

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 524 252**

51 Int. Cl.:

**C07C 213/00** (2006.01)  
**C07C 213/08** (2006.01)  
**C07C 215/54** (2006.01)  
**C07C 217/62** (2006.01)  
**C07C 217/72** (2006.01)  
**C07C 225/10** (2006.01)  
**C07C 211/27** (2006.01)  
**C07C 211/28** (2006.01)  
**C07B 57/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **23.07.2007 E 07786260 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **20.08.2014 EP 2046724**

54 Título: **Proceso para la preparación de (1R,2R)-3-(3-dimetilamino-1-etil-2-metilpropil)fenol**

30 Prioridad:

**24.07.2006 EP 06015338**

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

**04.12.2014**

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**HELL, WOLFGANG;**  
**ZIMMER, OSWALD;**  
**BUSCHMANN, HELMUT, HEINRICH;**  
**HOLENZ, JÖRG y**  
**GLADOW, STEFAN**

74 Agente/Representante:

**AZNÁREZ URBIETA, Pablo**

**ES 2 524 252 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

Proceso para la preparación de (1R,2R)-3-(3-dimetilamino-1-etil-2-metilpropil)fenol

La presente invención se refiere a un proceso para la preparación de (1R,2R)-3-(3-dimetilamino-1-etil-2-metilpropil)fenol.

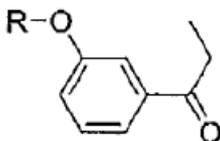
- 5 Los compuestos dimetil-(3-arilbutil)-amina sustituidos son una clase de ingredientes activos que tienen una excelente eficacia analgésica y muy alta tolerabilidad, y se dan a conocer, *inter alia*, en el documento EP 0 693 475. En particular, el (1R,2R)-3-(3-dimetilamino-1-etil-2-metilpropil)fenol ha demostrado ser un candidato muy prometedor para el desarrollo de analgésicos en ensayos clínicos.

- 10 Por ello, un objeto de la presente invención consistía en proporcionar un proceso que permitiera preparar el (1R,2R)-3-(3-dimetilamino-1-etil-2-metilpropil)fenol mediante una vía corta, con un buen rendimiento global, bajo condiciones medioambientalmente aceptables.

- 15 En particular, en el proceso de la presente invención todos los estereocentros pueden ser establecidos mediante el control del sustrato con una formación prácticamente exclusiva de un único diastereoisómero, evitando así complicados pasos de purificación para separar los estereoisómeros y costosos reactivos quirales, catalizadores o ligandos. Dado que en el proceso de la presente invención ya no se forma ningún producto secundario no deseado, cada lote puede funcionar a su capacidad óptima.

El objeto de la presente invención se cumple mediante la provisión de un proceso para la preparación de (1R,2R)-3-(3-dimetilamino-1-etil-2-metilpropil)fenol, o una sal de adición de ácido del mismo, que incluye el paso de

(a') someter a reacción un compuesto de fórmula general (V),

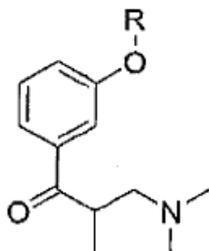


(V),

- 20 en la que R representa alquilo(C<sub>1-6</sub>), cicloalquilo(C<sub>3-8</sub>), alquilen(C<sub>1-3</sub>)fenilo, alquilen(C<sub>1-3</sub>)naftilo, tetrahidropiraniilo o -C(=O)-alquilo(C<sub>1-6</sub>),

con clorhidrato de dimetilamina y paraformaldehído, en un medio de reacción inerte, bajo condiciones de Mannich y

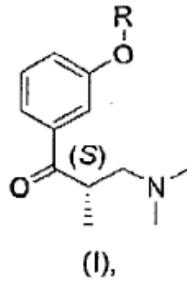
- 25 (a'') resolver a continuación el compuesto de fórmula general (VI) así obtenido,



(VI),

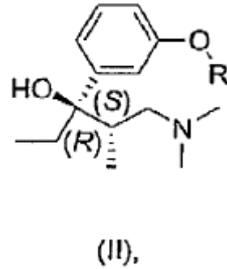
- 30 en la que R tiene el significado arriba definido, donde la resolución se lleva a cabo sometiendo a reacción un compuesto de fórmula general (VI) con un ácido quiral seleccionado de entre el grupo consistente en ácido L-(-)-dibenzoiltartárico y ácido L-(-)-dibenzoiltartárico·H<sub>2</sub>O, separando a continuación la sal así obtenida y liberando el compuesto correspondiente de fórmula general (I) en forma de la base libre,

(a) someter a reacción el compuesto de fórmula general (I) así obtenido,



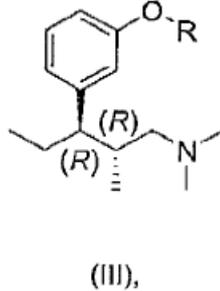
donde R tiene el significado arriba definido, con un haluro de etil-magnesio en un medio de reacción inerte, bajo condiciones de Grignard,

(b) transferir el compuesto de fórmula general (II) así obtenido,



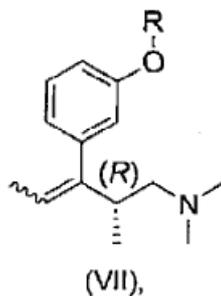
5

donde R tiene el significado arriba definido, a un compuesto de fórmula general (III)



en la que R tiene el significado arriba definido, opcionalmente en forma de una sal de adición de ácido, donde la transferencia se lleva a cabo por (b'), sometiendo el compuesto de fórmula general (II) a deshidratación y (b'') hidrogenando el compuesto de fórmula general (VII) así obtenido,

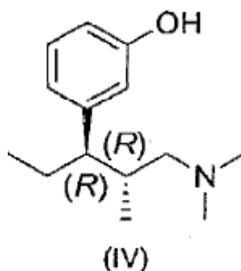
10



en la que R tiene el significado arriba definido, utilizando un catalizador adecuado, en un medio de reacción inerte, en presencia de hidrógeno,

(c) desproteger el compuesto de fórmula general (III) así obtenido para obtener (1R,2R)-3-(3-dimetilamino-1-etil-2-metilpropil)fenol de fórmula (IV),

15



(d) opcionalmente convertir el (1R,2R)-3-(3-dimetilamino-1-etil-2-metilpropil)fenol así obtenido en una sal de adición de ácido.

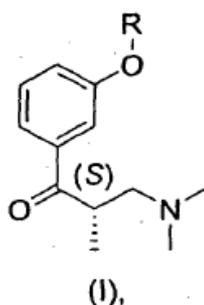
- 5 Preferentemente, en los compuestos de fórmula general (I) R representa metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, terc-butilo, n-pentilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, bencilo, fenetilo, tetrahidropiraniolo, -C(=O)-CH<sub>3</sub>, -C(=O)-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, -C(=O)-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> o -C(=O)-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>. De forma particularmente preferente, en los compuestos de fórmula general (I) R representametilo, etilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, bencilo, fenetilo, tetrahidropiraniolo o -C(=O)-CH<sub>3</sub>. Más concretamente, en los compuestos de fórmula general (I) R representa preferentemente metilo, bencilo o tetrahidropiraniolo.
- 10 De forma incluso más preferente, en la fórmula general (I) R representa metilo. Así, de forma especialmente preferente, se somete a reacción (S)-3-(dimetilamino)-1-(3-metoxifenil)-2-metilpropan-1-ona con un haluro de etil-magnesio en un medio de reacción inerte, bajo condiciones de Grignard.

Preferentemente, como haluro de etil-magnesio en el paso a) se utiliza bromuro de etil-magnesio o cloruro de etil-magnesio.

- 15 La reacción de acuerdo con el paso (a) se lleva a cabo preferentemente en un medio de reacción inerte, preferentemente en un éter orgánico, por ejemplo, seleccionado de entre el grupo consistente en dietil éter, tetrahidrofurano, 2-metiltetrahidrofurano, terc-butilmetiléter o cualquier mezcla de éstos. La reacción se lleva a cabo preferentemente en tetrahidrofurano con cloruro de etil-magnesio a una concentración de cloruro de etil-magnesio de 0,5M a 2M. De forma particularmente preferente, la reacción se lleva a cabo con una concentración 1M o 2M de cloruro de etil-magnesio.
- 20

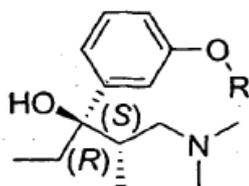
El proceso de la presente invención tal como se define más arriba y en la reivindicación 1 incorpora un proceso para preparar (1R,2R)-3-(3-dimetilamino-1-etil-2-metilpropil)fenol, o una sal de adición de ácido del mismo, que incluye el paso de

(a) someter a reacción un compuesto de fórmula (I),



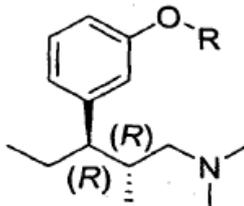
- 25 donde R representa alquilo(C<sub>1-6</sub>), cicloalquilo(C<sub>3-8</sub>), alquilen(C<sub>1-3</sub>)fenilo, alquilen(C<sub>1-3</sub>)naftilo, tetrahidropiraniolo o -C(=O)-alquilo(C<sub>1-6</sub>), con un haluro de etil-magnesio en un medio de reacción inerte, bajo condiciones de Grignard,

(b) transferir el compuesto de fórmula general (II) así obtenido,



(II),

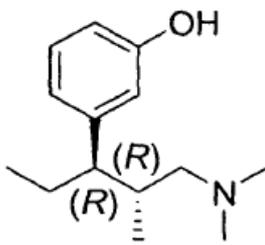
donde R tiene el significado arriba definido, a un compuesto de fórmula general (III),



(III),

donde R tiene el significado arriba definido, opcionalmente en forma de una sal de adición de ácido,

- 5 (c) desproteger el compuesto de fórmula general (III) así obtenido para obtener (1R,2R)-3-(3-dimetilamino-1-etil-2-metilpropil)fenol, de fórmula (IV)



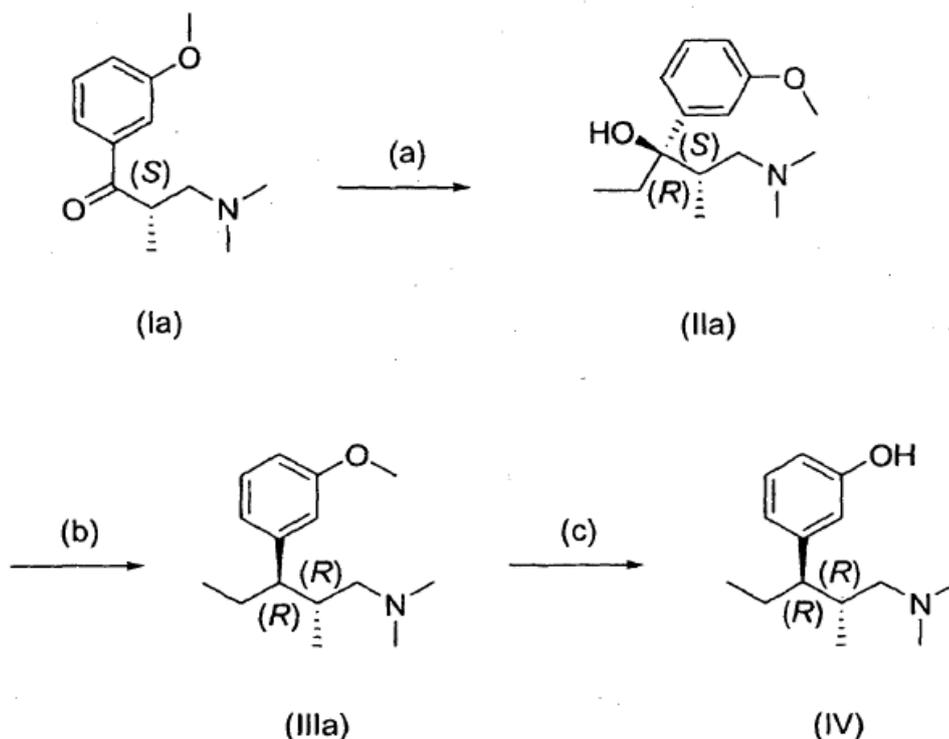
(IV),

(d) opcionalmente convertir el (1R,2R)-3-(3-dimetilamino-1-etil-2-metilpropil)fenol así obtenido en una sal de adición de ácido.

- 10 Preferentemente, R representa metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, terc-butilo, n-pentilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, bencilo, fenetilo, tetrahidropiraniilo, -C(=O)-CH<sub>3</sub>, -C(=O)-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, -C(=O)-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> o -C(=O)-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub> en los compuestos de fórmulas generales (I), (II) y (III). De forma especialmente preferente, R representa metilo, etilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, bencilo, fenetilo, tetrahidropiraniilo o -C(=O)-CH<sub>3</sub> en los compuestos de fórmulas generales (I), (II) y (III). De forma particularmente preferente, R representa metilo, bencilo o tetrahidropiraniilo en los compuestos de fórmulas generales (I), (II) y (III).

De forma incluso más particularmente preferente, R representa metilo en las fórmulas generales (I), (II) y (III). Por tanto, la (S)-3-(dimetilamino)-1-(3-metoxifenil)-2-metilpropan-1-ona (Ia) se transforma en (1R,2R)-3-(3-dimetilamino-1-etil-2-metilpropil)fenol mediante la siguiente secuencia de etapas (esquema 1).

Esquema 1



Cuando R representa metilo en la fórmula general (III), el compuesto (IIIa) preferentemente se somete a reacción con ácido bromhídrico o ácido metanosulfónico y metionina o hidruro de diisobutil-aluminio en un medio de reacción, preferentemente en un medio de reacción seleccionado de entre el grupo consistente en dietil éter, tetrahydrofurano, tolueno, 2-metiltetrahydrofurano, dioxano, terc-butilmetiléter y mezclas de los mismos, para obtener (1R,2R)-3-(3-dimetilamino-1-etil-2-metilpropil)fenol, de fórmula (IV).

Cuando R representa alquilo(C<sub>1-6</sub>), excepto metilo, en la fórmula general (III), el compuesto respectivo de fórmula general (III) preferentemente se somete a reacción con ácido bromhídrico o hidruro de diisobutil-aluminio en un medio de reacción, preferentemente en un medio de reacción seleccionado de entre el grupo consistente en dietil éter, tetrahydrofurano, tolueno, 2-metiltetrahydrofurano, dioxano, terc-butilmetiléter y mezclas de los mismos, para obtener (1R,2R)-3-(3-dimetilamino-1-etil-2-metilpropil)fenol, de fórmula (IV).

Cuando R representa tetrahidropiraniolo en la fórmula general (III), el compuesto respectivo de fórmula general (III) preferentemente se somete a reacción con al menos un ácido inorgánico, preferiblemente con al menos un ácido inorgánico seleccionado de entre el grupo consistente en ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico y ácido fosfórico, opcionalmente en presencia de al menos una sal, preferentemente al menos una sal seleccionada de entre el grupo consistente en cloruro de amonio e hidrogenosulfato de potasio, en un medio de reacción, preferentemente en un medio de reacción seleccionado de entre el grupo consistente en dietil éter, tetrahydrofurano, tolueno, 2-metiltetrahydrofurano, dioxano, terc-butilmetiléter, agua y mezclas de los mismos, para obtener (1R,2R)-3-(3-dimetilamino-1-etil-2-metilpropil)fenol, de fórmula (IV).

Cuando R representa cicloalquilo(C<sub>3-8</sub>) en la fórmula general (III), el compuesto respectivo de fórmula general (III) preferentemente se somete a reacción con ácido bromhídrico o hidruro de diisobutil-aluminio en un medio de reacción, preferentemente en un medio de reacción seleccionado de entre el grupo consistente en dietil éter, tetrahydrofurano, tolueno, 2-metiltetrahydrofurano, dioxano, terc-butilmetiléter y mezclas de los mismos, para obtener (1R,2R)-3-(3-dimetilamino-1-etil-2-metilpropil)fenol, de fórmula (IV).

Cuando R representa alquilen(C<sub>1-3</sub>)fenilo o alquilen(C<sub>1-3</sub>)naftilo, el compuesto de fórmula general (III) se somete a reacción con ácido bromhídrico o hidruro de diisobutil-aluminio en un medio de reacción, preferentemente en un medio de reacción seleccionado de entre el grupo consistente en dietil éter, tetrahydrofurano, tolueno, 2-metiltetrahydrofurano, dioxano, terc-butil metiléter y mezclas de los mismos, o en presencia de hidrógeno y al menos un catalizador, preferentemente en presencia de al menos un catalizador basado en paladio o platino, de forma especialmente preferente en presencia de paladio sobre carbón vegetal, en un medio de reacción, preferentemente en un medio de reacción seleccionado de entre el grupo consistente en dietil éter, tetrahydrofurano, tolueno, 2-metiltetrahydrofurano, dioxano, terc-butilmetiléter y mezclas de los mismos, para obtener (1R,2R)-3-(3-dimetilamino-1-etil-2-metilpropil)fenol, de fórmula (IV).

5 Cuando R representa -C(=O)-alquilo(C<sub>1-6</sub>) en la fórmula general (III), el compuesto respectivo de fórmula general (III) preferentemente se somete a reacción con al menos un ácido inorgánico, preferiblemente con al menos un ácido inorgánico seleccionado de entre el grupo consistente en ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico y ácido fosfórico, o con al menos una base inorgánica, preferentemente con al menos una base inorgánica seleccionada de entre el grupo consistente en hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, carbonato de sodio y carbonato de potasio, en un medio de reacción, preferentemente en un medio de reacción seleccionado de entre el grupo consistente en dietil éter, tetrahydrofurano, tolueno, 2-metiltetrahydrofurano, dioxano, terc-butilmetiléter, agua y mezclas de los mismos, para obtener (1R,2R)-3-(3-dimetilamino-1-etil-2-metilpropil)fenol, de fórmula (IV).

10 En otra realización de la presente invención, el agente para la desprotección de acuerdo con el paso c) del proceso de la invención se selecciona de entre el grupo consistente en yodotrimetilsilano, sulfuro de etil-sodio, yoduro de litio y ácido bromhídrico, preferentemente ácido bromhídrico.

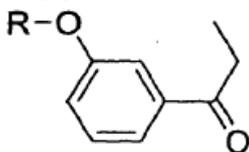
El compuesto (1R,2R)-3-(3-dimetilamino-1-etil-2-metilpropil)fenol puede estar presente en forma de una sal de adición de ácido, pudiendo utilizarse cualquier ácido capaz de formar esta sal de adición.

15 La conversión del compuesto (1R,2R)-3-(3-dimetilamino-1-etil-2-metilpropil)fenol en una sal de adición correspondiente mediante una reacción con un ácido adecuado se puede llevar a cabo de forma bien conocida por los expertos en la técnica. Los ácidos adecuados incluyen, de forma no exclusiva, los ácidos clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, metanosulfónico, fórmico, acético, oxálico, succínico, tartárico, mandélico, fumárico, láctico, cítrico, glutámico y aspártico. En una realización preferente, la sal de adición de ácido es la sal clorhidrato.

20 La formación de sal se puede llevar a cabo preferentemente en un disolvente adecuado, incluyendo dietil éter, diisopropil éter, acetatos de alquilo, acetona, 2-butanona o cualquier mezcla de los mismos. También preferentemente, para la preparación de la sal de adición clorhidrato se puede utilizar una reacción con trimetilclorosilano en un disolvente adecuado.

El compuesto de fórmula general (I) se obtiene mediante

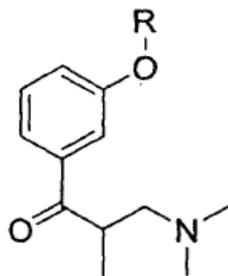
(a') reacción de un compuesto de fórmula general (V)



(V),

25 donde R representa alquilo(C<sub>1-6</sub>), cicloalquilo(C<sub>3-8</sub>), alquilen(C<sub>1-3</sub>)fenilo, alquilen(C<sub>1-3</sub>)naftilo, tetrahydropiranilo o -C(=O)-alquilo(C<sub>1-6</sub>), con clorhidrato de dimetilamina y paraformaldehído en un medio de reacción inerte, bajo condiciones de Mannich, y

(a'') resolución subsiguiente del compuesto de fórmula general (VI) así obtenido,



(VI),

30 donde R tiene el significado arriba definido.

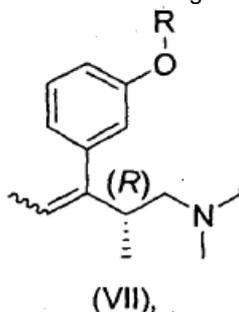
35 Preferentemente, R representa metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, terc-butilo, n-pentilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, bencilo, fenetilo, tetrahydropiranilo, -C(=O)-CH<sub>3</sub>, -C(=O)-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, -C(=O)-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> o -C(=O)-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub> en los compuestos de fórmulas generales (V) o (VI). De forma especialmente preferente R representa metilo, etilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, bencilo, fenetilo,

tetrahidropiraniilo o  $-C(=O)-CH_3$  en los compuestos de fórmulas generales (V) o (VI). De forma particularmente preferente, R representa metilo, bencilo o tetrahidropiraniilo en los compuestos de fórmulas generales (V) o (VI).

De forma incluso más preferente, R representa metilo en las fórmulas generales (V) o (VI). Por tanto, una 1-(3-metoxifenil)propan-1-ona se transforma en 3-(dimetilamino)-1-(3-metoxifenil)-2-metilpropan-1-ona (VIa) con clorhidrato de dimetilamina y paraformaldehído en un medio de reacción inerte bajo condiciones de Mannich. La resolución en el paso (a'') se lleva a cabo sometiendo a reacción un compuesto de fórmula general (VI) con un ácido quiral seleccionado de entre el grupo consistente en ácido L-(-)-dibenzoiltartárico y ácido L-(-)-dibenzoiltartárico- $H_2O$ , separación subsiguiente de la sal así obtenida y liberación del compuesto correspondiente de fórmula general (I) en forma de la base libre.

Preferiblemente, la resolución se lleva a cabo en un medio de reacción alcohólico seleccionado de entre el grupo consistente en metanol, etanol, 1-propanol, 2-propanol y cualquier mezcla de éstos o en una mezcla de un medio de reacción alcohólico seleccionado de entre el grupo consistente en metanol, etanol, 1-propanol, 2-propanol y acetona.

La transferencia de acuerdo con el paso (b) se lleva a cabo por (b') sometiendo el compuesto de fórmula general (II) a deshidratación y (b'') hidrogenación del compuesto de fórmula general (VII) así obtenido,



donde R representa alquilo( $C_{1-6}$ ), cicloalquilo( $C_{3-8}$ ), alquilen( $C_{1-3}$ )fenilo, alquilen( $C_{1-3}$ )naftilo, tetrahidropiraniilo o  $-C(=O)$ -alquilo( $C_{1-6}$ ), utilizando un catalizador adecuado, en un medio de reacción inerte, en presencia de hidrógeno.

Preferentemente, R representa metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, terc-butilo, n-pentilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, bencilo, fenetilo, tetrahidropiraniilo,  $-C(=O)-CH_3$ ,  $-C(=O)-C_2H_5$ ,  $-C(=O)-CH(CH_3)_2$  o  $-C(=O)-C(CH_3)_3$  en el compuesto de fórmula general (II). De forma especialmente preferente R representa metilo, etilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, bencilo, fenetilo, tetrahidropiraniilo o  $-C(=O)-CH_3$  en el compuesto de fórmula general (II).

De forma particularmente preferente, R representa metilo, bencilo o tetrahidropiraniilo en el compuesto de fórmula general (II).

De forma incluso más preferente, R representa metilo en el compuesto de fórmula general (II). Por tanto, un (2S,3R)-1-(dimetilamino)-3-(3-metoxifenil)-2-metilpentan-3-ol se transfiere a (2R,3R)-3-(3-metoxifenil)-N,N,2-trimetilpentano-1-amina mediante deshidratación (paso (b')) e hidrogenación subsiguiente (paso (b'')).

Preferiblemente, la hidrogenación en el paso (b'') se lleva a cabo mediante catálisis homogénea en presencia de hidrógeno después del paso de deshidratación (b'). El hidrógeno se utiliza preferentemente en forma gaseosa, aunque también es posible que al menos una parte del mismo esté disuelta en una fase líquida.

Preferentemente, el catalizador homogéneo utilizado para la hidrogenación en el paso (b'') de acuerdo con la presente invención es un complejo de metal de transición de rodio, iridio o rutenio, de forma especialmente preferente un complejo de metal de transición de rodio o iridio, de forma particularmente preferente un complejo de metal de transición de rodio con ligandos difosfina.

Los ligandos difosfina que pueden ser utilizados de forma preferente se dan a conocer, por ejemplo, en las siguientes referencias literarias: a) H. Brunner, W. Zettlmeier, Handbook of Enantioselective Catalysis. VCH Weinheim, 1993, vol. 2; b) R. Noyori y col. en Catalytic Asymmetric Synthesis Segunda Edición (I. Ojima, Ed.), Wiley-VCH, Weinheim, 2000; c) E. N. Jacobsen, A. Pfaltz, H. Yamamoto (Eds.), Comprehensive Asymmetric Catalysis Vol I-III, Springer Berlín, 1999, y las referencias mencionadas en las mismas.

De forma particularmente preferente, el catalizador se selecciona de entre el grupo consistente en (-)-DIPAMP-rodio [(R,R)-(-)-1,2-bis[(2-metoxifenil)(fenil)fosfino]etano], (+)-DIPAMP-rodio [(S,S)-(+)-1,2-bis[(2-metoxifenil)(fenil)fosfino]etano], R-Solphos-rodio [R-(+)-N,N'-dimetil-7,7'-bis(difenilfosfino)-3,3',4,4'-tetrahidro-8,8'-bi-2H-1,4-benzoxazina] y S-Solphos-rodio [S-(-)-N,N'-dimetil-7,7'-bis(difenilfosfino)-3,3',4,4'-tetrahidro-8,8'-bi-2H-1,4-benzoxazina]. Los parámetros de reacción para la hidrogenación homogénea en el paso (b''), por ejemplo la presión, la temperatura o el tiempo de reacción, pueden variar dentro de amplios márgenes.

Preferentemente, la temperatura durante la hidrogenación homogénea en el paso (b'') puede oscilar en cada caso entre 0 y 250°C, de forma especialmente preferente entre 10 y 40°C y de forma particularmente preferente entre 15 y 25°C.

- 5 La hidrogenación homogénea en el paso (b'') se puede llevar a cabo preferentemente a presión reducida, a presión normal o a presión elevada, preferentemente entre 0,01 y 300 bar. De forma especialmente preferente, las reacciones se llevan a cabo bajo una presión entre 3 y 20 bar, en particular entre 8 y 12 bar.

El tiempo de reacción puede variar en función de diversos parámetros, por ejemplo la temperatura, la presión, la naturaleza del compuesto a someter a reacción o las propiedades del catalizador, y puede ser determinado por los especialistas para el proceso en cuestión mediante la realización de ensayos preliminares.

- 10 Preferentemente, el paso de deshidratación (b') está catalizado por ácido. Preferiblemente, el ácido se selecciona de entre el grupo consistente en ácido fórmico, ácido clorhídrico, ácido acético, ácido sulfúrico, ácido bromhídrico, ácido metanosulfónico o cualquier mezcla de éstos. El ácido se emplea preferentemente en alta concentración. De forma especialmente preferente, la concentración del ácido clorhídrico es > 20%, preferiblemente > 30%, de forma particularmente preferente > 35% en peso. Alternativamente, también es posible utilizar el ácido en forma gaseosa.

- 15 Los compuestos de fórmula general II y VII utilizados en el paso (b') de acuerdo con la presente invención están preferentemente en fase líquida y, con este fin, preferiblemente se mezclan o se disuelven en un medio de reacción que es líquido bajo las condiciones de reacción particulares.

- 20 Ejemplos de medios de reacción adecuados son agua, ácido acético, ácido fórmico, tolueno, ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido bromhídrico, ácido metanosulfónico y cualquier mezcla de éstos. Evidentemente, también es posible utilizar mezclas o sistemas multifase que incluyen dos o más de los líquidos arriba mencionados en los procesos de acuerdo con la presente invención. También es posible una reacción en CO<sub>2</sub> supercrítico como disolvente. Los parámetros de reacción para la deshidratación en el paso (b'), por ejemplo la presión, la temperatura o el tiempo de reacción, pueden variar dentro de amplios márgenes.

- 25 Preferentemente, la temperatura de reacción en el paso (b') oscila entre 35 y 100°C, de forma especialmente preferente entre 45 y 80°C, de forma particularmente preferente entre 50 y 60°C.

El paso de deshidratación (b') se puede llevar a cabo preferentemente a presión reducida, a presión normal o a presión elevada, preferentemente entre 0,01 y 300 bar. De forma especialmente preferente, las reacciones se llevan a cabo bajo una presión entre 0,5 y 5 bar, en particular entre 0,5 y 1,5 bar.

- 30 El tiempo de reacción puede variar en función de diversos parámetros, por ejemplo la temperatura, la presión, la naturaleza del compuesto a someter a reacción o las propiedades del catalizador, y puede ser determinado por los especialistas para el proceso en cuestión mediante la realización de ensayos preliminares. Preferiblemente, el tiempo de reacción del paso (b') oscila entre 2 y 10 horas, de forma especialmente preferente entre 3 y 8 horas y de forma particularmente preferente entre 4 y 6 horas.

- 35 También es posible una toma continua de muestras para controlar la reacción, por ejemplo por métodos de cromatografía de gases, opcionalmente en combinación con la regulación de los parámetros de proceso correspondientes.

La concentración del ácido en el medio de reacción oscila preferentemente entre 20 y 26M en el caso del ácido fórmico, entre 5 y 18M en el caso del ácido acético, entre 8 y 14M en el caso del ácido clorhídrico y entre 4 y 36M, de forma especialmente preferente entre 4 y 18M, en el caso del ácido sulfúrico.

- 40 El compuesto particular de fórmula general (VII) obtenido se puede aislar y/o purificar mediante métodos convencionales conocidos por los especialistas en la técnica.

Alternativamente, el paso de deshidratación (b') también se puede llevar a cabo en presencia de al menos un catalizador ácido, que se puede seleccionar preferentemente de entre el grupo consistente en resinas de intercambio iónico, zeolitas, heteropoliácidos, fosfatos, sulfatos y opcionalmente óxidos metálicos mixtos.

- 45 En el contexto de la presente invención, el término catalizador incluye tanto los propios materiales catalíticamente activos como materiales inertes provistos de un material catalíticamente activo. Por consiguiente, el material catalíticamente activo por ejemplo se puede aplicar a un soporte inerte o puede estar presente en una mezcla con un material inerte. Como soporte inerte o material inerte entran en consideración, por ejemplo, carbono y otros materiales conocidos por los especialistas en la técnica.

- 50 Los catalizadores adecuados y su preparación son conocidos *per se* por los especialistas en la técnica, por ejemplo de los documentos Venuto, P.B., *Microporous Mater.*, 1994, 2, 297; Hölderich, W.F., van Bekkum, H., *Stud. Surf. Sci. Catal.*, 1991, 58, 631; Hölderich, W.F., *Proceedings of the 10th International Congress on Catalysis*, 1992, Budapest,

Guczzi, L. y col. (editores), "New Frontiers in Catalysis", 1993, Elsevier Science Publishers, Kozhenikov, I.V., Catal. Rev. Sci. Eng., 1995, 37, 311, Song, X., Sayari, A., Catal. Rev. Sci. Eng., 1996, 38, 329. Las descripciones de la literatura correspondiente se incorporan aquí por referencia y forman parte de la divulgación.

5 Son particularmente adecuados para la deshidratación aquellas resinas de intercambio iónico que portan grupos ácido sulfónico.

Se da preferencia a resinas de intercambio iónico basadas en copolímeros de tetrafluoroetileno/ perfluoroviniléter, opcionalmente en forma de sus nanocompuestos de sílice, tal como se describe, por ejemplo, en las publicaciones bibliográficas de Olah y col. Synthesis, 1996, 513-531 y Harmer y col. Green Chemistry, 2000, 7-14, cuyas descripciones correspondientes se incorporan aquí por referencia y forman parte de la divulgación. Además existen productos correspondientes comercialmente disponibles, por ejemplo bajo el nombre Nafion®, que también se pueden utilizar en esta forma en los procesos de acuerdo con la presente invención.

10

También se da preferencia a resinas de intercambio iónico basadas en copolímeros de estireno/divinilbenceno, que se pueden preparar mediante procesos convencionales conocidos por los expertos en la técnica.

De forma particularmente preferente, para la deshidratación entran en consideración resinas de intercambio iónico que portan grupos ácido sulfónico basadas en copolímeros de estireno/divinilbenceno, tales como las comercializadas, por ejemplo, bajo el nombre Amberlyst® por Rohm & Haas y que también pueden ser utilizadas como tales en los procesos de acuerdo con la presente invención. Estas resinas de intercambio iónico se distinguen en particular por su estabilidad frente al agua y los alcoholes, incluso a temperaturas elevadas, por ejemplo de 130 a 160°C.

15

El grado de reticulación y la estructura de estas resinas de intercambio iónico pueden variar. Por ejemplo, se pueden mencionar resinas de intercambio iónico macroporosas, que tienen una distribución de diámetro de poro heterogénea, resinas de intercambio iónico isoporosas, que tienen una distribución de diámetro de poro prácticamente uniforme, o resinas de intercambio iónico de tipo gel que no tienen ningún poro o prácticamente ningún poro. En particular, las resinas macroporosas pueden ser utilizadas de forma especialmente ventajosa para la catálisis heterogénea en la fase líquida.

20

25

Resinas macroporosas particularmente adecuadas con un diámetro de poro medio de 20 a 30 nm y una concentración mínima de grupos activos de 4,70 a 5,45 equivalentes por kg de resina están comercialmente disponibles bajo los nombres Amberlyst® 15, Amberlyst® 35 y Amberlyst® 36 y, por consiguiente, pueden ser utilizadas en los procesos de acuerdo con la presente invención.

Igualmente es preferible llevar a cabo la deshidratación en presencia de un catalizador ácido basado en óxidos metálicos, por ejemplo SiO<sub>2</sub>, Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, TiO<sub>2</sub>, Nb<sub>2</sub>O<sub>5</sub>, B<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, o basado en óxidos metálicos mixtos, por ejemplo Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>/SiO<sub>2</sub> o Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>/B<sub>2</sub>O<sub>3</sub>.

30

Preferentemente, la temperatura para la deshidratación (b') cuando se utiliza un catalizador ácido tal como se describe más arriba oscila en cada caso entre 20 y 250°C, de forma especialmente preferente entre 50 y 180°C y de forma particularmente preferente entre 100 y 160°C.

35

La relación entre el catalizador ácido y el compuesto de fórmula general (II) oscila preferentemente entre 1:200 y 1:1, en particular entre 1:4 y 1:2.

Después de la deshidratación, el catalizador se puede separar de la mezcla de reacción de forma simple, preferentemente mediante filtración. El compuesto particular de fórmula general (VII) obtenido se puede aislar y/o purificar por métodos convencionales conocidos por los especialistas en la técnica.

40

Alternativamente, el paso de deshidratación (b') también se puede llevar a cabo sometiendo un compuesto de fórmula general (II) a un exceso de cloruro de tionilo, opcionalmente en un medio de reacción, preferentemente en un medio de reacción seleccionado de entre el grupo consistente en dietil éter, tetrahidrofurano, tolueno, 2-metiltetrahidrofurano, dioxano, terc-butilmetiléter y mezclas de los mismos, y calentando a continuación la mezcla de reacción así obtenida a una temperatura de 40°C a 120°C, preferentemente de 80°C a 120°C.

45

La hidrogenación del paso (b'') también se puede llevar a cabo por catálisis heterogénea con hidrógeno. El hidrógeno está preferentemente en forma gaseosa, aunque también es posible que al menos una parte del mismo esté disuelta en una fase líquida.

La catálisis heterogénea dentro del contexto de la presente invención significa que los catalizadores utilizados en el paso (b'') están en cada caso presentes en un estado de agregación sólido.

50

Preferentemente, el catalizador heterogéneo utilizado para la hidrogenación en el paso (b'') de acuerdo con la presente invención contiene uno o más metales de transición. Estos metales se pueden seleccionar preferentemente

entre el grupo consistente en Cu, Ag, Au, Zn, Cd, Hg, V, Nb, Ta, Cr, Mo, W, Fe, Ru, Os, Co, Rh, Ir, Ni, Pd, Pt, de forma particularmente preferente entre el grupo consistente en Ru, Rh, Pd, Pt y Ni.

5 Los catalizadores correspondientes pueden contener preferentemente uno o más de los metales de transición arriba mencionados en estados de oxidación iguales o diferentes. También puede ser preferible que los catalizadores correspondientes contengan uno o más de los metales de transición arriba mencionados en dos o más estados de oxidación diferentes.

La preparación de catalizadores dopados con metales de transición se puede llevar a cabo mediante procesos convencionales conocidos por los especialistas en la técnica.

10 Preferentemente, los catalizadores utilizados para la hidrogenación en el paso (b'') se seleccionan de entre el grupo consistente en níquel Raney, paladio, paladio sobre carbono (1 - 10% en peso, preferentemente 5% en peso), platino, platino sobre carbono (1 - 10% en peso, preferentemente 5% en peso), rutenio sobre carbono (1 - 10% en peso, preferentemente 5% en peso) y rodio sobre carbono (1 - 10% en peso, preferentemente 5% en peso). De forma especialmente preferente, como catalizador para la hidrogenación en el paso (b'') se utiliza paladio sobre carbono (1 - 10% en peso, preferentemente 5% en peso).

15 Los compuestos de la fórmula general VII o III utilizados en el paso (b'') de acuerdo con la presente invención están preferentemente en fase líquida y, con este fin, preferiblemente se mezclan o disuelven en un medio de reacción que es líquido bajo las condiciones de reacción particulares.

20 Ejemplos de medios de reacción adecuados son metanol, etanol, isopropanol, n-butanol, n-propanol, tolueno, heptano, hexano, pentano, ácido acético, acetato de etilo, ácido fórmico, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico y mezclas de los mismos. De forma especialmente preferente, como medio de reacción en el paso (b'') se utiliza etanol. Evidentemente, también es posible utilizar mezclas o sistemas multifase que comprenden dos o más de los líquidos arriba mencionados en los procesos de acuerdo con la presente invención. También es posible una reacción con CO<sub>2</sub> supercrítico como disolvente.

25 Los parámetros de reacción para la hidrogenación homogénea en el paso (b''), por ejemplo la presión, la temperatura o el tiempo de reacción, pueden variar dentro de amplios márgenes.

Preferentemente, la temperatura durante la hidrogenación heterogénea en el paso (b'') puede oscilar en cada caso entre 0 y 250°C, de forma especialmente preferente entre 15 y 180°C y de forma particularmente preferente entre 15 y 30°C.

30 La hidrogenación heterogénea en el paso (b'') se puede llevar a cabo preferentemente a presión reducida, a presión normal o a presión elevada, preferentemente entre 1 y 300 bar. De forma especialmente preferente, las reacciones se llevan a cabo bajo una presión entre 2 y 10 bar, en particular entre 4 y 10 bar.

El tiempo de reacción puede variar en función de diversos parámetros, por ejemplo la temperatura, la presión, la naturaleza del compuesto a someter a reacción o las propiedades del catalizador, y puede ser determinado por los especialistas para el proceso en cuestión mediante la realización de ensayos preliminares.

35 También es posible una retirada continua de muestras para controlar la reacción, por ejemplo con métodos de cromatografía de gases, opcionalmente en combinación con la regulación de los parámetros de proceso correspondientes.

40 La cantidad total del catalizador o de los catalizadores utilizados depende de diversos factores, por ejemplo la relación entre el componente catalíticamente activo y cualquier material inerte presente, o la naturaleza de la superficie del o de los catalizadores. La cantidad óptima de catalizador o catalizadores para una reacción particular puede ser determinada por los especialistas en la técnica mediante la realización de ensayos preliminares.

El compuesto particular de la fórmula general (III) obtenido se puede aislar y/o purificar por métodos convencionales conocidos por los especialistas en la técnica.

45 En otra realización de la invención, el paso b) (esquema 1) es una reacción de sustitución directa del grupo OH por H, realizada preferiblemente en una reacción en un solo recipiente. De forma especialmente preferente, un OH<sup>-</sup> es sustituido por H<sup>+</sup>.

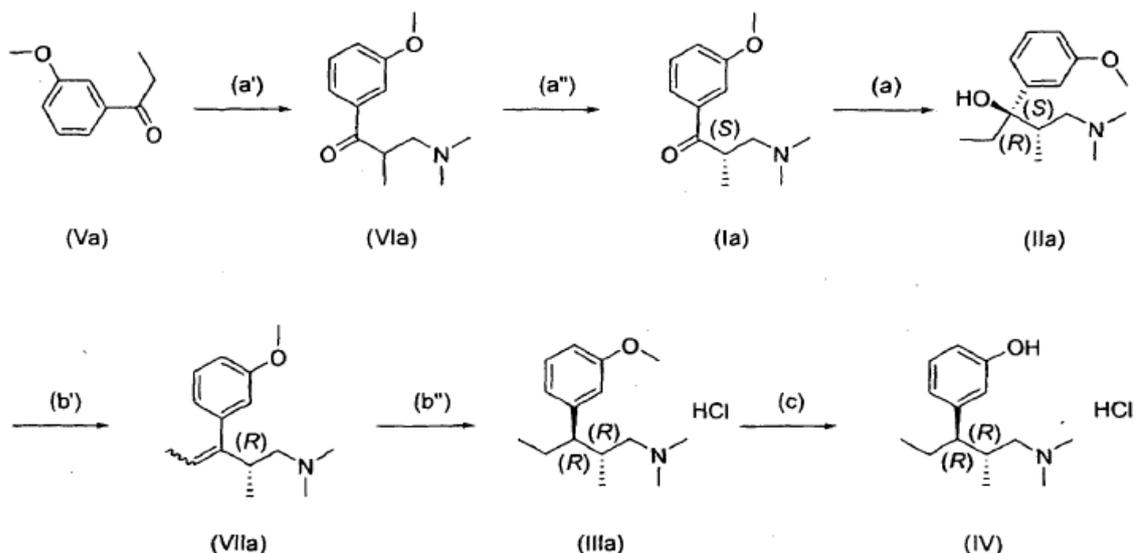
Los pasos de acuerdo con la presente invención pueden ser llevados a cabo en cada caso de forma discontinua (por lotes) o de forma continua, siendo preferible el procedimiento discontinuo.

50 Como reactor para el procedimiento discontinuo entra en consideración por ejemplo un reactor de suspensión, y para el procedimiento continuo un reactor de lecho fijo o reactor de circuito.

A continuación se describe un proceso para la preparación de clorhidrato de (1R,2R)-3-(3-dimetilamino-1-etil-2-metilpropil)fenol.

### Ejemplo

#### Preparación de clorhidrato de (1R,2R)-3-(3-dimetilamino-1-etil-2-metilpropil)-fenol



5

#### Paso (a'): Preparación de 3-(dimetilamino)-1-(3-metoxifenil)-2-metilpropan-1-ona (VIa)

En un recipiente de camisa doble de 100 l (l = litro), equipado con un agitador de impulsor eléctrico, una línea de paso de gas, equipo de medida de temperatura Pt100 y un sistema de enfriamiento/calentamiento basado en aceite, se disolvieron en etanol, bajo atmósfera de nitrógeno, 1-(3-metoxifenil)propan-1-ona (16,42 kg, 100 mol), clorhidrato de dimetilamina (8,97 kg, 110 mol), paraformaldehído (3,30 kg, 110 mol) y ácido clorhídrico acuoso (32% en peso, 1,14 kg). La mezcla de reacción se sometió a reflujo durante 16 horas, se enfrió a 25°C a lo largo de 3,5 horas y se agitó durante 1 hora a dicha temperatura. La suspensión se separó mediante centrifugación y se lavó tres veces con 7 l de acetona cada vez. Luego se disolvió clorhidrato de 3-(dimetilamino)-1-(3-metoxifenil)-2-metilpropan-1-ona en agua (12,5 l) y terc-butilmetiléter (8,5 l) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente.

10

Después se añadió disolución acuosa de hidróxido de sodio (32% en peso) hasta alcanzar un pH entre 10,0 y 10,5 y se permitió que se separaran las fases. La fase orgánica se retiró por destilación bajo presión reducida hasta alcanzar una temperatura de 40°C y una presión de 5 mbar. De este modo se obtuvo 3-(dimetilamino)-1-(3-metoxifenil)-2-metilpropan-1-ona en forma de un aceite amarillo claro (20,75 kg, 94%), que se utilizó en el siguiente paso sin ninguna purificación adicional.

15

#### Paso (a''): Preparación de (S)-3-(dimetilamino)-1-(3-metoxifenil)-2-metilpropan-1-ona (Ia)

1. a. Preparación de (2R,3R)-O,O'-dibenzoiltartrato de (S)-3-(dimetilamino)-1-(3-metoxifenil)-2-metilpropan-1-ona en acetona

En una planta de reacción de 2 l equipada con agitador mecánico, equipo de medida de temperatura y baño de aceite, se disolvió monohidrato de ácido (2R,3R)-O,O'-dibenzoiltartárico (189,1 g, 0,5 mol) en acetona y se añadió 3-(dimetilamino)-1-(3-metoxifenil)-2-metilpropan-1-ona (110,6 g, 0,5 mol). La mezcla de reacción se calentó a una temperatura de 35°C a 40°C durante 27 horas y se dejó enfriar a 25°C. La suspensión se retiró por sifonaje y se obtuvo (2R,3R)-O,O'-dibenzoiltartrato de (S)-3-(dimetilamino)-1-(3-metoxifenil)-2-metilpropan-1-ona en forma de un sólido incoloro (233,2 g, 80,5%, ee 96,9%, ee = exceso enantiomérico).

25

1. b. Preparación de (2R,3R)-O,O'-dibenzoiltartrato de (S)-3-(dimetilamino)-1-(3-metoxifenil)-2-metilpropan-1-ona en acetona/metanol

30

En un recipiente de camisa doble de 10 l, equipado con agitador de impulso eléctrico, línea de paso de gas, equipo de medida de temperatura Pt100 y un sistema de enfriamiento/calentamiento basado en aceite, se disolvió monohidrato de ácido (2R,3R)-O,O'-dibenzoiltartárico (2,1 kg, 5,5 mol) en una mezcla de metanol (555 ml) y acetona (3.340 ml) y se añadió 3-(dimetilamino)-1-(3-metoxifenil)-2-metilpropan-1-ona (1,23 kg, 5,56 mol). La mezcla de reacción se calentó a una temperatura de 35°C a 40°C durante 24 horas y se dejó enfriar a 25°C. La suspensión se

35

retiró por sifonaje y se obtuvo (2R,3R)-O,O'-dibenzoiltartrato de (S)-3-(dimetilamino)-1-(3-metoxifenil)-2-metilpropan-1-ona en forma de un sólido incoloro (2,38 kg, 74%, ee 98,4%).

## 2. Preparación de (S)-3-(dimetilamino)-1-(3-metoxifenil)-2-metilpropan-1-ona (Ia)

5 En un recipiente de camisa doble de 10 l, equipado con agitador de impulso eléctrico, línea de paso de gas, equipo de medida de temperatura Pt100 y un sistema de enfriamiento/calentamiento basado en aceite, se suspendió (2R,3R)-O,O'-dibenzoiltartrato de (S)-3-(dimetilamino)-1-(3-metoxifenil)-2-metilpropan-1-ona (968 g, 1,67 mmol, ee 98%) en terc-butilmetiléter (6 l) y se añadió dietilamina (384 g, 5,25 mol). La mezcla de reacción se agitó a una temperatura de 20°C a 25°C durante 90 minutos y se retiró un sólido por sifonaje. El filtrado se concentró a una temperatura de 40°C en vacío hasta alcanzar una presión de 4 mbar. Se obtuvo así (S)-3-(dimetilamino)-1-(3-metoxifenil)-2-metilpropan-1-ona en forma de un aceite incoloro (356,7 g, 96,5%, ee 98%).

### Paso (a): Preparación de (2S,3R)-1-(dimetilamino)-3-(3-metoxifenil)-2-metilpentan-3-ol (IIa)

15 Se suspendieron virutas de magnesio (93,57 g, 3,85 mol) en éter etílico seco (2 l) en un recipiente de camisa doble de 10 l equipado con agitador de impulso eléctrico, línea de paso de gas, equipo de medida de temperatura Pt100 y un sistema de enfriamiento/calentamiento basado en aceite, y se añadió bromuro de etilo (25 g, 0,23 mol). Una vez comenzada la reacción se añadió más bromuro de etilo (438,6 g, 4,02 mol) en un plazo de 90 minutos a una temperatura inferior a 35°C y la mezcla de reacción se agitó durante otra hora. La mezcla de reacción se enfrió a una temperatura de 10°C a 15°C, se añadió (S)-3-(dimetilamino)-1-(3-metoxifenil)-2-metilpropan-1-ona (774,6 g, 3,5 mol, ee 98%) disuelta en dietil éter (0,8 l) y la mezcla de reacción se agitó durante otras dos horas. La mezcla de reacción se enfrió a 5°C y se añadió una disolución acuosa de hidrogenosulfato de amonio (10% en peso, 2 l). Las fases se separaron y la fase orgánica se concentró en vacío a 40°C hasta alcanzar una presión de 5 mbar. De este modo se obtuvo (2S,3R)-1-(dimetilamino)-3-(3-metoxifenil)-2-metilpentan-3-ol (862,3 g, 98%) en forma de un aceite incoloro (ee 98%).

25 2. En un recipiente de camisa doble de 10 l equipado con agitador de impulso eléctrico, línea de paso de gas, equipo de medida de temperatura Pt100 y un sistema de enfriamiento/calentamiento basado en aceite, se disolvió (S)-3-(dimetilamino)-1-(3-metoxifenil)-2-metilpropan-1-ona (774,6 g, 3,5 mol, ee 95%) en tetrahidrofurano seco (800 ml) y se añadió bromuro de etil-magnesio (2 l, 2M en THF) a una temperatura de 15°C durante 2 horas. La mezcla de reacción se agitó durante dos horas a dicha temperatura, se enfrió a 5°C y se añadió una disolución acuosa de hidrogenosulfato de amonio (10% en peso, 2 l). Las fases se separaron y la fase orgánica se concentró en vacío a 40°C hasta alcanzar una presión de 5 mbar. Se obtuvo así (2S,3R)-1-(dimetilamino)-3-(3-metoxifenil)-2-metilpentan-3-ol (871,1 g, 99%) en forma de un aceite incoloro (ee 95%).

### Paso (b'): Preparación de (R)-3-(3-metoxifenil)-N,N,2-trimetilpent-3-eno-1-amina (VIIa)

35 1. En un recipiente de camisa doble de 10 l, equipado con agitador de impulso eléctrico, línea de paso de gas, equipo de medida de temperatura Pt100 y un sistema de enfriamiento/calentamiento basado en aceite, se disolvió (2S,3R)-1-(dimetilamino)-3-(3-metoxifenil)-2-metilpentan-3-ol (754,1 g, 3 mol, ee 95%) en acetona (5 l). A través de la mezcla de reacción se hizo pasar cloruro de hidrógeno (110 g, 3,0 mol) durante 15 minutos a una temperatura de 15°C. La mezcla de reacción se enfrió a una temperatura de 0°C a 5°C y 24 horas después se extrajo por sifonaje. El producto se mantuvo a 40°C y 10 mbar durante 14 horas en un horno de secado. Se obtuvo así clorhidrato de (2S,3R)-1-(dimetilamino)-3-(3-metoxifenil)-2-metilpentan-3-ol en forma de un sólido incoloro (722,3 g, 83,7%, ee 100%).

40 2. El clorhidrato de (2S,3R)-1-(dimetilamino)-3-(3-metoxifenil)-2-metilpentan-3-ol obtenido tal como se describe más arriba se introdujo en un matraz de tres bocas de 250 ml equipado con termómetro, agitador mecánico de aire comprimido, condensador de reflujo y baño de aceite y se añadió una disolución acuosa de cloruro de hidrógeno (150 ml, 36% en peso). La mezcla de reacción se calentó a 55°C durante 5 horas y se dejó enfriar a 20°C. Luego se añadió una disolución acuosa de hidróxido de sodio (33% en peso) mientras la mezcla se enfriaba hasta alcanzar un pH 11. Después se añadió acetato de etilo (150 ml), la mezcla de reacción se agitó durante 10 minutos, las fases se separaron y el acetato de etilo se eliminó en vacío a 60°C hasta alcanzar una presión de 10 mbar. De este modo se obtuvo (R)-3-(3-metoxifenil)-N,N,2-trimetilpent-3-eno-1-amina (21 g, 90%) en forma de un residuo aceitoso (relación Z/E 4,5:1).

### Paso (b''): Preparación de clorhidrato de (2R,3R)-3-(3-metoxifenil)-N,N,2-trimetilpentano-1-amina (IIIa)

50 1. Se disolvió (R)-3-(3-metoxifenil)-N,N,2-trimetilpent-3-eno-1-amina (5 kg, 21,43 mmol) en etanol seco (13 l) a una temperatura de 25°C y una frecuencia de agitación por rotación de  $850 \pm 150$  por minuto en un aparato de hidrogenación de camisa doble equipado con una tapa montada de forma estacionaria que dispone de un suministro de hidrógeno y nitrógeno, agitador de gas eléctrico, equipo de medida de temperatura Pt100, cristal de inspección y controlador de gas "Büchi bpc". El aparato de hidrogenación se inundó con nitrógeno. Se suspendió paladio sobre carbón vegetal (375 g, 5% en peso) en cloruro de hidrógeno acuoso (675 g, 32% en peso) y se añadió a la mezcla de reacción. El aparato de hidrogenación se inundó de nuevo con nitrógeno y la reacción se llevó a cabo con una

presión de hidrógeno primaria de 5 bar y una presión de hidrógeno interna de 1 bar hasta que se completó la reacción. El aparato de hidrogenación se inundó con nitrógeno y el catalizador se filtró con un filtro monocapa con tierra filtrante. El filtrado se concentró en vacío. El residuo se recogió en acetato de etilo y se añadió hidróxido de sodio acuoso (10% en peso, 3,7 l) a 20°C hasta alcanzar un pH de 10 a 12. La fase orgánica se concentró en vacío a una temperatura de 45°C a 50°C hasta alcanzar una presión de 5 mbar. El residuo aceitoso era una mezcla de (2R,3R)-3-(3-metoxifenil)-N,N,2-trimetilpentano-1-amina y (2R,3S)-3-(3-metoxifenil)-N,N,2-trimetilpentano-1-amina (4,5 kg, 95%, relación 5,5 (R,R):1 (R,S)).

5

10

15

2. La mezcla de (2R,3R)-3-(3-metoxifenil)-N,N,2-trimetilpentano-1-amina y (2R,3S)-3-(3-metoxifenil)-N,N,2-trimetilpentano-1-amina (10 kg, 42,56 mol, relación 5.5:1) se disolvió en acetona (50 l) en un recipiente de camisa doble de 100 l, equipado con agitador de impulso eléctrico, línea de paso de gas, equipo de medida de temperatura Pt100 y un sistema de enfriamiento/calentamiento basado en aceite. A través de la mezcla de reacción se hizo pasar cloruro de hidrógeno (1,55 kg, 42,51 mol) durante 15 minutos a una temperatura de 5°C a 25°C. La mezcla de reacción se enfrió a una temperatura de 0°C a 5°C y se centrifugó después de 2 horas de agitación. El sólido húmedo se introdujo en un recipiente de agitación, se añadió acetona (30 l) y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 15 minutos. Después de enfriar a una temperatura de 15°C a 20°C, el producto se centrifugó y se mantuvo a una temperatura de 40°C a 50°C y 150 mbar durante 14 horas en un horno de secado. Se obtuvo así clorhidrato de (2R,3R)-3-(3-metoxifenil)-N,N,2-trimetilpentano-1-amina (7,17 kg, 63%) en forma de un sólido incoloro con un exceso diastereoisomérico de un 100%.

*Paso (c): Preparación de clorhidrato de (1R,2R)-3-(3-dimetilamino-1-etil-2-metilpropil)fenol (IV)*

20

25

30

1. En un recipiente de camisa doble de 100 l, equipado con agitador de impulso eléctrico, línea de paso de gas, equipo de medida de temperatura Pt100 y un sistema de enfriamiento/calentamiento basado en aceite se disolvió clorhidrato de (2R,3R)-3-(3-metoxifenil)-N,N,2-trimetilpentano-1-amina (5 kg, 18,4 mol) en ácido metanosulfónico (19,5 l) y se añadió metionina (3,35 kg, 22,5 mol). La mezcla de reacción se agitó a una temperatura de 75°C a 80°C durante 16 horas, se enfrió a una temperatura de 15°C a 25°C y se añadió lentamente agua (12,5 l) a dicha temperatura. Luego se añadió una disolución acuosa de hidróxido de sodio (aproximadamente 28 l, 32% en peso) hasta alcanzar un pH de 10 a 12 mientras la temperatura se mantenía por debajo de 50°C. Después se añadió acetato de etilo (15 l) y la mezcla de reacción se agitó durante 15 minutos a una frecuencia de agitación con rotación de 150 por minuto. Las fases se separaron y la fase orgánica se lavó con agua (15 l). Después se añadió carbón vegetal activado (0,05 kg) a la fase orgánica y se filtró después de 30 minutos de agitación. El disolvente se eliminó en vacío a una temperatura de 40°C a 50°C hasta alcanzar una presión de 50 mbar. El residuo se utilizó en el siguiente paso sin ninguna purificación adicional.

35

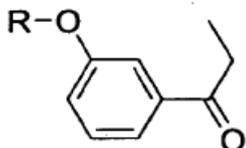
2. El residuo obtenido tal como se describe más arriba se disolvió en acetona (25 l) bajo agitación y a través de la mezcla de reacción se hizo pasar cloruro de hidrógeno (0,78 kg, 21,4 mol) a una temperatura de 20°C a 25°C. La suspensión se agitó durante 3 horas a una temperatura de 0°C a 5°C y se centrifugó. Luego se añadió isopropanol (35 l) al sólido húmedo en un recipiente de reacción y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 15 minutos. La mezcla de reacción se enfrió a una temperatura de 0°C a 5°C y se agitó durante 3 horas a dicha temperatura. Después de centrifugar la mezcla, el producto se conservó a una temperatura de 30°C a 40°C y 150 mbar durante 16 horas en un horno de secado. Se obtuvo así clorhidrato de (1R,2R)-3-(3-dimetilamino-1-etil-2-metilpropil)fenol (4,18 kg, 88%) en forma de un sólido incoloro con una pureza del 100%.

40

## REIVINDICACIONES

1. Proceso para la preparación de (1R,2R)-3-(3-dimetilamino-1-etil-2-metilpropil)fenol, o una sal de adición de ácido del mismo, que incluye el paso de

5 (a') someter a reacción un compuesto de fórmula general (V),

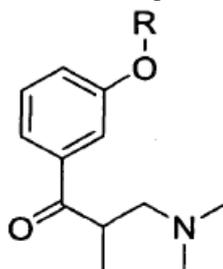


(V),

donde R representa alquilo(C<sub>1-6</sub>), cicloalquilo(C<sub>3-8</sub>), alquilen(C<sub>1-3</sub>)fenilo, alquilen(C<sub>1-3</sub>)naftilo, tetrahidropiranilo o -C(=O)-alquilo(C<sub>1-6</sub>),

10 con clorhidrato de dimetilamina y paraformaldehído en un medio de reacción inerte bajo condiciones de Mannich y

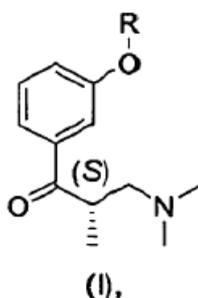
(a'') resolver a continuación el compuesto de fórmula general (VI) así obtenido,



(VI),

15 en la que R tiene el significado arriba definido y donde la resolución se lleva a cabo sometiéndolo a reacción con un compuesto de fórmula general (VI) con un ácido quiral seleccionado de entre el grupo consistente en ácido L-(-)-dibenzoiltartárico y ácido L-(-)-dibenzoiltartárico·H<sub>2</sub>O, separando a continuación la sal así obtenida y liberando el compuesto correspondiente de fórmula general (I) en forma de la base libre,

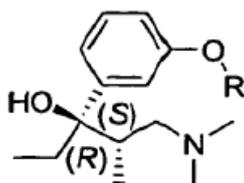
(a) someter a reacción el compuesto de fórmula general (I) así obtenido,



(I),

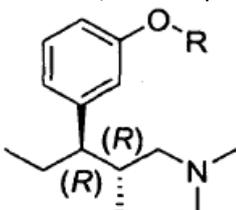
20 donde R tiene el significado arriba definido, con un haluro de etil-magnesio en un medio de reacción inerte, bajo condiciones de Grignard,

(b) transferir el compuesto de fórmula general (II) así obtenido,



(II),

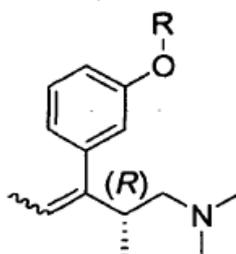
donde R tiene el significado arriba definido, a un compuesto de fórmula general (III)



(III),

donde R tiene el significado arriba definido, opcionalmente en forma de una sal de adición de ácido, donde la transferencia (b') se lleva a cabo sometiendo el compuesto de fórmula general (II) a deshidratación y (b'') hidrogenando el compuesto de fórmula general (VII) así obtenido,

5

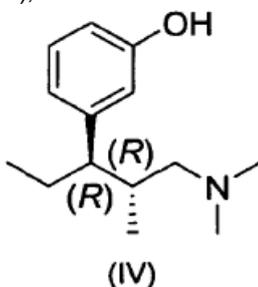


(VII),

donde R tiene el significado arriba definido, utilizando un catalizador adecuado, en un medio de reacción inerte, en presencia de hidrógeno,

10

(c) desproteger el compuesto de fórmula general (III) así obtenido para obtener (1R,2R)-3-(3-dimetilamino-1-etil-2-metilpropil)fenol, de fórmula (IV),



(IV)

15

(d) opcionalmente convertir el (1R,2R)-3-(3-dimetilamino-1-etil-2-metilpropil)fenol así obtenido en una sal de adición de ácido.

2. Proceso según la reivindicación 1, caracterizado porque R representa metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, terc-butilo, n-pentilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, bencilo, fenetilo, tetrahidropiraniolo, -C(=O)-CH<sub>3</sub>, -C(=O)-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, -C(=O)-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> o -C(=O)-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>.

20

3. Proceso según la reivindicación 1 o 2, caracterizado porque el haluro de etil-magnesio utilizado en el paso (a) es un cloruro o un bromuro.

4. Proceso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado porque el medio de reacción inerte en el paso (a) se selecciona de entre el grupo consistente en dietil éter, tetrahidrofurano, 2-metiltetrahidrofurano, terc-butilmetiléter, diisopropil éter o cualquier mezcla de éstos.
- 5 5. Proceso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizado porque, después del paso de deshidratación (b'), la hidrogenación en el paso (b'') se lleva a cabo por catálisis homogénea.
6. Proceso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, caracterizado porque el paso de deshidratación (b') está catalizado por ácido.
7. Proceso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizado porque la hidrogenación en el paso (b'') se lleva a cabo por catálisis heterogénea.
- 10 8. Proceso según la reivindicación 7, caracterizado porque el catalizador utilizado para la hidrogenación se selecciona de entre el grupo consistente en níquel Raney, paladio, paladio sobre carbono, platino, platino sobre carbono, rutenio sobre carbono o rodio sobre carbono.