

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 572 637**

51 Int. Cl.:

**C07B 57/00** (2006.01)

**C07C 215/54** (2006.01)

**C07C 217/62** (2006.01)

**C07C 219/22** (2006.01)

**C07C 225/16** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **20.06.2011 E 11735552 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **24.02.2016 EP 2588429**

54 Título: **Nuevo proceso para la síntesis de tapentadol y productos intermedios del mismo**

30 Prioridad:

**02.07.2010 IT MI20101224**

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

**01.06.2016**

73 Titular/es:

**EUTICALS S.P.A. (100.0%)  
Viale Bianca Maria, 25  
20122 Milan, IT**

72 Inventor/es:

**MOTTA, GIUSEPPE;  
VERGANI, DOMENICO;  
BERTOLINI, GIORGIO y  
LANDONI, NICOLA**

74 Agente/Representante:

**ARIAS SANZ, Juan**

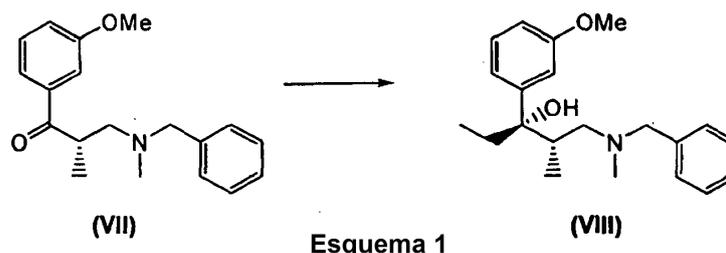
**ES 2 572 637 T3**

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

Nuevo proceso para la síntesis de tapentadol y productos intermedios del mismo

5 El objetivo de la presente invención es un nuevo proceso para la síntesis de tapentadol, tanto como base libre como en forma de clorhidrato, que comprende la etapa de alquilación de la cetona (VII) para dar el compuesto (VIII), como se informa en el Esquema 1, con alta estereoselectividad debido a la presencia del grupo bencilo como sustituyente del grupo amino. De hecho, se encontró sorprendentemente que esta sustitución desplaza el equilibrio ceto-enol hacia el enantiómero deseado y amplifica la capacidad del estereocentro presente en el compuesto (VII) para orientar la adición nucleófila del compuesto organometálico en el carbonilo hacia el estereoisómero deseado. Esta solución, por tanto, permite obtener un aumento considerable del rendimiento en esta etapa y, por consiguiente, permite aumentar significativamente el rendimiento global del proceso de síntesis de tapentadol entero.

**Estado de la técnica**

El tapentadol, es decir, 3-[(1R,2R)-3-(dimetilamino)-1-etil-2-metilpropil]fenol, cuya fórmula se presenta a continuación:



15 es un analgésico con acción central agonista para los receptores  $\mu$  de los opioides e inhibidor de la recaptación de noradrenalina, usado para el tratamiento de dolor agudo de moderado a grave.

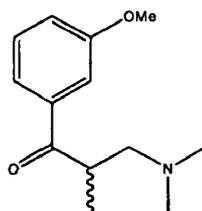
Derivados con estructura similar al tapentadol se describen en la bibliografía. El documento US7417170 se refiere a un proceso de síntesis, con buen rendimiento, de compuestos de 3-aryl-butyl-amino por medio de la eliminación de la función alcohólica terciaria de compuestos de 4-amino-2-aryl-butan-2-ol.

20 El documento EP693475 describe la síntesis de compuestos de 1-fenil-3-dimetilamino-propano equipados con actividad farmacológica.

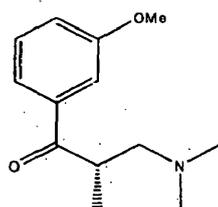
El documento US3888901 considera la síntesis de compuestos de la clase de 3-alkyl-3-benzoyl sustituido)propionitrilo a partir de fenilalquilcetonas mediante reacción de Mannich.

25 El documento EP0013749 A1 desvela la preparación de 1-(N-bencil-N-metil)amino-2-metil-3-hidroxi-3-(3-metoxifenil)pentano racémico haciendo reaccionar 3-(bencil-metilamino)-2-metil-1-(3-metoxifenil)-propan-1-ona con bromuro de etilmagnesio.

El documento WO2008012047 informa de la síntesis de tapentadol a partir de 3-bromoanisol que, mediante litio orgánico, se transforma en 3-metoxipropiofenona. Se lleva a cabo una reacción de Mannich sobre este producto intermedio que conduce al producto intermedio racémico presentado a continuación:



30 Este producto racémico intermedio se somete a una separación enantiomérica por medio de reacción con el ácido (2R,3R)-O,O'-dibenzoiltartárico quiral con el fin de obtener el enantiómero preferido que se presenta a continuación:



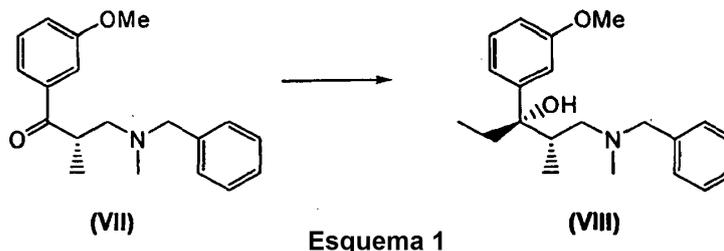
El enantiómero resuelto se alquila entonces en el carbonilo por medio de reacción con bromuro de etilmagnesio y finalmente el producto de esta reacción se hidrogena y posteriormente se desmetila.

- 5 Durante la reacción de alquilación se verifica la formación de dos diaestereoisómeros; la eliminación del isómero (1S,2R) no deseado implica la necesidad de cristalización en condiciones que conducen a la pérdida de un alto porcentaje de producto.

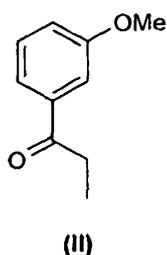
Por tanto, el desarrollo de un nuevo proceso capaz de minimizar la formación del estereoisómero no deseado durante la reacción de alquilación del grupo carbonilo permitiría obtener un aumento considerable del rendimiento de proceso global.

**Descripción de la invención**

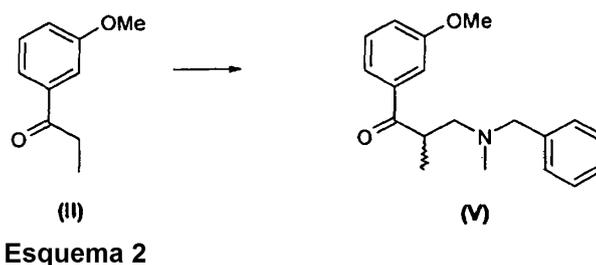
- 10 El objeto de la presente invención es un nuevo proceso para la síntesis de tapentadol, tanto como base libre como en forma de clorhidrato, indicado a continuación como "tapentadol", que comprende la etapa de alquilación de la cetona (VII) para dar el compuesto (VIII), como se informa en el Esquema 1, con alta estereoselectividad debido a la presencia del grupo bencilo como sustituyente del grupo amino. Esta sustitución desplaza el equilibrio ceto-enol hacia el enantiómero deseado y amplifica la capacidad del estereocentro presente para orientar la adición nucleófila del reactivo en el carbonilo, permitiendo la obtención de un aumento considerable en el rendimiento de proceso global.
- 15



El esquema sintético para obtener tapentadol según la presente invención empieza preferentemente a partir del compuesto 1-(3-metoxifenil)propan-1-ona de fórmula (II):



- 20 Dicho compuesto (II) se condensa con bencilmetilamina para formar el compuesto (V), como se informa en el Esquema 2 a continuación.

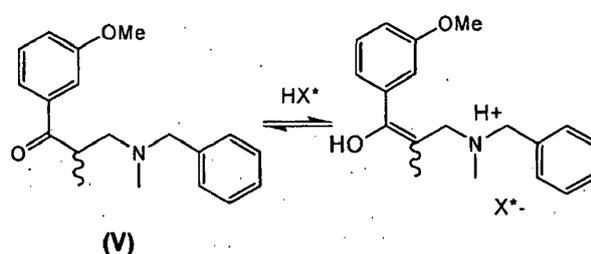


Tal reacción, conocida como una condensación de Mannich, se realiza en un disolvente orgánico adecuado (J. March,

Advanced Organic Chemistry, 3 y Wiley-Interscience: 1985, New York, pp. 800-802). El ión bencilmetilimonio puede sintetizarse previamente o sintetizarse directamente en la mezcla de reacción. Con el fin de formar el ión bencilmetilimonio puede usarse formaldehído, o un precursor del mismo tal como 1,3,5-trioxano o paraformaldehído, y bencilmetilamina o bisbencilmetilaminometano y un ácido adecuado. Lo siguiente puede usarse como disolvente: disolventes apróticos polares, tales como acetonitrilo, disolventes apróticos no polares, tales como tolueno, alcoholes alifáticos o anhídridos de ácido orgánico. Cuando el anhídrido de un ácido orgánico se usa como disolvente, no es necesario añadir otros ácidos para hacer que la reacción avance. La temperatura de reacción puede estar comprendida entre 0 °C y la temperatura de ebullición del disolvente.

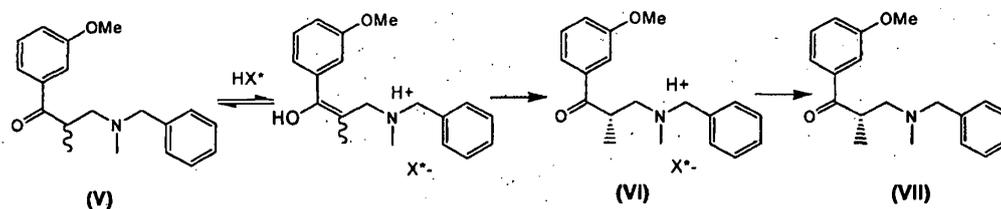
En una realización preferida, las condiciones de reacción proporcionan el uso de anhídrido acético como disolvente y/o una temperatura comprendida entre 50 y 80 °C.

En el documento US429833, dicha reacción entre el ión bencilmetilimonio previamente sintetizado y el sustrato de 3-metoxiacetofenona se lleva a cabo en acetonitrilo. El compuesto (V), obtenido como una mezcla de estereoisómeros, en disolución se interconvierte por medio de la forma tautómera del carbonilo que se genera mediante el equilibrio ceto-enol, como se informa en el Esquema 3.



Esquema 3

El equilibrio puede desplazarse hacia el enantiómero de interés haciendo al último precipitar como una sal de ácido quiral (HX\*), como se informa en el Esquema 4, en un disolvente polar adecuado o en una mezcla de disolventes polares.



Esquema 4

Los disolventes usados preferentemente para esta separación están seleccionados de los siguientes: agua, cetonas alifáticas, alcoholes alifáticos u otro disolvente polar usado por separado o en una mezcla con otros disolventes polares. Los alcoholes preferidos son metanol, etanol, 1-propanol, 2-propanol y la cetona preferida es acetona. Preferentemente, se usa una mezcla de metanol e isopropanol. Como ácidos quirales pueden usarse los siguientes: ácido D(-)mandélico, ácido D(-)2-cloromandélico, ácido D(-)tartárico, ácido (2R,3R)-O,O'-dibenzoiltartárico, preferentemente ácido D(-)mandélico. La sal de enantiómero resuelta se suspende entonces en una mezcla de agua y un disolvente orgánico adecuado. Con la adición de una disolución básica acuosa, el estereoisómero (VII) se libera de la sal (VI), en forma de base libre. El compuesto (VII) se extrae entonces en el disolvente orgánico, en el que puede recuperarse mediante evaporación del disolvente, mientras que la sal de ácido quiral permanece con la base en agua y también puede recuperarse. Según la presente invención, las bases están seleccionadas preferentemente de entre un hidróxido de amonio, un hidróxido de metal alcalino o hidróxido de metal alcalinotérreo, más preferentemente hidróxido sódico o hidróxido potásico. El disolvente orgánico está seleccionado preferentemente de entre tolueno, metil *tert*-butil éter (MTBE), metilisobutilcetona (MiBK) y 2-metiltetrahydrofurano (MTHF).

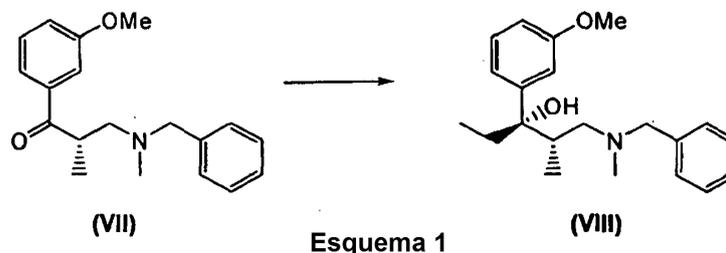
Entonces, un objetivo de la presente invención está constituido por un nuevo proceso para la síntesis de tapentadol que usa el estereoisómero (VII) obtenido por medio de la etapa de resolución de la mezcla racémica (V). Dicha etapa de resolución de la mezcla racémica (V) comprende las etapas de:

a) reacción de la mezcla racémica del compuesto (V) con un ácido quiral (HX\*) en un disolvente polar o mezcla de disolventes polares y posterior precipitación de la sal quiral (VI);

b) tratamiento de la sal quiral (VI) con una disolución básica acuosa para dar el compuesto (VII);

c') posterior extracción del compuesto **(VII)** así obtenido con un disolvente orgánico.

Otro objeto de la presente invención está entonces constituido por la reacción de alquilación del compuesto **(VII)**, obtenido por medio de la etapa de resolución anteriormente descrita de la mezcla racémica **(V)**, para dar el compuesto **(VIII)** por medio de reacción con un compuesto organometálico, es decir, un haluro de etil-metal, como se representa en el Esquema 1.

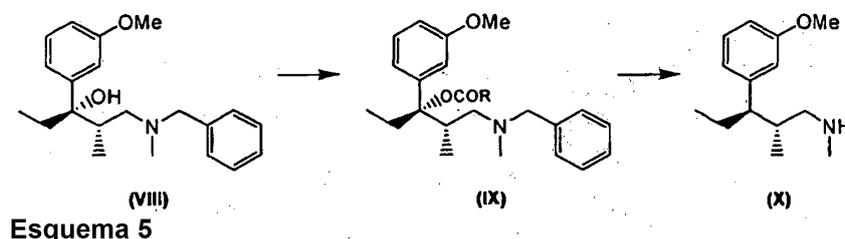


Esta etapa avanza con alta estereoselectividad debido a la presencia del grupo bencilo como sustituyente del grupo amino. De hecho, se encontró sorprendentemente que esta sustitución desplaza el equilibrio ceto-enol hacia el enantiómero deseado y amplifica la capacidad del estereocentro presente en el compuesto **(VII)** para orientar la adición nucleófila del compuesto organometálico en el carbonilo hacia el estereoisómero deseado. La reacción avanza de hecho con un exceso enantiomérico (ee) superior al 99 %. Por tanto, esta sustitución permite obtener, con respecto a la síntesis conocida informada en la bibliografía, un aumento considerable de los rendimientos en esta etapa, y por consiguiente permite aumentar significativamente el rendimiento global de todo el proceso de síntesis de tapentadol.

El compuesto organometálico, es decir, el haluro de etil-metal, puede comprarse o sintetizarse *in situ* por medio de reacción de las virutas del metal con un haluro de etilo en un disolvente orgánico adecuado. El compuesto **(VIII)** disuelto en un disolvente orgánico se añade gota a gota a la disolución organometálica obtenida, que no tiene que ser la misma que la usada para la síntesis del compuesto organometálico. La temperatura de reacción se mantiene entre 0 °C y la temperatura de ebullición del disolvente, preferentemente entre 10 y 30 °C. Los metales usados están seleccionados preferentemente entre cinc y magnesio, aunque el haluro de etilo preferido es bromuro; según un aspecto particularmente preferido, el compuesto organometálico es bromuro de etilmagnesio. Preferentemente se usan 1 a 5 equivalentes de compuestos organometálicos con respecto al compuesto **(VIII)**.

Tras completarse la reacción, la mezcla se vierte en una disolución acuosa ácida, de la que se extrae el compuesto **(VIII)** con disolvente orgánico. Con el fin de acidificar la fase acuosa puede usarse un ácido orgánico, un ácido inorgánico o una sal que, disuelta en agua, da un pH ácido. Preferentemente se usa hidrogenosulfato de amonio. El compuesto **(VIII)** puede usarse tal cual en la etapa posterior o purificarse por medio de los métodos conocidos en la técnica, preferentemente mediante cristalización.

El compuesto **(VIII)** se transforma en el compuesto **(X)** por medio de la activación del hidroxilo y posterior reducción e hidrólisis, como se presenta en el Esquema 5.



Se añaden 1 a 5 equivalentes de un haluro o anhídrido del ácido orgánico con respecto al compuesto **(VIII)** a una disolución del compuesto **(VIII)**, obtenida directamente de la etapa precedente, o disolviendo el producto cristalizado en un disolvente adecuado. El haluro o anhídrido del ácido orgánico es preferentemente un haluro o anhídrido de un ácido orgánico aromático o alifático sustituido o no sustituido, preferentemente un ácido alquílico C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, opcionalmente sustituido con 1-3 átomos de halógeno; un ácido benzoico o un ácido fenilacético, opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno, grupos alquilo y/o grupos carboxilo; ácidos dicarboxílicos C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> y sus ésteres alifáticos C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>. Preferentemente, dichos haluros o anhídridos del ácido orgánico son haluros o anhídridos de ácido acético, ácido fenilacético, ácido cloroacético, ácido trifluoroacético, ácido benzoico, ácido clorobenzoico, ácido ftálico, ácido succínico, ácido oxálico o monoésteres alifáticos C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> de ácido oxálico o anhídridos del ácido fórmico mixtos, todavía más preferentemente ácido trifluoroacético.

La reacción se deja avanzar hasta que haya esterificación completa del hidroxilo bencilo.

Alternativamente, esta reacción de esterificación puede llevarse a cabo añadiendo al compuesto **(VIII)** un ácido orgánico adecuado y un agente deshidratante, preferentemente DCC (diciclohexilcarbodiimida), HOBT (hidroxibenzotriazol), EDC (1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida) o T3P (ácido 2-propanofosfónico), en un disolvente adecuado.

En el Esquema 5, R pueden tener los siguientes significados:

- 5 - alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, opcionalmente sustituido con 1-3 átomos de halógeno, o con un grupo carboxilo, posiblemente esterificado con alcoholes alifáticos C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, o,  
 - fenilo o bencilo, opcionalmente sustituido con 1-3 átomos de halógeno, con grupos alquilo y/o carboxilo.

Preferentemente, R es: H, CH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>Cl, CF<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>COOH, COOR<sup>1</sup> en la que R<sup>1</sup> es H o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, radical fenilo, radical clorofenilo, radical o-carboxifenilo.

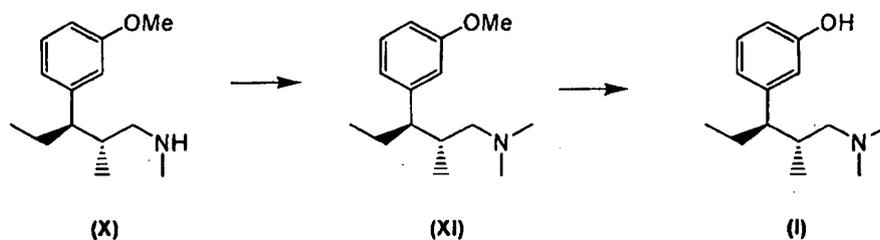
- 10 Entonces se añade un catalizador a la mezcla de reacción, siendo dicho catalizador preferentemente paladio sobre carbono, y éste se hidrogena a una presión comprendida entre 1 y 100 bar y/o una temperatura comprendida entre 0 y 100 °C.

- 15 Una vez se ha terminado la hidrogenación, el catalizador se retira mediante filtración, la disolución se concentra y se añade una disolución acuosa de una base para hidrolizar la anilida. Una vez se ha terminado la hidrólisis, el compuesto **(X)** se extrae con un disolvente inmiscible con agua y se obtiene como un aceite por concentración.

El compuesto **(X)** puede usarse tal cual en la reacción posterior o puede cristalizarse con la adición de un disolvente insolubilizante apropiado. Dicho disolvente insolubilizante es preferentemente un hidrocarburo aromático o alifático, más preferentemente n-hexano, ciclohexano, heptano, éter de petróleo, tolueno, que puede añadirse antes o después de la concentración, preferentemente después de la concentración.

- 20 Alternativamente, el compuesto **(X)** puede precipitarse como una sal mediante la adición de un ácido a la disolución de extracción. En este caso, se precipita preferentemente como clorhidrato burbujeando gas de HCl en la disolución de extracción.

El compuesto **(X)** se transforma finalmente en tapentadol por medio de metilación de la amina para dar el compuesto **(XI)** y liberar el éter metílico, como se presenta en el Esquema 6.



25 **Esquema 6**

La metilación de la amina puede llevarse a cabo usando un agente metilante, preferentemente en presencia de una base, o por medio de una metilación reductora, preferentemente por medio de metilación reductora usando formaldehído, o un precursor del mismo, y un agente reductor adecuado.

- 30 Dicho agente metilante pueden seleccionarse preferentemente de entre yoduro de metilo, bromuro de metilo, cloruro de metilo, sulfato de dimetilo, un éster metílico del ácido sulfónico o bencenosulfónico, tanto sustituido como no sustituido.

Dicha base puede ser una base orgánica, preferentemente trietilamina o diisopropilamina, o una base inorgánica, seleccionada preferentemente de entre un hidróxido, carbonato o bicarbonato de metal alcalinotérreo o metal alcalino.

Dicho agente reductor puede seleccionarse preferentemente de entre un hidruro, hidrógeno o donante de hidrógeno, preferentemente en presencia de un catalizador.

- 35 Preferentemente, la reacción de metilación reductora se lleva a cabo usando formaldehído y ácido fórmico, es decir, por medio de la reacción de Eschweiler-Clarke [Organic Reactions 5, 301 (1949)].

El proceso según la presente invención comprende además la reacción de O-desmetilación del compuesto **(XI)** para dar la base libre de tapentadol, que puede estar en forma de aceite o en forma sólida.

- 40 Se ha encontrado ahora sorprendentemente que a partir del producto intermedio **(XI)**, obtenido con el proceso de la invención, es posible obtener la base libre de tapentadol que tiene un mayor nivel de pureza que la obtenida por medio de

métodos conocidos en la técnica.

Debido a este alto nivel de pureza, la base libre de tapentadol puede cristalizarse, a diferencia de lo que ocurre en la técnica precedente.

5 Dicha cristalización puede obtenerse disolviendo la base libre de tapentadol en un disolvente polar aprótico, preferentemente acetato de etilo, preferentemente calentando a una temperatura comprendida entre 30 °C y la temperatura de ebullición del disolvente, más preferentemente aproximadamente 50 °C, y luego enfriando la disolución así obtenida.

10 Alternativamente, dicha cristalización puede obtenerse disolviendo la base libre de tapentadol en un disolvente polar aprótico, preferentemente acetato de etilo, preferentemente calentando a una temperatura comprendida entre 30 °C y la temperatura de ebullición del disolvente, más preferentemente a aproximadamente 50 °C, y añadiendo la disolución así obtenida gota a gota en un disolvente insolubilizante.

Dicho disolvente insolubilizante es preferentemente un hidrocarburo aromático o alifático, más preferentemente n-hexano, ciclohexano, heptano, éter de petróleo, tolueno, más preferentemente heptano.

Dicho disolvente insolubilizante, preferentemente heptano, puede usarse caliente o frío.

15 Según la invención, con el término "caliente" se pretende que el disolvente insolubilizante, preferentemente heptano, tenga una temperatura comprendida preferentemente entre 30 y 90 °C, más preferentemente sobre 50 °C.

Según la invención, con el término "frío" se pretende que el disolvente insolubilizante, preferentemente heptano, tenga una temperatura comprendida preferentemente entre -10 y 10 °C, más preferentemente sobre 0 °C.

20 Alternativamente, dicha cristalización puede obtenerse mediante solidificación del aceite, preferentemente a temperatura ambiente.

25 La forma cristalina I de la base libre de tapentadol se obtiene preferentemente disolviendo la base libre de tapentadol en un disolvente polar aprótico, preferentemente acetato de etilo, preferentemente calentando a una temperatura comprendida entre 30 °C y la temperatura de ebullición del disolvente, más preferentemente a aproximadamente 50 °C, y añadiendo la disolución así obtenida gota a gota en una disolución insolubilizante, preferentemente heptano, más preferentemente heptano frío.

Dicha forma cristalina I se caracteriza preferentemente por un difractograma de PXRD como se muestra en la Figura 1 y/o por un perfil de FT-IR como se muestra en la Figura 2 y/o por un perfil de DSC como se informa en la Figura 3.

30 Más preferentemente, dicha forma cristalina I se caracteriza por un difractograma de PXRD que comprende los siguientes picos principales: 13,76, 15,62, 16,94, 18,46, 21,02, 30,7 2theta, y/o por un perfil de FT-IR que comprende los siguientes picos principales: 2979, 2952, 2867, 1457, 1333, 1266, 1094, 816 cm<sup>-1</sup>, y/o por un perfil de DSC que muestra un pico a 79,63 °C con una aparición a 78,03 °C.

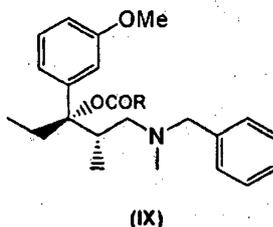
35 La forma cristalina II de la base libre de tapentadol se obtiene preferentemente disolviendo la base libre de tapentadol en un disolvente polar aprótico, preferentemente acetato de etilo, preferentemente calentando a una temperatura comprendida entre 30 °C y la temperatura de ebullición del disolvente, más preferentemente a aproximadamente 50 °C, y añadiendo la disolución así obtenida gota a gota en una disolución insolubilizante, más preferentemente heptano caliente.

Dicha forma cristalina II se caracteriza preferentemente por un difractograma de PXRD como se informa en la Figura 4 y/o por un perfil de FT-IR como se informa en la Figura 5 y/o por un perfil de DSC como se informa en la Figura 6.

40 Más preferentemente, dicha forma cristalina II se caracteriza por un difractograma de PXRD que comprende los siguientes picos principales: 14,44, 16,08, 17,18, 17,42, 18,82, 20,8 2theta, y/o por un perfil de FT-IR que comprende los siguientes picos principales: 2991, 2898, 1617, 1328, 1281, 1229, 1173, 893 cm<sup>-1</sup>, y/o por un perfil de DSC que muestra un pico a 88,42 °C con una aparición a 86,81 °C.

Otro objeto de la presente invención se representa por el compuesto de fórmula:

- (IX):



en el que R es:

- alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, opcionalmente sustituido con 1-3 átomos de halógeno, o con un grupo carboxilo, posiblemente esterificado con alcoholes alifáticos C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>; o

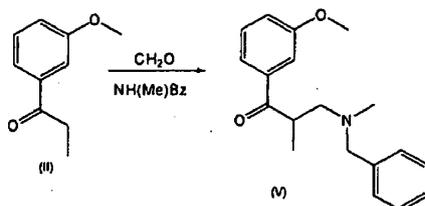
5 - fenilo o bencilo, opcionalmente sustituido con 1-3 átomos de halógeno, con grupos alquilo y/o carboxilo;

preferentemente R es: H, CH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>Cl, CF<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>COOH, COOR<sup>1</sup> en la que R<sup>1</sup> es H o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, radical fenilo, radical clorofenilo, radical o-carboxifenilo.

Este compuesto se obtiene como producto intermedio en el proceso de síntesis de tapentadol según la presente invención.

## 10 Ejemplo 1

**Reacción de Mannich: síntesis de 3-(bencil-metil-amino)-2-metil-1-(3-metoxifenil)-propan-1-ona (V)**

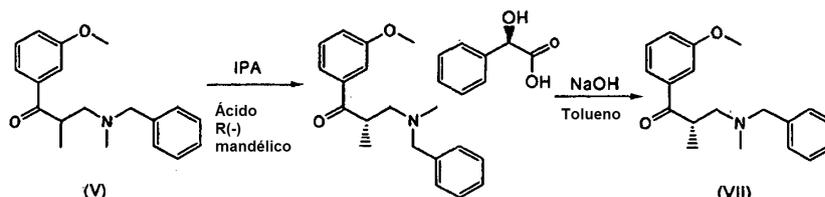


En un matraz de 1 l de cuatro bocas equipado con reflujo, termómetro y agitador mecánico se carga lo siguiente: 95 % en peso/peso de paraformaldehído (19,2 g, 0,638 moles) y acetonitrilo (300 ml/234 g, 5,70 moles). La mezcla se enfría a una temperatura inferior a 10 °C, luego se carga lo siguiente: 97 % en peso/peso de N-bencilmetilamina (77,3 g, 0,638 moles), 36 % de HCl (70,9 g/60,0 ml, 0,70 moles). Finalmente se añade 99,7 % de 1-(3-metoxi-fenil)-propan-1-ona (100 g, 0,608 moles). La mezcla de reacción se calienta a 65 ± 5 °C durante 20-24 horas y la conversión se verifica por medio de HPLC. Tras completarse la reacción, la disolución se concentra a vacío a 35-50 °C y se recogen 200-300 ml de disolvente. Se añade a la mezcla: tolueno (100 ml) y agua purificada (200 ml), y la agitación continúa durante 30 minutos a temperatura ambiente. Las fases se separan y se añade tolueno (200 ml) a la fase acuosa. El pH se lleva a 11-13 con 28 % de NaOH (aproximadamente 105 g). La mezcla se agita durante 30 minutos y las fases se separan. La fase de tolueno se destila a vacío a 35-45 °C. Entonces se añade IPA (100 ml) y se destila el disolvente residual.

Se obtienen 201 g de aceite amarillo pálido, rendimiento del 97 % con una pureza por HPLC del 87 %. El aceite así obtenido se usa tal cual para la etapa posterior.

## 25 Ejemplo 2

**Resolución: síntesis de (S)-3-(bencil-metil-amino)-2-metil-1-(3-metoxi-fenil)-propan-1-ona (VII)**

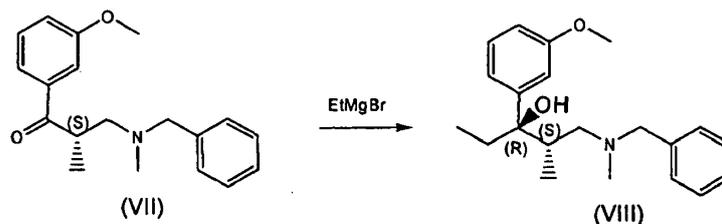


En un matraz de 1 l de cuatro bocas se carga lo siguiente: 3-(bencil-metil-amino)-2-metil-1-(3-metoxi-fenil)-propan-1-ona de la etapa precedente, ácido R(-)mandélico (93 g, 0,608 moles) e IPA (650 ml). La suspensión se agita a 15-25 °C hasta que se obtiene la disolución completa. La reacción se agita a 15 ± 5 °C durante 48 horas y luego a 4 ± 4 °C durante 2

horas. El sólido se filtra y la suspensión se lava con 3 x 60 ml de IPA. El producto se seca a vacío a 40-45 °C. Se obtienen 150 g de sólido incoloro (98,2 % de ee del enantiómero S). El producto se suspende en 450 ml de agua, y con agitación el pH se lleva a 10-12 con 28 % de NaOH (aproximadamente 36,0 g). Entonces se carga tolueno (450 ml). Las fases se agitan durante 30-60 minutos, luego se separan. La fase orgánica, después de la anhidricación, se filtra y a continuación concentración a vacío a 35-45 °C hasta que se obtiene un aceite incoloro. Se obtienen 98 g de (S)-3-bencil-metil-amino)-2-metil-1-(3-metoxi-fenil)-propan-1-ona como un aceite incoloro.

### Ejemplo 3

#### Síntesis de (2S,3R)-1-(bencilmetilamino)-3-(3-metoxifenil)-2-metil-3-pentanol (VIII)

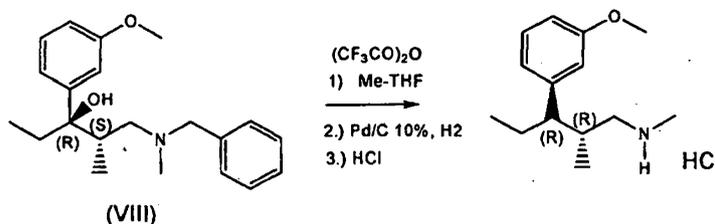


En un matraz de 500 ml de cuatro bocas, equipado con reflujo, termómetro y agitador mecánico, en atmósfera de nitrógeno, se carga una disolución de bromuro de etilmagnesio (125 ml, 1 M en Me-THF, 0,125 moles). Se añade gota a gota una disolución de (S)-3-(bencil-metil-amino)-1-(3-metoxifenil)-2-metilpropan-1-ona (18,5 g, 0,0623 moles) en 10 ml de Me-THF a esta disolución a 10-35 °C en aproximadamente 60 minutos. La mezcla se agita a 25-30 °C durante 2-3 horas. La conversión se verifica por medio de HPLC ( $\geq 99$  %). La reacción se enfría a 4 °C, luego se lava añadiendo lentamente: una disolución al 10 % de hidrogenosulfato de amonio (75 ml). La fase orgánica se concentra dando aceite a vacío a 45-60 °C.

Se obtiene un aceite amarillo pálido que se usa tal cual para la etapa posterior.

### Ejemplo 4

#### Síntesis de clorhidrato de (2R,3R)-3-(3-metoxifenil)-N,N,2-trimetilpentan-1-amina 2 (VII)

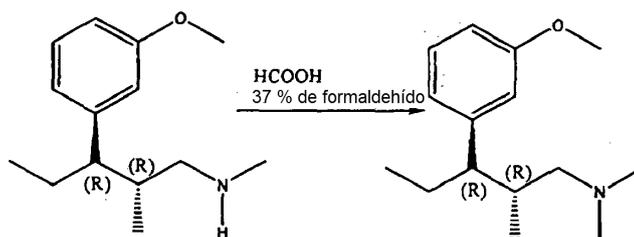


Se disuelve en 80 ml de Me-THF el aceite obtenido en la etapa previa: (2S,3R)-1-(metilbencilamino)-3-(3-metoxifenil)-2-metil-3-pentanol. Manteniendo la temperatura < 40 °C, se añade anhídrido trifluoroacético (13,08 g, 0,0623 moles). La mezcla se calienta a 35-45 °C durante 2-3 horas y la conversión se verifica por medio de control de HPLC. La mezcla se enfría a temperatura ambiente y se añade anhídrido Pd/C (2,0 g) en atmósfera de nitrógeno. A continuación, la mezcla se dispone en atmósfera de hidrógeno a 3-6 bar durante 16-24 horas a una temperatura de 20-35 °C y la reacción se considera completa con un residuo de compuesto (IX)  $\leq 1,0$  %. El catalizador se filtra y se lava con 10 ml de Me-THF. Se añade agua purificada (30 ml) a la disolución. A continuación, el pH se lleva a 10-12 por medio de la adición de 28 % de NaOH. Las fases se separan y la fase orgánica se concentra dando aceite a vacío a 45-50 °C y a continuación se diluye con heptano (30 ml). La agitación avanza durante 4 horas, se forma un precipitado que se filtra y posteriormente se lava con las aguas de cristalización y con heptano (10 ml). El sólido se seca a vacío a 45 °C hasta que se obtiene peso constante.

El producto obtenido es un sólido blanco con un rendimiento del 60-80 % calculado a partir del compuesto de partida (VII) (pf = 140,6 °C, pureza por HPLC = 97 %).

### Ejemplo 5

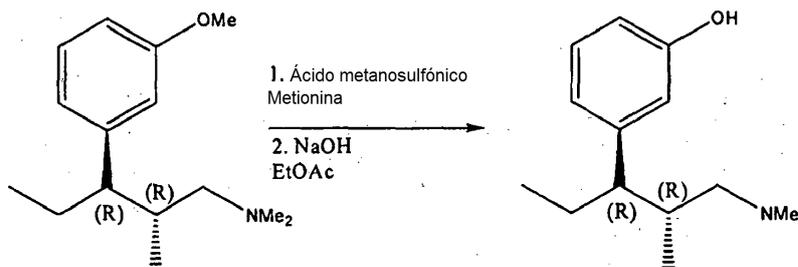
Síntesis de clorhidrato de (3R,3R)-[3-(3-metoxifenil)-2-metilpentil]-dimetil-amina 2



En un matraz de 1 l de cuatro bocas, equipado con reflujo, termómetro y agitador mecánico, se carga lo siguiente: 98 % de ácido fórmico (2,8 g, 0,06 moles), y éste se enfría por debajo de 10 °C. Lo siguiente se carga a la disolución enfriada: (3R,3R)-3-(3-metoxifenil)-2-metil-pentil)-metil-amina (6,1 g, 0,028 moles). A esta disolución se carga 37 % de formaldehído (2,9 g, 0,036 moles). La reacción se agita y se calienta a 90-95 °C durante 3-4 horas. Tras completarse la reacción, la mezcla se enfría a 20-25 °C y se carga agua purificada (30 ml). El pH se lleva a 9-10 con 28 % de NH<sub>4</sub>OH (aproximadamente 10 g). El producto se extrae con 3-pentanona (30 ml). La fase orgánica se concentra dando aceite a vacío a 45-50 °C, a continuación se diluye con 3-pentanona (50 ml) y se enfría a 20-25 °C. En esta disolución se burbujea lo siguiente: gas de HCl (1,1 g, 0,03 moles), y la suspensión resultante se agita durante 2-3 horas. El producto cristalizado se filtra y finalmente se lava con acetona (2 x 15 ml). El producto se obtiene como un sólido cristalino con una pureza por HPLC del 98 % (6,5 g, rendimiento de aproximadamente el 90 %).

### Ejemplo 6

#### Síntesis de (1R,2R)-3-(3-dimetilamino-1-etil-2-metoxipropil)-fenol (tapentadol)



En 28 ml de ácido metanosulfónico se disuelve (2R,3R)-3-(3-metoxifenil)-N,N,2-trimetilpentan-1-amina (6,0 g, 0,022 moles) HCl, y se añade metionina (4,7 g, 0,031 moles) a la disolución. La reacción se agita a la temperatura de 75-80 °C durante 16-20 horas. A continuación se enfría a 15- 25 °C y se añade lo siguiente: agua purificada (20 ml), lentamente a esta temperatura. El pH se lleva al valor de 10-11 por medio de la adición de 28 % de NaOH (aproximadamente 35 ml), manteniendo la temperatura por debajo de 50 °C. A continuación se añade acetato de etilo (30 ml) a la mezcla. A continuación, la mezcla se agita durante 30 minutos y se separa la fase orgánica. La fase orgánica, con color oscuro, se filtra sobre un panel de sílice y se lava con 30 ml de acetato de etilo. Se obtiene una disolución transparente amarillenta. El disolvente se elimina a vacío, obteniéndose aproximadamente 5,5 g de aceite que, dejado a temperatura ambiente, solidifica.

### Ejemplo 7

#### 25 Cristalización de (1R,2R)-3-(3-dimetilamino-1-etil-2-metoxipropil)-fenol

##### A: en acetato de etilo

Se disuelve una parte del producto obtenido en el Ejemplo 6 en la mínima cantidad de acetato de etilo a 50 °C y se enfría a temperatura ambiente, obteniéndose un sólido que se filtra y se seca. Se obtiene un sólido que en DSC muestra un pico a 79,63 °C con una aparición a 78,03 °C y un pico a 88,42 °C con una aparición a 86,81 °C.

##### 30 B: en heptano frío

Se disuelve una parte del producto obtenido en el Ejemplo 6 en la mínima cantidad de acetato de etilo a 50 °C y se añade gota a gota en 30 ml de heptano a 0 °C. El sólido obtenido se mantiene con agitación en suspensión, se filtra y se seca. Se obtiene un sólido que en DSC muestra un pico a 79,63 °C con una aparición a 78,03 °C.

##### C: en heptano caliente

35 Se disuelve una parte del producto obtenido en el Ejemplo 6 en la mínima cantidad de acetato de etilo a 50 °C y se añade gota a gota en 30 ml de heptano a 50 °C. El sólido obtenido se mantiene con agitación en suspensión a 50 °C, se filtra y se seca. Se obtiene un sólido que en DSC muestra un pico a 88,42 °C con una aparición a 86,81 °C.

**D: por solidificación del aceite**

Una parte del producto obtenido en el Ejemplo 6 se mantiene a temperatura ambiente durante varios días. Se obtiene un sólido que en DSC muestra un pico a 79,63 °C con una aparición a 78,03 °C y un pico 88,42 °C con una aparición a 86,81 °C.

5 **Ejemplo 8**

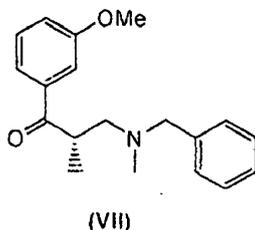
**Cristalización de clorhidrato de (1R,2R)-3-(3-dimetilamino-1-etil-2-metoxipropil)-fenol**

10 Se disuelve parte del aceite obtenido en el Ejemplo 6 en 2-butanona (40 ml) a la temperatura de 20-25 °C. Se añade lo siguiente: agua purificada (0,3 ml, 0,0167 moles), trimetilclorosilano (1,2 g). El producto de clorhidrato precipita y la suspensión se mantiene con agitación durante 4 horas a la temperatura de 20-25 °C. Finalmente, el sólido se filtra, y éste se seca a vacío a 30-40 °C.

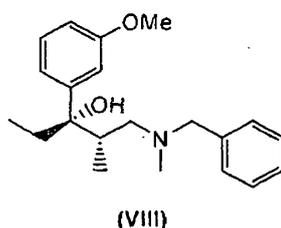
Se obtienen 4,2 g de producto con pureza > 99,8 % por HPLC. Rendimiento molar: 74,5 %.

## REIVINDICACIONES

1. Proceso para la síntesis de tapentadol que comprende la alquilación de la cetona **(VII)** con un haluro de etil-metal en un disolvente orgánico

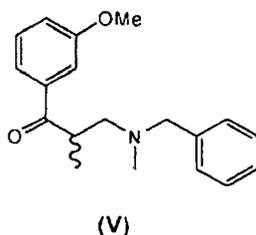


5 para dar el compuesto **(VIII)**



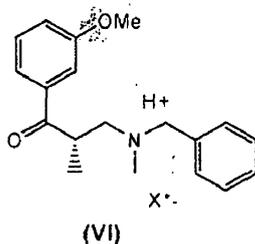
caracterizado porque el compuesto **(VII)** se obtiene por medio de resolución del compuesto racémico **(V)**; dicha resolución comprende las etapas de:

a) reacción del compuesto racémico **(V)**



10

con un ácido quiral en un disolvente polar o mezcla de disolventes polares y posterior precipitación de la sal quiral **(VI)**



b) tratamiento de la sal quiral **(VI)** con una disolución básica acuosa para dar el compuesto **(VII)**

c) extracción del compuesto **(VII)** con un disolvente orgánico.

15 2. Proceso según la reivindicación 1, caracterizado porque dicho haluro es bromuro y dicho metal es cinc o magnesio, y preferentemente dicho haluro de etil-metal es bromuro de etilmagnesio.

3. Proceso según la reivindicación 2, caracterizado porque dicho haluro de etil-metal se usa en una cantidad comprendida entre 1 y 5 equivalentes con respecto al compuesto **(VIII)**.

20 4. Proceso según la reivindicación 1, caracterizado porque dicha alquilación se lleva a cabo a una temperatura comprendida entre 0 °C y la temperatura de ebullición del disolvente, preferentemente entre 10 y 30 °C.

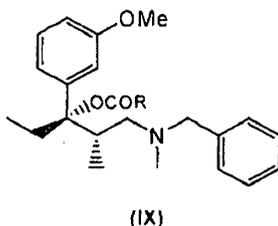
5. Proceso según la reivindicación 1, caracterizado porque dicho ácido quiral está seleccionado de entre ácido D(-)mandélico, ácido D(-)2-cloromandélico, ácido D(-)tartárico, ácido (2R,3R)-O,O'-dibenzoiltartárico, preferentemente ácido D(-)mandélico.

6. Proceso según la reivindicación 1, caracterizado porque dicho disolvente polar conforme a la etapa a') está seleccionado de entre: agua, cetonas alifáticas y/o alcoholes alifáticos, usados por separado o en una mezcla con otros disolventes polares, siendo dicha cetona alifática preferentemente acetona y siendo dichos alcoholes alifáticos metanol, etanol, 1-propanol o 2-propanol, más preferentemente una mezcla de metanol e isopropanol.

7. Proceso según la reivindicación 1, caracterizado porque la disolución básica acuosa conforme a la etapa b') es una disolución acuosa de hidróxido de amonio, un hidróxido de metal alcalino o de metal alcalinotérreo, preferentemente hidróxido sódico o hidróxido potásico.

8. Proceso según la reivindicación 1, caracterizado porque el disolvente orgánico conforme a la etapa c') está seleccionado de entre tolueno, metil *tert*-butil éter, metilisobutilcetona y 2-metiltetrahydrofurano.

9. Proceso según la reivindicación 1, que comprende además la reacción del compuesto (VIII) con un haluro o anhídrido de ácido orgánico para dar el compuesto (IX)



15 en el que R es:

- alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, opcionalmente sustituido con 1-3 átomos de halógeno, o con un grupo carboxilo, opcionalmente esterificado con alcoholes alifáticos C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, o,

- fenilo o bencilo, opcionalmente sustituido con 1-3 átomos de halógeno, con grupos alquilo y/o carboxilo:

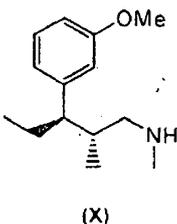
20 preferentemente R es: H, CH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>Cl, CF<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>COOH, COOR<sup>1</sup> donde R<sup>1</sup> es H o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, radical fenilo, radical clorofenilo, radical o-carboxifenilo;

o añadiendo al compuesto (VIII) un ácido orgánico y un agente deshidratante, preferentemente DCC (diciclohexilcarbodiimida), HOBT (hidroxibenzotriazol), EDC (1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida) o T3P (anhídrido propilfosfónico).

25 10. Proceso según la reivindicación 9, caracterizado porque dicho haluro o anhídrido de ácido orgánico está seleccionado de entre un haluro o anhídrido de un ácido orgánico aromático o alifático sustituido o no sustituido, preferentemente un ácido alquilico C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, opcionalmente sustituido con 1-3 átomos de halógeno: un ácido benzoico o un ácido fenilacético, opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno, grupos alquilo y/o grupos carboxilo: ácidos dicarboxílicos C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> y sus ésteres alifáticos C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, preferentemente dicho haluro o anhídrido de ácido orgánico siendo haluros o anhídridos de

30 ácido acético, ácido fenilacético, ácido cloroacético, ácido trifluoroacético, ácido benzoico, ácido clorobenzoico, ácido ftálico, ácido succínico, ácido oxálico o monoésteres alifáticos C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> de ácido oxálico o anhídridos mixtos de ácido fórmico, todavía más preferentemente ácido trifluoroacético.

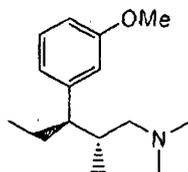
11. Proceso según la reivindicación 9, que comprende además la reacción de hidrogenación del compuesto (IX) y posterior hidrólisis en disolución acuosa para dar el compuesto (X).



35 12. Proceso según la reivindicación 11, caracterizado porque dicha hidrogenación se lleva a cabo en presencia de un catalizador, preferentemente paladio sobre carbono, y/o a una presión comprendida entre 1 y 100 bar y/o a una

temperatura comprendida entre 0 y 100 °C.

13. Proceso según la reivindicación 11, que comprende además la reacción de metilación del compuesto (X) para dar el compuesto (XI)



(XI)

5 usando un agente metilante, preferentemente en presencia de una base, o por medio de metilación reductora, preferentemente usando formaldehído o un precursor del mismo, y un agente reductor adecuado.

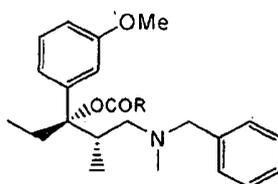
14. Proceso según la reivindicación 13, caracterizado porque dicho agente metilante está seleccionado de entre yoduro de metilo, bromuro de metilo, cloruro de metilo, sulfato de dimetilo, un éster metílico del ácido sulfónico o bencenosulfónico, sustituido o no sustituido, y/o dicha base es una base orgánica, preferentemente trietilamina o diisopropilamina, o una base inorgánica, seleccionada preferentemente de entre un bicarbonato, carbonato o hidróxido de metal alcalinotérreo o de metal alcalino, y/o dicho agente reductor está seleccionado de entre un hidruro, hidrógeno o un donante de hidrógeno, preferentemente en presencia de un catalizador.

15. Proceso según la reivindicación 13, caracterizado porque dicha reacción de metilación reductora se lleva a cabo usando formaldehído y ácido fórmico.

16. Proceso según la reivindicación 13, que comprende además la reacción de O-desmetilación del compuesto (XI) para dar la base libre de tapentadol.

17. Proceso según la reivindicación 16, que comprende además la cristalización de la base libre de tapentadol.

18. Compuesto de fórmula (IX):



(IX)

20 en el que R es:

- alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, opcionalmente sustituido con 1-3 átomos de halógeno, o con un grupo carboxilo, opcionalmente esterificado con alcoholes alifáticos C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>; o

- fenilo o bencilo, opcionalmente sustituido con 1-3 átomos de halógeno, con grupos alquilo y/o carboxilo:

preferentemente R es H, CH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>Cl, CF<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>COOH, COOR<sup>1</sup> donde R<sup>1</sup> es H o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, radical fenilo, radical clorofenilo, radical o-carboxifenilo,

como producto intermedio en el proceso de síntesis de tapentadol.

Figura 1

PXRD de la forma cristalina I

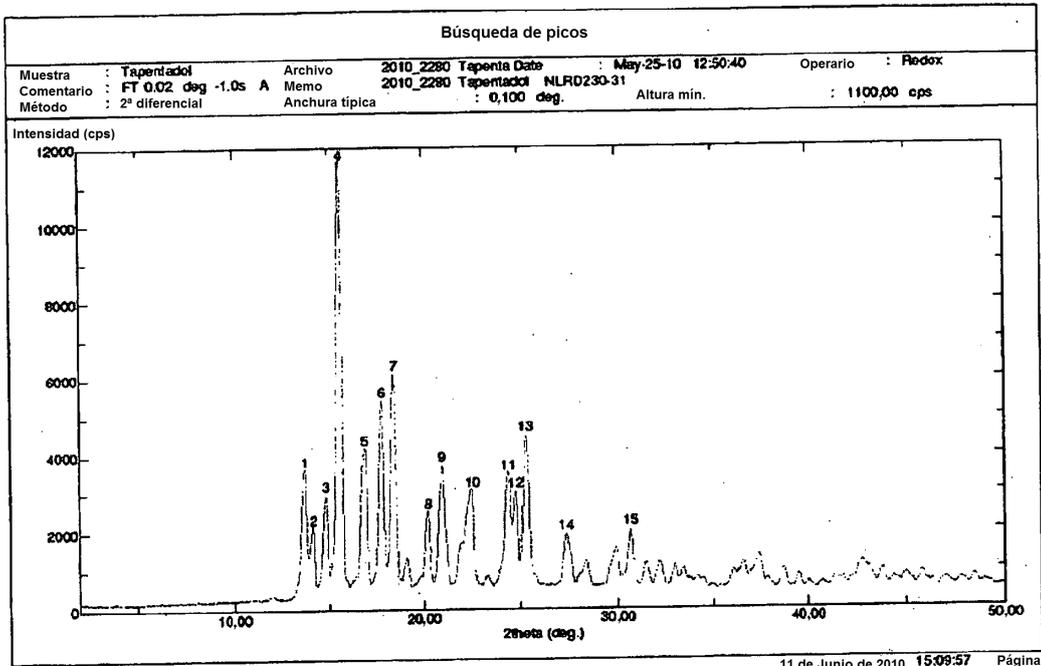


Figura 2

FT-IR de la forma cristalina I

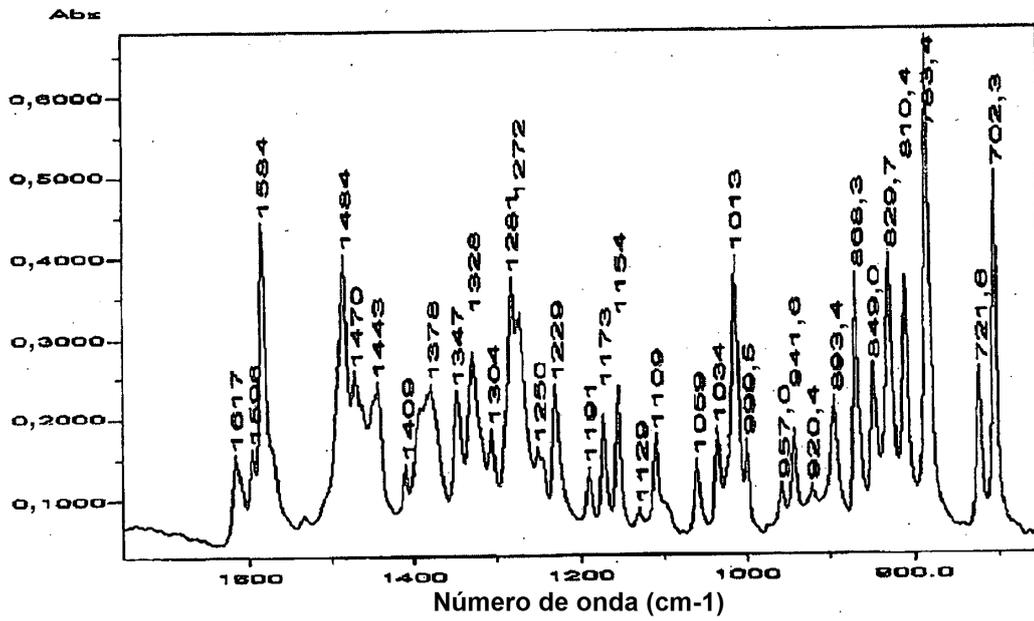
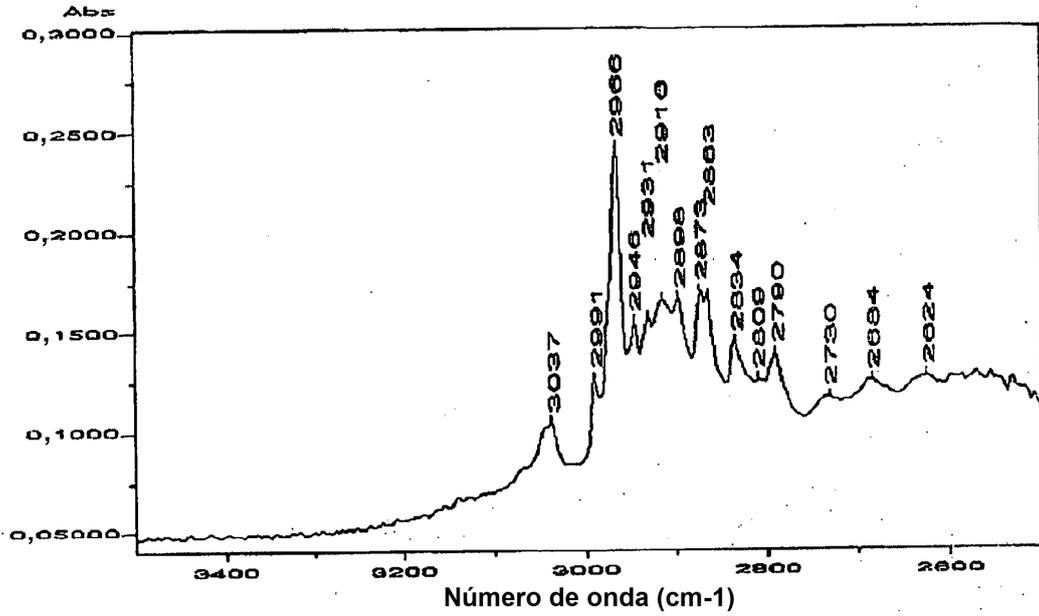
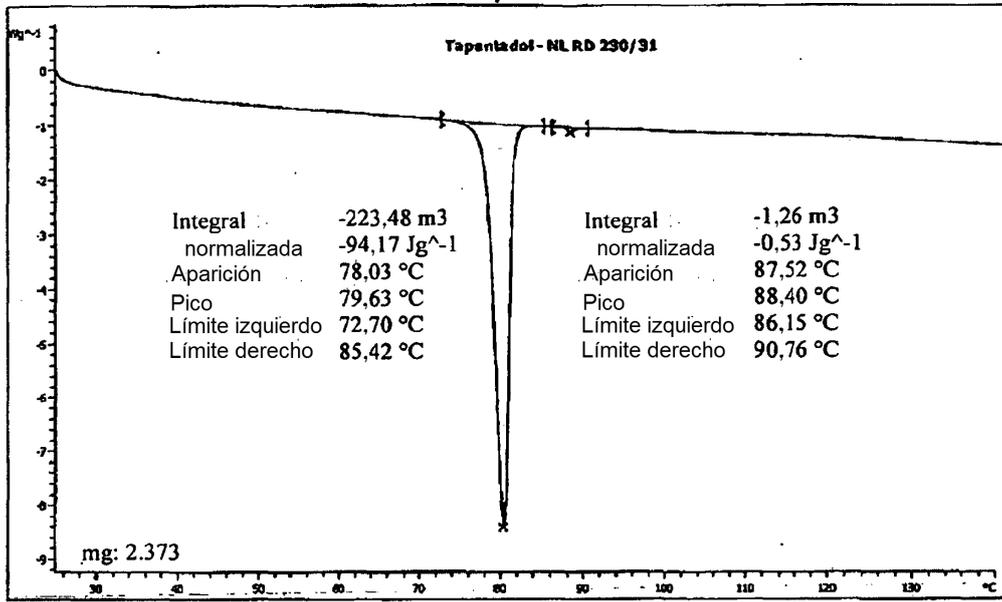


Figura 3

DSC de la forma cristalina I



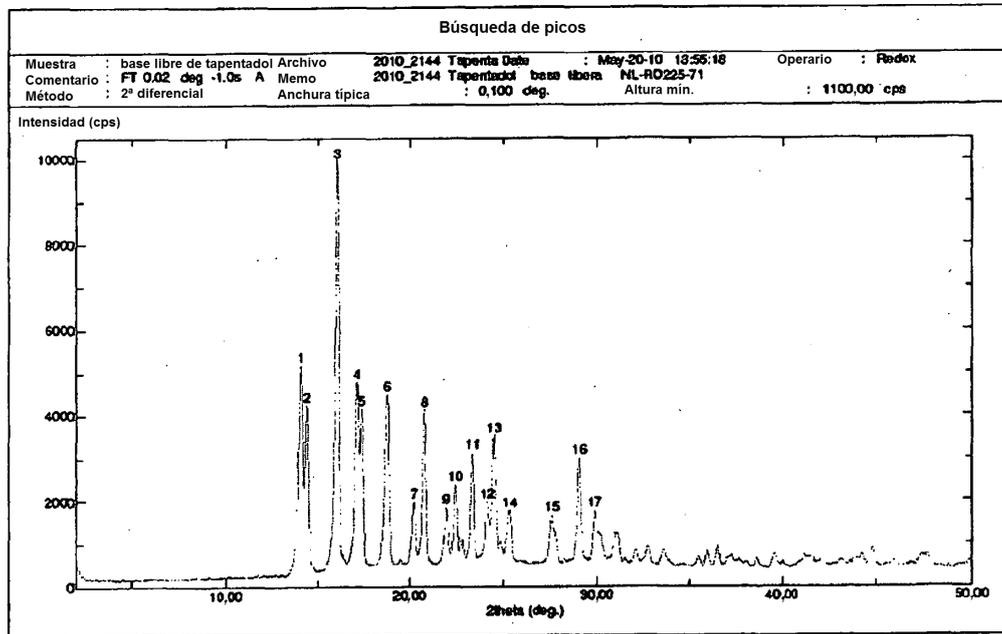
REDOX: Termo Análisi

STAR® SW 9.20

[Thermo analisi = Análisis térmico]

Figura 4

PXRD de la forma cristalina II



11 de Junio de 2010 15:28:09 Página 1

Figura 5

FT-IR de la forma cristalina II

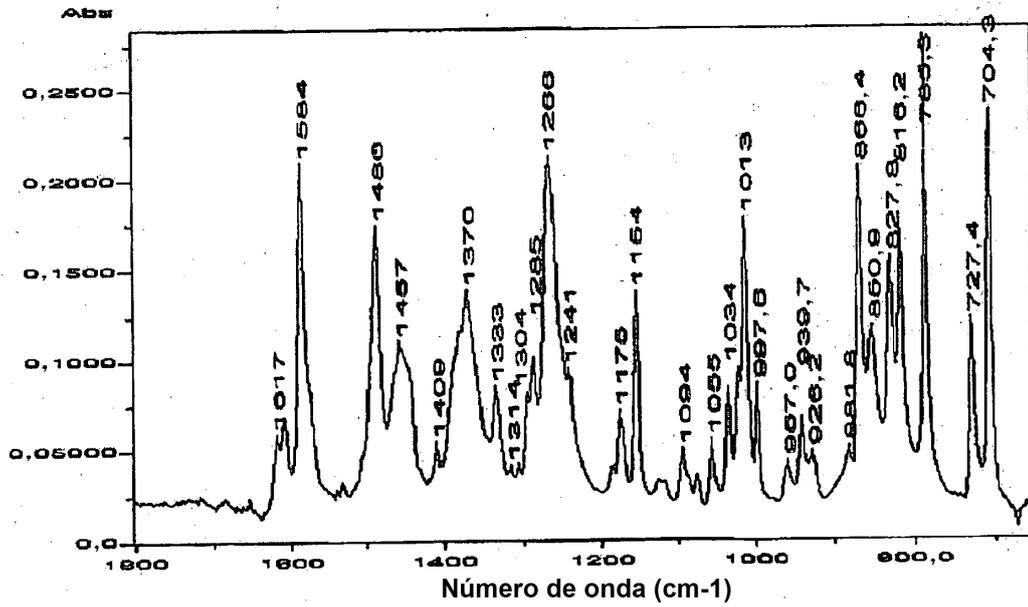
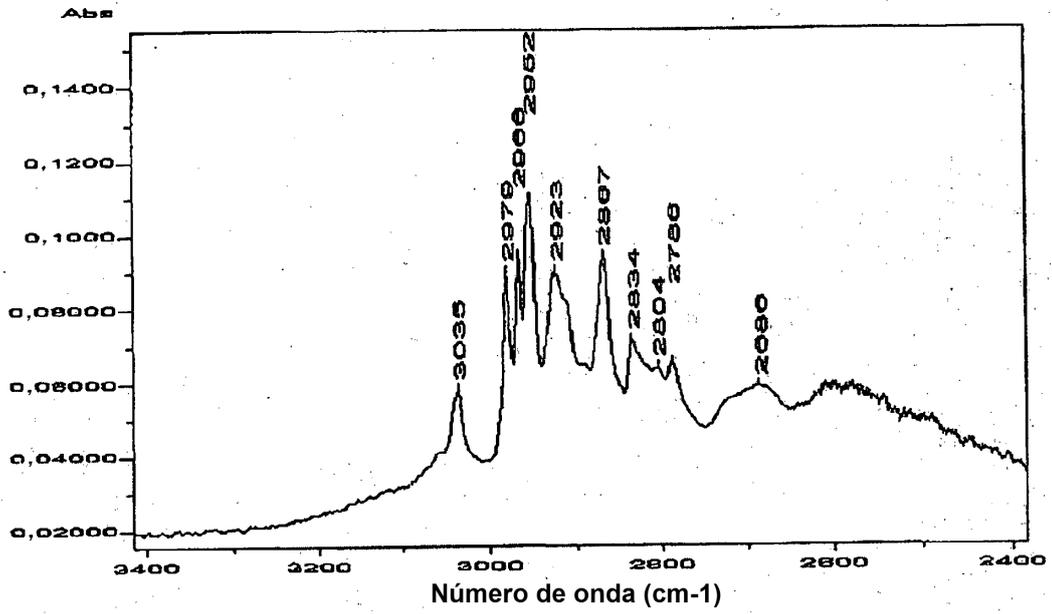
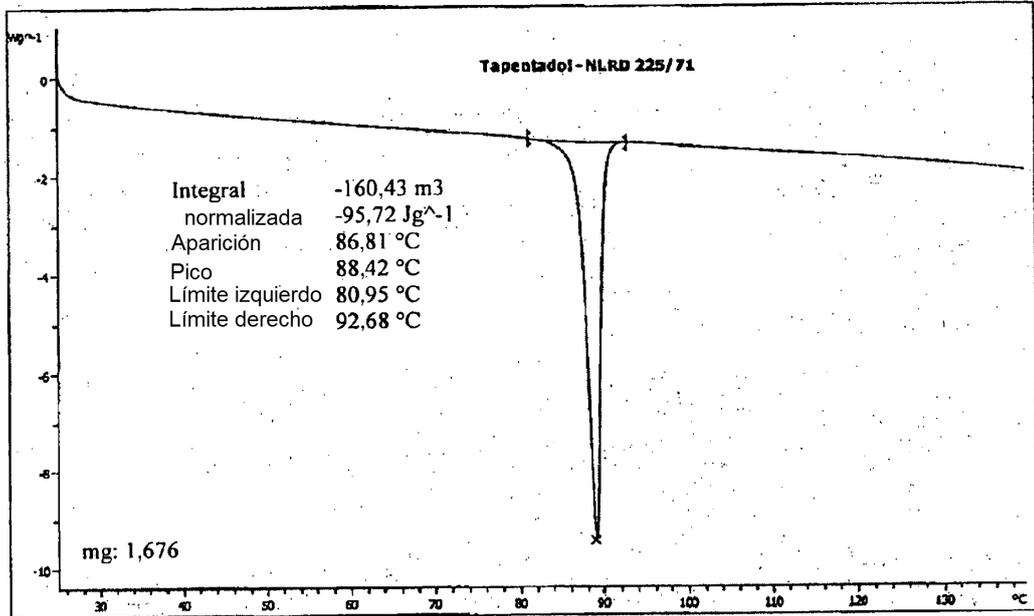


Figura 6

DSC de la forma cristalina II



REDOX: Termo Análisi

STAR® SW 9.20

[Thermo analisi = Análisis térmico]