

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 370 830**

51 Int. Cl.:
C07C 231/12 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **05755277 .0**
96 Fecha de presentación: **23.06.2005**
97 Número de publicación de la solicitud: **1770084**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **04.04.2007**

54 Título: **PROCEDIMIENTO PARA LA PRODUCCIÓN DE CLORHIDRATO DE (Z)-1-FENIL-1-DIETILAMINOCARBONIL-2-AMINOMETIL CICLOPROPANO.**

30 Prioridad:
24.06.2004 JP 2004186982

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
23.12.2011

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
23.12.2011

73 Titular/es:
**SUMITOMO CHEMICAL COMPANY LIMITED
27-1, SHINKAWA 2-CHOME
CHUO-KU, TOKYO 104-8260, JP**

72 Inventor/es:
**NIIMOTO, Yoshihide;
KUMAZAWA, Hiroharu;
TOKUDA, Osamu y
IBUKURO, Fumiaki**

74 Agente: **Curell Aguilá, Marcelino**

ES 2 370 830 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

Procedimiento para la producción de clorhidrato de (Z)-1-fenil-1-dietilaminocarbonil-2-aminometil ciclopropano.

5 **Campo de la invención**

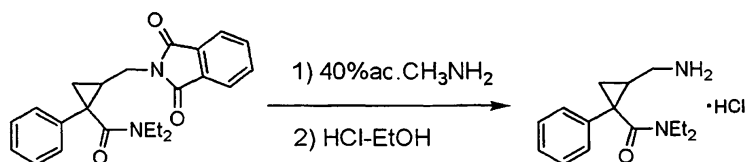
La presente invención se refiere a un procedimiento para producir clorhidrato de (Z)-1-fenil-1-dietilaminocarbonil-2-aminometilciclopropano útil como antidepresivo.

10 **Antecedentes de la invención**

El clorhidrato de (Z)-1-fenil-1-dietilaminocarbonil-2-aminometilciclopropano, es conocido como un antidepresivo que posee una actividad inhibitora de la absorción e incorporación de serotonina-noradrenalina.

15 Como uno de los procedimientos más efectivos para producir el clorhidrato de (Z)-1-fenil-1-dietilaminocarbonil-2-aminometilciclopropano, se da a conocer un procedimiento que se representa por el esquema siguiente, en el que (Z)-1-fenil-1-dietilaminocarbonil-2-ftalimidometilciclopropano se trata con una solución acuosa al 40% de metilamina, para desproteger el grupo ftalimido y convertirlo entonces en su clorhidrato, mediante una solución etanólica de cloruro de hidrógeno (haciendo referencia al documento EP 0 200 638 A).

20



25 El procedimiento mencionado anteriormente presenta el problema de que, cuando el (Z)-1-fenil-1-dietilaminocarbonil-2-ftalimidometilciclopropano se trata con una solución acuosa al 40% de metilamina, el producto N,N'-dimetilftalamida de desecho producido precipita en una mezcla reactiva dando lugar a un estado disperso; alterando de esta manera el proceso de extracción fluido.

30 Además, el procedimiento aplica una solución etanólica de cloruro de hidrógeno en la etapa para obtener la sal de clorhidrato, pero, ya que el etanol presenta una solubilidad demasiado alta para el clorhidrato de (Z)-1-fenil-1-dietilaminocarbonil-2-aminometilciclopropano, la solubilidad debe controlarse añadiendo éteres tales como éter dietílico o éter diisopropílico. Sin embargo, la adición de éteres que poseen un alto poder de ignición causa problemas de seguridad en las aplicaciones industriales.

35 **Sumario de la invención**

El objetivo de la presente invención consiste en resolver los problemas mencionados anteriormente y proporcionar un procedimiento sencillo y seguro para la producción de clorhidrato de (Z)-1-fenil-1-dietilaminocarbonil-2-aminometilciclopropano que presente un alto rendimiento y calidad.

40 Después de estudiar de forma diligente la resolución de los problemas mencionados, se ha alcanzado la presente invención.

Principalmente, la invención muestra los aspectos siguientes:

45 <1> Un procedimiento para producir (Z)-1-fenil-1-dietilaminocarbonil-2-aminometilciclopropano o su clorhidrato, que comprende una etapa de la reacción de (Z)-1-fenil-1-dietilaminocarbonil-2-ftalimidometilciclopropano, poniendo en contacto dicho compuesto con una solución acuosa de metilamina que posee una concentración de entre 1 a 25% en peso, para obtener (Z)-1-fenil-1-dietilaminocarbonil-2-aminometilciclopropano.

50 <2> El procedimiento según <1>, en el que la concentración de la solución acuosa de metilamina es del 10% al 25% en peso.

<3> El procedimiento según <1> o <2>, en el que la cantidad de metilamina es de 4 a 20 equivalentes gramo por un equivalente gramo de (Z)-1-fenil-1-dietilaminocarbonil-2-ftalimidometilciclopropano.

55 <4> El procedimiento según cualquiera de <1> a <3>, en el que el contacto se lleva a cabo en copresencia de un disolvente orgánico.

<5> El procedimiento según <4>, en el que el disolvente orgánico es el que comprende tolueno.

60 <6> El procedimiento según <4>, en el que el disolvente orgánico es el constituido esencialmente por tolueno.

5 <7> El procedimiento según cualquiera de <1> a <6>, que incluye además una etapa de contacto del (Z)-1-fenil-1-dietilaminocarbonil-2-aminometilciclopropano con cloruro de hidrógeno en un disolvente orgánico que comprende acetato de etilo y alcohol isopropílico.

<8> El procedimiento según <7>, en el que el disolvente orgánico es el constituido esencialmente por acetato de etilo y alcohol isopropílico.

10 <9> El procedimiento según <7>, en el que la proporción ponderal del acetato de etilo al alcohol isopropílico es de 3-20 a 1.

<10>El procedimiento según <8>, en el que la proporción ponderal del acetato de etilo al alcohol isopropílico es de 3-20 a 1.

15 **Descripción de las formas de realización preferidas**

La presente invención se explica con mayor detalle a continuación.

20 La presente invención consiste en un procedimiento para producir (Z)-1-fenil-1-dietilaminocarbonil-2-aminometilciclopropano o su clorhidrato, en el que el procedimiento incluye una etapa de puesta en contacto del (Z)-1-fenil-1-dietilaminocarbonil-2-ftalimidometilciclopropano con una solución acuosa de metilamina al 25% en peso o inferior, y también un procedimiento para producir clorhidrato de (Z)-1-fenil-1-dietilaminocarbonil-2-aminometilciclopropano, en el que el procedimiento, siguiendo a la etapa mencionada anteriormente, incluye además una etapa de puesta en contacto del (Z)-1-fenil-1-dietilaminocarbonil-2-aminometilciclopropano obtenido con
25 cloruro de hidrógeno en un disolvente.

El (Z)-1-fenil-1-dietilaminocarbonil-2-ftalimidometilciclopropano, que es un material en bruto en la presente invención, es el compuesto conocido y puede producirse, por ejemplo, mediante un procedimiento que se describe en el
30 documento EP 0 200 638 A.

Para el procedimiento de la presente invención resulta esencialmente necesario establecer una concentración de la solución acuosa de metilamina en el intervalo de 1 a 25% en peso, es decir, inferior al 40% en peso que se aplica en la técnica convencional, y preferentemente, en el intervalo de 10 al 25% en peso, más preferentemente de 14 a 25%
35 en peso.

Si la concentración de la solución acuosa de metilamina es superior al 25% en peso, la N,N' dimetilftalamida de desecho producida, podría precipitar en un sistema reactivo proporcionando un estado disperso y que impediría una operación de extracción fluida. Si la concentración es inferior al 1% en peso, la reacción se convierte en impracticable, a causa de que su velocidad se reduce significativamente.
40

La concentración de la solución acuosa de metilamina puede controlarse fácilmente añadiendo agua en un sistema reactivo en desarrollo, que se aplica con una solución acuosa comercializada de metilamina que presente un 40% en peso.

45 La cantidad de metilamina contenida en la solución acuosa de metilamina es necesariamente, por lo menos, de 2 equivalentes gramo o más por 1 equivalente gramo de (Z)-1-fenil-1-dietilaminocarbonil-2-ftalimidometilciclopropano, en vista de la velocidad de reacción y de la eficiencia volumétrica, preferentemente de 4 a 20 equivalentes gramo, y más preferentemente de 6 a 12 equivalentes gramo. Por tanto, la solución acuosa de metilamina que presenta la concentración mencionada anteriormente, puede utilizarse en una cantidad tal que haga que la cantidad de metilamina contenida sustancialmente en el sistema reactivo, se encuentre dentro de los límites de los intervalos
50 mencionados anteriormente.

La reacción de la presente invención puede llevarse a cabo de forma única en la solución acuosa de metilamina, y puede también realizarse en copresencia de un disolvente orgánico. Desde un punto de vista práctico, se lleva a cabo preferentemente en copresencia de un disolvente orgánico, que se utiliza para la operación de extracción después de la reacción. El disolvente orgánico es preferentemente el único que no es miscible con agua y no reacciona con la metilamina. Los ejemplos incluyen disolventes hidrocarburos aromáticos, tales como tolueno y similares, disolventes hidrocarburos aromáticos-halogenados, tales como monoclorobenceno, diclorobenceno, y similares; disolventes hidrocarburos saturados tales como hexano, heptano, y similares. Pueden utilizarse solos o
60 como una mezcla de dos o más de sus tipos.

Cuando la reacción se lleva a cabo en la copresencia de un disolvente orgánico, la proporción del disolvente orgánico respecto a la solución acuosa de metilamina, considerando la productividad, (eficiencia volumétrica), es preferentemente de 0,5 a 5 en términos de una proporción ponderal disolvente orgánico/solución acuosa de metilamina, y preferentemente de 1 a 2.
65

La temperatura de la reacción es habitualmente de 0 a 100°C, y preferentemente, de 10 a 100°C. El tiempo de reacción es habitualmente de 2 a 30 horas.

Ya que la N,N' dimetilftalamida de desecho producida está disuelta en una capa acuosa después de que la reacción ha finalizado, cuando la reacción se lleva a cabo en copresencia de un disolvente orgánico, la N,N' dimetilftalamida puede fácilmente eliminarse abandonando la mezcla reaccionante colocada como ella, y eliminar entonces una capa acuosa mediante una operación de separación de fase. Cuando un disolvente orgánico no se utiliza en la reacción, la mezcla reaccionante puede extraerse preferentemente con el disolvente orgánico y mantenerse colocada, sometiendo entonces la capa acuosa resultante a una separación de fases. Ya que el (Z)-1-fenil-1-dietilaminocarbonil-2-aminometilciclopropano se disuelve en la capa orgánica, (Z)-1-fenil-1-dietilaminocarbonil-2-aminometilciclopropano puede aislarse, si es necesario, lavando con agua, secando y concentrando.

El (Z)-1-fenil-1-dietilaminocarbonil-2-aminometilciclopropano así obtenido puede convertirse a su clorhidrato poniendo en contacto dicho compuesto con cloruro de hidrógeno en un disolvente orgánico que incluye acetato de etilo y alcohol isopropílico. Como disolvente orgánico, se utiliza habitualmente uno formado esencialmente por acetato de etilo y alcohol isopropílico.

La proporción de acetato de etilo a alcohol isopropílico en el disolvente orgánico, en vista de la tasa de recuperación del compuesto deseado y de la calidad de los cristales obtenidos, es preferentemente, en términos de proporción ponderal acetato de etilo/alcohol isopropílico, de 3 a 20, y más preferentemente, de 5 a 10.

Desde el punto de vista de operabilidad de la suspensión que contiene cristales del compuesto que se pretende y de su rendimiento, la cantidad del disolvente, en términos de la cantidad total de acetato de etilo y de alcohol isopropílico es preferentemente de 2 a 10 kg por 1 kg de (Z)-1-fenil-1-dietilaminocarbonil-2-ftalimidometilciclopropano, más preferentemente de 3 a 7 kg.

La forma de cloruro de hidrógeno que va a utilizarse no está limitada, y el cloruro de hidrógeno puede ponerse en contacto con (Z)-1-fenil-1-dietilaminocarbonil-2-ftalimidometilciclopropano, introduciéndolo en estado gaseoso, o añadiéndolo como una solución disuelta en el disolvente utilizado en la reacción. Resulta preferido el cloruro de hidrógeno se utilice como una solución de acetato de etilo, particularmente una solución suya normal 4, debido a la facilidad de disponibilidad comercial, de la facilidad para la cuantificación, y de una operabilidad correcta.

Cuando se utiliza como una solución de acetato de etilo, el acetato de etilo contenido en la solución se contabiliza como parte del acetato de etilo que se utiliza en el disolvente de la reacción.

La cantidad de cloruro de hidrógeno, en vista del rendimiento del compuesto deseado, es preferentemente de 1 a 2 equivalentes gramo por 1 equivalente gramo de (Z)-1-fenil-1-dietilaminocarbonil-2-ftalimidometilciclopropano, y más preferentemente de 1,1 a 1,3 equivalentes gramo. El clorhidrato de (Z)-1-fenil-1-dietilaminocarbonil-2-aminometilciclopropano, puede precipitarse poniéndolo en contacto con cloruro de hidrógeno, y los cristales de clorhidrato de (Z)-1-fenil-1-dietilaminocarbonil-2-aminometilciclopropano, pueden aislarse recuperando los cristales con filtración después de agitación, preferentemente a temperatura ambiente durante 1 a 3 horas, lavando preferentemente a continuación con acetato de etilo, seguido por secado.

La presente invención se explicará con mayor detalle según los ejemplos. La presente invención no estará limitada.

Ejemplo 1 de referencia: Producción de 2-oxo-1-fenil-3-oxabicyclo[3.1.0]hexano

A una solución mezcla de tolueno (26,0 kg) y N, N'-dimetilimidazolidinona (94,9 kg), se le añadió hidruro sódico al 60%, (27,2 kg; 683 mol), añadiéndose a continuación gota a gota fenilacetoniitrilo (40,2 kg, 343 mol) a una temperatura de 10 a 20°C. Después de que la mezcla resultante se agitara durante 2 horas, se añadió gota a gota, a temperatura de 10 a 20°C, agitando a continuación, una mezcla de epiclorohidrina (31,7 kg, 343 mol) y tolueno (26,0 kg). Después de confirmar la desaparición del material en bruto, se añadieron metanol (22,0 kg) y agua (120,6 kg), para ser sometidos a lavado y separación de fases.

Una solución acuosa al 24% de hidróxido potásico (159,1 kg) y sulfato de tetrabutilamonio (1,1 kg) se añadió a la capa orgánica obtenida, calentándose la mezcla y sometiéndola a reflujo. Después de enfriar, la fase orgánica se eliminó mediante una separación de fases. Se añadieron posteriormente tolueno (69,6 kg) y ácido clorhídrico al 35% (78,7 kg) a la fase acuosa, agitándose entonces la mezcla entre 60 y 70°C durante 2 horas. Después de enfriar la mezcla y someterla a una separación de fases, se lavó posteriormente dos veces una capa orgánica con una solución acuosa al 8% de carbonato sódico de hidrógeno, y dos veces con agua. La capa orgánica obtenida se concentró bajo presión reducida para obtener 40,7 kg del compuesto titular, en forma de una sustancia aceitosa de color amarillo pálido. El rendimiento fue del 68,1%.

La sustancia aceitosa obtenida de 2-oxo-1-fenil-3-oxabicyclo[3.1.0]hexano, se enfrió para transformarla a cristales.

Ejemplo 2 de referencia: Producción de (Z)-1-fenil-1-dietilaminocarbonil-2-hidroxi metilciclopropano.

Después de enfriar una solución mezcla de dietilamina (8,1 kg, 111 mol), y tetrahidrofurano (33,2 kg) hasta -75°C, se añadió gota a gota una solución al 17% de n-butilitio-hexano (40,4 kg, 108 mol) a la mezcla anterior, agitándose entonces durante 1 hora. Entonces, una solución de 2-oxo-1-fenil-3-oxabicyclo[3.1.0]hexano (12,4 kg, 71,2 mol) disuelta con tetrahidrofurano (10,4 kg), se añadió gota a gota a la mezcla, agitándose entonces la mezcla resultante a una temperatura de entre -60 a -78°C. Después de la finalización de la reacción, el líquido que había reaccionado se añadió gota a gota a una solución acuosa al 20% de cloruro amónico (43,2 kg). Después de someterlo a separación de fases, se concentró la capa orgánica en aproximadamente 40% en peso, bajo presión reducida. Se añadió tolueno (43,1 kg) al residuo concentrado, lavándose entonces dos veces con agua la mezcla que se había añadido. La capa orgánica obtenida se concentró bajo presión reducida para obtener 11,5 kg de sustancia oleosa de color amarillo pálido como compuesto titular. El rendimiento fue del 66,8%.

La sustancia oleosa obtenida de (Z)-1-fenil-1-dietilaminocarbonil-2-hidroxi metilciclopropano se cristalizó con una mezcla disolvente de acetato de etilo y n-heptano, para obtener cristales de color amarillo pálido.

Ejemplo 3 de referencia: Producción de (Z)-1-fenil-1-dietilaminocarbonil-2-clorometilciclopropano.

Después de disolver (Z)-1-fenil-1-dietilaminocarbonil-2-hidroxi metilciclopropano (19,5 kg, 78,8 moles) con cloroformo (68,9 kg), se añadió gota a gota cloruro de tionilo (10,3 kg, 86,6 mol) a la solución anterior a una temperatura entre 10°C y 20°C, agitándose entonces la mezcla durante 2 horas. Después de finalizar la reacción, se añadió tolueno (50,6 kg), concentrándose entonces la mezcla que se había añadido bajo presión reducida. Después de la adición de tolueno (67,6 kg) al residuo concentrado, la mezcla resultante se lavó una vez con agua, una vez con una solución acuosa al 8% de carbonato sódico de hidrógeno, y, posteriormente, una vez con agua. La capa orgánica obtenida se concentró bajo presión reducida para obtener 20,6 kg del compuesto titular en forma de una sustancia oleosa de color amarillo pálido. El rendimiento fue del 96,7%.

Ejemplo 4 de referencia: Producción de (Z)-1-fenil-1-dietilaminocarbonil-2-ftalimidometilciclopropano.

Después de calentar una mezcla de ftalimida de potasio (16,7 kg, 90,2 mol) y N,N-dimetilformamida (81,4 kg) hasta 50°C, una solución de (Z)-1-fenil-1-dietilaminocarbonil-2-clorometilciclopropano (19,1 kg, 71,9 moles) disuelta con N,N-dimetilformamida (9,0 kg) se añadió gota a gota a la mezcla anterior, y entonces, la mezcla añadida se agitó durante 2 horas. Después de enfriar hasta 20°C, se sembraron cristales de (Z)-1-fenil-1-dietilaminocarbonil-2-ftalimidometilciclopropano en la mezcla resultante agitándose entonces durante 2 horas la mezcla inoculada, añadiéndose a continuación con agua, gota a gota, (57,4 kg), agitándose durante 1 hora, y filtrándose entonces para recuperar los cristales. Éstos se lavaron con agua (50,0 kg), y se secaron entonces para obtener 25,0 kg del compuesto titular en forma de cristales blancos. El rendimiento fue del 92,3%.

Ejemplo 1: Producción de clorhidrato de (Z)-1-fenil-1-dietilaminocarbonil-2-aminometilciclopropano (concentración sustancial de solución acuosa de metilamina: 21% en peso).

A una mezcla de (Z)-1-fenil-1-dietilaminocarbonil-2-ftalimidometilciclopropano (18,2 kg, 48,4 mol), agua (35,0 kg), tolueno (79,0 kg), se le añadió gota a gota y se agitó a 20°C durante 20 horas, un 40% en peso de una solución acuosa de monometilamina (37,7 kg, 485 mol); cuya concentración resultó finalmente en un 21% en peso de la solución acuosa de monometilamina, ya que dicha mezcla se había combinado con la cantidad de agua mencionada anteriormente. Después de la separación de fases de la mezcla reactiva resultante, se extrajo dos veces con tolueno una capa acuosa. Las capas orgánicas obtenidas, se mezclaron y se secaron con sulfato magnésico anhidro, filtrándose entonces y concentrándose bajo presión reducida. A la solución de residuo concentrado a la que se le añadió acetato de etilo (67,1 kg), y alcohol isopropílico (9,0 kg), se le añadió gota a gota 4N-cloruro de hidrógeno-acetato de etilo (125 kg, 55,9 mol). Los cristales obtenidos se recuperaron mediante filtración, se lavaron entonces con acetato de etilo, y se secaron para obtener polvos blancos de clorhidrato de (Z)-1-fenil-1-dietilaminocarbonil-2-aminometilciclopropano (11,9 kg). El rendimiento fue de 86,9%.

Propiedades físicas: ¹H-RMN (D₂O, 400 MHz) δ:0,87 (3H, t, J=7,0Hz), 1,08 (3H, t, J=7,0Hz), 1,72-1,84 (3H, m), 2,43 (1H, m), 3,25-3,44 (4H, m), 3,71 (1H, m), 7,13-7,28 (5H, m), 8,80 (3H, br-s).

Ejemplo 2: Producción de clorhidrato de (Z)-1-fenil-1-dietilaminocarbonil-2-aminometilciclopropano (concentración sustancial de solución acuosa de metilamina: 15% en peso).

A una mezcla de (Z)-1-fenil-1-dietilaminocarbonil-2-ftalimidometilciclopropano (3 g, 0,008 moles), tolueno (15 ml) y agua (10,3 g), se le añadió gota a gota y se agitó a 20°C durante 18 horas, un 40% en peso de una solución acuosa de monometilamina (6,20 g, 0,080 mol), cuya concentración resultó finalmente en un 15% en peso de la solución acuosa de monometilamina, ya que dicha mezcla se había combinado con la cantidad de agua mencionada anteriormente); determinándose el rendimiento mediante cromatografía líquida de alta resolución, (a la que se hace referencia a continuación en la presente memoria como valor cuantificado LC), cuyo rendimiento fue de 92,1%, permaneciendo el material en bruto que no había reaccionado.

5 **Ejemplo 3: Producción de clorhidrato de (Z)-1-fenil-1-dietilaminocarbonil-2-aminometilciclopropano (concentración sustancial de solución acuosa de metilamina: 10% en peso).**

El experimento se llevó a cabo de la misma forma que en el ejemplo 2, excepto porque la cantidad de agua fue de 18,6 g. El valor cuantificado LC fue del 88,0%, permaneciendo el material en bruto que no había reaccionado, y la velocidad de reacción tendió a retrasarse, en comparación con la del ejemplo 2.

10 **Ejemplo 4: Producción de clorhidrato de (Z)-1-fenil-1-dietilaminocarbonil-2-aminometilciclopropano (concentración sustancial de solución acuosa de metilamina: 14,5% en peso).**

15 A una mezcla de (Z)-1-fenil-1-dietilaminocarbonil-2-ftalimidometilciclopropano (16,7 kg, 44,4 mol), agua (36,1 kg), y tolueno (72,3 kg), se le añadió gota a gota y se agitó a 40°C durante 4 horas, un 40% en peso de una solución acuosa de metilamina (20,7 kg, 266 mol), cuya concentración resultó finalmente en un 145% en peso de la solución acuosa de metilamina, ya que dicha mezcla se había combinado con la cantidad de agua mencionada anteriormente). Después de la separación de fases de la mezcla reactiva resultante, se extrajo dos veces con tolueno una capa acuosa. Las capas orgánicas obtenidas, se mezclaron y se secaron con sulfato magnésico anhidro, filtrándose entonces y concentrándose bajo presión reducida. A la solución de residuo concentrado a la que se le añadió acetato de etilo (64,0 kg), y alcohol isopropílico (8,5 kg), se le añadió gota a gota 4N-cloruro de hidrógeno-acetato de etilo (11,0 kg, 46,2 mol). Los cristales obtenidos se recuperaron mediante filtración, se lavaron entonces con acetato de etilo, y se secaron para obtener polvos blancos de clorhidrato de (Z)-1-fenil-1-dietilaminocarbonil-2-aminometilciclopropano (10,9 kg). El rendimiento fue de 88,2%.

25 **Ejemplo comparativo 1: Producción de clorhidrato de (Z)-1-fenil-1-dietilaminocarbonil-2-aminometilciclopropano (concentración sustancial de solución acuosa de metilamina: 40% en peso).**

30 El experimento se llevó a cabo de la misma forma que en el ejemplo 2, excepto porque no se añadió agua: se necesitaron 18 horas para que el material en bruto casi desapareciera. El sistema de reacción fue espeso al principio, y permaneció en estado de lechada hasta el final de la reacción.

35 **Ejemplo comparativo 2: Producción de clorhidrato de (Z)-1-fenil-1-dietilaminocarbonil-2-aminometilciclopropano (concentración sustancial de la solución acuosa de metilamina: 27% en peso).**

El experimento se llevó a cabo de la misma forma que en el ejemplo 2, excepto porque el agua se utilizó en una cantidad de 3 g. La reacción tuvo lugar de manera parecida que en el ejemplo comparativo 1, y el sistema reactivo permaneció en un estado de lechada al final de la reacción.

40 El procedimiento de la presente invención permite eliminar la N,N'-dimetilftalamida mediante una operación simple tal como la separación de la fase de la capa acuosa, mostrando, por tanto, ventajas cuando se compara con los procesos convencionales que requieren procedimientos problemáticos tales como la extracción a partir de una suspensión.

45 Además, en el procedimiento de la presente invención, utilizando una mezcla de disolventes de acetato de etilo y alcohol isopropílico en la etapa de conversión del (Z)-1-fenil-1-dietilaminocarbonil-2-aminometilciclopropano a su clorhidrato, permite obtener clorhidrato de (Z)-1-fenil-1-dietilaminocarbonil-2-aminometilciclopropano de gran calidad y con un alto rendimiento, por lo que el procedimiento de la invención es mucho más práctico que el procedimiento convencional, que requiere un disolvente inseguro tal como el éter o similar.

50

REIVINDICACIONES

- 5 1. Procedimiento para producir (Z)-1-fenil-1-dietilaminocarbonil-2-aminometilciclopropano o su clorhidrato, que comprende una etapa que consiste en hacer reaccionar (Z)-1-fenil-1-dietilaminocarbonil-2-ftalimidometilciclopropano, poniendo en contacto dicho compuesto con una solución acuosa de metilamina que presenta una concentración de 1 a 25% en peso, para obtener (Z)-1-fenil-1-dietilaminocarbonil-2-aminometilciclopropano.
- 10 2. Procedimiento según la reivindicación 1, en el que la concentración de la solución acuosa de metilamina es de 10 a 25% en peso.
- 15 3. Procedimiento según la reivindicación 1, en el que la cantidad de metilamina es de 4 a 20 equivalentes gramo, por un equivalente gramo de (Z)-1-fenil-1-dietilaminocarbonil-2-ftalimidometilciclopropano.
- 20 4. Procedimiento según la reivindicación 1, en el que el contacto se lleva a cabo en copresencia de un disolvente orgánico.
- 25 5. Procedimiento según la reivindicación 4, en el que el disolvente orgánico es el que comprende tolueno.
- 30 6. Procedimiento según la reivindicación 4, en el que el disolvente orgánico es el constituido por tolueno.
7. Procedimiento según la reivindicación 1, que comprende además una etapa de contacto del (Z)-1-fenil-1-dietilaminocarbonil-2-aminometilciclopropano con cloruro de hidrógeno en un disolvente orgánico que comprende acetato de etilo y alcohol isopropílico.
8. Procedimiento según la reivindicación 7, en el que el disolvente orgánico es el constituido por acetato de etilo y alcohol isopropílico.
9. Procedimiento según la reivindicación 7, en el que la proporción ponderal del acetato de etilo al alcohol isopropílico es de 3-20 a 1.
10. Procedimiento según la reivindicación 8, en el que la proporción ponderal del acetato de etilo al alcohol isopropílico es de 3-20 a 1.