

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 403 418**

51 Int. Cl.:

C07C 213/10 (2006.01)

C07C 217/72 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **29.05.2006** **E 06753942 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **20.03.2013** **EP 1888506**

54 Título: **Separación de estereoisómeros de N,N-dialquilamino-2-alquil-3-fenil-alcanos.**

30 Prioridad:

27.05.2005 DE 102005024824
15.07.2005 DE 102005033732

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
17.05.2013

73 Titular/es:

GRÜNENTHAL GMBH (100.0%)
Zieglerstrasse 6
52078 Aachen , DE

72 Inventor/es:

BUSCHMANN, HELMUT, HEINRICH y
HELL, WOLFGANG

74 Agente/Representante:

AZNÁREZ URBIETA, Pablo

ES 2 403 418 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).

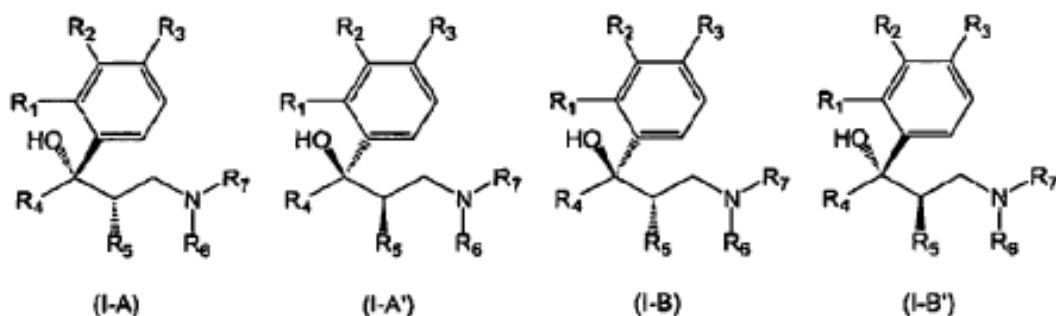
DESCRIPCIÓN

Separación de estereoisómeros de N,N-dialquilamino-2-alkil-3-fenil-alcanos

La invención se refiere a un procedimiento para separar estereoisómeros de N,N-dialquilamino-2-alkil-3-hidroxi-3-fenil-alcanos.

- 5 Los opioides vienen utilizándose hace años como analgésicos para el tratamiento del dolor, aunque presentan una serie de efectos secundarios, por ejemplo adicción y dependencia, depresión respiratoria, inhibición gastrointestinal y estreñimiento. Por ello, sólo se pueden administrar en dosis altas durante un período de tiempo prolongado con medidas de precaución especiales, tales como normas de prescripción especiales.
- 10 Es conocido que determinados N,N-dialquilamino-2-alkil-3-hidroxi-3-fenil-alcanos (en particular compuestos 1-fenil-3-dimetilaminopropano) tienen efecto analgésico y no provocan los efectos secundarios típicos de los opioides. Estas sustancias se caracterizan por un marcado efecto analgésico claramente reforzado, por ejemplo en comparación con el opioide tramadol.
- 15 Estos N,N-dialquilamino-2-alkil-3-hidroxi-3-fenil-alcanos de efecto analgésico son quirales. Dado que en la mayoría de los casos tienen dos centros quirales, los compuestos se presentan en forma de 4 estereoisómeros, esto es dos pares de enantiómeros que son diastereoisoméricos entre sí.
- Con frecuencia, la eficacia de un analgésico se atribuye a su interacción con un receptor determinado de una célula humana o animal. Debido a que estos receptores están formados por aminoácidos quirales, y en caso dado también glucósidos quirales, su interacción con medicamentos quirales es estereoselectiva. Por ello, los estereoisómeros individuales de los medicamentos quirales frecuentemente tienen diferente eficacia farmacológica.
- 20 J.R. Dehli y col. (Tetrahedron: Asymmetry, vol. 12, nº 10, 2001, páginas 1485-1492) describieron la obtención estereoselectiva mediante biocatalizadores de α -alkil- β -hidroxinitrilos a partir de β -cetonitrilos por introducción de un grupo alquilo y reducción del grupo carbonilo. Los α -alkil- β -hidroxinitrilos quirales pueden ser utilizados como precursores para obtener aminoalcoholes.
- 25 L. Angiolini y col. (Tetrahedron, vol. 25, 1969, páginas 4211-4216) describieron la síntesis estereoespecífica de ($\pm$)-1-fenil-1,2-dimetil-3-dimetilaminopropan-1-oles mediante reacción de un reactivo de Grignard adecuado con α -metil- β -dimetilamino-propiofenona o 3-metil-4-dimetilamino-2-butanona.
- Ninguno de estos dos procedimientos incluye la separación de mezclas estereoisoméricas.
- Por consiguiente, es necesario un procedimiento para separar los estereoisómeros, esto es los diastereoisómeros y enantiómeros de N,N-dialquilamino-2-alkil-3-hidroxi-3-fenil-alcanos.
- 30 El documento EP-A 693 475 describe la síntesis de (2RS,3RS)-1-dimetilamino-3-(3-metoxifenil)-2-metil-3-pentanol. La separación de los diastereoisómeros, es decir de los dos pares de enantiómeros, se lleva a cabo por precipitación en forma de clorhidrato con trimetilclorosilano/agua en 2-butanona. La separación de la mezcla racémica de los dos enantiómeros de configuración (2R,3R) y (2S,3S) tiene lugar en columna HPLC quiral.
- 35 Sin embargo, en general, la separación cromatográfica de enantiómeros en fases estacionarias quirales no es adecuada para grandes cantidades de principio activo, sirviendo, en la mayoría de los casos, sólo para fines analíticos. Por ello es necesario un procedimiento que también sea adecuado para separar los enantiómeros de N,N-dialquilamino-2-alkil-3-hidroxi-3-fenil-alcanos quirales a escala preparativa.
- 40 Así, la invención tiene por objeto proporcionar un procedimiento para la separación de los estereoisómeros, preferentemente enantiómeros, de N,N-dialquilamino-2-alkil-3-hidroxi-3-fenil-alcanos quirales que también se pueda llevar a cabo a escala de gramos y kilogramos. El procedimiento debería ser económico, tener un alto rendimiento y asegurar una alta pureza enantiomérica.
- Este objetivo se resuelve según el objeto de las reivindicaciones. Sorprendentemente se ha comprobado que es posible aislar un estereoisómero de una mezcla que incluye los dos estereoisómeros de fórmulas generales (I-A) y (I-A') y/o los dos estereoisómeros de fórmulas generales (I-B) y (I-B'),

45



donde

5 R_1 , R_2 y R_3 , iguales o diferentes, se seleccionan de entre el grupo consistente en -H, -F, -Cl, -alquilo(C_1-C_6), -S-alquilo(C_1-C_6), -OH, -O-alquilo(C_1-C_6), -O-alquilen(C_1-C_6)fenilo, -OCO-alquilo(C_1-C_6), -OCON(alquilo(C_1-C_6))₂ y -O-SiR₈R₉R₁₀ (siendo R₈, R₉ y R₁₀, iguales o diferentes, -alquilo(C_1-C_6) o -fenilo);

R_4 es -H o -alquilo(C_1-C_6);

R_5 es -alquilo(C_1-C_6); y

R_6 y R_7 , iguales o diferentes, son -H o -alquilo(C_1-C_6);

10 siendo "alquilo(C_1-C_6)" un grupo hidrocarburo saturado, lineal o ramificado, cíclico o de cadena abierta, de 1 a 6 átomos de carbono, en caso dado sustituido con 1 a 6 átomos de halógenos, iguales o diferentes, seleccionados entre -F, -Cl y -Br; y siendo "alquilen(C_1-C_6)" un grupo hidrocarburo saturado, lineal o ramificado, cíclico o de cadena abierta, de 1 a 6 átomos de carbono, en caso dado sustituido con 1 a 6 átomos de halógenos, iguales o diferentes, seleccionados entre -F, -Cl y -Br;

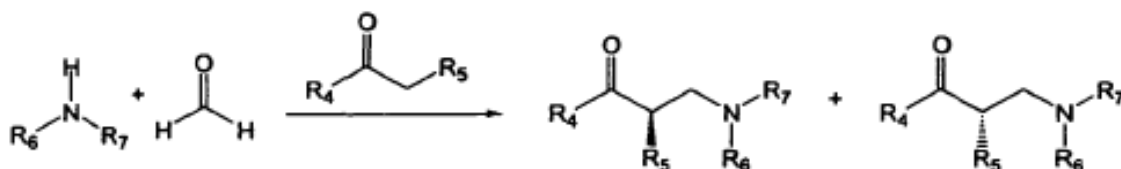
o sus sales con ácidos orgánicos o inorgánicos;

15 mediante un procedimiento que incluye los pasos de:

- a) influir en la proporción de mezcla de los estereoisómeros mezclados de modo que al menos uno de los estereoisómeros, preferentemente el estereoisómero a aislar, esté presente en un exceso enantiomérico; y
- b) añadir ácido fosfórico bajo condiciones que provocan la precipitación del estereoisómero presente en un exceso enantiomérico desde una solución en forma de fosfato, hidrogenofosfato o dihidrogenofosfato.

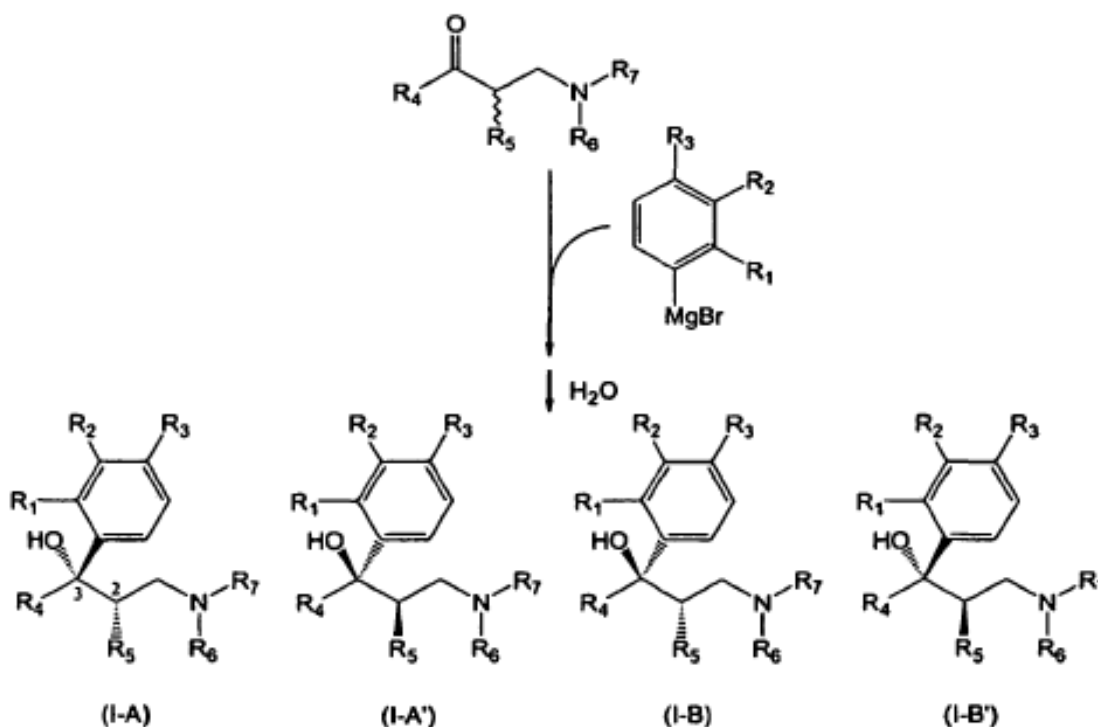
20 Sorprendentemente se ha comprobado que es posible cristalizar los estereoisómeros individuales con una alta estereoselectividad a partir de la mezcla de los estereoisómeros cuando al menos uno de ellos no está presente en mezcla racémica, sino con un exceso enantiomérico.

25 Los compuestos de fórmula general (I) presentan al menos dos centros quirales. Los compuestos se pueden sintetizar de diferentes modos. Por ejemplo, en primer lugar se puede producir una base de Mannich según una reacción de Mannich, con lo que se genera el primer centro quiral:



30 Cuando la reacción de Mannich se lleva a cabo sin inducción quiral, es decir en ausencia de sustancias auxiliares quirales, catalizadores quirales, disolventes quirales, etc., la base de Mannich se obtiene en forma de una mezcla racémica, ya que los estados de transición que conducen a las dos bases de Mannich enantioméricas son enantiomorfos y, en consecuencia, de igual energía.

El segundo centro quiral se puede introducir por ejemplo sometiendo a reacción el carbonilo de la base de Mannich con un reactivo de Grignard:



Así, a partir de la base de Mannich racémica se forman los cuatro estereoisómeros de N,N-dialquilamino-2-alkil-3-hidroxi-3-fenil-alcanos de fórmula general (I-A), (I-A'), (I-B) e (I-B'). Dependiendo del patrón de sustitución en los dos centros quirales se obtiene respectivamente la configuración R o S.

- 5 En principio también es posible la presencia de otros centros quirales en una de las cadenas laterales. En caso de tres centros quirales, la cantidad de estereoisómeros aumenta a ocho en total, existiendo cuatro pares de enantiómeros. Preferentemente, los N,N-dialquilamino-2-alkil-3-hidroxi-3-fenil-alcanos sólo presentan dos centros quirales.

- 10 Preferentemente, por un lado los estereoisómeros (I-A) y (I-A') por un lado y por otro los estereoisómeros (I-B) y (I-B') son en cada caso enantioméricos entre sí. Por lo demás, los estereoisómeros son diastereoisoméricos entre sí. Por consiguiente, preferentemente el estereoisómero (I-A) es enantiomérico con respecto a (I-A') y diastereoisomérico con respecto a (I-B) y (I-B'), el estereoisómero (I-A') es enantiomérico con respecto a (I-A) y diastereoisomérico con respecto a (I-B) y (I-B'), el estereoisómero (I-B) es diastereoisomérico con respecto a (I-A) y (I-A') y enantiomérico con respecto a (I-B') y, por último, el estereoisómero (I-B') es diastereoisomérico con respecto a (I-A) y (I-A') y enantiomérico con respecto a (I-B).

- 15 Si en el paso (a) del procedimiento según la invención se influye en la proporción de mezcla de los estereoisómeros en la mezcla de modo que el estereoisómero de fórmula general (I-A') esté presente en un exceso enantiomérico, el exceso se refiere a la cantidad de su enantiómero, es decir preferentemente al estereoisómero de fórmula general (I-A). No es necesario influir también en la proporción de mezcla de los estereoisómeros que eventualmente también están presentes, por ejemplo los estereoisómeros de fórmulas generales (I-B) y (I-B'), de modo que éstos también pueden estar presentes (o en caso dado seguir estando presentes) por ejemplo en mezcla racémica.

- 20 En una forma de realización preferente del procedimiento según la invención, éste se utiliza para aislar un estereoisómero de una mezcla que incluye los dos estereoisómeros de fórmulas generales (I-A) y (I-A'), pero no los dos estereoisómeros de fórmulas generales (I-B) y (I-B'). En otra forma de realización preferente del procedimiento según la invención, éste se utiliza para aislar un estereoisómero, preferentemente de fórmula general (I-A) o (I-A'), de una mezcla de los cuatro estereoisómeros, es decir, de los estereoisómeros de fórmulas generales (I-A), (I-A'), (I-B) y (I-B').

En una forma de realización preferente del procedimiento según la invención, la influencia ejercida en el paso (a) se produce por

- adición del estereoisómero que ha de estar presente en exceso, o
- por síntesis enantioselectiva de los estereoisómeros.

- 30 A causa de la influencia ejercida en el paso (a), al menos uno de los estereoisómeros está presente en exceso enantiomérico. Preferentemente, esto significa que está enriquecido en comparación con su enantiómero. Este enriquecimiento se puede lograr de diferentes modos. Por un lado incluye la obtención de un exceso enantiomérico ya

durante la síntesis de los estereoisómeros, pero por otro lado también incluye el desplazamiento de las proporciones en peso relativas de los dos enantiómeros de una mezcla originalmente en forma de racemato en lo que respecta a estos dos estereoisómeros/enantiómeros. Esta última variante se puede llevar a cabo, por ejemplo, mediante la adición externa o por derivación enantioselectiva de uno de los dos enantiómeros (por ejemplo disociación racémica cinética).

- 5 Cuando la influencia en el paso (a) se ejerce mediante adición del estereoisómero que ha de estar presente en un exceso enantiomérico, éste se puede obtener previamente mediante aislamiento por separado de una mezcla de los estereoisómeros. Por ejemplo, para ello primero se pueden separar los diastereoisómeros por precipitación selectiva de ese par de enantiómeros en forma de clorhidrato. De este modo, los dos estereoisómeros de fórmulas generales (I-A) y (I-A') (par de enantiómeros 1) se pueden separar de los dos estereoisómeros de fórmulas generales (I-B) y (I-B') (par de enantiómeros 2). La separación de los dos enantiómeros, es decir, la disociación de los pares de enantiómeros racémicos 1 o 2, se puede llevar a cabo con ayuda de reactivos auxiliares quirales, por ejemplo ácidos quirales.

Sorprendentemente se ha comprobado que los dos enantiómeros de fórmulas generales (I-A) y (I-A') pueden precipitar selectivamente con ayuda de ácido (+)- o (-)-di-O,O'-p-toluiltartárico, permaneciendo el otro enantiómero correspondiente en la lejía madre.

- 15 Por consiguiente, un aspecto de la invención se refiere a un procedimiento para la disociación racémica de los dos enantiómeros de fórmulas generales (I-A) y (I-A'), que incluye la adición de ácido (+)- o (-)-di-O,O'-p-toluiltartárico. Un disolvente adecuado es por ejemplo 2-butanona. Los dos enantiómeros de fórmulas generales (I-A) y (I-A') se disuelven en el disolvente. Dependiendo de la configuración del derivado de ácido tartárico utilizado, después de la adición de éste se produce una precipitación estereoselectiva del enantiómero de fórmula general (I-A) o (I-A'), respectivamente, en forma de sal de adición.

- 25 Sin embargo, debido al coste relativamente alto del derivado de ácido tartárico enantioméricamente puro (ácido (-)- o (+)-di-O,O'-p-toluiltartárico) como reactivo quiral auxiliar, este procedimiento sólo es adecuado de forma limitada para la separación de enantiómeros a escala preparativa. Preferiblemente, este procedimiento se utiliza únicamente para obtener primero los estereoisómeros enantioméricamente puros correspondientes de fórmulas generales (I-A) y (I-A') y, mediante su adición a la mezcla de reacción, influir en la proporción en peso relativa en el sentido del paso (a) del procedimiento según la invención en favor de uno u otro estereoisómero, es decir, para generar el exceso enantiomérico.

Alternativamente también es posible obtener una cantidad pequeña pero suficiente de los compuestos enantioméricamente puros mediante HPLC en fase estacionaria quiral.

- 30 En principio también es imaginable que la influencia en el paso (a) del procedimiento según la invención no se ejerza mediante la adición de dicho enantiómero, sino mediante eliminación selectiva del otro enantiómero. Por ejemplo, en lugar de enriquecer uno de los dos enantiómeros, también se puede llevar a cabo una descomposición selectiva de uno de los dos enantiómeros. En este contexto también se puede concebir por ejemplo la derivación enzimática selectiva de un estereoisómero, lo que provoca un exceso de su enantiómero.

- 35 La influencia correspondiente al paso (a) del procedimiento según la invención también se puede ejercer mediante una síntesis enantioselectiva de los estereoisómeros. La enantioselectividad se puede inducir en diferentes etapas de síntesis. Por ejemplo, en la etapa de la reacción de Mannich arriba mencionada ya se puede inducir, a través de medidas adecuadas, un exceso de uno de los dos enantiómeros formados. Los especialistas conocen tales medidas adecuadas. Alternativamente, por ejemplo también es posible inducir un exceso enantiomérico llevando a cabo la reacción de Grignard ya mencionada (o una reacción de igual efecto con otro reactivo organometálico), que tiene lugar a continuación de la reacción de Mannich, de forma enantioselectiva. Los especialistas también conocen medidas adecuadas para ello. En este contexto se puede remitir por ejemplo al contenido completo de I. Ojima, *Catalytic Asymmetric Synthesis*, 2ª edición, Wiley VCH; R.A. Aitken y col., *Asymmetric Synthesis*, 2ª edición, CRC Press; L.A. Paquette, *Handbook of Reagents for Organic Synthesis: Chiral Reagents for Asymmetric Synthesis*, John Wiley & Sons; H.B. Kagan, *Asymmetric Synthesis*, Thieme Medical Pub.; W. Carruthers, *Modern Methods of Organic Synthesis*, 4ª edición, Cambridge University Press; y R.S. Atkinson, *Stereoselective Synthesis*, John Wiley & Sons.

- 50 En una forma de realización preferente, el exceso enantiomérico después de realizar el paso (a) del procedimiento según la invención es de al menos un 1,0% ee, preferentemente de al menos un 2,5% ee, de forma especialmente preferente de al menos un 5,0% ee, de forma totalmente preferente de al menos un 7,5% ee y en particular al menos de un 10% ee. No obstante, el exceso enantiomérico es como máximo de un 25% ee, de forma especialmente preferente como máximo de un 20% ee y en particular como máximo de un 15% ee.

El exceso enantiomérico se define como

$$\frac{[(+)] - [(-)]}{[(+)] + [(-)]} 100 \% \quad \text{ó} \quad \frac{[(-)] - [(+)]}{[(+)] + [(-)]} 100\%$$

, siendo [(+)] y [(-)] la concentración del enantiómero dextrógiro y el enantiómero levógiro y obteniéndose siempre un valor positivo.

Los especialistas están familiarizados con métodos adecuados para determinar el exceso enantiomérico. Como ejemplos se pueden mencionar HPLC en bases estacionarias quirales y análisis RMN con reactivos *shift* (de desplazamiento).

El procedimiento según la invención produce buenos resultados con N,N-dialquilamino-2-alkil-3-hidroxi-3-fenil-alcános de diferentes estructuras.

En una forma de realización preferente, R₁ y R₃ son -H. La siguiente tabla reúne patrones de sustitución preferentes para el anillo de fenilo (R₁, R₂ y R₃):

R ₁	R ₂	R ₃	R ₁	R ₂	R ₃
-H	-OCH ₃	-H	-H	-CF ₃	-H
-H	-OH	-H	-H	-H	-CF ₃
-H	-OCH(CH ₃) ₂	-H	-H	-Cl	-H
-H	-OCH ₂ C ₆ H ₅	-H	-H	-F	-H
-H	-CH ₃	-H	-H	-Cl	-Cl
-H	-CHF ₂	-H	-H	-SCH ₃	-H

De forma especialmente preferente, R₁ y R₃ son en cada caso -H y R₂ es -O-alkilo(C₁-C₆), preferentemente -OCH₃, u -OH. Preferentemente, R₄ es -alkilo(C₁-C₆), preferiblemente -CH₃ o -CH₂CH₃. Preferentemente, R₅ es -alkilo(C₁-C₆), preferiblemente -CH₃. Preferentemente, R₆ y R₇ son en cada caso -alkilo(C₁-C₆), preferiblemente -CH₃. De forma especialmente preferente, R₄ es -CH₂CH₃ y R₅, R₆ y R₇ son en cada caso -CH₃.

En el sentido de la descripción, el concepto "alkilo(C₁-C₆)" se refiere a un grupo hidrocarburo saturado, lineal o ramificado, cíclico o de cadena abierta, de 1 a 6 átomos de carbono, si es el caso dado sustituido con 1 a 6 átomos de halógeno (iguales o diferentes, seleccionados entre -F, -Cl y -Br). Como ejemplos se mencionan: -CH₃, -CF₃, -CH₂F, -CHF₂, -CH₂CH₃, -CH(CH₃)₂, -CH₂CH₂CH₃, -CH(CH₃)CH₂CH₃, -CH₂CH(CH₃)CH₃, -C(CH₃)₃, -CH₂CH₂CH₂CH₃, etc.

En el sentido de la descripción, el concepto "alkileno(C₁-C₆)" se refiere a un grupo hidrocarburo saturado, lineal o ramificado, cíclico o de cadena abierta, de 1 a 6 átomos de carbono, si es el caso dado sustituido con 1 a 6 átomos de halógeno (iguales o diferentes, seleccionados entre -F, -Cl y -Br). Como ejemplos se mencionan: -CH₂-, -CH₂CH₂-, -CH(CH₃)CH₂-, -CH₂CH₂CH₂-, -CH(CH₃)CH₂CH₂-, -CH₂CH(CH₃)CH₂-, -C(CH₃)₂CH₂-, -CH(CH₃)CH(CH₃)-, -CH₂CH₂CH₂CH₂-, etc.

En una forma de realización especialmente preferente del procedimiento según la invención, R₁ es -H, R₂ -OCH₃, R₃ -H, R₄ -CH₂CH₃, R₅ -CH₃, R₆ -CH₃ y R₇ -CH₃, de modo que los estereoisómeros de fórmulas generales (I-A), (I-A'), (I-B) y (I-B') son 1-dimetilamino-3-(3-metoxifenil)-2-metil-3-pentanol.

En este caso, el estereoisómero de fórmula general (I-A) es (2S,3S)-1-dimetilamino-3-(3-metoxifenil)-2-metil-3-pentanol, el estereoisómero de fórmula general (I-A') es (2R,3R)-1-dimetilamino-3-(3-metoxifenil)-2-metil-3-pentanol, el estereoisómero de fórmula general (I-B) es (2S,3R)-1-dimetilamino-3-(3-metoxifenil)-2-metil-3-pentanol y el estereoisómero de fórmula general (I-B') es (2R,3S)-1-dimetilamino-3-(3-metoxifenil)-2-metil-3-pentanol, o sus sales con ácidos orgánicos o inorgánicos.

Preferentemente, la adición de ácido fosfórico en el paso (b) del procedimiento según la invención sirve para transformar al menos uno de los estereoisómeros en un fosfato, en un hidrogenofosfato o en un dihidrogenofosfato para así provocar su cristalización. A través de la proporción estequiométrica entre la cantidad añadida de ácido fosfórico y los estereoisómeros de fórmulas generales (I-A), (I-A'), (I-B) y (I-B') se puede influir para que la salificación tenga lugar en forma de fosfato (PO₄³⁻), de hidrogenofosfato (HPO₄²⁻) o de dihidrogenofosfato (H₂PO₄⁻).

Además de la adición de una cantidad adecuada de ácido fosfórico, los estereoisómeros también se pueden transformar en fosfatos, hidrogenofosfatos o dihidrogenofosfatos por otros métodos. Los especialistas conocen estas variantes, por ejemplo por adición de sales de fosfato y acidificación subsiguiente con un ácido inorgánico.

Con la adición de ácido fosfórico en el paso (b) del procedimiento según la invención no se añade ningún reactivo quiral adicional. En su lugar, la separación de los estereoisómeros se basa preferentemente en los diferentes comportamientos de cristalización de los fosfatos, hidrogenofosfatos o dihidrogenofosfatos de los estereoisómeros como tales. Sorprendentemente se ha comprobado que puede precipitar selectivamente en forma de fosfato, hidrogenofosfato o dihidrogenofosfato el enantiómero a partir de una mezcla de los dos enantiómeros de fórmulas generales (I-A) y (I-A')

si previamente se ha hecho lo necesario para que el enantiómero esté presente en un exceso enantiomérico determinado, pero no necesariamente especialmente alto.

5 El procedimiento según la invención es adecuado incluso para la cristalización selectiva de uno de los estereoisómeros a partir de la mezcla de los cuatro estereoisómeros de fórmulas generales (I-A), (I-A'), (I-B) y (I-B'). Por ello ni siquiera es necesario realizar primero una separación diastereoisomérica, por ejemplo mediante precipitación de uno de los pares de enantiómeros, en forma de clorhidrato. En su lugar, la precipitación selectiva se logra con éxito incluso a partir del producto directo de la reacción de Grignard. Como disolvente adecuado para ello se puede utilizar por ejemplo etanol.

10 El procedimiento según la invención tiene la ventaja de que en el paso (a) sólo se debe producir un exceso enantiomérico relativamente bajo del estereoisómero para, en la precipitación como fosfato, hidrogenofosfato o dihidrogenofosfato, alcanzar un alto exceso enantiomérico del precipitado. Por ejemplo, si el paso (a) del procedimiento según la invención se lleva a cabo por reacción enantioselectiva, no es necesario que la enantioselectividad de la reacción sea del 95% ee o más, tal como se exige normalmente en otros casos. En su lugar, durante la síntesis bastan unos valores de enantioselectividad mucho menos pronunciados para obtener finalmente un producto con una pureza enantiomérica muy alta.

15 Preferentemente, el procedimiento según la invención incluye el paso de

c) separar la sal precipitada obtenida en el paso (b) de la solución sobrenadante.

Esto se puede llevar a cabo, por ejemplo, mediante decantación, filtración, centrifugación, etc.

En una forma de realización preferente, el procedimiento según la invención incluye el paso de

20 d) transformar la sal separada en el paso (c) en el clorhidrato.

La transformación en clorhidrato de la sal separada se puede realizar de diversos modos. En una forma de realización preferente, la sal separada primero se transforma en la base libre del estereoisómero. Esto se puede llevar a cabo mediante adición de bases fuertes, por ejemplo NaOH o KOH.

25 La base libre del estereoisómero así libre se puede aislar primero o se puede transformar en el clorhidrato directamente *in situ*. Sorprendentemente se ha comprobado que se pueden lograr mejores rendimientos en la precipitación de clorhidrato si en lugar de trimetilclorosilano-agua (véase el documento EP-A 693 475) se utiliza cloruro de hidrógeno gas. Como disolventes adecuados para ello se pueden utilizar por ejemplo acetona o 2-butanona.

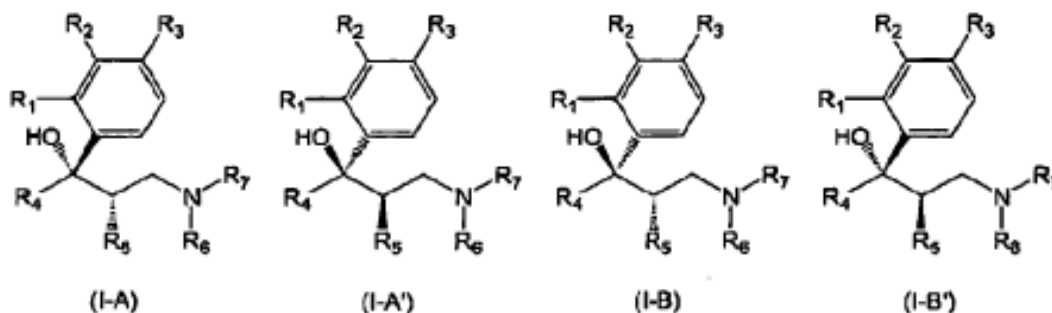
30 Otro aspecto de la invención se refiere a una sal de adición de un estereoisómero de fórmula general (I-A), (I-A'), (I-B) o (I-B'), tal como se define más arriba, y ácido fosfórico.

Preferentemente, la sal de adición se selecciona de entre el grupo consistente en

- fosfato de (2R,3R)-1-dimetilamino-3-(3-metoxifenil)-2-metil-3-pentanol,
- hidrogenofosfato de (2R,3R)-1-dimetilamino-3-(3-metoxifenil)-2-metil-3-pentanol,
- dihidrogenofosfato de (2R,3R)-1-dimetilamino-3-(3-metoxifenil)-2-metil-3-pentanol,
- 35 – fosfato de (2S,3S)-1-dimetilamino-3-(3-metoxifenil)-2-metil-3-pentanol,
- hidrogenofosfato de (2S,3S)-1-dimetilamino-3-(3-metoxifenil)-2-metil-3-pentanol,
- dihidrogenofosfato de (2S,3S)-1-dimetilamino-3-(3-metoxifenil)-2-metil-3-pentanol,
- fosfato de (2R,3S)-1-dimetilamino-3-(3-metoxifenil)-2-metil-3-pentanol,
- hidrogenofosfato de (2R,3S)-1-dimetilamino-3-(3-metoxifenil)-2-metil-3-pentanol,
- 40 – dihidrogenofosfato de (2R,3S)-1-dimetilamino-3-(3-metoxifenil)-2-metil-3-pentanol,
- fosfato de (2S,3R)-1-dimetilamino-3-(3-metoxifenil)-2-metil-3-pentanol,
- hidrogenofosfato de (2S,3R)-1-dimetilamino-3-(3-metoxifenil)-2-metil-3-pentanol,
- dihidrogenofosfato de (2S,3R)-1-dimetilamino-3-(3-metoxifenil)-2-metil-3-pentanol.

45 En una forma de realización preferente, la sal de adición se selecciona de entre la lista arriba mostrada sustituyéndose en cada caso "(3-metoxifenil)" por "(3-hidroxifenil)".

50 Otro aspecto de la invención se refiere a un procedimiento para preparar un estereoisómero de fórmula general (I-A), (I-A'), (I-B) y (I-B') tal como se define más arriba (procedimiento de preparación), que incluye el procedimiento anteriormente descrito para aislar el estereoisómero (procedimiento de separación). Preferentemente, el procedimiento de preparación consiste en un procedimiento para preparar un estereoisómero de fórmula general (I-A), (I-A'), (I-B) o (I-B')



donde

- 5 R_1 , R_2 y R_3 , iguales o diferentes, se seleccionan de entre el grupo consistente en -H, -F, -Cl, -alquilo(C₁-C₆), -S-alquilo(C₁-C₆) y -OH, con la condición de que al menos uno de los grupos R_1 , R_2 y R_3 sea -OH; R_4 es -H o -alquilo(C₁-C₆); R_5 es -alquilo(C₁-C₆); y R_6 y R_7 , iguales o diferentes, son -H o -alquilo(C₁-C₆);

o sus sales con ácidos orgánicos o inorgánicos;

que incluye el procedimiento de separación anteriormente descrito para aislar un estereoisómero y donde durante la realización del procedimiento de separación al menos uno de los grupos R_1 , R_2 y R_3 es -O-alquilo(C₁-C₆), -O-alquilen(C₁-C₆)fenilo, -OCO-alquilo(C₁-C₆), -OCO₂-alquilo(C₁-C₆), -OCON(alquilo(C₁-C₆))₂ u -O-SiR₈R₉R₁₀;

- 10 siendo "alquilo(C₁-C₆)" un grupo hidrocarburo saturado, lineal o ramificado, cíclico o de cadena abierta, de 1 a 6 átomos de carbono, en caso dado sustituido con 1 a 6 átomos de halógenos, iguales o diferentes, seleccionados entre -F, -Cl y -Br; y

- 15 siendo "alquilen(C₁-C₆)" un grupo hidrocarburo saturado, lineal o ramificado, cíclico o de cadena abierta, de 1 a 6 átomos de carbono, en caso dado sustituido con 1 a 6 átomos de halógenos, iguales o diferentes, seleccionados entre -F, -Cl y -Br.

En una forma de realización preferente, el procedimiento de preparación según la invención incluye, después de aislar el estereoisómero, es decir después de la realización del paso de separación según la invención, el paso de:

- 20 e) transformar al menos uno de los grupos R_1 , R_2 y R_3 , que consisten en -O-alquilo(C₁-C₆), -O-alquilen(C₁-C₆)fenilo, -OCO-alquilo(C₁-C₆), -OCO₂-alquilo(C₁-C₆), -OCON(alquilo(C₁-C₆))₂ u -O-SiR₈R₉R₁₀, en un grupo -OH.

La transformación en el grupo -OH puede tener lugar de modo conocido por los especialistas, dependiendo de la sustitución por ejemplo con ácido, base, fluoruro, hidruros metálicos complejos, etc.

Los siguientes ejemplos ilustran la invención, pero no han de considerarse como limitativos de su alcance.

- 25 **Ejemplo 1: Preparación de una mezcla de los cuatro estereoisómeros de 1-dimetilamino-3-(3-metoxifenil)-2-metil-3-pentanol**

Se preparó una mezcla de los cuatro estereoisómeros de 1-dimetilamino-3-(3-metoxifenil)-2-metil-3-pentanol de acuerdo con el Ejemplo 1 del documento EP 0 693 475 A1 mediante reacción de Grignard de *rac*.-1-dimetilamino-2-metil-3-pentanona con bromuro de 3-metoxifenil-magnesio en THF.

- 30 Los dos enantiómeros (2R,3R)- y (2S,3S)-1-dimetilamino-3-(3-metoxifenil)-2-metil-3-pentanol y los dos enantiómeros (2R,3S)- y (2S,3R)-1-dimetilamino-3-(3-metoxifenil)-2-metil-3-pentanol estaban presentes en cada caso en la misma cantidad, es decir, en forma de racemato. La proporción de los diastereoisómeros (2R,3R)/(2S,3S) con respecto a (2R,3S)/(2S,3R) era de un 70%/30%.

- 35 **Ejemplo 2: Separación de diastereoisómeros [separación de los pares de enantiómeros de configuración (2R,3R)/(2S,3S) y los pares de enantiómeros (2R,3S)/(2S,3R)]**

a) Precipitación de HCl

En un reactor de doble revestimiento de 100 l con agitador impulsor eléctrico, tubo de transferencia de gas, dispositivo de medida de temperatura Pt100 y sistema de refrigeración/calefacción basado en aceite, se cargaron 15 kg (59,7 mol)

de una mezcla del par de enantiómeros (2R,3R)/(2S,3S)-1-dimetilamino-3-(3-metoxifenil)-2-metil-3-pentanol (70%) y el par de enantiómeros (2R,3S)/(2S,3R)-1-dimetilamino-3-(3-metoxifenil)-2-metil-3-pentanol (30%) a 20°C y a una velocidad de giro del agitador de 100 rpm, en 70 l de acetona. La solución se enfrió a 5°C. En un plazo de 20 minutos se hicieron pasar a través de la solución aproximadamente 2,0 kg de cloruro de hidrógeno gas. A pesar de la refrigeración, la temperatura del recipiente aumentó de forma continua hasta 28°C. El cloruro de hidrógeno se tomó de una botella de cloruro de hidrógeno que estaba conectada con el tubo de transferencia del recipiente a través de un reductor de presión y un tubo flexible y que estaba dispuesta sobre una báscula para medir la masa. Después se siguió transfiriendo cloruro de hidrógeno gas hasta que una muestra de 5 ml de la solución diluida con 10 ml de agua tenía un pH 1-3. La solución se agitó a 5°C durante 2 horas. La suspensión se centrifugó en una centrifugadora y se lavó una vez con 10 l de acetona. El producto se secó en un armario de secado a 40°C durante 24 horas en vacío hasta una presión final de 20 mbar. Se obtuvieron 11,16 kg (65% del valor teórico) del par de enantiómeros de clorhidrato de (2R,3R)/(2S,3S)-1-dimetilamino-3-(3-metoxifenil)-2-metil-3-pentanol en forma de un producto incoloro. El contenido residual del par de enantiómeros no deseado, clorhidrato de (2S,3R)/(2R,3S)-1-dimetilamino-3-(3-metoxifenil)-2-metil-3-pentanol, era del 3%.

15 b) Transformación del clorhidrato en la base libre

En un reactor de doble revestimiento de 100 l con agitador impulsor eléctrico, dispositivo de medida de temperatura Pt100 y sistema de refrigeración/calefacción basado en aceite, se cargaron los 11,16 kg (38,78 mol) del par de enantiómeros de clorhidrato de (2R,3R)/(2S,3S)-1-dimetilamino-3-(3-metoxifenil)-2-metil-3-pentanol del paso a), impurificado con un 3% del par de enantiómeros de clorhidrato de (2R,3S)/(2S,3R)-1-dimetilamino-3-(3-metoxifenil)-2-metil-3-pentanol, a 20°C, en 21 l de agua. La solución se mezcló con hidróxido sódico acuoso al 32% en peso hasta alcanzar un pH 13 y a continuación se extrajo con 21 l de acetato de etilo. Después de evaporar el acetato de etilo a 60-65°C hasta un vacío final de 20 mbar, se obtuvo la base en forma de un aceite incoloro con un rendimiento de 8,77 kg (90% del valor teórico), impurificado con un 3% del par de enantiómeros (2S,3R)/(2R,3S)-1-dimetilamino-3-(3-metoxifenil)-2-metil-3-pentanol.

25 c) Recristalización en forma de clorhidrato

En un reactor de doble revestimiento de 100 l con agitador impulsor eléctrico, tubo de transferencia de gas, dispositivo de medida de temperatura Pt100 y sistema de refrigeración/calefacción basado en aceite, se cargaron 15 kg (59,7 mol) de una mezcla del par de enantiómeros (2R,3R)/(2S,3S)-1-dimetilamino-3-(3-metoxifenil)-2-metil-3-pentanol (97%) y el par de enantiómeros (2R,3S)/(2S,3R)-1-dimetilamino-3-(3-metoxifenil)-2-metil-3-pentanol (3%) a 20°C y a una velocidad de giro del agitador de 100 rpm, en 70 l de acetona. La solución se enfrió a 5°C. En un plazo de 20 minutos se hicieron pasar a través de la solución aproximadamente 2,0 kg de cloruro de hidrógeno gas. A pesar de la refrigeración, la temperatura en el recipiente aumentó de forma continua hasta 28°C. El cloruro de hidrógeno se tomó de una botella de cloruro de hidrógeno que estaba conectada con el tubo de transferencia del recipiente a través de un reductor de presión y un tubo flexible y que estaba dispuesta sobre una báscula para medir la masa. Después se siguió transfiriendo cloruro de hidrógeno gas hasta que una muestra de 5 ml de la solución diluida con 10 ml de agua presentó un pH 1-3. La solución se agitó a 5°C durante 2 horas. La suspensión se centrifugó en una centrifugadora y se lavó una vez con 10 l de acetona. El producto se secó en armario secador a 40°C durante 24 horas en vacío hasta una presión final de 20 mbar. Se obtuvieron 13,74 kg (80% del valor teórico) del par de enantiómeros incoloro clorhidrato de (2R,3R)/(2S,3S)-1-dimetilamino-3-(3-metoxifenil)-2-metil-3-pentanol con una pureza diastereoisomérica del 100%.

40 d) Transformación del clorhidrato en la base libre

En un reactor de doble revestimiento de 100 l con agitador impulsor eléctrico, dispositivo de medida de temperatura Pt100 y sistema de refrigeración/calefacción basado en aceite, se cargaron 13,74 kg (47,7 mol) del par de enantiómeros de clorhidrato de (2R,3R)/(2S,3S)-1-dimetilamino-3-(3-metoxifenil)-2-metil-3-pentanol a 20°C en 26 l de agua. La solución se mezcló con hidróxido sódico acuoso al 32% en peso hasta alcanzar un pH 13 y a continuación se extrajo con 26 l de acetato de etilo. Después de evaporar el acetato de etilo a 60-65°C hasta un vacío final de 20 mbar, se obtuvo el par de enantiómeros (2R,3R)/(2S,3S)-1-dimetilamino-3-(3-metoxifenil)-2-metil-3-pentanol en forma de un aceite incoloro con un rendimiento de 10,80 kg (90% del valor teórico) y una pureza diastereoisomérica del 100%.

Ejemplo 3: Separación de los dos enantiómeros de configuración (2R,3R) y (2S,3S) con ayuda de ácido (+)-di-O,p-toluiltartárico

50 a) Precipitación de (+)-di-O,p-toluiltartrato de (2S,3S)-1-dimetilamino-3-(3-metoxifenil)-2-metil-3-pentanol

En un matraz de tres bocas de 2 l, con termómetro, agitador mecánico por aire comprimido, refrigerador de reflujo y calefacción por baño de aceite, se cargaron 121 g (0,48 mol) del par de enantiómeros (2R,3R)/(2S,3S)-1-dimetilamino-3-(3-metoxifenil)-2-metil-3-pentanol (con una pureza diastereoisomérica del 100%) en 10 ml de 2-butanona y se mezclaron bajo agitación con una solución de 185,6 g (0,48 mol) de ácido (+)-di-O,p-toluiltartárico disuelto en 1.700 ml de 2-butanona. Después de 48 h a temperatura ambiente, la pasta cristalina formada se aspiró en vacío a través de un filtro de vacío y se lavó dos veces con 150 ml de 2-butanona fría (3-8°C) cada vez. El producto se secó durante 24 horas en armario secador a una temperatura de 40°C y un vacío final de 20 mbar. Se obtuvieron 125 g (40% del valor teórico) de

(+)-di-O,O'-p-toluiltartrato de (2S,3S)-1-dimetilamino-3-(3-metoxifenil)-2-metil-3-pentanol, que se utilizaron para la liberación de la base sin ninguna purificación adicional.

b) Transformación del (+)-di-O,O'-p-toluiltartrato en la base libre

- 5 125 g (0,2 mol) de (+)-di-O,O'-p-toluiltartrato de (2S,3S)-1-dimetilamino-3-(3-metoxifenil)-2-metil-3-pentanol se disolvieron en 500 ml de agua, se mezclaron bajo agitación con 18 ml de ácido clorhídrico al 37% en peso y la mezcla se extrajo dos veces con 150 ml de dietil éter cada vez. Después se añadieron a la fase acuosa 35 ml de hidróxido de sodio acuoso al 32% en peso y a continuación se extrajo con 2 x 250 ml de diclorometano. Después de retirar el disolvente por destilación a 40°C hasta una presión final de 20 mbar, se obtuvieron 47 g (95% del valor teórico) de un aceite incoloro consistente en un 83% de (2S,3S)-1-dimetilamino-3-(3-metoxifenil)-2-metil-3-pentanol y un 17% de (2R,3R)-1-dimetilamino-3-(3-metoxifenil)-2-metil-3-pentanol.

c) Aislamiento del otro enantiómero de la lejía madre en forma de clorhidrato y transformación en la base libre

- 15 La lejía madre de la precipitación del paso a) se combinó con las dos soluciones de lavado. Esta combinación se mezcló con 820 ml de agua y se añadieron bajo agitación 30 ml de ácido clorhídrico al 37% en peso. La fase acuosa se extrajo dos veces con 250 ml de dietil éter cada vez. Para liberar la base, la fase acuosa se combinó con 57 ml de hidróxido sódico acuoso al 32% en peso y a continuación se extrajo con 2 x 250 ml de diclorometano. Después de retirar el disolvente por destilación a 40°C hasta una presión final de 20 mbar, se obtuvieron 70 g (58% del valor teórico) de un aceite incoloro consistente en un 70% de (2R,3R)-1-dimetilamino-3-(3-metoxifenil)-2-metil-3-pentanol y un 30% de (2S,3S)-1-dimetilamino-3-(3-metoxifenil)-2-metil-3-pentanol.

20 **Ejemplo 4: Separación de los dos enantiómeros de configuración (2R,3R) y (2S,3S) con ayuda de ácido (-)-di-O,O'-p-toluiltartárico**

a) Precipitación de (-)-di-O,O'-p-toluiltartrato de (2R,3R)-1-dimetilamino-3-(3-metoxifenil)-2-metil-3-pentanol

- 25 13,7 g (54,5 mmol) del par de enantiómeros (2R,3R)/(2S,3S)-1-dimetilamino-3-(3-metoxifenil)-2-metil-3-pentanol (con una pureza diastereoisomérica del 100%) se cargaron en 10 ml de 2-butanona y se mezclaron bajo agitación con una solución de 22 g (56,9 mmol) de ácido (-)-di-O,O'-p-toluiltartárico en 220 ml de 2-butanona. Después de 24 h a temperatura ambiente, la pasta cristalina formada se aspiró en vacío a través de un filtro de vacío y se lavó dos veces con 15 ml de 2-butanona fría (3-8°C) cada vez. El producto se secó durante 24 horas en armario secador a una temperatura de 40°C y un vacío final de 20 mbar. Se obtuvieron 8,7 g (25% del valor teórico) de (-)-di-O,O'-p-toluiltartrato de (2R,3R)-1-dimetilamino-3-(3-metoxifenil)-2-metil-3-pentanol, que se utilizaron para la liberación de la base sin ninguna purificación adicional.

30 b) Transformación del (-)-di-O,O'-p-toluiltartrato en la base libre

- 35 En un matraz de tres bocas de 100 ml con termómetro, agitador magnético y refrigerador de reflujo se disolvieron 8,7 g (13,6 mmol) de (-)-di-O,O'-p-toluiltartrato de (2R,3R)-1-dimetilamino-3-(3-metoxifenil)-2-metil-3-pentanol en 30 ml de agua, se mezclaron bajo agitación con 1,1 ml de ácido clorhídrico al 37% en peso y la mezcla se extrajo dos veces con 15 ml de dietil éter cada vez. Después se añadieron a la fase acuosa 2,2 ml de hidróxido de sodio acuoso al 32% en peso y a continuación se extrajo con 2 x 20 ml de diclorometano. Después de retirar el disolvente por destilación a 40°C hasta una presión final de 20 mbar, se obtuvieron 3,36 g (98% del valor teórico) de un aceite incoloro consistente en un 65% de (2R,3R)-1-dimetilamino-3-(3-metoxifenil)-2-metil-3-pentanol y un 35% de (2S,3S)-1-dimetilamino-3-(3-metoxifenil)-2-metil-3-pentanol.

40 **Ejemplo Comparativo 5: Separación de los dos enantiómeros de configuración (2R,3R) y (2S,3S) con ayuda de ácido D-(-)-tartárico después de enriquecimiento del enantiómero de configuración (2R,3R)**

a) Precipitación de (-)-tartrato de (2R,3R)-1-dimetilamino-3-(3-metoxifenil)-2-metil-3-pentanol

- 45 30 g (0,12 mol) de la mezcla de los dos enantiómeros obtenida en el Ejemplo 4b) con un exceso enantiomérico de un 30% ee (65% de (2R,3R)-1-dimetilamino-3-(3-metoxifenil)-2-metil-3-pentanol y un 35% de (2S,3S)-1-dimetilamino-3-(3-metoxifenil)-2-metil-3-pentanol) se cargaron, en 50 ml de etanol, en un matraz de tres bocas de 2 l con termómetro, agitador mecánico por aire comprimido, refrigerador de reflujo y calefacción por baño de aceite y se combinaron bajo agitación con una solución de 18,0 g (0,12 mol) de ácido (-)-(2S,3S)-tartárico en 200 ml de etanol. Una hora después, se añadieron 200 ml de dietil éter a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 24 horas. La pasta cristalina formada se aspiró en vacío a través de un filtro de vacío y se lavó dos veces con 200 ml de dietil éter frío (3-8°C) cada vez. El producto se secó durante 24 horas en armario secador a una temperatura de 40°C y un vacío final de 20 mbar. Se obtuvieron 24,6 g (55% del valor teórico) de (-)-tartrato de (2R,3R)-1-dimetilamino-3-(3-metoxifenil)-2-metil-3-pentanol, que se utilizaron para la liberación de la base sin ninguna purificación adicional.

b) Transformación de (-)-tartrato en la base libre

- 24,6 g (65,8 mmol) de (-)-tartrato de (2R,3R)-1-dimetilamino-3-(3-metoxifenil)-2-metil-3-pentanol se disolvieron en 100 ml de agua, se mezclaron bajo agitación con 7,4 ml de hidróxido sódico acuoso al 32% en peso y a continuación la mezcla se extrajo con 2 x 50 ml de diclorometano. Después de retirar el disolvente por destilación a 40°C hasta una presión final de 20 mbar, se obtuvieron 16,2 g (98% del valor teórico) de un aceite incoloro consistente en un 98% de (2R,3R)-1-dimetilamino-3-(3-metoxifenil)-2-metil-3-pentanol y un 2% de (2S,3S)-1-dimetilamino-3-(3-metoxifenil)-2-metil-3-pentanol.

Ejemplo Comparativo 6: Separación de los dos enantiómeros de configuración (2R,3R) y (2S,3S) con ayuda de ácido L-(+)-tartárico después de enriquecimiento del enantiómero de configuración (2S,3S)

a) Precipitación de (+)-tartrato de (2S,3S)-1-dimetilamino-3-(3-metoxifenil)-2-metil-3-pentanol

- En un reactor de doble revestimiento de 100 l con agitador impulsor eléctrico, dispositivo de medida de temperatura Pt100 y sistema de refrigeración/calefacción basado en aceite, se cargaron 6,93 kg (46,17 mol) de ácido (+)-(2R,3R)-tartárico en 75 l de etanol. Después se cargaron 10,55 kg (41,97 mol) de una mezcla racémica del par de enantiómeros (2R,3R)/(2S,3S)-1-dimetilamino-3-(3-metoxifenil)-2-metil-3-pentanol en 3,5 l de etanol. La mezcla racémica se enriqueció en lo que respecta al enantiómero de configuración (2S,3S) mediante adición de 1,06 kg (4,21 mol) del compuesto enantiomérico (2S,3S)-1-dimetilamino-3-(3-metoxifenil)-2-metil-3-pentanol. Esta mezcla se añadió al ácido tartárico previamente cargado a 10°C y a una velocidad de agitación de 150 rpm, y se agitó durante 20 horas. Los cristales se separaron por centrifugación y se secaron en armario secador a 50°C en vacío durante 12 horas. Después de 24 h de secado en armario secador a 40°C y con una presión final de 20 mbar, se aislaron 8,34 kg (20,77 mol, 45% del valor teórico) de (+)-tartrato de (2S,3S)-1-dimetilamino-3-(3-metoxifenil)-2-metil-3-pentanol en forma de cristales incoloros, que se utilizaron así secos o humedecidos con etanol para liberar la base. Como lejía madre de la centrifugación se pudo obtener el otro enantiómero (2R,3R)-1-dimetilamino-3-(3-metoxifenil)-2-metil-3-pentanol.

b) Transformación del (+)-tartrato en la base libre

- En un reactor de doble revestimiento de 100 l con agitador impulsor eléctrico, dispositivo de medida de temperatura Pt100 y sistema de refrigeración/calefacción basado en aceite, se disolvieron 16,68 kg (41,55 mol) de (+)-tartrato de (2S,3S)-1-dimetilamino-3-(3-metoxifenil)-2-metil-3-pentanol seco o humedecido con etanol del paso a) en 65 l de agua y se mezclaron con aproximadamente 5,2 kg de hidróxido sódico al 32% en peso hasta alcanzar un pH de 12-13. La temperatura se mantuvo por debajo de 35°C mediante enfriamiento del reactor. Se añadieron 30 l de acetato de etilo y, después de 10 minutos de agitación, el agitador se desconectó para la separación de fases. La fase acuosa inferior se dejó salir y la fase orgánica superior se destiló a una temperatura interior máxima de 50°C en vacío a 10 mbar. El residuo oleoso residual, de color amarillo claro, consistía en clorhidrato de (2S,3S)-1-dimetilamino-3-(3-metoxifenil)-2-metil-3-pentanol. El rendimiento fue de 9,92 kg (95% del valor teórico) con una pureza enantiomérica del 98,5%.

c) Recristalización en forma de clorhidrato

- En un reactor de doble revestimiento de 100 l con agitador impulsor eléctrico, tubo de transferencia de gas, dispositivo de medida de temperatura Pt100 y sistema de refrigeración/calefacción basado en aceite, se cargaron 15 kg (59,7 mol) de una mezcla de (2S,3S)-1-dimetilamino-3-(3-metoxifenil)-2-metil-3-pentanol (98%) y (2R,3R)-1-dimetilamino-3-(3-metoxifenil)-2-metil-3-pentanol (2%) a 20°C y a una velocidad de giro del agitador de 100 rpm, en 70 l de acetona. La solución se enfrió a 5°C. En un plazo de 20 minutos se hicieron pasar a través de la solución aproximadamente 2,0 kg de cloruro de hidrógeno gas. A pesar de la refrigeración, la temperatura en el recipiente aumentó de forma continua a 28°C. El cloruro de hidrógeno se tomó de una botella de cloruro de hidrógeno que estaba conectada con el tubo de transferencia del recipiente a través de un reductor de presión y un tubo flexible y que estaba dispuesta sobre una báscula para medir la masa. Después se siguió transfiriendo cloruro de hidrógeno gas hasta que una muestra de 5 ml de la solución diluida con 10 ml de agua presentó un pH 1-3. La suspensión se agitó a 5°C durante 2 horas. Después se centrifugó en una centrifugadora y se lavó con 10 l de acetona. El producto se secó en armario de secado a 40°C durante 24 horas, en vacío a una presión final de 20 mbar. Se obtuvieron 13,74 kg (80% del valor teórico) de clorhidrato de (2S,3S)-1-dimetilamino-3-(3-metoxifenil)-2-metil-3-pentanol incoloro con una pureza enantiomérica del 100%.

d) Aislamiento del otro enantiómero de la lejía madre del paso a) como base libre

- En un reactor de doble revestimiento de 100 l con agitador impulsor eléctrico, dispositivo de medida de temperatura Pt100 y sistema de refrigeración/calefacción basado en aceite, se retiró por destilación el etanol de la lejía madre de la centrifugación del precipitado de (+)-tartrato de (2S,3S)-1-dimetilamino-3-(3-metoxifenil)-2-metil-3-pentanol a una temperatura interior a 75°C y una presión final < 50 mbar. El residuo se disolvió en 22 l de agua y se mezcló con hidróxido sódico al 32% en peso hasta alcanzar un pH de 12-13. La temperatura interior se mantuvo por debajo de 25°C mediante enfriamiento del reactor. Se añadieron 22 l de acetato de etilo, la mezcla se agitó durante 10 minutos y el agitador se desconectó para la separación de fases. La fase acuosa inferior se dejó salir y se extrajo con otros 11 l de acetato de etilo. Las dos fases de acetato de etilo reunidas se destilaron a una temperatura interior máxima de 60°C en vacío a una presión final de 10 mbar. El rendimiento de (2R,3R)-1-dimetilamino-3-(3-metoxifenil)-2-metil-3-pentanol fue de 5,8 kg (50% del valor teórico).

Ejemplo Comparativo 7: Aislamiento del enantiómero enriquecido de configuración (2S,3S) de la mezcla de los cuatro diastereoisómeros [producto de la reacción de Grignard del Ejemplo 1] con ayuda de ácido L-(+)-tartárico

En un reactor de doble revestimiento de 100 l con agitador impulsor eléctrico, dispositivo de medida de temperatura Pt100 y sistema de refrigeración/calefacción basado en aceite, se cargaron 6,93 kg (46,17 mol) de ácido (+)-(2R,3R)-tartárico en 75 l de etanol. Después, una mezcla de 10,55 kg (41,97 mol) del par de enantiómeros (2R,3R)/(2S,3S)-1-dimetilamino-3-(3-metoxifenil)-2-metil-3-pentanol (70%) y el par de enantiómeros (2R,3S)/(2S,3R)-1-dimetilamino-3-(3-metoxifenil)-2-metil-3-pentanol (30%) en 3,5 l de etanol se enriqueció en lo que respecta al enantiómero de configuración (2S,3S) mediante adición de 1,06 kg (4,21 mol) del compuesto enantiomérico (2S,3S)-1-dimetilamino-3-(3-metoxifenil)-2-metil-3-pentanol. Esta mezcla se añadió al ácido tartárico previamente cargado a 10°C y a una velocidad de agitación de 150 rpm, y se agitó durante 20 horas. Los cristales se separaron por centrifugación y se secaron en armario de secado a 50°C en vacío durante 12 horas a una presión final de 20 mbar. Se obtuvieron 5,93 kg (32% del valor teórico) de cristales incoloros de (+)-tartrato de 1-dimetilamino-3-(3-metoxifenil)-2-metil-3-pentanol, con una composición de los estereoisómeros de un 98,2% de (+)-tartrato de (2S,3S)-1-dimetilamino-3-(3-metoxifenil)-2-metil-3-pentanol, un 0,8% de (+)-tartrato de (2R,3R)-1-dimetilamino-3-(3-metoxifenil)-2-metil-3-pentanol y un 1% del par de enantiómeros (+)-tartrato de (2R,3S)/(2S,3R)-1-dimetilamino-3-(3-metoxifenil)-2-metil-3-pentanol.

Ejemplo 8: Separación de los dos enantiómeros de configuración (2R,3R) y (2S,3S) con ayuda de precipitación en ácido fosfórico del enantiómero de configuración (2S,3S)

a) Con siembra

10 g (0,04 mol) del par de enantiómeros (2R,3R)/(2S,3S)-1-dimetilamino-3-(3-metoxifenil)-2-metil-3-pentanol se disolvieron en 40 ml de etanol, se mezclaron bajo agitación con 3 g de ácido ortofosfórico al 85% en peso y se sembraron con 1 g (2,86 mmol) de fosfato de (2S,3S)-1-dimetilamino-3-(3-metoxifenil)-2-metil-3-pentanol. Después de 24 horas, los cristales formados se aspiraron y se secaron durante 24 horas en armario secador a 40°C a una presión final de 10 mbar. Se obtuvieron 3,3 g (22% del valor teórico) de fosfato de (2S,3S)-1-dimetilamino-3-(3-metoxifenil)-2-metil-3-pentanol en forma de cristales incoloros con una pureza enantiomérica del 99,1%.

b) Sin siembra

10 g (0,04 mol) del par de enantiómeros (2R,3R)/(2S,3S)-1-dimetilamino-3-(3-metoxifenil)-2-metil-3-pentanol se disolvieron en 40 ml de etanol y se mezclaron bajo agitación con 3 g de ácido ortofosfórico al 85% en peso. Después de 24 horas, los cristales formados se aspiraron y se secaron durante 24 horas en armario secador a 40°C a una presión final de 10 mbar. Se obtuvieron 2,2 g (16% del valor teórico) de fosfato de (2S,3S)-1-dimetilamino-3-(3-metoxifenil)-2-metil-3-pentanol en forma de cristales incoloros con una pureza enantiomérica del 85%.

Ejemplo 9: Separación de los dos enantiómeros de configuración (2R,3R) y (2S,3S) con ayuda de precipitación en ácido fosfórico del enantiómero de configuración (2R,3R) de la lejía de sosa de la precipitación de ácido (+)-tartárico del Ejemplo 6

a) Primera precipitación de fosfato y liberación de bases

En un reactor de doble revestimiento de 100 l con agitador impulsor eléctrico, dispositivo de medida de temperatura Pt100 y sistema de refrigeración/calefacción basado en aceite, se disolvieron los 7 kg (27,84 mol) de (2R,3R)-1-dimetilamino-3-(3-metoxifenil)-2-metil-3-pentanol del Ejemplo 6d) en 42 l de etanol a una temperatura de 25°C. A una velocidad de agitación de 100 min⁻¹ se añadieron 2,16 kg de ácido ortofosfórico al 85% en peso y la solución se enfrió a 5°C. Veinticuatro horas después, los cristales formados se retiraron por centrifugación y se lavaron con 7 l de etanol. El precipitado (sal de fosfato) se disolvió en 42 l de agua y se mezcló con hidróxido sódico al 32% en peso hasta alcanzar un pH de 12-13. La temperatura se mantuvo por debajo de 35°C mediante enfriamiento del reactor. Se añadieron 20 l de acetato de etilo y, después de 10 minutos de agitación, el agitador se desconectó para la separación de fases. La fase acuosa inferior se extrajo de nuevo con 12 l de acetato de etilo, las fases orgánicas se reunieron y se destilaron a una temperatura interior máxima de 50°C en vacío a 10 mbar. Se obtuvieron 4,9 kg (70% del valor teórico) de un aceite incoloro, que se utilizaron tal cual en la segunda precipitación de fosfato.

b) Segunda precipitación de fosfato y liberación de bases

En un reactor de doble revestimiento de 100 l con agitador impulsor eléctrico, dispositivo de medida de temperatura Pt100 y sistema de refrigeración/calefacción basado en aceite, se disolvieron 4,9 kg (19,5 mol) del (2R,3R)-1-dimetilamino-3-(3-metoxifenil)-2-metil-3-pentanol del paso a) en 30 l de etanol a una temperatura de 25°C. A una velocidad de agitación de 100 min⁻¹ se añadieron 1,51 kg de ácido ortofosfórico al 85% en peso y la solución se enfrió a 5°C. Veinticuatro horas después, los cristales formados se retiraron por centrifugación y se lavaron con 5 l de etanol. El precipitado se disolvió en 30 l de agua y se mezcló con hidróxido sódico al 32% en peso hasta alcanzar un pH de 12-13. La temperatura se mantuvo por debajo de 35°C mediante enfriamiento del reactor. Se añadieron 14 l de acetato de etilo y, después de 10 minutos de agitación, el agitador se desconectó para la separación de fases. La fase acuosa inferior se extrajo de nuevo con 9 l de acetato de etilo, las fases orgánicas se reunieron y se destilaron a una temperatura

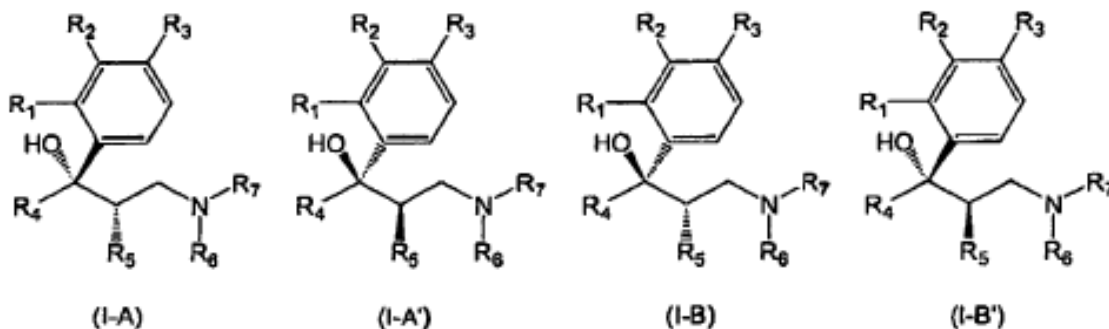
interior máxima de 50°C en vacío a 10 mbar. Se obtuvieron 2,5 kg (51% del valor teórico) de un aceite incoloro con una pureza enantiomérica del 97%.

c) Recristalización en forma de clorhidrato

- 5 En un reactor de doble revestimiento de 100 l con agitador impulsor eléctrico, tubo de transferencia de gas, dispositivo de medida de temperatura Pt100 y sistema de refrigeración/calefacción basado en aceite, se cargaron los 10 kg (39,8 mol) de la mezcla de (2R,3R)-1-dimetilamino-3-(3-metoxifenil)-2-metil-3-pentanol (97%) y (2S,3S)-1-dimetilamino-3-(3-metoxifenil)-2-metil-3-pentanol (3%) del paso b) a 20°C y a una velocidad de giro del agitador de 100 rpm, en 45 l de acetona. La solución se enfrió a 5°C. En un plazo de 20 minutos se hicieron pasar a través de la solución
- 10 aproximadamente 1,3 kg de cloruro de hidrógeno gas. A pesar de la refrigeración, la temperatura en el recipiente aumentó de forma continua a 28°C. El cloruro de hidrógeno se tomó de una botella de cloruro de hidrógeno que estaba conectada con el tubo de transferencia del recipiente a través de un reductor de presión y un tubo flexible y que estaba dispuesta sobre una báscula para medir la masa. Después se siguió transfiriendo cloruro de hidrógeno gas hasta que una muestra de 5 ml de la solución diluida con 10 ml de agua presentó un pH 1-3. La solución se agitó a 5°C durante 2
- 15 horas. La suspensión se centrifugó con una centrifugadora y se lavó con 7 l de acetona. El producto se secó en armario secador a 40°C durante 24 horas en vacío a una presión final de 20 mbar. Se obtuvieron 9,73 kg (85% del valor teórico) de clorhidrato de (2R,3R)-1-dimetilamino-3-(3-metoxifenil)-2-metil-3-pentanol incoloro con una pureza enantiomérica del 100%.

REIVINDICACIONES

1. Procedimiento para aislar un estereoisómero de una mezcla que incluye los dos estereoisómeros de fórmulas generales (I-A) y (I-A') y/o los dos estereoisómeros de fórmulas generales (I-B) y (I-B')



donde

R_1 , R_2 y R_3 , iguales o diferentes, se seleccionan de entre el grupo consistente en -H, -F, -Cl, -alquilo(C_1-C_6), -S-alquilo(C_1-C_6), -OH, -O-alquilo(C_1-C_6), -O-alquilen(C_1-C_6)fenilo, -OCO-alquilo(C_1-C_6), -OCON(alquilo(C_1-C_6))₂ y -O-SiR₈R₉R₁₀ (siendo R_8 , R_9 y R_{10} , iguales o diferentes, -alquilo(C_1-C_6) o -fenilo);

R_4 es -H o -alquilo(C_1-C_6);

R_5 es -alquilo(C_1-C_6); y

R_6 y R_7 , iguales o diferentes, son -H o -alquilo(C_1-C_6);

siendo "alquilo(C_1-C_6)" un grupo hidrocarburo saturado, lineal o ramificado, cíclico o de cadena abierta, de 1 a 6 átomos de carbono, en caso dado sustituido con 1 a 6 átomos de halógenos, iguales o diferentes, seleccionados entre -F, -Cl y -Br; y siendo "alquilen(C_1-C_6)" un grupo hidrocarburo saturado, lineal o ramificado, cíclico o de cadena abierta, de 1 a 6 átomos de carbono, en caso dado sustituido con 1 a 6 átomos de halógenos, iguales o diferentes, seleccionados entre -F, -Cl y -Br;

o sus sales con ácidos orgánicos o inorgánicos;

que incluye los pasos de:

- a) influir en la proporción de mezcla de los estereoisómeros mezclados de modo que al menos uno de los estereoisómeros, preferentemente el estereoisómero a aislar, esté presente en un exceso enantiomérico; y
- b) añadir ácido fosfórico bajo condiciones que provocan la precipitación del estereoisómero presente en un exceso enantiomérico desde una solución en forma de fosfato, hidrogenofosfato o dihidrogenofosfato.

2. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque la influencia ejercida en el paso (a) se produce por

- adición del estereoisómero que ha de estar presente en exceso, o
- por síntesis enantioselectiva de los estereoisómeros.

3. Procedimiento según la reivindicación 1 o 2, caracterizado porque el exceso enantiomérico es de al menos un 1,0% ee.

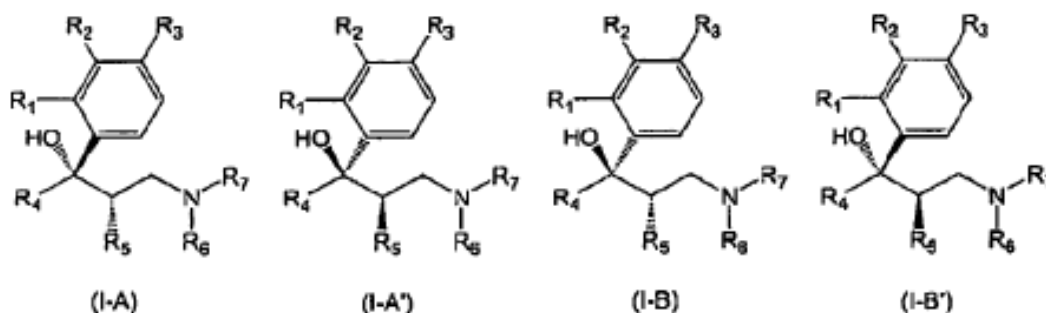
4. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque R_1 y R_3 son en cada caso -H y R_2 es -OCH₃.

5. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque R_4 es -CH₃CH₃ y R_5 , R_6 y R_7 son en cada caso -CH₃.

6. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque incluye el paso de

- c) separar la sal precipitada obtenida en el paso (b) de la solución sobrenadante.

7. Procedimiento según la reivindicación 6, caracterizado porque incluye el paso de
- d) transformar la sal separada en el paso (c) en el clorhidrato.
8. Sal de adición de un estereoisómero de fórmula general (I-A), (I-A'), (I-B) o (I-B') tal como se define en la reivindicación 1, 4 o 5 y ácido fosfórico.
9. Sal de adición según la reivindicación 8, seleccionada de entre el grupo consistente en
- fosfato de (2R,3R)-1-dimetilamino-3-(3-metoxifenil)-2-metil-3-pentanol,
 - hidrogenofosfato de (2R,3R)-1-dimetilamino-3-(3-metoxifenil)-2-metil-3-pentanol,
 - dihidrogenofosfato de (2R,3R)-1-dimetilamino-3-(3-metoxifenil)-2-metil-3-pentanol,
 - fosfato de (2S,3S)-1-dimetilamino-3-(3-metoxifenil)-2-metil-3-pentanol,
 - hidrogenofosfato de (2S,3S)-1-dimetilamino-3-(3-metoxifenil)-2-metil-3-pentanol,
 - dihidrogenofosfato de (2S,3S)-1-dimetilamino-3-(3-metoxifenil)-2-metil-3-pentanol,
 - fosfato de (2R,3S)-1-dimetilamino-3-(3-metoxifenil)-2-metil-3-pentanol,
 - hidrogenofosfato de (2R,3S)-1-dimetilamino-3-(3-metoxifenil)-2-metil-3-pentanol,
 - dihidrogenofosfato de (2R,3S)-1-dimetilamino-3-(3-metoxifenil)-2-metil-3-pentanol,
 - fosfato de (2S,3R)-1-dimetilamino-3-(3-metoxifenil)-2-metil-3-pentanol,
 - hidrogenofosfato de (2S,3R)-1-dimetilamino-3-(3-metoxifenil)-2-metil-3-pentanol,
 - dihidrogenofosfato de (2S,3R)-1-dimetilamino-3-(3-metoxifenil)-2-metil-3-pentanol.
10. Procedimiento para preparar un estereoisómero de fórmula general (I-A), (I-A'), (I-B) o (I-B')



donde

R_1 , R_2 y R_3 , iguales o diferentes, se seleccionan de entre el grupo consistente en -H, -F, -Cl, -alquilo(C_1-C_6), -S-alquilo(C_1-C_6) y -OH, con la condición de que al menos uno de los grupos R_1 , R_2 y R_3 sea -OH;

R_4 es -H o -alquilo(C_1-C_6);

R_5 es -alquilo(C_1-C_6); y

R_6 y R_7 , iguales o diferentes, son -H o -alquilo(C_1-C_6);

o sus sales con ácidos orgánicos o inorgánicos;

que incluye el procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 9 donde al menos uno de los grupos R_1 , R_2 y R_3 es -O-alquilo(C_1-C_6), -O-alquilen(C_1-C_6)fenilo, -OCO-alquilo(C_1-C_6), -OCO₂-alquilo(C_1-C_6), -OCON(alquilo(C_1-C_6))₂ u -O-SiR₈R₉R₁₀;

siendo "alquilo(C_1-C_6)" un grupo hidrocarburo saturado, lineal o ramificado, cíclico o de cadena abierta, de 1 a 6 átomos de carbono, en caso dado sustituido con 1 a 6 átomos de halógeno, iguales o diferentes, seleccionados entre -F, -Cl y -Br; y

siendo "alquilen(C_1-C_6)" un grupo hidrocarburo saturado, lineal o ramificado, cíclico o de cadena abierta, de 1 a 6 átomos de carbono, en caso dado sustituido con 1 a 6 átomos de halógeno, iguales o diferentes, seleccionados entre -F, -Cl y -Br.

11. Procedimiento según la reivindicación 10, caracterizado porque incluye el paso de:

- e) transformar al menos uno de los grupos R_1 , R_2 y R_3 , que consisten en -O-alquilo(C_1-C_6), -O-alquilen(C_1-C_6)fenilo, -OCO-alquilo(C_1-C_6), -OCO₂-alquilo(C_1-C_6), -OCON(alquilo(C_1-C_6))₂ u -O-SiR₈R₉R₁₀, en un grupo -OH.