

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 400 080**

51 Int. Cl.:

C07C 217/48 (2006.01)

C07C 219/22 (2006.01)

A61K 31/135 (2006.01)

A61K 31/24 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **30.01.2009 E 09720924 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **19.12.2012 EP 2252575**

54 Título: **Derivados de 2-amino-2-fenil-alcanol, su preparación y composiciones farmacéuticas que los contienen**

30 Prioridad:

31.01.2008 FR 0800521

30.07.2008 US 84829

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

05.04.2013

73 Titular/es:

OROXCELL (50.0%)

Parc Biocitech 102 Avenue Gaston Roussel

93230 Romainville, FR y

DENIS, ALEXIS (50.0%)

72 Inventor/es:

DENIS, ALEXIS;

PACHOT, JEAN y

DINI, CHRISTOPHE

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 400 080 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

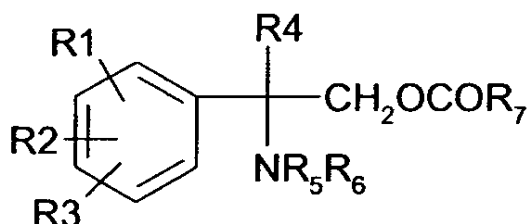
Derivados de 2-amino-2-fenil-alcanol, su preparación y composiciones farmacéuticas que los contienen

- 5 La presente invención se refiere a derivados de 2-amino-2-fenil-alcanol, diversamente sustituidos, particularmente interesantes, fundamentalmente por su acción analgésica. La presente invención también se refiere a la preparación de estos derivados, así como a las composiciones farmacéuticas que los contienen.

En la solicitud internacional WO 99/01417 se ha descrito el (S) 3,4,5-trimetoxi benzoato de 2-metilamino-2-fenil-n.butilo y su uso en el tratamiento del dolor crónico.

En la solicitud europea EP 1 110 549, se ha descrito la utilización del trimebutino [maleato de 3,4,5-trimetoxi benzoato de (2-metilamino-2-fenil)butilo] o sus estereoisómeros en el tratamiento de las inflamaciones y el dolor.

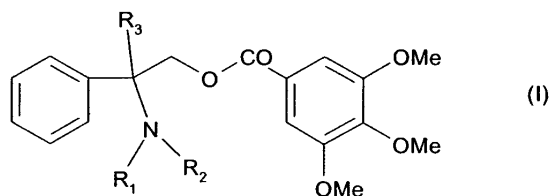
- 10 En la solicitud de patente británica GB 1 434 826 se han descrito ésteres de aminoalcoholes de estructura:



- 15 en la que R₁ a R₃ pueden ser fundamentalmente un átomo de hidrógeno, R₄ puede ser un radical alquilo, R₇ puede ser un arilo eventualmente sustituido por 1 a 3 radicales alcoxi y R₅ y R₆ representan un átomo de hidrógeno, un radical alquilo o aralquilo, o forman un heterociclo junto al átomo de nitrógeno al que están ligados. Los productos sirven como antiespasmódicos. La solicitud británica también describe carbamatos para los que R₇ posee la estructura -NH-R₇. Los arilcarbamatos así compuestos tienen efecto analgésico y antiinflamatorio. Sin embargo, las modificaciones realizadas en la amina son bastante limitadas y no logran convertirlos en analgésicos potentes.

- 20 En la publicación de Martin et al., *Arzneimittelforschung*, 50(1), 544-549 (2000) se ha descrito la preparación de metilamino-2-fenil-2-butilo-3,4,5-trimetoxibenzoato (desmetiltrimebutina). En el esquema 4 se ha descrito un ensayo de preparación por trimetoxibenzoilación de N-formil amino alcohol y que conduce al intermediario de la Fórmula XIII cuya estructura es N-formil. Ninguna información farmacéutica ha sido señalada.

Actualmente se ha descubierto que los ésteres derivados de 2-amino-2-fenil-alcanol de fórmula general:



en la que:

- 25 R₁ es un átomo de hidrógeno, un radical alquilo que contiene de 1 a 4 átomos de carbono en cadena recta o ramificada, un radical alquilo que contiene de C2 a C4 en cadena recta o ramificada, sustituido por hidroxilo, alcoxi, alquiltio, aciloxi, amino, alquilamino, dialquilamino, alquil-carbamoyl-oxi, alcoxycarbonilamino, ureido o alquilureido,
- R₂ es un radical -CO-R en el que R es un radical alquilo, un radical arilo, heterociclo, bencilo o heterocicilmetilo,
- 30 un radical -CO-Y-R₄ para que el que Y es un heteroátomo elegido entre -O-, -S-, -NH-, -Nalk- para el que alk es un radical alquilo recto o ramificado que contiene de C1 a C4, y R₄ se elige entre los radicales alquilo, arilo, aralquilo o heterocicilalquilo, que pueden sustituirse por uno o varios átomos de halógeno o radicales hidroxilo, alquilo que contiene de C1 a C4 en cadena recta o ramificada, alcoxi, alquiltio, acilamino alquiltio, alcoxycarbonilo o acilamino cuyos residuos alquilo contienen de C1 a C4 en cadena recta o ramificada, u oxo, o que pueden sustituirse por un radical R₅COO- en el que R₅ es un radical alquilo eventualmente sustituido por benciloxycarbonilamino, acilamino o por el residuo de un aminoácido, o representa un radical heterociclo, o bien
- 35

5 R_2 es un radical alquilo que contiene de C2 a C4 sustituido por hidroxilo, alcoxi, alquiltio, aciloxi, amino, alquilamino, dialquilamino cuyas partes alcoholilo pueden formar, con el átomo de nitrógeno al que están ligadas, un heterociclo de 5 ó 6 eslabones que tienen, eventualmente, otro heteroátomo elegido entre el oxígeno o el nitrógeno, o sustituido por alquil-carbamoyl-oxi, alcoxicarbonilamino, ureido o alquilureido, quedando entendido que dicho radical alquilo sustituido está en cadena recta o ramificada y contiene al menos 2 átomos de carbono entre el átomo de nitrógeno con R_2 y el sustituyente;

R_3 es un radical alquilo que contiene de 1 a 4 átomos de carbono en cadena recta o ramificada;

en sus formas R o S o sus mezclas, así como sus sales farmacéuticamente aceptables, cuando existan, presentan una acción analgésica particularmente interesante, fundamentalmente en el tratamiento del dolor crónico.

10 Queda entendido que, salvo mención especial, los radicales o residuos de alquilo o acilo son rectos o ramificados y contienen de 1 a 7 átomos de carbono, especialmente los radicales acilo que pueden ser radicales acetilo. Los radicales arilo o aralquilo pueden ser radicales mono o bicíclicos, con 6 a 10 eslabones, por ejemplo fenilo, naftilo, bencilo, fenetilo o naftil-alcoholilo.

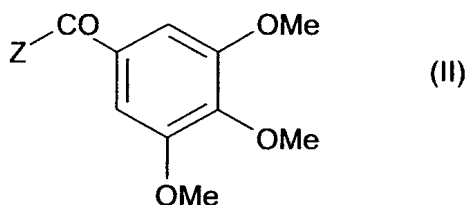
15 Queda entendido que los radicales heterociclilo pueden ser radicales mono o bicíclicos aromáticos o no, con 5 a 10 eslabones y que contienen de 1 a 4 heteroátomos elegidos entre el oxígeno, el nitrógeno o el azufre. Fundamentalmente, pueden elegirse entre los radicales tienilo, furilo, pirrolilo, pirrolidinilo piperidilo piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, piperazinilo, dioxolilo, imidazolilo, imidazolinilo, pirazolilo, tetrazolilo, piranilo, tetrahidropiranilo, tetrahidrofuranoilo, oxazolilo, tiazolilo, tiazinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, indolilo, indolizinilo, quinolilo, naftiridinilo.

20 Queda entendido que los aminoácidos mencionados anteriormente pueden elegirse fundamentalmente entre glicina, alanina, leucina, isoleucina, prolina, valina, fenilalanina en serie L o D y que estos grupos están previamente protegidos de las reacciones de síntesis, en forma de amidas o carbamatos; la protección y la liberación de los radicales protectores se realiza según los métodos descritos por T.W. Greene y P.G.M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, 4^{ta} Edición ISBN 978-0-471-69754-1, diciembre de 2006.

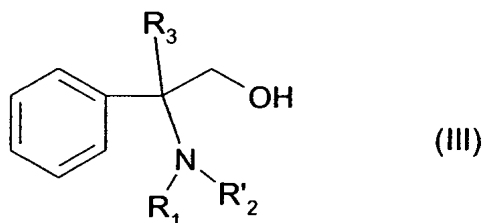
Los átomos de halógeno se eligen entre el cloro, el flúor, el bromo y el yodo.

25 Según un modo preferente de realización de la invención, los radicales alquilo o acilo son rectos o ramificados y contienen de 1 a 4 átomos de carbono.

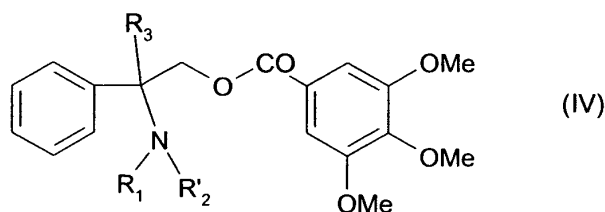
Según la invención, los ésteres derivados de 2-amino-2-fenil-alcánol de fórmula general (I) se preparan mediante acción de un derivado de fórmula general:



30 en la que Z es un átomo de halógeno, un radical hidroxilo o el residuo de un éster reactivo, en el derivado de 2-amino-2-fenil-alcánol, de fórmula general:



35 en la que R_1 y R_3 son tal como se definen arriba y R'_2 es un átomo de hidrógeno o tal como se define R_2 anteriormente, seguida, si uno de los R'_2 o R_1 fuese el átomo de hidrógeno, por la sustitución de la amina del éster derivado de 2-amino-2-fenil-alcánol obtenido, de fórmula general:



en la que R_1 , R'_2 y R_3 son tal como se definen abajo,

- si R'_2 es H, y se desea obtener derivados para los que R_2 es $-\text{CO}-\text{R}$, mediante acción de un derivado reactivo del ácido de fórmula general

5 $\text{R}-\text{COOH}$ (V)

en la que R es tal como se define arriba,

- si R'_2 es H, y se desea obtener derivados para los que R_2 es $-\text{CO}-\text{Y}-\text{R}_4$, Y siendo O, S, NH o Nalk
 - o bien, mediante acción del fosgeno, seguida de la reacción con el alcohol, el tiol o la amina de fórmula general:

10 R_4-YH (VI)

en la que R_4 es un radical alquilo eventualmente sustituido y, llegado el caso, cuyas funciones alterables en la reacción están previamente protegidas, o un radical arilo, aralquilo o heterociclilalquilo, e Y es el átomo de oxígeno o de azufre, o un radical NH o Nalk

- o bien, mediante acción del halogenuro de fórmula general:

15 $\text{R}_4-\text{Y}-\text{COHal}$ (VII)

en la que R_4 es tal como se define arriba, de preferencia arilo o alquilo ramificado, Y es el átomo de oxígeno o azufre y Hal es un átomo de halógeno, de preferencia el cloro,

- o bien, se desea obtener un radical R_4 con la sustitución $-\text{C}(\text{alk})-\text{O}-\text{CO}-\text{R}_5$ tal como se define abajo, para la que alk es un radical alcohilo que contiene de 1 a 6 átomos de carbono en cadena recta o ramificada y R_5 es tal como se define en la fórmula general (I), mediante acción del cloroalquilcloroformato, seguida de la reacción del producto obtenido con una sal alcalina del ácido correspondiente R_5COOC , por ejemplo la sal de sodio, de potasio o la sal de cesio R_5COOHs , o también la sal de plata o una sal de amonio cuaternario (como por ejemplo la sal de tert-butil amonio), de este ácido.

20

- si R'_2 es H, y se desea obtener derivados para los que R_2 es alquilo sustituido, o si se obtuvo un derivado de fórmula general (IV) para el que R_1 es un átomo de hidrógeno y R'_2 es tal como se define R_2 y se desea obtener un producto de fórmula general (I) para el que R_1 es un alquilo eventualmente sustituido, mediante acilación con un halogenuro de ácido o un éster reactivo de estructura:

$\text{R}_2-\text{CO}-\text{Z}$ (VIIIa)

o

30

$\text{R}_1-\text{CO}-\text{Z}$ (VIIIb)

en la que R_1 o R_2 son tal como se definen arriba y Z es un átomo de halógeno o el residuo de un éster reactivo, seguida de la reducción de la amida formada en una amina.

- y si se ha obtenido un derivado de fórmula general (IV) para el que R_1 es un átomo de hidrógeno y R'_2 es tal como se define R_2 , y se desea obtener un producto de fórmula general (I) para el que R_1 es alquilo, mediante acción de un derivado halogenado de fórmula

35

R_1-X (IX)

en la que R_1 es un radical alquilo y X es un átomo de halógeno o un radical sulfónico, en presencia de una base.

El producto de fórmula general (II) puede ser un derivado reactivo del ácido 3,4,5-trimetoxi benzoico, como un halogenuro de ácido o un éster reactivo.

La reacción del derivado de 2-amino-2-fenil alcohol de fórmula general (III) se realiza, de preferencia, por medio de un derivado para el que R'_2 es el átomo de hidrógeno.

- 5 Si el producto de fórmula general (II) es un derivado reactivo del ácido 3,4,5-trimetoxi benzoico como el halogenuro de ácido o un éster reactivo, la reacción del derivado de fórmula general (II) en el derivado 2-amino-2-fenil alcohol de fórmula general (III) se realiza ventajosamente en presencia de una base nitrogenada como por ejemplo la trietilamina, la dimetilaminopiridina, diisopropiletilamina en el caso del halogenuro de ácido de fórmula (II) y la reacción se realiza generalmente en un solvente orgánico tal como un solvente clorado (por ejemplo, diclorometano, dicloreto, cloroformo), a una temperatura comprendida entre 0 y 70°C, de preferencia, interviniendo bajo nitrógeno. Y en el caso de un éster reactivo de fórmula (II), en presencia del metilato de sodio en un solvente orgánico como el tolueno en presencia de un alcohol como el metanol o el etanol, a una temperatura comprendida entre 25 y 150°C.

Si Z es un átomo de halógeno, se elige ventajosamente entre el cloro o el bromo.

Si el producto de fórmula general (II) es el ácido 3,4,5-trimetoxi benzoico, la reacción se realiza generalmente en presencia de una carbodiimida, en un solvente halogenado (por ejemplo, diclorometano, dicloreto, cloroformo), a una temperatura comprendida entre 0 y 70°C.

- 15 Queda entendido que si se desea obtener un derivado de fórmula general (IV) de forma R o S, se hace actuar un derivado de 2-amino-2-fenil alcohol, de fórmula general (III) de forma R o S. También queda entendido que los derivados de fórmula general (IV) de forma R o S conducen a derivados de fórmula general (I) de forma R o S.

- 20 La sustitución de la amina del derivado de fórmula general (IV) mediante acción de un derivado reactivo del ácido de fórmula general (V) se realiza ventajosamente por medio del halogenuro de ácido o de un éster, fundamentalmente éster reactivo, de preferencia en presencia de un agente de condensación tal como una amina terciaria (especialmente, trietilamina, diisopropiletilamina, dimetilaminopiridina). La reacción se realiza generalmente en un solvente orgánico tal como un solvente clorado (por ejemplo, diclorometano, dicloreto, cloroformo), a una temperatura comprendida entre 0 y 70°C. Si se desea obtener el derivado para el que R_2 es formilo, se opera ventajosamente mediante acción de un éster, sin que sea indispensable utilizar un solvente.

- 25 La reacción del alcohol o del tiol de fórmula general (VI) se realiza después de la acción del fosgeno en la amina del derivado de fórmula general (IV), (en forma de una solución en un solvente aromático como por ejemplo el tolueno), en un solvente orgánico como un solvente halogenado (por ejemplo, un solvente clorado como el diclorometano, dicloreto o cloroformo) en presencia de una amina terciaria (fundamentalmente trietilamina, diisopropiletilamina, dimetilaminopiridina) a una temperatura comprendida entre 0 y 25°C. La reacción del alcohol o del tiol de fórmula general (VI) se realiza añadiendo el derivado de fórmula general (VI) en presencia de una amina terciaria como la que se mencionó anteriormente, a una temperatura comprendida entre 0 y 70°C, en un solvente halogenado (por ejemplo, diclorometano, dicloreto, cloroformo). De preferencia, se opera bajo nitrógeno. Se sobreentiende que si los sustituyentes corren el riesgo de alterarse durante la reacción, estos últimos están previamente protegidos. La protección y la liberación de los radicales protectores se realiza según los métodos descritos por T.W. Greene y P.G.M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, 4^a Edición ISBN 978-0-471-69754-1, diciembre de 2006.

- 40 La reacción del derivado de fórmula general (VII) en la amina del derivado de fórmula general (IV) se realiza en presencia de un agente de condensación tal como una amina terciaria (fundamentalmente, trietilamina, diisopropiletilamina, dimetilaminopiridina). La reacción se realiza generalmente en un solvente orgánico tal como un solvente clorado (por ejemplo, diclorometano, dicloreto, cloroformo) o tetrahidrofurano, a una temperatura comprendida entre 0 y 70°C. De preferencia, se opera bajo nitrógeno.

- 45 Si se desea obtener un producto para el que el radical R_4 tenga la sustitución $-C(alk)-O-CO-R_5$ se opera mediante acción del cloroalquilcloroformato en el producto de fórmula general (IV), la reacción se realiza en un solvente orgánico tal como un solvente clorado (por ejemplo, diclorometano, dicloreto), o como un éter (tetrahidrofurano, por ejemplo), a una temperatura comprendida entre -10°C y 50°C. Después se realiza la reacción del producto obtenido con una sal alcalina del ácido correspondiente R_5COOH , por ejemplo la sal de sodio, de potasio o la sal de cesio, la sal de plata o una sal de amonio cuaternario, en un solvente orgánico como por ejemplo una amida como la dimetilformamida, un solvente clorado (por ejemplo, diclorometano), un éster (por ejemplo, acetato de etilo), un hidrocarburo aromático (por ejemplo, tolueno), un nitrilo (por ejemplo, acetonitrilo), una cetona (por ejemplo, acetona, metil etil cetona), con o sin ioduro de sodio, a una temperatura comprendida entre 0 y 60°C.

- 50 Si se desea obtener un derivado de fórmula general (I) para el que R_2 es un alquilo sustituido o para el que R_1 es un alquilo eventualmente sustituido, la reacción de alquilación de la amina del derivado de fórmula general (IV) se realiza en un solvente halogenado (por ejemplo, diclorometano, dicloreto) o en un éter (tetrahidrofurano), a una temperatura comprendida entre 0 y 70°C. Llegado el caso, el éster reactivo puede prepararse por medio de hidroxibenzotriazol. La reducción se realiza con borano en el tetrahidrofurano, a una temperatura comprendida entre 0 y 70°C.

- 55 La reacción del producto de fórmula (IX) en el derivado de 2-amino-2-fenil-alcohol de fórmula general (IV), se realiza por medio de un derivado halogenado para el que el halógeno se elige entre el cloro, el bromo o el yodo o por medio de un

derivado sulfónico como el tosilato, el mesilato o el triflato, con una base tal como un carbonato alcalino (por ejemplo, NaHCO₃ o KHCO₃).

5 Los derivados del ácido 3,4,5-trimetoxi benzoico de fórmula general (II) pueden prepararse según los métodos habituales de transformación de los ácidos carboxílicos en sus derivados reactivos, que no alteran el resto de la molécula.

Los derivados de fórmula general (III) pueden prepararse según el método descrito en las solicitudes de patente FR 2 765 218 o EP 510 168, o por analogía, con el método descrito en esas solicitudes.

Los derivados halogenados de fórmula general (VII) pueden prepararse mediante acción del fosgeno en el alcohol o el tiol correspondiente de fórmula general (VI).

10 Se opera en condiciones análogas a las condiciones descritas anteriormente para la acción del fosgeno en la amina del derivado de fórmula general (IV).

Queda entendido que si se desea obtener un producto de fórmula general (I) en forma S o R, se hace actuar un derivado de 2-amino-2-fenil alcohol de fórmula general (III) de forma S o R.

15 Los derivados de 2-amino-2-fenil alcohol de fórmula general (III) de forma S o R pueden prepararse según el método descrito en la solicitud europea EP 510,168 o mediante separación, según los métodos habituales de separación de enantiómeros que no afectan al resto de la molécula.

Cuando existen, las sales farmacéuticamente aceptables pueden ser sales de adición con los ácidos. Fundamentalmente sales con ácidos minerales como por ejemplo los clorhidratos, bromhidratos, sulfatos, fosfatos o las sales de adición con ácidos orgánicos como por ejemplo, acetatos, maleatos, fumaratos, tartratos, citratos.

20 Los derivados de fórmula general (I) pueden purificarse según los métodos habituales, sobre todo mediante cromatografía o cristalización

Los derivados de fórmula general (I) resultan particularmente interesantes debido a su potente acción analgésica, fundamentalmente en el dolor crónico.

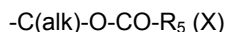
25 Su acción se ha demostrado in vitro en el test de la inhibición de los canales sódicos, mediante aplicación del método de G.B. Brown, ³H-batrachotoxinin-A benzoato binding to voltage-sensitive sodium channels: inhibition by the channel blockers tetrodotoxin and saxitoxin, J. Neurosci., 6, 2064 (1986). En este test, in vitro, los productos según la invención mostraron acciones inhibitorias de entre el 25 y el 90% en concentraciones de 3,2 (M).

30 Por otra parte, in vivo, se demostró su acción en la rata, en el test del dolor provocado por la formalina, fase corta y fase larga adaptada del método de Wheeler-Aceto y col., psychopharmacology, 104, 35-44 (1991). En este método, el producto del ejemplo 4 se mostró activo en la dosis de 39,3 mg/kg por vía subcutánea en fase corta y en fase larga. La actividad in vivo también se demostró en el test de dolor abdominal, por irritación y distensión del colon, en la rata, según el método adaptado del método descrito por Langlois y col., Eur.J.Pharmacol., 324, 211-217 (1997). En este test, el producto del ejemplo 4 se mostró activo en la rata, a partir de 13,1 mg/kg y a dosis de 26,2 mg/kg por vía subcutánea.

35 Además, se demostró, después de inyección intravenosa en la rata, que el tiempo medio de vida de algunos productos según la presente invención, es particularmente alto.

Finalmente, los productos según la invención, no muestran toxicidad. En efecto, en la rata, por vía intraperitoneal, con dosis de 26,2 mg/kg en 7 administraciones repetidas en 2 días y por vía oral, de 39,3 mg/kg, no se observó ningún signo de comportamiento anormal ni de mortalidad.

40 Resultan particularmente interesantes los productos de fórmula general (I), denominados (Ia), para los que R₁ y R₃ son tal como se definen arriba y R₂ en -NR₁R₂ es un radical -CO-O-R₄ para el que R₄ tiene una estructura:



en la que alk es un radical alcohol que contiene de 1 a 6 átomos de carbono en cadena recta o ramificada y R₅ es tal como se define en la fórmula general (I), o bien llamados (Ia') para los que R₃ es tal como se define arriba y en -NR₁R₂, R₁ es un átomo de hidrógeno y R₂ es un radical -CO-R es tal como se define arriba.

45 Y entre los productos de fórmula general (Ia) y (Ia') se prefieren particularmente los productos de fórmula general (Ia) para los que R₁ es un átomo de hidrógeno, un radical alquilo que contiene de 1 a 4 átomos de carbono (especialmente metilo) o un radical 2-metoxietilo.

También se prefieren los productos de fórmula general (I), denominados (Ib), para los que R₁ y R₃ son tal como se definen arriba y R₂ en -NR₁R₂ es un radical alquilo sustituido tal como se define arriba para R₂ en la fórmula general (I).

Los siguientes ejemplos ilustran la presente invención.

En dichos ejemplos, las abreviaturas tienen los siguientes significados:

DMF dimetilformamida

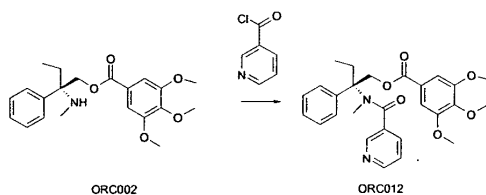
DMSO dimetilsulfoxida

5 THF tetrahidrofurano

DIPEA *N,N*-diisopropiletilamina

CCM cromatografía en capa delgada

Ejemplo 1 ORC012



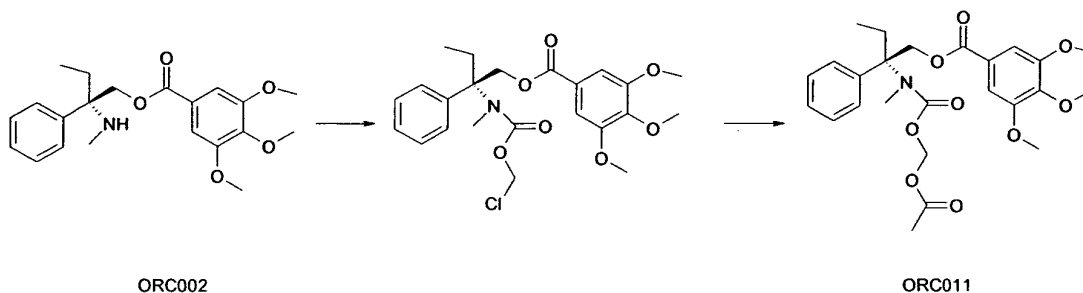
10 0,300g (0,8 mmol, 1 eq.) de 3,4,5-trimetoxibenzoato de (S) 2-metilamino-2-fenil-n-butilo y 0,442g (2,4 mmol, 3 eq.) de nicotinol cloruro clorhidrato se colocan bajo nitrógeno y se suspenden en 3 ml de 1,2-dicloroetano seco. Se agregan 0,4 ml (2,4 mmol, 3 eq.) de *N,N*-diisopropiletilamina. Se agita durante 20 horas a temperatura ambiente.

La mezcla reactiva se trata con 6 ml de NaHCO₃ saturado y se extrae con 12 ml de diclorometano. La fase orgánica se lava nuevamente con 6 ml NaHCO₃ saturado y se seca en Na₂SO₄, se filtra y se evapora a seco. El residuo obtenido se purifica mediante cromatografía flash en gel de silicio (gradiente acetato de etilo/ciclohexano 3:7 a 6:4, v/v) para obtener 0,189 g (46%) del producto deseado 3,4,5-trimetoxibenzoato de (S) 2-metil-3-piridilcarbonyl amino-2-fenil-n-butilo en forma de espuma blanca.

15 ¹H-RMN (CDCl₃, 400MHz):
 20 δ (ppm)= 0,93 (t, J=7,6Hz, 3H, CH₃); 2,27 (m, 1H, CH₂ diastereotopo); 2,52 (m, 1H, CH₂ diastereotopo); 2,91 (s, 3H, NCH₃); 3,77 (s, 6H, 2xOCH₃); 3,82 (s, 3H, OCH₃); 5,03 (d, J=11,5Hz, 1H, OCH₂); 5,24 (d, J=11,5Hz, 1H, OCH₂); 7,10-7,40 (m, 8H, ArH); 7,73 (d, J=7,8Hz, 1H, ArH); 8,57 (d, J=4,9Hz, 1H, ArH); 8,66 (m, 1H, ArH). LC-MS (ES): m/z=479 (M+H)⁺. R_f (SiO₂, diclorometano/metanol 98:2): 0,36.

El 3,4,5-trimetoxibenzoato de (S) 2-metilamino-2-fenil-n-butilo puede prepararse según el método descrito en las solicitudes FR 2765218 y EP 0510168.

25 Ejemplo 2 Síntesis de ORC011:



Etapas 1:

30 1,17g (2,83 mmol; 1 eq.) de 3,4,5-trimetoxibenzoato de (S) 2-metilamino-2-fenil-n-butilo se coloca bajo nitrógeno, se solubiliza en 1 ml de 1,2-dicloroetano. Después, lentamente y gota a gota, se agregan 0,77 ml (8,50 mmol; 3 eq.) de clorometil cloroformato. Se agita durante 6 horas a temperatura ambiente. Después se trata la mezcla reactiva con 10 ml NaHCO₃ saturado y se extrae con 20 ml de diclorometano. La fase orgánica se lava nuevamente con 10 ml NaHCO₃ saturado, secado en NaSO₄, se filtra y se evapora a seco.

El residuo obtenido se purifica mediante cromatografía flash en gel de silicio (acetato de etilo/ciclohexano 2:8, v/v) para obtener 0,830g (63%) del producto deseado 3,4,5-trimetoxibenzoato de (S) 2-(clorometoxicarbonil metil amino)-2-fenil-n-butilo en forma de un aceite incoloro.

- 5 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ (ppm)= 0,92 (t, J=7,2Hz, 3H, CH_3); 2,24 (m, 1H, CH_2 diastereotopo); 2,45 (m, 1H, CH_2 diastereotopo); 3,03 (s(l), 3H, NCH_3); 3,89 (s, 6H, $2\times\text{OCH}_3$); 3,91 (s, 3H, OCH_3); 4,99 (s(l), 2H, OCH_2); 5,71 (s(l), 2H, C_1CH_2); 7,19-7,37 (m, 7H, ArH); MS (Cl, NH_3 : $m/z(\%) = 483$ ($\text{M}+\text{NH}_4$) $^+$, 65], 465 [M^+], 10], 343 [$(\text{MH}-\text{C}_3\text{O}_2\text{NCIH}_5)^+$, 100]. R_f (SiO_2 , acetato de etilo/ciclohexano 3:7): 0,41

Etapa 2:

- 10 0,289g (0,62 mmol; 1 eq.) de 3,4,5-trimetoxibenzoato de (S) 2-(clorometoxicarbonil metil amino)-2-fenil-n-butilo en solución de 10,2 ml de N,N-dimetilformamida, después se coloca a 0°C. Lentamente, se agrega una suspensión blanquecina de 0,125 g (0,62 mmol; 1 eq.) de acetato de cesio en 4,1ml N,N-dimetilformamida. Se agita durante 17 horas a temperatura ambiente.

Después se agregan 0,038 g (0,18 mmol; 0,3 eq.) más de acetato de cesio y se sigue agitando durante 7 horas a temperatura ambiente.

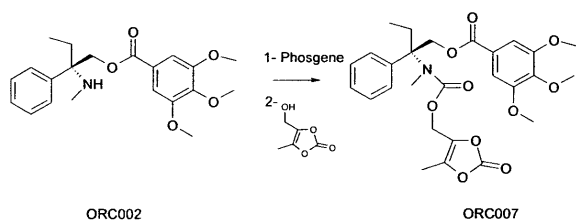
- 15 La mezcla reactiva se diluye en 20 ml de acetato de etilo. La fase orgánica se lava con 2×12 ml de NaHCO_3 (10%), 2×12 ml de agua y 12 ml de NaCl saturado, se seca en Na_2SO_4 , se filtra y se evapora a seco.

El residuo obtenido se purifica mediante cromatografía flash en gel de silicio (gradiente acetato de etilo/ciclohexano 1:9 a 3:7, v/v) para obtener 0,065g (20%) del producto deseado 3,4,5-trimetoxibenzoato de (S) 2-(acetoximetoxicarbonil metil amino)-2-fenil-n-butilo en forma de un aceite incoloro.

- 20 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ (ppm)= 0,80 (t, J=6,5Hz, 3H, CH_3); 1,92 (s, 3H, CH_3CO); 2,13 (s(l), 1H, CH_2 diastereotopo); 2,35 (m, 1H, CH_2 diastereotopo); 2,93 (s(1), 3H, NCH_3); 3,80 (s, 6H, $2\times\text{OCH}_3$); 3,82 (s, 3H, OCH_3); 4,82 (d, J=10,6Hz, 1H, CH_2 diastereotopo); 4,96 (m, 1H, OCH_2 diastereotopo); 5,57 (s(l), 2H, OCH_2O); 7,10-7,27 (m, 7H, ArH). MS (Cl, NH_3 : $m/z(\%)=479$ [$(\text{M}+\text{NH}_4-\text{C}_2\text{H}_5)^+$, 100], 285 [15], 230 [15].

R_f (SiO_2 , acetato de etilo/ciclohexano 3:7):0,21.

- 25 Ejemplo 3 Síntesis de ORC007:



- 30 0,40g (1,07 mmol; 1 eq.) de 3,4,5-trimetoxibenzoato de (S) 2-metilamino-2-fenil-n-butilo se coloca bajo nitrógeno, se coloca en solución de 53 ml de diclorometano. Se agrega 1,3 ml (2,53 mmol; 2,36 eq.) de una solución al 20% en el tolueno de fosgeno, después 0,16 ml (1,18 mmol; 1,1 eq.) de trietilamina. Se agita durante 22 horas a temperatura ambiente. Se agregan 0,69g (5,35 mmol; 5 eq.) de 4 (hidroximetil)-5-metil-1,3-dioxol-2-ona. Después de 24 horas adicionales a temperatura ambiente, la mezcla reactiva se lava con 2×40 ml de agua y 1×40 ml HCl 1M. La fase orgánica se seca en Na_2SO_4 , se filtra y se evapora a seco.

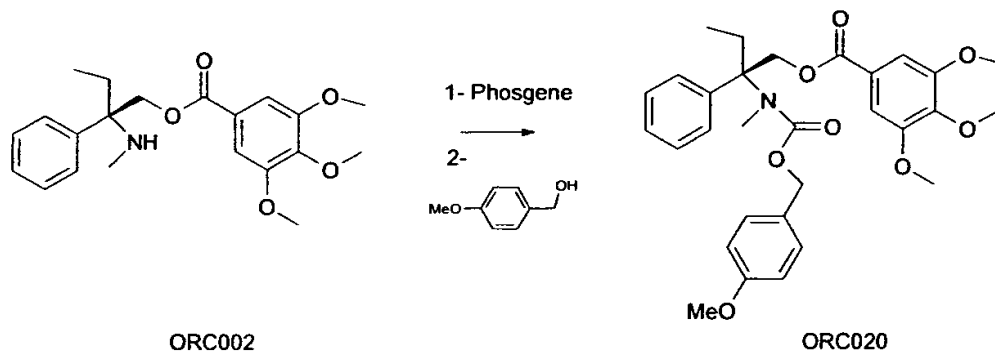
- 35 El residuo obtenido se purifica mediante dos cromatografías flash en gel de silicio (diclorometano y gradiente acetato de etilo/ciclohexano 1:9 a 3:7, v/v) para obtener 0,085g (15%) del producto deseado 3,4,5-trimetoxibenzoato de (S) 2-(5-metil-1,3-dioxol-2-ona-4-il metil amino)-2-fenil-n-butilo en forma de un aceite incoloro.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , 400MHz):

δ (ppm)= 0,78 (t, J=7,2Hz, 3H, CH_3); 1,94 (s, 3H, CH_3); 2,02 (m, 1H, CH_2 diastereotopo); 2,32 (m, 1H, CH_2 diastereotopo); 3,02 (s(1), 3H, NCH_3); 3,80 (s, 6H, $2\times\text{OCH}_3$); 3,82 (s, 3H, OCH_3); 4,64 (s(l), 2H, OCH_2Csp_2); 4,80 (m, 1H, OCH_2 diastereotopo); 4,93 (m, 1H, OCH_2 diastereotopo); 7,10-7,27 (m, 7H, ArH).

- 40 MS (Cl, NH_3): $m/z(\%)= 547$ [$(\text{M}+\text{NH}_4)^+$, 5], 479 [80], 260 [100].

R_f (SiO_2 , diclorometano/metanol, 98:2): 0,16.

Ejemplo 4 Síntesis de ORC020:**Etapa 1:**

- 5 En un matraz de tres bocas de 100 ml, bajo corriente de nitrógeno, se coloca 3,4,5-trimetoxibenzoato de (S) 2-metilamino-2-fenil-n-butilo (1,49g; 4,0 mmoles; 1eq.) en solución en 40 ml de diclorometano. La solución se enfría a 0°C. Se agrega una solución de fosgeno en el tolueno al 20% (4,95 ml; 9,4 mmoles; 2,4 eq.) y N,N-diisopropiletilamina (730 µl; 4,4 mmoles; 1,1 eq.) sin exceder los 5°C. Se retira el baño de hielo y se agita la mezcla durante 20 horas. Se obtiene el 3,4,5-trimetoxibenzoato de (S) 2-cloroformil metilamino-2-fenil-n-butilo.

Etapa 2:

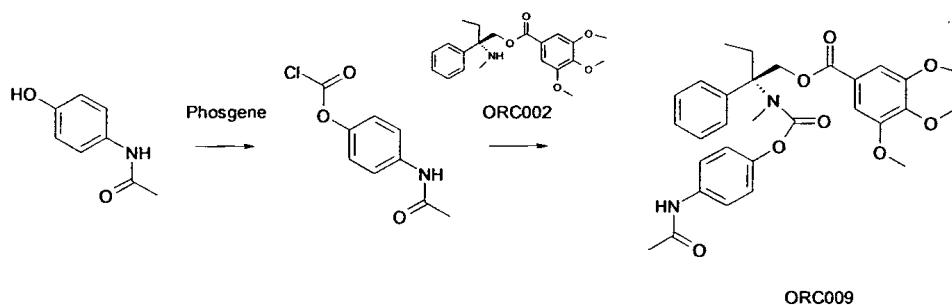
- 10 Se colocan 2,53 ml de 4-metoxibencil alcohol (20 mmoles; 10eq.) en solución en 10 ml de diclorometano, y la mitad del volumen de la mezcla reactiva (871,8 mg; 2 mmoles; 1 eq.) de 3,4,5-trimetoxibenzoato de (S) 2-(cloroformil metil amino)-2-fenil-n-butilo (etapa 1), es decir, 20 ml de la solución obtenida, se agregan gota a gota. Después de 1 hora a temperatura ambiente, se agregan N,N-diisopropiletilamina (1,30 ml; 8 mmoles; 4 eq.), después se agita durante 20 horas. La mezcla reactiva se vierte en 20 ml de una solución saturada de NH₄Cl (pH=7-8). Después de la decantación,
- 15 se extrae la fase acuosa con 2x20 ml de diclorometano. Las fases orgánicas se juntan y se lavan con 2x20 ml de una solución saturada de NH₄Cl (pH=7, y pH= 6), y 20 ml de una solución de NaCl semisaturada, después se seca con Na₂SO₄. El producto bruto se purifica en gel de silicio (35 partes, eluyente acetato de etilo/ciclohexano 7/3 para obtener un aceite transparente de 3,4,5-trimetoxibenzoato de (S) 2-(4-metoxibenciloxicarbonil metil amino)-2-fenil-n-butilo (15%; 170mg). Se recoge el aceite en 1 ml de éter y 1 ml de pentano para obtener una emulsión que permanece. El matraz se enfría a durante 2 horas a 4°C, y se extrae el sobrenadante de solvente con una pipeta pasteur. El sólido se seca con la
- 20 bomba de paleta para obtener una espuma blanca.

R_f (SiO₂, acetato de etilo/ciclohexano, 7:3): 0,42.

¹H-RMN (CDCl₃, 400MHz):

- 25 δ (ppm)= 0,86 (t, J=7,3 Hz, 3H); 2,16 (qd, J = 7,3 Hz y 14,8 Hz, CH₂); 2,38 (qd, J = 7,3 Hz y 14,8 Hz, 1H, CH₂); 3,09 (sl, 3H); 3,80 (s, 3H); 3,87 (s, 6H); 3,91 (s, 3H); 4,93 (ml, 4H); 6,79 (m, 2H); 7,05 (ml, 1H); 7,18 (m, 2H); 7,30 (m, 6H).

MS (Cl, NH₃): m/z(%)= 555 (M+NH₄)⁺, 537, 494, 463, 268.

Ejemplo 5 Síntesis de ORC009:

- 30 Se suspenden, bajo nitrógeno, 0,081g (0,54 mmol; 1 eq.) de 4-acetamidofenol, en 3,6 ml de acetato de etilo seco y se colocan a 0°C. Se agregan 0,43 ml (0,82 mmol; 1,54 eq.) de una solución al 20% en el tolueno fosgeno. A continuación, se agregan (siempre a 0°C) 0,075 ml (0,54 mmol; 1 eq.) de trietilamina. Se coloca a temperatura ambiente. Después de

1 hora, se agregan 0,40g (1,07 mmol; 2 eq.) de 3,4,5-trimetoxibenzoato de (S) 2-metilamino-2-fenil-n-butilo. Se sigue agitando durante 18 horas a temperatura ambiente.

La mezcla reactiva se diluye en 5 ml de acetato de etilo, y se lava con 8 ml de agua y 8 ml de HCl 1M. La fase orgánica se seca en Na_2SO_4 , se filtra y se evapora a seco.

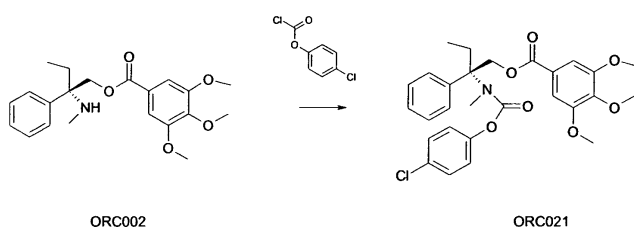
- 5 El residuo obtenido se purifica mediante cromatografía flash en gel de silicio (gradiente diclorometano a diclorometano/metanol 9:1 v/v). El producto obtenido se tritura dos veces en 1,5 ml de pentano/éter 1:1 para obtener 0,092 g (31%) de un sólido blanco 3,4,5-trimetoxibenzoato de (S) 2-(4-acetilaminofeniloxycarbonil metil amino)-2-fenil-n-butilo.

- 10 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ (ppm)= 0,86 (t, $J=6,8\text{Hz}$, 3H, CH_3); 2,02 (s, 3H, CH_3CO); 2,18 (m, 1H, CH_2 diastereotopo); 2,43 (m, 1H, CH_2 diastereotopo); 3,06 (s(l), 3H, NCH_3); 3,79 (s, 6H, $2 \times \text{OCH}_3$); 3,83 (s, 3H, OCH_3); 4,87 (d, $J=11,1\text{z}$, 1H, CH_2 diastereotopo); 5,03 (m, 1H, CH_2 diastereotopo); 6,70 (s(l), 1H, NH); 7,14-7,37 (m, 11H, ArH).

MS (Cl, NH_3): $m/z(\%) = 568$ [$(\text{M}+\text{NH}_4)^+$, 90], 374 [$(\text{MH}-\text{C}_9\text{O}_3\text{NH}_8)^+$, 10], 343 [$(\text{MH}-\text{C}_{10}\text{O}_3\text{N}_2\text{H}_{11})^+$, 40].

R_f (SiO_2 , diclorometano/metanol, 98:2): 0,28

Ejemplo 6 Síntesis de ORC021



- 15 A la solución de 300 mg (0,8 mmoles; 1 eq.) de 3,4,5-trimetoxibenzoato de (S) 2-metilamino-2-fenil-n-butilo en 3 ml de diclorometano, se agregan 400 μl (2,4 mmoles; 3 eq) de DIPEA, gota a gota, a temperatura ambiente bajo nitrógeno, y 337 μl (2,4 mmoles; 3 eq.) de 4-clorofenil cloroformato, gota a gota. La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 70 horas. La mezcla reactiva se vierte en 30 ml de NaCHO_3 saturado ($\text{pH}=7$), se extrae con 30 ml de diclorometano, y 10 ml de diclorometano. La fase orgánica se lava con 20 ml NaCl saturada ($\text{pH}=7-8$), se seca en Na_2SO_4 , y se evapora a seco para obtener un aceite. Se purifica en una columna de gel de silicio (50 partes; eluyente acetato de etilo/ciclohexano 2/8). El aceite obtenido se enfría a -50°C bajo nitrógeno para precipitar el producto, se agregan 2×2 ml de pentano. El producto se seca al vacío durante 1 hora para obtener un polvo blanco con 4% de solvente que no se puede evaporar. El polvo se solubiliza en 1 ml de CH_2Cl_2 y se evapora a seco para obtener, después de 20 horas en la bomba, una espuma blanca 3,4,5-trimetoxibenzoato de (S) 2-(4-clorofenoxycarbonil metil amino)-2-fenil-n-butilo (360 mg, 85%).

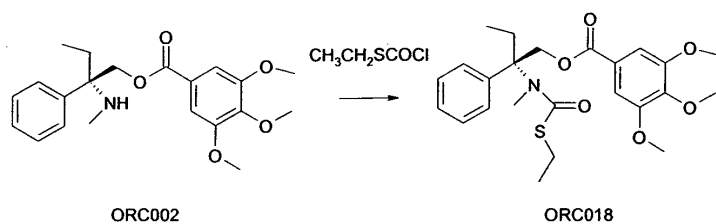
R_f (SiO_2 , acetato de etilo/ciclohexano, 4:6): 0,66

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , 400MHz):

- 30 δ (ppm)= 0,94 (t, $J=7,4\text{ Hz}$, 3H); 2,27 (m, 1H, CH_2); 2,51 (qd, $J=7,4\text{ Hz}$ y $14,6\text{ Hz}$, 1H, CH_2); 3,20 (sl, 3H); 3,88 (s, 6H); 3,92 (s, 3H); 5,00 (dd, $J=10,4\text{ Hz}$ y $J=61,1\text{ Hz}$, 2H, CH_2); 6,80 (sl, 2H); 7,23 (ml, 3H); 7,29 (m, 2H); 7,38 (m, 4H).

MS (Cl, NH_3): $m/z(\%) = 545$ ($\text{M}+\text{NH}_4^+$), 343, 195.

Ejemplo 7 Síntesis de ORC018:



- 35 A una solución de 3,4,5-trimetoxibenzoato de (S) 2-metilamino-2-fenil-n-butilo (300 mg; 0,8 mmoles; 1 eq.) en el dicloroetano, se agrega N,N-diisopropiletilamina (0,4ml, 2,4 mmoles; 3 eq.), gota a gota, a temperatura ambiente bajo nitrógeno, y clorotioformato de etilo (260 μl ; 2,4 mmoles; 3 eq). La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 70 horas. La mezcla reactiva se vierte en 30 ml de NaCHO_3 saturado ($\text{pH}=7$), se extrae con 30 ml de diclorometano, y 10

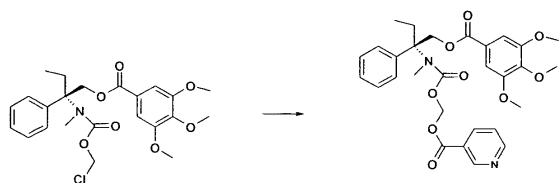
- 5 ml de diclorometano. La fase orgánica se lava con 20 ml NaCl saturado (pH=7-8), se seca en Na₂SO₄, y se evapora a seco. El aceite obtenido se disuelve en 3 ml de éter, y se agregan 3 ml de pentano, gota a gota, bajo calentamiento suave. La solución turbia se coloca en frío durante 20 horas y el sobrenadante se extrae con una pipeta. La operación se realiza dos veces con 5 ml de éter/pentano. Se secan los cristales en el balón para obtener un polvo blanco 3,4,5-trimetoxibenzoato de (S) 2-(etilnicarbonil metil amino)-2-fenil-n-butilo (251 mg, 68%).

R_f (SiO₂, acetato de etilo/ciclohexano, 1:3): 0,50.

¹H-RMN (CDCl₃, 400MHz): δ (ppm)= 0,93 (t, J= 7,4 Hz, 3H); 1,24 (t, J= 7,3 Hz, 3H); 2,22 (qd, J = 7,4 Hz y 14,3 Hz, 1H, CH₂); 2,41 (qd, J = 7,4 Hz y 14,3 Hz, 1H, CH₂); 2,83 (q, J = 7,3 Hz, 2H); 3,02 (s, 3H); 3,88 (s, 6H); 3,90 (s, 3H); 4,99 (d, J = 11,3 Hz, 1H,CH₂); 5,11 (d, J = 11,3 Hz, 1H, CH₂); 7,16 (sl, 2H); 7,26 (m, 1H); 7,34 (m, 4H).

- 10 MS (Cl, NH₃): m/z = 479 [(M+NH₄)⁺], 462 [(M+N)⁺], 343, 250.

Ejemplo 8 ORC033



ORC033

- 15 Bajo atmósfera de nitrógeno, se solubiliza el ácido nicotínico (0,081 g, 0,00064 mol) en DMF (1 ml). Se añade fluoruro de cesio (0,098g, 0,00064 mol) y se agita la solución a temperatura ambiente durante 15 minutos. La solución se enfría a 0°C y se añade, gota a gota, el 3,4,5-trimetoxibenzoato de (S) 2-(clorometoxicarbonil metil amino)-2-fenil-n-butilo (100,0 mg, 0,0002146 mol), previamente solubilizado en DMF (1 ml). La mezcla se calienta a 70°C durante 17 horas.

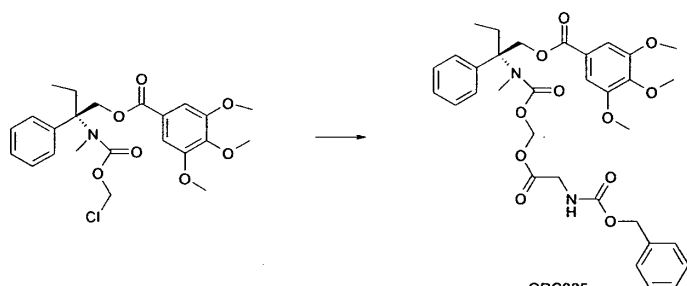
- 20 Después de enfriar, se añade acetato de etilo (5 ml) y se lava la fase orgánica con una solución saturada de NaHCO₃, y una solución saturada de cloruro de sodio. La fase orgánica se seca en Na₂SO₄, se filtra y se evapora para obtener 120 mg de aceite amarillo. El producto se purifica [(SiO₂; ciclohexano / AcOEt /3/7)] para obtener 3,4,5-trimetoxibenzoato de (S)-2-(nicotiniloximetoxicarbonil metil amino)-2-fenil-n-butilo en forma de un sólido blanco amorfo.

- CCM: SiO₂, ciclohexano / AcOEt (3/7) R_f 0,37

- 25 • RMN 1H (CDCl₃): δ 0,086 (3H, t, J= 7,55 Hz, CH₃-CH₂); 2,10-2,22 (1H, m, CH-CH₃); 2,40-2,48 (1H, m, CH-CH₃); 3,09 (3H, br s, NCH₃); 3,85-3,88 (9H, d, J = 9,79 Hz, 3 OCH₃); 4,88-4,95 (2H, br, d, J=9, 61 Hz, CH₂-O); 5,91 (2H, br s, CH₂); 7,14 (2H, s, H_{arom}); 7,25-7,39 (8H, m, H_{arom}); 8,20 (1H, br s, H_{pyr}); 8,77-8,80 (1H, dd, J₁=1,69 Hz, J₂=4,89 Hz, H_{pyr}); 9,15 (1H, br s, H_{pyr}).

- MS (ES⁺): [M+H]⁺, m/z: 552

Ejemplo 9 ORC035



ORC035

- 30 Bajo atmósfera de nitrógeno, se solubiliza N-carbobenciloxiglicino (0,20 g, 0,00096 mol) en DMF (2ml). Se añade fluoruro de sodio (0,15 g, 0,00096 mol) y se agita la mezcla durante 15 minutos a temperatura ambiente.

- 35 Se enfría la mezcla a 0°C y se añade, gota a gota, 3,4,5-trimetoxibenzoato de (S) 2-(clorometoxicarbonil metil amino)-2-fenil-n-butilo (150,0 mg, 0,0003219 mol) en solución en el DMF (2 ml). La mezcla reactiva se calienta a 70°C durante 2 horas. Después de enfriar, se añade acetato de etilo (8 ml) y la fase orgánica se lava con una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (3 ml), y una solución de cloruro de sodio saturado (3 ml), se seca la fase orgánica en Na₂SO₄, se filtra y se evapora para obtener un aceite amarillo. El producto se purifica: SiO₂, ciclohexano / AcOEt (7/3 y 6/4) para

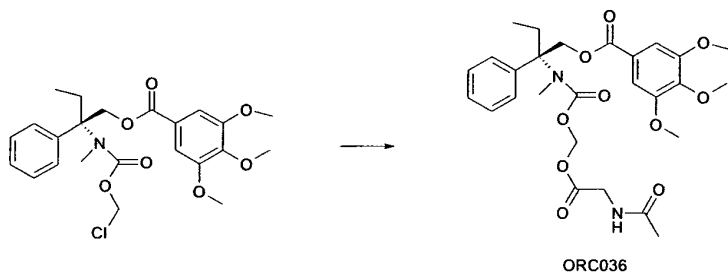
obtener 197 mg de 3,4,5-trimetoxibenzoato de (S)-2-(benciloxicarbonilaminoacetoximetoxicarbonil metil amino)-2-fenil-n-butilo en forma de aceite amarillo.

CCM: SiO₂, ciclohexano / AcOEt (3/7) Rf 0,50

5 RMN ¹H (CDCl₃): δ (ppm)= 0,85 (3H, t, J= 7,53 Hz, CH₃CH₂); 2,08-2,27 (1H, m, CH-CH₃); 2,36-2,46 (1H, m, CH-CH₃); 3,05 (3H, br s, NCH₃); 3,85-3,90 (9H, d, J = 8,29 Hz, 3 OCH₃); 4,86 (2H, br s, CH₂-O); 5,11-5,20 (4H, m, CH₂); 5,70 (2H, br s, CH₂); 7,16 (2H,s, H_{arom}); 7,25-7,40 (10H, m, H_{arom}).

MS (ES+): [(M+Na)⁺, m/z: 638.

Ejemplo 10 ORC036



10 En atmósfera de nitrógeno, se solubiliza N-acetil-glicina (0,075 g, 0,00064 mol) en DMF (1 ml, 0,01 mol). Se añade fluoruro de cesio (0,098 g, 0,00064 mol) y se agita la mezcla durante 15 minutos a temperatura ambiente. Se enfría la mezcla a 0°C y se añade, gota a gota, 3,4,5-trimetoxibenzoato de (S) 2-(clorometoxicarbonil metil amino)-2-fenil-n-butilo (100,0 mg, 0,0002146 mol) en solución en el DMF (1 ml). La mezcla reactiva se calienta a 70°C durante 17 horas.

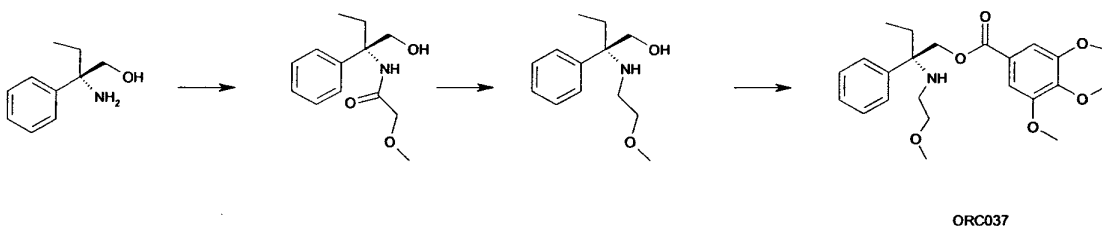
15 Después de enfriar, se añade acetato de etilo (5 ml) y la fase orgánica se lava con una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, y una solución acuosa de cloruro de sodio saturado (2 ml), se seca en Na₂SO₄, se filtra y se evapora para obtener el 3,4,5-trimetoxibenzoato de (S)-2-(acetilaminoacetoximetoxicarbonil metil amino)-2-fenil-n-butilo en forma de aceite amarillo (205 mg).

CCM: SiO₂, ciclohexano / AcOEt (1/9) Rf 0,34

20 RMN ¹H (CDCl₃): δ (ppm)= 0,86 (3H, t, J= 7,34 Hz, CH₃CH₂); 2,04 (3H, s, CH₃-CO); 2,18-2,26 (1H, m, CH-CH₃); 2,32-2,57 (1H, m, CH-CH₃); 3,05 (3H, br s, NCH₃); 3,86-3,90 (9H,d, J= 6,97 Hz, 3 OCH₃); 3,96 (2H, br s, CH₂); 4,83-4,90 (1H, br d, J= 10,54 Hz, CH-O); 5,03-5,06 (1H, br s, CH-O); 5,66-5,74 (2H, br s, CH₂); 5,91-5,95 (1H, br s), 7,17 (2H, s H_{arom}), 7,24-7,37 (5H, m, H_{arom}).

MS (ES+): [(M+Na)⁺, m/z: 546.

Ejemplo 11 ORC037



25

Etapa 1

30 Bajo atmósfera de nitrógeno, se solubiliza (S)-2-amino-2-fenil-butano-1-ol (15,0 g, 0,0908 mol) en cloruro de metileno (150 ml). Se añade 1-hidroxibenzotriazole (13,5 g, 0,0998 mol), ácido metoxiacético (7,82 ml, 0,0998 mol) y N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida, hidrocloreto (19,5 g, 0,00998 mol). La solución incolora resultante se agita durante 6 días a temperatura ambiente.

La mezcla se lava con HCl 0,1N (100 ml) y una solución saturada de cloruro de sodio (100 ml). La fase orgánica se seca en Na₂SO₄, se filtra y se concentra para obtener 22,4g de aceite naranja, que se cromatografía: SiO₂, CH₂Cl₂ / MeOH (99/1 y 98/2) para obtener 13,12 de sólido ligeramente amarillo.

RMN ¹H (CDCl₃): δ 0,83 (3H, t, J= 7,34 Hz, CH₃-CH₂); 1,97-2,18 (2H, m, CH₂-CH₃); 3,49 (3H, s, OCH₃); 3,82-4,10 (4H, m, 2 CH₂); 5,03 (1H, J= 6,78 Hz, OH); 7,09 (1H, br s, NH); 7,28-7,42 (5H, m, H_{arom}).

Etapa 2

- 5** Bajo atmósfera de nitrógeno, se solubilizan 13,120 g, 0,055290 mol de (N-((S)-1-hidroxi-1-fenil-propil)-2-metoxi-acetamida) en el THF (100 ml). Se refrigera la solución a 10°C y se añade, gota a gota, borano-dimetil sulfida complex (16 ml, 0,16 mol). La mezcla se agita durante 2 días a temperatura ambiente. Se añaden 70 ml de metanol, lentamente, y se agita la solución durante 15 minutos. Se añaden 100 ml de una solución de carbonato de potasio al 10% y 400 ml de acetato de etilo. La fase orgánica se lava con una solución saturada de cloruro de sodio (100 ml), se seca en Na₂SO₄, se filtra y se evapora para obtener 12,4 g de aceite amarillo.
- 10** RMN ¹H (CDCl₃): δ (ppm)= 0,69 (3H, t, J= 7,34 Hz, CH₃-CH₂); 1,73-1,82 (1H, m), 1,90-2,01 (1H, m); 2,53-2,67 (2H, m, CH₂); 3,30 (3H, s, OCH₃), 3,48 (2H, m, CH₂); 3,86-3,98 (2H, dd, J₁= 10,90 Hz, J₂=15,07 Hz); 7,24-7,40 (5H, m, H_{arom}).

Etapa 3

Se introducen 12,40 g (0,05553 mol), de ((S)-2-(2-metoxi-etilamino)-2-fenil-butan-1-ol) en un balón provisto de un codo de destilación, y se solubilizan en una mezcla de tolueno (400 ml) / etanol (20 ml).

- 15** Se añaden 18,71 g (0,08107 mol) del éster metílico del ácido 3,4,5-trimetoxi-benzoico. A continuación, se calienta la solución a 130°C.

Se añade por porciones 1,5 g, 0,028 mol de metilato de sodio, a 130°C. Se obtiene una suspensión blanca que se agita a 130°C durante 17 horas. Nuevamente, se añade por porciones 1,0g de metilato de sodio a 130°C y se agita la suspensión durante 3 horas más.

- 20** Después de enfriar, la mezcla reactiva se evapora y se recupera con una solución de NaOH 3N (200 ml).

La mezcla se agita durante 15 minutos, y se extrae con acetato de etilo (300 ml).

La fase orgánica se lava con una solución saturada de cloruro de sodio (200 ml), se seca en Na₂SO₄, se filtra y se evapora para obtener 18,6 g de 3,4,5-trimetoxibenzoato de (S)-2-(2-metoxietil amino)-2-fenil-n-butilo en forma de un aceite naranja.

- 25** El producto se purifica: SiO₂, CH₂Cl₂ y CH₂Cl₂ / MeOH (95/5) para obtener 8,3 g de un aceite amarillo.

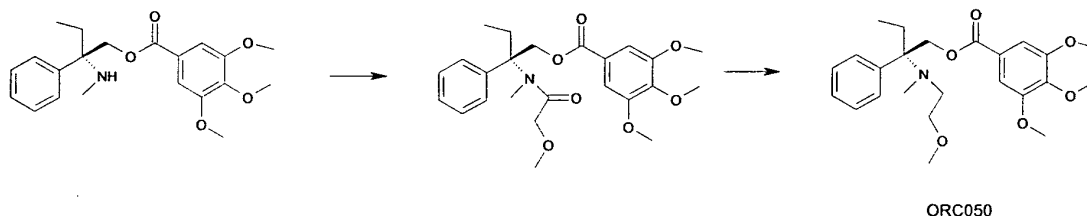
CCM: SiO₂, CH₂Cl₂ / MeOH (95/5) Rf 0,41

RMN ¹H (CDCl₃): δ (ppm)= 0,80 (3H, t, J= 7,34 Hz, CH₃CH₂); 1,82-1,93 (2H, m), 2,51-2,57 (1H, m), 2,64-2,72 (1H, m), 3,31 (3H, s, OCH₃); 3,46-3,51 (2H, m CH₂); 3,85-3,90 (9H, d, J= 8,47 Hz, 3 OCH₃); 4,51-4,67 (2H, dd, J₁=11,11Hz, J₂=24,30 Hz), 7,21-7,53 (7H, m, H_{arom}).

- 30** MS (ES+): [(M+H)⁺, m/z: 417.

El (S) 2-amino-2-fenil-n-butanol puede prepararse según el método descrito en las solicitudes FR 2 765 218 y EP 510 168.

Ejemplo 12 ORC050



Etapa 1

- 35** En atmósfera de nitrógeno, se solubiliza éster (S)-2-metilamino-2-fenil-butil del ácido 3,4,5-trimetoxi-benzoico (2,0 g, 0,0054 mol), en cloruro de metileno (20 ml). Se añaden 1-hidroxibenzotriazole (796 mg, 0,00589 mol), ácido metoxiacético (541 mg, 0,00589 mol) y N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida hidrocloreto (1150 mg, 0,00589 mol). La solución incolora se agita durante 2 días a 40°C. La mezcla se lava con ácido clorhídrico 0,1N (20 ml), y con una solución de cloruro de sodio (20 ml). La fase orgánica se seca en Na₂SO₄, se filtra y se evapora para obtener 1,84 g de un aceite amarillo. El producto se purifica: SiO₂, ciclohexano / AcOEt (1/1) para obtener 796 mg de un aceite amarillo.
- 40**

CCM: SiO₂, ciclohexano / AcOEt (1/1) Rf 0,65

RMN ¹H (CDCl₃): δ (ppm)= 0,91 (3H, t, J= 7,34 Hz, CH₃.CH₂); 2,18-2,26 (1H, m), 2,38-2,46 (1H, m); 2,94 (3H, s, NCH₃); 3,41 (3H, s, OCH₃), 3,85-3,90 (9H, d, J=9,79 Hz, 3 OCH₃); 4,09 (2H, br s CH₂), 4,99 (1H, d, J= 11,49 Hz); 5,25 (1H, d, J= 11,49 Hz); 7,11 (2H, s, H_{arom}), 7,21-7,39 (5H, m, H_{arom}).

5 Etapa 2

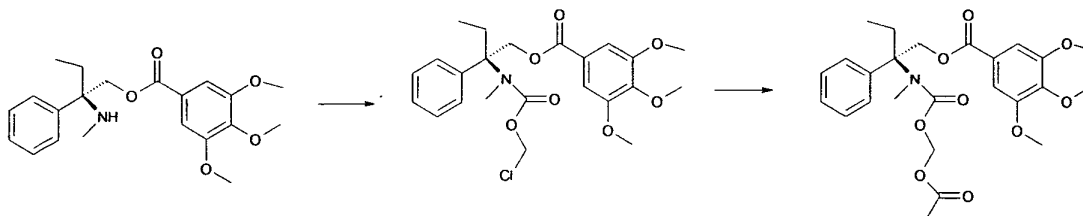
Se solubilizan 335 mg del producto anterior en TFH (1 ml). Se añaden, gota a gota, 0,28 ml (0,0030 mol) de borano-dimetil sulfida complex y se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 3 días. Se añade metanol (0,7 ml) a la mezcla reactiva y se agita la solución durante 30 minutos. Se añade una solución al 10% de carbonato de potasio (1 ml) y 3 ml de acetato de etilo (3 ml). La fase orgánica se lava con una solución saturada de cloruro de sodio (1 ml), se seca en Na₂SO₄, se filtra y se evapora para obtener 135 g de un aceite ligeramente amarillo. El producto se purifica: SiO₂, ciclohexano / AcOEt (7/3) para obtener 221 mg de 3,4,5-trimetoxibenzoato de (S)-2-(-metoxietil metil amino)-2-fenil-n-butilo en forma de un aceite incoloro.

10 RMN ¹H (CDCl₃): δ (ppm)= 0,68 (3H, t, J= 7,34 Hz, CH₃.CH₂); 1,87 (2H, q, J= 7,35 Hz, CH₂.CH₃), 2,44 (3H, s, NCH₃); 2,84 (2H, t, J= 6,59 Hz, CH₂), 3,28 (3H, s, OCH₃); 3,44 (2H, t, J= 6,59 Hz), 3,82-3,90 (9H, d, J= 16,58 Hz, 3 OCH₃); 4,75-4,84 (2H, dd, J₁= 3,77 Hz, J₂=11,87 Hz, CH₂); 7,21-7,50 (7H, m, H_{arom}).

15

MS (ES+): [M+H]⁺, m/z: 431.

Ejemplo 13 ORC051



ORC051

Etapa 1

20 Bajo atmósfera de nitrógeno, se solubilizan 200,0 mg (0,0005356 mol) de 3,4,5-trimetoxibenzoato de (R) 2-(clorometoxicarbonil metil amino)-2-fenil-n-butilo en cloruro de metileno (1,0 ml). La solución incolora se enfría a -1°C y se añade, gota a gota, clorometil cloroformato (210 mg, 0,0016 mol). La mezcla reactiva se agita a temperatura ambiente durante 17 horas. A continuación, se enfría la solución incolora a 5°C y se añade nuevamente, gota a gota, clorometil cloroformato (0,106 mg, 1,5 eq). La solución se agita durante 3 horas a temperatura ambiente. La mezcla se enfría a 0°C y se añade nuevamente, gota a gota, clorometil cloroformato (106 mg, 1,5 eq). La solución se agita a temperatura ambiente durante 2 horas, se calienta a 40°C durante 1 hora, y se agita a temperatura ambiente durante 15 horas.

25

30 La fase orgánica se trata con una solución saturada de bicarbonato (3,0 ml), después de haber añadido 3 ml de cloruro de metileno. La fase orgánica se lava con una solución saturada de cloruro de sodio (3,0 ml), se seca en Na₂SO₄, se filtra y se evapora para obtener 150 mg de un aceite ligeramente amarillo.

30

RMN ¹H (CDCl₃): δ (ppm)= 0,90 (3H, t, J= 7,34 Hz, CH₃.CH₂); 2,17-2,24 (1H, m, CH₃); 2,36, 2,46 (1H, m, CH-CH₃); 3,01 (3H, br s, NCH₃); 3,87-3,89 (9H, d, J= 5,84 Hz, 3 OCH₃); 4,93-4,97 (2H, br d, J= 10,55 Hz, CH₂-O); 5,69 (2H, br s, CH₂-Cl); 7,17 (2H, s, H_{arom}), 7,25-7,36 (5H, m, H_{arom}).

Etapa 2

35 Bajo atmósfera de nitrógeno, se solubiliza el ácido 3,4,5-trimetoxi-benzoico (R)-2-(clorometoxi-carbonil-metil-amino)-2-fenil-butil éster (150,0 mg, 0,0003219 mol), en DMF (2,0 ml). La solución se enfría a 0°C y se añade, gota a gota, el acetato de sodio (195 mg, 0,000965 mol) solubilizado en el DMF (2,0 ml). La mezcla se calienta a 70°C durante 15 horas. Después de enfriar, se añaden el acetato de etilo (13,0 ml) y una solución saturada de bicarbonato (13,0 ml).

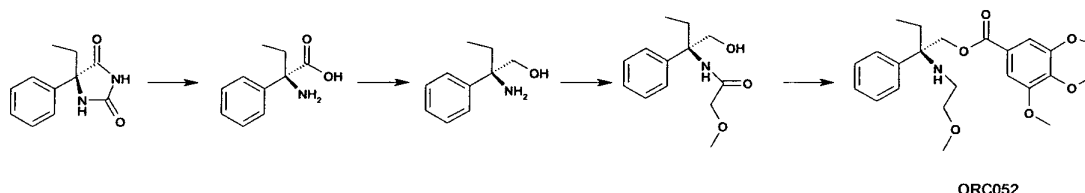
40 La mezcla se agita 15 minutos a temperatura ambiente. La fase orgánica se lava con una solución saturada de cloruro de sodio (10 ml), se seca en Na₂SO₄, se filtra y se evapora para obtener un aceite amarillo. El producto obtenido se purifica en columna: SiO₂, ciclohexano / AcOEt (8/2) para obtener, después de la evaporación, 116 mg de 3,4,5-trimetoxibenzoato de (R)-2-(acetoximetoxicarbonil-metil-amino)-2-fenil-n-butilo en forma de un aceite amarillo.

CCM: SiO₂, ciclohexano / AcOEt (1/1) Rf: 0,64

RMN ^1H (CDCl_3): δ (ppm)= 0,87 (3H, t, J= 7,34 Hz, $\text{CH}_3\text{-CH}_2$); 1,99 (3H, br s, $\text{CH}_3\text{-CO}$); 2,14-2,23 (1H, m, CH-CH_3), 2,40-2,47 (1H, m, CH-CH_3); 3,01 (3H, br s NCH_3), 3,87-3,89 (9H, d, J= 5,65 Hz, 3 OCH_3); 4,87-4,92 (2H, br d, J= 10,73 Hz, $\text{CH}_2\text{-O}$); 5,65 (2H, br s, $\text{CH}_2\text{-C1}$), 7,17 (2H, s, H_{arom}), 7,25-7,36 (5H, m, H_{arom}).

MS (ES+): $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$, m/z: 507.

5 Ejemplo 14 ORC 052



Etapa 1:

10 En una autoclave, se solubiliza hidróxido de sodio (17,120 g, 0,42803 mol) en agua (74 ml, 4,1 mol), y se añade, por porciones, (5R)-5-etil-5-fenilimidazolidina-2,4-diona (20,0g, 0,0979 mol). La mezcla reactiva se calienta a 130°C bajo agitación durante 48 horas. La mezcla se enfría y se forma un precipitado blanco.

El pH se lleva a 7 y el precipitado se lava con acetato de etilo. La mezcla se diluye en 300 ml de agua refrigerada, a 0°C. El pH se lleva a 1 con HCl 12 M (50,0 ml). El precipitado se solubiliza en su totalidad. Manteniendo la mezcla a 0°C, el pH se lleva a 7 con 20 ml de una solución de NaOH para obtener un precipitado blanco. La mezcla se filtra, el precipitado se lava con agua (150 ml) y se seca al vacío a 40°C para obtener 22,8 g de un sólido blanco.

15 RMN ^1H (MeOD): δ (ppm)= 1,06 (3H, t, J= 7,34 Hz, $\text{CH}_3\text{-CH}_2$); 2,30-2,38 (2H, m, $\text{CH}_2\text{-CH}_3$); 7,33-7,46 (3H, m, H_{arom}), 7,55-7,59 (2H, m, H_{arom}).

Etapa 2

Bajo atmósfera de nitrógeno, se solubiliza el (2R)-2-amino-fenilbutanoic-acid (21,60 g, 0,1205 mol) en el THF (200 ml). Se añade, gota a gota, borano-THF 1 M en solución en el THF (94 ml, 0,96 mol).

20 La mezcla se calienta a 70°C bajo agitación, durante 48 horas. Se añade, gota a gota, borano-THF 1 M en solución en el THF (47 ml, 4 eq). La mezcla se calienta a 70°C durante 2 horas. Se repite la operación.

Finalmente, se enfría la mezcla a 0°C y se añade una solución saturada de bicarbonato de sodio (100,0 ml). Después de añadir cloruro de metileno, se lava la fase orgánica con una solución saturada de cloruro de sodio, se seca en Na_2SO_4 , se filtra y se evapora para obtener 13,06 g de un sólido ligeramente amarillo.

25 RMN ^1H (MeOD): δ (ppm)= 0,59 (3H, t, J= 7,34 Hz, $\text{CH}_3\text{-CH}_2$); 1,57-1,69 (1H, m, CH-CH_3), 1,71-1,84 (1H, m, CH-CH_3); 3,52-3,61 (2H, dd, $J_1= 10,92$ Hz, $J_2=4,14$ Hz, $\text{CH}_2\text{-OH}$); 7,09-7,33 (5H, m, H_{arom}).

Etapa 3

30 En atmósfera de nitrógeno, se solubiliza (R)-2-amino-2-fenil-butano-1-ol (13,060 g, 0,079040 mol) en cloruro de metileno (300 ml). Se añaden directamente a la mezcla ácido metoxiacético (7,99 ml, 0,0869 mol), 1-hidroxibenzotriazole (11,8 g, 0,0870 mol) y N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida, (HCl) (16,70 g, 0,08537 mol), con un mínimo de cloruro de metileno. La solución se agita durante 17 horas a temperatura ambiente. La mezcla se lava con HCl 0,1 M (300 ml). La fase acuosa se extrae con cloruro de metileno (3 veces 200,0 ml).

35 Las fases orgánicas se agrupan, se lavan con una solución de cloruro de sodio saturado (600,0 ml), se secan en Na_2SO_4 , se filtran y se evaporan para obtener 14 g de un aceite amarillo. El producto se purifica: SiO_2 , CH_2Cl_2 / MeOH (99/1, 98/2, 100% MeOH) para obtener 5,17 de un aceite ligeramente amarillo.

RMN ^1H (CDCl_3): δ (ppm)= 0,83 (3H, t, J= 7,34 Hz, $\text{CH}_3\text{-CH}_2$); 1,96-2,16 (2H, m, $\text{CH}_2\text{-CH}_3$); 3,49 (3H, s, OCH_3); 3,82-4,10 (4H, m, 2 CH_2); 5,03 (1H, t, J= 6,78 Hz, OH); 7,09 (1H, br s, NH); 7,26-7,42 (5H, m, H_{arom}).

Etapa 4

40 Bajo atmósfera de nitrógeno, se solubiliza N-(1-hidroximetil-1-fenil-propil)-2-metoxi-acetamida (5,170 g, 0,02179 mol) en el THF (50,0 ml). Se enfría la solución a 10°C y se añade, gota a gota, borano-dimetil sulfida complex (6,2 ml, 0,065 mol). La mezcla se agita durante 24 horas a temperatura ambiente. La mezcla se enfría a 10°C, y se añade, gota a gota, borano-dimetil sulfida complex (6,2 ml, 3 eq). La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla se enfría a 0°C y se añade metanol (27,0 ml) gota a gota. Se añaden 40 ml de una solución de carbonato de potasio al

10% y 80 ml de acetato de etilo. La fase acuosa se extrae con acetato de etilo. La fase orgánica se lava con una solución saturada de cloruro de sodio, se seca en Na₂SO₄, se filtra y se evapora para obtener 4,92 g de un aceite amarillo.

5 RMN ¹H (CDCl₃): δ (ppm)= 0,66 (3H, t, J= 7,34 Hz, CH₃CH₂); 1,53-1,69 (1H, m), 1,73-1,89 (1H, m); 2,40-2,60 (2H, m, CH₂); 3,36 (3H, s, OCH₃), 3,43-3,48 (2H, m, CH₂); 3,72-3,88 (2H, dd, J₁= 10,90 Hz, J₂=15,07 Hz); 7,21-7,40 (5H, m, H_{arom}).

Etapa 5

10 Se introduce (R)-2-(2-metoxi-etilamino)-2-fenil-butan-1-ol (4,840 g, 0,02167 mol) en un balón provisto de un codo de destilación, y se solubiliza en una mezcla de tolueno (150 ml) / metanol (7,60 ml). Se añade el éster metílico del ácido 3,4,5-trimetoxi-benzoico (5,50 g, 0,0238 mol), y se calienta la solución a 130°C. Se añade por porciones metilato de sodio (0,58 g, 0,011 mol) y se agita la mezcla a 130°C durante 3 horas.

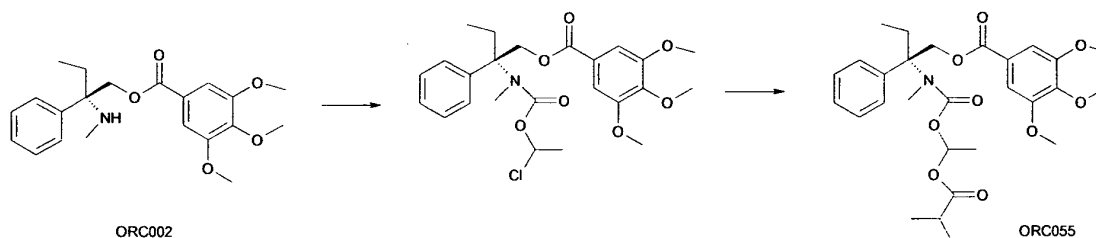
15 Nuevamente, se añade por porciones metilato de sodio (0,47 g, 0,0087 mol) y se agita la mezcla a 130°C durante 15 horas. Después de enfriar, la mezcla se evapora. Se añaden 70 ml de una solución acuosa 3M de hidróxido de sodio y se agita la mezcla durante 15 minutos antes de extraerse con acetato de etilo. La fase orgánica se lava con una solución saturada de cloruro de sodio, se seca en Na₂SO₄, se filtra y se evapora para obtener 8,87 g de un aceite naranja. El producto se purifica en columna: SiO₂, ciclohexano / AcOEt (9/1, 8/2) y 100% AcOEt para obtener 4,37 g de 3,4,5-trimetoxibenzoato de (R)-2-(2-metoxietil amino)-2-fenil-n-butilo en forma de un aceite ligeramente amarillo.

CCM: SiO₂, CH₂Cl₂ / MeOH (95/5) Rf: 0,34

20 RMN ¹H (CDCl₃): δ (ppm)= 0,80 (3H, t, J= 7,34 Hz, CH₃CH₂); 1,79-1,95 (2H, m), 2,50-2,57 (1H, m), 2,64-2,72 (1H, m), 3,31 (3H, s, OCH₃); 3,46-3,51 (2H, m CH₂); 3,86-3,89 (9H, d, J= 8,28 Hz, 3 OCH₃); 4,51-4,67 (2H, dd, J₁=11,11Hz, J₂=24,30 Hz), 7,21-7,53 (7H, m, H_{arom}).

MS (ES⁺): [(M+H)⁺, m/z: 417.

Ejemplo 15 ORC055



25 Etapa 1:

Bajo nitrógeno, se disuelven 500g (1,34 mmol, 1,0 eq.) de 3,4,5-trimetoxibenzoato de (S) 2-metilamino-2-fenil-n-butilo en 1 ml de diclorometano. La mezcla se enfría a 2°C. A esta temperatura, se añaden, gota a gota, 440 μl (4,0 mmol; 3,0 eq.) de α-cloroetil cloroformato. La mezcla se agita durante 5 horas a temperatura ambiente. La reacción se controla mediante CCM. El diclorometano se evapora con nitrógeno. El residuo obtenido en forma de aceite incoloro se utiliza en la siguiente etapa sin purificación adicional.

30

¹H-RMN (CDCl₃, 300MHz): δ (ppm)= 0,94 (m, 3H, CH₃); 1,59 (m, 3H, CH₃); 2,22 (m, 1H, CH₂ diastereotopo); 2,45 (m, 1H, CH₂ diastereotopo); 3,08 (br, 3H, NCH₃); 3,90 (s, 3H, OCH₃); 3,91 (s, 3H, OCH₃); 3,92 (s, 3H, OCH₃); 5,00 (br, 2H, OCH₂); 6,48 (br, 1H, C1CH); 7,19-7,39 (m, 7H, ArH).

R_f (SiO₂, ciclohexano/acetato de etilo, 6/4): 0,8.

35 Etapa 2

El 3,4,5-trimetoxibenzoato de (S) 2-[(1-cloro-etoxicarbonil)-metil-amino]-2-fenil-n-butil obtenido en la etapa anterior se disuelve en 2 ml de N,N-dimetilformamida. Se añaden 807 mg (3,67 mmol, 2,7 eq.) de isobutirato de cesio. La mezcla se agita a 55°C durante una noche. La reacción se controla por CCM.

40 Se añaden 10 ml de agua a la mezcla. El producto se extrae con acetato de etilo (3 veces 10 ml) y la fase orgánica se lava sucesivamente con agua y una solución de cloruro de sodio saturado (15 ml). Las fases orgánicas se secan en Na₂SO₄, se filtran y se concentran a seco para obtener un aceite marrón. El aceite se purifica mediante cromatografía flash en gel de silicio (eluyente: ciclohexano/acetato de etilo 85/15) para obtener 105 mg del producto deseado 3,4,5-

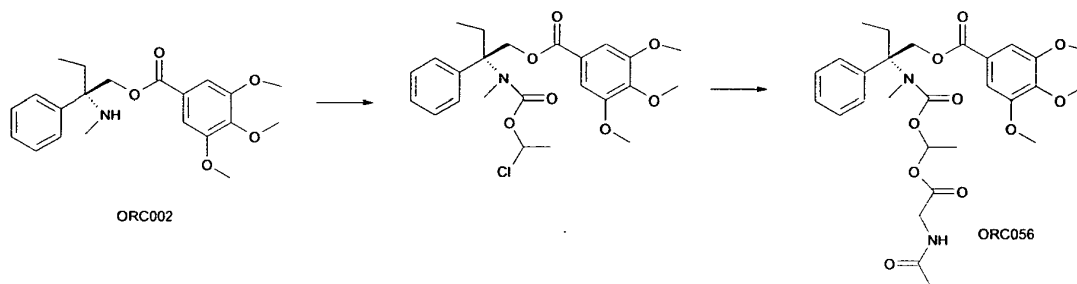
trimetoxi-benzoato de (S) 2-[(1-isobutiriloxi-etoxicarbonil)-metil-amino]-2-fenil-n-butil en forma de un aceite incoloro (rendimiento = 15%).

¹H-RMN (CDCl₃, 300MHz): δ (ppm)= 0,91 (m, 3H, CH₃ etil); 1,10 (m, 6H, 2 x CH₃ isopropil); 2,2 (br, 2H, CH₂ etil); 2,4 (br, 3H, CH₃CH); 3,05 (br, 4H, CH₃N + CH isopropilo); 3,89 (s, 6H, CH₃O); 3,89 (s, 6H, CH₃O); 3,91 (s, 3H, CH₃O); 4,89-4,98 (br, 2H, OCH₂; 6,71 (br, 1H, OCHO); 7,17-7,39 (m, 7H, ArH).

R_f (SiO₂, ciclohexano/acetato de etilo, 6/4): 0,9

MS (ES+): [(M+NH₄)⁺, m/z: 549,2.

Ejemplo 16 ORC056



Etapa 1:

10 Bajo nitrógeno, se disuelven 2 g (5,4 mmol, 1,0 eq.) de 3,4,5-trimetoxibenzoato de (S) 2-metilamino-2-fenil-n-butilo en 4 ml de diclorometano. La mezcla se enfría a 2°C. A esta temperatura, se añaden, gota a gota, 884 µl (8,0 mmol; 1,5 eq.) de α-cloroetil cloroformato. La mezcla se agita durante 5 horas a temperatura ambiente. La reacción se controla mediante CCM. El diclorometano se evapora con nitrógeno. El residuo obtenido en forma de aceite incoloro se utiliza en la siguiente etapa sin purificación adicional.

15 ¹H-RMN (CDCl₃, 300MHz): δ (ppm)= 0,94 (m, 3H, CH₃); 1,59 (m, 3H, CH₃); 2,22 (m, 1H, CH₂ diastereotopo); 2,45 (m, 1H, CH₂ diastereotopo); 3,08 (br, 3H, NCH₃); 3,90 (s, 3H, OCH₃); 3,91 (s, 3H, OCH₃); 3,92 (s, 3H, OCH₃); 5,00 (br, 2H, OCH₂); 6,48 (br, 1H, ClCH); 7,19-7,39 (m, 7H, ArH)

R_f (SiO₂, ciclohexano/acetato de etilo, 6/4): 0,8.

Etapa 2

20 El 3,4,5-trimetoxibenzoato de (S) 2-[(1-cloro-etoxicarbonil)-metil-amino]-2-fenil-n-butil obtenido en la etapa anterior se disuelve en 3 ml de N,N-dimetilformamida. Se añaden 2,0 g (8,03 mmol, 1,5 eq.) de (acetilamino)acetato de cesio. La mezcla se agita a 55°C durante una noche. La reacción se controla por CCM.

Se añaden 20 ml de agua a la mezcla. El producto se extrae con acetato de etilo (3 veces 50 ml) y la fase orgánica se lava sucesivamente con agua y una solución de cloruro de sodio saturado (10 ml). Las fases orgánicas se secan en Na₂SO₄, se filtran y se concentran a seco para obtener un aceite marrón. El aceite se purifica mediante cromatografía flash en gel de silicio (eluyente: ciclohexano/acetato de etilo 3/7) para obtener 200 mg del producto deseado 3,4,5-trimetoxi-benzoato de (S) 2-[[1-(2-acetilamino-acetoxi)-etoxicarbonil]-metil-amino]-2-fenil-n-butil en forma de un sólido castaño (rendimiento = 7%).

30 ¹H-RMN (CDCl₃, 300MHz): δ (ppm)= 0,81 (m, 3H, CH₃ etil); 1,94 (s, 3H, CH₃CO); 2,15 (m, 2H, CH₂ etil); 2,35 (m, 3H, CH₃CH); 3,0 (br, 3H, CH₃N); 3,90 (m, 9H, OCH₃); 4,80 (m, 2H, OCH₂); 5,95 (br, 2H, CH₂N); 6,65 (br, 1H, OCHO); 7,10-7,30 (m, 7H, ArH).

R_f (SiO₂, ciclohexano/acetato de etilo, 3/7): 0,2

[M+NH₄)⁺, m/z: 578,2.

35 Los productos de fórmula general (I) pueden administrarse por vía oral, parenteral, perlingual, rectal, en aerosol o como tópico.

La presente invención también se refiere a las composiciones farmacéuticas que contienen al menos un éster derivado de 2-amino-2-fenil-alcánol de fórmula general (I) y/o sus sales, cuando existan, en estado puro o en forma de asociación con uno o varios diluyentes o adyuvantes compatibles y farmacéuticamente aceptables.

40 Estas composiciones pueden presentarse en forma de composiciones sólidas, fundamentalmente comprimidos, comprimidos recubiertos, píldoras, cápsulas, polvos para solución o suspensión, granulados, o en forma de composiciones líquidas como soluciones o suspensiones inyectables, soluciones o suspensiones bebibles, jarabes,

emulsiones, elixires que contienen diluyentes inertes tales como agua o aceite de parafina, o en forma de supositorios, cremas, pomadas y lociones, o en forma de composiciones en aerosol. Estas formas farmacéuticas se preparan según los métodos usuales.

5 En las composiciones sólidas para administración oral, el producto activo según la invención se mezcla con uno o varios diluyentes o adyuvantes inertes tales como, por ejemplo, sacarosa, lactosa, almidón o sus derivados, celulosa microcristalina, silicio coloidal, povidona, talco, goma arábiga.

Estas composiciones pueden contener sustancias que no sean diluyentes, por ejemplo, un lubricante tal como el estearato de magnesio o un revestimiento destinado a la liberación controlada.

10 Las composiciones líquidas para administración oral pueden contener vehículos acuosos o no, tales como diluyentes, y también pueden contener otras sustancias como por ejemplo productos humidificadores, edulcorantes o aromatizantes. Las composiciones no acuosas pueden contener cuerpos grasos de origen animal o vegetal, derivados parafínicos, glicoles, lecitina de soja.

15 Las composiciones que se administran por vía parenteral son, particularmente, composiciones que se administran por vía intramuscular o intravenosa. Las composiciones para administración parenteral pueden ser soluciones estériles o emulsiones. Como solvente o vehículo, se puede utilizar propilenglicol, polietilenglicol, aceites vegetales, particularmente aceite de oliva, ésteres orgánicos inyectables, por ejemplo, oleato de etilo.

Estas composiciones también pueden contener adyuvantes, en particular agentes humidificadores, isotonzantes, emulsionantes, dispersantes, estabilizantes, y/o conservantes.

20 La esterilización puede hacerse de varias maneras, por ejemplo, con un filtro bacteriológico, por irradiación o calefacción. Las composiciones también pueden prepararse en forma de composiciones sólidas estériles que se disuelven al momento de usarse en agua estéril o cualquier otro medio estéril inyectable.

Las composiciones que se administran vía rectal son supositorios o cápsulas rectales, que contienen, además del principio activo, excipientes tales como manteca de cacao, glicéridos semi-sintéticos o polietilenglicoles.

25 Las composiciones para administración tópica pueden ser, por ejemplo, parches que contienen, además del principio activo, excipientes compatibles tales como aceite de silicona, parafina.

30 Las composiciones también pueden ser aerosoles. Para utilizarlas como aerosoles líquidos, las composiciones pueden ser soluciones estériles estables o composiciones sólidas disueltas al momento de usarse en agua estéril apirógena, en suero o cualquier otro vehículo farmacéuticamente aceptable. Para usarse como aerosoles secos destinados a inhalarse directamente, el principio activo se dispersa finamente y se asocia a un diluyente o vehículo sólido hidrosoluble de una granulometría de 30 a 80 µm, por ejemplo, dextrano, manitol o lactosa.

En humanos, el médico determinará la posología que estime más adecuada en función del tratamiento, la edad, el peso y otros factores propios del paciente. La dosis usual, que varía según el paciente y el tipo de enfermedad, puede ser, por ejemplo, de 50 mg a 2 g por día para un adulto, por vía oral.

El siguiente ejemplo ilustra una composición según la invención.

35 Ejemplo

Se prepara una formulación que se administrará por vía oral, con la siguiente composición: 3,4,5-trimetoxibenzoato de (S) 2-(clorometoxicarbonil metil amino)-2-fenil-n-butilo.....100 mg

lactosa monohidrato,

almidón de maíz modificado,

40 hidroxipropil metilcelulosa,

carboximetilalmidón de sodio,

ácido tártrico,

silicio coloidal,

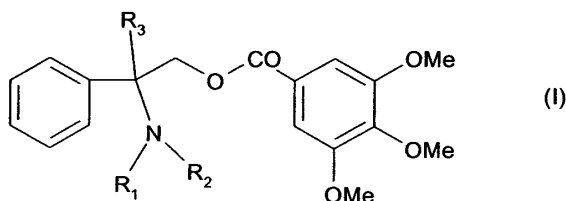
estearato de magnesio,

45 macrogel 4000,

dióxido de titanio

REIVINDICACIONES

1. Un éster derivado de 2-amino-2-fenil-alcanol de fórmula general:

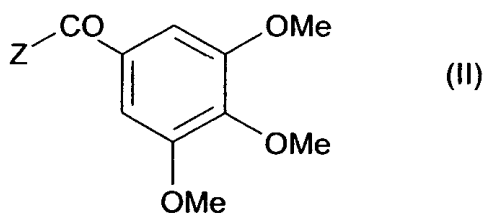


en la que:

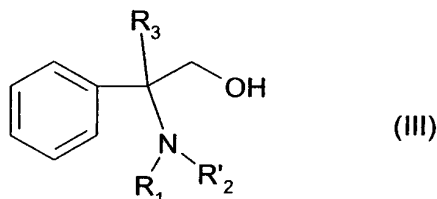
- 5** R_1 es un átomo de hidrógeno, un radical alquilo que contiene de 1 a 4 átomos de carbono en cadena recta o ramificada, un radical alquilo que contiene de C2 a C4 en cadena recta o ramificada sustituido por hidroxilo, alcoxi, alquiltio, aciloxi, amino, alquilamino, dialquilamino, alquil-carbamoyl-oxi, alcoxicarbonilamino, ureido o alquileureido,
- R_2 es un radical $-CO-R$ en el que R es un radical alquilo, un radical arilo, heterociclilo, bencilo o heterociclimetilo,
- 10** un radical $-CO-Y-R_4$ para el que Y es un heteroátomo elegido entre $-O-$, $-S-$, $-NH-$, $-Nalk-$ para el que alk es un radical alquilo recto o ramificado que contiene de C1 a C4, y R_4 se elige entre los radicales alquilo, arilo, aralquilo o heterocicliilalquilo, que pueden sustituirse por uno o varios átomos de halógeno o radicales hidroxilo, alquilo con C1 a C4 en cadena recta o ramificada, alcoxi, alquiltio, acilamino alquiltio, alcoxicarbonilo o acilamino cuyos restos alquilo contienen de C1 a C4 en cadena recta o ramificada, u oxo, o que pueden sustituirse por un radical R_5COO- en el que R_5 representa un radical alquilo, eventualmente sustituido por benciloxicarbonilamino, acilamino o por el resto de un aminoácido, o representa un heterociclo, o bien
- 15** R_2 es un radical alquilo que contiene de C2 a C4, sustituido por hidroxilo, alcoxi, alquiltio, aciloxi, amino, alquilamino, dialquilamino cuyas partes alcohilo pueden formar con el átomo de nitrógeno al que están ligados, un heterociclo de 5 ó 6 eslabones que contienen, eventualmente, otro heteroátomo elegido entre el oxígeno o el nitrógeno, o sustituido por alquil-carbamoyl-oxi, alcoxicarbonilamino, ureido o alquileureido, quedando entendido que dicho radical alquilo sustituido está en cadena recta o ramificada y contiene al menos 2 átomos de carbono entre el átomo de nitrógeno con R_2 y el sustituyente;
- 20** R_3 es un radical alquilo que contiene de 1 a 4 átomos de carbono en cadena recta o ramificada,
- en sus formas R o S o sus mezclas, así como sus sales farmacéuticamente aceptables, cuando existen.
- 25** 2. Un éster derivado de 2-amino-2-fenil-alcanol según la reivindicación 1, caracterizado porque responde a la fórmula general (I) para la cual R_1 y R_3 son tal como se definen en la reivindicación 1, y R_2 en $-NR_1R_2$ es un radical $-CO-O-R_4$ para el que R_4 tiene una estructura:



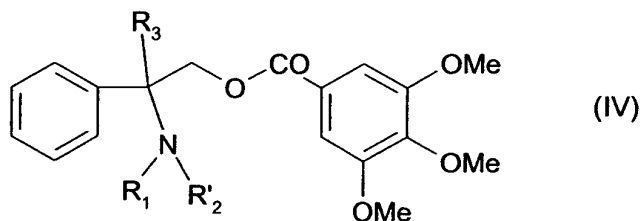
- 30** en la que alk es un radical alcohilo que contiene de 1 a 6 átomos de carbono en cadena recta o ramificada y R_5 es tal como se define en la reivindicación 1, cualquier éster estando señalado (Ia), o bien caracterizado porque responde a la fórmula general (I) para la que R_3 es tal como se define en la reivindicación 1, y en $-NR_1R_2$, R_1 es un átomo de hidrógeno y R_2 es un radical $-CO-R$ tal como se define en la reivindicación 1, cualquier éster estando señalado (Ia').
- 35** 3. Un éster derivado de 2-amino-2-fenil-alcanol según la reivindicación 2, señalado (Ia), caracterizado porque responde a la fórmula general (I) para la que R_1 es un átomo de hidrógeno, un radical alquilo que contiene de 1 a 4 átomos de carbono, de preferencia metilo, o un radical 2-metoxietilo y R_2 y R_3 son tal como se definen en la reivindicación 2 para el éster (Ia).
4. Un éster derivado de 2-amino-2-fenil-alcanol según la reivindicación 1, caracterizado porque responde a la fórmula general (I) para la que R_1 y R_3 son tal como se definen en la reivindicación 1 y R_2 en $-NR_1R_2$ es un radical alquilo sustituido tal como se define R_2 en la reivindicación 1 cualquier éster estando señalado (Ib).
- 40** 5. Un procedimiento de preparación de un derivado según la reivindicación 1, caracterizado porque se hace actuar un derivado de fórmula general:



en la que Z es un átomo de halógeno, un radical hidroxilo o el resto de un éster reactivo, en el derivado de 2-amino-2-fenil-alcánol, de fórmula general:



- 5 en la que R₁ y R₃ son tal como se definen arriba y R'₂ es un átomo de hidrógeno o es tal como se define R₂ en la reivindicación 1 y, llegado el caso, si uno de los R'₂ o R₁ es el átomo de hidrógeno, realiza la sustitución de la amina del éster derivado de 2-amino-2-fenil-alcánol obtenido, de fórmula general:



en la que R₁, R'₂ y R₃ son tal como se definen arriba,

- 10 • si R'₂ es H, y se desea obtener derivados para los que R₂ es -CO-R, mediante acción de un derivado reactivo del ácido de fórmula general



en la que R es tal como se define en la reivindicación 1,

- o si R'₂ es H, y se desea obtener derivados para los que R₂ es -CO-Y-R₄, Y siendo O, S, NH o Nalk

- 15 - o bien, mediante acción del fosgeno, seguida de la reacción con el alcohol, el tiol o la amina de fórmula general:



en la que R₄ es un radical alquilo eventualmente sustituido y, llegado el caso, cuyas funciones alterables en la reacción están previamente protegidas, o un radical arilo, aralquilo o heterociclilalquilo, e Y es el átomo de oxígeno o de azufre, o un radical NH o Nalk

20

- o bien, mediante acción del halogenuro de fórmula general:



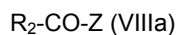
en la que R₄ es tal como se define en la reivindicación 1, de preferencia arilo o alquilo ramificado, Y es el átomo de oxígeno o azufre y Hal es un átomo de halógeno, de preferencia, cloro,

25

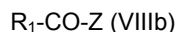
- o bien, si se desea obtener un radical R₄ con la sustitución -C(alk)-O-CO-R₅ para la cual alk es tal como en la reivindicación 2 y R₅ es tal como se define en la reivindicación 1, mediante acción del cloroalquilclorofornato, seguida de la reacción del producto obtenido con una sal alcalina del ácido correspondiente R₅COOH, o también la sala de plata o una sal de amonio cuaternario de este ácido.

- o si R'2 es H, y se desea obtener derivados para los que R2 es alquilo sustituido, o bien se obtuvo un derivado de fórmula general (IV) para el que R1 es un átomo de hidrógeno y R'2 es tal como se define R2 en la reivindicación 1, y se desea obtener un producto de fórmula general (I) para el que R1 es alquilo eventualmente sustituido, mediante acilación con un halogenuro de ácido o un éster reactivo de estructura:

5



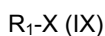
o



en la que R1 o R2 son tal como se definen arriba y Z es un átomo de halógeno o el resto de un éster reactivo, seguida de la reducción de la amida formada en una amina.

10

- o también si se desea obtener un derivado de fórmula general (IV) para el que R1 es un átomo de hidrógeno y R'2 es tal como se define R2 en la reivindicación 1, y se desea obtener un producto de fórmula general (I) para el que R1 es alquilo, mediante acción de un derivado halogenado de fórmula



15

en la que R1 es un radical alquilo y X es un átomo de halógeno o un radical sulfónico, en presencia de una base,

que transforma eventualmente el producto obtenido en una sal farmacéuticamente aceptable, cuando exista.

6. Composición farmacéutica que contiene al menos un producto según la reivindicación 1, en estado puro o en forma de asociación con uno o varios diluyentes o adyuvantes compatibles y farmacéuticamente aceptables.