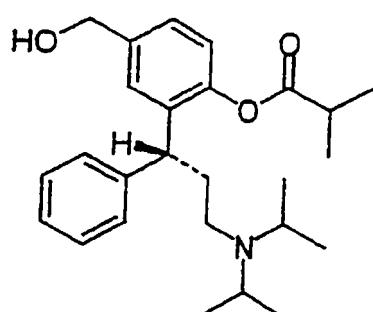
P.f. 102,3°C.

DC (1): 0,57.

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

^{13}C -RMN (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. Preparación de *R*-(+)-éster 2-(3-diisopropilamino-1-fenil-propil)-4-hidroximetil-fenílico de ácido isobutírico (1)



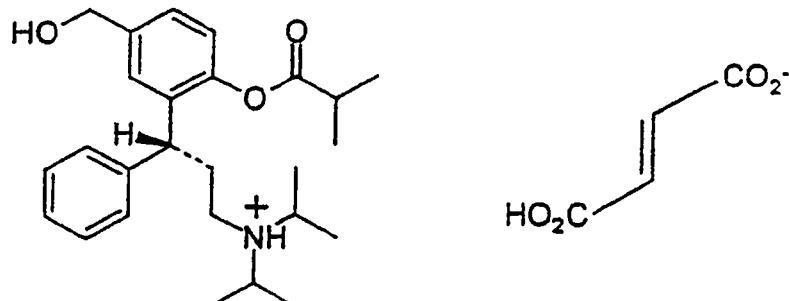
Una solución de *R*-(+)-2-(3-diisopropilamino-1-fenil-propil)-4-hidroximetil-fenol (6) (65,0 g, 190,3 mmol) y trietilamina (20,4 g, 201,7 mmol) en 750 ml de diclorometano se mezcla mediante agitación y enfriamiento (a -5°C) con una solución de cloruro de ácido isobutírico (23,4 g, 201,7 mmol) en 250 ml de diclorometano. Después de la adición, se agita todavía durante 15 minutos a 0°C, luego se agita durante 30 minutos a la temperatura ambiente, y se lava consecutivamente con agua (250 ml) y con una solución acuosa al 5% de hidrógeno-carbonato de sodio. La fase orgánica se separa y se concentra por evaporación hasta sequedad en un evaporador rotatorio. El *R*-(+)-éster 2-(3-diisopropilamino-1-fenil-propil)-4-hidroximetil-fenílico de ácido isobutírico se obtiene en forma de un aceite viscoso incoloro; rendimiento: 77,1 g (98,4% de la teoría).

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

^{13}C -RMN (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. Preparación de hidrógeno-fumarato de *R*-(+)-éster 2-(3-diisopropilamino-1-fenil-propil)-4-hidroximetil-fenílico de ácido isobutírico

5



Una solución de 41,87 g (102 mmol) de *R*-(+)-éster 2-(3-diisopropilamino-1-fenil-propil)-4-hidroximetil-fenílico de ácido isobutírico en 90 ml de 2-butanona se mezcla mediando calentamiento con ácido fumárico (11,81 g, 102 mmol). Después de haberse disuelto el ácido, se añade lentamente, mediando agitación, ciclohexano (20-30 ml) hasta el establecimiento de un enturbiamiento. Se deja la tanda homogénea, incolora, primeramente durante 18 horas a la temperatura ambiente y luego durante varias horas a 0°C. Los cristales incoloros precipitados se filtran con succión, se lavan con un poco de una mezcla de ciclohexano y 2-butanona (90:10%, en volumen) y se seca en vacío a 30°C. Se obtienen 44,6 g (83,1% de la teoría) de la sal hidrógeno-fumarato del *R*-(+)-éster 2-(3-diisopropilamino-1-fenil-propil)-4-hidroximetil-fenílico de ácido isobutírico en forma de plaquitas incoloras.

P.f. 98,8°C, una segunda cristalización a partir de la misma mezcla de disolventes proporciona el producto con un p.f. de 103°C.

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

Análisis elemental: calculado para $C_{30}H_{41}NO_7$ (peso molecular 527,66) C 68,29%, H 7,83%, N 2,65%, O 21,2%; encontrado C 68,29%, H 7,90%, N 2,72%, O 21,0%.

UV/VIS a 3 en nm ($A^{1\%}_{1\text{ cm}}$): 191 (1.306), 193 (1.305), 200 (1.143), 220 (456).

IR: 3.380, 2.978, 2.939, 2.878, 2.692, 2.514, 1.756, 1.702, 1.680, 1.618, 1.496, 1.468, 1.226, 1.040, 1.019, 806.

1H -RMN ($CDCl_3$): 1,198, 1,285, 1,287 (CH_3); 2,541 ($CHC=O$); 3,589 (NCH); 4,585 (\underline{CH}_2OH); 6,832 (=CH, fumarato); 6,84-7,62 (arilo, =CH).

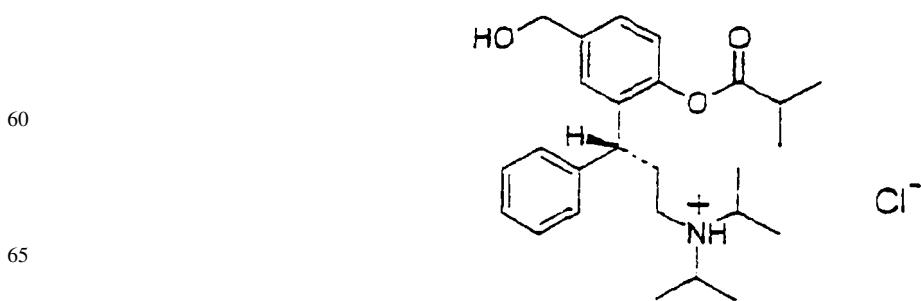
^{13}C -RMN ($CDCl_3$): 17,79, 18,95, 19,16 (CH_3); 31,63 ($CHCH_2$); 34,09 ($\underline{CH}-C=O$); 41,87 ($CHCH_2$); 45,83 (NCH₂); 54,29 (NCH); 63,78 (OCH_2); 122,23, 126,48, 126,77, 127,56, 140,46, 140,52, 142,35, 147,54 (CH de arilo); 135,54 (=CH, fumarato); 170,48 ($C=O$, fumarato); 175,62 (i-Pr-C=O).

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

50

7. Preparación de hidrocloruro hidrato de *R*-(+)-éster 2-(3-diisopropilamino-1-fenil-propil)-4-hidroximetil-fenílico de ácido isobutírico

55



Una solución del *R*-(+)-éster 2-(3-diisopropilamino-1-fenil-propil)-4-hidroximetil-fenílico de ácido isobutírico (8,54 g, 25,0 mmol) en 50 ml de diclorometano se añade lentamente gota a gota una solución agitada de cloruro de ácido isobutírico (2,66 g, 25,0 mmol) en 100 ml de diclorometano. Después de una hora se retira la refrigeración y se agita posteriormente todavía durante una hora a la temperatura ambiente. Después de haber eliminado los componentes volátiles en vacío en un evaporador rotatorio, queda una espuma sólida amorfica incolora. Este residuo se disuelve en acetona (17 ml), se mezcla con 0,45 hasta 0,50 g de agua y dietiléter (aproximadamente 20-25 ml) hasta que se establezca un enturbiamiento manifiesto. Después de un breve tratamiento con ultrasonidos, se establece una cristalización espontánea y se añaden gota a gota lentamente, mediando agitación, otros 80 ml de dietiléter. Los cristales incoloros precipitados se filtran con succión y se secan durante una noche en vacío sobre pentóxido de fósforo.

5 Se obtienen 10,5 g (93,7% de la teoría) del hidrocloruro hidratado de *R*-(+)-éster 2-(3-diisopropilamino-1-fenil-propil)-4-hidroximetil-fenílico de ácido isobutírico en una pureza de 97,0% (HPLC).

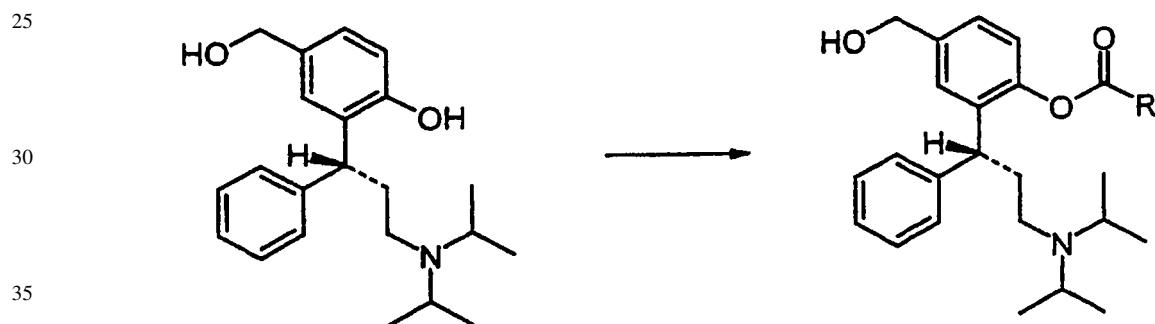
10

P.f. 97,1°C.

15 $[\alpha]_D^{20} = +4,3$ ($c = 1,03$, etanol).

^{13}C -RMN (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.

20 8. Monoésteres fenólicos



40 Prescripción general de trabajo para la preparación de monoésteres fenólicos

En una solución de 120,3 mg (0,352 mmol) de *R*-(+)-2-(3-diisopropilamino-1-fenil-propil)-4-hidroxifenol (6) en 5 ml de diclorometano se introduce gota a gota mediante agitación a 0°C una solución de un cloruro de ácido (0,352 mmol) en 2 ml de diclorometano. A continuación, se mezcla con trietilamina-diclorometano (49,1 μl /0,353 mmol - 2 ml). Después de 18 horas a la temperatura ambiente, la cromatografía en capa fina muestra una conversión total. La tanda se lava consecutivamente con 5 ml de agua, con ácido clorhídrico acuoso 0,1 N, con 5 ml de una solución acuosa al 5% de hidrógeno-carbonato de sodio y con 5 ml de agua, se seca sobre sulfato de sodio, y después de la filtración se concentra por evaporación hasta sequedad. A continuación, se seca en alto vacío hasta la constancia del peso.

50 Según este procedimiento se prepararon a modo de ejemplo los siguientes compuestos:



R-(+)-Éster 2-(3-diisopropilamino-1-fenil-propil)-4-hidroximetil-fenílico de ácido 3-metil-butírico

55 Aceite incoloro en un rendimiento de 70% y una pureza >95% (RMN).

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

60 DC (1): 0,76.

ES 2 236 032 T7

R = CH₂C(CH₃)₃

R-(+)-Éster 2-(3-diisopropilamino-1-fenil-propil)-4-hidroximetil-fenílico de ácido 3,3-dimetil-butírico, base libre

5 Aceite incoloro en un rendimiento de 69,7% y una pureza >95% (RMN).

10 ¹³C-RMN (CDCl₃): 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.

15 DC (1): 0,75.

R = (CH₃)₃C

15 R-(+)-Éster 2-(3-diisopropilamino-1-fenil-propil)-4-hidroximetil-fenílico de ácido piválico hidrocloruro

Cristales incoloros, p.f. 165-6°C.

20 ¹³C-RMN (DMSO-d₆ = 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 = c-C₃H₅

R-(+)-Éster 2-(3-diisopropilamino-1-fenil-propil)-4-hidroximetil-fenílico de ácido ciclopropano-carboxílico hidrocloruro

30 Masa cerosa incolora.

35 ¹³C-RMN (DMSO-d₆ = 39,7 ppm): 173,02, 172,49, 172,37, 153,10, 147,12, 142,72, 142,03, 140,78, 136,60, 134,79, 134,35, 129,55, 129,13, 128,80, 128,67, 127,87, 126,96, 126,74, 125,94, 125,84, 124,37, 123,71, 122,80, 62,64, 53,92, 45,34, 41,65, 31,44, 18,05, 16,66, 12,84, 9,58, 9,28, 8,49, 7,89.

R = c-C₄H₇

40 R-(+)-Éster 2-(3diisopropilamino-1-fenil-propil)-4-hidroximetil-fenílico de ácido ciclobutano-carboxílico hidrocloruro

Masa cerosa incolora.

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

R = c-C₅H₉

50 R-(+)-Éster 2-(3-diisopropilamino-1-fenil-propil)-4-hidroximetil-fenílico de ácido ciclopentano-carboxílico hidrocloruro

Masa cerosa incolora.

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

R = c-C₆H₁₁

60 R-(+)-Éster 2-(3-diisopropilamino-1-fenil-propil)-4-hidroximetil-fenílico de ácido ciclohexano-carboxílico hidrocloruro

65 Masa cerosa incolora.

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

ES 2 236 032 T7

R = 4-(C₂H₅CO₂)-C₆H₄

5 R-(+)-Éster 2-(3-diisopropilamino-1-fenil-propil)-4-hidroximetil-fenílico de ácido 4-(etilcarboniloxi)-benzoico hidrocloruro

Cristales incoloros, p.f. 195-8°C.

10 ¹H-RMN (DMSO-d₆): 9,87 (s, 1H intercambiable con D₂O, NH), 8,19-8,12 (m, 2H, H de fenilo), 7,55 (d, J = 1,0 Hz, 1H, H₃ de fenilo), 7,41-7,13 (m, 9H, H de fenilo), 5,28 (s ancho, 1H intercambiable con D₂O, OH), 4,53 (s, 2H, CH₂), 4,23 (t, J = 7,6 Hz, 1H, CH), 3,61-3,50 (m, 2H, 2 x CH(CH₃)₂), 2,97-2,74 (m, 2H, CH₂), 2,67 (q, J = 7,4 Hz, 2H, CH₂), 2,56-2,43 (m, 2H, CH₂), 1,23-1,13 (m, 15H, 2 x CH(CH₃)₂), CH₃).

15 R = 4-(i-C₃H₇CO₂)-C₆H₄

20 R-(+)-Éster 2-(3-diisopropilamino-1-fenil-propil)-4-hidroximetil-fenílico de ácido 4-(isopropilcarboniloxi)-benzoico hidrocloruro

Cristales incoloros, p.f. 202-4°C.

25 ¹H-RMN (DMSO-d₆): 9,73 (s, 1H intercambiable con D₂O, NH), 8,19-8,12 (m, 2H, H de fenilo), 7,55 (d, J = 1,4 Hz, H₃ de fenilo), 7,42-7,14 (m, 9H, H de fenilo), 5,27 (s ancho, 1H intercambiable con D₂O, OH), 4,53 (s, 2H, CH₂), 4,23 (t, J = 7,5 Hz, 1H, CH), 3,61-3,50 (m, 2H, 2 x CH(CH₃)₂), 2,99-2,78 (m, 3H, CH₂, CH(CH₃)₂), 2,54-2,47 (m, 2H, CH₂), 1,29-1,13 (m, 18H, 3 x CH(CH₃)₂).

R = 4-(t-C₄H₉CO₂)-C₆H₄

30 R-(+)-Éster 2-(3-diisopropilamino-1-fenil-propil)-4-hidroximetil-fenílico de ácido 4-(t-butilcarboniloxi)-benzoico, base libre

Aceite incoloro.

35 ¹H-RMN (DMSO-d₆): 8,19-8,12 (m, 2H, H de fenilo), 7,45-7,33 (m, 3H, H de fenilo), 7,25-7,09 (m, 7H, H de fenilo), 5,20 (t, J = 5,6 Hz, 1H, OH), 4,50 (d, J = 5,6 Hz, 2H, CH₂), 4,20 (t, J = 7,5 Hz, 1H, CH), 2,95-2,80 (m, 2H, 2 x CH(CH₃)₂), 2,38-2,25 (m, 2H, CH₂), 2,09-2,03 (m, 2H, CH₂), 1,33 (s, 9H, (CH₃)₃), 0,82-0,76 (m, 12H, 2 x CH(CH₃)₂).

40 Hidrocloruro: cristales incoloros, p.f. 165-6°C.

45 ¹H-RMN (CDCl₃): 8,22-8,16 (m, 2H, H de fenilo), 8,02 (d, J = 1,8 Hz, 1H, H de fenilo), 7,27-7,02 (m, 9H, H de fenilo), 4,83-4,60 (>m=, 2H, CH₂), 4,01-3,94 (m, 1H, CH), 3,66-3,54 (m, 2H), 3,18-2,80 (m, 3H), 2,53-2,44 (m, 1H), (2 x CH₂, 2 x CH(CH₃)₂), 1,43-1,25 (m, 21H, (CH₃)₃), 2 x CH(CH₃)₂.

R = 4-(c-C₃H₅CO₂)-C₆H₄

50 R-(+)-Éster 2-(3-diisopropilamino-1-fenil-propil)-4-hidroximetil-fenílico de ácido 4-(ciclopropilcarboniloxi)-benzoico hidrocloruro

Cristales incoloros, p.f. 208-213°C.

55 ¹H-RMN (DMSO-d₆): 9,04 (s, 1H intercambiable con D₂O, NH), 8,15-8,09 (m, 2H, H de fenilo), 7,53 (>d=, 1H, H₃ de fenilo), 7,42-7,13 (m, 9H, H de fenilo), 5,25 (s ancho, 1H intercambiable con D₂O, OH), 4,52 (s, 2H, CH₂), 4,23 (t, J = 7,5 Hz, 1H, CH), 3,62-3,53 (m, 2H, 2 x CH(CH₃)₂), 3,05-2,70 (m, 2H, CH₂), 2,51-2,37 (m, 2H, CH₂), 2,01-1,89 (m, 1H, CH de ciclopropilo), 1,20-1,05 (m, 16H, 2 x CH(CH₃)₂), 2 x CH₂ de ciclopropilo).

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

R = 4-(c-C₄H₇CO₂)-C₆H₄

R-(+)-Éster 2-(3-diisopropilamino-1-fenil-propil)-4-hidroximetil-fenílico de ácido 4-(ciclobutilcarboniloxi)-benzoico hidrocloruro

5 Cristales incoloros, p.f. 201-6°C.

10 ¹H-RMN (DMSO-d₆): 9,50 (s, 1H intercambiable con D₂O, NH), 8,17-8,12 (m, 2H, H de fenilo), 7,54 (d, J = 1,4 Hz, 1H, H3 de fenilo), 7,42-7,14 (m, 9H, H de fenilo), 5,25 (s ancho, 1H intercambiable con D₂O, OH), 4,52 (s, 2H, CH₂), 4,23 (t, J = 7,5 Hz, 1H, CH), 3,62-3,47 (m, 3H, CH de ciclobutilo), 2 x CH(CH₃)₂, 3,00-2,70 (m, 2H, CH₂), 2,51-2,26 (m, 6H, CH₂, 2 x CH₂ de ciclobutilo), 2,10-1,85 (m, 2H, CH₂ de ciclobutilo), 1,22-1,12 (m, 12H, 2 x CH(CH₃)₂).

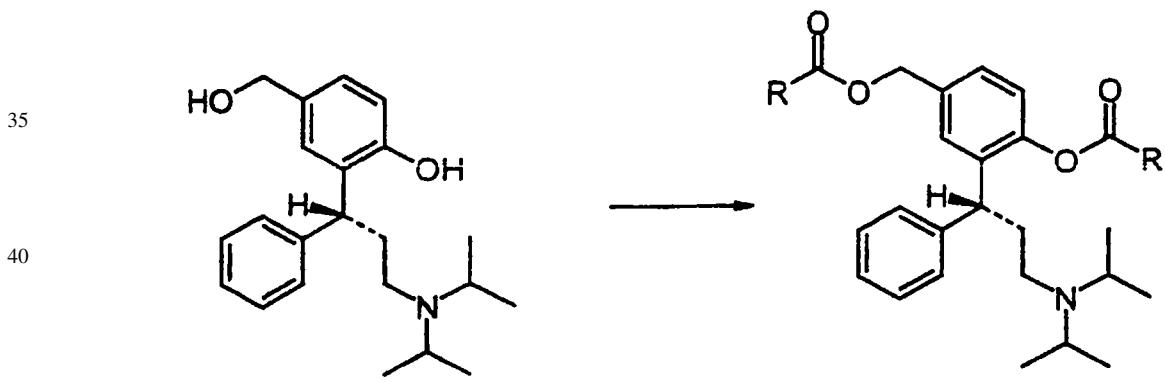
15 R = 4-(c-C₆H₁₁CO₂)-C₆H₄

R-(+)-Éster 2-(3-diisopropilamino-1-fenil-propil)-4-hidroximetil-fenílico de ácido 4-(ciclohexilcarboniloxi)-benzoico hidrocloruro

20 Cristales incoloros, p.f. 212-217°C.

25 ¹H-RMN (DMSO-d₆): 9,34 (s, 1H intercambiable con D₂O, NH), 8,16-8,12 (m, 2H, H de fenilo), 7,54 (d, J = 1,4 Hz, 1H, H3 de fenilo), 7,39-7,14 (m, 9H, H de fenilo), 5,26 (>t=, 1H, intercambiable con D₂O, OH), 4,53 (d, J = 4,2 Hz, 2H, CH₂), 4,22 (t, J = 7,5 Hz, 1H, CH), 3,62-3,48 (m, 2H, 2 x CH(CH₃)₂), 3,00-2,60 (m, 3H, CH de ciclohexilo), 2,51-2,40 (m, 2H, CH₂), 2,07-1,98 (m, 2H, CH₂ de ciclohexilo), 1,80-1,11 (m, 20H, 4 x CH₂ de ciclohexilo), 2 x CH(CH₃)₂.

30 9. Diésteres idénticos



45 Prescripción general de trabajo para la preparación de diésteres idénticos

En una solución de 7,30 g (21,4 mmol) de R-(+)-2-(3-diisopropilamino-1-fenil-propil)-4-hidroxifenol (6) en 100 ml de diclorometano se introduce gota a gota mediante agitación, a 0°C, una solución de un cloruro de ácido (49,2 mmol) en 50 ml de diclorometano. A continuación se mezcla con trietilamina-diclorometano (6,86 ml/49,2 mmol - 50 ml). Después de 1-3 horas a la temperatura ambiente, la cromatografía en capa fina muestra una conversión total. La tanda se lava consecutivamente en cada caso con 100 ml de agua y de ácido clorhídrico acuoso 0,1 N, con 5 ml de una solución de hidrógeno-carbonato de sodio acuoso al 5% y con 5 ml de agua, se seca sobre sulfato de sodio, y después de la filtración se concentra por evaporación hasta sequedad. A continuación, se seca en alto vacío hasta la constancia del peso.

Según este procedimiento se prepararon a modo de ejemplo los siguientes compuestos:

60 R = metilo

R-(+)-Éster 2-(3-diisopropilamino-1-fenil-propil)-4-acetoximetil-fenílico de ácido acético, base libre

Aceite de color amarillo pálido, pureza (HPLC): 95,2%.

65 ¹³C-RMN (CDCl₃): 20,36, 20,69, 20,94, 20,99, 36,41, 42,27, 43,69, 48,79, 65,89, 122,89, 126,28, 127,17, 127,92, 128,36, 133,69, 136,95, 143,61, 148,46, 168,97, 170,76.

ES 2 236 032 T7

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

[α]_D²⁰ = -33,1 (c = 1, CH₃CN).

5 DC (1): 0,79.

R = ciclohexilo

10 R-Éster 2-(3-diisopropilamino-1-fenil-propil)-4-ciclohexilcarboniloximetil-fenílico de ácido ciclohexano-carboxílico

Aceite de color amarillo pálido, pureza (RMN): >95%.

15 ¹³C-RMN (CDCl₃): 20,30, 25,17, 25,58, 25,73, 28,97, 29,12, 41,70, 43,15, 44,03, 48,64, 65,37, 122,67, 125,88, 126,24, 127,06, 127,31, 127,90, 128,37, 134,03, 136,85, 143,55, 148,33, 174,20, 175,72.

DC (1): 0,96.

20 R = isopropilo

R-Éster 2-(3-diisopropilamino-1-fenil-propil)-4-isobutiriloximetil-fenílico de ácido isobutírico

25 Base libre: aceite de color amarillo pálido, pureza (HPLC): 95,6%.

¹³C-RMN (CDCl₃): 18,96, 19,08, 20,59, 33,98, 34,20, 36,86, 41,72, 43,72, 48,72, 65,58, 122,65, 126,19, 126,73, 127,91, 128,11, 128,36, 133,91, 136,96, 143,81, 148,41, 175,15, 176,77.

30 DC (1): 0,74.

Sal hidrógeno-fumarato: jarabe incoloro, 94,4% de pureza según la HPLC.

35 ¹³C-RMN (CDCl₃): 17,89, 18,07, 18,94, 18,97, 19,07, 31,22, 33,93, 34,13, 41,78, 45,62, 53,93, 65,33, 122,93, 126,82, 127,45, 127,53, 127,91, 128,75, 134,74, 135,29, 135,42, 142,04, 148,44, 170,24, 175,71, 176,79.

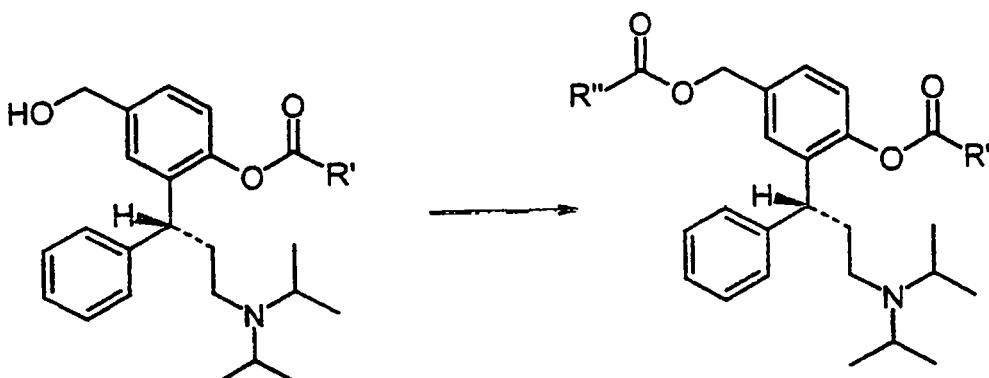
R = 4-(t-C₄H₉CO₂)-C₆H₄

40 R-Éster 2-(3-diisopropilamino-1-fenil-propil)-4-(ácido t-butilcarboniloximetil-benzoico)-fenílico de ácido 4-(4-t-butilcarboniloxi)-benzoico hidrocloruro

45 Cristales incoloros, p.f. 105-7°C.

¹³C-RMN (DMSO-d₆): 16,49, 16,71, 17,97, 18,06, 26,84, 31,36, 38,45, 41,70, 45,24, 53,79, 53,96, 55,09, 66,11, 122,47, 122,62, 123,59, 126,42, 126,83, 127,21, 127,70, 127,88, 128,02, 128,62, 131,17, 131,86, 134,48, 135,64, 142,52, 148,35, 154,86, 155,39, 163,80, 165,09, 176,14, 176,19.

50 10. Diésteres mixtos



ES 2 236 032 T7

- Prescripción general de trabajo para la preparación de diésteres mixtos

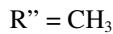
En una solución de 5,30 mmol de monoésteres fenólicos de la fórmula general A en 40 ml de diclorometano se introduce gota a gota mediando agitación a 0°C una solución de cloruro de ácido (5,83 mmol) en 15 ml de diclorometano. A continuación, se mezcla con trietilamina-diclorometano (0,589 g/5,82 mmol - 15 ml). Después de 18 horas a la temperatura ambiente, la cromatografía en capa fina muestra una conversión total. La tanda se lava consecutivamente en cada caso con 50 ml de agua y de ácido clorhídrico acuoso 0,1 N, con 5 ml de una solución acuosa al 5% de hidrógeno-carbonato de sodio y con 5 ml de agua, se seca sobre sulfato de sodio, y después de la filtración se concentra por evaporación hasta sequedad. A continuación, se seca en alto vacío hasta la constancia del peso.

10

Según este procedimiento se prepararon a modo de ejemplo los siguientes compuestos:



15



R-Éster 2-(3-diisopropilamino-1-fenil-propil)-4-acetoximetil-fenílico de ácido isobutírico

20 Aceite incoloro.

25

DC (1): 0,56.

28

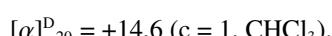
¹³C-RMN (CDCl₃): 19,12, 20,65, 21,05, 34,24, 37,02, 41,79, 43,79, 48,72, 65,98, 122,75, 125,98, 126,22, 127,94, 128,39, 128,84, 133,55, 137,04, 143,84, 148,58, 170,84, 175,18.

25

Hidrocloruro: cristales incoloros.

30

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



35

40

45

50

55

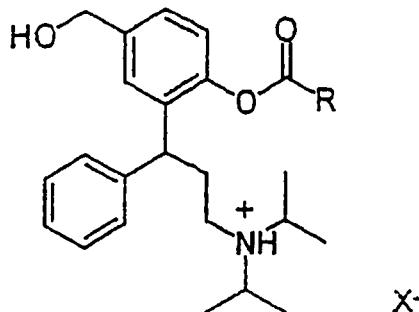
60

65

REIVINDICACIONES

1. Compuestos de la fórmula general I

5



10

15

20

fórmula I

en la que R representa alquilo de C₁-C₆, cicloalquilo de C₃-C₁₀, fenilo sin sustituir o sustituido, y X⁻ representa el radical ácido de un ácido inorgánico u orgánico fisiológicamente compatible, con la condición de que el compuesto no ha de ser el hidrocloruro del R-(+)-éster 2-(3-diisopropilamino-1-fenil-propil)-4-hidroximetil-fenílico.

2. Compuestos de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizados** porque X⁻ es en cada caso un radical ácido de ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido fosfórico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido acético, ácido propiónico, ácido palmítico, ácido esteárico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido oxálico, ácido succínico, DL-ácido málico, L-(-)-ácido málico, D-(+)-ácido málico, DL-ácido tartárico, L-(+)-ácido tartárico, D-(+)-ácido tartárico, ácido cítrico, L-ácido aspártico, L-(+)-ácido ascórbico, D-(+)-ácido glucurónico, ácido 2-oxopropiónico (ácido pirúvico), ácido furano-2-carboxílico (ácido piromúcico), ácido benzoico, ácido 4-hidroxibenzoico, ácido salicílico, ácido vainillínico, ácido 4-hidroxicinámico, ácido gálico, ácido hipúrico (N-benzoíl-glicina), ácido acetúrico (N-acetil-glicina), ácido floretínico (ácido 3-(4-hidroxifenil)-propiónico, ácido ftálico, ácido metanosulfónico o ácido orótico.

30

35

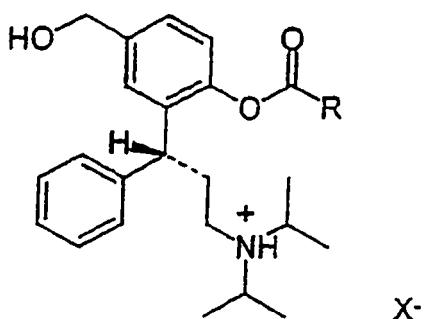
3. Compuestos de acuerdo con las reivindicaciones 1 y 2, **caracterizados** porque poseen la fórmula general 2

40

45

50

fórmula 2



en la que R representa alquilo de C₁-C₆, cicloalquilo de C₃-C₁₀, fenilo sin sustituir o sustituido, y X⁻ representa el radical ácido de un ácido inorgánico u orgánico fisiológicamente compatible.

4. Compuestos de acuerdo con la reivindicación 3, **caracterizados** porque X⁻ es en cada caso un radical ácido de ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido fosfórico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido acético, ácido propiónico, ácido palmítico, ácido esteárico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido oxálico, ácido succínico, DL-ácido málico, L-(-)-ácido málico, D-(+)-ácido málico, DL-ácido tartárico, L-(+)-ácido tartárico, D-(+)-ácido tartárico, ácido cítrico, L-ácido aspártico, L-(+)-ácido ascórbico, D-(+)-ácido glucurónico, ácido 2-oxopropiónico (ácido pirúvico), ácido furano-2-carboxílico (ácido piromúcico), ácido benzoico, ácido 4-hidroxibenzoico, ácido salicílico, ácido vainillínico, ácido 4-hidroxicinámico, ácido gálico, ácido hipúrico (N-benzoíl-glicina), ácido acetúrico (N-acetil-glicina), ácido floretínico (ácido 3-(4-hidroxifenil)-propiónico, ácido ftálico, ácido metanosulfónico o ácido orótico.

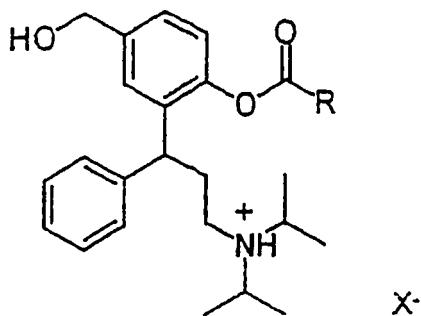
ES 2 236 032 T7

5. Compuestos de acuerdo con las reivindicaciones 3 y 4, **caracterizados** porque son el hidrógeno-fumarato de *R*-(+)-éster 2-(3-diisopropilamino-1-fenil-propil)-4-hidroximetil-fenílico de ácido isobutírico y el hidrocloruro hidrato de *R*-(+)-éster 2-(3-diisopropilamino-1-fenil-propil)-4-hidroximetil-fenílico de ácido isobutírico.

5 6. Compuestos de acuerdo con las reivindicaciones 3 y 4, **caracterizados** porque R representa ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, 4-(1-ciclopropil-metanoiloxi)-fenilo, 4-(1-ciclobutil-metanoiloxi)-fenilo, 4-(1-ciclohexil-metanoiloxi)-fenilo o 4-(2,2-dimetil-propanoiloxi)-fenilo y X⁻ significa cloruro.

10 7. Compuestos de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 6 en forma de un material a granel.

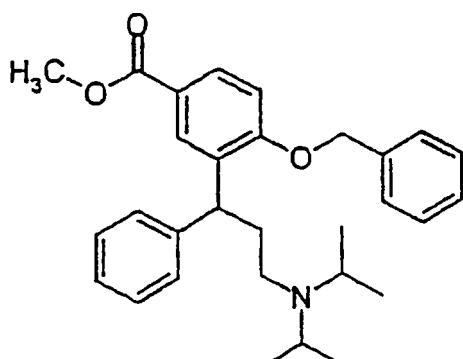
10 8. Procedimiento para la preparación de compuestos de la fórmula general I



fórmula I

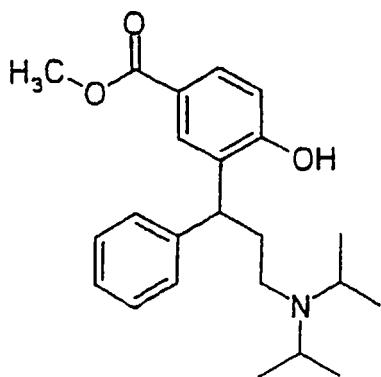
en la que R representa alquilo de C₁-C₆, cicloalquilo de C₃-C₁₀, fenilo sin sustituir o sustituido, y X⁻ representa el radical ácido de un ácido inorgánico u orgánico, **caracterizado** porque

30 a) se desdobra un compuesto de la fórmula III



fórmula III

50 con un agente de hidrogenación para la formación de un compuesto de la fórmula V

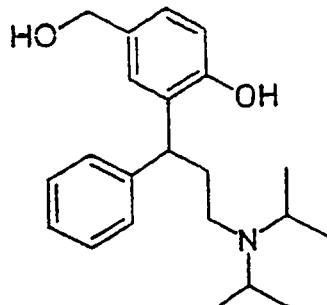


fórmula V

después de lo cual

b) el compuesto de la fórmula V, obtenido de esta manera, se hace reaccionar con un agente de reducción, para dar un compuesto de la fórmula VI

5



10

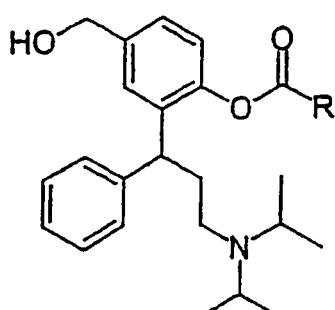
15

20

fórmula VI

que

25 c) se hace reaccionar con un agente de acilación, para obtener un compuesto de la fórmula A



30

35

40

fórmula A

en la que R tiene el significado antes mencionado, que

45

d) se hace reaccionar con un ácido inorgánico u orgánico fisiológicamente compatible mediando formación de un compuesto de la fórmula I

50

55

60

fórmula I

65

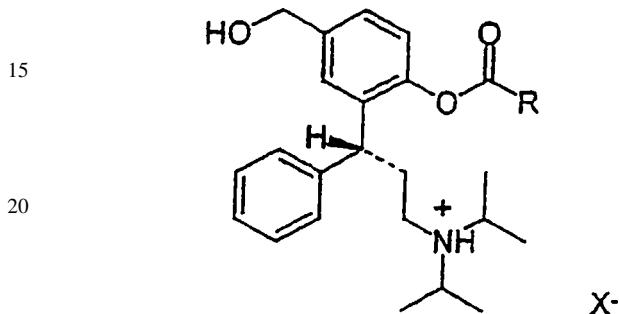
en la que R representa alquilo de C₁-C₆, cicloalquilo de C₃-C₁₀, fenilo sin sustituir o sustituido, y X⁻ representa el radical ácido de un ácido inorgánico u orgánico fisiológicamente compatible.

ES 2 236 032 T7

9. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 8, **caracterizado** porque para la preparación de los compuestos de la fórmula general I se utilizan los ácidos ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido fosfórico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido acético, ácido propiónico, ácido palmitíco, ácido esteárico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido oxálico, ácido succínico, DL-ácido málico, L-(-)-ácido málico, D-(+)-ácido málico, DL-ácido tartárico, L-(+)-ácido tartárico, D-(+)-ácido tartárico, ácido cítrico, L-ácido aspártico, L-(+)-ácido ascórbico, D-(+)-ácido glucurónico, ácido 2-oxopropiónico (ácido pirúvico), ácido furano-2-carboxílico (ácido piromúcico), ácido benzoico, ácido 4-hidroxibenzoico, ácido salicílico, ácido vainillínico, ácido 4-hidroxicinámico, ácido gálico, ácido hipúrico (N-benzoil-glicina), ácido acetúrico (N-acetil-glicina), ácido floretínico (ácido 3-(4-hidroxifenil)-propiónico, ácido ftálico, ácido metano-sulfónico o ácido orótico.

10

10. Procedimiento para la preparación de compuestos de la fórmula general 2

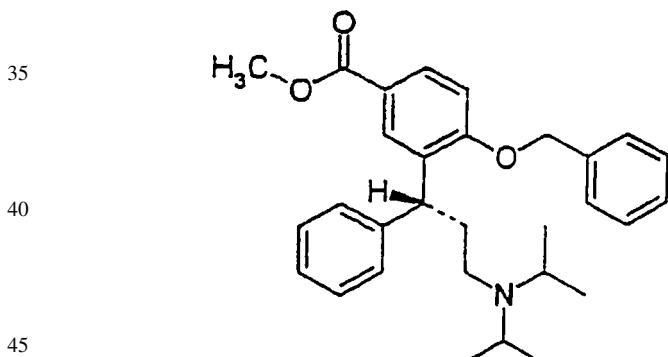


fórmula 2

en la que R representa alquilo de C₁-C₆, cicloalquilo de C₃-C₁₀, fenilo sin sustituir o sustituido, y X⁻ representa el radica ácido de un ácido inorgánico u orgánico fisiológicamente compatible, **caracterizado** porque

30

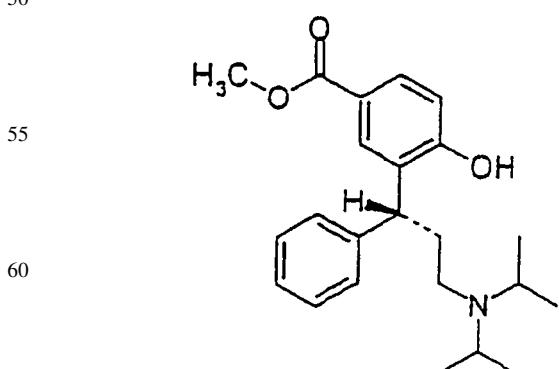
a) un compuesto de la fórmula 3 se disocia



fórmula 3

50

con un agente de hidrogenación para la formación de un compuesto de la fórmula 5

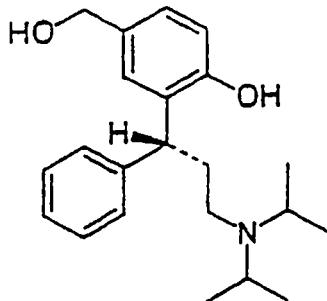


fórmula 5

después de lo cual

b) el compuesto de la fórmula 5, obtenido de esta manera, se hace reaccionar con un agente de reducción, para dar un compuesto de la fórmula 6

5



10

15

20

fórmula 6

que

c) se hace reaccionar con un agente de acilación, para obtener un compuesto de la fórmula 1

30

35

40

fórmula 1

en la que R tiene el significado antes mencionado, que

45

d) se hace reaccionar con un ácido inorgánico u orgánico fisiológicamente compatible mediando formación de un compuesto de la fórmula 2

50

55

60

 X^-

fórmula 2

en la que R representa alquilo de C₁-C₆, cicloalquilo de C₃-C₁₀, fenilo sin sustituir o sustituido, y X⁻ representa el radical ácido de un ácido inorgánico u orgánico fisiológicamente compatible.

ES 2 236 032 T7

11. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 10, **caracterizado** porque para la preparación de los compuestos de la fórmula general 2 se utilizan los ácidos ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido fosfórico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido acético, ácido propiónico, ácido palmítico, ácido esteárico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido oxálico, ácido succínico, DL-ácido málico, L-(-)-ácido málico, D-(+)-ácido málico, DL-ácido tartárico, L-(+)-ácido tartárico, D-(+)-ácido tartárico, ácido cítrico, L-ácido aspártico, L-(+)-ácido ascórbico, D-(+)-ácido glucurónico, ácido 2-oxopropiónico (ácido pirúvico), ácido furano-2-carboxílico (ácido piromúlico), ácido benzoico, ácido 4-hidroxibenzoico, ácido salicílico, ácido vainillínico, ácido 4-hidroxicinámico, ácido gálico, ácido hipúrico (N-benzoil-glicina), ácido acetúrico (N-acetil-glicina), ácido floretínico (ácido 3-(4-hidroxifenil)-propiónico, ácido ftálico, ácido metano-sulfónico o ácido orótico.
- 10 12. Procedimiento de acuerdo con las reivindicaciones 8 a 11, **caracterizado** porque como agente de hidrogenación se utiliza de manera preferida níquel Raney/H₂ en metanol como disolvente.
- 15 13. Procedimiento de acuerdo con las reivindicaciones 8 a 11, **caracterizado** porque como agente de reducción se utilizan NaBH₄/EtOH, de manera preferida LiAlH₄/THF.
14. Procedimiento de acuerdo con las reivindicaciones 8 a 11, **caracterizado** porque se utilizan cloruro de isobutirilo como agente de acilación y trietilamina como base.
- 20 15. Procedimiento de acuerdo con las reivindicaciones 10 a 14, **caracterizado** porque se hace reaccionar un compuesto de la fórmula 6 con un equivalente de cloruro de isobutirilo en presencia de trietilamina mediando utilización del respectivo disolvente acetato de etilo, diclorometano, tetrahidrofurano, acetonitrilo o tolueno de una manera regio- y quimio-selectiva para dar el *R*-(+)-éster 2-(3-diisopropilamino-1-fenil-propil)-4-hidroximetil-fenílico de ácido isobutírico.
- 25 16. Procedimiento de acuerdo con las reivindicaciones 10 a 15, **caracterizado** porque se hacen reaccionar el *R*-(+)-éster 2-(3-diisopropilamino-1-fenil-propil)-4-hidroximetil-fenílico de ácido isobutírico y ácido fumárico o ácido clorhídrico mediando formación de la respectiva sal.
- 30 17. Procedimiento de acuerdo con las reivindicaciones 10 a 13 para la preparación del hidrocloruro hidrato de *R*-(+)-éster 2-(3-diisopropilamino-1-fenil-propil)-4-hidroximetil-fenílico de ácido isobutírico, **caracterizado** porque la esterificación fenólica de *R*-(+)-2-(3-diisopropilamino-1-fenil-propil)-4-hidroximetil-fenol (6) se lleva a cabo sin la adición de una base externa, añadiendo gota a gota soluciones de (6) a soluciones de cloruro de ácido isobutírico, que contienen por lo menos 1 equivalente molar de agua, para obtener directamente un correspondiente hidrocloruro estable, que contiene un hidrato.
- 35

40

45

50

55

60

65

FIGURA 1

Esquema de reacciones 1

(i), (ii), (iii), (iv), (v) representan (i), LiAlH₄ (ii), níquel Raney / H₂, (iii) Me₂CH-COCl, Et₃N, (iv), ácido fumárico, (v), ácido clorhídrico; R representa isopropilo (iPr)

