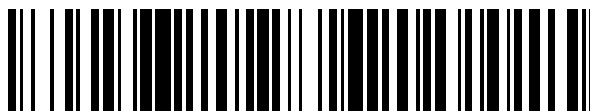


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 627 682**

51 Int. Cl.:

C07C 67/303	(2006.01)	C07F 9/40	(2006.01)
C07C 67/343	(2006.01)		
C07C 69/734	(2006.01)		
C07C 213/02	(2006.01)		
C07C 213/08	(2006.01)		
C07C 215/54	(2006.01)		
C07C 217/62	(2006.01)		
C07C 231/02	(2006.01)		
C07C 231/18	(2006.01)		
C07C 235/34	(2006.01)		

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **26.12.2010 PCT/IL2010/001085**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **07.07.2011 WO11080736**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **26.12.2010 E 10840701 (6)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **15.03.2017 EP 2519100**

54 Título: **Compuestos intermedios y procesos para la preparación de tapentadol y compuestos relacionados**

30 Prioridad:

29.12.2009 US 290532 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
31.07.2017

73 Titular/es:

**MAPI PHARMA LIMITED (100.0%)
16 Einstein Street Weizmann Science Park, P.O.
Box 4113
74140 Ness Ziona, IL**

72 Inventor/es:

**MAROM, EHUD y
MIZHIRITSKII, MICHAEL**

74 Agente/Representante:

IZQUIERDO BLANCO, María Alicia

ES 2 627 682 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

Compuestos intermedios y procesos para la preparación de tapentadol y compuestos relacionados5 **CAMPO DE LA INVENCION**

[0001] La presente invención se refiere a un procedimiento para la preparación de 3-[(1*R*,2*R*)-3-(dimetilo-amino)-1-etilo-2-metilpropilo]fenol (tapentadol) y compuestos relacionados de fórmula (A), y a ciertos compuestos intermedios formados en tales procedimientos.

10

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

[0002] El mercado de la gestión del dolor es segmentado de acuerdo con la severidad del dolor que está siendo tratado.

15

- El dolor leve (por ejemplo, dolor de cabeza) generalmente se trata con medicamentos de venta libre, tal como la aspirina.
- El dolor moderado (por ejemplo, artritis) se trata a menudo con opiáceos débiles, tal como la codeína o la hidrocodona, que requieren una receta, generalmente de un médico generalista.
- El dolor severo (por ejemplo, dolor de cáncer, dolor de espalda crónico) se trata con opioides fuertes como morfina, oxicodona o fentanilo, que también requieren una receta, a menudo proporcionada por un especialista.

20

[0003] Mientras que los opioides continúan siendo el estándar de oro en el alivio del dolor, tienen desventajas bien reconocidas:

25

- efectos secundarios adversos significativos - por ejemplo, depresión respiratoria, náuseas, vómitos, mareos, sedación, estreñimiento;
- tolerancia - los pacientes crónicos a menudo desarrollan tolerancia a los opioides y requieren una dosis más fuerte para lograr un alivio de dolor efectivo incrementando concomitantemente el nivel de efectos secundarios;
- dependencia - preocupaciones sobre la adicción pueden dar lugar a que los médicos prescriban dosis menos que adecuadas;
- potencial de abuso - uso recreativo.

30

35

[0004] Clorhidrato de tapentadol es un medicamento oral para el alivio del dolor moderado a agudo severo. Tapentadol asume una posición especial entre los analgésicos de acción central, ya que este ingrediente activo da lugar a una pronunciada inhibición del dolor sin los efectos secundarios que son conocidos por los opioides.

40

[0005] Tratamiento farmacológico actualmente disponible de dolor incluye los siguientes analgésicos: fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE), ciclooxigenasa II (COX-II), inhibidores de acetaminofeno y opioides. A pesar de los numerosos fármacos analgésicos disponibles, el 60% al 80% de los pacientes que sufren de dolor crónico se tratan actualmente inadecuadamente. Tapentadol ayuda a llenar el vacío para aquellos sujetos cuyo dolor no puede ser controlado eficazmente por los medicamentos existentes.

45

[0006] El tapentadol actúa de dos maneras, opiáceos (narcóticos) y no opioides. Tiene un perfil farmacológico único con dos mecanismos de acción postulado, combinando agonismo del receptor μ -opioide y la inhibición de la recaptación de norepinefrina en una sola molécula. Se está desarrollando en formulaciones de liberación inmediata y de liberación prolongada.

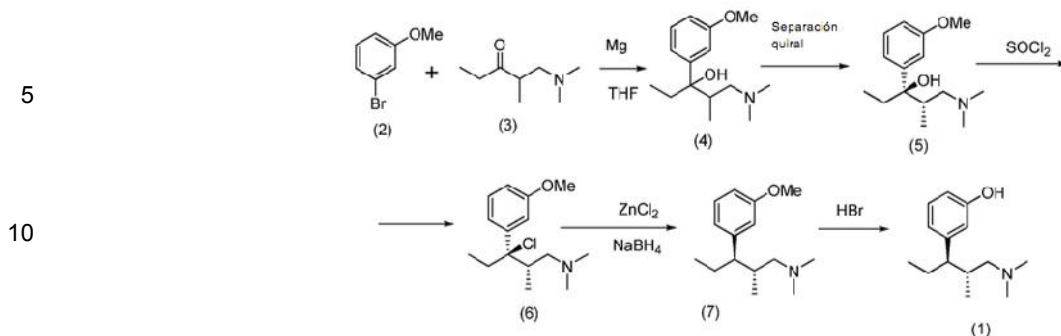
50

[0007] La estructura química de tapentadol (1) ha sido descrita en EP-A-0693475 como compuesto (+21). La síntesis de tapentadol se describe en el Ejemplo 1 y en el Ejemplo 24 etapas 1 a 3 y se describe a continuación (Esquema 1):

55

60

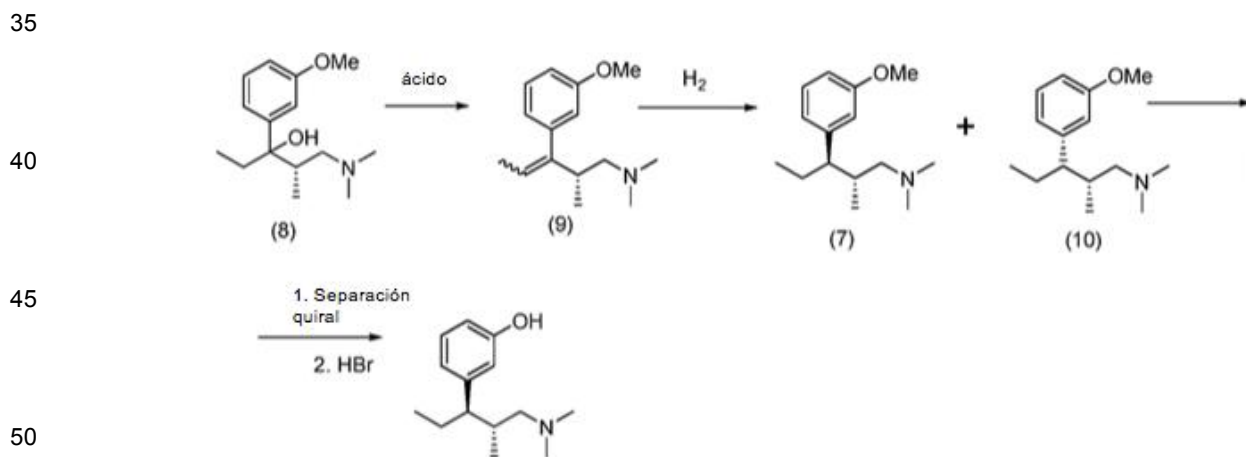
65



Esquema 1

20 **[0008]** El precursor sintético de tapentadol en el esquema anterior es (2R,3R)-3-(3-metoxifenilo)-N,N,2-trimetilpentanamina (7) que se puede obtener por eliminación del grupo hidroxilo terciario de (2S,3R)-1-(dimetilamino)-3-(3-metoxifenilo)-2-metilo-3-pentanol (5) mediante conversión consecutiva en el correspondiente haluro (6) con cloruro de tionilo y subsiguiente eliminación del Cl por tratamiento con borohidruro de cinc, cianoborohidruro de cinc y/o cianoborohidruro de estaño. Este procedimiento tiene la desventaja de que el compuesto de halogenuro se prepara usando una cantidad en exceso de cloruro de tionilo que es un agente clorante agresivo. Además, los reactivos de hidrogenación tales como borohidruro de zinc, cianoborohidruro de zinc y cianoborohidruro de estaño presentan un considerable peligro de incendio y salud cuando se utilizan a escala industrial. La principal desventaja, sin embargo, es el uso de cromatografía quiral en columna para la separación de los estereoisómeros.

30 **[0009]** El documento WO 2004/108658 da a conocer un procedimiento alternativo para la obtención de (2R,3R)-3-(3-metoxifenilo)-N,N,2-trimetilpentanamina (1) mediante la conversión de (2S,3S)-1-(dimetilamino)-3-(3-metoxifenilo)-2-metilo-3-pentanol (9) en una mezcla de (2R,3R) (7) y (2R,3S)-3-(3-metoxifenilo)-N,N,2-trimetilpentanamina (10) como se describe a continuación (Esquema 2).

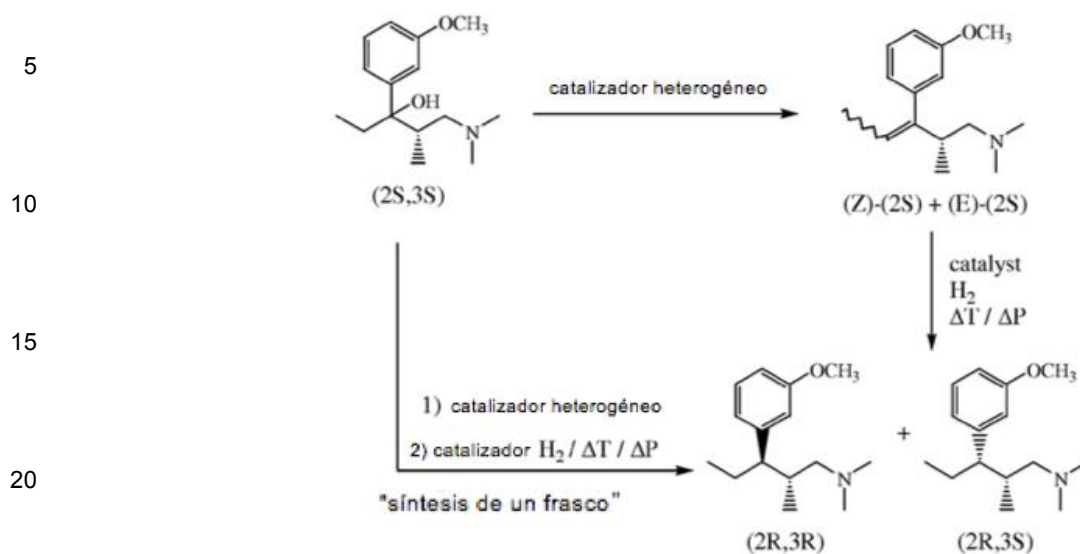


Esquema 2

55 **[0010]** La mezcla resultante de (2R,3R) y (2R,3S)-3-(3-metoxifenilo)-N,N,2-trimetilpentanamina es entonces separada en sus estereoisómeros individuales (7) y ((2R,3R)-3-(3-metoxifenilo)-N,N,2-trimetilpentanamina (7), que luego se puede convertir en tapentadol por ejemplo calentando con ácido hidrobromico concentrado como se describe en el documento EP-A-0693475.

60 **[0011]** El documento WO 2005/000788 describe un proceso alternativo para la obtención de (2R,3R)-3-(3-metoxifenilo)-N,N,2-trimetilpentanamina (1) mediante la conversión de (2S,3S)-1-(dimetilamino)-3-(3-metoxifenilo)-2-metilo-3-pentanol en una mezcla de (2R,3R) y (2R,3S)-3-(3-metoxifenilo)-N,N,2-trimetilpentanamina como se describe a continuación.

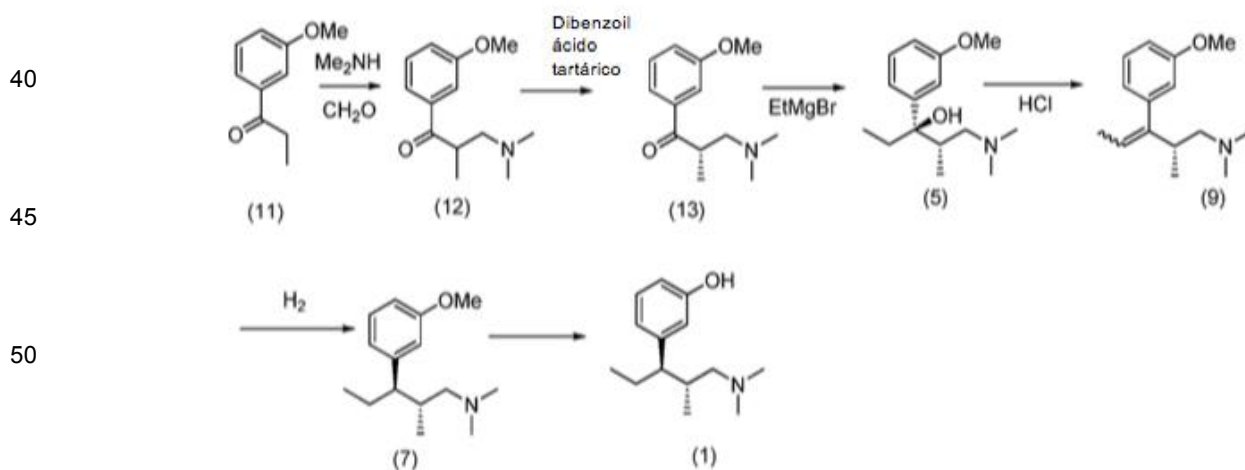
65



Esquema 3

[0012] Ambos procesos de WO 2004/108658 y WO 2005/000788, tienen la desventaja de que [3-(3-metoxifenilo)-N,N,2-trimetilpentanamina se obtiene como una mezcla de la (2R,3R) y (2R,3S) que tienen que separarse para obtener el estereoisómero (2R,3R) deseado. El estereoisómero no deseado (2R,3S) no se puede convertir en el estereoisómero (2R,3R) deseado y tiene que eliminarse como residuo químico, lo cual es económicamente indeseable para cualquier producción a escala industrial.

[0013] El documento WO 2008/012047 da a conocer otro método para la preparación de tapentadol, partiendo de 1-(3-metoxifenilo)propan-1-ona (Esquema 4):



Esquema 4

[0014] El documento WO 2008/012283 da a conocer la misma preparación de tapentadol como WO 2008/012047, pero con algunas modificaciones: La transformación de (2S,3R)-1-(dimetilamino)-3-(3-metoxifenilo)-2-metilpentano-3-ol en (R)-3-(3-metoxifenilo)-N,N,2-trimetilpent-3-en-1-amina se realizó usando anhídrido trifluoroacético en lugar de cloruro de hidrógeno.

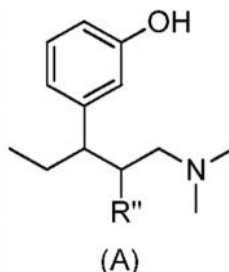
[0015] La principal desventaja de los métodos mencionados anteriormente para la preparación de tapentadol es la necesidad de una separación enantioselectiva, usando diferentes agentes quirales o cromatografía quiral. Otra desventaja es el uso de reactivos de Grignard, que requiere equipos especiales, disolventes extra secos, atmósfera inerte y otras medidas de seguridad.

[0016] Los procesos anteriores implican condiciones de reacción sofisticadas y técnicas de separación que las hacen comercialmente menos viables. Por lo tanto, existe una necesidad no satisfecha para el desarrollo de un procedimiento para obtener Tapentadol en una forma pura ópticamente activa que sea rentable, utilice reactivos fácilmente disponibles, que sea escalable con facilidad y sea industrialmente factible.

[0017] G. Gallagher et al. *Synthesis*, 1974, (2), 295-307 describe el uso de compuestos de fosfonato para preparar acrilatos tetra-sustituidos a través de una reacción de Wittig-Horner. Se describe la condensación de tri-etilo α -fosfonopropionato con una variedad de cetonas para formar los correspondientes acrilatos tetra-sustituidos.

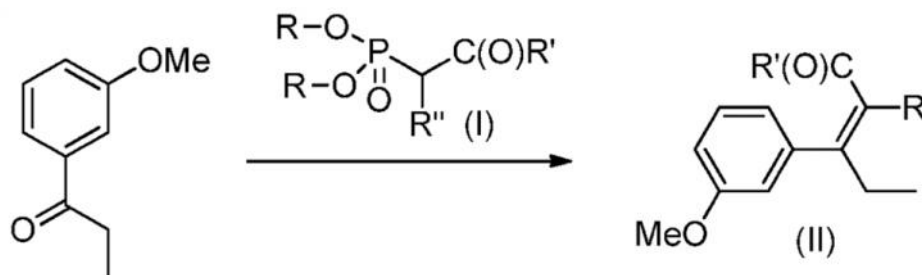
RESUMEN DE LA INVENCION

[0018] La presente invención describe procedimientos para la preparación de 3-[(1*R*,2*R*)-3-(dimetilo-amino)-1-etilo-2-metilpropilo]fenol (tapentadol) y compuestos relacionados de Fórmula (A), incluyendo estereoisómeros y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, y a ciertos intermedios utilizados en dicho procedimiento. El procedimiento de la invención evita las desventajas de los procedimientos de la técnica anterior, ya que evita la etapa de separación enantioselectiva problemática, utiliza sólo reactivos y pasos seguros y económicos y puede llevarse a cabo fácilmente a escala industrial. De acuerdo con una realización, la presente invención proporciona un proceso para la preparación de un compuesto de fórmula (A):



o estereoisómeros, sales farmacéuticamente aceptables o combinación de los mismos, que comprende las etapas (a), (b1), (c1), (d) y (e); o (a), (b2), (c2), (d) y (e):

a) una reacción de Horner-Wadsworth-Emmons (HWE) entre 1-(3-metoxi-fenilo)-propan-1-ona y un compuesto de fosfonato de fórmula (I) para obtener un compuesto de fórmula (II):



En el que cada R es independientemente alquilo o arilo que está opcionalmente sustituido con un grupo que retira electrones, preferiblemente R es 2,2,2-trifluoroetilo, fenilo o o-tolilo;

R es (i)-NR¹R² en donde R¹ y R² son cada uno alquilo; (ii)-OR³ en donde R³ es alquilo, arilo o alquilarilo; o (iii) un grupo funcional que puede ser convertido a un grupo amina, preferiblemente un grupo NMe₂, en donde dicho grupo funcional se selecciona del grupo que consiste en:

(i) halógeno;

(ii) -OR^a donde R^a es C₁ a C₆ lineal o ramificado, C₆ a C₁₀ arilo, o C₇ a C₁₂ alquilarilo;

(iii) N₃;

(iv) imidazolilo;

(v) -OR^b en el que -OR^b se deriva de 1-hidroxi-7-azabenzotriazol, 1-hidroxibenzotriazol, N-hidroximaleimida, N-hidroxi-5-norborneno-2,3-dicarboxílico imida de ácido, N-hidroxiftalimida, N-hidroxisuccinimida, sal de sodio N-hidroxisulfosuccinimida, 2-, 3-, o 4-nitrofenol, pentafluorofenol, 2,4,5-triclorofenol, o etoxiacetileno;

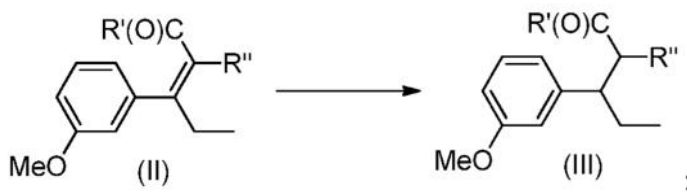
(vi) -OR^c, en donde R^c es acilo, fosfato de dialquilo o diarilfosfato;

(vii) -OR^d, en el que R^d es isourea derivada de carbodiimidias seleccionadas entre dicitlohexilcarbodiimida (DCC), diisopropilcarbodiimida (DIC) y 1-etilo-3-(3'-dimetilamino) sal carbodiimida HCl (EDC o WSC);

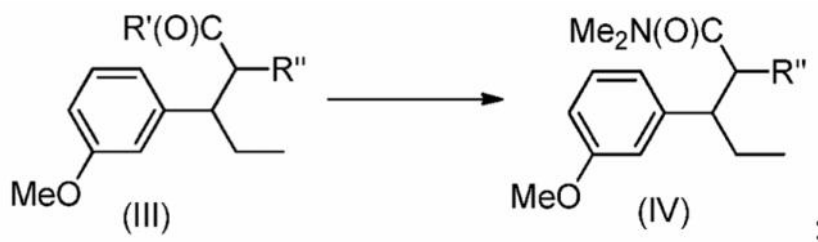
(viii) -SR^e, en el que -SR^e se deriva de 2-mercaptopiridina, o 2-tiazolina-2-tiol; y
 (ix) derivados de cloruro cianúrico o fluoruro, seleccionados del grupo que consiste en 4-(4,6-dimetoxi-
 (1,3,5)-triazina-2-ilo)-4-metilo-cloruro de morfolinio (DMTMM); sales de isoxazolio seleccionadas de N-
 etilo-5-fenilisoxazolio-3'-sulfonato y tetrafluoroborato de N-etilbenzisoaxazolio; 2-cloro-1-yoduro de
 metilpiridinio, y 2-bromo-3-etilo-4-tetrafluoro de metiltiazolio-borato (BEMT); y

R'' es H, alquilo, arilo, heteroalquilo, heteroarilo, alquilarilo o cicloalquilo, en donde cada uno de los grupos
 alquilo, arilo, heteroalquilo, heteroarilo, alquilarilo y cicloalquilo puede estar opcionalmente sustituido con uno
 o más grupos seleccionados entre halógeno, hidroxilo, alcóxycarbonilo, amido, alquilamido, dialquilamido, nitro,
 amino, alquilamino, dialquilamino, carboxilo, tio y tioalquilo;

b1) y c1) compuesto hidrogeneizante (II) para obtener el compuesto de fórmula (III):

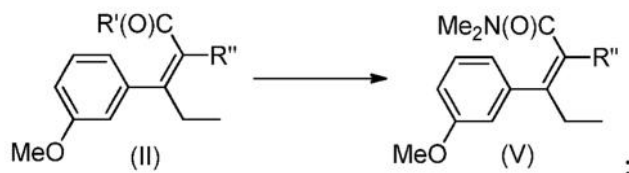


y opcionalmente, cuando R' es distinto de NMe₂, convertir el compuesto de fórmula (III) en un compuesto de
 fórmula (IV):

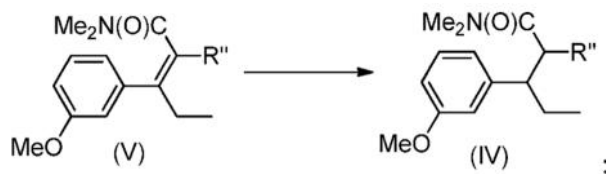


o

b2) y c2) opcionalmente, cuando R' es distinto de NMe₂, convertir el compuesto de fórmula (II) en un compuesto
 de fórmula (V);



y
 compuesto hidrogeneizante (V) para obtener un compuesto de fórmula (IV):

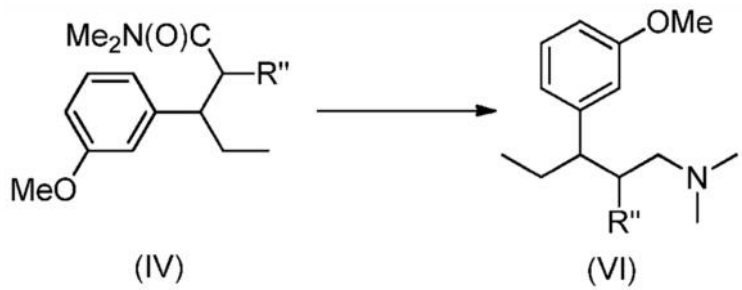


d) reducir el compuesto de fórmula (IV) obtenido en las etapas (c1) o (c2) en un compuesto de fórmula (VI):

5

10

15



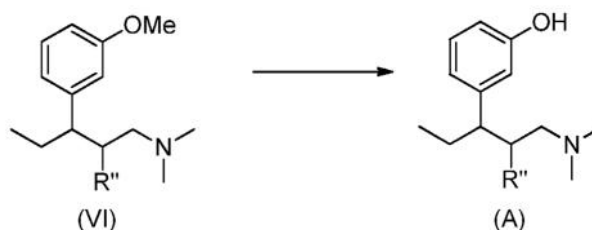
y

20

e) convertir el compuesto de fórmula (VI) en un compuesto de fórmula (A):

25

30



[0019] En una realización, el procedimiento comprende las etapas de (a), (b1), (c1), (d) y (e). En otra realización, el procedimiento comprende las etapas de (a), (b2), (c2), (d) y (e). En algunas realizaciones, R' es distinto de NMe₂, y la etapa (c1) y (b2) se realizan. En otras realizaciones, sin embargo, R' es NMe₂, y la etapa (c1) y (b2) no se realizan. Cada posibilidad representa una realización separada de la presente invención.

35

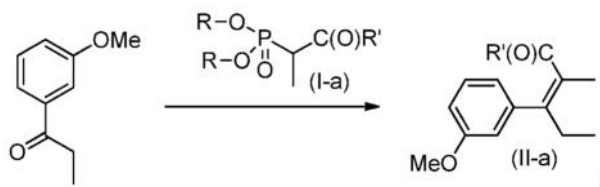
[0020] De acuerdo con una realización, R'' es metilo, y el proceso de la invención produce tapentadol, o sus estereoisómeros o sales farmacéuticamente aceptables. De acuerdo con esta realización, el proceso comprende las etapas (a), (b1), (c1), (d) y (e) o (a), (b2), (c2), (d) y (e):

40

a) una reacción de Horner-Wadsworth-Emmons (HWE) entre 1-(3-metoxi-fenilo)-propan-1-ona y un compuesto de fosfonato de fórmula (I-a) para obtener un compuesto de fórmula (II-a):

45

50



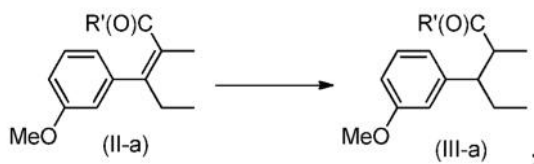
En el que cada R es independientemente alquilo o arilo que está opcionalmente sustituido con un grupo que retira electrones, preferiblemente R es 2,2,2-trifluoroetilo, fenilo o o-tolilo; y R' es (i) -NR¹R² en donde R¹ y R² son cada uno alquilo; (ii) -OR³ en donde R³ es alquilo, arilo o alquilarilo; o (iii) un grupo funcional que puede ser convertido a un grupo amina, preferiblemente grupo NMe₂;

55

b1) y c1) hidrogenar el compuesto de fórmula (II-a) para obtener un compuesto de fórmula (III-a):

60

65

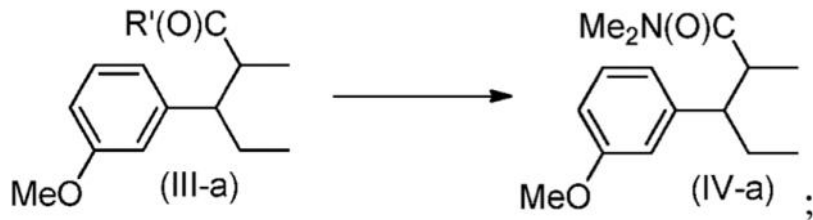


y
 opcionalmente, cuando R' es distinto de NMe₂, convertir el compuesto de fórmula (III-a) en el compuesto de fórmula (IV-a):

5

10

15



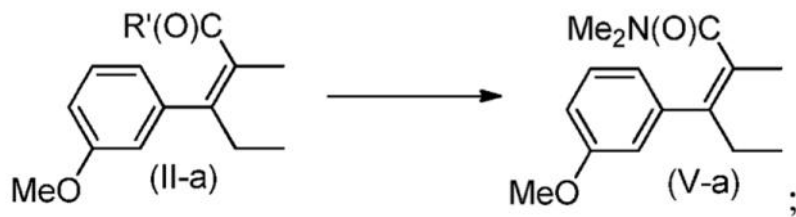
o

20

b2) y c2) opcionalmente, cuando R' es distinto de NMe₂, convertir el compuesto de fórmula (II-a) a un compuesto de fórmula (Va); y

25

30

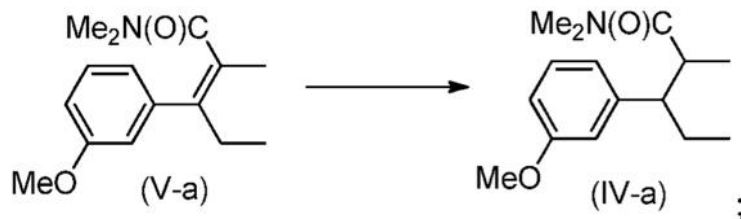


35

y
 compuesto hidrogeneizante (V-a) para obtener un compuesto de fórmula (IV-a):

40

45

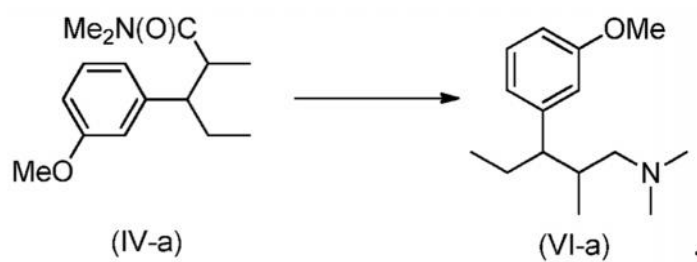


50

d) reducir el compuesto resultante de fórmula (IV-a) obtenida en la etapa (c1) o (c2) a 3-(3-metoxifenilo)-N,N,2-trimetilpentan-1-amina de fórmula (VI-a):

55

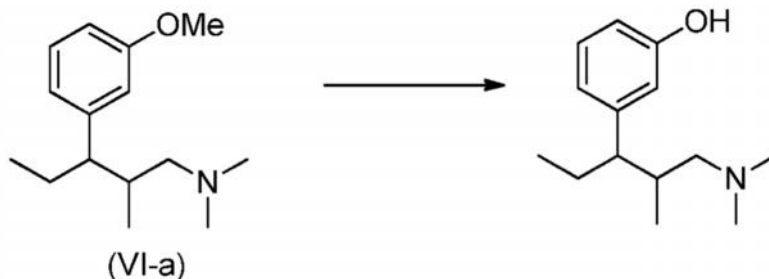
60



65

y

e) la conversión de 3-(3-metoxifenilo)-N,N,2-trimetilpentan-1-amina a 3-[3-(dimetilamino)-1-etilo-2-metilpropilo]fenol o un estereoisómero del mismo



20 [0021] En una realización actualmente preferida, el producto de este proceso es tapentadol (es decir, 3-[(1*R*,2*R*)-3-(amino dimetilo)-1-etilo-2-metilpropilo] fenol). En algunas realizaciones, el procedimiento para preparar Tapentadol comprende las etapas de (a), (b1), (c1), (d) y (e). En otras realizaciones, el procedimiento para preparar Tapentadol comprende las etapas de (a), (b2), (c2), (d) y (e). En algunas realizaciones, R' es distinto de NMe₂, y la etapa (c1) y (b2) se realizan. En otras realizaciones, sin embargo, R' es NMe₂, y la etapa (c1) y (b2) no se realizan. Cada posibilidad representa una realización separada de la presente invención.

25 [0022] En ciertas realizaciones, la etapa (a) del proceso de la presente invención comprende una reacción de Horner- Wadsworth-Emmons (HWE) realizada en presencia de al menos un aditivo. En realizaciones particulares, el aditivo se selecciona de una base inorgánica y orgánica, en la que la base inorgánica se selecciona de hidruros alcalinos, alcalinotérreos y alcoholatos. Cada posibilidad representa una realización separada de la invención. El hidruro de metal alcalino puede ser hidruro de sodio. Ejemplos no limitantes de bases orgánicas son aminas terciarias incluyendo DNU, DBN y diisopropetil-etilamina. De acuerdo con los principios de la presente invención, la base orgánica se puede usar en combinación con haluros de metales alcalinos o de metales alcalinotérreos, por ejemplo, cloruro o bromuro de litio.

30 [0023] El producto de la etapa (a), es decir, un compuesto de fórmula (II) o (II-a) se puede obtener en la forma de un isómero Z, o en forma de una mezcla de isómero Z e isómero E. Cada posibilidad representa una realización separada de la presente invención.

35 [0024] En diversas realizaciones, la etapa de hidrogenación del compuesto de fórmula (II) para obtener el compuesto de fórmula (III) (etapa b1), o la etapa de hidrogenación del derivado dimetilamida correspondiente (V) para obtener el compuesto de fórmula (IV) (etapa c2) se lleva a cabo en presencia de un catalizador en atmósfera de hidrógeno en un disolvente orgánico. El catalizador se selecciona del grupo que consiste en cobre, zinc, níquel, rutenio, paladio, platino, rodio y sus óxidos. Cada posibilidad representa una realización separada de la invención. En realizaciones adicionales, el catalizador se utiliza en combinación con un soporte seleccionado del grupo que consiste en sílice, alúmina, sílice-alúmina, titanía, tierra de diatomeas, caolín, carbón activado, carbono, grafito, zeolita, montmorillonita, arcillas y silicatos metálicos alcalino-térreos. Cada posibilidad representa una realización separada de la invención. El catalizador puede ser níquel Raney o Pd/C.

40 [0025] En algunas realizaciones, la etapa de hidrogenación del compuesto de fórmula (II) para obtener el compuesto de fórmula (III) (etapa b1), o la etapa de hidrogenación del derivado dimetilamida correspondiente (V) para obtener el compuesto de fórmula (IV) (etapa c2), se lleva a cabo con una presión de hidrógeno de hasta aproximadamente 200 bares, preferiblemente con una presión de hidrógeno de aproximadamente 1 a aproximadamente 200 bares. Alternativamente, la hidrogenación se lleva a cabo con una presión de hidrógeno de aproximadamente 5 a aproximadamente 40 bares. La hidrogenación también puede llevarse a cabo con una presión de hidrógeno de aproximadamente 50 a aproximadamente 100 bares.

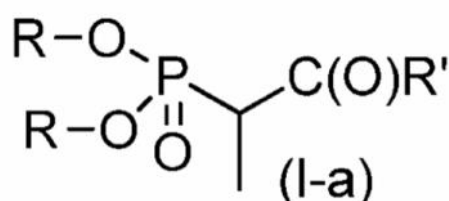
45 [0026] En ciertas realizaciones, la etapa de hidrogenación puede comprender el uso de un catalizador seleccionado del grupo que consiste en complejos de metales de transición seleccionados del grupo que consiste en rodio, rutenio, iridio, platino, titanio, circonio y paladio, en el que el catalizador está opcionalmente sustituido con un ligando quirál.

50 [0027] El producto de la hidrogenación (es decir, los productos de las etapas (b1) o (c2)), se pueden obtener en forma ópticamente activa, preferiblemente el treo-isómero. En otras realizaciones, el producto de la hidrogenación se obtiene como una mezcla racémica. El producto puede obtenerse en diferentes mezclas diastereoméricas, por ejemplo, los isómeros (R, R), (R, S), (S, R) o (S, S) en cualquier proporción. Cada posibilidad representa una realización separada de la presente invención.

[0028] En otra realización, la reducción de la amida a 3-(3-metoxifenilo)-N,N,2-trimetilpentan-1-amina (etapa d) se lleva a cabo con un agente reductor seleccionado del grupo que consiste de borano Y su complejo con dimetilsulfuro, piridina o trietilamina; borohidruro de litio y sodio en presencia de ácido de Lewis, en el que el ácido de Lewis se selecciona entre complejo de trifluoruro de boro y éter dietílico y cloruros de aluminio, titanio o cobalto, o en presencia de trimetilclorosilano o oxiclorigeno de fósforo; un hidruro de aluminio tal como AlH_3 y su complejo con aminas, LiAlH_4 , de sodio y bis(2-metoxietoxi) aluminio (Rojo-Al) e hidruro de diisobutilaluminio. Cada posibilidad representa una realización separada de la invención. El agente reductor es preferiblemente borohidruro de sodio en presencia de complejo de trifluoruro de boro y éter dietílico.

[0029] El proceso de la invención puede comprender además la etapa de convertir el compuesto de fórmula (A) o su precursor de fórmula (VI) en su sal farmacéuticamente aceptable. Por ejemplo, cuando el compuesto de fórmula (A) es Tapentadol, el proceso puede comprender la etapa de convertir Tapentadol o su precursor de fórmula (VI-a) en su sal farmacéuticamente aceptable, preferiblemente la sal de hidrocloreuro.

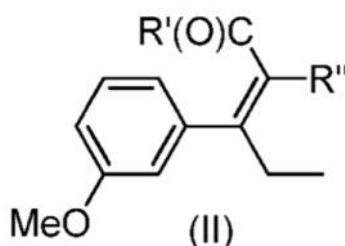
[0030] La presente invención se refiere además a ciertos intermedios producidos en los procesos descritos anteriormente. De acuerdo con un primer aspecto, la presente invención proporciona un compuesto de fosfonato representado por la estructura de fórmula I-a:



en el que cada R es alquilo o arilo que está opcionalmente sustituido con un grupo extractor de electrones, preferiblemente en el que R es 2,2,2-trifluoroetilo, fenilo u o-tolilo, y R independientemente es $\text{N}(\text{CH}_3)_2$.

[0031] En una realización, el compuesto de fosfonato representado por la estructura de fórmula (Ia) se utiliza para la preparación de compuestos con un doble enlace carbono-carbono, tales como, pero no limitado a tapentadol.

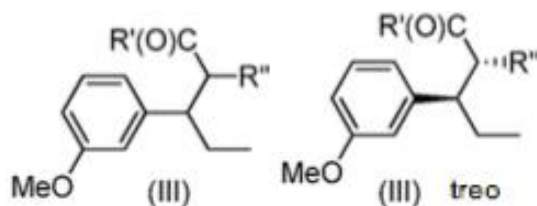
[0032] De acuerdo con un segundo aspecto, la presente invención proporciona un compuesto representado por la estructura de fórmula (II):



en la que R es $-\text{NR}^1\text{R}^2$ en donde R^1 y R^2 son cada uno alquilo, preferiblemente en donde R^1 y R^2 son cada uno metilo; y R'' es alquilo, arilo, heteroalquilo, heteroarilo, alquilarilo o cicloalquilo, preferiblemente en el que R'' es metilo, en el que cada uno de los grupos alquilo, arilo, heteroalquilo, heteroarilo, alquilarilo y cicloalquilo puede estar opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados del grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, alcóxicarbonilo, amido, alquilamido, dialquilamido, nitro, amino, alquilamino, dialquilamino, carboxilo, tio y tioalquilo. R^1 y R^2 y R'' pueden ser cada uno metilo.

[0033] En una realización este compuesto existe como Z-isómero. En otra realización, este compuesto existe como una mezcla de isómeros Z y E. En una realización actualmente preferida, R'' en el compuesto (II) es metilo y el compuesto está representado por la estructura de fórmula (II-a) o (Va). R' en la fórmula (II) también puede ser $\text{N}(\text{CH}_3)_2$.

[0034] De acuerdo con un tercer aspecto, la presente invención proporciona un compuesto representado por la estructura de fórmula (III), o un estereoisómero del mismo. En algunas realizaciones, este compuesto existe en forma ópticamente activa, preferiblemente como un isómero treó:



donde R' (i) $-NR^1R^2$ en donde R^1 y R^2 son cada uno alquilo, preferiblemente en donde R^1 y R^2 son cada uno metilo; (ii) $-OR^3$ en donde R^3 es alquilo, arilo o alquilarilo; o (iii) un grupo funcional que puede ser convertido a un grupo amina, preferiblemente grupo de NMe_2 , en el que dicho grupo funcional se selecciona del grupo que consiste en:

(i) halógeno;

(ii) $-OR^a$ donde R^a es C_1 a C_6 lineal o ramificado, C_6 a C_{10} arilo, o C_7 a C_{12} alquilarilo;

(iii) N_3 ;

(iv) imidazolilo;

(v) $-OR^b$ en el que $-OR^b$ se deriva de 1-hidroxi-7-azabenzotriazol, 1-hidroxibenzotriazol, *N*-hidroximaleimida, *N*-hidroxi-5-norborneno-2,3-dicarboxílico imida de ácido, *N*-hidroxiftalimida, *N*-hidroxisuccinimida, sal de sodio *N*-hidroxisulfosuccinimida, 2-, 3-, o 4-nitrofenol, pentafluorofenol, 2,4,5-triclorofenol, o etoxiacetileno;

(vi) $-OR^c$, en el que R^c es acilo, fosfato de dialquilo o diarilfosfato;

(vii) $-OR^d$, en la que R^d es isourea derivada de carbodiimidas seleccionadas entre dicitclohexilcarbodiimida (DCC), diisopropilcarbodiimida (DIC) y 1-etilo-3-(3'-dimetilamino) sal carbodiimida HCl (EDC o WSC);

(viii) $-SR^e$, en el que $-SR^e$ se deriva de 2-mercaptopiridina, o 2-tiazolina-2-tiol; y

(ix) derivados de cloruro o fluoruro cianúrico, seleccionados del grupo que consiste en cloruro de 4-(4,6-dimetoxi-(1,3,5)-triazina-2-ilo)-4-metilmorfolonio (DMTMM); Sales de isoxazolio seleccionadas de *N*-etilo-5-fenilisoxazolio-3'-sulfonato y *N*-etilbenzoisoxazolio tetrafluoroborato; yoduro de 2-cloro-1-metilpiridinio, y tetrafluoroborato de 2-bromo-3-etilo-4-metiltiazolio (BEMT); y

R'' es alquilo, arilo, heteroalquilo, heteroarilo, alquilarilo o cicloalquilo, en donde cada uno de los grupos alquilo, arilo, heteroalquilo, heteroarilo, alquilarilo y cicloalquilo puede estar opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados del grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, carbonilo de alcoxi, amido, alquilamido, dialquilamido, nitro, amino, alquilamino, dialquilamino, carboxilo, tio y tionalquilo, preferiblemente en el que R'' es metilo.

[0035] En algunas realizaciones, este compuesto existe como una mezcla racémica. En una realización actualmente preferida, realización, R'' en el compuesto (III) es metilo. En otras realizaciones actualmente preferidas, R' en la fórmula (III) es $N(CH_3)_2$. Cada posibilidad representa una realización separada de la presente invención.

[0036] Otras formas de realización y el alcance completo de aplicabilidad de la presente invención resultarán evidentes a partir de la descripción detallada dada a continuación. Sin embargo, debe entenderse que la descripción detallada y los ejemplos específicos, aunque indican realizaciones preferidas de la invención, se dan a modo de ilustración solamente.

DESCRIPCION DETALLADA DE LA INVENCION

[0037] Como se contempla en el presente documento, los solicitantes han encontrado un nuevo proceso, por el cual tapentadol y compuestos similares de fórmula (A) se pueden preparar en una escala de fabricación a partir del compuesto de fórmula (11) en varios pasos. El procedimiento comprende las etapas (a), (b1), (c1), (d) y (e), o (a), (b2), (c2), (d) y (e)) Y (b2) son opcionales), como se ilustra en los Esquemas 5-7 siguientes para la preparación de un compuesto de fórmula (A), o en los Esquemas 8-10 a continuación para la preparación de Tapentadol y estereoisómeros de los mismos. El procedimiento puede dar lugar a productos racémicos, o en productos que son ópticamente activos, por ejemplo enantioméricamente o diastereoméricamente enriquecidos o puros.

[0038] En general, el proceso para preparar el compuesto (A) comprende las siguientes etapas:

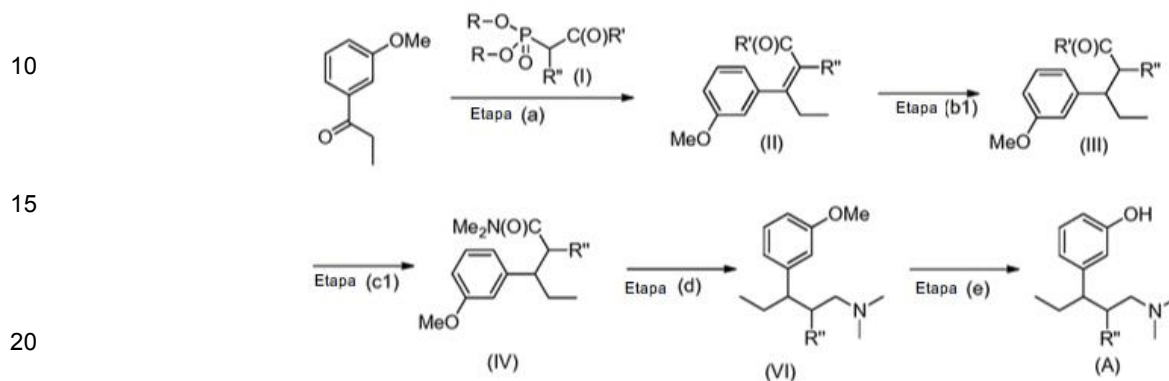
a) una reacción de Horner-Wadsworth-Emmons (HWE) entre 1-(3-metoxi-fenilo)-propan-1-ona y un compuesto de fosfonato de fórmula (I) para obtener un compuesto de fórmula (II);

b1) y c1) compuesto hidrogenante (II) para obtener el compuesto de fórmula (III); y opcionalmente, cuando R' es distinto de NMe_2 , convertir el compuesto de fórmula (III) en un compuesto de fórmula (IV); o

b2) y c2) opcionalmente, cuando R' es distinto de NMe_2 , convertir el compuesto de fórmula (II) en un compuesto de fórmula (V); y hidrogenación del compuesto (V) para obtener el compuesto de fórmula (IV);

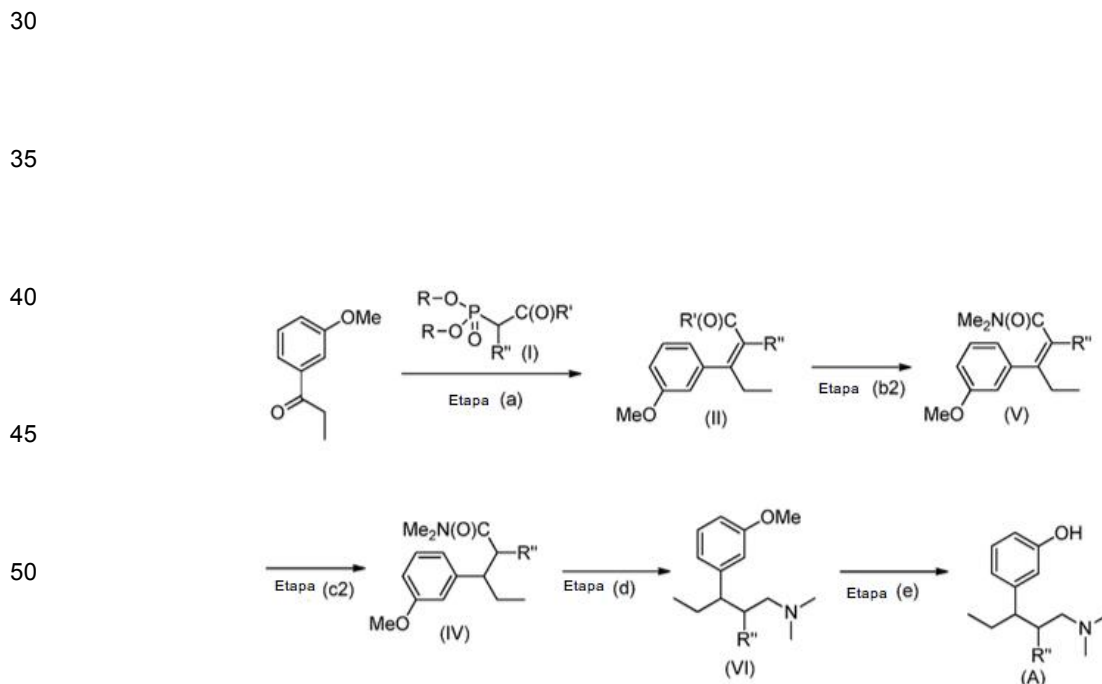
- d) reducir el compuesto de fórmula (IV) obtenido en las etapas (c1) o (c2) a un compuesto de fórmula (VI); y
- e) convertir el compuesto de fórmula (VI) en un compuesto de fórmula (A).

5 **[0039]** En una realización, el procedimiento comprende las etapas de (a), (b1), (c1), (d) y (e), como se ilustra en el Esquema 5 abajo.



Esquema 5

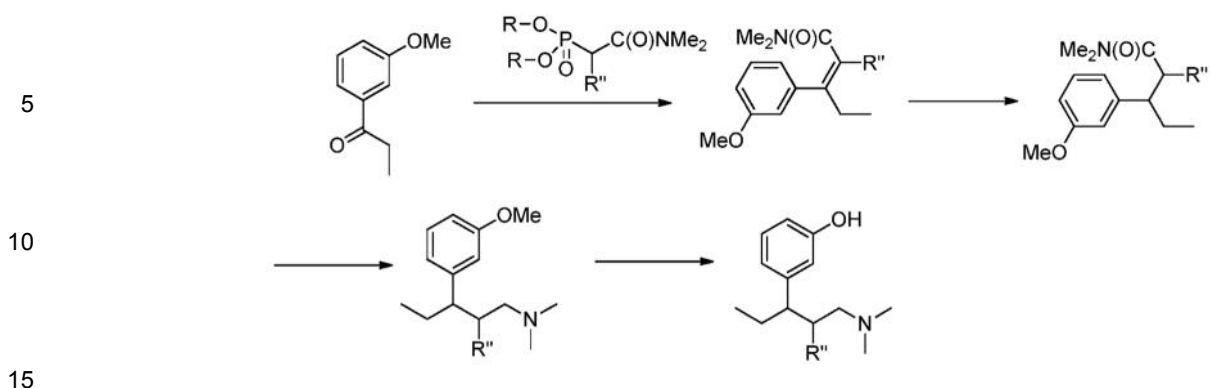
25 **[0040]** En otra realización, el procedimiento comprende las etapas de (a), (b2), (c2), (d) y (e), como se ilustra en el Esquema 6 a continuación.



Esquema 6

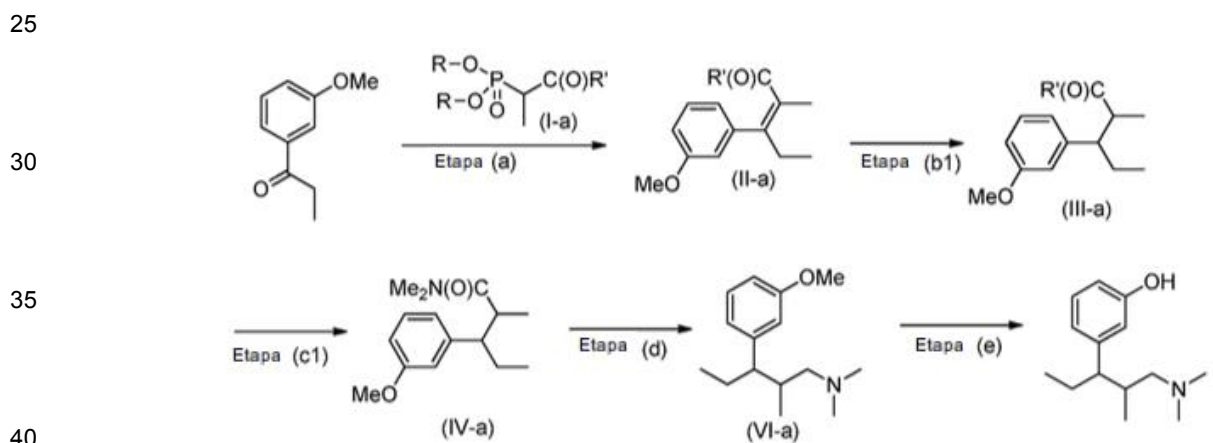
60 **[0041]** En algunas realizaciones, R' es distinto de NMe₂, y la etapa (c1) y (b2) se realizan. En otras realizaciones, sin embargo, R' es NMe₂, y la etapa (c1) y (b2) no se realizan. De acuerdo con estas realizaciones, el procedimiento de la invención comprende las etapas de (a), (b1), (d) y (e), o (a), (c2), (d) y (e) (Esquema 7):

65



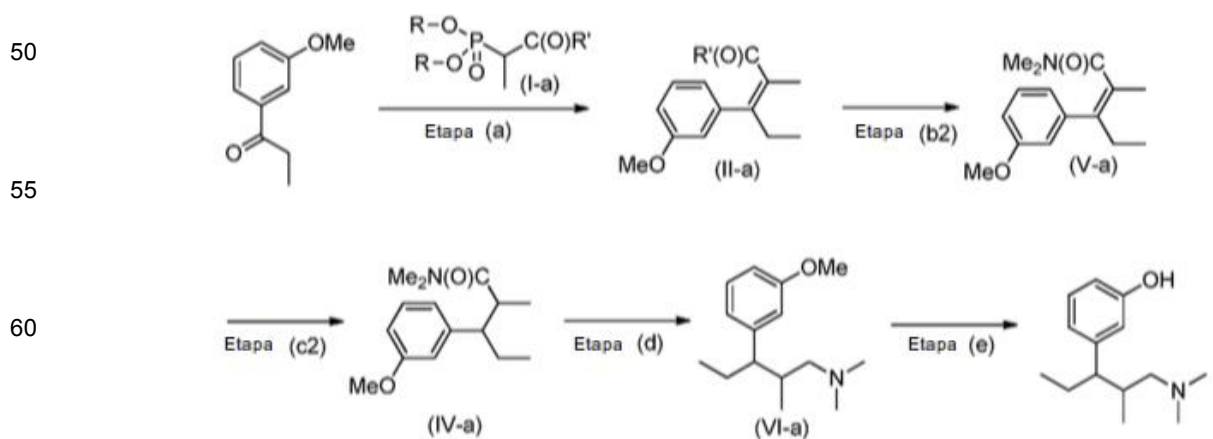
Esquema 7

20 **[0042]** Según otro aspecto, R'' es metilo En una realización particular, el producto de esta reacción es 3-[(1R,2R)-3-(dimetilamino)-1-etilo-2-metilpropilo]fenol (Tapentadol) o estereoisómeros o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos En una realización, el procedimiento para preparar Tapentadol o estereoisómeros de los mismos comprende las etapas de (a), (b1), (c1), (d) y (e), Como se ilustra en el Esquema 8 a continuación.



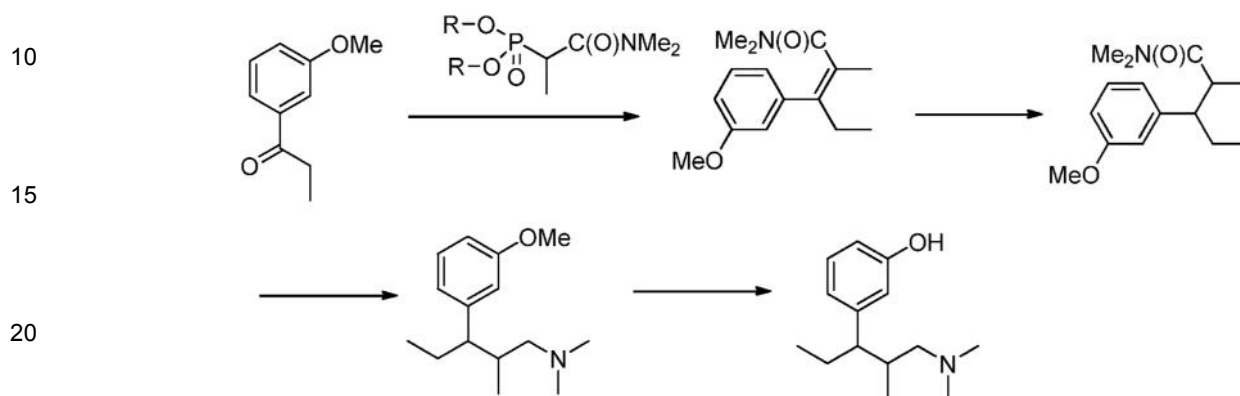
Esquema 8

45 **[0043]** En otra realización, el proceso para la preparación de tapentadol o estereoisómeros del mismo comprende las etapas de (a), (b2), (c2), (d) y (e), como se ilustra en el Esquema 9 a continuación.



Esquema 9

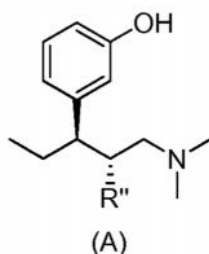
[0044] En algunas realizaciones, R' es distinto de NMe₂, y la etapa (c1) y (b2) se llevan a cabo. En otras realizaciones, sin embargo, R' es NMe₂, y la etapa (c1) y (b2) no se realizan. De acuerdo con estas realizaciones, el procedimiento de la invención comprende las etapas de (a), (b1), (d) y (e), o (a), (c2), (d) y (e) (Esquema 10):



Esquema 10

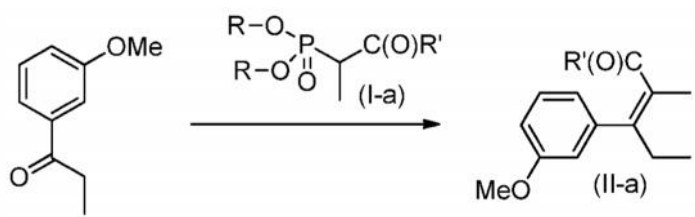
[0045] Cada posibilidad representa una realización separada de la presente invención. Se entiende que dicho procedimiento puede usarse para preparar compuestos racémicos así como compuestos ópticamente activos tales como Tapentadol.

[0046] En una realización, el procedimiento de la invención puede usarse para preparar un compuesto de fórmula (A) en forma ópticamente activa:



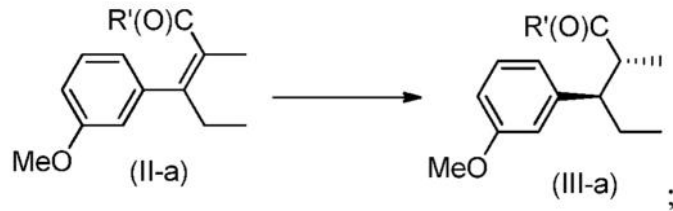
[0047] En otra realización el procedimiento de la invención puede usarse para preparar tapentadol en una forma ópticamente activa. El proceso comprende las siguientes etapas:

a) una reacción de Horner-Wadsworth-Emmons (HWE) entre 1-(3-metoxifenilo)propan-1-ona y un compuesto de fosfonato de fórmula (I-a) para obtener un compuesto de fórmula (II-a):



En la que R y R' son como se han definido anteriormente, b1) y c1) hidrogenando el compuesto de fórmula (II-a) en presencia de un catalizador quiral para obtener un compuesto de fórmula (III-a):

5



10

y

opcionalmente, cuando R' es distinto de NMe₂, convertir el compuesto de fórmula (III-a) en el compuesto de fórmula (IV-a):

15



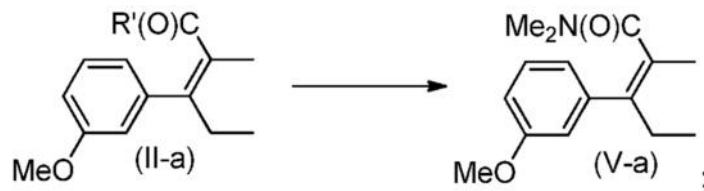
20

25

o

b2) y **c2)** opcionalmente, cuando R' es distinto de NMe₂, convertir el compuesto de fórmula (II-a) a un compuesto de fórmula (Va); y

30



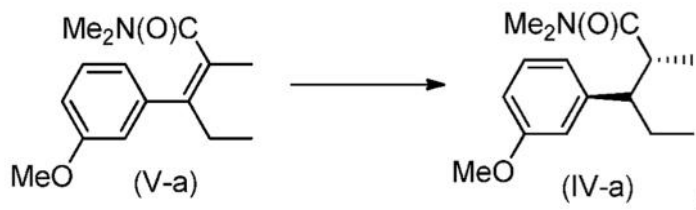
35

40

e

hidrogenar el compuesto de fórmula (Va) en presencia de un catalizador quiral para obtener el compuesto de fórmula (IV-a):

45



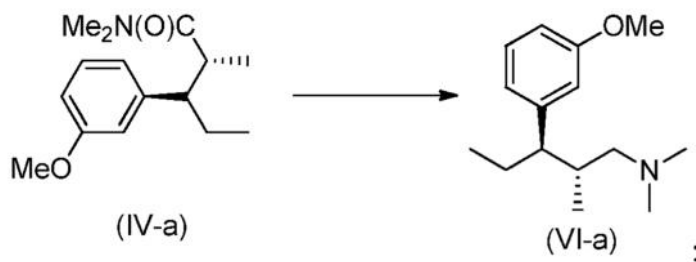
50

55

d) reducir el compuesto resultante de fórmula (IV-a) obtenida en la etapa (c1) o (c2) a (1*R*,2*R*)-3-(3-metoxifenilo)-N,N,2-trimetilpentan-1-amina de fórmula (VI-a):

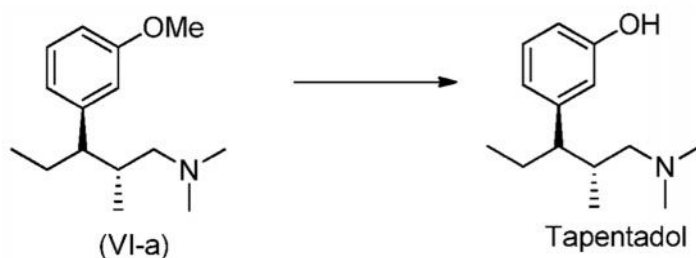
60

65



y

e) la conversión de (1R, 2R)-3-(3-metoxifenilo)-N,N,2-trimetilpentan-1-amina para 3-[(1R,2R)-3-(dimetilamino)-1-etilo-2-metilpropilo]fenol (Tapentadol)



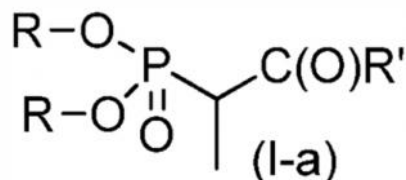
20

25

[0048] El procedimiento puede comprender además la etapa de convertir el compuesto de fórmula (A) o su precursor de fórmula (VI) en su sal farmacéuticamente aceptable. Por ejemplo, cuando el compuesto de fórmula (A) es Tapentadol, el proceso puede comprender la etapa de convertir Tapentadol o su precursor de fórmula (VI-a) en su sal farmacéuticamente aceptable, preferiblemente la sal de hidrocloreuro.

30

[0049] La presente invención se refiere además a ciertos intermedios producidos en los procesos descritos anteriormente. De acuerdo con un primer aspecto, la presente invención proporciona un compuesto de fosfonato representado por la estructura de fórmula I-a:



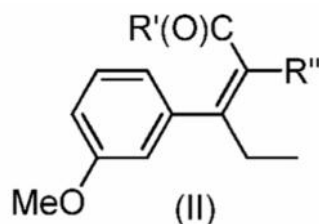
45

en el que cada **R** es independientemente alquilo o arilo que está opcionalmente sustituido con un grupo extractor de electrones, preferiblemente en el que **R** es 2,2,2-trifluoroetilo, fenilo u o-tolilo, y **R'** es $N(CH_3)_2$.

[0050] En una realización, el compuesto de fosfonato representado por la estructura de fórmula (I-a) se utiliza para la preparación de compuestos con un doble enlace carbono-carbono, tales como, pero no limitado a tapentadol.

50

[0051] De acuerdo con un segundo aspecto, la presente invención proporciona un compuesto representado por la estructura de fórmula (II):

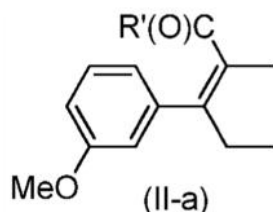


65

en la que **R** es $-NR^1R^2$ en donde R^1 y R^2 son cada uno alquilo, preferiblemente en donde R^1 y R^2 son cada uno metilo; y **R''** es alquilo, arilo, heteroalquilo, heteroarilo, alquilarilo o cicloalquilo, preferiblemente en el que **R''** es metilo, en el que cada uno de los grupos de alquilo, arilo, heteroalquilo, heteroarilo, alquilarilo y cicloalquilo

pueden estar opcionalmente sustituidos por uno o más grupos seleccionados del grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, alcóxicarbonilo, amido, alquilamido, dialquilamido, nitro, amino, alquilamino, dialquilamino, carboxilo, tio y tionalquilo. Preferiblemente, cada uno de R¹, R² y R" es metilo.

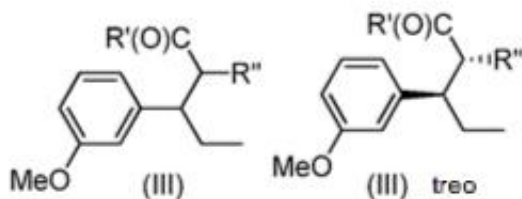
5 **[0052]** En una realización este compuesto existe como Z-isómero. En otra realización, este compuesto existe como una mezcla de isómeros Z y E. En una realización, R "en el compuesto (II) es metilo, y el compuesto está representado por la estructura de fórmula (II-a):



20 **[0053]** Cada posibilidad representa una realización separada de la presente invención.

[0054] De acuerdo con un tercer aspecto, la presente invención proporciona un compuesto representado por la estructura de fórmula (III), o un estereoisómero del mismo. En algunas realizaciones, este compuesto existe en forma ópticamente activa, preferiblemente como un isómero treo. En algunas realizaciones, este compuesto existe como una mezcla racémica. Cada posibilidad representa una realización separada de la presente invención.

25



donde R' es (i)-NR¹R² en donde R¹ y R² son cada uno alquilo, preferiblemente en donde R¹ y R² son cada uno metilo; (ii) -OR³ en donde R³ es alquilo, arilo o alquilarilo; o (iii) un grupo funcional que puede ser convertido a un grupo amina, preferiblemente grupo NMe₂, en el que dicho grupo funcional se selecciona del grupo que consiste en:

40

(i) halógeno;

(ii) -OR^a donde R^a es C₁ a C₆ lineal o ramificado, C₆ a C₁₀ arilo, o C₇ a C₁₂ alquilarilo;

(iii) N₃;

(iv) imidazolilo;

45 (v) -OR^b en el que -OR^b se deriva de 1-hidroxi-7-azabenzotriazol, 1-hidroxi-7-azabenzotriazol, N-hidroxi-7-azabenzotriazol, N-hidroxi-5-norborneno-2,3-dicarboxílico imida de ácido, N-hidroxi-2-fthalimida, N-hidroxisuccinimida, sal sódica de N-hidroxisulfosuccinimida, 2-, 3- o 4 - nitrofenol, pentafluorofenol, 2,4,5-triclorofenol, o etoxiacetileno;

(vi) -OR^c, en el que R^c es acilo, fosfato de dialquilo o diarilfosfato;

50 (vii) -OR^d, en la que R^d es isourea derivada de carbodiimidas seleccionadas entre dicitclohexilcarbodiimida (DCC), diisopropilcarbodiimida (DIC) y 1-etilo-3-(3'-dimetilamino) sal carbodiimida HCl (EDC o WSC);

(viii) -SR^e, en el que -SR^e se deriva de 2-mercaptopiridina, o 2-tiazolina-2-tiol; y

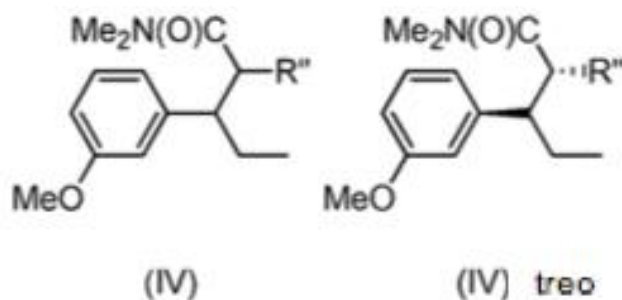
55 (ix) derivados de cloruro o fluoruro cianúrico, seleccionados del grupo que consiste en cloruro de 4-(4,6-dimetoxi-(1,3,5)- triazina-2-ilo)-4-metilmorfolonio (DMTMM); sales de isoxazolio seleccionados de N-etilo-5-fenilisoxazolio-3'-sulfonato y tetrafluoroborato de N-etilbenzisoxazolio; 2-cloro-1-metilpiridinio, y 2-bromo-3-etilo-4-metilazolio tetrafluoro-borato (BEMT); y

R" es alquilo, arilo, heteroalquilo, heteroarilo, alquilarilo o cicloalquilo, cada uno de los grupos alquilo, arilo, heteroalquilo, heteroarilo, alquilarilo y cicloalquilo puede estar opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados del grupo que consiste en halógeno, carbonilo hidroxilo, alcoxi, amido, alquilamido, dialquilamido, nitro, amino, alquilamino, dialquilamino, carboxilo, tio y tionalquilo, preferiblemente en el que R" es metilo.

60

[0055] De acuerdo con un cuarto aspecto, la presente invención proporciona un compuesto de amida representado por la estructura de fórmula (IV), o un estereoisómero del mismo. En algunas realizaciones, existe este compuesto en forma ópticamente activa, preferiblemente como un treo-isómero:

5



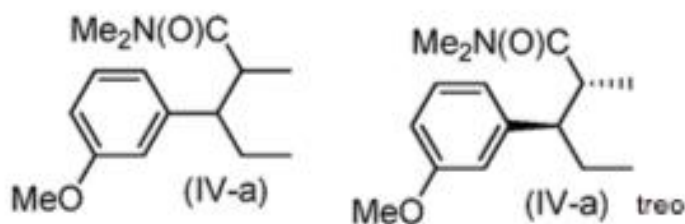
10

15 en el que R'' es alquilo, arilo, heteroalquilo, heteroarilo, alquilarilo o cicloalquilo, preferiblemente en el que R'' es metilo.

[0056] Este compuesto puede existir como una mezcla racémica.

20 [0057] R'' en el compuesto (IV) puede ser metilo, y el compuesto está representado por la estructura de fórmula (IV-a), o un estereoisómero del mismo, preferiblemente el isómero *treo*.

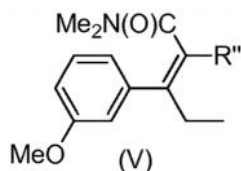
25



30

35 [0058] De acuerdo con un quinto aspecto, la presente invención proporciona un compuesto de amida representado por la estructura de fórmula (V):

40



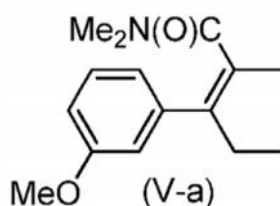
45

50 en el que R'' es alquilo, arilo, heteroalquilo, heteroarilo, alquilarilo o cicloalquilo, cada uno de los grupos alquilo, arilo, heteroalquilo, heteroarilo, alquilarilo y cicloalquilo pueden estar opcionalmente sustituidos por uno o más grupos seleccionados del grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, alcoxi carbonilo, amido, alquilamido, dialquilamido, nitro, amino, alquilamino, dialquilamino, carboxilo, tio y tioalquilo, preferiblemente en el que R'' es metilo.

[0059] Este compuesto puede existir como isómero Z, o como una mezcla de Z y los isómeros E.

55 [0060] En una realización, R'' en el compuesto (V) es metilo, y el compuesto está representado por la estructura de fórmula (V-a):

60



65

Definiciones químicas

5 **[0061]** Un grupo "alquilo" se refiere a cualquier hidrocarburo alifático saturado, incluyendo grupos de alquilo de cadena lineal y de cadena ramificada. El grupo alquilo puede tener 1-12 átomos de carbono designados aquí como C₁-C₁₂ alquilo. El grupo alquilo puede tener 1-6 átomos de carbono designados aquí como C₁-C₆ átomos de carbono. El grupo alquilo puede tener 1-4 átomos de carbono designados aquí como C₁-C₄ alquilo. El grupo alquilo puede estar no sustituido o sustituido por uno o más grupos seleccionados de halógeno, hidroxilo, alcoxi carbonilo, amido, alquilamido, dialquilamido, nitro, amino, alquilamino, dialquilamino, carboxilo, tio y tioalquilo. Un "heteroalquilo" es un grupo alquilo que contiene uno o más heteroátomos, tales como S, O, N, etc.

15 **[0062]** Un grupo "cicloalquilo" se refiere a un sistema de anillo mono- o multicíclico no aromático. El grupo cicloalquilo puede tener 3-10 átomos de carbono. El grupo cicloalquilo puede tener alternativamente 5-10 átomos de carbono. Los ejemplos no limitantes de grupos cicloalquilo monocíclicos incluyen ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo y similares. Un alquilcicloalquilo es un grupo alquilo como se define en el presente documento unido a un grupo cicloalquilo como se define en el presente documento. El grupo cicloalquilo puede estar no sustituido o sustituido con uno cualquiera o más de los sustituyentes definidos anteriormente para alquilo.

20 **[0063]** Un grupo "arilo" se refiere a un sistema de anillo aromático que contiene de 6-14 átomos de carbono en el anillo. El anillo de arilo puede ser un anillo monocíclico, bicíclico, tricíclico y similares. Los ejemplos no limitantes de grupos arilo son fenilo, naftilo incluyendo 1-naftilo y 2-naftilo, y similares. Un grupo "alquilarilo" es un grupo alquilo como se define en el presente documento unido a un grupo arilo como se define en el presente documento. El grupo arilo puede estar no sustituido o sustituido a través de átomos de carbono disponibles con uno o más grupos definidos anteriormente para alquilo.

25 **[0064]** Un grupo "heteroarilo" se refiere a un sistema heteroaromático que contiene al menos un anillo heteroátomo en el que el átomo se selecciona de nitrógeno, azufre y oxígeno. El heteroarilo contiene 5 o más átomos de anillo. El grupo heteroarilo puede ser monocíclico, bicíclico, tricíclico y similares. También se incluyen en esta definición los anillos benzoheterocíclicos. Ejemplos no limitantes de heteroarilos incluyen tienilo, benzotienilo, 1-naftotienilo, tiantrenilo, furilo, benzofurilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, indolilo, isoindolilo, indazolilo, purinilo, isoquinolilo, quinolilo, naftiridinilo, quinoxalinilo, quinazolinilo, cinolinilo, pteridinilo, carbolinilo, tiazolilo, oxazolilo, isotiazolilo, isoxazolilo y similares. El grupo heteroarilo puede estar no sustituido o sustituido a través de átomos disponibles con uno o más grupos definidos anteriormente para alquilo.

30 **[0065]** El término "grupo aceptor de electrones" como se usa aquí, se refiere a un sustituyente que atrae electrones de valencia de los átomos vecinos, es decir, el sustituyente es electronegativo con respecto a los átomos vecinos. Los ejemplos no limitantes de grupos aceptores de electrones incluyen nitro, acilo, formilo, sulfonilo, trifluorometilo, ciano, halo, y similares. El grupo aceptor de electrones puede ser 2,2,2-trifluoroetilo.

35 **[0066]** El término "un grupo funcional que puede ser convertido a un grupo amina" como se utiliza aquí incluye, pero no se limita a los grupos que comprenden un grupo saliente, tal como

- (i) halógeno (F, Cl, Br, I), más preferiblemente, Cl;
- 45 (ii) grupos -OR^a, en el que R^a es C₁ a C₆ lineal o ramificado, C₆ a C₁₀ arilo, o C₇ a C₁₂ alquilarilo. Preferiblemente, R^a es C₁ a C₄ alquilo lineal o ramificado, fenilo o bencilo. Más preferiblemente, R es metilo o etilo;
- (iii) N₃;
- (iv) Imidazolilo;
- 50 (v)- OR^b en la que R^b se deriva de 1-hidroxi-7-azabenzotriazol, 1-hidroxi-7-azabenzotriazol, N-hidroximaleimida, N-hidroxi-5-norborneno-2,3-dicarboxílico imida de ácido, N-hidroxi-ftalimida, N-hidroxisuccinimida, N-hidroxisulfosuccinimida sal de sodio, 2-, 3-, o 4-nitrofenol, pentafluorofenol, 2,4,5-triclorofenol, etoxiacetileno, y similares;
- (vi) -OR^c, en donde R^c es acilo, dialquil- o diarilfosfato u otros derivados de ácido que contiene fósforo, derivados que contienen boro y similares; o
- 55 (vii) -OR^d, en donde R^d es isourea, derivada de carbodiimidias, tales como dicitlohexilcarbodiimida (DCC), diisopropilcarbodiimida (DIC) 1-etilo-3-(3'-dimetilamino) carbodiimida sal HCl (EDC o WSC) y similares;
- (viii) -SR^e, en el que R^e se deriva de 2-mercaptopiridina, 2-tiazolina-2-tiol y similares; y
- 60 (ix) derivados de cloruro cianúrico o fluoruro, tal como 4-(4,6-dimetoxi-(1,3,5) triazina-2-ilo) cloruro-4-metilmorfolinio (DMTMM); sales de isoxazolilo tales como N-etilo-5-fenilisoxazolilo-3'-sulfonato, tetrafluoroborato de N-etilbenzisoxazolilo; reactivo de Mukaiyama - yoduro de 2-cloro-1-metilpiridinio y similares, tales como 2-bromo-3-etilo-4-metil-tiazolilo tetrafluoro- borato (BEMT).

[0067] Cada posibilidad representa una realización separada de la presente invención.

65 **[0068]** El término "isómero", tal como se usa aquí, incluye todos los posibles isómeros geométricos, así como estereoisómeros y formas conformacionales, hechas de los mismos átomos unidos por la misma secuencia de

enlaces pero que tienen diferentes estructuras tridimensionales que no son intercambiables. Los estereoisómeros incluyen diastereómeros, enantiómeros y/o conformeros de la estructura molecular básica de dicho compuesto. Más en particular, los centros estereogénicos (también denominados centros quirales) como pueden ser designados como R o S o R, S o d, D, l, L o d, l, D, L. Además, algunos compuestos de la invención contienen uno o más dobles enlaces. La presente invención abarca todos los isómeros estructurales y geométricos incluyendo cis, trans, isómeros E y Z, independientemente en cada aparición. Cualquier combinación de las características anteriores también se contemplan.

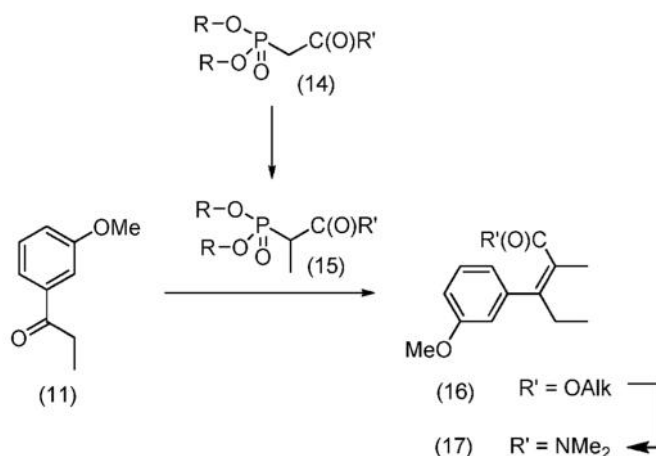
[0069] El término "diastereómero" se aplica a moléculas con constitución química idéntica y que contienen más de un estereocentro, que difieren en configuración en uno o más de estos estereocentros. Los diastereómeros pueden tener una sin- o anti-configuración.

[0070] El término "enantiómero" se aplica a moléculas con constitución química idéntica y que contienen uno o más estereocentros, donde cada estereocentro de un enantiómero difiere del estereocentro correspondiente del otro enantiómero.

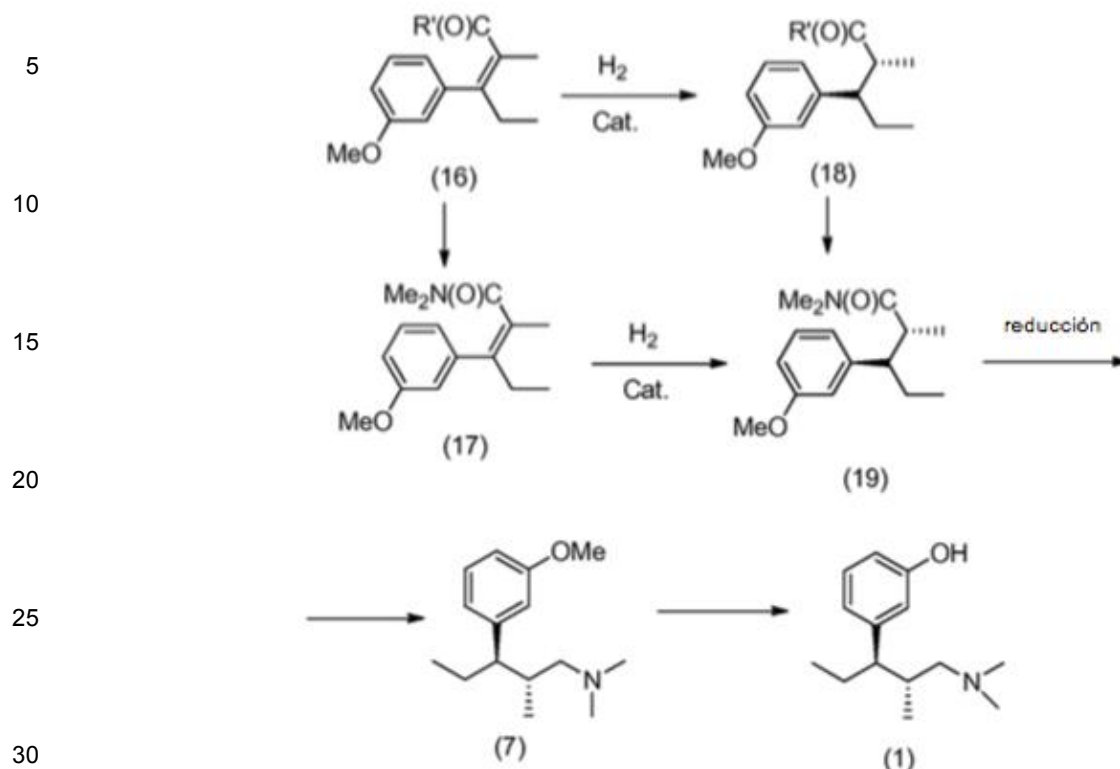
[0071] Se contemplan todos los estereoisómeros de los compuestos de la presente invención, bien en mezcla o en forma pura o sustancialmente pura. Los compuestos de la presente invención pueden tener centros asimétricos en cualquiera de los átomos. En consecuencia, los compuestos pueden existir en formas enantioméricas o diastereoméricas o en mezclas de los mismos. La presente invención contempla el uso de cualesquiera racematos (es decir, mezclas que contienen cantidades iguales de cada enantiómero), mezclas enantioméricamente enriquecidas (es decir, mezclas enriquecidas para un enantiómero), mezclas diastereoméricamente enriquecidas (es decir, mezclas enriquecidas para un diastereoisómero), enantiómeros puros o diastereómeros, o cualquiera de sus mezclas.

[0072] Las formas estereoisómeras puras se refieren a isómeros sustancialmente exentos de otras formas enantioméricas o diastereoméricas de la misma estructura molecular básica de dichos compuestos o material de partida. Adecuadamente, los términos "compuestos estereoisoméricamente puros o enriquecidos" se refieren a compuestos que tienen un exceso de estereoisómero de al menos aproximadamente 50% (es decir, mínimo de aproximadamente 75% de un isómero y un máximo de aproximadamente el 25% de los otros isómeros posibles) hasta un estereoisomérico exceso de aproximadamente 100% (es decir, aproximadamente 100% de un isómero y nada del otro), de preferencia, compuestos que tienen un exceso de estereoisómero de aproximadamente 75% hasta aproximadamente 100%, más preferiblemente, compuestos que tienen un exceso de estereoisómero de aproximadamente 90% hasta a aproximadamente 100%, los compuestos aún más preferidos que tienen un exceso de estereoisómero de aproximadamente 94% hasta aproximadamente 100% y lo más preferido, que tienen un exceso de estereoisómero de 97% hasta aproximadamente 100%. Los términos "enantioméricamente enriquecidos o puros" y "diastereoméricamente enriquecidos o puros" se definen de forma similar, pero se refieren al exceso enantiomérico o diastereomérico, respectivamente, de la mezcla en cuestión.

[0073] El proceso de la invención, tal como se aplica para la preparación de tapentadol, se ejemplifica en las realizaciones no limitantes establecidas en los Esquemas 11 y 12. Es evidente que el proceso de la presente invención puede realizarse y utilizarse para preparar otros compuestos de fórmula (A) y compuestos relacionados, como se describe en el presente documento.



Esquema 11



Esquema 12

[0074] El proceso incluye los siguientes pasos:

a). Preparación de un intermedio tapentadol de fórmula (16), mediante una reacción de Horner-Wadsworth-Emmons (HWE) entre 1-(3-metoxi-fenilo)-propan-1-ona (11) y fosfonato (15), en donde R es alquilo o arilo, un grupo aceptor de electrones que contiene preferiblemente, tal como 2,2,2-trifluoroetilo; fenilo o o-tolilo; y R' es (i)-NR¹R² en la que R¹ y R² son cada uno alquilo; (ii) -OR³ donde R³ es alquilo, arilo o alquilarilo; o (iii) un grupo funcional que puede ser convertido a un grupo amina, preferiblemente grupo NMe₂.

En una realización, R' es OR³ en la que R³ es alquilo, arilo, y alquilarilo. R³ puede ser C₁ a C₄ alquilo lineal o ramificado, fenilo o bencilo, o R³ puede ser metilo o etilo. Un compuesto de fórmula (16), en donde R' es O-Alq (es decir, O-alquilo), se usa preferiblemente en este paso. Otra forma de realización actualmente preferido es cuando R' es NR¹R² en la que R¹ y R² son metilo (CH₃, Me), es decir, R' = N(CH₃)₂, es decir, NMe₂.

Si R' es distinto de NMe₂, el grupo éster de (16) se convierte en el grupo dimetilamida del derivado (17). Si R' es NMe₂, ningún paso de este tipo se realiza, y se obtiene el compuesto (17) directamente a partir de la reacción de (11) y (15). Cada posibilidad representa una realización separada de la presente invención.

b) y c). Olefina (16) o (17) se hidrogena después usando un catalizador organometálico. Preferiblemente, la reducción es una reacción estereoselectiva, que resulta en (18) o (19) ópticamente activos. Sin embargo, también se contempla la reducción no estereoselectiva que resulta en un producto racémico. Alternativamente, la olefina (16) se puede hidrogenar a éster (18) y después se transformó en la amida (19), u olefina (16) se pueden convertir en la amida (17) que luego se hidrogena para amida (19). Por lo tanto, el procedimiento puede comprender hidrogenación seguido de amidación (etapas (b1) y (c1)); o amidación seguido de hidrogenación (etapas (b2) y (c2)), o simplemente hidrogenación cuando R' es NMe₂ (en cuyo caso las etapas opcionales (b2) y (c1) no se realizan). Cada posibilidad representa una realización separada de la presente invención.

d). La siguiente etapa implica la reducción del grupo amida de (19) a la amina (7):

e). Finalmente, el proceso incluye la etapa de desprotección del grupo fenol en (7) en el compuesto (1) deseado.

[0075] Este proceso se describe con más detalle en la discusión y ejemplos a continuación. Es evidente para una persona de experiencia en la técnica que la descripción no es limitativa y que varias modificaciones pueden ser hechas y realizaciones alternativas practicadas, como es evidente para una persona de experiencia en la técnica.

Etapa (a):

[0076] Compuesto (11), que se utiliza aquí como materia prima es un reactivo disponible y puede ser producido por métodos bien conocidos como se describe, por ejemplo, en el documento WO2007/044796A2.

[0077] Fosfonato (15) se puede preparar por una reacción de Michaelis-Arbusov [Bhattacharya, AK; Thyagarajan, G. Chem. Rev. 1981, 81, 415-430]; reacción de Michaelis-Becker [Worms, KH; Schmidt-Dunker, M. In Organic Phosphorus Compounds; Kosolapoff, GM y Maier, L. Ed.; Wiley: Nueva York, 1976, vol. 7, pp 27-28.; Muller, E. (ed.) Methoden der Organischen Chemie (Houben-Weyl); George Thieme Verlag: Stuttgart, 1964, vol 12/1, p. 446]; por acilación de aniones de alquilfosfonato [Organic Syntheses, Coll. Vol. 9, p.88 (1998); Vol. 73, p.152 (1996)] o por intercambio de fosfonato de éster [Still, WC; Gennari, C. Tetrahedron Lett. 1983, 24, 4405-4408; Bodnarchuk, ND; Malovik, VV; Derkach, GI Zh. Obshch. Khim. 1970, 40, 1210]. Algunos ejemplos de preparaciones de fosfonato (15) se presentan en la sección experimental. Los compuestos (16) y (17) (o compuestos más generales (II), (II-a), (V) o (Va)) representan olefinas tetrasustituidas, teniendo cuatro grupos enlazados a carbono diferentes. La síntesis regio- y estereoselectiva eficiente de tales compuestos presenta un desafío particular en la síntesis orgánica. Actualmente, las rutas utilizadas con mayor frecuencia a olefinas tetrasustituidas emplean diferentes tipos de estrategias de carbometalación de alquínilo, aunque otra técnica común es la transformación de olefinas existentes [A.B. Flynn y W.W. Ogilvie. Stereocontrolled Synthesis of Tetrasubstituted Olefins. Chem. Rev. 2007, 107, 4698-4745]. Estrategias como metátesis de olefinas, las secuencias de radicales, y la química de inolato están surgiendo como técnicas viables para la formación de olefinas tetrasustituidas [Mitsuru Shindo, Seiji Mori. Torquoselective Olefination of Carbonyl Compounds with Ynolates: Highly Efficient Stereoselective Synthesis of Tetrasubstituted Alkenes. [SYNLET, 2008, Nº 15, pp 2231-2243]. Cualquiera de estos métodos se pueden utilizar para preparar los compuestos de alqueno en el proceso de la presente invención.

[0078] Otros métodos clásicos de formación de enlaces dobles son las reacciones de Wittig y Horner-Wadsworth-Emmons (HWE), de los cuales se prefiere actualmente el HWE para el proceso descrito en la presente solicitud. Hay varios enfoques prometedores que se basan en la preparación conveniente de alquenos tetrasustituidos con una excelente selectividad, basados en la reacción de cloruro de metilo bis(2,2,2-trifluoroetilo)-fosfonoacetato o etilo 2-fluoro-2-dietilfosfonoacetato con cetonas de alquilo de arilo mediante el uso de trifluorometanosulfonatos metálicos y aminas terciarias [Sano S., Yokoyama K., Fukushima M., Yagi T., Nagao Y., Chem. Commun, 559-560 (1997); Sano S., Ando T., Yokoyama K., Nagao Y., Synlett, 777-779 (1998); Sano S., Yokoyama K., Teranishi R., Shiro M., Nagao Y., Tetrahedron Lett, 43, 281-284 (2002).; Sano S., Yokoyama K., Shiro M., Nagao Y., Chem. Pharm. Bull., 50, 706-709 (2002)]. Estos métodos, y especialmente la reacción HWE, se pueden adaptar al proceso de la presente invención. Sin embargo, es evidente para una persona de experiencia en la técnica que otros métodos pueden ser usados para generar los compuestos de fórmulas (16) y (17), o más generalmente los compuestos de fórmulas (II), (II-a), (V) y (Va).

[0079] En una realización, la presente invención está dirigida a un procedimiento para preparar un intermedio de tapentadol de fórmula (16), o más generalmente compuestos de fórmula (II) o (V) (II-a), o sus derivados de amida y (Va), a través de una reacción de 1-(3-metoxi-fenilo)-propan-1-ona (11) y fosfonato (15) en presencia de aditivos. Ejemplos no limitantes de aditivos son trifluoroacetatos metálicos o trifluorometanosulfonatos (triflatos), tales como triflato de lantánidos, por ejemplo, La(OTf)₃, Y(OTf)₃, Yb(OTf)₃, Sc(OTf)₃, Hf(OTf)₄, Ga(OTf)₃, preferiblemente, cerio triflato, o Al(OTf)₃, Ti(OTf)₄, Zn(OTf)₂, Fe(OTf)₃, preferiblemente, Sn(OSO₂CF₃)₂ a lo largo de o en la combinación con una amina, preferiblemente, una amina terciaria, tal como trietilamina, diisopropilamina, N-metilmorfolina, piridina, lutidina y picolina, preferiblemente, N-etilpiperidina.

[0080] Otros aditivos son bases inorgánicas y orgánicas, que incluyen, pero no se limitan a, hidruros de metales alcalinos y alcalinotérreos, y alcoholatos, por ejemplo hidruro de potasio, hidruro de sodio, hidruro de calcio, metóxido de sodio, etóxido de sodio, *tert*-potasio butóxido de potasio, y similares, amidas de metales alcalinos similares, tales como bis(trimetilsililo) amida; aminas terciarias tales como DNU, DBN, diisopropilamina a lo largo o en presencia de sales, tales como los halogenuros de metales alcalinos o alcalinotérreos, por ejemplo, cloruro de litio o bromuro. La base a la que la preferencia actual se da es el hidruro de sodio.

[0081] Preferiblemente, la reacción en presencia de Sn(OSO₂CF₃)₂ y la amina se lleva a cabo a una temperatura entre aproximadamente -10°C y aproximadamente 80°C, por ejemplo a temperatura de reflujo. La reacción se lleva a cabo en cualquier disolvente adecuado, que puede por ejemplo seleccionarse del grupo que consiste de C₆ a C₁₄ hidrocarburos aromáticos, C₂ a C₇ ésteres, C₄ a C₇ éteres, C₁ a C₅ amidas de ácidos carboxílicos tal como DMF, hidrocarburos halogenados, o mezclas adecuadas de estos disolventes en cualquier proporción. Disolventes actualmente preferidos son los hidrocarburos halogenados, tales como cloruro de metileno (diclorometano), cloruro de etileno (dicloroetano), clorobenceno, y diclorobenceno.

[0082] Preferiblemente, la reacción en presencia de hidruro de sodio u otro aditivo de base se lleva a cabo a una temperatura entre aproximadamente -10°C y aproximadamente 80°C, por ejemplo a temperatura de reflujo. La reacción se lleva a cabo en cualquier disolvente adecuado, que puede por ejemplo seleccionarse del grupo que consiste de C₆ a C₁₄ hidrocarburos aromáticos, C₂ a C₇ ésteres, C₄ a C₇ éteres, C₁ a C₅ amidas de ácidos

carboxílicos tal como DMF, hidrocarburos halogenados, o mezclas adecuadas de estos disolventes. Los disolventes preferidos son éteres, tales como THF o amidas de ácidos carboxílicos tales como DMF, o mezclas de estos disolventes en cualquier proporción.

5 **[0083]** Fosfonato (15) (o más compuestos en general de fórmula (I) o (Ia)) que lleva el grupo aceptor de electrones (s) tiende a producir alquenos tetrasustituídos (16) y (17) (o más generalmente compuestos (II), (II-a), (V) o (Va)) como predominantemente el isómero Z.

10 **[0084]** Fosfonato (15) (o más compuestos en general de fórmula (I) o (Ia)) en la que R = Alq, aralquilo tiende a producir alquenos tetrasustituídos (16) y (17) (o compuestos más generales (II), (II-a), (V) o (Va)) como una mezcla de isómeros E y Z.

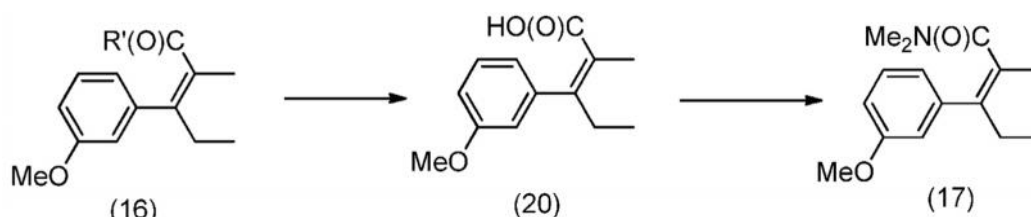
15 **[0085]** El proceso de la invención para la formación del doble enlace carbono-carbono contempla la generación del Z-isómero predominante, las mezclas de la E- y Z-isómeros, o formación del isómero E predominantemente. En el caso en el que se forman mezclas de los isómeros E y Z, que pueden contener los dos isómeros en cualquier proporción.

20 **[0086]** Los compuestos (16) y (17) (o más generalmente compuestos (II), (II-a), (V) o (Va)) son lo suficientemente puros para utilizarse en la siguiente etapa, pero si es necesario, se pueden purificar mediante cualquier técnica adecuada, por ejemplo, por cristalización o cromatografía en columna.

25 **[0087]** En caso de que se forman los derivados de trifluoroetanol relativamente caros de ácido fosfórico como subproducto en la reacción HWE, pueden reciclarse en forma de trifluoroetanol y luego reutilizarse para la preparación de fosfonato (15) o compuestos de fosfonato similares de fórmula (I) o (I-a).

30 **[0088]** Opcionalmente, el éster (16) se puede transformar en dimetilamida derivada (17) directamente por reacción con dimetilamina similar al procedimiento descrito en [Organic Synthesis, Coll. Vol. 7, p.41 (1990); Vol. 61, p.24 (1983)] o, alternativamente, indirectamente por hidrólisis del éster (16) al ácido (20), seguido de amidación con dimetilamina correspondiente:

35



40 R' = OAlk, etc.

45 **[0089]** La hidrólisis del éster (16) al ácido correspondiente (20) (es decir, una reacción de saponificación) se puede llevar a cabo en presencia de una base y un disolvente orgánico. Las bases adecuadas incluyen, pero no se limitan a, carbonatos de metales alcalinos y alcalinotérreos e hidróxidos, por ejemplo bicarbonato de potasio, bicarbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de sodio, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, hidróxido de calcio, y similares; aminas primarias, secundarias, y terciarias, tales como piperidina, trietilamina, diisopropiletilamina, N-metilmorfolina, piridina, lutidina y similares; amoníaco y resinas básicas, y similares. Bases a las que se da preferencia actual son los hidróxidos, tales como NaOH o KOH; especialmente preferidos es NaOH. Una cantidad adecuada de la base para la saponificación es, por ejemplo, al menos aproximadamente una equivalente para cada grupo éster, preferiblemente de aproximadamente 1 a aproximadamente 5 equivalentes; más preferiblemente de aproximadamente 1 a aproximadamente 3 equivalentes. Los disolventes adecuados incluyen, pero no se limitan a alcoholes, éteres, DMF, NMP, DMSO, agua o mezclas adecuadas de estos disolventes. Algunos ejemplos de disolventes preferidos son THF, o una mezcla de THF-agua.

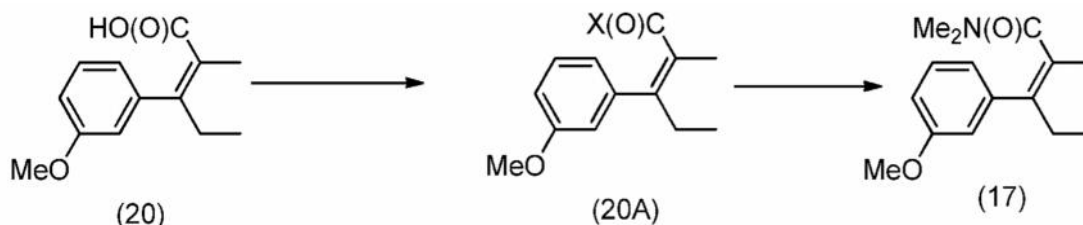
55 **[0090]** La reacción de saponificación se lleva a cabo preferiblemente en un intervalo de temperatura de aproximadamente 20°C a aproximadamente 100°C, especialmente de aproximadamente 50°C a aproximadamente 75°C. El tiempo de reacción para la saponificación es generalmente de aproximadamente 15 minutos a aproximadamente 48 horas, preferiblemente de aproximadamente 30 minutos a aproximadamente 18 horas, más preferiblemente de aproximadamente 1 a aproximadamente 5 horas. Dicha saponificación puede llevarse a cabo a presión normal, elevada o reducida, preferiblemente a presión normal.

60 **[0091]** La base se puede utilizar como una solución en un disolvente adecuado, una solución básica preferida es una solución de hidróxido inorgánico en agua, tal como una solución de hidróxido de sodio en agua.

65 **[0092]** Después de la saponificación, el producto se transfiere sin purificación a una etapa de amidación, que se lleva a cabo típicamente en presencia de reactivos de activación. Alternativamente, la hidrólisis del éster (16) se

puede llevar a cabo por una enzima, por ejemplo, mediante esterasa de hígado porcino (PLE, Sigma; E-2884).

[0093] La presente invención comprende además un procedimiento para preparar un compuesto intermedio de fórmula (17), que comprende convertir el grupo -COOH del compuesto (20) a un derivado de ácido activado (20A), seguido por aminólisis del derivado de ácido activado (20A) por dimetilamina o sus sales o derivados.



[0094] Los derivados de ácido activado adecuados pueden ser un cloruro de ácido (X = Cl). La formación de cloruro de ácido puede llevarse a cabo mediante el uso de cloruro de tionilo, cloruro de oxalilo, fosgeno, POCl₃, PCl₃, PCl₅, y similares cloruro, preferiblemente de tionilo. El cloruro de ácido se trata con dimetilamina o un reactivo generador de dimetilamina para producir el compuesto de fórmula (17). La reacción se lleva a cabo preferiblemente en presencia de un disolvente orgánico tal como, pero no limitado a, hidrocarburos halogenados, hidrocarburos aromáticos, ésteres, éteres, nitrilos, cetonas, amidas y mezclas de los mismos; preferiblemente diclorometano, tolueno, o éter de diisopropilo.

[0095] Los derivados de ácido activados adecuados también pueden ser un anhídrido mixto de ácido (20), que se puede preparar por cualquiera de los métodos conocidos en la técnica, por ejemplo por tratamiento con metilo, etilo o cloroformiato de isopropilo, cloruro de pivaloilo, o un anhídrido de Boc, preferentemente, anhídrido Boc. Preparación de amida (17) puede llevarse a cabo mediante la introducción de una solución de un carbonato activado tal como anhídrido Boc en una solución de compuesto (20) en un disolvente orgánico en presencia de una base, a fin de obtener un anhídrido mixto, seguido poniéndose en contacto con el anhídrido mixto con el reactivo de dimetilamina o dimetilamina de generación. Esta reacción también se lleva a cabo preferiblemente en presencia de un disolvente orgánico tal como, pero no limitado a hidrocarburos halogenados, hidrocarburos aromáticos, ésteres, éteres, éteres cíclicos, y mezcla de los mismos; preferiblemente acetato de etilo o THF; más preferiblemente acetato de etilo. La base orgánica puede seleccionarse de entre trietilamina, diisopropiletilamina, N-metilmorfolina, piridina, lutidina, picolina y, lo más preferiblemente piridina.

[0096] Las mismas o similares condiciones se pueden utilizar para transformar los compuestos más generales (II) o (II-a) a amidas (V) o (Va), a través de saponificación al ácido carboxílico correspondiente, y la amidación.

Etapas (b) y (c):

[0097] Los siguientes pasos en el proceso de la invención se refieren a la preparación de un intermedio de tapentadol de fórmula (18), que comprende la reducción de un compuesto de fórmula (16) con un agente reductor, preferiblemente hidrógeno en presencia de catalizadores sólidos adecuados. Alternativamente, el intermedio de amida de fórmula (17) se reduce a un compuesto de fórmula (19). En aún otra realización, el compuesto intermedio (16) se reduce al compuesto (18), que se convierte después en el compuesto (19) a través de una reacción de amidación. En aún otra realización, el compuesto intermedio (16) se convierte en la amida (17) que se reduce a un compuesto de fórmula (19). Más en general, el proceso se puede aplicar a la preparación de compuestos intermedios de fórmula (III) por reducción de la fórmula (II) y, si R' es distinto de NMe₂, la conversión de los compuestos (III) en una amida de fórmula (IV). Alternativamente, el compuesto (II) primero puede ser amidado a un compuesto de fórmula (V), que se reduce a un compuesto de fórmula (IV). Cada posibilidad representa una realización separada de la presente invención.

[0098] Catalizadores sólidos conocidos usados para la hidrogenación se puede utilizar en la presente invención. Estos incluyen, pero no se limitan a, catalizadores en los que al menos un miembro se selecciona de un grupo que consiste en cobre, zinc, níquel, rutenio, paladio, platino, rodio y óxidos de los mismos. En tales catalizadores, al menos un metal adicional se utiliza como un promotor y se puede seleccionar de un grupo que consiste en cromo, molibdeno, tungsteno, magnesio, bario, aluminio, calcio, zirconio, manganeso, níquel, silicio, y sus óxidos.

[0099] Los catalizadores se usan típicamente junto con soportes sólidos o líquidos. Ejemplos de soportes utilizados para tales catalizadores sólidos incluyen sílice, alúmina, sílice-alúmina, titania, tierra de diatomeas, caolín, carbón activado, carbón, grafito, zeolita, montmorillonita y similares; arcillas; silicatos de metales alcalinotérreos, etc. Estos catalizadores se pueden usar como tales, pero se someten preferiblemente a un tratamiento de activación adecuado, tal como tratamiento de reducción, antes de su uso. Tal tratamiento de activación se puede llevar a cabo por métodos convencionales conocidos por una persona de experiencia en la técnica.

[0100] Ejemplos de catalizadores a base de níquel incluyen, pero no se limitan a, níquel Raney, tierra de níquel-diatomeas, óxido de níquel-cromo, etc, preferiblemente, níquel Raney. Catalizadores sólidos a base de metal noble que contienen, por ejemplo, rutenio, paladio, platino, rodio o óxidos de los mismos incluyen catalizadores sólidos en los que dicho metal u óxido del mismo está soportado por un soporte, tales como sílice, alúmina, sílice-alúmina, titanía, carbono activado, carbono, grafito o similares, preferiblemente, Pd/C.

[0101] Los disolventes adecuados para esta reacción incluyen, pero no se limitan a alcoholes, especialmente alcoholes inferiores tales como metanol, etanol, propanol o butanol, o etilenglicol, dietilenglicol, etilenglicolmonometilo o monoetiléter, dietilenglicolmonometilo o monoetiléter o cetonas tales como acetona o metilisobutilcetona. El disolvente también puede ser una mezcla de disolventes o una mezcla de un disolvente o disolventes con agua, por ejemplo una mezcla de metanol con agua, en cualquier proporción. Los disolventes preferidos son etanol e isopropanol.

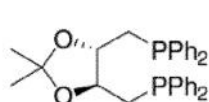
[0102] La hidrogenación se lleva a cabo por ejemplo con una presión de hidrógeno de hasta aproximadamente 200 bar, preferiblemente con una presión de hidrógeno de aproximadamente 1 a aproximadamente 200 bar y lo más preferido con una presión de hidrógeno de aproximadamente 5 a aproximadamente 40 bar. La reacción se lleva a cabo, por ejemplo, a una temperatura entre aproximadamente 0° y aproximadamente 80°C, especialmente entre aproximadamente 25° a aproximadamente 30°C.

[0103] Opcionalmente, olefina (16) se puede hidrogenar a éster (18) y después se transformó en la amida (19) por los métodos descritos anteriormente para la formación del enlace de amida.

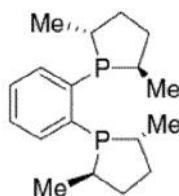
[0104] En otra realización, la presente invención comprende un procedimiento para preparar del compuesto (18) mediante hidrogenación asimétrica de alqueno tetrasustituido (16), y el compuesto (19) mediante hidrogenación asimétrica de alqueno tetrasustituido (17), en donde los compuestos (16) y (17) son una mezcla de isómeros E y Z. Más generalmente, la presente invención comprende un procedimiento para preparar el compuesto (III) mediante hidrogenación asimétrica de alqueno tetrasustituido (II), y el compuesto (IV) mediante hidrogenación asimétrica de alqueno tetrasustituido (V), en el que los compuestos (II) y (V) son una mezcla de isómeros E y Z. En otra realización, la presente invención comprende un procedimiento para preparar el compuesto (III-a) mediante hidrogenación asimétrica de alqueno tetrasustituido (II-a), y el compuesto (IV-a) mediante hidrogenación asimétrica de alqueno tetrasustituido (Va), en el que los compuestos (II-a) y (Va) son una mezcla de isómeros E y Z.

[0105] catalizadores conocidos utilizados para la hidrogenación asimétrica de enlaces dobles carbono-carbono tetrasustituido se pueden utilizar como catalizadores en la presente invención. Entre tales catalizadores complejos de metales de transición, tales como rodio, rutenio, iridio, platino, titanio, circonio y paladio son más eficaces. Opcionalmente, el catalizador se puede asociar con o unido a un ligando quiral, por ejemplo un ligando de fósforo quiral.

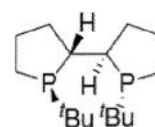
[0106] Los ejemplos de catalizadores basados en rutenio incluyen, pero no se limitan a $Ru_2Cl_4[(R)BINAP]_2N(C_2H_5)_3$, $\{RuCl(Benceno)[(R)BINAP]\}Cl$, $\{RuCl(p\text{-cimeno})[(R)BINAP]\}Cl$, $\{RuBr(p\text{-cimeno})[(R)BINAP]\}Br$. Preferiblemente, los catalizadores de Ru se preparan *in situ* por protonación de una mezcla de $Ru(COD)\text{-}(metalilo)_2$ y un ligando de bisfosforo de quiral con dos equivalentes de HBF_4 . Un ligando de bisfosforo quiral conocido utilizado para catálisis de hidrogenación asimétrica [Chem. Rev. 2003, 103, 3029 a 3069] se puede utilizar como un ligando en el proceso de la actual invención, preferiblemente, (S,S)-DIOP, (R,R)-Me-DuPhos, (S,S,R,R)-TangPhos, (S)-Cn-TunaPhos, donde $n = 1-6$, más preferiblemente (S)-BINAP, (S) MeO-BIPHEP o C3-TunaPhos:



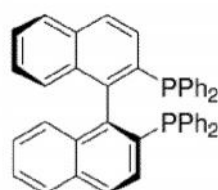
(S,S)-DIOP



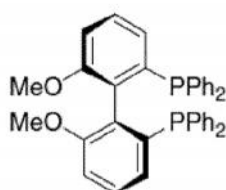
(R,R)-Me-DuPhos



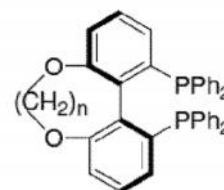
(S,S,R,R)-TangPhos



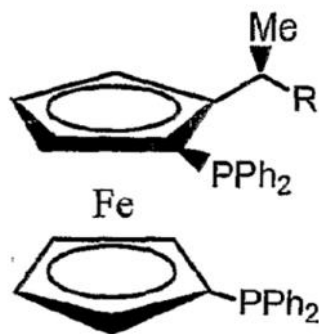
(S)-BINAP



(S)-BIPHEP

(S)-Cn-TunaPhos
 $n = 1-6$

[0107] Ejemplos de catalizadores a base de rodio adecuados para su uso en el proceso de la presente invención incluyen, pero no se limitan a complejos de rodio $[\text{Rh}(\text{dieno})\text{Cl}]_2$, donde dieno es 1,5-hexadieno, 1,5-ciclooctadieno, norbornadieno, coordinado con ligandos de fosfina quirales, preferentemente, con (aminoalquilo)-ligandos de ferrocenilfosfina, por ejemplo, (R)-N-metilo-N-[2-(dialquilamino) etilo]-1-[S]-1', 2-bis(difenilfosfino)ferrocenilo]etilaminas:

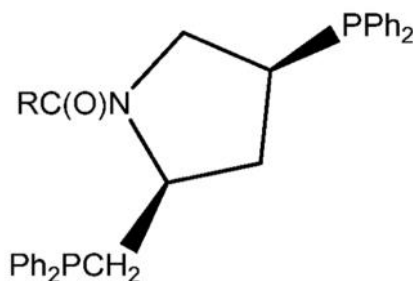


(21)

en la que R = (a) $-\text{N}(\text{CH}_2)_5-$; (b) de NEt_2 ; (c) NBu_2 ; (d) $-\text{N}(\text{CH}_2)_4-$

[0108] Los complejos se prepararon mezclando $[\text{Rh}(\text{NBD})_2]\text{BF}_4$, (nbd = norbornadieno) [Organic Synthesis, Vol. 82, p.22 (2005)] con ferrocenilfosfinas disponibles [WO 2005/068478].

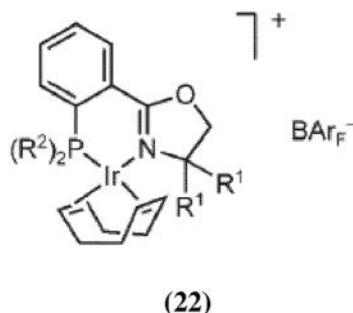
[0109] El ejemplo adicional de complejos de rodio es $[\text{Rh}(1,5\text{-ciclooctadieno})(\text{BPPM})]^+\text{ClO}_4^-$ donde ligandos de fosfina quirales pueden ser fosfinas de pirrolidina de fórmula [Tetrahedron Letters, 1978, N° 29, pp 2583 - 2584]:



donde

- RCO- = $(\text{CH}_3)_3\text{COCO}-(\text{BPPM})$
- RCO- = $\text{HCO}-(\text{FPPM})$
- RCO- = $\text{CH}_3\text{CO}-(\text{APPM})$
- RCO- = $\text{C}_6\text{H}_5\text{CO}-(\text{BZPPM})$
- RCO- = $(\text{CH}_3)_3\text{CCO}-(\text{PPPM})$

[0110] Ejemplos de catalizadores a base de iridio adecuadas para uso en el procedimiento de la presente invención incluyen, pero no limitado a $\text{Ir}(\text{Py})(\text{PCy}_3)(\text{COD})\text{PF}_6$ (catalizador de Crabtree), $\text{Ir}(\text{COD})(\text{BINAP})\text{BARF}$, complejos de iridio con ligandos de fosfino-oxazolina (PHOX) de fórmula general:



R¹ = Me, R² = Ph

R¹ = H, R² = Ph

R¹ = Me, R² = Cy

R¹ = H, R² = Cy

BAr_F = tetrakis [3,5-bis(trifluorometilo)fenilo]borato

[0111] Los catalizadores mencionados anteriormente para la hidrogenación asimétrica se pueden utilizar como catalizadores homogéneos o pueden ser injertados a las formas de soporte insolubles para formar catalizadores heterogéneos.

[0112] La hidrogenación se lleva a cabo por ejemplo con una presión de hidrógeno de hasta aproximadamente 200 bar, preferiblemente con una presión de hidrógeno de aproximadamente 1 a aproximadamente 200 bar y lo más preferido con una presión de hidrógeno de aproximadamente 50 a aproximadamente 100 bar. La reacción se lleva a cabo, por ejemplo, a una temperatura entre aproximadamente 0° y aproximadamente 80°C, especialmente entre aproximadamente 25° a aproximadamente 30°C.

Paso (d):

[0113] En el siguiente paso, el intermedio tapentadol (7) se prepara mediante reducción del compuesto (19) con un agente reductor. Más en general, esta etapa puede implicar la reducción del intermedio de amina (IV) para generar (VI), o la reducción de (IV-a) para generar amina (VIa).

[0114] El agente reductor puede ser, por ejemplo borano y sus complejos con sulfuro de dimetilo, piridina, trietilamina y similares; de litio y borohidruro de sodio en presencia de un ácido de Lewis, tal como trifluoruro de boro-éter dietílico, aluminio, titanio o cloruros de cobalto y similares, o en presencia de trimetilclorosilano o oxiclورو de fósforo; o un hidruro de aluminio tal como AlH₃ y sus complejos con aminas, LiAlH₄, de sodio y bis(2-metoxietoxi) hidruro de aluminio (Red-Al) o hidruro de diisobutilaluminio. Preferiblemente, el agente reductor es borohidruro de sodio en presencia de complejo de trifluoruro de éter dietílico de boro.

Paso (e):

[0115] Por último, la base de tapentadol se prepara mediante la desprotección del grupo OH del anillo aromático del compuesto (7). Más en general, un compuesto de fórmula (A) se prepara mediante la desprotección del grupo OH del anillo aromático del compuesto (VI).

[0116] La desprotección puede llevarse a cabo mediante el uso de reactivos tales como, pero no limitado a BBr₃, HBr en ácido acético, piridina-HBr, sal de amonio cuaternario, 2-(dietilamino)-etanotiol, HCl, ácido trifluoroacético, anisol y AlCl₃, preferiblemente por el ácido bromhídrico concentrado. El compuesto deseado se extrae de la mezcla de reacción mediante un disolvente adecuado. Los disolventes adecuados incluyen hidrocarburos halogenados, un hidrocarburo aromático C₆ a C₁₄, un hidrocarburo alifático C₁ a C₇, un éster C₂ a C₇, y un éter C₂ a C₇ o una mezcla apropiada de estos disolventes en cualquier proporción. Un disolvente preferido es el diclorometano o el dicloroetano.

[0117] Clorhidrato de tapentadol se puede separar de la solución en diclorometano o dicloroetano como una sal de hidrocloreuro por adición de cloruro de hidrógeno o mezclas de hidrógeno generadoras de cloruro. Otras sales farmacéuticamente aceptables adecuadas se pueden preparar de una manera conocida para una persona de experiencia en la técnica. Por lo tanto, en algunas realizaciones, la presente invención incluye además la etapa de convertir el compuesto de fórmula (1), o más generalmente los compuestos de fórmula (A) en sus sales farmacéuticamente aceptables. El término "sales farmacéuticamente aceptables", como se usa aquí, se refiere a derivados de los compuestos descritos en los que el compuesto original se modifica haciendo sales ácidas o básicas del mismo. Ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no se limitan a, sales de ácidos orgánicos de los residuos básicos minerales. Las sales farmacéuticamente aceptables incluyen las sales convencionales de amonio cuaternario del compuesto original formado, por ejemplo, de ácidos inorgánicos u orgánicos no tóxicos. Por ejemplo, las sales no tóxicas incluyen, pero no se limitan a, aquellos derivados de ácidos inorgánicos y orgánicos seleccionados de 1,2-etanodisulfónico, 2-acetoxibenzoico, 2-hidroxietanosulfónico, acético,

ascórbico, bencenosulfónico, benzoico, bicarbónico, carbónico, cítrico, edético, etanodisulfónico, etanosulfónico, fumárico, glucoheptónico, glucónico, glutámico, glicólico, glucoliarsanílico, hexilresorcínico, hidrabámico, bromhídrico, clorhídrico, yodhidrato, hidroximaleico, hidroxinaftoico, isetiónico, láctico, lactobiónico, sulfónico laurilo, maleico, málico, mandélico, metanosulfónico, napsílico, nítrico, oxálico, pamoico, pantoténico, fenilacético, fosfórico, poligalacturónico, propiónico, salicílico, esteárico, subacético, succínico, sulfámico, sulfanílico, sulfúrico, tánico, tartárico, y toluenosulfónico.

[0118] En el caso de tapentadol, una sal preferida es la sal de clorhidrato. Sin embargo, también se contemplan otras sales con ácidos inorgánicos y orgánicos.

EJEMPLOS

[0119] Los compuestos específicos que son representativos de esta invención se prepararon según las siguientes secuencias de ejemplos y reacciones. No se ha hecho ningún intento de optimizar los rendimientos obtenidos en ninguna de las reacciones. Un experto en la técnica sabría cómo aumentar tales rendimientos a través de variaciones rutinarias en los tiempos de reacción, temperaturas, disolventes y/o reactivos. A menos que se indique lo contrario, los materiales usados en los ejemplos se obtuvieron a partir de proveedores comerciales fácilmente disponibles o se sintetizaron por métodos estándar conocidos para un experto en la técnica de síntesis química. El tratamiento de trabajo en cada paso puede ser aplicado por un método típico, en el que el aislamiento y la purificación se lleva a cabo según sea necesario mediante la selección o combinación de métodos convencionales, tales como cristalización, recristalización, destilación, partición, cromatografía de gel de sílice, HPLC preparativa y similares.

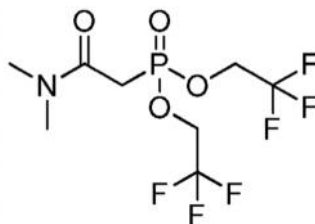
[0120] Los materiales de partida se prepararon según los procedimientos siguientes:

tris (2,2,2-trifluoroetilo) fosfito; bis(2,2,2-trifluoroetilo) fosfato; bis(2,2,2-trifluoroetilo)clorurato de fosforo [J. Fluorine Chem., 11 3, p.65 (2002)] bis-(2,2,2-trifluoroetilo) ácido fosfonoacético [ARKIVOC 2003 (viii) 93-101] ácido etilfosfónico bis-(2,2,2-trifluoroetilo) éster [Organic Synthesis, Vol. 82, p.147 (2005)] metilo 2-(bis(2,2,2-trifluoroetoxi)fosforilo)propanoato de metilo [Chem. Pharm. Toro. 50 (9) 13 00-1302 (2002)] 2-cloro-N,N-dimetilacetamida [Huaxue Shiji, 28 (6), 371-372, 2000; Faming Zhuanli Shenqing Gongkai Shuomingshu, 1721392 18 Ene 2006; JP 59098075 (1984); JP 04011542 (1992)] 2-bromo-N,N-dimetilacetamida [J. Org. Chem. 1982,47, 12 84-1291]

EJEMPLO 1

Preparación de bis(2,2,2-trifluoroetilo) 2-(dimetilamino)-2-oxoetilfosfonato (14)

[0121]



(i) Por reacción de Michaelis-Becker

[0122]

a). A una solución de imidazol (2,084 g, 30 mmol) en CH_2Cl_2 (20 ml) se añadió PCl_3 (0,88 ml, 10 mmol) y luego 2,2,2-trifluoroetanol (20 mmol) a 0°C . Después de agitarse durante 30 min, agua (0,18 ml, 10 mmol). La sal se separó por filtración, y el filtrado se trató con 2-bromo-N,N-dimetilacetamida (8 mmol) y trietilamina (1,69 ml, 12 mmol) a 0°C durante 10 min. La mezcla se agitó durante 5 h a temperatura ambiente. La reacción se inactivó con agua (20 ml). Cromatografía de extracción y la columna (gel de sílice 35 g/hexano-AcOEt (8: 1 a 5: 1)) proporcionado bis(2,2,2-trifluoroetilo) 2-(dimetilamino)-2-oxoetilfosfonato (48% a partir de 2-bromo-N,N-dimetilacetamida) como un aceite incoloro.

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ : 3,25 (d, $J = 21,6$ Hz, 2H), 3,47 (s, 6H), 4,43 (dq, $J = 8,3, 8,2$ Hz, 4H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 37,1 (s, NMe_2), 40,0 (d, $J = 145$ Hz, P (O) $\text{CH}_2\text{C}(\text{O})$), 62,3 (2, dq, $J = 39,1, 5,6$ Hz, CF_3CH_2), 122,4 (2, dq, $J = 277,4, 8,4$ Hz, CF_3), 169,4 (d, $J = 4,4$ Hz, C = O); ^{31}P RMN (CDCl_3) δ : 24,67.

b). Bis(2,2,2 trifluoroetilo) fosfito (5,0 mmol, 0,79 ml) se añadió a una solución de hidruro de sodio (0,420 g, 0,018 mol) y HMPA (8,6 mmol, 1,5 ml) a 10°C en THF (20 ml). Inmediatamente después de la adición, 2-bromo-N, se añadió gota a gota acetamida N-dimetila-(3,9 mmol). La temperatura de reacción se mantuvo a 10°C durante 4,5 horas. Después, la reacción se inactivó con cloruro de amonio acuoso saturado (2 ml) y estándar acuoso se llevó a cabo. La purificación final por cromatografía en columna flash (gel de sílice, 80% de hexano, 20% de acetato de etilo) proporcionó el compuesto deseado (34%) como un aceite incoloro.

c). A una solución de *terc*-butóxido potásico (705 mg, 6,33 mmol) en THF anhidro (25 ml) a 0°C, se añadió bis(2,2,2 trifluoroetilo) fosfito (1,00 ml, 6,33 mmol). 2-bromo-N,N-dimetilacetamida (12,66 mmol) y después se añadió mediante una jeringa. Al término de la etapa de adición, la reacción se dejó proceder durante una hora con monitoreo por TLC. Después, la reacción se inactivó con una solución saturada de cloruro de amonio acuoso (20 ml). La fase acuosa se extrajo con éter dietílico (3 x 20 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (3 x 20 ml) y con una solución saturada de cloruro sódico (1 x 20 ml). El disolvente se retiró por evaporación rotatoria y el material bruto se concentró adicionalmente a vacío de bomba de aceite. El producto final se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, 2: 1 de hexanos/acetato de etilo), produciendo el compuesto deseado (41%).

(ii) A partir de bis-(2,2,2-trifluoroetilo)ácido fosfonoacético.

a). Via cloruro de acilo

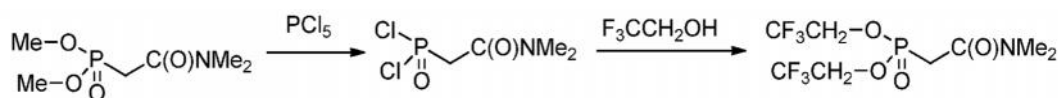
[0123] Una solución de bis-(2,2,2-trifluoroetilo)ácido fosfonoacético (0,1 mol) y cloruro de tionilo (100 ml) se agitó durante 3-5 h a temperatura ambiente. Se añadieron 200 mL de dicloroetano y el exceso de cloruro de tionilo se separó por destilación junto con algo de disolvente, este proceso se llevó a cabo 2-3 veces para eliminar completamente el cloruro de tionilo. Se añadió la solución de dicloroetano concentrado de cloruro de acilo bruto a una mezcla de 100 mL de H₂O, 40% ac. HNMe₂, y Na₂CO₃ a -5 a 5°C y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2-3 h. La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con dicloroetano (3 x 30 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (3 x 20 ml) y con una solución saturada de cloruro sódico (1 x 20 ml). Después de la eliminación del disolvente por evaporación rotatoria, el material bruto se concentró adicionalmente a vacío de bomba de aceite. La destilación del residuo dio bis(2,2,2 trifluoroetilo) 2-(dimetilamino)-2-oxoetilfosfonato con un rendimiento del 78%.

b). Via éster activo

[0124] Bis-(2,2,2-trifluoroetilo)ácido fosfonoacético (0,07 mol) se disolvió en 100 mL de acetato de etilo. A esta solución 5,6 g de piridina se añadieron (0,07 mol), seguido de 20,4 g (0,093 mol) de anhídrido Boc. La mezcla se removió durante 15 min y se añadió dimetilamina anhidra (0,07 mol). La mezcla se agitó durante la noche. La mezcla se agitó durante 1 hora a 5°C, y se agitó. Siguiendo destilación bis(2,2,2-trifluoroetilo) se obtuvo 2-(dimetilamino)-2-oxoetilfosfonato en un rendimiento del 80%.

Intercambio de éster de fosfonato

[0125] Bis(2,2,2-trifluoroetilo) 2-(dimetilamino)-2-oxoetilfosfonato se preparó por el intercambio éster de fosfonato como se describe para reacciones análogas [Still, W.C.; Gennari, C. Tetrahedron Lett. 1983, 24, 4405-4408; Bodnarchuk, N.D.; Malovik, V.V.; Derkach, G.I. Zh. Obshch. Khim. 1970, 40, 12 10]:

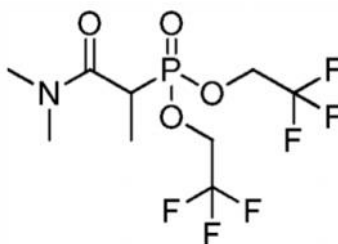


[0126] Bis(fenilo)-2-(dimetilamino)-2-oxoetilfosfonato y bis(o-tolil)-2-(dimetilamino)-2-oxoetilfosfonato se prepararon de acuerdo con los procedimientos anteriores.

EJEMPLO 2

Preparación de éster [1-(dimetilcarbamoyl)etilo]ácido fosfónico bis-(2,2,2-trifluoroetilo) (15)

[0127]



- 5
- 10 a). Bis(2,2,2-trifluoroetilo) 2-(dimetilamino)-2-oxoetilfosfonato (14) (14,2 mmol 4,7 g,) se añadió lentamente a una solución de *tert*-BuOK (1,9 g, 17,0 mmol) en THF (20 ml) a 0°C en atmósfera de nitrógeno. La mezcla se agitó en estas condiciones durante 30 minutos yoduro de metilo (4,42 ml, 70,9 mmol) se añadió lentamente manteniendo la temperatura a 0°C. Después de agitarse a temperatura ambiente durante 14 h bajo atmósfera de nitrógeno, la mezcla de reacción se trató con solución acuosa saturada de NH₄Cl y después se extrajo con AcOEt (50 mL x 3). Los extractos se concentraron t para dar un residuo oleoso, que se purificó por destilación a vacío o cromatografía en columna sobre gel de sílice [*n*-hexano/AcOEt (2: 1)] para proporcionar 3,2 g del compuesto deseado (65%) como un incoloro petróleo.
- 15 ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 1,52 (dd, *J* = 19,8 Hz, *J* = 7,3 Hz, 3H), 3,48 (s, 6H), 3,87 (1H, dq, *J* = 22,9 Hz, *J* = 7,3 Hz), 4,40 (dq, *J* = 8,3, 8,2 Hz, 4H); ¹³C NMR (10 0 MHz, CDCl₃) δ: 12,4 (d, *J* = 7,7 Hz, CH₃CH)34,4 (s, NMe₂), 62,0 (dq, *J* = 38,3, 6,1 Hz, CF₃CH₂), 64,4 (qd, *J* = 37,6, 5,0 Hz, CH), 122,4 (dq, *J* = 277,4, 8,4 Hz, CF₃), 169,6 (C = O) ³¹P RMN (CDCl₃) δ: 24,67.
- 20 EI-MS calculado para C₉H₁₄F₆NO₄P MW 345,18, encontrado *m/z* 345,06;
Anal. calculado C₉H₁₄F₆NO₄P: C, 31,32; H, 4,09; F, 33,02; N, 4,06; P, 8,97 Encontrado: C, 31,26; H, 3,85; F, 33,0; N, 3,86; P, 8,67.
- 25 El producto de la destilación al vacío puede contener 2-3% de impureza de dimetilo, formado por más de alquilación de bis(2,2,2-trifluoroetilo) 2-(dimetilamino)-2-oxoetilfosfonato. Esta impureza no participa en la reacción adicional y [1-(dimetilcarbamoil)etilo] ácido fosfónico bis-(2,2,2-trifluoroetilo) éster se puede utilizar sin purificación adicional.
- 30 b). Un matraz de tres bocas de fondo redondo secado a llama 1-L equipado con una barra de agitación magnética revestida de Teflón, termómetro, septo de caucho y entrada de argón se cargó con 51,0 mL (128 mmol, 2,41 ec.) de una solución de 2,5 M de *n*-butililitio en hexanos y 40 mL de THF bajo atmósfera de argón, y se enfrió a una temperatura interna de -20 6 3°C usando un baño de hielo-isopropanol-agua seca durante 20 min. En un de una boca matraz de fondo redondo secado a la llama de 100 mL separado equipado con un septo de caucho y entrada de argón, 29,2 mL (139 mmol, 2,64 ec.) de 1,1,1,3,3,3-hexametilidisilazano (HMDS) y 40 mL de THF se cargaron bajo atmósfera de argón. La mezcla se agitó y se transfirió gota a gota a través de una cánula a la solución anterior *n*-butililitio durante 20 min manteniendo la temperatura interna por debajo de -15°C. Después, el matraz de 100 mL se aclaró con THF (210 ml) y los lavados de THF canulados al matraz más grande durante 5 min. La solución clara resultante se agitó a -20 ± 3°C durante 20 minutos, y se enfrió a una temperatura interna de -75°C con un baño de acetona-hielo seco. A continuación, un matraz de fondo redondo de 100 mL de una boca separada equipada con un septo de caucho y una entrada de argón se cargó con 14,5 g (52,9 mmol, 1,00 ec.) de éster de ácido etilfosfónico bis-(2,2,2 trifluoroetilo), 7,84 g (72,9 mmol, 1,38 ec.) de cloruro de dimetilcarbamóilo y 50 mL de THF, gota a gota y se transfieren a través de una cánula a la solución de HMDS de litio por encima de más de 30 minutos, manteniendo la temperatura interna por debajo de -68°C. El matraz pequeño se enjuagó con THF (2 X 10 ml) y los lavados de THF transferidos mediante una cánula al matraz más grande durante 5 min. La solución de color amarillo pálido resultante se volvió a enfriar a -75°C y se agitó durante 2,5 h, después se acidificó lentamente durante 5 min. con 13 0 mL de una 1,0 M solución de HCl, y se calentó gradualmente a una temperatura interna de 0°C durante 30 min. La solución se diluyó con 100 mL de agua destilada, y se transfirió a un embudo de separación 1-L. El matraz se enjuagó con éter dietílico (3 X 50 ml), los lavados combinados se transfirieron al embudo, se agitaron, se separaron las capas, y la capa acuosa se extrajo con diclorometano (4 X 100 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron (MgSO₄), se filtraron, y se concentraron por evaporación rotatoria (35°C, 20 mmHg) para proporcionar 19 g de un aceite amarillo, que podría utilizarse para otras reacciones o se puede purificar por destilación o cromatografía en columna, como sigue: el aceite de color amarillo se cargó en una columna de diámetro de 80 mm, compactada en húmedo (4: 1 hexanos: acetato de etilo) con 450 gramos (25 cm) de gel de sílice, y se eluyó secuencialmente con un gradiente de hexanos y acetato de etilo (2 L de 2: 1, 2 L de 1: 1, 1 L de 1: 2). El producto deseado se recogió en fracciones de 75 mL de volumen, se concentra por evaporación rotativa (35°C, 20 mmHg), y se secó a vacío (25°C, 0,01 mm de Hg) hasta obtener una masa constante. El procedimiento descrito anteriormente proporcionó [1-(dimetilcarbamoil)etilo] éster de ácido fosfónico bis-(2,2,2-trifluoroetilo) como un aceite ligeramente amarillo claro con un rendimiento del 82-88%.
- 35
- 40
- 45
- 50
- 55
- 60

EJEMPLO 3

Preparación de 3-(3-metoxifenilo)-2-metilpent-2-enoato de metilo (16, R' = OCH₃)

- 65 a). Reacción HWE con Sn(OSO₂CF₃)₂

[0128] Una solución de metilo-2-[bis(2,2,2-trifluorometilo)fosfonopropionato (1,24 mmol) en dicloroetano anhidro (5 ml) se añadió a una suspensión de $\text{Sn}(\text{OSO}_2\text{CF}_3)_2$ (0,6 g, 1,48 mmol) en dicloroetano anhidro (10 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 5 min bajo argón. Después de la adición de N-etilpiperidina (0,15 g, 1,36 mmol), la mezcla se agitó a 0°C durante 1 h bajo atmósfera de argón, y después se calentó a reflujo. 3-cetona de etilo de fenilo de metoxi (11) (0,14 g, 0,88 mmol) se añadió lentamente a la solución a reflujo. Después de reflujo en TLC o control GC para la finalización de la reacción (18-20 h) en atmósfera de argón, la mezcla de reacción se vertió en agua (10 ml) y después se extrajo con cloruro de metileno o cloroformo (20 mL x 3). Se añadió hexano (50 ml) a los extractos orgánicos, y la mezcla se sometió a filtración a través de un gel de sílice de columna corta [*n*-hexano/ CHCl_3 (2: 1)]. El filtrado se evaporó en vacío para proporcionar un producto bruto, que podría utilizarse para el siguiente paso o se purifica por cromatografía en columna sobre gel de sílice [*n*-hexano/MTBE (10: 0,5)] para proporcionar el compuesto deseado como un aceite incoloro con rendimiento del 75%.

b). Reacción HWE con NaH

[0129] A una suspensión de NaH (60% en aceite, 66 mg, 1,65 mmol) en THF anhidro (15 ml) se añadió una solución de metilo-2-[bis(2,2,2-trifluorometilo) fosfonopropionato (1,24 mmol) en THF anhidro (10 ml) a 0°C. La mezcla se agitó a 0°C durante 1 h bajo atmósfera de argón, y después se calentó a reflujo. Se añadió 3-metoxi fenilo cetona de etilo (11) (0,16 g, 1,0 mmol) a la solución a reflujo.

[0130] Después de reflujo en TLC o control GC para la finalización de la reacción (18-20 h) en atmósfera inerte, se añadió HCl al 5% (15 ml) y después se extrajo con MTBE (20 mL x 3). Los extractos se concentraron para dar un producto en bruto (*E*: *Z* = 10: 90), que puede utilizarse directamente para la siguiente etapa o se purifica por cromatografía en columna sobre gel de sílice [*n*-hexano/MTBE (10: 0,5)] para proporcionar el isómero *E* y el isómero *Z* como un aceite de color amarillo pálido y un aceite incoloro, respectivamente. Metilo (*Z*)-2-metilo-3-(*p*-metoxifenilo)-2-pentenoato de etilo: $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1,04 (3H, t, $J = 7,5$ Hz), 2,02 (3H, s), 2,38 (2H, q, $J = 7,5$ Hz), 3,51 (3H, s), 3,82 (3H, s), 6,40 (d, 1H), 6,87-6,92 (2H, m), 7,22 (1H, t) EI-MS calculados para $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{O}_3$ MW 234,12 56, encontrado m/z 234,1249 (M1); *Anal.* calculado para $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{O}_3$: C, 71,77; H, 7,74. Encontrado: C, 71,74; H, 7,62. Metilo (*E*)-2-metilo-3-(*p*-metoxifenilo)-2-pentenoato de etilo: $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 0,96 (3H, t, $J = 7,5$ Hz), 1,73 (3H, s), 2,59 (2H, q, $J = 7,5$ Hz), 3,78 (3H, s), 3,82 (3H, s), 6,42 (d, 1H), 6,87-6,92 (2H, m), 7,22 (1H, t) EI-MS calculado para $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{O}_3$ MW 234,12 56, encontrado m/z 234,1245 (M1). *Anal.* Calculado para $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{O}_3$: C, 71,77; H, 7,74. Encontrado: C, 71,68; H, 7,72.

EJEMPLO 4

Preparación de 3-(3-metoxifenilo)-N,N,2-trimetilpent-2-en amida (17)

a). Reacción con $\text{Sn}(\text{OSO}_2\text{CF}_3)_2$

[0131] El isómero *Z* se preparó de acuerdo con el EJEMPLO 3 (a) a partir de bis(2,2,2-trifluoroetilo)-1-(dimetilamino)-1-oxopropan-2-ilo-fosfónico (15) y 3-cetona de etilo de metoxifenilo (11) con un rendimiento del 75% y >98,5% de pureza. (*Z*)-3-(3-metoxifenilo)-N,N,2-trimetilpent-2-enamida:

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1,06 (3H, t, $J = 7,5$ Hz), 2,20 (2H, q, $J = 7,5$ Hz), 2,43 (3H, s); 3,18 (3H, s), 3,83 (3H, s), 6,40 (d, 1H), 6,84-6,90 (2H, m), 7,20 (1H, t) EI-MS calculado para $\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{NO}_2$ MW 247,33, encontrado m/z 247,32 (M1). *Anal.* Calculado para $\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{NO}_2$: C, 72,84; H, 8,56; N, 5,66 Encontrado: C, 72,80; H, 8,58; N, 5,46.

[0132] Los mismos resultados se obtuvieron con propanoatos (diarilfosfono) $(\text{ARO})_2\text{P}(\text{O})\text{CH}(\text{CH}_3)\text{C}(\text{O})\text{NMe}_2$:

Ar = Ph, isómero *Z* (72% de rendimiento y 98,6% de pureza)
= *o*-MeC₆H₄, isómero *Z* (rendimiento 76% y 99,0% de pureza).

b). Reacción con NaH

[0133] 3-(3-metoxifenilo)-N,N,2-trimetilpent-2-en amida se preparó de acuerdo con el EJEMPLO 3 (a) como una mezcla de isómeros *E* y *Z* (7: 93).

[0134] Con bis(etilo)-1-(dimetilamino)-1-oxopropan-2-ilo-fosfónico en lugar de bis(2,2,2-trifluoroetilo)-1-(dimetilamino)-1-oxopropan-2-ilo-fosfónico, 3-(3-metoxifenilo)-N,N,2-trimetilpent-2-en amida se preparó de acuerdo con el EJEMPLO 3 (a) (NaH, THF, 55°C) como una mezcla de isómeros *E* y *Z* (28: 72). do). A partir de 3-(3-metoxifenilo)-2-metilpent-2-enoato de etilo.

[0135] A una solución de metilo de ácido 3-(3-metoxifenilo)-2-metilpent-2-enoato de etilo (1,25 mmol) en etanol (20 ml) se añadió 10% de hidróxido de sodio acuoso (30 g). Después de agitarse a temperatura ambiente durante 5 h, se evaporó la mezcla de reacción. El residuo resultante se lavó con hexano (10 ml). Para la capa de agua se

añadieron éter dietílico (50 ml) y ácido clorhídrico 6 N (200 ml). La mezcla se extrajo con éter dietílico (3 x 30 ml). Las capas etéreas se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro y se evaporaron para dar el ácido bruto correspondiente (rendimiento 88%). A una solución agitada del ácido en bruto en benceno o dicloroetano (10 ml) anhidro se añadió cloruro de tionilo destilado (0,8 ml, 11,0 mmol) a 0°C bajo una atmósfera inerte. Después de 5 h de reflujo y la eliminación de los compuestos volátiles en vacío, el residuo se diluyó con tetrahidrofurano destilado (10 ml) y a esta solución acuosa de dimetilamina al 50% (1,63 g, 11,0 mmol) se añadió a 0°C. Después de agitarse a 0°C durante 2 h, la reacción se interrumpió con ácido clorhídrico 3 N (10 ml) y se extrajo con éter dietílico (3 x 20 ml). Las capas etéreas se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro y se evaporaron. El rendimiento era de 64%. El compuesto podría usarse directamente en la siguiente etapa o se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo, 5: 1).

EJEMPLO 5

Preparación de (2R,3R)-3-(3-metoxifenilo)-2-metilpentanoato (18)**[0136]**

a). Por reducción de metilo Z 3-(3-metoxifenilo)-2-metilpent-2-enoato (16)

Éster insaturado (16) (1 mmol) se hidrogenó (15 atm H₂, 20°C, 7 h) en propan-2-ol (15 ml) en presencia de níquel Raney (0,3 g). La filtración y la evaporación del disolvente de metilo bruto izquierdo *eritro*- metilo 3-(3-metoxifenilo)-2-metilpentanoato ((2R,3R)-3-(3-metoxifenilo)-2-metilpentanoato) (18). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 0,82 (3H, t, J = 8,0 Hz), 1,20 (3H, dd, J = 8,0 Hz), 1,52 (2H, m), 2,80 (2H, m); 3,40 (1H, m), 3,68 (3H, s), 3,83 (3H, s), 6,81-6,86 (2H, m), 7,08 (1H, s), 7,26 (1H, m).

EI-MS calculado para C₁₄H₂₀O₃ MW 236,14, encontrado m/z 236,14 (M1).

Anal. Calculado por C₁₄H₂₀O₃ : C, 71,16; H, 8,53 Encontrado: C, 71,00; H, 8,48.

b). El mismo resultado se obtuvo por hidrogenación, usando paladio al 10% sobre carbono activado (20 bar, temperatura ambiente).

c). La hidrogenación de Z-metilo 3-(3-metoxifenilo)-2-metilpent-2-enoato de etilo (16), utilizando catalizador basado en Ru.

El catalizador se preparó a partir de Ru(COD) (metalilo)₂, C3-TunaPhos y HBF₄·Me₂O, de acuerdo con [J. AM. CHEM. SOC. 2003, 125, 9570-9571], se utilizó *in situ* por disolución en MeOH o EtOH secas desgasificadas (3 ml), y la solución se utilizó directamente para la hidrogenación. Para la solución de catalizador se añadió un sustrato (Ru: P*: HBF₄: sustrato = 1: 1: 2: 20). La mezcla resultante se transfirió a un autoclave y se cargó con 50 atm de H₂ de presión. El autoclave se agitó a temperatura ambiente durante 18-20 h. La solución de reacción se evaporó y el residuo se pasó a través de un tapón de gel de sílice corta para eliminar el catalizador. A continuación, el producto de hidrogenación resultante se analizó directamente por GC quiral (quiral selecto 1000 o gamma dex 225) para determinar el exceso enantiomérico. Se obtuvo el compuesto deseado con 99% de conversión y 95% de ee. THF, cloruro de metileno o tolueno también se utilizaron como disolventes.

d). La hidrogenación de Z-3-(3-metoxifenilo)-2-metilpent-2-enoato de etilo (16), utilizando catalizador a base de Rh. Catalizador de rodio se preparó *in situ* mediante la mezcla de RhCl(NBD), AgBF₄, y el ligando quiral (21a) en una proporción de 1: 1: 1,3 y 5 % en moles de trietilamina en un 90: mezcla 10 de THF y metanol, según [Tetrahedron Letters, Vol.29, No.46, pp 5969-5972, 1988].

La hidrogenación de Z-3-(3-metoxifenilo)-2-metilpent-2-enoato de etilo (16) (1,0 mmol) se llevó a cabo en presencia de 0,5% en moles de un catalizador de rodio a temperatura ambiente y 50 atm de presión de hidrógeno inicial. La hidrogenación se terminó en 30 h. La solución de reacción se evaporó y el residuo se pasó a través de un tapón de gel de sílice corta para eliminar el catalizador para dar un rendimiento cuantitativo del producto. El exceso enantiomérico se determinó que era 98,5% mediante análisis por HPLC con una columna de fase estacionaria quiral. El uso de metanol como disolvente en lugar del disolvente mixto incrementó la velocidad de hidrogenación, aunque la estereoselectividad era un poco más baja (94,0% ee).

e). La hidrogenación de mezcla E y metilo Z 3-(3-metoxifenilo)-2-metilpent-2-enoato de etilo (16), utilizando el catalizador a base de Rh.

La hidrogenación de una mezcla de isómeros (E: Z = 7:93) del Ejemplo 4(b), usando el mismo catalizador de rodio dio la mezcla de isómeros (S) y (R) en la relación de 6:94.

f). La hidrogenación de metilo Z 3-(3-metoxifenilo)-2-metilpent-2-enoato de etilo (16), utilizando catalizador de iridio. El catalizador de iridio (22d) se preparó de acuerdo con [Adv. Synth. Catal. 2008, 350, 174 - 178].

[0137] Un autoclave de 50 mL equipado con una barra de agitación magnética se llenó con un sustrato (0,1 mmol) y un catalizador de iridio (1% en moles) disuelto en diclorometano (0,5 ml). El autoclave se presurizó a 50 bar con H₂ y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 2-5 h. La presión se libera lentamente y se evaporó el disolvente. El residuo se pasó a través de un tapón de gel de sílice corta para eliminar el catalizador. El filtrado se analizó directamente por GC para determinar la conversión y ee. La conversión era del 99% con un 87% de ee.

EJEMPLO 6

Preparación de (2R,3R)-3-(3-metoxifenilo)-N,N,2-trimetilpentanamida (19) mediante la hidrogenación de (Z)-3-(3-metoxifenilo)-N,N,2-trimetilpent-2-enamida (17)

5 **[0138]** La hidrogenación se realizó de acuerdo con el Ejemplo 5

(a).

10 (2R,3R)-3-(3-metoxifenilo)-N,N,2-trimetilpentanamida (19) se obtuvo con 97% de ee,
¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 0,76 (3H, t, J = 8,0 Hz), 1,18 (3H, dd, J = 8,0 Hz), 1,50 (2H, m), 2,68 (2H, m); 3,40 (1H, m), 3,47 (6H, s), 3,80 (3H, s), 6,80-6,86 (2H, m), 7,08 (1H, s), 7,24 (1H, m).
 EI-MS calculado para C₁₅H₂₃NO₂ MW 249,17, encontrado m/z 249,17 (M1).
 Anal. Calculado para C₁₅H₂₃NO₂: C, 72,25; H, 9,30; N, 5,62 Encontrado: C, 72,0; H, 9,48; N, 5,28.

15 b). La hidrogenación, usando un catalizador basado rutenio
 La hidrogenación se realizó de acuerdo con el Ejemplo 5 (c), proporcionando el compuesto deseado con 89% ee.

c). La hidrogenación, usando un catalizador basado en rodio.

20 **[0139]** La hidrogenación se realizó de acuerdo con el Ejemplo 5 (d), proporcionando el compuesto deseado con 92% ee.

EJEMPLO 7

25 Preparación de (2R,3R)-3-(3-metoxifenilo)-N,N,2-trimetilpentanamida (19) a partir de (2R,3R)-3-(3-metoxifenilo)-2-metilpentanoato (18)

30 **[0140]** La transformación de (2R,3R)-3-(3-metoxifenilo)-2-metilpentanoato de (2R,3R)-3-(3-metoxifenilo)-N,N,2-trimetilpentanamida se realizó de acuerdo con el Ejemplo 4 (c).

EJEMPLO 8

Preparación de (2R,3R)-3-(3-metoxifenilo)-N,N,2-trimetilpentan-1-amina (7) en forma de hidrocloruro

35 **[0141]** El eterato de trifluoruro de dietilo de boro (3,5 ml, 30 mmol) se disolvió en 25 mL de tetrahidrofurano seco y se agitó a (-10) - (-5)° C borohidruro de sodio (1,1 g, 30 mmol) se añadió en porciones a esta solución, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1-2 h. Después de enfriarse a 0-5°C, (2R,3R)-3-(3-metoxifenilo)-N,N,2-trimetilpentanamida (1,25 g, 5 mmol) se añadió y la mezcla se agitó a temperatura ambiente y se controló por TLC.
 40 Después de completarse la reacción, la mezcla se concentró a presión reducida para dar sólidos, que se disolvieron en 100 mL de ácido clorhídrico al 5%, y la fase de ácido clorhídrico se lavó posteriormente dos veces con 50 mL de diisopropiléter. La fase de ácido clorhídrico se hizo posteriormente alcalina con solución de hidróxido de sodio concentrado mientras se enfriaba en un baño de hielo, y se extrajo de disolvente dos veces con 50 mL de diclorometano. Después de secar las fases orgánicas combinadas sobre sulfato de sodio, el disolvente se separó por destilación a vacío y el residuo restante (5,2 g) se recogió en 2-butanona. Después, se añadió cloruro de hidrógeno y el clorhidrato de (2 R, 3R)-3-(3-metoxifenilo)-N,N,2-trimetilpentan-1-amina (75%) por cristalización; pf: 162-164°C; [α]_D^{RT} = 25,0 (c = 0,95; metanol).
 45

EJEMPLO 9

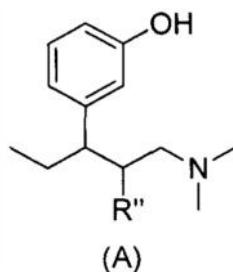
50 Preparación de tapentadol

[0142] Preparación de tapentadol se realizó de acuerdo con el documento EP-A-0693475. 4,3 g (15 mmol) de (2R,3R)-3-(3-metoxifenilo)-N,N, se añadió clorhidrato de 2-trimetilpentan-1-amina para 100 mL de ácido bromhídrico concentrado. Se calentó entonces la mezcla a reflujo durante dos horas. Después de enfriarse a temperatura ambiente la mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo se trató con solución de carbonato de hidrógeno de sodio concentrado hasta pH = 8,0-8,5. Después de extraerse con diclorometano (50 mL x 2) las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio. Diclorometano entonces se separó por destilación bajo presión reducida y el residuo (4 g) se recogió en 2-butanona. Después de la adición de cloruro de hidrógeno, 3,8 g de clorhidrato de tapentadol (98% teórico) por cristalización; pf: 190-194°C; [A]_D^{RT} = + 24,2°(c = 1,10; metanol).
 60

65

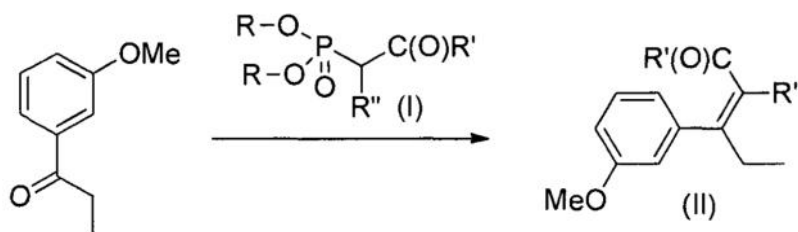
REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (A):



o estereoisómeros, sales farmacéuticamente aceptables, o combinación de las mismas, comprendiendo las etapas (a), (b1), (c1), (d) y (e); o (a), (b2), (c2), (d) y (e):

a) una reacción de Horner-Wadsworth-Emmons (HWE) entre 1-(3-metoxi-fenilo)-propan-1-ona y un compuesto fonate fosfatasa de fórmula (I) para obtener un compuesto de fórmula (II):



en el que cada R es independientemente alquilo o arilo que está opcionalmente sustituido con un grupo aceptor de electrones;

R' es (i) -NR¹R² en la que R¹ y R² son cada uno alquilo; (ii) -OR³ donde R³ es alquilo, arilo o alquilarilo; o (iii) un grupo funcional que puede ser convertido a un grupo amina, en el que dicho grupo funcional se selecciona del grupo que consiste en:

(i) halógeno;

(ii) -OR^a en la que R^a es C₁ a C₆ lineal o ramificado, C₆ a C₁₀ arilo, o C₇ a C₁₂ alquilarilo;

(iii) N₃;

(iv) imidazolilo;

(v) -OR^b en el que -OR^b se deriva de 1-hidroxi-7-azabenzotriazol, 1-hidroxibenzotriazol, N-hidroximaleimida, N-hidroxi-5-norborneno-2,3-dicarboxílico imida de ácido, N-hidroxifalimida, N-hidroxisuccinimida, sal de sodio N-hidroxisulfosuccinimida, 2-, 3-, o 4-nitrofenol, pentafluorofenol, 2,4,5-triclorofenol, o etoxiacetileno;

(vi) -OR^c, en donde R^c es acilo, fosfato de dialquilo o diarilfosfato;

(vii) -OR^d, en el que R^d es isourea derivada de carbodiimidas seleccionadas entre dicitlohexilcarbodiimida (DCC), diisopropilcarbodiimida (DIC) y 1-etilo-3-(3'-dimetilamino) carbodiimida sal HCl (EDC o WSC);

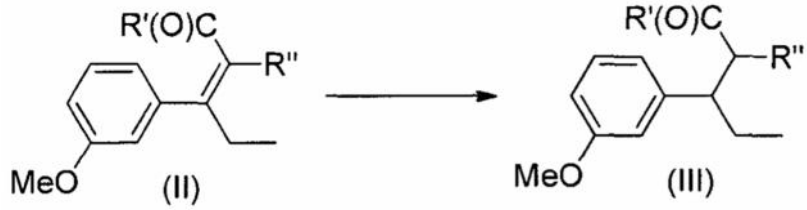
(viii) -SR^e, en el que -SR^e se deriva de 2-mercaptopiridina, o 2-tiazolina-2-tiol; y

(ix) derivados de cloruro cianúrico o fluoruro, seleccionados del grupo que consiste en 4-(4,6-dimetoxi-(1,3,5) triazina-2-ilo) cloruro-4-metilo-morfolinio (DMTMM); sales de isoxazolio seleccionadas de N-etilo-5-fenilisoxazolio-3'-sulfonato y tetrafluoroborato de N-etilbenzisoxazolio; 2-cloro-1-metilpiridinio, y 2-bromo-3-etilo-4-metiltiazolio tetrafluoro- borato (BEMT); y

R'' es H, alquilo, arilo, heteroalquilo, heteroarilo, alquilarilo o cicloalquilo, en donde cada uno de los grupos alquilo, arilo, heteroalquilo, heteroarilo, alquilarilo y cicloalquilo pueden estar opcionalmente sustituidos por uno o más grupos seleccionados del grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, alcoxi carbonilo, amido, alquilamido, dialquilamido, nitro, amino, alquilamino, dialquilamino, carboxilo, tio y tioalquilo;

b1) y c1): compuesto hidrogeneizante (II) para obtener el compuesto de fórmula (III):

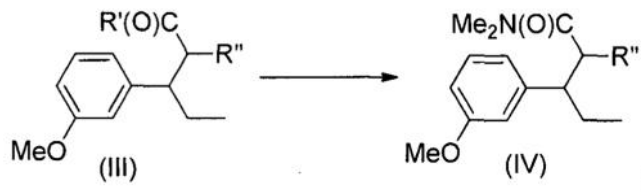
5



10

y
opcionalmente, cuando R' es distinto de NMe₂, convertir el compuesto de fórmula (III) en un compuesto de fórmula (IV):

15

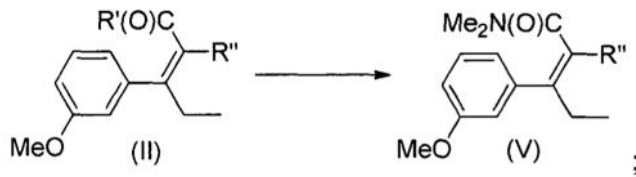


20

25

o
b2) y c2) opcionalmente, cuando R' es distinto de NMe₂, convertir el compuesto de fórmula (II) en un compuesto de fórmula (V);

30

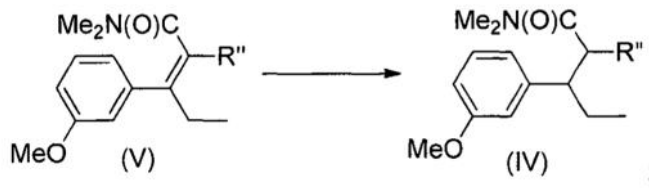


35

40

y
hidrogenar el compuesto (V) para obtener el compuesto de fórmula (IV):

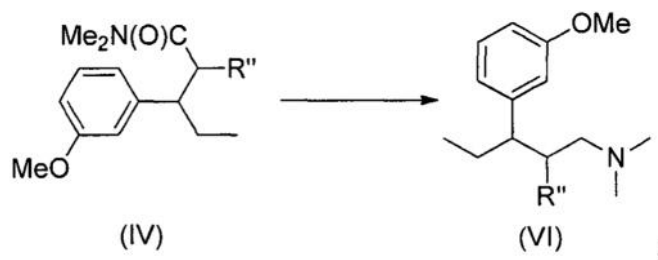
45



50

d) reducir el compuesto resultante de fórmula (IV) obtenido en las etapas (c1) o (c2) en un compuesto de fórmula (VI):

55



60

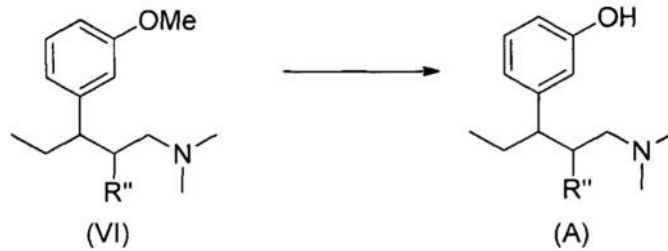
65

y
e) convertir el compuesto de fórmula (VI) en un compuesto de fórmula (A):

5

10

15



2. El proceso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que R'' es metilo y el compuesto de fórmula (A) es 3-[3-(dimetilamino)-1-etilo-2-metilpropilo]fenol, o estereoisómeros, sales farmacéuticamente aceptables, o combinación de los mismos; en el que el procedimiento comprende las etapas de (a), (b1), (c1), (d) y (e), o (a), (b2), (c2), (d) y (e):

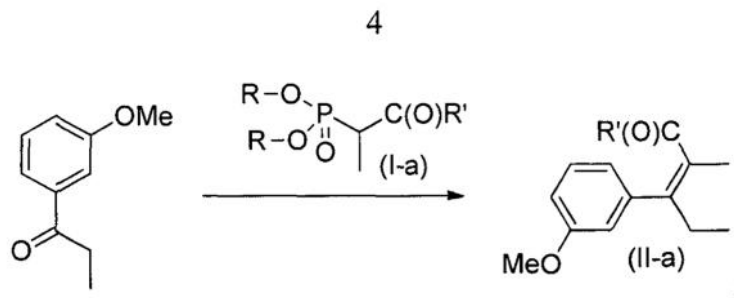
20

a) una reacción de Horner-Wadsworth-Emmons (HWE) entre 1-(3-metoxi-fenilo)-propan-1-ona y un compuesto de fosfonato de fórmula (I-a) para obtener un compuesto de fórmula (II-a):

25

30

35



40

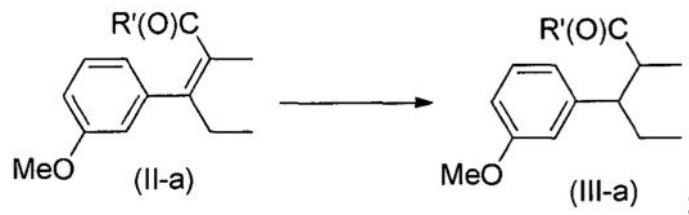
b1) y c1) compuesto hidrogenación de (II-a) para obtener un compuesto de fórmula (III-a):

45

50

55

60



y
opcionalmente, cuando R' es distinto de NMe₂, convertir el compuesto de fórmula (III-a) en un compuesto de fórmula (IV-a):

65

5



10

o

b2) y c2) opcionalmente, cuando R' es distinto de NMe₂, convertir el compuesto de fórmula (II-a) a un compuesto de fórmula (V-a);

15

20



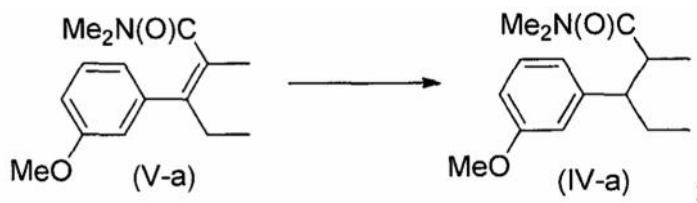
25

y

compuesto hidrogenación de (V-a) para obtener el compuesto de fórmula (IV-a):

30

35

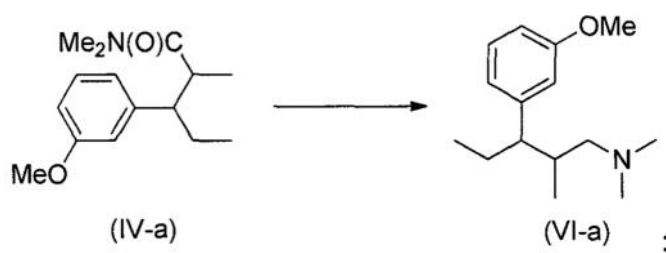


40

d) reducir el compuesto de fórmula (IV-a) obtenido en la etapa (c1) o (c2) a 3-(3-metoxifenilo)-N,N,2-trimetilpentan-1-amina de fórmula (VI-a):

45

50



55

y

e) la conversión de 3-(3-metoxifenilo)-N,N,2-trimetilpentan-1-amina para 3-[3-(dimetilamino)-1-etilo-2-metilo-propil]fenol o estereoisómeros, sales farmacéuticamente aceptables o combinación de los mismos,

60

65



3. El proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2, comprendiendo las etapas (a), (b1), (c1), (d) y (e), en el que el producto es tapentadol.

4. El proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2, que comprende las etapas (a), (b2), (c2), (d) y (e), en el que el producto es tapentadol.

5. El proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que en la etapa (a) la reacción de HWE se lleva a cabo en presencia de un aditivo; en el que el aditivo es una base inorgánica o orgánica, en el que la base inorgánica se selecciona entre hidruros y alcoholatos de metales alcalinos y alcalinotérreos; o en el que la base orgánica es una amina terciaria, en el que la base orgánica se utiliza opcionalmente en combinación con halogenuros de metal alcalino o de metal alcalinotérreo.

6. El proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde en la etapa (a) el compuesto de fórmula (II) o (II-a) se forma como un isómero Z; o donde en la etapa (a) el compuesto de fórmula (II) o (II-a) se forma como una mezcla de isómeros E y Z.

7. El proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que en la etapa (b1) o (c2) se realiza la hidrogenación en presencia de un catalizador bajo atmósfera de hidrógeno en un disolvente orgánico, en el que el catalizador se selecciona de entre el grupo que consiste en cobre, zinc, níquel, rutenio, paladio, platino, rodio, y sus óxidos, en el que el catalizador se utiliza opcionalmente en combinación con un soporte seleccionado de entre el grupo que consiste en sílice, alúmina, sílice-alúmina, titania, tierra de diatomeas, caolín, activan carbono, carbono, grafito, zeolita, montmorillonita, arcillas y silicatos de metales alcalinotérreos; o en el que el catalizador se selecciona del grupo que consiste en complejos de metales de transición del grupo que consiste en rodio, rutenio, iridio, platino, titanio, circonio y paladio seleccionados, en el que el catalizador es opcionalmente asociado con un ligando quiral.

8. El proceso de acuerdo con la reivindicación 7, en el que el producto de fórmula (III) o (III-a) obtenido en la etapa (b1), o el producto de fórmula (IV) o (IV-a) obtenidos en las etapas (c1) o (c2) es en forma de una mezcla racémica; o en el que el compuesto de fórmula (III) o (III-a) obtenido en la etapa (b1), o el compuesto de fórmula (IV) o (IV-a) obtenido en las etapas (c1) o (c2) es en una forma ópticamente activa que está representada por cualquiera de las estructuras:



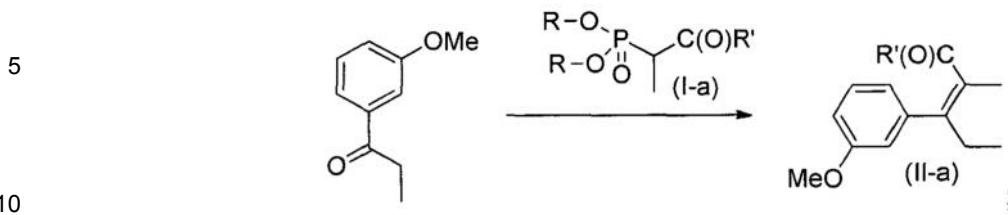
o en el que la hidrogenación se lleva a cabo con una presión de hidrógeno de hasta 200 bar, preferiblemente con una presión de hidrógeno de 1 a 200 bar y más preferiblemente con una presión de hidrógeno de 5 a 40 bar.

9. El proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que R' es distinto de NMe₂, y la etapa (c1) o (b2) se realizan; o donde R' es NMe₂, y la etapa (c1) o (b2) no se llevan a cabo; o donde en la etapa (d) la reducción del compuesto de fórmula (IV) o (IV-a) se lleva a cabo con un agente reductor seleccionado del grupo que consiste de borano y su complejo con sulfuro de dimetilo, piridina o trietilamina; borohidruro de litio o borohidruro de sodio en presencia de un ácido de Lewis, en el que el ácido de Lewis se selecciona de complejo trifluoruro de éter dietílico de boro, y cloruros de aluminio, titanio o cobalto, o en presencia de trimetilclorosilano u oxicluro de fósforo; un hidruro de aluminio tal como AlH₃ y su complejo con aminas, LiAlH₄, sodio bis(2-metoxietoxi)hidruro de aluminio (Rojo-Al) e hidruro de diisobutilaluminio.

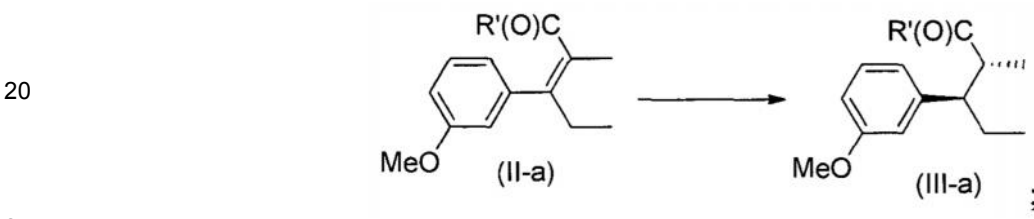
10. Un procedimiento para la preparación de tapentadol según la reivindicación 1, que comprende las etapas de (a), (b1), (c1), (d) y (e), o (a), (b2), (c2), (d) y (e):

a) una reacción de Horner-Wadsworth-Emmons(HWE) entre 1-(3-metoxi-fenilo)-propan-1-ona y un compuesto de

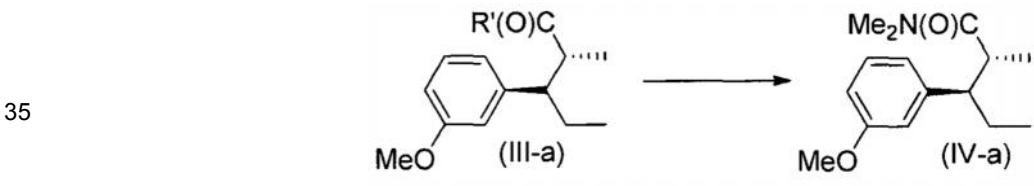
fosfonato de fórmula (I-a) para obtener un compuesto de fórmula (II-a):



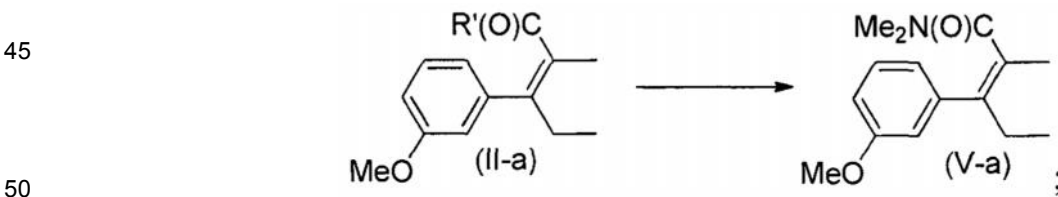
b1) y c1) hidrogenando el compuesto de fórmula (II-a) en presencia de un catalizador quiral para obtener un compuesto de fórmula (III-a):



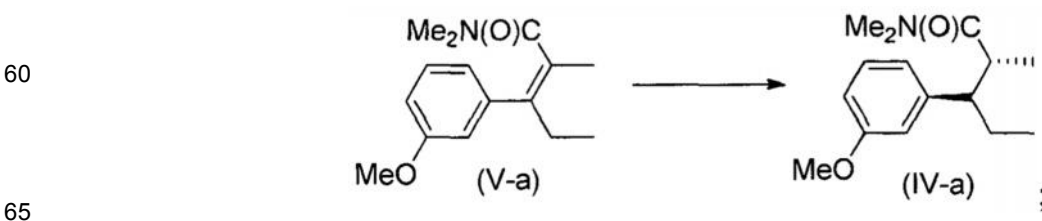
y
opcionalmente, cuando R' es distinto de NMe₂, convertir el compuesto de fórmula (III-a) en el compuesto de fórmula (IV-a):



o
b2) y c2) opcionalmente, cuando R' es distinto de NMe₂, convertir el compuesto de fórmula (II-a) a un compuesto de fórmula (V-a); y



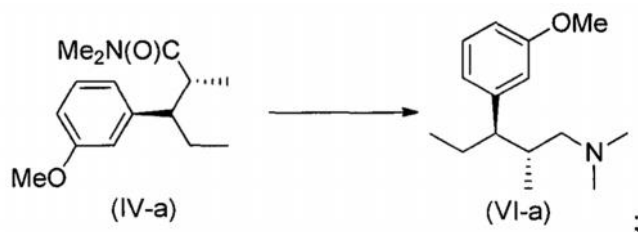
y
hidrogenar el compuesto de fórmula (V-a), en presencia de un catalizador quiral para obtener el compuesto de fórmula (IV-a):



d) reducir el compuesto resultante de fórmula (IV-a) obtenida en la etapa (c1) o (c2) a (1*R*,2*R*)-3-(3-metoxifenilo)-*N,N*,2-trimetilpentan-1-amina:

5

10

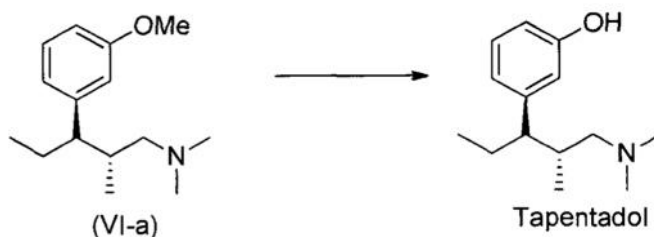


15

y e) convertir (1*R*,2*R*)-3-(3-metoxifenilo)-*N,N*,2-trimetilpentan-1-amina para 3-[(1*R*,2*R*)-3-(dimetilamino)-1-etilo-2-metilpropilo]fenol (Tapentadol)

20

25



30

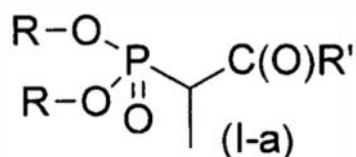
11. El proceso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que comprende además la etapa de convertir el compuesto de fórmula (A) o su precursor de fórmula (VI) en una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

35

12. Un compuesto de fosfonato representado por la estructura de fórmula (I-a):

40

45



50

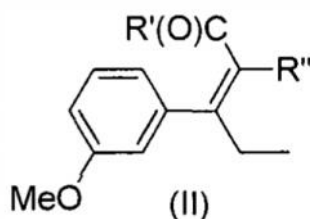
donde cada R es independientemente alquilo o arilo que está opcionalmente sustituido con un grupo aceptor de electrones, y R' es N(CH₃)₂.

55

13. El uso de fosfonato según la reivindicación 12 para la preparación de un compuesto con doble enlace carbono-carbono.

60

65



en el que R' es -NR¹R² en la que R¹ y R² son cada uno alquilo; y R'' es alquilo, arilo, heteroalquilo,

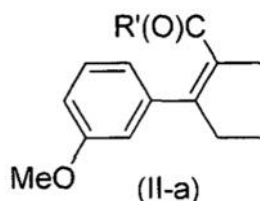
heteroarilo, alquilarilo o cicloalquilo, donde cada uno de los grupos alquilo, arilo, heteroalquilo, heteroarilo, alquilarilo y cicloalquilo puede estar

5 opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados del grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, alcoxi carbonilo, amido, alquilamido, dialquilamido, nitro, amino, alquilamino, dialquilamino, carboxilo, tio y tioalquilo;

en el que el compuesto existe como el isómero Z; o

en el que el compuesto existe como una mezcla de isómeros Z y E; o

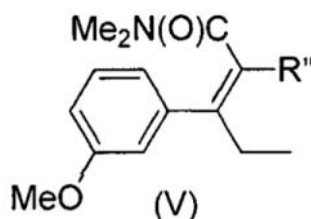
10 en el que R'' es metilo, y el compuesto está representado por la estructura de fórmula (II-a):



o

en el que el compuesto está representado por la estructura de fórmula (V):

25

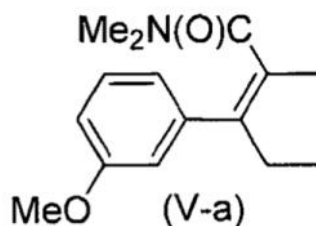


30

35

en el que R'' es metilo, y el compuesto está representado por la estructura de fórmula (V-a):

40

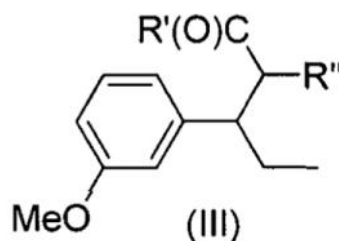


45

50

15. Un compuesto representado por la estructura de fórmula (III), incluyendo estereoisómeros de los mismos:

55



60

en la que R' es (i) -NR¹R² en la que R¹ y R² son cada uno alquilo; (ii) -OR³ donde R³ es alquilo, arilo

alquilarilo; o (iii) un grupo funcional que puede ser convertido a un grupo amina, en el que dicho grupo funcional se

65 selecciona del grupo que consiste en:

(i) halógeno;

(ii) $-OR^a$ en la que R^a es C_1 a C_6 lineal o ramificado, C_6 a C_{10} arilo, o C_7 a C_{12} alquilarilo;

(iii) N_3 ;

(iv) imidazolilo;

5 (v) $-OR^b$ en el que $-OR^b$ se deriva de 1-hidroxi-7-azabenzotriazol, 1-hidroxi-7-azabenzotriazol, *N*-hidroximaleimida, *N*-hidroxi-5-norborneno-2,3-dicarboxílico imida de ácido, *N*-hidroxifalimida, *N*-hidroxisuccinimida, sal de sodio *N*-hidroxisulfosuccinimida, 2-, 3-, o 4-nitrofenol, pentafluorofenol, 2,4,5-triclorofenol, o etoxiacetileno;

(vi) $-OR^c$, en donde R^c es acilo, fosfato de dialquilo o diarilfosfato;

10 (vii) $-OR^d$, en el que R^d es isourea derivada de carbodiimidas seleccionadas entre dicitohexilcarbodiimida (DCC), diisopropilcarbodiimida (DIC) y 1-etilo-3-(3'-dimetilamino) sal de carbodiimida HCl (EDC o WSC);

(viii) $-SR^e$, en el que $-SR^e$ se deriva de 2-mercaptopiridina, o 2-tiazolina-2-tiol; y

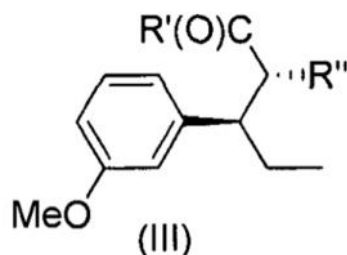
15 (ix) derivados de cloruro cianúrico o fluoruro, seleccionados del grupo que consiste en 4-(4,6-dimetoxi-(1,3,5)-triazina-2-ilo)-4-metilo-cloruro de morfolinio (DMTMM); sales de isoxazolio seleccionadas de *N*-etilo-5-fenilisoxazolio-3'-sulfonato y tetrafluoroborato de *N*-etilbenzisoxazolio; 2-cloro-1-yoduro de metilpiridinio, y 2-bromo-3-etilo-4-tetrafluoro de metiltiazolio-borato (BEMT); y

R'' es alquilo, arilo, heteroalquilo, heteroarilo, alquilarilo o cicloalquilo;

20 donde cada uno de los grupos alquilo, arilo, heteroalquilo, heteroarilo, alquilarilo y cicloalquilo puede estar opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados del grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, alcoxi carbonilo, amido, alquilamido, dialquilamido, nitro, amino, alquilamino, dialquilamino, carboxilo, tio y tioalquilo

en el que el compuesto existe en forma ópticamente activa, que está representado por la estructura:

25



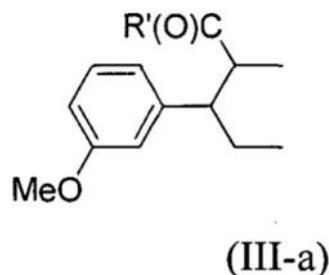
30

35

o
en el que el compuesto existe como una mezcla racémica;

40 o
en el que R'' es metilo, y el compuesto está representado por la estructura de fórmula de fórmula (III-a), incluyendo estereoisómeros de los mismos:

45

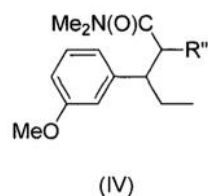


50

55

o
en el que el compuesto está representado por la estructura de fórmula (IV):

60



65

5

o
 en el que R" es metilo, y el compuesto está representado por la estructura de fórmula (IV-a), incluyendo
 estereoisómeros de la misma

10

