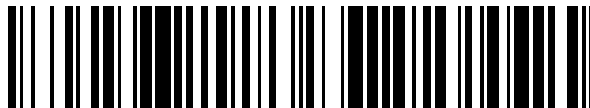


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 472 695**

51 Int. Cl.:

C07C 231/18 (2006.01)

C07C 233/58 (2006.01)

C07C 237/20 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **29.01.2010** **E 10701538 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **09.04.2014** **EP 2391599**

54 Título: **Procedimiento para la síntesis de (1S,2R)-milnaciprán**

30 Prioridad:

29.01.2009 FR 0950552

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

02.07.2014

73 Titular/es:

PIERRE FABRE MÉDICAMENT (100.0%)
45, Place Abel Gance
92100 Boulogne-Billancourt, FR

72 Inventor/es:

NICOLAS, MARC;
HELLIER, PAUL;
DIARD, CATHERINE y
SUBRA, LAURENT

74 Agente/Representante:

CURELL AGUILÁ, Mireia

ES 2 472 695 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 síntesis de (1S,2R)-milnaciprán.

- 5 La presente invención se refiere a un procedimiento para la síntesis asimétrica de (1S,2R)-milnaciprán, así como a un producto intermedio clorado en la forma enantiomérica (1S,2R) principal.

El milnaciprán es un antidepresivo que inhibe la recaptación de serotonina-noradrenalina, recomendado en el tratamiento de la depresión (documento FR 2 508 035).

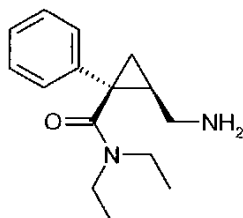
- 10 Muchas síntesis del compuesto racémico se han descrito en la bibliografía (documentos EP 0 377 381; EP 0 200 638; EP 1 757 597; EP 1 767 522; EP 1 845 084; EP 1 770 084; Shuto S. *et al.*, J. Med. Chem. 1995, 38, 2964-2968).

- 15 Además, recientemente se demostró que el enantiómero (1S,2R)-milnaciprán es más activo que la mezcla racémica (Viazzo P. *et al.*, Tetrahedron Lett. 1996, 37, 26, 4519-4522).

- Un primer procedimiento para obtener este enantiómero en forma enriquecida ha sido la separación o resolución de enantiómeros a partir de la mezcla racémica (Bonnaud B. *et al.*, J. Chromatogr. 1985, 318, 398-403). Sin embargo, tal procedimiento no es industrialmente eficaz desde el punto de vista del coste, puesto que hay una pérdida de al menos la mitad del producto. Entonces se desarrollaron síntesis enantioselectivas para preparar milnaciprán enantioméricamente enriquecido (Doyle M. P. y Hu W. Adv. Synth. Catal. 2001, 343, 299-302; Roggen H. *et al.*, Bioorg. Med. Chem. Lett. 2007, 17, 2834-2837; Shuto S. *et al.*, Tetrahedron Lett. 1996, 37, 641-644; Wang X.-Q. *et al.*, Chinese journal of Pharmaceuticals 2004, 35, 259-260; documento WO 2005/118564; Tamiya *et al.* Bioorg. Med. Chem. Lett. 2008, 18, 3328-3332).

- 20 Sin embargo, la mayoría de estas síntesis usan azida sódica como reactivo, que apenas se puede contemplar industrialmente debido a su toxicidad y a su inestabilidad, que puede conducir a una explosión. Por lo tanto, todavía existe una necesidad significativa de nuevos procedimientos para sintetizar (1S,2R)-milnaciprán que sean más seguros, más económicos y más eficientes.

- 30 De este modo, más particularmente, el objeto de la presente invención es un procedimiento para la síntesis de una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable de (1S,2R)-milnaciprán de la siguiente fórmula (I):

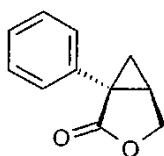


(I)

35

que comprende las siguientes etapas sucesivas:

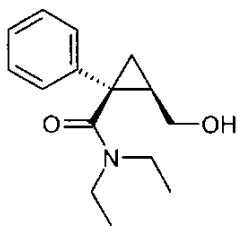
- 40 (a) la reacción de fenilacetronitrilo y de (R)-epiclorhidrina en presencia de una base que contiene un metal alcalino, seguido de un tratamiento básico, y después de un tratamiento ácido a fin de obtener la lactona de la siguiente fórmula (II):



(II)

- 45 (b) la reacción de la lactona (II) obtenida en la etapa (a) previa con $MNEt_2$, en el que M representa un metal alcalino, o con $NHET_2$ en presencia de un complejo de ácido de Lewis-amina en el que la amina se selecciona de dietilamina, trietilamina, diisopropiletilamina, N,N-dietilanilina, N,N-dimetilbencilamina, N-metilpiperidina, N-metilmorfolina, N,N'-dimetilpiperazina y hexametilentetramina, a fin de obtener la amida-alcohol de la siguiente fórmula (III):

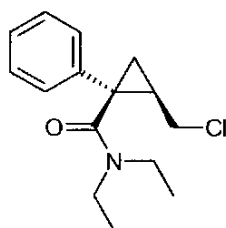
50



(III)

(c) la reacción de la amida-alcohol de fórmula (III) obtenida en la etapa (b) previa con cloruro de tionilo a fin de obtener la amida clorada de la siguiente fórmula (IV):

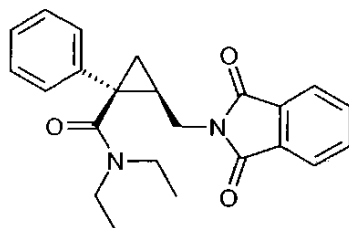
5



(IV)

(d) la reacción de la amida clorada de fórmula (IV) obtenida en la etapa previa (c) con una sal de ftalimida, tal como la sal potásica, a fin de obtener el derivado de ftalimida de la siguiente fórmula (V):

10



(V)

(e) la hidrólisis del grupo ftalimida del derivado de ftalimida de fórmula (V) obtenido en la etapa (d) previa a fin de obtener (1S,2R)-milnaciprán, y

15

(f) la salificación de (1S,2R)-milnaciprán obtenido en la etapa (e) previa en un sistema de disolventes adecuado, en presencia de un ácido farmacéuticamente aceptable,

20

caracterizado porque las etapas (a) a (e) se llevan a cabo en un medio de reacción que comprende un mismo y único disolvente que es tolueno.

25

En la presente invención, "farmacéuticamente aceptable" describe lo que es útil en la preparación de una composición farmacéutica que es generalmente segura, no tóxica y ni biológicamente indeseable ni de ningún otro modo indeseable, y que es aceptable para uso veterinario así como para uso farmacéutico humano.

30

Una "sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable" de un compuesto designa en la presente invención sales que son farmacéuticamente aceptables, como se define en la presente memoria, que presentan la actividad farmacológica deseada del compuesto parental, y que se obtienen mediante adición de un ácido farmacéuticamente aceptable sobre el compuesto.

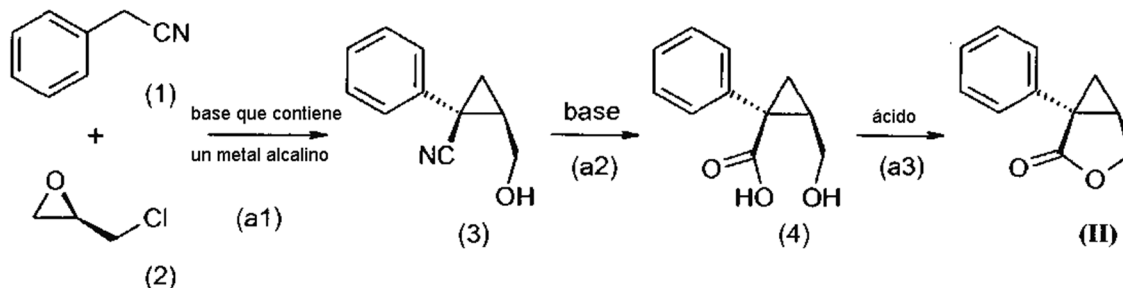
35

Por "ácido farmacéuticamente aceptable" se hace referencia principalmente a ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, y similares, o ácidos orgánicos tales como ácido acético, ácido benceno-sulfónico, ácido benzoico, ácido canfosulfónico, ácido cítrico, ácido etano-sulfónico, ácido fumárico, ácido glucoheptónico, ácido glucónico, ácido glutámico, ácido glicólico, ácido hidroxinaftoico, ácido 2-hidroxietano-sulfónico, ácido láctico, ácido maleico, ácido málico, ácido mandélico, ácido metano-sulfónico, ácido mucónico, ácido 2-naftaleno-sulfónico, ácido propiónico, ácido salicílico, ácido succínico, ácido dibenzoil-L-tartárico, ácido tartárico, ácido p-toluenosulfónico, ácido trimetilacético, ácido trifluoroacético, y similares. Preferentemente, éste es ácido clorhídrico.

40

Etapa (a):

Esta etapa corresponde a la siguiente secuencia de reacción:



5

Por "base que contiene un metal alcalino" se hace referencia, en el contexto de la presente invención, a una base de fórmula RM, en la que:

- 10
- M representa un metal alcalino, y en particular sodio (Na), potasio (K) o litio (Li), y
 - R representa un átomo de hidrógeno, un alquilo (tal como butilo o hexilo), alcoxi (tal como butiloxi terciario) o grupo NR^1_2 , representando R^1 un átomo de hidrógeno, un alquilo (tal como isopropilo) o grupo $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$.

15 Por "alquilo" se hace referencia, en el contexto de la presente invención, a una cadena de hidrocarburo saturada, lineal o ramificada, que comprende de 1 a 6 átomos de carbono. En particular, éste será un grupo butilo, hexilo o isopropilo.

20 Por "alcoxi" se hace referencia, en el contexto de la presente invención, a un grupo alquilo como se define anteriormente, unido al resto de la molécula vía un átomo de oxígeno. En particular, éste será un grupo butiloxi terciario.

25 La base que contiene un metal alcalino se seleccionará en particular de NaH, NaNH_2 , hexametildisilazano potásico o de litio (KHMDS o LiHMDS), butil-litio, hexil-litio, terc-butolato sódico o de potasio, o diisopropilamiduro de litio (LDA). Ventajosamente, ésta será NaH o NaNH_2 , y preferentemente, ésta será NaNH_2 .

30 Con el tratamiento básico subsiguiente, es posible hidrolizar la función nitrilo del compuesto (3) a un ácido carboxílico, a fin de obtener el compuesto (4). Para este tratamiento, es particularmente adecuado un hidróxido de metal alcalino, tal como NaOH o KOH, y en particular NaOH.

Además, con el tratamiento ácido es posible ciclar el derivado de ácido hidroxílico (4) a una lactona (II). Un ácido particularmente adecuado para este tratamiento es ácido clorhídrico, principalmente en una disolución acuosa, por ejemplo a 25%.

35 Las etapas (a1), (a2) y (a3) se pueden llevar a cabo ventajosamente en un mismo reactor, sin aislar los productos intermedios (3) y (4) (un procedimiento descrito como un procedimiento de un solo recipiente). En estas condiciones, el tolueno se usa para estas 3 etapas, introduciéndose sin embargo ventajosamente la base y el ácido de las etapas (a2) y (a3) en forma de una disolución acuosa.

40 Etapa (b):

Por "metal alcalino" se hace referencia más particularmente a sodio, potasio y litio.

45 MNEt_2 se puede obtener principalmente mediante la reacción de NHEt_2 con un alcóxido de metal alcalino. MNEt_2 se formará entonces ventajosamente *in situ*, es decir, mediante adición de dos reactivos, NHEt_2 y alcóxido de metal alcalino, en el medio de reacción que contiene la lactona.

50 Por "alcóxido de metal alcalino" se hace referencia, en el contexto de la presente invención, a un compuesto de fórmula Alk-O-M , en la que M representa un metal alcalino como se define anteriormente, y Alk representa una cadena de hidrocarburo saturada, lineal o ramificada, que incluye de 1 a 6, preferentemente de 1 a 4 átomos de carbono. Éste será en particular MeONa, MeOK, EtONa o adicionalmente EtOK.

55 Cuando $\text{M} = \text{Li}$, LiNEt_2 se puede formar mediante adición de un derivado de litio, tal como butil-litio, en NHEt_2 . En este caso, LiNEt_2 se preparará preferentemente de antemano antes de ser introducido en el medio de reacción que contiene la lactona.

Por "derivado de litio", se hace referencia principalmente, en el contexto de la presente invención, a un derivado de fórmula $\text{Alk}'\text{Li}$, representando Alk' una cadena de hidrocarburo saturada, lineal o ramificada, que incluye de 1 a 6, preferentemente de 1 a 4 átomos de carbono. Éste es en particular butil-litio.

5 Por "ácido de Lewis" se hace referencia, en el contexto de la presente invención, a una entidad química capaz de aceptar un doblete de electrones, y por lo tanto capaz de formar un complejo con el átomo de oxígeno del carbonilo $\text{C}=\text{O}$ de la lactona (II). Con éste, el carbonilo de la lactona se puede activar, y por lo tanto se puede promover la adición del compuesto nucleófilo (NHET_2) sobre esta última. En particular, el ácido de Lewis puede ser AlCl_3 .

10 Preferentemente, esta etapa se llevará a cabo en presencia de dietilamina y un complejo $\text{AlCl}_3\text{-NHET}_2$.

Esta etapa se lleva a cabo en tolueno como disolvente, incluyendo en el caso del uso de NHET_2 en presencia de un ácido de Lewis, mientras que se puede esperar una reacción de acilación de Friedel-Crafts entre la lactona y tolueno en presencia de un ácido de Lewis tal como AlCl_3 .

15 Preferentemente, esta etapa se llevará a cabo en presencia de NHET_2 y AlCl_3 como ácido de Lewis.

Etapa (c):

20 Durante esta etapa de cloración, se forma ácido clorhídrico. Es importante eliminar este compuesto antes de la siguiente etapa. Usando un disolvente tal como tolueno, su eliminación se puede facilitar mediante concentración del medio de reacción. De hecho, con tolueno, es posible eliminar ácido clorhídrico mediante coevaporación de forma más fácil que con un disolvente tal como cloruro de metileno, debido a su mayor punto de ebullición.

Etapa (d):

Esta etapa se realizará ventajosamente con la sal potásica de ftalimida. La reacción se lleva a cabo en tolueno como disolvente.

Etapa (e):

Esta etapa de hidrólisis del derivado de ftalimida a una amina primaria se lleva a cabo ventajosamente mediante reacción con hidrazina, una alquilamina tal como metilamina, o una hidroxialquilamina tal como etanolamina.

35 Por "alquilamina" se hace referencia, en el contexto de la presente invención, a una amina de fórmula $\text{Alk}''\text{NH}_2$, representando Alk'' una cadena de hidrocarburo saturada, lineal o ramificada, que incluye de 1 a 6, preferentemente de 1 a 4 átomos de carbono. En particular, ésta es metilamina.

40 Por "hidroxialquilamina" se hace referencia, en el contexto de la presente invención, a una hidroxilamina de fórmula $\text{HO-R}^2\text{-NH}_2$, representando R^2 una cadena de hidrocarburo saturada, lineal o ramificada, que incluye de 1 a 6, preferentemente de 1 a 4 átomos de carbono. En particular, ésta es etanolamina.

Preferentemente, esta etapa se llevará a cabo en presencia de etanolamina.

45 Esta etapa se puede llevar a cabo en tolueno. Sin embargo, se puede añadir hidrazina, alquilamina o hidroxialquilamina en forma de una disolución acuosa.

Etapa (f):

50 Con esta etapa, es posible salificar (1S,2R)-milnaciprán obtenido en la etapa (e) previa y al mismo tiempo purificar y aislar la sal de adición de ácido de (1S,2R)-milnaciprán mediante cristalización y después filtración.

Preferentemente, esta etapa se llevará a cabo en presencia de ácido clorhídrico a fin de formar hidrocloruro de (1S,2R)-milnaciprán.

55 Ventajosamente, el sistema de disolventes usado para la salificación comprenderá tolueno, y preferentemente será una mezcla de tolueno, acetato de isopropilo e isopropanol.

Preferentemente, esta mezcla tendrá la siguiente composición, con relación al volumen total de los disolventes:

- 60
- 0 a 50%, ventajosamente de 30 a 40%, en volumen de tolueno,
 - 40 a 90%, ventajosamente de 50 a 80%, en volumen de acetato de isopropilo, y
 - 5 a 25%, ventajosamente de 10 a 20%, en volumen de isopropanol.

65 En particular, las etapas (a) a (e) se llevan a cabo en un medio de reacción que comprende un mismo y único disolvente tal como tolueno.

De hecho, usando un mismo y único disolvente en el conjunto de las etapas (excepto para la etapa última de salificación), es posible simplificar el procedimiento para preparar el compuesto, y reducir su coste, desde el momento en que el disolvente no tiene que ser cambiado en cada etapa. En estas condiciones, por lo tanto no es necesario aislar los productos intermedios de reacción incluso si las etapas de extracción se pueden llevar a cabo a fin de eliminar impurezas que pueden ser molestas para el progreso apropiado de las siguientes etapas.

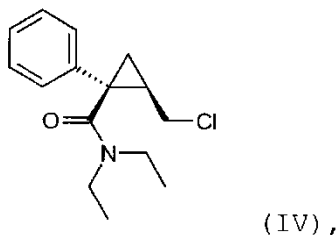
De este modo se ha descubierto que el conjunto de la secuencia de reacciones se puede llevar a cabo inesperadamente con un mismo y único disolvente para las etapas (a) a (e), siendo éste tolueno.

En estas condiciones, será ventajoso no aislar ninguno de los productos intermedios obtenidos en las etapas (a) a (d), y preferentemente (a) a (e), del medio de reacción. De este modo, se entiende que los productos intermedios obtenidos estarán siempre en disolución en el medio de reacción, en tolueno, y nunca se aislarán en forma seca o casi seca. Sin embargo, se pueden llevar a cabo etapas para concentrar el medio de reacción, en particular tras las etapas de extracción, pero será ventajoso no evaporar hasta sequedad el medio de reacción, principalmente por razones de coste y conveniencia. Esto tiene la ventaja adicional de evitar pérdidas adicionales de producto durante las etapas de purificación intermedias.

De este modo, con tal procedimiento, es posible obtener (1S,2R)-milnaciprán con un exceso enantiomérico (ee) de al menos 95%, y preferentemente de al menos 98%, y ventajosamente con un rendimiento mayor que 40%, preferentemente mayor que 45%, con respecto a la (R)-epiclorhidrina usada como producto de partida.

El objeto de la presente invención es también el compuesto de la siguiente fórmula (IV), en la forma enantiomérica (1S,2R):

25



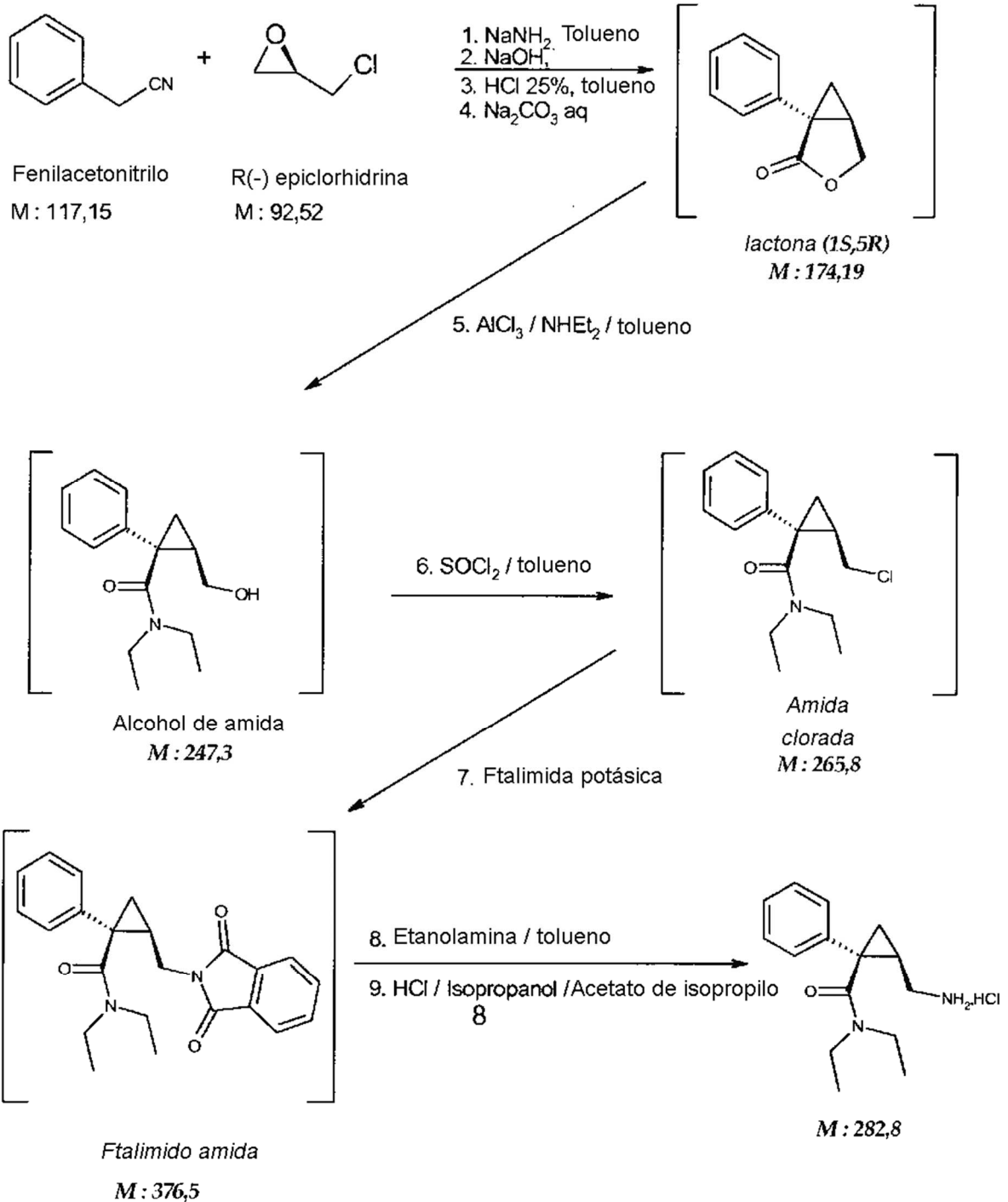
en particular, como un producto intermedio de síntesis.

Este compuesto se obtiene ventajosamente con un exceso enantiomérico mayor que 90%, preferentemente mayor que 95%, y todavía preferentemente mayor que 98%.

La presente invención se pondrá más claramente de manifiesto a partir de los ejemplos no limitativos siguientes.

35 Ejemplos:

El hidrocloreto de (1S,2R)-milnaciprán, en una base de 41 kg de producto acabado, se sintetiza según el siguiente esquema y procedimiento de operación:



Etapas 1 a 4:

- 5 Se suspendieron 28 kg de amida de sodio (682 moles) en 400 l de tolueno y después se vertieron a una temperatura comprendida entre 0 y 5°C, con agitación intensa, 85,5 kg de fenilacetoniitrilo (729,5 moles) disuelto en 10 l de tolueno. El medio de reacción se agitó durante al menos 1 hora a 10°C. Se añadieron 27 kg de epiclorhidrina quiral (292 moles) en disolución en 20 l de tolueno mientras se mantenía la temperatura a 10°C. Al final del vertido, el medio se agitó durante al menos 2 horas. La hidrólisis se llevó a cabo vertiendo el medio de reacción en una disolución acuosa de 240 l mientras se mantenía la temperatura entre 5 y 40°C. Tras concentrar la disolución obtenida, se añadieron 115 kg de sosa al 30%, y el medio se calentó a 95°C a fin de permitir la hidrólisis de las funciones nitrilo. El medio se lavó dos veces con 190 l de tolueno. Las fases toluénicas se eliminaron, y la fase acuosa se recuperó tras añadir 270 l de tolueno, y se acidificó mediante una disolución de ácido clorhídrico al 25% hasta un pH comprendido entre 1 y 2. El medio se calentó después hasta 60°C durante al menos 3 horas. Después
- 10

de la decantación, la fase toluénica que contiene la lactona se lavó con 140 l de agua neutralizada mediante una disolución de carbonato de sodio al 10% hasta un pH comprendido entre 8 y 9, y después se lavó de nuevo con 140 l de agua. La fase toluénica obtenida se concentró hasta un volumen de 120 l que contenía 38 kg de lactona (218 moles).

5

Etapa 5:

Se suspendieron 34 kg de cloruro de aluminio (255 moles) en 240 l de tolueno, y después se añadieron 38,3 kg de dietilamina (523,5 moles) mientras se mantenía la temperatura entre 15 y 30°C. El concentrado de lactona (38 kg) obtenido anteriormente se vertió en el medio mantenido a 25°C. El medio de reacción se agitó durante al menos 1 hora 30 minutos. Se observó la formación de un precipitado.

10

Este medio de reacción se hidrolizó con 345 l de agua y después se filtró tras añadir un adyuvante de filtración.

15

Después de la decantación, la fase orgánica se lavó dos veces con 235 l y 175 l de agua y después se concentró hasta que se obtuvo un concentrado de amida-alcohol de 110 l.

Etapa 6:

Se vertieron 24,7 kg de cloruro de tionilo (207 moles) en el concentrado durante 1 hora a 25°C con agitación intensa. El medio de reacción se concentró *in vacuo* limitando la temperatura a 50°C. Esta operación de concentración se repitió dos veces tras añadir 62 l de tolueno dos veces, a fin de obtener un concentrado de amida clorada.

20

Etapa 7:

El concentrado de amida clorada obtenido en la etapa previa se vertió en una suspensión de ftalimida de potasio (51,9 kg de ftalimida de potasio (280 moles) en 155 l de tolueno), y el medio se calentó hasta 85°C durante al menos 3 horas. El medio de reacción se enfrió hasta 45°C, se lavó dos veces con 130 l de agua. Tras la decantación, la fase toluénica obtenida contiene aproximadamente 74 kg de ftalimido-amida (196,5 moles).

25

30

Etapa 8:

Se introdujeron 92,4 kg de etanolamina (1513 moles) en la disolución toluénica de ftalimido-amida con agitación intensa; el medio se calentó hasta 82,5°C durante 2 horas. Tras enfriar y añadir 247 l de tolueno, el medio de reacción se lavó con 225 l de disolución salina acuosa de NaCl al 20%. Después de 2 contra-extracciones de la fase acuosa con 52 l de tolueno, las fases toluénicas se agruparon y se lavaron dos veces con 225 l de disolución salina de NaCl al 20%. Tras la decantación, se añadieron 185 l de agua a la fase toluénica, y el medio se acidificó hasta un pH comprendido entre 2 y 3 con ácido clorhídrico al 25%. Tras la decantación, la fase orgánica ácida se extrajo de nuevo con 74 l de agua. Después se eliminó la fase orgánica. Las fases acuosas ácidas agrupadas se extrajeron dos veces con 370 y 150 l de tolueno tras volver hasta un pH básico comprendido entre 12 y 13 con una disolución acuosa de sosa al 20%. Las fases orgánicas agrupadas se lavaron con 80 l de agua, y después se concentraron.

35

40

Etapa 9:

Al concentrado toluénico, se le añadieron 283 l de acetato de isopropilo y 48,4 l de isopropanol. Se vertió una disolución 5 N de ácido clorhídrico en isopropanol sobre esta disolución orgánica, hasta un pH comprendido entre 3 y 4 (aproximadamente 30 l de disolución) a una temperatura de 30°C. Durante la introducción de la disolución ácida, el hidrocloreto precipitó, el medio se enfrió hasta 10°C, y se mantuvo durante al menos 2 horas a esta temperatura. La suspensión se filtró, se lavó 3 veces con 56 l de acetato de isopropilo. El producto obtenido se secó *in vacuo* a 70°C. Se obtuvieron 41 kg de (1S,2R)-hidrocloreto de milnaciprán (145 moles), es decir, un rendimiento del 49,6% con relación a la epiclorhidrina quiral.

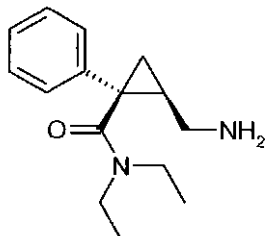
45

50

REIVINDICACIONES

1. Procedimiento para sintetizar una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable de (1S,2R)-milnaciprán de la fórmula (I) siguiente:

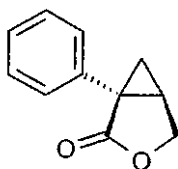
5



(I)

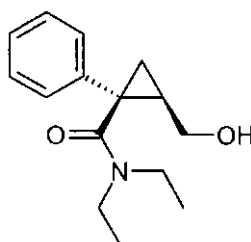
que comprende las etapas sucesivas siguientes:

- 10 (a) hacer reaccionar fenilacetoneitrilo y (R)-epiclorhidrina en presencia de una base que contiene un metal alcalino, seguido de un tratamiento básico, y a continuación de un tratamiento ácido a fin de obtener la lactona de la fórmula (II) siguiente:



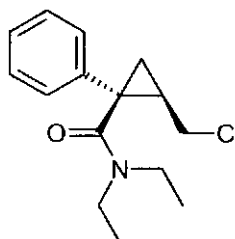
(II)

- 15 (b) hacer reaccionar la lactona (II) obtenida en la etapa (a) previa con $MNEt_2$, en el que M representa un metal alcalino, o con $NHEt_2$ en presencia de un complejo de ácido de Lewis-amina en el que la amina se selecciona de entre dietilamina, trietilamina, diisopropiletilamina, N,N-dietilanilina, N,N-dimetilbencilamina, N-metilpiperidina, N-metilmorfolina, N,N'-dimetilpiperazina y hexametilentetramina, a fin de obtener la amida-
- 20 alcohol de la fórmula (III) siguiente:



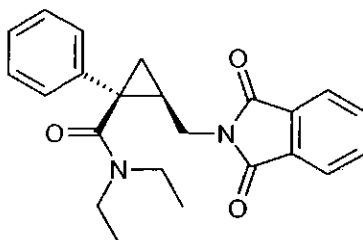
(III)

- 25 (c) hacer reaccionar la amida-alcohol de fórmula (III) obtenida en la etapa (b) previa con cloruro de tionilo a fin de obtener la amida clorada de la fórmula (IV) siguiente:



(IV)

- 30 (d) hacer reaccionar la amida clorada de fórmula (IV) obtenida en la etapa previa (c) con una sal de ftalimida, tal como la sal potásica, a fin de obtener el derivado de ftalimida de la fórmula (V) siguiente:



(V)

(e) hidrolizar el grupo ftalimida del derivado de ftalimida de fórmula (V) obtenido en la etapa (d) previa a fin de obtener (1S,2R)-milnaciprán, y

5 (f) salificar el (1S,2R)-milnaciprán obtenido en la etapa (e) previa en un sistema de disolventes adecuado, en presencia de un ácido farmacéuticamente aceptable,

10 caracterizado porque las etapas (a) a (e) se llevan a cabo en un medio de reacción que comprende un mismo y único disolvente que es el tolueno.

2. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque ninguno de los productos intermedios obtenidos en las etapas (a) a (d), y preferentemente (a) a (e), se aísla del medio de reacción.

15 3. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 y 2, caracterizado porque la etapa (b) se lleva a cabo en presencia de NHEt_2 y AlCl_3 como un ácido de Lewis.

4. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado porque la etapa de hidrólisis (e) se lleva a cabo mediante la reacción con hidrazina, una alquilamina tal como metilamina, o una hidroxialquilamina, tal como etanolamina.

20 5. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizado porque la etapa de salificación (f) se lleva a cabo en presencia de ácido clorhídrico a fin de obtener hidrocloreuro de (1S,2R)-milnaciprán.

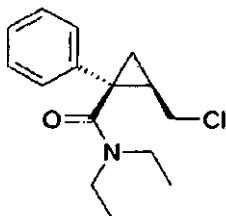
25 6. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, caracterizado porque la etapa de salificación (f) se lleva a cabo en un sistema de disolventes que comprende tolueno.

7. Procedimiento según la reivindicación 6, caracterizado porque el sistema de disolventes es una mezcla de tolueno, acetato de isopropilo e isopropanol.

30 8. Procedimiento según la reivindicación 7, caracterizado porque el sistema de disolventes presenta la composición siguiente, con respecto al volumen total de los disolventes:

- 0 a 50%, ventajosamente de 30 a 40%, en volumen de tolueno,
- 40 a 90%, ventajosamente de 50 a 80%, en volumen de acetato de isopropilo, y
- 5 a 25%, ventajosamente de 10 a 20%, en volumen de isopropanol.

9. Compuesto de la fórmula (IV) siguiente en su forma enantiomérica (1S, 2R):



(IV) .

40