

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 391 032**

51 Int. Cl.:
C07C 269/04 (2006.01)
C07C 271/44 (2006.01)
C07C 215/50 (2006.01)
C07C 217/56 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **06807907 .8**
96 Fecha de presentación: **03.08.2006**
97 Número de publicación de la solicitud: **1939172**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **02.07.2008**

54 Título: **Procedimiento para la obtención de carbamatos de fenilo**

30 Prioridad:
04.08.2005 ES 200501969

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
20.11.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
20.11.2012

73 Titular/es:
INTERQUIM, S.A. (100.0%)
JOAN BUSCALLA 10
08173 SANT CUGAT DEL VALLES, BARCELONA, ES

72 Inventor/es:
MURILLO GARRIDO, JOSÉ VICENTE;
ARMENGOL MONTSERRAT, MIQUEL y
MARTÍN JUÁREZ, JORGE

74 Agente/Representante:
ARIAS SANZ, Juan

ES 2 391 032 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 obtención de carbamatos de fenilo

5 **CAMPO DE LA INVENCION**

La invención se refiere a un procedimiento para la obtención de carbamatos de fenilo, sus enantiómeros o mezclas de los mismos, o sus sales farmacéuticamente aceptables, así como a un intermedio útil para la preparación de dichos carbamatos de fenilo.

10 **ANTECEDENTES DE LA INVENCION**

Algunos derivados de carbamatos de fenilo, y, muy particularmente, el compuesto Rivastigmina, denominación común internacional del compuesto (S)-N-etil-3-[1-(dimetilamino)etil]-N-metil-fenilcarbamato, son compuestos con una excepcional actividad inhibitoria de la colinesterasa en el sistema nervioso central, con lo que se prolonga la vida de la acetilcolina y mejora la transmisión colinérgica. Estos compuestos han demostrado ser particularmente
15 útiles en el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas, y, en particular, en el tratamiento de la demencia senil y de la enfermedad de Alzheimer. En la solicitud de patente checa PV 1991-4110 se demuestra además mediante experimentos *in vitro* e *in vivo* que el isómero activo (S) es un inhibidor mucho más eficaz y selectivo de la colinesterasa que la mezcla racémica de los dos isómeros.

20 La Rivastigmina y otros carbamatos de fenilo fueron descritos por primera vez en la solicitud de patente israelí IL 74497 (EP 193926). En dicha solicitud, se describe la obtención de Rivastigmina mediante la reacción de amidación de 3-[1-(dimetilamino)etil] hidroxifenilo con un isocianato o con un halogenuro de carbamoilo. No obstante, no se hace mención alguna a la posibilidad de convertir la mezcla racémica obtenida en sus enantiómeros ópticamente
25 activos.

La solicitud de patente checa PV 1991-4110 previamente mencionada describe un método para la preparación del enantiómero (S) de Rivastigmina a partir de la mezcla racémica que consiste en la preparación de las sales diastereoisómeras con ácido (+)-O,O-di-(p-toluil)-D-tartárico y su separación mediante cristalización. El enantiómero (S) de la Rivastigmina se separa de la sal obtenida con una solución de hidróxido sódico.

30 La solicitud de patente internacional WO03/101917 describe la obtención de Rivastigmina y otros carbamatos de fenilo mediante la reacción de 3-(1-dimetilamino etil) fenol con N-etil-N-metil-4-nitrofenil carbamato y la posterior resolución de la mezcla racémica con ácido (+)-p-toluil tartárico monohidrato para obtener el enantiómero (S) de interés terapéutico.

35 La principal desventaja tecnológica que conlleva la resolución de la mezcla racémica en la etapa final de la síntesis, tal como se describe en PV 1991-4110 y en WO03/101917, radica en que se pierde en ella el 50% del producto racémico preparado, o lo que es lo mismo, el correspondiente al enantiómero (R). De hecho, esta pérdida es mayor dado que la resolución óptica nunca separa los enantiómeros cuantitativamente siendo necesaria una etapa de
40 recristalización adicional. Esto provoca que el rendimiento total de la síntesis sea bajo al igual que la rentabilidad económica del proceso.

Un procedimiento alternativo para la obtención de Rivastigmina que pretende superar el inconveniente mencionado se describe en la solicitud de patente internacional WO2004/037771. Dicho procedimiento comprende, al igual que el
45 descrito en IL74497, la reacción de amidación de 3-[1-(dimetilamino)etil] fenol con un halogenuro de carbamoilo, si bien, en este caso, la reacción de amidación se lleva a cabo sobre el enantiómero (S) de dicho compuesto 3-[1-(dimetilamino)etil]fenol, el cual ha sido separado previamente por resolución. De esta manera no es necesario resolver la mezcla racémica en el último paso de la secuencia sintética. No obstante, el principal inconveniente que presenta esta síntesis sigue siendo la etapa de resolución de la mezcla enantiómerica dado que, a pesar de
50 realizarse en un paso previo, el rendimiento obtenido es tan solo del 25%.

Existe, por tanto, la necesidad de solucionar los problemas asociados con los procedimientos pertenecientes al estado de la técnica y proporcionar un procedimiento alternativo para la obtención de Rivastigmina y otros
55 carbamatos de fenilo que mejore la economía del proceso aumentando el rendimiento de su síntesis y permitiendo obtener el enantiómero (S) de forma cuantitativa.

COMPENDIO DE LA INVENCION

60 La invención se enfrenta con el problema de proporcionar un procedimiento alternativo para la obtención de carbamatos de fenilo, y de forma particular, Rivastigmina, que supere los problemas existentes en las diferentes síntesis del estado de la técnica mencionadas anteriormente.

La solución proporcionada por la invención se basa en que los inventores han observado que es posible obtener carbamatos de fenilo, sus solvatos, hidratos o sales farmacéuticamente aceptables, a partir de un compuesto de
65 fórmula general (IV) (definido más adelante) con un halogenuro de carbamoilo de fórmula (III) (definido más adelante) en presencia de una base, mediante una reacción de sustitución nucleófila y posterior aminación reductora

del grupo etilamino. Dicho compuesto de fórmula general (IV) puede obtenerse a partir de compuestos de partida comerciales y económicos.

5 Un procedimiento como el proporcionado por la presente invención presenta la ventaja de poder resolver la mezcla enantiomérica en una etapa previa de la ruta sintética obteniendo el enantiómero deseado con buen rendimiento y elevada calidad. Todo ello contribuye a reducir el coste global del procedimiento, lo que hace que el mismo resulte interesante comercialmente y permita su puesta en práctica a nivel industrial.

10 Por tanto, en un aspecto, la invención se relaciona con un procedimiento para la obtención de carbamatos de fenilo de fórmula general (I) (definido más adelante) que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula (IV) con un compuesto de fórmula (III) para dar un compuesto de fórmula (II) y, a continuación, someter dicho compuesto de fórmula (II) a una reacción de aminación reductora, o, alternativamente, a una reacción de metilación por reacción con un halogenuro de metilo, para obtener el compuesto de fórmula (I).

15 Dicho compuesto de fórmula (II), útil para la obtención del compuesto de fórmula (I), constituye un aspecto adicional de la presente invención.

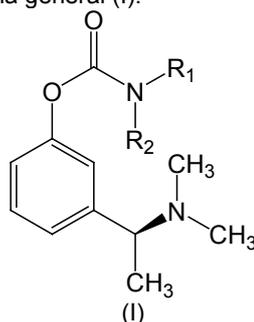
20 En otro aspecto, la invención se relaciona con un procedimiento para la obtención de carbamatos de fenilo de fórmula (I) a partir de un compuesto de fórmula (VII) (definido más adelante) que, mediante aminación reductora, con metilamina en presencia de un agente reductor se convierte en un compuesto de fórmula (VI), el cual es sometido a una reacción de desmetilación para obtener un compuesto de fórmula (V) que, por resolución rinde el enantiómero de fórmula (IV), a partir del cual se obtiene el compuesto de fórmula (I) por el procedimiento previamente definido.

25 En otro aspecto, la invención se relaciona con un procedimiento alternativo para la obtención de carbamatos de fenilo de fórmula (I) que comprende someter un compuesto de fórmula (VI) a un proceso de resolución para obtener un enantiómero de fórmula (VIa) (definido más adelante), a partir del cual, por desmetilación, se obtiene directamente al enantiómero de fórmula (IV), y, a partir de este compuesto, se obtiene el compuesto de fórmula (I) por el procedimiento previamente definido.

30 En otro aspecto, la invención se relaciona con un procedimiento para la resolución de la mezcla enantiomérica del compuesto de fórmula (VI) mediante cristalización fraccionada de sales diastereoisoméricas obtenidas por reacción de los correspondientes enantiómeros de la mezcla enantiomérica con un ácido quiral, posterior recristalización para obtener la sal diastereoisomérica del enantiómero deseado y obtención de dicho enantiómero por resuspensión de dicha sal en un medio acu-orgánico, neutralización del medio y aislamiento en forma de base o en forma de una sal de adición de ácido. En una realización particular, el enantiómero aislado es el compuesto de fórmula (VIa), el cual puede ser utilizado en la síntesis de carbamatos de fenilo de fórmula (I). Dicho compuesto de fórmula (VIa), así como su obtención por resolución de una mezcla enantiomérica del compuesto de fórmula (VI), constituyen aspectos adicionales de esta invención.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCÓN

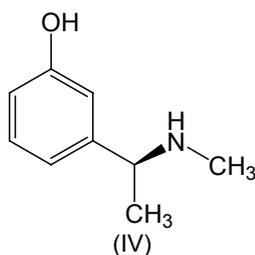
40 En un aspecto, la invención se relaciona con un procedimiento, en adelante procedimiento de la invención [1], para la obtención de un carbamato de fenilo de fórmula general (I):



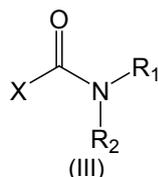
donde

45 R₁ es alquilo inferior C₁-C₅ o bencilo; y
R₂ es metilo, etilo o propilo;
sus solvatos, hidratos o sales farmacéuticamente aceptables,
que comprende:

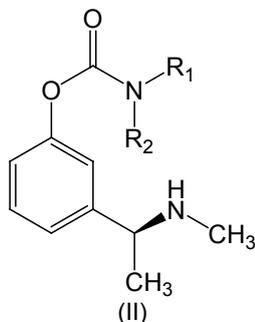
a) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (IV):



en presencia de una base, con un compuesto de fórmula (III):



- 5 donde R_1 y R_2 tienen los significados previamente mencionados y X es un halógeno, para dar un compuesto de fórmula (II):



- 10 donde R_1 y R_2 tienen los significados previamente mencionados; y
 b) someter dicho compuesto de fórmula (II) a una reacción de aminación reductora, o, alternativamente, a una reacción de metilación por reacción de dicho compuesto de fórmula (II) con un halogenuro de metilo, para obtener el compuesto de fórmula (I).

- 15 La reacción entre el enantiómero de fórmula (IV) y el halogenuro de carbamoilo [compuesto de fórmula (III)] definida en la etapa a) de la síntesis constituye una reacción de sustitución nucleófila que permite formar el grupo carbamato del compuesto de fórmula (I). Esta reacción se lleva a cabo en presencia de una base que sustrae el protón fenólico, dotando a la sal formada de un mayor carácter nucleófilo. A diferencia de lo que sería esperable, los inventores han conseguido, sorprendentemente, hacer reaccionar dicha sal con el halogenuro de carbamoilo de forma
 20 quimioselectiva sin que haya competencia por parte de la amina monometilada presente en la molécula, manteniéndose por tanto la isomería óptica del producto de partida en el producto obtenido.

- Prácticamente cualquier base puede ser utilizada en esta reacción de sustitución nucleófila; no obstante, en una
 25 realización particular, dicha base es una base orgánica o inorgánica capaz de sustraer totalmente el protón del fenol para dar la correspondiente sal o fenóxido, como por ejemplo NaOH, KOH, t-BuOK, NaH o NaOMe, preferentemente NaH o t-BuOK.

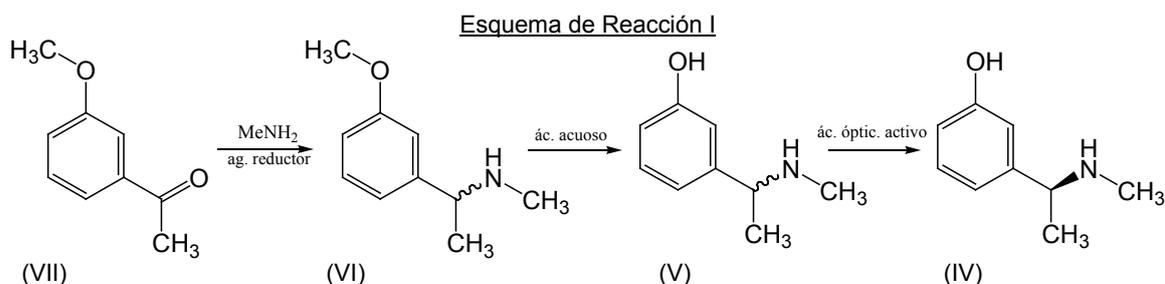
- La reacción de sustitución nucleófila se lleva a cabo en cualquier disolvente que se considere apropiado. En una
 30 realización particular se emplean disolventes no próticos tales como éteres, diclorometano, tolueno o disolventes dipolares apróticos, por ejemplo, dimetilformamida (DMF) o dimetilsulfóxido (DMSO), preferentemente tetrahidrofurano (THF). Esta reacción se lleva a cabo a una temperatura comprendida entre -20°C y 20°C , preferentemente, entre -5°C y 5°C . Dicha reacción de sustitución nucleófila transcurre con un alto rendimiento, comprendido generalmente entre el 70% y el 100%, típicamente, entre el 85% y el 95%, contribuyendo de este modo
 35 al elevado rendimiento global del procedimiento de obtención del compuesto de fórmula (I) proporcionado por esta invención.

- La segunda etapa del procedimiento de la invención [1] [etapa b)] consiste en una metilación de la amina primaria (compuesto de fórmula (II)), que puede realizarse por cualquiera de los métodos conocidos por un experto en el
 40 estado de la técnica. A modo ilustrativo, dicha etapa puede llevarse a cabo sometiendo el compuesto de fórmula (II) a una reacción de aminación reductora, o, alternativamente, haciendo reaccionar dicho compuesto de fórmula (II) con un halogenuro de metilo.

En una realización particular, la etapa b) se lleva a cabo mediante una reacción de aminación reductora haciendo reaccionar el compuesto de fórmula (II) con formaldehído en presencia de un agente reductor y un ácido. Prácticamente cualquier agente reductor apropiado puede ser utilizado; no obstante, en una realización particular, como agente reductor puede emplearse, entre otros, un hidruro, tal como cianoborohidruro sódico, borohidruro sódico junto con $\text{Ti}(\text{OiPr})_4$, etc. Como ácido puede emplearse un ácido orgánico tal como ácido fórmico, acético, etc. En una realización preferida de la presente invención, se emplea formaldehído, cianoborohidruro sódico y ácido acético. Alternativamente, la aminación reductora puede realizarse, si se desea, utilizando únicamente ácido fórmico, que puede actuar también como agente reductor. Como disolvente se pueden emplear alcoholes, por ejemplo, alcoholes de uno a cinco átomos de carbono, tales como metanol, etanol e isopropanol, preferentemente metanol, aunque también pueden utilizarse otros alcoholes. La reacción se lleva a cabo a una temperatura comprendida entre 20°C y 40°C, preferentemente entre 15°C y 30°C.

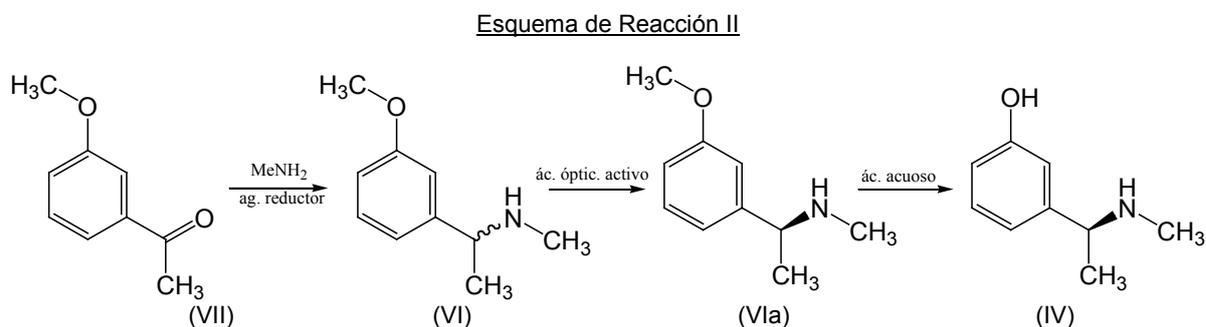
En otra realización particular, la etapa b) se lleva a cabo mediante una reacción de metilación que comprende hacer reaccionar el compuesto de fórmula (II) con un halogenuro de metilo. Aunque prácticamente cualquier halogenuro de metilo puede ser utilizado, en una realización preferida, se emplea bromuro de metilo o yoduro de metilo. Los disolventes utilizados en esta reacción pueden ser, entre otros, acetona, tolueno, DMF, DMSO, acetonitrilo, diclorometano, acetato de etilo o alcoholes en general, ventajosamente se utiliza acetona, acetonitrilo o diclorometano, preferentemente acetona. La reacción se lleva a cabo a una temperatura comprendida entre 0°C y 30°C, preferentemente entre 15°C y 25°C.

El compuesto de fórmula (IV) puede obtenerse mediante la secuencia sintética de reacciones que se muestra en el Esquema de Reacción I.



Estas etapas se describirán detalladamente más adelante. No obstante, como puede apreciarse, el compuesto de partida del procedimiento de la invención [1] [compuesto de fórmula (IV)] se puede obtener por resolución de la mezcla enantiomérica que lo contiene con un elevado rendimiento, lo que constituye una ventaja significativa. Aunque no se desea estar vinculado por ninguna teoría, se cree que la resolución del compuesto de fórmula (IV), en el que la amina está monoalquilada, es más fácil y eficiente que la resolución de compuestos similares como los utilizados en el estado de la técnica en los que la amina está dialquilada.

De forma alternativa, el compuesto de fórmula (IV) puede obtenerse mediante la secuencia sintética de reacciones que se muestra en el Esquema de Reacción II.



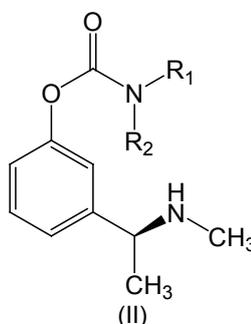
Estas etapas también se describirán detalladamente más adelante. A diferencia de la secuencia sintética mostrada en el Esquema de Reacción I, la resolución de la mezcla enantiomérica se realiza sobre el sustrato metoxilado [compuesto de fórmula (VI)] para dar lugar al correspondiente enantiómero deseado [compuesto de fórmula (VIa)] con muy buenos rendimientos.

El procedimiento de la invención [1] proporciona compuestos de fórmula (I). En una realización particular, dicho procedimiento proporciona un compuesto de fórmula (I) en el que R_1 es metilo y R_2 es etilo, es decir, la Rivastigmina, así como sus sales farmacéuticamente aceptables.

5 El compuesto de fórmula (I) es una amina y puede formar sales de adición con ácidos orgánicos o inorgánicos cuando reacciona con una cantidad estequiométrica del ácido apropiado en agua, en un disolvente orgánico o en una mezcla de ambos. Habitualmente los medios no acuosos preferidos son éter, acetato de etilo, etanol, isopropanol o acetonitrilo. Entre las sales de adición de ácido se incluyen las sales de adición de ácidos minerales
 10 tales como hidrocloreto, hidrobromuro, hidroyoduro, sulfato, nitrato y fosfato, y sales de adición de ácido orgánico tales como acetato, maleato, fumarato, láctato, citrato, oxalato, succinato, tartrato, malato, mandelato, metansulfonato y p-toluensulfonato. Dichas sales pueden obtenerse por métodos convencionales haciendo reaccionar la amina libre con el ácido en cuestión. En una realización particular, dicha sal es una sal farmacéuticamente aceptable, por ejemplo, el tartrato. Dicha sal puede obtenerse por reacción de la amina libre con
 15 ácido tartárico. Opcionalmente, dicha sal de adición puede ser transformada en la correspondiente amina libre por métodos convencionales, por ejemplo, variando el pH de una disolución que comprende dicha sal hasta obtener la amina libre.

15 El compuesto de fórmula (I) se puede obtener en forma de base libre o de sal. En ambos casos se obtiene preferentemente en forma cristalina, tanto como compuestos libres como solvatos (por ejemplo, hidratos) quedando ambas formas incluidas dentro del ámbito de la presente invención. Los métodos de solvatación son generalmente conocidos en el estado de la técnica.

20 En otro aspecto, la invención se relaciona con un compuesto de fórmula (II):

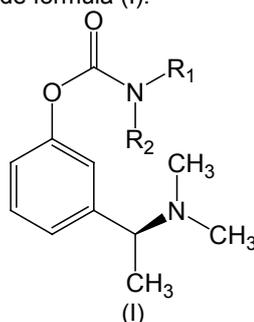


25 donde
 R₁ es alquilo inferior C₁-C₅ o bencilo;
 R₂ es metilo, etilo o propilo;
 o sus sales.

30 El compuesto de fórmula (II) puede obtenerse siguiendo el procedimiento previamente descrito en el procedimiento de la invención [1] a partir del compuesto de fórmula (IV) por reacción con el compuesto de fórmula (III). Dicho compuesto de fórmula (II) puede ser utilizado para la obtención del compuesto de fórmula (I). En una realización particular, en el compuesto de fórmula (II), R₁ es metilo y R₂ es etilo, es decir, el compuesto de fórmula (II) es L-(S)-N-etil-3-[1-(metilamino)etil]-N-metil-fenilcarbamato.

35 El compuesto de fórmula (II) es una amina y puede formar sales, por ejemplo, sales de adición con ácidos orgánicos o inorgánicos cuando reacciona con los ácidos apropiados, por métodos convencionales. Ejemplos de dichas sales incluyen el hidrocloreto, hidrobromuro, sulfato, metansulfonato, fosfato, nitrato, benzoato, citrato, tartrato, fumarato, maleato, etc. Dichas sales pueden obtenerse por métodos convencionales haciendo reaccionar la amina libre con el ácido en cuestión. En una realización particular, dicha sal es el hidrocloreto o el tartrato.

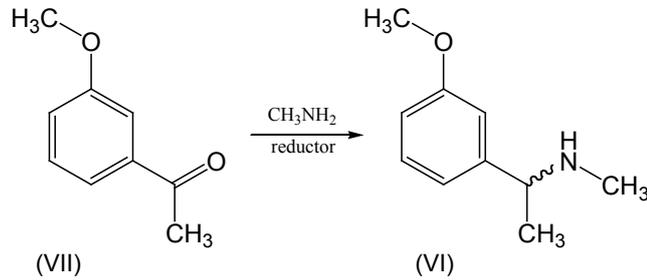
40 En otro aspecto, la presente invención se relaciona con un procedimiento, en adelante procedimiento de la invención [2], para la obtención de un carbamato de fenilo de fórmula (I):



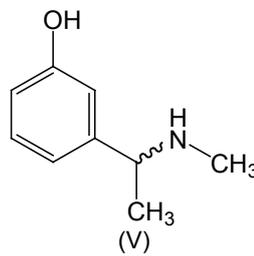
45 R₁ es alquilo inferior C₁-C₅ o bencilo;
 R₂ es metilo, etilo o propilo; o
 sus solvatos, hidratos o sales farmacéuticamente aceptables,

que comprende:

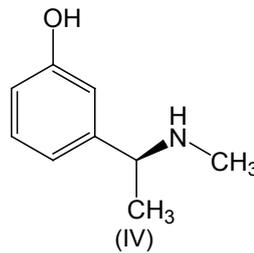
- a) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (VII) con metilamina en presencia de un agente reductor para obtener el compuesto de fórmula (VI) mediante aminación reductora tal como se muestra a continuación:



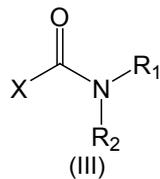
- b) someter dicho compuesto de fórmula (VI) a una reacción de desmetilación para obtener un compuesto de fórmula (V)
- 10



- c) resolver la mezcla enantiomérica obtenida en la etapa b) para obtener el enantiómero de fórmula (IV)
- 15

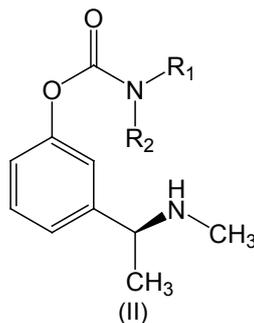


- d) hacer reaccionar dicho compuesto de fórmula (IV) con un compuesto de fórmula (III)
- 20



donde R_1 y R_2 tienen los significados previamente mencionados y X es un halógeno, en presencia de una base, para dar un compuesto de fórmula (II)

25



donde R_1 y R_2 tienen los significados previamente mencionados; y

30

- e) someter dicho compuesto de fórmula (II) a una reacción de aminación reductora, o, alternativamente, a una reacción de metilación por reacción de dicho compuesto de fórmula (II) con un halogenuro de metilo, para obtener el compuesto de fórmula (I).

5 La primera etapa [etapa a)] del procedimiento de la invención [2] consiste en someter un compuesto de fórmula (VII) a una aminación reductora empleando para ello metilamina en presencia de un agente reductor, para obtener el compuesto de fórmula (VI). Cualquier agente reductor apropiado puede ser utilizado; no obstante, en una realización particular puede utilizarse como agente reductor un hidruro, tal como cianoborohidruro sódico, borohidruro sódico junto con tetraisopropóxido de titanio (Ti(OiPr)₄), borohidruro sódico junto con ácido acético, etc., u otros agentes reductores, por ejemplo, hidrógeno junto con un catalizador metálico, tal como Pd, Ni, etc. En una realización preferida de la presente invención, se emplea metilamina, borohidruro sódico y Ti(OiPr)₄. Los disolventes empleados son, en general, alcoholes, por ejemplo, alcoholes de uno a cinco átomos de carbono, preferentemente, etanol. La reacción puede llevarse a cabo a una temperatura comprendida entre -20°C y 40°C, preferentemente entre 15°C y 25°C.

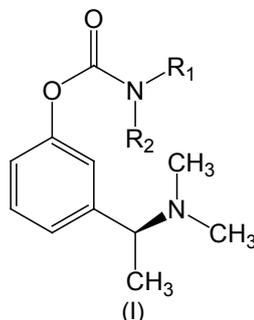
15 Una vez obtenido el compuesto de fórmula (VI) con la amina monometilada tiene lugar una reacción de desmetilación en presencia de un ácido inorgánico. Aunque prácticamente cualquier ácido inorgánico puede ser utilizado, en una realización particular se emplea ácido bromhídrico o yodhídrico; preferentemente la reacción de desmetilación se lleva a cabo utilizando ácido bromhídrico acuoso. Merece la pena señalar que la reacción de desmetilación del compuesto (VI) que presenta una amina monometilada transcurre con mayor rendimiento que cuando se parte de un compuesto equivalente pero con la amina dimetilada.

25 El compuesto de fórmula (V) tiene un carbono quiral y se encuentra en forma de mezclas de sus enantiómeros o mezclas enantioméricas. Tal como se utiliza en esta descripción el término "mezclas de enantiómeros" o "mezclas enantioméricas" incluye tanto las mezclas racémicas como las mezclas enriquecidas en uno cualquiera de los enantiómeros. Con el fin de obtener el enantiómero deseado [compuesto de fórmula (IV)], el compuesto de fórmula (V) se somete a un proceso de resolución que puede llevarse a cabo por cualquier método convencional, por ejemplo, utilizando columnas cromatográficas quirales o bien mediante cristalización fraccionada de sales de los enantiómeros correspondiente con los ácidos quirales apropiados. En una realización particular, la separación del enantiómero (S) del compuesto de fórmula (V) se realiza mediante resolución óptica tratando la mezcla de enantiómeros con el ácido bromocamforsulfónico tal y como se describe en *J. Chem. Soc.* 1932, 2513. La sal obtenida se puede recrystalizar las veces necesarias hasta obtener el enantiómero (S) del compuesto de fórmula (V) con la pureza deseada.

35 Las etapas d) y e) del procedimiento de la invención [2] corresponden a las etapas a) y b) del procedimiento de la invención [1] y han sido descritas previamente.

40 De forma alternativa al procedimiento de la invención [2] previamente descrito, para la obtención del compuesto de fórmula (I), se podría invertir el orden de las reacciones correspondientes a las etapas b) (desmetilación) y c) (resolución), es decir, se podría realizar primero la etapa de resolución del compuesto de fórmula (VI) para obtener el enantiómero deseado, y a continuación, llevar a cabo la reacción de desmetilación de dicho enantiómero obtenido para proporcionar el intermedio ópticamente activo de fórmula (IV).

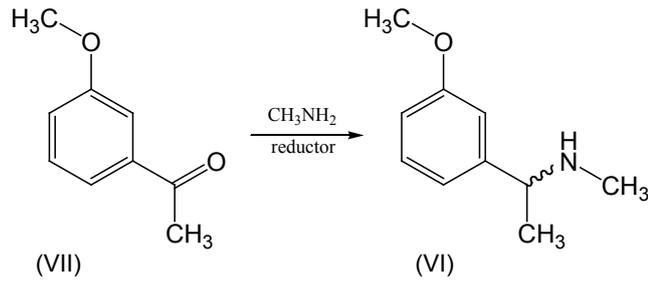
45 Por lo tanto, en otro aspecto, la presente invención se relaciona con un procedimiento alternativo, en adelante procedimiento de la invención [3], para la obtención de un carbamato de fenilo de fórmula (I):



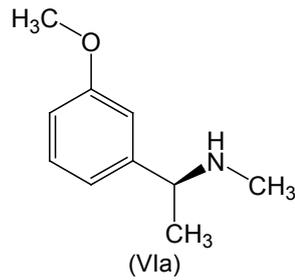
donde

- 50 R₁ es alquilo inferior C₁-C₅ o bencilo; y
R₂ es metilo, etilo o propilo;
sus solvatos, hidratos o sales farmacéuticamente aceptables,
que comprende:

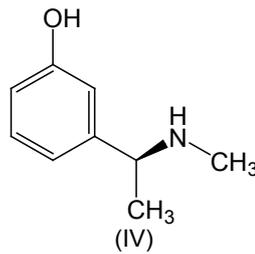
- 55 a) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (VII) con metilamina en presencia de un agente reductor para obtener el compuesto de fórmula (VI) mediante aminación reductora tal como se muestra a continuación:



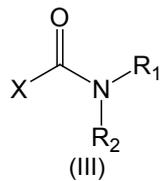
- 5 b) resolver la mezcla enantiomérica obtenida en la etapa a) para obtener el enantiómero de fórmula (VIa)



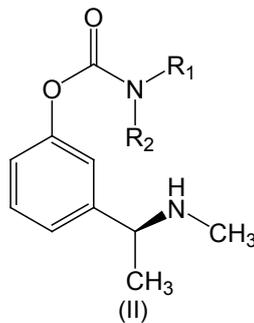
- 10 c) someter dicho enantiómero de fórmula (VIa) a una reacción de desmetilación para obtener el compuesto de fórmula (IV)



- 15 d) hacer reaccionar dicho compuesto de fórmula (IV) con un compuesto de fórmula (III)



- 20 donde R_1 y R_2 tienen los significados previamente mencionados y X es un halógeno, en presencia de una base, para dar un compuesto de fórmula (II)



donde R_1 y R_2 tienen los significados previamente mencionados; y

- e) someter dicho compuesto de fórmula (II) a una reacción de aminación reductora, o, alternativamente, a una reacción de metilación por reacción de dicho compuesto de fórmula (II) con un halogenuro de metilo, para obtener el compuesto de fórmula (I).

5 La primera etapa [etapa a)] del procedimiento de la invención [3] es común a la etapa a) descrita en el procedimiento de la invención [2], es decir, consiste en una aminación reductora en la que los reactivos empleados así como las condiciones de reacción son los mismos que los ya especificados sin que exista ninguna variación frente al procedimiento anterior.

10 El compuesto de fórmula (VI) obtenido tras la realización de la etapa a) presenta un carbono quiral y, por lo tanto, se encuentra en forma de sus mezclas enantioméricas.

Con el fin de obtener el enantiómero deseado [compuesto de fórmula (VIa)], el compuesto de fórmula (VI) se somete a un proceso de resolución. La resolución de una mezcla enantiomérica del compuesto de fórmula (VI) puede
15 llevarse a cabo mediante procedimientos convencionales; no obstante, en una realización particular, la resolución de una mezcla enantiomérica del compuesto de fórmula (VI) se lleva a cabo mediante cristalización fraccionada de sales diastereoisoméricas formadas a partir de la reacción de los correspondientes enantiómeros con un ácido quiral apropiado.

20 En una realización particular, la separación del enantiómero quiral (S), es decir, del compuesto de fórmula (VIa), se realiza por recristalización de las correspondientes sales con el ácido D-(-)- tartárico en un alcohol disolvente, por ejemplo en un alcohol con uno a cinco átomos de carbono, o en una mezcla alcohol-agua; preferentemente en metanol.

25 Bajo estas condiciones, se obtiene una sal diastereoisomérica enriquecida en el enantiómero deseado, por ejemplo, en el enantiómero de fórmula (VIa), que, en caso de ser necesario, se puede someter a una segunda recristalización en un alcohol disolvente, preferentemente metanol, o en una mezcla alcohol-agua, o a recristalizaciones sucesivas hasta obtener la pureza óptica deseada.

30 El enantiómero deseado se puede obtener mediante la resuspensión de la sal diastereoisomérica obtenida en un medio acuoso-orgánico que comprende agua y, al menos, un disolvente orgánico, tal como, por ejemplo, diclorometano o acetato de etilo, preferentemente diclorometano, y liberando el producto mediante neutralización, utilizando una base, tal como una base inorgánica, por ejemplo, carbonato sódico, hidróxido sódico o hidróxido potásico, entre otras, preferentemente hidróxido sódico, hasta llegar a un pH comprendido entre 7 y 12,
35 preferentemente entre 8 y 9.

En otra realización particular, el enantiómero quiral (S), es decir, del compuesto de fórmula (VIa) se separa por recristalización de las correspondientes sales con monohidrato del ácido dibenzoil-L-tartárico en un alcohol disolvente, por ejemplo, en alcohol con uno a cinco átomos de carbono, o en una mezcla alcohol-agua;
40 preferentemente en etanol o en etanol/agua.

Bajo estas condiciones se obtiene una sal diastereoisomérica rica en el enantiómero deseado, por ejemplo, en el enantiómero de fórmula (VIa), que si es necesario, puede ser sometida a una segunda recristalización en un alcohol disolvente, preferentemente, etanol, o en una mezcla alcohol/agua, por ejemplo, etanol/agua, o a sucesivas
45 recristalizaciones hasta obtener la pureza óptica deseada. Finalmente, el enantiómero deseado puede ser obtenido por liberación en las condiciones descritas para el caso del ácido D-(-)-tartárico. Finalmente, el enantiómero de fórmula (VIa) se obtiene a partir de la separación de la fase orgánica y se puede aislar en forma de base como un aceite o por formación de una sal de adición de ácido apropiada, por ejemplo, clorhidrato, bromohidrato, etc., preferentemente clorhidrato.

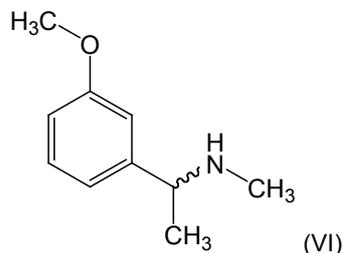
50 En este caso, el enantiómero de fórmula (VIa), a diferencia del fenol derivado de fórmula (IV), puede ser extraído fácilmente con un disolvente orgánico una vez liberado de la sal formada con el ácido ópticamente activo, mientras que el ácido remanente permanece en la disolución acuosa.

55 La resolución de la mezcla enantiomérica del compuesto de fórmula (VI) presenta muy buenos rendimientos y constituye un aspecto adicional de la presente invención.

El enantiómero obtenido [compuesto de fórmula (VIa)], se somete posteriormente a una reacción de desmetilación (etapa c) para obtener el intermedio ópticamente activo [compuesto de fórmula (IV)]. Esta reacción se lleva a cabo
60 siguiendo el mismo procedimiento descrito en la etapa b) del procedimiento de la invención [2] siendo comunes los reactivos empleados así como las condiciones de reacción definidas. Se comprueba mediante medida del poder rotatorio, que la pureza óptica conseguida es similar a la obtenida con el procedimiento de la invención [2].

65 Las etapas d) y e) del procedimiento de la invención [3] corresponden asimismo a las etapas a) y b) del procedimiento de la invención [1] y han sido descritas previamente.

La resolución de la mezcla enantiomérica del compuesto de fórmula (VI) se lleva a cabo mediante un procedimiento original y constituye un aspecto adicional de esta invención. Por tanto, en otro aspecto, la invención se relaciona con un procedimiento para la resolución de una mezcla enantiomérica de un compuesto de fórmula (VI):



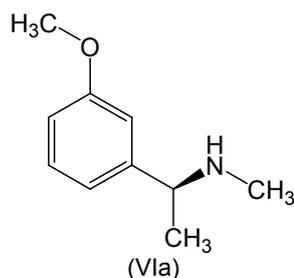
5 que comprende:

- a) formación de sales diastereoisoméricas mediante reacción de los correspondientes enantiómeros de la mezcla enantiomérica con un ácido ópticamente activo;
- 10 b) recristalización de las sales diastereoisoméricas obtenidas en la etapa a) en un alcohol disolvente o en una mezcla de alcohol disolvente/agua para obtener una sal diastereoisomérica enriquecida en el enantiómero deseado; y
- c) obtención del enantiómero deseado mediante:
 - 15 c.1) resuspensión de la sal diastereoisomérica obtenida en la etapa b) en un medio acuoso-orgánico;
 - c.2) neutralización del medio utilizando una base hasta alcanzar un pH comprendido entre 7 y 12; y
 - 20 c.3) separación de la fase orgánica y aislamiento del enantiómero deseado en forma de base o en forma de una sal de adición de un ácido.

El ácido ópticamente activo utilizado puede ser cualquier ácido ópticamente activo que forme sales diastereoisoméricas con los enantiómeros de la mezcla enantiomérica del compuesto de fórmula (VI) y permita la separación del enantiómero deseado. En una realización particular, dicho ácido ópticamente activo es el ácido D-(-)-tartárico o ácido dibenzoil-L-tartárico. Las sales diastereoisoméricas así obtenidas se recristalizan en un alcohol, generalmente, un alcohol de uno a cinco átomos de carbono, preferentemente metanol o etanol, o en una mezcla alcohol disolvente /agua, por ejemplo etanol/agua para obtener una sal diastereoisomérica enriquecida en el enantiómero deseado. El enantiómero deseado se obtiene entonces mediante resuspensión de la sal diastereoisomérica enriquecida en el enantiómero deseado previamente obtenida en un medio acuoso-orgánico que comprende agua y, al menos, un disolvente orgánico, por ejemplo, diclorometano y acetato de etilo, entre otros, preferentemente diclorometano. A continuación, se libera el enantiómero deseado por neutralización, adicionando una base hasta alcanzar un pH comprendido entre 7 y 12, preferentemente, entre 8 y 9. Ejemplos ilustrativos, no limitativos, de dichas bases incluyen bases inorgánicas, por ejemplo, carbonato sódico, hidróxido sódico o hidróxido potásico, entre otras, preferentemente hidróxido sódico. Finalmente, el enantiómero deseado se obtiene a partir de la separación de la fase orgánica; dicho compuesto puede ser aislado en forma de base como un aceite o mediante la formación de una sal de adición de ácido apropiada, por ejemplo, clorhidrato, bromohidrato, etc., preferentemente clorhidrato. En una realización particular y preferida, el enantiómero deseado es el enantiómero quiral (S), es decir, el compuesto de la fórmula (VIa) [L-(S)-[1-(3-metoxifenil)etilmetilamina]].

40 El compuesto de fórmula (VIa) puede ser utilizado para obtener el compuesto de fórmula (I) y constituye un aspecto adicional de esta invención.

Por tanto, en otro aspecto, la invención se relaciona con un compuesto de fórmula (VIa)

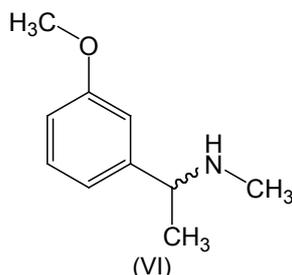


45 o una sal del mismo.

El compuesto de fórmula (VIa) es una amina y puede formar sales, por ejemplo, sales de adición con ácidos orgánicos o inorgánicos cuando reacciona con los ácidos apropiados, por métodos convencionales. Ejemplos ilustrativos de dichas sales incluyen el hidrocioruro, hidrobromuro, sulfato, metanosulfonato, fosfato, nitrato, benzoato, citrato, tartrato, fumarato, maleato, etc., preferentemente, el hidrocioruro. Dichas sales pueden obtenerse por métodos convencionales haciendo reaccionar la amina libre con el ácido en cuestión.

Dicho compuesto de fórmula (VIa) puede ser obtenido mediante un procedimiento como el descrito previamente en relación con el procedimiento de la invención [3] y presenta la ventaja de que puede ser extraído fácilmente de un medio acuoso mediante extracción con un disolvente orgánico apropiado, por ejemplo, diclorometano. Adicionalmente, dicho compuesto de fórmula (VIa) puede ser obtenido mediante la resolución de una mezcla enantiomérica de un compuesto de fórmula (VI) tal como se describe más adelante y que constituye un aspecto adicional de esta invención.

Adicionalmente, en otro aspecto, la invención se relaciona con un procedimiento para la obtención de dicho compuesto de fórmula (VIa) por resolución de una mezcla enantiomérica de un compuesto de fórmula (VI):



que comprende:

- a) formación de las sales diastereoisoméricas mediante reacción de los correspondientes enantiómeros de la mezcla enantiomérica con un ácido ópticamente activo;
- b) recristalización de las sales diastereoisoméricas obtenidas en la etapa a) en un alcohol disolvente o en una mezcla de alcohol disolvente/agua para obtener una sal diastereoisomérica enriquecida en el enantiómero de fórmula (VIa); y
- c) obtención del enantiómero de fórmula (VIa) mediante:
 - c.1) resuspensión de la sal diastereoisomérica obtenida en la etapa b) en un medio acuoso-orgánico;
 - c.2) neutralización del medio utilizando una base hasta alcanzar un pH comprendido entre 7 y 12; y
 - c.3) separación de la fase orgánica y aislamiento del enantiómero de fórmula (VIa) en forma de base o en forma de una sal de adición de un ácido.

La forma práctica de realizar las etapas a)-c) ha sido descrita previamente en relación con el procedimiento para la resolución de una mezcla enantiomérica de un compuesto de fórmula (VI). En una realización particular, el ácido ópticamente activo utilizado es el ácido D-(-)- tartárico o el ácido dibenzoil-L-tartárico, la recristalización de las sales diastereoisoméricas se efectúa en un alcohol, generalmente un alcohol de uno a cinco átomos de carbono, preferentemente metanol o etanol, o en una mezcla alcohol disolvente/agua, por ejemplo etanol/agua, para obtener la sal diastereoisomérica enriquecida en el enantiómero de fórmula (VIa), que se resuspende en un medio acuoso-orgánico, que comprende agua y un disolvente orgánico, tal como diclorometano y acetato de etilo, preferentemente diclorometano. A continuación, el enantiómero de fórmula (VIa) se libera mediante neutralización, adicionando una base, por ejemplo, una base inorgánica (e.g., carbonato sódico, hidróxido sódico o hidróxido potásico, preferentemente hidróxido sódico), hasta alcanzar un pH comprendido entre 7 y 12, preferentemente, entre 8 y 9. Finalmente, el enantiómero de fórmula (VIa) se obtiene a partir de la separación de la fase orgánica, pudiendo ser aislado en forma de base como un aceite o mediante la formación de una sal de adición de ácido apropiada, por ejemplo, hidrocioruro, hidrobromuro, etc., preferentemente hidrocioruro.

Los siguientes ejemplos ilustran la invención y no deben ser considerados limitativos del alcance de la misma.

Ejemplo 1

Obtención de α -3-metoxifeniletimetilamina [compuesto de fórmula (VI)]

Bajo condiciones inertes, se añaden lentamente 348 g de isopropóxido de titanio a una disolución de 38 g de metilamina en 2,2 L de etanol enfriada previamente a 10 °C. A continuación, se incorporan, manteniendo la temperatura entre 15°C y 20°C, 108 g de 3-metoxiacetofenona, y se deja agitando la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 10 horas. Transcurrido ese tiempo, se añaden, en 1 hora, 41 g de borohidruro sódico manteniendo la temperatura entre 20°C y 25°C. Después de 15 horas a temperatura ambiente, la reacción se da por

concluida y se procesa por adición en 30 minutos de 500 mL de una disolución de amoníaco al 25%, dejando la mezcla de reacción agitando durante 2 horas. La suspensión resultante se filtra, y se lava el filtrado con 300 mL de etanol. La disolución alcohólica obtenida se destila a presión reducida hasta residuo, se resuspende con 500 mL de agua y se extrae 3 veces con 300 mL de cloruro de metileno. Los extractos combinados de cloruro de metileno se secan con sulfato sódico y se destilan a presión reducida hasta obtener un aceite amarillo que rinde 103 g.

^1H RMN: δ 1,15 (d, 3H, CH-CH₃); δ 2,15 (s, 3H, NH-CH₃); δ 3,6 (q, 1H, CH-CH₃); δ 3,8 (s, 3H, O-CH₃); δ 6,75 (d, 1H, Ar-H); δ 6,85 (s, 1H, Ar-H); δ 6,9 (d, 1H, Ar-H); δ 7,2 (t, 1H, Ar-H)

10 Ejemplo 2

Obtención de 3-[(1-metilamino)etil]fenol [compuesto de fórmula (V)]

El aceite obtenido en el Ejemplo 1, se disuelve en 412 mL de ácido bromhídrico acuoso al 48 % y se calienta a continuación a reflujo. Una vez completada la reacción, se destila a presión reducida hasta llegar a residuo, se añaden 200 mL de agua, y se ajusta a pH 8,7 con disolución de hidróxido sódico al 50%. La suspensión resultante se enfría a 0°C y se filtra, obteniendo un sólido rosa que rinde 72 g.

^1H RMN: δ 1,15 (d, 3H, CH-CH₃); δ 2,1 (s, 3H, NH-CH₃); δ 3,4 (q, 1H, CH-CH₃); δ 6,55 (d, 1H, Ar-H); δ 6,7 (t, 1H, Ar-H); δ 6,75 (s, 1H, Ar-H); δ 7,2 (t, 1H, Ar-H)

20 Ejemplo 3

Obtención de L-(S)-3-[(1-metilamino)etil]fenol [compuesto de fórmula (IV)]

60 g del hidrocloreto del compuesto obtenido en el Ejemplo 2, se mezclan con 55 g de D-bromocamforsulfonato amónico, y la mezcla resultante se disuelve en 300 mL de agua a reflujo. La disolución se enfría progresivamente hasta que empieza a cristalizar un sólido que se filtra y lava. Las aguas madres y de lavado se ajustan hasta llegar a un pH de 8,7 donde cristaliza la base enriquecida en el enantiómero buscado. El sólido obtenido en forma de hidrocloreto (23 g) se mezcla con 40 g de L-bromocamforsulfonato amónico, se adiciona 120 mL de agua y se calienta a reflujo. Al enfriar la disolución, aparece un precipitado correspondiente a la sal deseada que se aísla por filtración. Se obtienen finalmente 47 g de sal, que se recrystaliza una vez más de agua. La base se recupera por resuspensión en agua de la sal obtenida y ajustando el pH a 8,7, precipitando el compuesto buscado.

[α]_D: -68 (c: 5 en piridina)

Se obtiene el hidrocloreto del compuesto por cristalización en etanol.

[α]_D: -20 (c:10 en agua)

35 Ejemplo 4

Obtención de L-(S)-N-etil-3-[1-(metilamino)etil]-N-metil-fenilcarbamato [compuesto de fórmula (II)]

Sobre una suspensión de 0,6 g de hidruro sódico (60 % en aceite mineral) en 20 mL de tetrahidrofurano, previamente enfriada entre 0 y -5°C se añaden 2 g del compuesto de fórmula (IV) [Ejemplo 3]. La suspensión resultante se mantiene 45 minutos en este intervalo de temperaturas, añadiéndose a continuación una disolución 0,5 M de cloruro de etilmetilcarbamoilo en tolueno (2 equivalentes). La reacción se mantiene entre 20°C y 25°C hasta su finalización, añadiéndose a continuación 20 mL de una disolución acuosa de hidróxido sódico al 1%. La mezcla resultante se destila a sequedad a presión reducida, el residuo resultante se reparte entre 20 mL de cloruro de metileno y 20 mL de disolución acuosa de ácido clorhídrico al 10%. A la fase acuosa separada, se le añaden 20 mL de cloruro de metileno y se ajusta la mezcla a un pH de 8,7 utilizando una disolución acuosa de hidróxido sódico al 10%. La fase orgánica separada y secada con sulfato sódico se destila a presión reducida hasta obtener un aceite amarillo que se identifica como el producto deseado (2,5 g).

^1H RMN: δ 1,15-1,2 (2*t, 3H, N-CH₂-CH₃); δ 1,3 (d, 3H, -CH-CH₃); δ 2,3 (s, 3H, N-CH₃); δ 2,96- 3,04 (2*s, 3H, OCN-CH₃); δ 3,36-3,44 (2*q, 2H, N-CH₂-CH₃); δ 3,6 (q, 1H, -CH-CH₃); δ 6,96 (d, 1H, Ar-H); δ 7,05 (s, 1H, Ar-H); δ 7,10 (s, 1H, Ar-H); δ 7,3 (t, 1H, Ar-H)

55 Ejemplo 5

Obtención de (S)-N-etil-3-[1-(dimetilamino)etil]-N-metil-fenilcarbamato [Rivastigmina]

1 g del aceite obtenido en el Ejemplo 4 se disuelve en 10 mL de metanol y 1,4 mL de ácido acético, enfriando la mezcla entre 0°C y -5 °C. Sobre esta mezcla, se adicionan 0,32 g de cianoborohidruro sódico, manteniendo la temperatura por debajo de 0°C. Una vez completada la adición, se añaden 0,53 mL de una disolución acuosa de formaldehído al 37% en 10 mL de metanol y se mantiene agitando a temperatura ambiente hasta el final de reacción. A continuación, se añaden 10 mL de una disolución acuosa de ácido clorhídrico al 10%, se destilan los restos de metanol a presión reducida y se extrae con 10 mL de cloruro de metileno. Sobre la fase acuosa separada se añaden 20 mL de cloruro de metileno y se ajusta la mezcla a pH 8,7 con disolución acuosa de hidróxido sódico.

La fase orgánica separada se destila a presión reducida hasta obtener un aceite amarillo que pesa 0,8 g, y que se identifica como el producto esperado.

¹H RMN: δ 1,15-1,2 (2*t, 3H, N-CH₂-CH₃); δ 1,3 (d, 3H, -CH-CH₃); δ 2,2 (s, 6H, N-CH₃); δ 2,96- 3,04 (2*s, 3H, OCN-CH₃); 3,2 (q, 1H, -CH-CH₃); δ 3,36-3,44 (2*q, 2H, N-CH₂-CH₃); δ 6,96 (d, 1H, Ar-H); δ 7,05 (s, 1H, Ar-H); δ 7,10 (d, 1H, Ar-H); δ 7,3 (t, 1H, Ar-H)

Ejemplo 6

Obtención de L- (S)-3-[(1-metilamino)etil]fenol [compuesto de fórmula (IV)] a partir de L-(S)-[1-(3-metoxifenil)etil]metilamina [compuesto de fórmula (VIa)] obtenido por resolución del compuesto de fórmula (VI)

a) Resolución:

100 g del compuesto de fórmula (VI) [Ejemplo 1] se disuelven en 394 mL de metanol y se añaden 93,8 g de ácido D-(-)-tartárico. La mezcla resultante se calienta a reflujo, y se mantiene durante 1 hora. La disolución obtenida se enfría a temperatura ambiente, donde se observa la precipitación de un sólido, se enfría a 0°C y se filtra. Se realizan dos cristalizaciones adicionales para obtener finalmente 76 g de un sólido en forma de sal tartárica. La base deseada se libera por disolución de la sal en 760 mL de agua y 1.400 mL de cloruro de metileno y ajustando a pH 8,7 con una disolución acuosa de una base inorgánica (NaOH). De la fase orgánica separada se obtiene un aceite incoloro una vez eliminado el disolvente a presión reducida, que corresponde al producto deseado (compuesto de fórmula VIa). Este producto se puede aislar también como hidrocloreto a partir de HCl en etanol donde cristaliza. [α]_D: -18 (c:10 en agua del clorhidrato)

b) Obtención del compuesto de fórmula (IV):

El aceite obtenido anteriormente se sometió a las mismas condiciones de reacción con BrH acuoso que se describen en el Ejemplo 2, para obtener el compuesto de fórmula (IV) como un sólido, con un rendimiento similar. Después de aislarlo como hidrocloreto, se comprobó que presentaba el mismo valor de poder rotatorio que el descrito en la bibliografía.

Ejemplo 7

Obtención de L-(S)-N-etil-3-[1-(metilamino)etil]-N-metil-fenilcarbamato [compuesto de fórmula (II) donde R₁ es metilo y R₂ es etilo]

0,5 g del compuesto de fórmula (IV) [L-(S)-3-[(1-metilamino)etil]fenol] se añaden sobre 3,3 mL de una disolución 1M de tert-butoxido potásico en tetrahidrofurano, previamente enfriada entre 0°C y -5°C. La suspensión resultante se mantiene en esas condiciones durante 45 minutos y se añade a continuación una disolución 0,5 M en tolueno (2 equivalentes) de cloruro de etilmetil-carbamoilo. La reacción se mantiene entre 20°C y 25°C hasta el agotamiento de la misma. La mezcla resultante se destila a vacío y, sobre el residuo, se añaden 20 mL de cloruro de metileno y 20 mL de disolución acuosa de ácido clorhídrico al 10%. A la fase acuosa se le vuelve a añadir 20 mL de cloruro de metileno y se ajusta a pH 8,7 con disolución acuosa de hidróxido sódico al 10%. La fase orgánica se seca con sulfato sódico y se destila a presión reducida hasta obtener un aceite amarillo (0,5 g) que se identifica después de purificarlo por cromatografía en columna como el producto deseado.

¹H RMN: δ 1,15-1,2 (2*t, 3H, N-CH₂-CH₃); δ 1,3 (d, 3H, -CH-CH₃); δ 2,3 (s, 3H, N-CH₃); δ 2,96-3,04 (2*s, 3H, OCN-CH₃); δ 3,36-3,44 (2*q, 2H, N-CH₂-CH₃); δ 3,6 (q, 1H, -CH-CH₃); δ 6,96 (d, 1H, Ar-H); δ 7,05 (s, 1H, Ar-H); δ 7,10 (s, 1H, Ar-H); δ 7,3 (t, 1H, Ar-H)

Ejemplo 8

Obtención de (S)-N-etil-3-[1-(dimetilamino)etil]-N-metil-fenilcarbamato [Rivastigmina]

Sobre 0,5 g del compuesto de fórmula (II) [Ejemplo 7], se añaden 2,5 mL de ácido fórmico al 98%, 0,4 g de formiato sódico y 1 mL de disolución acuosa de formaldehído al 37%. La mezcla se calienta a reflujo y se mantiene a esta temperatura hasta el final de la reacción. Se procesa por adición de 5 mL de cloruro de metileno y se ajusta la mezcla hasta un pH de 8,7. La fase orgánica separada se destila hasta obtener un residuo que se purifica por cromatografía en columna y se identifica como el producto deseado.

¹H RMN: δ 1,15-1,2 (2*t, 3H, N-CH₂-CH₃); δ 1,3 (d, 3H, -CH-CH₃); δ 2,2 (s, 6H, N-CH₃); δ 2,96-3,04 (2*s, 3H, OCN-CH₃); 3,2 (q, 1H, -CH-CH₃); δ 3,36-3,44 (2*q, 2H, N-CH₂-CH₃); δ 6,96 (d, 1H, Ar-H); δ 7,05 (s, 1H, Ar-H); δ 7,10 (d, 1H, Ar-H); δ 7,3 (t, 1H, Ar-H)

Ejemplo 9

Obtención de L-(S)-[1-(3-metoxifenil)etil]metilamina (compuesto VIa) por resolución con ácido dibenzoil-L-tartárico

Se calienta a disolución una suspensión de monohidrato de ácido dibenzoil-L-tartárico (45,6 g, 0,1212 mol) en etanol (100 ml). La mezcla resultante se calienta a reflujo y se le se añade lentamente por 30 minutos otra disolución de [1-(3-metoxifenil)etil]metilamina (compuesto VI) (20 g, 0,1212) en etanol (20 ml). La disolución obtenida se enfría a

ES 2 391 032 T3

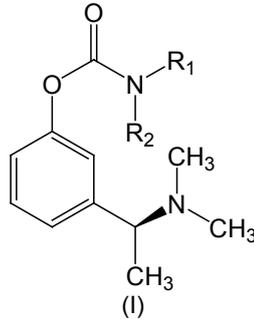
70°C, cuando se observa la precipitación de un sólido. Se mantiene la agitación a esta temperatura durante 2 horas, la suspensión resultante se enfría lentamente hasta alcanzar 25°C. El sólido obtenido es filtrado y lavado con etanol para dar lugar a un sólido blanco que pesa 23,15 g, con un rendimiento molar de 36,49%.

- 5 Se lleva a cabo la cristalización adicional usando 7 volúmenes de una mezcla etanol:agua en una proporción 70:30, respectivamente, como disolvente. Finalmente se filtra y seca y se obtienen 17 g de sal que corresponden a un rendimiento molar global de 27%.

- 10 La base deseada se libera por disolución de la sal en diclorometano y agua y se ajusta el pH a 12.
[α]_D = -65,01 (c = 1 en metanol)

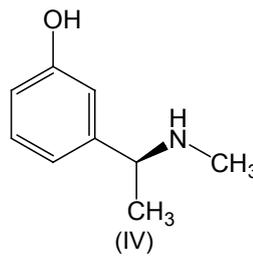
REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para la obtención de un carbamato de fenilo de fórmula general (I):

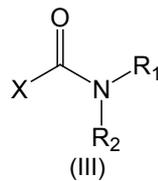


5 donde
 R₁ es alquilo inferior C₁-C₅ o bencilo; y
 R₂ es metilo, etilo o propilo;
 sus solvatos, hidratos o sales farmacéuticamente aceptables,
 que comprende:

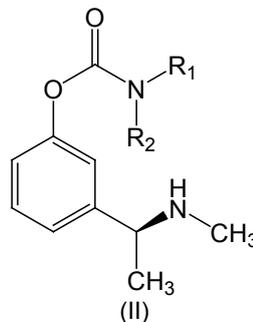
10 a) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (IV):



15 en presencia de una base, con un compuesto de fórmula (III):



20 donde R₁ y R₂ tienen los significados previamente mencionados y X es un halógeno,
 para dar un compuesto de fórmula (II):



25 donde R₁ y R₂ tienen los significados previamente mencionados; y

b) someter dicho compuesto de fórmula (II) a una reacción de aminación reductora, o, alternativamente, a una reacción de metilación por reacción de dicho compuesto de fórmula (II) con un halogenuro de metilo, para obtener el compuesto de fórmula (I).

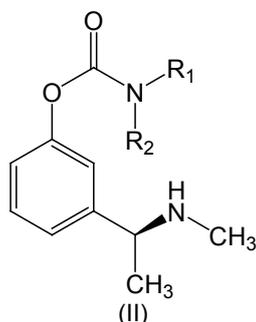
5 2. Procedimiento según la reivindicación 1, en el que en el compuesto de fórmula (I) obtenido R₁ es metilo y R₂ es etilo.

3. Procedimiento según las reivindicaciones 1 ó 2, en el que la base empleada en la etapa a) es NaOH, KOH, NaH, t-BuOK o NaOMe.

10 4. Procedimiento según las reivindicaciones 1 ó 2, en el que la aminación reductora se lleva a cabo en presencia de formaldehído, cianoborohidruro sódico y ácido acético.

15 5. Procedimiento según las reivindicaciones 1 ó 2, en el que dicho halogenuro de metilo se selecciona entre bromuro de metilo y yoduro de metilo.

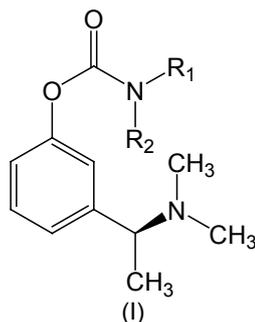
6. Un compuesto de fórmula (II):



20 donde
R₁ es alquilo inferior C₁-C₅ o bencilo;
R₂ es metilo, etilo o propilo;
y sus sales.

25 7. Compuesto según la reivindicación 6, en el que en R₁ es metilo y R₂ es etilo.

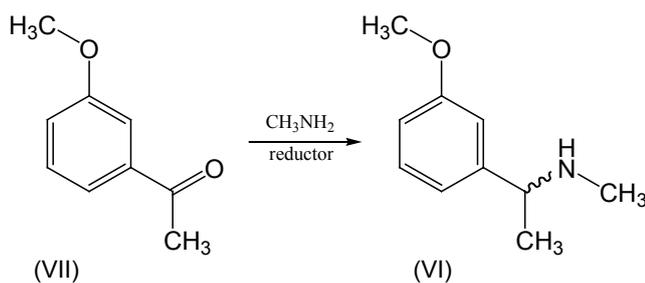
8. Un procedimiento para la obtención de un carbamato de fenilo de fórmula (I):



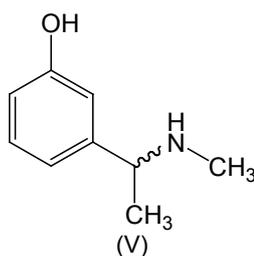
30 donde
R₁ es alquilo inferior C₁-C₅ o bencilo;
R₂ es metilo, etilo o propilo;
sus solvatos, hidratos o sales farmacéuticamente aceptables,

que comprende:

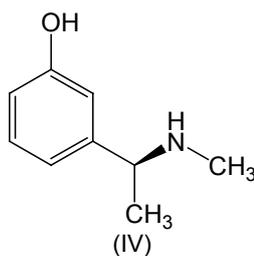
40 a) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (VII) con metilamina en presencia de un agente reductor para obtener el compuesto de fórmula (VI) mediante aminación reductora tal como se muestra a continuación:



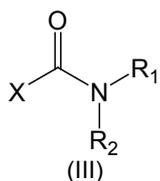
- 5 b) someter dicho compuesto de fórmula (VI) a una reacción de desmetilación para obtener un compuesto de fórmula (V)



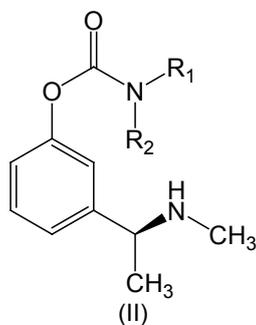
- 10 c) resolver la mezcla enantiomérica obtenida en la etapa b) para obtener el enantiómero de fórmula (IV)



- 15 d) hacer reaccionar dicho compuesto de fórmula (IV) con un compuesto de fórmula (III)

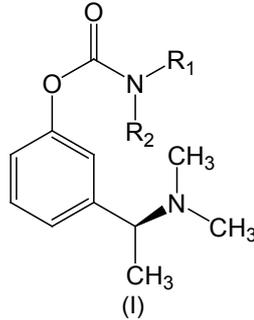


- 20 donde R_1 y R_2 tienen los significados previamente mencionados y X es un halógeno, en presencia de una base, para dar un compuesto de fórmula (II)



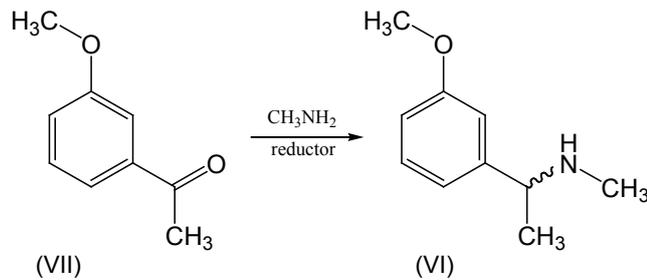
- 25 e) someter dicho compuesto de fórmula (II) a una reacción de aminación reductora, o, alternativamente, a una reacción de metilación por reacción de dicho compuesto de fórmula (II) con un halogenuro de metilo, para obtener el compuesto de fórmula (I).

9. Un procedimiento para la obtención de un carbamato de fenilo de fórmula (I):

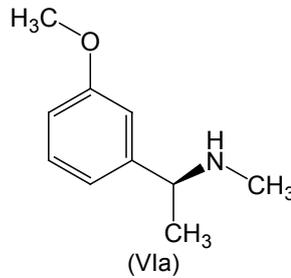


5 donde
 R₁ es alquilo inferior C₁-C₅ o bencilo;
 R₂ es metilo, etilo o propilo;
 sus solvatos, hidratos o sales farmacéuticamente aceptables,
 que comprende:

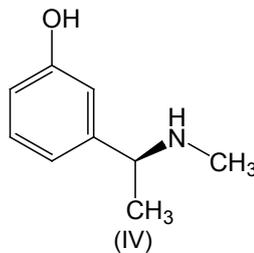
10 a) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (VII) con metilamina en presencia de un agente reductor para obtener el compuesto de fórmula (VI) mediante aminación reductora tal como se muestra a continuación:



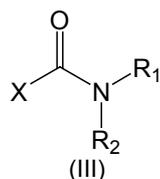
15 b) resolver la mezcla enantiomérica obtenida en la etapa a) para obtener el enantiómero de fórmula (VIa)



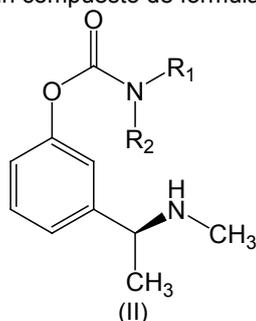
20 c) someter dicho enantiómero de fórmula (VIa) a una reacción de desmetilación para obtener el compuesto de fórmula (IV)



25 d) hacer reaccionar dicho compuesto de fórmula (IV) con un compuesto de fórmula (III)



5 donde R_1 y R_2 tienen los significados previamente mencionados y X es un halógeno, en presencia de una base, para dar un compuesto de fórmula (II)



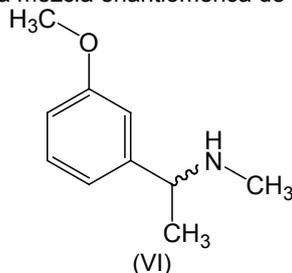
10 donde R_1 y R_2 tienen los significados previamente mencionados; y

5 e) someter dicho compuesto de fórmula (II) a una reacción de aminación reductora, o, alternativamente, a una reacción de metilación por reacción de dicho compuesto de fórmula (II) con un halogenuro de metilo, para obtener el compuesto de fórmula (I).

15 10. Procedimiento según la reivindicación 9, en el que la etapa b) de resolución de la mezcla enantiomérica se realiza mediante cristalización fraccionada de sales diastereoisoméricas formadas a partir de la reacción de los enantiómeros con un ácido ópticamente activo.

20 11. Procedimiento según la reivindicación 10, en el que dicho ácido ópticamente activo es el ácido D-(-)-tartárico o el ácido dibenzoil-(L)-tartárico.

12. Un procedimiento para la resolución de la mezcla enantiomérica de un compuesto de fórmula (VI):



25 que comprende:

30 a) formación de sales diastereoisoméricas mediante reacción de los correspondientes enantiómeros de la mezcla enantiomérica con un ácido ópticamente activo;

b) recristalización de las sales diastereoisoméricas obtenidas en la etapa a) en un alcohol disolvente o en una mezcla de alcohol/agua para obtener una sal diastereoisomérica enriquecida en el enantiómero deseado; y

35 c) obtención del enantiómero deseado mediante:
 c.1) resuspensión de la sal diastereoisomérica obtenida en la etapa b) en un medio acuoso-orgánico;
 c.2) neutralización del medio utilizando una base hasta alcanzar un pH comprendido entre 7 y 12; y
 40 c.3) separación de la fase orgánica y aislamiento del enantiómero deseado en forma de base o en forma de una sal de adición de un ácido.

13. Procedimiento según la reivindicación 12, en el que dicho ácido ópticamente activo es el ácido D-(-)- tartárico o el ácido dibenzoil-(L)-tartárico.

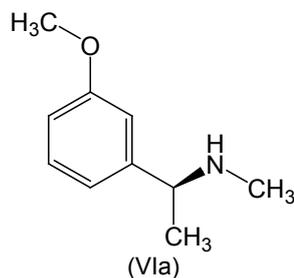
14. Procedimiento según la reivindicación 12, en el que dicho alcohol disolvente es metanol, etanol o una mezcla de etanol/agua.

5 15. Procedimiento según la reivindicación 12, en el que dicho medio acuoso-orgánico, comprende agua y un disolvente orgánico.

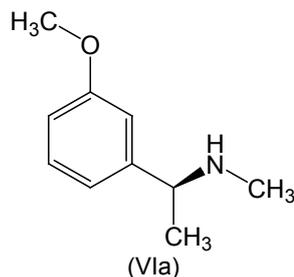
16. Procedimiento según la reivindicación 15, en el que dicho disolvente orgánico es diclorometano o acetato de etilo.

10 17. Procedimiento según la reivindicación 12, en el que el enantiómero obtenido en la etapa c) está en forma de una sal de adición de ácido, preferentemente, hidrocloreuro o hidrobromuro.

15 18. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 12 a 17, en el que el enantiómero deseado es el enantiómero (S) de fórmula (VIa)



20 19. Un compuesto de fórmula (VIa):



25 o una sal del mismo.

20. Compuesto según la reivindicación 19 en forma de una sal de adición de ácido.

30 21. Compuesto según la reivindicación 20, en donde dicha sal de adición de ácido es el hidrocloreuro o el hidrobromuro.