

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 629 342**

51 Int. Cl.:

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

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **23.07.2007** **E 11004087 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **22.03.2017** **EP 2368871**

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

30 Prioridad:

24.07.2006 EP 06015338

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

08.08.2017

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

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

74 Agente/Representante:

AZNÁREZ URBIETA, Pablo

ES 2 629 342 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

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

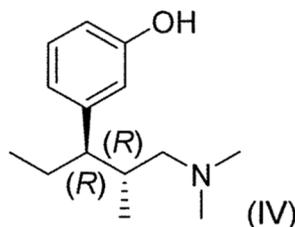
5 La presente invención se refiere a un proceso para la preparación de (1R,2R)-3-(3-dimetilamino-1-etil-2-metilpropil)fenol. Los compuestos dimetil-(3-arilbutil)amina sustituidos son una clase de ingredientes activos que tienen una excelente eficacia analgésica y muy alta tolerabilidad, y se dan a conocer, entre otros, en el documento EP 0 693 475. En particular, el (1R,2R)-3-(3-dimetilamino-1-etil-2-metilpropil)fenol

10 ha demostrado ser un candidato muy prometedor para el desarrollo de analgésicos en ensayos clínicos. Por ello, un objeto de la presente invención consistía en proporcionar un proceso que permitiera preparar el (1R,2R)-3-(3-dimetilamino-1-etil-2-metilpropil)fenol mediante una vía corta, con un buen rendimiento global, bajo condiciones medioambientalmente aceptables.

15 En particular, en el proceso de la presente invención todos los estereocentros pueden ser establecidos mediante el control del sustrato con una formación prácticamente exclusiva de un único diastereoisómero, evitando así complicados pasos de purificación para separar los estereoisómeros y costosos reactivos quirales, catalizadores o ligandos. Dado que en el proceso de la presente invención

20 ya no se forma ningún producto secundario no deseado, cada lote puede funcionar a su capacidad óptima.

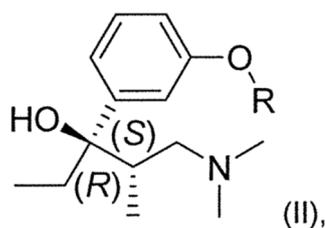
El objeto de la presente invención se cumple mediante la provisión de un proceso para la preparación de (1R,2R)-3-(3-dimetilamino-1-etil-2-metilpropil)fenol de fórmula (IV)



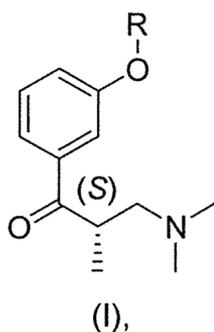
25

o una sal de adición de ácido del mismo, comprendiendo el proceso las siguientes etapas

Etapas a): preparar un compuesto de fórmula (II)

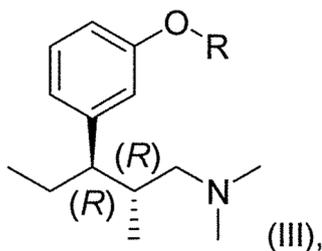


opcionalmente en forma de una sal de adición de ácido,
haciendo reaccionar un compuesto de fórmula general (I)



- 5 con bromuro de etil-magnesio o cloruro de etil-magnesio en un éter orgánico seleccionado de entre el grupo consistente en dietil éter, tetrahidrofurano, 2-metiltetrahidrofurano, tert-butil metil éter o cualquier mezcla de los mismos, bajo condiciones de Grignard;

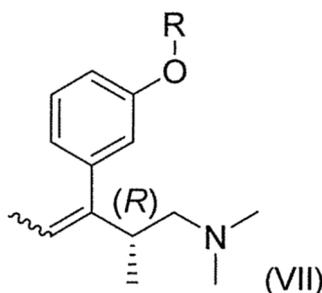
Etapa b): preparar un compuesto de fórmula general (III)



10

Opcionalmente en forma de una de adición de ácido, donde el paso b) se desarrolla:

- b') sometiendo el compuesto de fórmula general (II) a una deshidratación y
b'') hidrogenando el compuesto así obtenido de fórmula general (VII)



empleando un catalizador en un medio de reacción inerte en presencia de hidrógeno:

Etapa c): desproteger el compuesto de fórmula (III) para obtener (1R,2R)-3-(3-dimetilamino-1-etil-2-metilpropil)fenol de fórmula (V) y

- 5 opcionalmente una etapa d), esto es convertir el compuesto de fórmula (IV) en una sal de adición,

donde, en los compuestos arriba citados de fórmulas generales (I), (II) y (III), R representa metilo, bencilo o tetrahidropiraniolo.

- Con preferencia, R en la fórmula general (I) representa metilo. Así, con especial
10 preferencia se hace reaccionar (S)-3-(dimetilamino)-1-(3-metoxifenil)-2-metilpropan-1-ona con un haluro de etil-magnesio en un medio de reacción inerte bajo condiciones de Grignard.

Preferentemente en la etapa a) como haluro de etil-magnesio se emplea bromuro de etil-magnesio o cloruro de etil-magnesio.

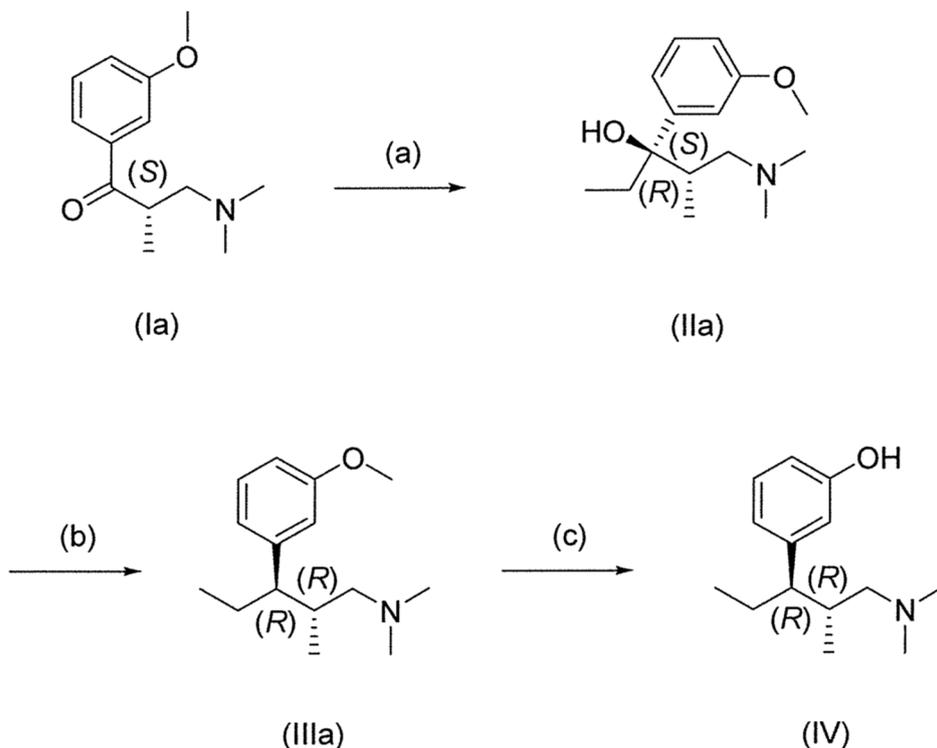
- 15 La reacción según la etapa (a) se lleva a cabo en un éter orgánico seleccionado del grupo consistente en dietil éter, tetrahidrofurano, 2-metiltetrahidrofurano, tert-butil metil éter o cualquier mezcla de los mismos. Con especial preferencia, la reacción se lleva a cabo en tetrahidrofurano con cloruro de etil-magnesio a una concentración de 0,5 M a 2 M del cloruro de etil-magnesio. Con particular preferencia, la reacción
20 se lleva a cabo a una concentración 1 M o 2 M del cloruro de etil-magnesio.

Incluso con mayor preferencia, R representa metilo en las fórmulas generales (I), (II) y (III). Así, la (S)-3-(dimetilamino)-1-(3-metoxifenil)-2-metilpropan-1-ona (Ia) se transforma en (1R,2R)-3-(3-dimetilamino-1-etil-2-metil-propil)fenol mediante la siguiente secuencia de pasos (Esquema 1):

25

30

Esquema 1



Cuando R representa metilo en la formula general (III), preferentemente el
 5 compuesto (IIIa) se hace reaccionar con ácido bromhídrico o ácido metanosulfónico
 y metionina o hidruro de diisobutil-aluminio en un medio de, preferentemente en un
 medio de reacción seleccionado del grupo consistente en dietil éter,
 tetrahidrofurano, tolueno, 2-metiltetrahidrofurano, dioxano, tert-butil metil éter y
 mezclas de los mismos, para obtener el (1R,2R)-3-(3-dimetilamino-1-etil-2-metil-
 10 propil)fenol de fórmula (IV).

Cuando R representa tetrahidropiraniolo en la formula general (III), preferentemente
 el compuesto respectivo de fórmula (III) se hace reaccionar con al menos un ácido
 inorgánico, preferentemente con al menos un ácido inorgánico seleccionado del
 grupo consistente en ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico y ácido
 15 fosfórico, opcionalmente en presencia de al menos una sal, preferentemente de al
 menos una sal seleccionada del grupo consistente en cloruro de amonio e
 hidrogenosulfato de potasio, en un medio de reacción, preferentemente en un
 medio de reacción seleccionado del grupo consistente en dietil éter,
 tetrahidrofurano, tolueno, 2-metiltetrahidrofurano, dioxano, tert-butil metil éter, agua
 20 y mezclas de los mismos, para obtener el (1R,2R)-3-(3-dimetilamino-1-etil-2-metil-
 propil)fenol de fórmula (IV).

Cuando R representa alquilen(C₁₋₃)fenilo o alquilen(C₁₋₃)naftilo, reacciona un compuesto de fórmula general (III) con ácido bromhídrico o con hidruro de diisobutil-aluminio en un medio de reacción, preferentemente en un medio de reacción seleccionado del grupo consistente en dietil éter, tetrahydrofurano, tolueno, 2-
5 metiltetrahydrofurano, dioxano, tert-butil metil éter y mezclas de los mismos o en presencia de hidrógeno y al menos un catalizador, preferentemente en presencia de al menos un catalizador basado en paladio o platino, en especial, en presencia de paladio sobre carbono, en un medio de reacción, preferentemente en un medio de reacción seleccionado del grupo consistente en dietil éter, tetrahydrofurano,
10 tolueno, 2-metiltetrahydrofurano, dioxano, tert-butil metil éter y mezclas de los mismos, para obtener el (1R,2R)-3-(3-dimetilamino-1-etil-2-metil-propil)fenol de fórmula (IV).

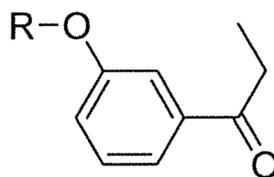
En otra realización de la presente invención, el agente de desprotección según la etapa c) del proceso de la invención se selecciona del grupo consistente en
15 yodotrimetilsilano, sulfuro de sodio-etilo, yoduro de litio y ácido bromhídrico, preferentemente ácido bromhídrico.

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

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

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

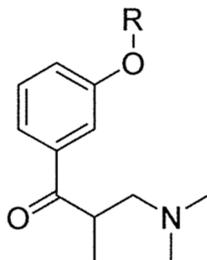
Preferiblemente, se puede obtener un compuesto de fórmula general (I) mediante (a') la reacción de un compuesto de fórmula general (V)



(V),

donde R representa metilo, bencilo o tetrahidropiraniolo, con clorhidrato de dimetilamina y paraformaldehído en un medio de reacción inerte bajo condiciones de Mannich y

- 5 (a") resolución subsecuente del compuesto así obtenido de fórmula general (VI)



(VI),

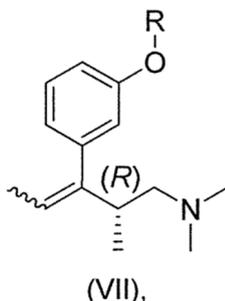
donde R tiene el significado definido anteriormente.

- Preferiblemente, R representa metilo en los compuestos de fórmula general (V) y (VI). Así, la 1-(3-metoxifenil)propan-1-ona se convierte en 3-(dimetilamino)-1-(3-metoxifenil)-2-metilpropan-1-ona (VIa) con clorhidrato de dimetilamina y paraformaldehído en un medio de reacción inerte bajo condiciones de Mannich.

- Preferiblemente, la resolución en la etapa (a") se desarrolla haciendo reaccionar un compuesto de fórmula general (VI) con un ácido quiral seleccionado del grupo consistente en ácido L-(-)-dibenzoiltartárico, ácido L-(-)-dibenzoiltartárico·H₂O y ácido D-(-)-tartárico, con separación subsecuente de la sal así obtenida y liberación del compuesto correspondiente de fórmula general (I) en forma de base libre.

- Se prefiere que la resolución se lleve a cabo en un medio de reacción alcohólico seleccionado del grupo consistente en metanol, etanol, 1-propanol, 2-propanol y cualquier mezcla de los mismos o en una mezcla de un medio de reacción alcohólico seleccionado del grupo consistente en metanol, etanol, 1-propanol, 2-propanol y acetona.

La transferencia de acuerdo con la etapa (b) se desarrolla mediante (b') sometiendo el compuesto de fórmula general (II) a deshidratación y (b'') hidrogenación del compuesto así obtenido de fórmula general (VII),



- 5 donde R representa metilo, bencilo o tetrahidropiraniolo, empleando un catalizador adecuado en un medio de reacción inerte en presencia de hidrógeno.

Incluso de manera más preferible, R representa metilo en el compuesto de fórmula general (II). Por tanto, el (2S,3R)-1-(dimetilamino)-3-(3-metoxifenil)-2-metilpentan-3-ol se transfiere a la (2R,3R)-3-(3-metoxifenil)-N,N-2-trimetilpentan-1-amina por
10 deshidratación (etapa (b')) e hidrogenación subsecuente (etapa (b'')).

Preferiblemente, la hidrogenación en la etapa (b'') se lleva a cabo vía catálisis homogénea en presencia de hidrógeno después de la etapa de deshidratación (b'). El hidrógeno preferiblemente está en forma gaseosa, aunque también es posible que al menos parte de mismo esté disuelto en una fase líquida.

- 15 Preferiblemente, el catalizador homogéneo utilizado en la etapa de hidrogenación (b'') según la presente invención es un complejo de un metal de transición de rodio, iridio o rutenio, en particular un complejo de un metal de transición de rodio o iridio, en particular un complejo de un metal de transición de rodio con ligandos difosfina.

Ligandos difosfina que se pueden emplear preferiblemente son conocidos, por
20 ejemplo de las siguientes referencias de la literatura: a) H. Brunner, W. Zettlmeier, Handbook of Enantioselective Catalysis. VCH Weinheim, 1993, vol. 2; b) R. Noyori et al. in Catalytic Asymmetric Synthesis Second Edition (I. Ojima, Ed.), Wiley-VCH, Weinheim, 2000; c) E. N. Jacobsen, A. Pfaltz, H. Yamamoto (Eds.), Comprehensive Asymmetric Catalysis Vol I-III, Springer Berlin, 1999, y las referencias allí citadas.

- 25 De manera particularmente preferente, el catalizador se selecciona del grupo consistente en (-)-DIPAMP-rodio [(R,R)-(-)-1,2-bis[(2-metoxifenil)(fenil)fosfino]etano], (+)-DIPAMP-rodio [(S,S)-(+)-1,2-bis[(2-metoxifenil)(fenil)fosfino]etanol], R-Solphos-rodio [R-(+)-N,N'-dimetil-7,7'-bis(difenilfosfino)-3,3',4,4'-tetrahidro-8,8'-bi-2H-1,4-benzoxazina] y S-Solphos-rodio [S-(-)-N,N'-dimetil-7,7'-bis(difenilfosfino)-
30 3,3',4,4'-tetrahidro-8,8'-bi-2H-1,4-benzoxazina]. Los parámetros de reacción para la

hidrogenación homogénea en la etapa (b'') tales como presión, temperatura o tiempo de reacción pueden variar en un amplio intervalo.

Preferiblemente, la temperatura durante la hidrogenación homogénea en la etapa (b'') en cada caso puede ser de 0 a 250°C, de manera particularmente preferente de 10 a 40°C y de manera particularmente preferible de 15 a 25°C.

La hidrogenación homogénea en la etapa (b'') preferiblemente se puede llevar a cabo a presión reducida, a presión normal o a presión elevada, preferiblemente en el intervalo de 0,01 a 300 bar. Se prefiere particularmente llevar a cabo las reacciones bajo presión en un intervalo de 3 a 20 bar, en particular de 8 a 12 bar.

El tiempo de reacción puede variar dependiendo de diversos parámetros, como la temperatura, la presión, la naturaleza del compuesto a reaccionar o las propiedades del catalizador y para este proceso se pueden determinar por el experto en la técnica utilizando ensayos preliminares.

La etapa de deshidratación (b') preferiblemente es catalizada por ácido.

Preferiblemente, el ácido se selecciona del grupo consistente en los ácidos fórmico, clorhídrico, acético, sulfúrico, bromhídrico, metanosulfónico o cualquier mezcla de los mismos. Preferentemente, el ácido se utiliza en una concentración elevada. De manera particularmente preferible, la concentración de ácido clorhídrico es > 20%, de manera preferible > 30%, de manera particularmente preferible > 35% en peso.

Alternativamente, el ácido también se puede utilizar en forma gaseosa.

Los compuestos de la fórmula general II y VII utilizados en la etapa (b') de acuerdo con la presente invención preferiblemente están en fase líquida y, para ello, preferiblemente se mezclan o se disuelven en un medio de reacción que es líquido bajo las condiciones de reacción particulares.

Ejemplos de medios de reacción adecuados son agua, ácido acético, ácido fórmico, tolueno, ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido bromhídrico, ácido metanosulfónico o cualquier mezcla de los mismos. Por supuesto, también es posible utilizar mezclas o sistemas multifase que comprenden dos o más de los líquidos mencionados anteriormente en los procedimientos según la presente invención.

Una reacción en CO₂ supercrítico como disolvente también es posible.

Los parámetros de reacción para la deshidratación en la etapa (b'), por ejemplo la presión, la temperatura o el tiempo de reacción pueden variar en un intervalo amplio.

Es preferible si la temperatura de reacción en la etapa (b') está entre 35 y 100°C, en particular entre 45 y 80°C, de manera más particularmente preferible entre 50 y 60°C.

5 La etapa de deshidratación (b') preferiblemente se puede llevar a cabo a presión reducida, a presión normal o a presión elevada, preferiblemente en el intervalo de 0,01 a 300 bar. Se prefiere particularmente llevar a cabo las reacciones bajo presión en un intervalo de 0,5 a 5 bar, en particular de 0,5 a 1,5 bar.

10 El tiempo de reacción puede variar dependiendo de diversos parámetros, por ejemplo la temperatura, la presión, la naturaleza del compuesto a reaccionar o las propiedades del catalizador y puede ser determinado para el procedimiento en cuestión por el experto en la técnica utilizando ensayos preliminares. Es preferible si el tiempo de reacción de la etapa (b') está entre 2 y 10 h, de manera particularmente preferible entre 3 y 8 h, de manera más particularmente preferible entre 4 y 6 h.

15 También es posible la separación continua de muestras con el fin de controlar la reacción, por ejemplo mediante métodos de cromatografía de gases, opcionalmente en combinación con una regulación de los parámetros de procedimiento correspondientes.

20 La concentración del ácido en el medio de reacción preferiblemente es de 20 a 26 M en caso del ácido fórmico, de 5 a 18 M en caso del ácido acético, de 8 a 14 M en caso del ácido clorhídrico y de 4 a 36 M, de manera más preferible de 4 a 18 M, en caso del ácido sulfúrico.

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

25 Alternativamente, la etapa de deshidratación (b') también se puede llevar a cabo en presencia de al menos un catalizador ácido, preferiblemente seleccionado del grupo consistente en resinas de intercambio iónico, zeolitas, heteropoliácidos, fosfatos, sulfatos y óxidos de metal, opcionalmente mixtos.

30 El término catalizador en el contexto de la presente invención incluye tanto materiales catalíticamente activos en sí mismos como materiales inertes que se proporcionan con un material catalíticamente activo. En consecuencia, el material catalíticamente activo se puede aplicar, por ejemplo, a un portador inerte o puede estar presente en una mezcla con un material inerte. Se considera como portador inerte o material inerte, por ejemplo, al carbono y otros materiales conocidos por
35 los expertos en la técnica.

Los catalizadores adecuados y su preparación son conocidos por sí mismos por el experto en la técnica, por ejemplo de Venuto, P.B., *Microporous Mater.*; 1994, 2, 297; Hólderich, W.F., van Bekkum, H., *Stud. Surf. Sci. Catal.*, 1991, 58, 631, Holderich, W.F., *Proceedings of the 10th International Congress on Catalysis*, 1992, 5 Budapest, Guczi, L. et al. (editors), "NewFrontiers in catalysis", 1993, Elsevier Science Publishers, Kozhenikov, I.V., *Catal. Rev. Sci. Eng.*, 1995,37,311, Song, X., Sayari, A., *Catal. Rev. Sci. Eng.*, 1996, 38, 329. Las descripciones de literatura correspondientes se incorporan aquí como referencia y forman parte de la descripción.

10 Son adecuadas para su uso en la deshidratación, en particular, aquellas resinas de intercambio iónico que tienen grupos ácido sulfónico.

Tienen preferencia las resinas de intercambio iónico basadas en copolímeros de tetrafluoroetileno/perfluorovinil éter, opcionalmente en forma de sus nanocompuestos de sílice, tal como se describen, por ejemplo, en las publicaciones 15 de Olah et al., *Synthesis*, 1996, 513-531 y Harmer et al., *Green Chemistry*, 2000, 7-14, cuyas descripciones correspondientes se incorporan aquí por referencia y forman parte de la descripción. Los productos correspondientes están disponibles comercialmente, por ejemplo bajo el nombre Nafion®, y también se pueden utilizar en aquella forma en los procedimientos de acuerdo con la presente invención.

20 Además, son preferentes resinas de intercambio iónico basadas en copolímeros de estireno/divinilbenceno, las cuales se pueden preparar por procedimientos convencionales conocidos por los expertos en la técnica.

De forma particularmente preferente, para la deshidratación se tienen en cuenta resinas de intercambio iónico que tienen un grupo ácido sulfónico basadas en 25 copolímeros de estireno/divinilbenceno, tales como las comercializadas, por ejemplo, bajo el nombre Amberlyst®, Rohm & Haas, y que también se pueden utilizar como tales en los procedimientos de acuerdo con la presente invención. Estas resinas de intercambio iónico se distinguen en particular por su estabilidad frente al agua y alcoholes incluso a temperaturas elevadas, por ejemplo de 130 a 30 160°C.

El grado de reticulación y la estructura de estas resinas de intercambio iónico puede variar. Por ejemplo, se pueden mencionar resinas de intercambio iónico macroporosas con una distribución de diámetro de poro heterogénea, resinas de intercambio iónico isoporosas con una distribución de diámetro de poro virtualmente 35 uniforme o resinas de intercambio iónico tipo gel que no tienen o que virtualmente

no tienen poros. Las resinas macroporosas, en particular, se pueden utilizar ventajosamente para catalizadores heterogéneos en la fase líquida.

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

De igual manera, preferentemente la deshidratación se realiza en presencia de un catalizador ácido basado en óxidos de metal, por ejemplo SiO_2 , Al_2O_3 , TiO_2 , Nb_2O_5 ,
10 B_2O_3 o basados en óxidos de metal mixtos, por ejemplo $\text{Al}_2\text{O}_3/\text{SiO}_2$ o $\text{Al}_2\text{O}_3/\text{B}_2\text{O}_3$.

Preferiblemente, la temperatura para la deshidratación (b') cuando se utiliza un catalizador ácido, como se describe anteriormente, en cada caso es de 20 a 250°C, de manera particularmente preferible de 50 a 180°C y de manera muy particularmente preferible de 100 a 160°C.

15 La proporción entre el catalizador ácido y el compuesto de fórmula general (II) preferiblemente está en el intervalo de 1:200 a 1:1, en particular de 1:4 a 1:2.

Después de la deshidratación, el catalizador se puede separar de la mezcla de reacción de forma sencilla, preferiblemente por filtración. El compuesto particular de fórmula general (VII) obtenido se aísla y/o purifica por métodos convencionales
20 conocidos por el experto en la técnica.

Alternativamente, la etapa de deshidratación (b') también se puede llevar a cabo sometiendo un compuesto de fórmula general (II) a un exceso de cloruro de tionilo, opcionalmente en un medio de reacción, preferiblemente en un medio de reacción seleccionado del grupo consistente en dietil éter, tetrahidrofurano, tolueno, 2-
25 metiltetrahidrofurano, dioxano, tert-butil metil éter y mezclas de los mismos, y calentamiento subsecuente de la mezcla de reacción así obtenida de 40°C a 120°C, preferiblemente de 80°C a 120°C.

La hidrogenación de la etapa (b'') también se puede llevar a cabo vía catálisis heterogénea con hidrógeno. El hidrógeno preferiblemente está en forma gaseosa,
30 aunque también es posible que al menos parte del mismo esté disuelto en una fase líquida.

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

Preferiblemente, el catalizador heterogéneo utilizado para hidrogenación en la etapa (b'') según la presente invención contiene uno o más metales de transición; estos metales preferiblemente se pueden seleccionar del grupo consistente en Cu, Ag, Au, Zn, Cd, Hg, V, Nb, Ta, Cr, Mo, W, Fe, Ru, Os, Co, Rh, Ir, Ni, Pd, Pt, de
5 manera particularmente preferible del grupo consistente en Ru, Rh, Pd, Pt y Ni.

Los catalizadores correspondientes preferiblemente pueden contener uno o más de los metales de transición mencionados anteriormente en estados de oxidación iguales o diferentes. También puede ser preferible que el catalizador correspondiente contenga uno o más de los metales de transición mencionados en
10 dos o más estados de oxidación diferentes.

La preparación de catalizadores dopados con metales de transición se puede llevar a cabo por procedimientos convencionales conocidos por el experto en la técnica.

Preferiblemente, el catalizador utilizado para hidrogenación en la etapa (b'') se selecciona del grupo consistente en níquel de Raney, paladio, paladio sobre carbono (1 - 10% en peso, preferiblemente 5% en peso), platino, platino sobre
15 carbono (1 - 10% en peso, preferiblemente 5% en peso), rutenio sobre carbono (1 - 10% en peso, preferiblemente 5% en peso) y rodio sobre carbono (1 -10% en peso, preferiblemente 5% en peso), de manera más preferible paladio sobre carbono (1 - 10% en peso, preferiblemente 5% en peso) para catalizador de
20 hidrogenación en la etapa (b'').

Los compuestos de fórmula general VII o III utilizados en la etapa (b'') según la presente invención preferiblemente están en fase líquida y, para ello, preferiblemente se mezclan o se disuelven en un medio de reacción líquido bajo las condiciones de reacción particular.

Ejemplos de medios de reacción adecuados son metanol, etanol, isopropanol, tolueno, heptano, hexano, pentano, ácido acético, acetato de etilo, ácido fórmico, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico y mezclas de los mismos. De manera más preferible se utiliza etanol como medio de reacción en la etapa (b''). Por supuesto, también es posible utilizar mezclas o sistemas multifásicos que estén
25 constituidos por dos o más de los líquidos mencionados anteriormente en los procedimientos según la presente invención. También es posible una reacción en CO₂ supercrítico como disolvente.
30

Los parámetros de reacción para la hidrogenación heterogénea en la etapa (b''), tales como presión, temperatura o tiempo de reacción, pueden variar en un amplio
35 intervalo.

Preferiblemente, la temperatura durante la hidrogenación heterogénea en la etapa (b'') en cada caso es de 0 a 250°C, de manera particularmente preferible de 15 a 180°C y de manera muy particularmente preferible de 15 a 30°C.

5 La hidrogenación heterogénea en la etapa (b'') preferiblemente se puede llevar a cabo a presión reducida, a presión normal o a presión elevada, preferiblemente en el intervalo de 1 a 300 bar. Con particular preferencia, las reacciones se llevan a cabo bajo una presión en un intervalo de 2 a 10 bar, en particular de 4 a 10 bar.

10 El tiempo de reacción puede variar en base a parámetros diversos, tales como la temperatura, la presión, la naturaleza del compuesto a reaccionar o las propiedades del catalizador y puede ser determinado para el procedimiento en cuestión por el experto en la técnica utilizando ensayos preliminares.

15 También es posible la separación continua de muestras con el fin de controlar la reacción, por ejemplo mediante métodos de cromatografía de gas, opcionalmente en combinación con la regulación de los parámetros de procedimiento correspondientes.

20 La cantidad total de catalizador(es) utilizada depende de uno o más de los diversos factores, tales como la proporción del componente catalíticamente activo respecto a cualquier material inerte presente o la naturaleza de la superficie de los uno o más catalizadores. La cantidad óptima del uno o más catalizadores para una reacción particular puede ser determinada por el experto en la técnica utilizando ensayos preliminares.

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

25 En otra realización de la invención, la etapa b (Esquema 1) es una reacción de sustitución directa del grupo OH por H, que preferiblemente se lleva a cabo en una reacción de un recipiente. En especial, se sustituye un OH- por H-.

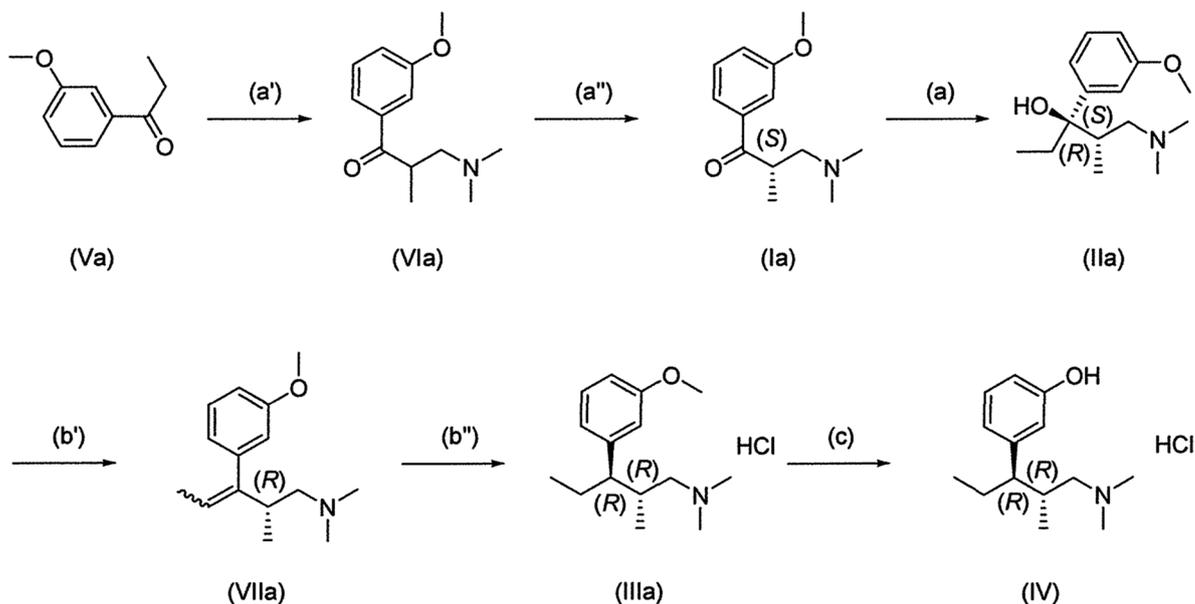
Las etapas de acuerdo con la presente invención se pueden llevar a cabo en cada caso de forma discontinua (por lotes) o continua, siendo preferente el proceso discontinuo.

30 Como reactor para el proceso discontinuo se toma en consideración, por ejemplo, un reactor de suspensión y, para el procedimiento continuo, un reactor de lecho fijo o un reactor de ciclo.

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

Ejemplo

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

5 *Etapa (a'):* Preparación de 3-(dimetilamino)-1-(3-metoxifenil)-2-metilpropan-1-ona (VIa)

Se disuelve 1-(3-metoxifenil)propan-1-ona (16,42 kg, 100 mol), clorhidrato de dimetilamina (8,97 kg, 110 mol), paraformaldehído (3,30 kg, 110 mol) y ácido clorhídrico acuoso (32% en peso, 1,14 kg) en etanol bajo atmósfera de nitrógeno en un recipiente de doble camisa de 100 l (l = litro) equipado con agitador eléctrico, línea de transición de gas, equipo de medición de temperatura Pt100 y sistema de enfriamiento/calentamiento basado en aceite. La mezcla de reacción se somete entonces a reflujo durante 16 horas, se enfría a 25°C en las siguientes 3,5 horas y se agita durante 1 hora a esa temperatura. La suspensión se separa en una centrífuga y se lava tres veces con 7 l de acetona cada vez. Se disuelve el clorhidrato de 3-(dimetilamino)-1-(3-metoxifenil)-2-metilpropan-1-ona en 12,5 l de agua y 8,5 l de tert-butil metil éter y se agita a temperatura ambiente.

Se agrega una disolución acuosa de hidróxido de sodio (32% en peso) hasta que se alcanza un pH entre 10,0 y 10,5 y se permite que las fases se separen. La fase orgánica se separa por destilación a presión reducida hasta que se alcanza una temperatura de 40°C y una presión de 5 mbar. Se obtiene la 3-(dimetilamino)-1-(3-metoxifenil)-2-metilpropan-1-ona como un aceite amarillo claro (20,75 kg, 94%), que se utiliza en la siguiente etapa sin purificación adicional.

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

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

- 5 Se disuelve ácido (2R,3R)-O,O'-dibenzoiltartárico monohidratado (189,1 g, 0,5 mol) en acetona (550 ml) en una planta de reacción de 2 l equipada con agitador mecánico, equipo de medida de temperatura y baño de aceite y se agrega la 3-(dimetilamino)-1-(3-metoxifenil)-2-metilpropan-1-ona (110,6 g, 0,5 mol). La mezcla de reacción se calienta de 35°C a 40°C durante 27 horas y se deja enfriar a 25°C.
- 10 La suspensión se extrae por efecto sifón y se obtiene el (2R,3R)-O,O'-dibenzoiltartrato de (S)-3-(dimetilamino)-1-(3-metoxifenil)-2-metilpropan-1-ona como un sólido incoloro (233,2 g, 80,5%, ee 96,9%, ee = exceso enantiomérico).

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

- 15 Se disuelve ácido (2R,3R)-O,O'-dibenzoiltartárico monohidratado (2,1 kg, 5,5 mol) en una mezcla de metanol (555 ml) y acetona (3340 ml) en un recipiente de camisa doble de 10 l equipado con agitador eléctrico, línea de transición de gas, equipo de medición de temperatura Pt100 y sistema de enfriamiento/calentamiento basado en aceite y se agrega 3-(dimetilamino)-1-(3-metoxifenil)-2-metilpropan-1-ona (1,23
- 20 kg, 5,56 mol). La mezcla de reacción se calienta de 35°C a 40°C durante 24 horas y se deja enfriar a 25°C. La suspensión se separa por efecto sifón y se obtiene (2R,3R)-O,O'-dibenzoiltartrato de (S)-3-(dimetilamino)-1-(3-metoxifenil)-2-metilpropan-1-ona como un sólido incoloro (2,38 kg, 74%, ee 98,4%).

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

- 25 Se suspende (2R,3R)-O,O'-dibenzoiltartrato de (S)-3-(dimetilamino)-1-(3-metoxifenil)-2-metilpropan-1-ona (968 g, 1,67 mmol, ee 98%) en 6 l de tert-butil metil éter en un recipiente de camisa doble de 10 l equipado con agitador eléctrico, línea de transición de gas, equipo de medición de temperatura Pt100 enfriamiento/calentamiento basado en un sistema de aceite y se agrega dietilamina
- 30 (384 g, 5,25 mol). La mezcla de reacción se agita entre 20°C y 25°C durante 90 minutos y el sólido se separa por efecto sifón. El filtrado se concentra a una temperatura de 40°C a vacío hasta que se alcanza una presión de 4 mbar. Se obtiene la (S)-3-(dimetilamino)-1-(3-metoxifenil)-2-metilpropan-1-ona (356,7 g, 96,5%, ee 98%) como un aceite incoloro.

- 35 *Etapa (a): Preparación de (2S,3R)-1-(dimetilamino)-3-(3-metoxifenil)-2-metilpentan-3-ol (IIa)*

1. Se suspenden virutas de magnesio (93,57 g, 3,85 mol) en 2 l de etil éter seco en un recipiente de camisa doble de 10 l equipado con agitador eléctrico, línea de transición de gas, equipo de medición de temperatura Pt100 y sistema de enfriamiento/calentamiento basado en aceite y se agrega bromuro de etilo (25 g, 0,23 mol). Después de iniciarse la reacción se agrega bromuro de etilo adicional (438,6 g, 4,02 mol) en los siguientes 90 minutos por debajo de una temperatura de 35°C y la mezcla de reacción se agita durante otra hora. La mezcla de reacción se enfría a entre 10°C y 15°C, se agrega (S)-3-(dimetilamino)-1-(3 -metoxifenil)-2-metilpropan-1-ona (774,6 g, 3,5 mol, ee 98%) disuelta en 0,8 l de dietil éter y la mezcla de reacción se agita durante otras dos horas. La mezcla de reacción se enfría a 5°C y se agrega una disolución de sulfato ácido de amonio acuoso (10% en peso, 2 l). Las fases se separan y la fase orgánica se concentra al vacío a 40°C hasta alcanzar una presión de 5 mbar. Se obtiene (2S,3R)-1-(dimetilamino)-3-(3-metoxifenil)-2-metilpentan-3-ol (862.3 g, 98%) como un aceite incoloro (ee 98%).
2. Se disuelve (S)-3-(dimetilamino)-1-(3-metoxifenil)-2-metilpropan-1-ona (774,6 g, 3,5 mol, ee 95%) en 800 ml de tetrahidrofurano seco en un recipiente de camisa doble de 10 l equipado con agitador eléctrico, línea de transición de gas, equipo de medición de temperatura Pt100 y sistema de enfriamiento/calentamiento basado en aceite y se agrega bromuro de etil-magnesio (2 l, 2 M en THF) a una temperatura de 15°C en las siguientes 2 horas. La mezcla de reacción se agita durante dos horas a esa temperatura, se enfría a 5°C y se agrega una disolución acuosa de sulfato ácido de amonio (10% en peso, 2 l). Las fases se separan y la fase orgánica se concentra al vacío a 40°C hasta alcanzar una presión de 5 mbar. Se obtiene el (2S,3R)-1-(dimetilamino)-3-(3-metoxifenil)-2-metilpentan-3-ol (871,1 g, 99%) como un aceite incoloro (ee 95%).

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

1. Se disuelve el (2S,3R)-1-(dimetilamino)-3-(3-metoxifenil)-2-metilpentan-3-ol (754,1 g, 3 mol, ee 95%) en 5 l de acetona en un recipiente de camisa doble de 10 l equipado con agitador eléctrico, línea de transición de gas, equipo de medición de temperatura Pt100 y sistema de enfriamiento/calentamiento basado en aceite. Se transfiere cloruro de hidrógeno (110 g, 3,0 mol) en los siguientes 15 minutos a una temperatura de 15°C a través de la mezcla de reacción. La mezcla de reacción se enfría a entre 0°C y 5°C y, después de 24 horas a esta temperatura, se separa por efecto sifón. El producto se almacena a 40°C y 10 mbar durante 14 horas en un horno de secado. Se obtiene clorhidrato de (2S,3R)-1-(dimetilamino)-3-(3-metoxifenil)-2-metilpentan-3-ol como un sólido incoloro (722,3 g, 83,7%, ee 100%).

2. El clorhidrato de (2S,3R)-1-(dimetilamino)-3-(3-metoxifenil)-2-metilpentan-3-ol obtenido como se describe anteriormente se dispone en un matraz de tres bocas de 250 ml equipado con termómetro, agitador de aire comprimido mecánico, condensador de reflujo y baño de aceite y se agrega una disolución acuosa de cloruro de hidrógeno (150 ml, 36% en peso). La mezcla de reacción se calienta a 55°C durante 5 horas y se deja enfriar a 20°C. Se agrega una disolución acuosa de hidróxido de sodio (33% en peso) mientras se enfría hasta alcanzar un pH 11. Se agregan 150 ml de acetato de etilo, la mezcla de reacción se agita durante 10 minutos, se separan las fases y se extrae el acetato de etilo al vacío a 60°C hasta alcanzar una presión de 10 mbar. Se obtiene (R)-3-(3-metoxifenil)-N,N,2-trimetilpent-3-eno-1-amina (21 g, 90%) como un residuo oleoso (proporción Z/E 4,5:1).

Etapa (b''): Preparación de clorhidrato de (2R,3R)-3-(3-metoxifenil)-N,N,2-trimetilpentan-1-amina (IIIa)

1. Se disuelve (R)-3-(3-metoxifenil)-N,N,2-trimetilpent-3-eno-1-amina (5 kg, 21,43 mmol) en 13 l de etanol seco a una temperatura de 25°C y con una frecuencia de agitación rotacional de 850 ± 150 por minuto en un aparato de hidrogenación de camisa doble equipado con una tapa montada estacionaria, con suministro de hidrógeno y nitrógeno, agitador de gasificación eléctrico, equipo de medición de temperatura Pt100, controlador e inspección de vidrio y gas "Büchi bpc". El aparato de hidrogenación se purga con nitrógeno. Se suspende paladio sobre carbono vegetal (375 g, 5% en peso) en cloruro de hidrógeno acuoso (675 g, 32% en peso) y se agrega a la mezcla de reacción. El aparato de hidrogenación se purga nuevamente con nitrógeno y la reacción se lleva a cabo una presión nominal de hidrógeno de 5 bar y una presión de hidrógeno interna de 1 bar hasta que finaliza la reacción. El aparato de hidrogenación se purga con nitrógeno y el catalizador se separa por filtración sobre un filtro estratificado con tierra de filtración. El filtrado se concentra al vacío. El residuo se recoge en acetato de etilo y se agrega hidróxido de sodio acuoso (10% en peso, 3,7 l) a 20°C hasta alcanzar un pH de 10 a 12. La fase orgánica se concentra al vacío entre 45°C y 50°C hasta alcanzar una presión de 5 mbar. El residuo oleoso es una mezcla de (2R,3R)-3-(3-metoxifenil)-N,N,2-trimetilpentan-1-amina y (2R,3S)-3-(3-metoxifenil)-N,N,2-trimetilpentan-1-amina (4,5 kg, 95%, proporción 5,5(R,R):1(R,S)).

2. Una mezcla de (2R,3R)-3-(3-metoxifenil)-N,N,2-trimetilpentan-1-amina y (2R,3S)-3-(3-metoxifenil)-N,N,2-trimetilpentan-1-amina (10 kg, 42,56 mol, proporción 5,5:1) se disuelve en acetona (50 l) en un recipiente de camisa doble de 100 l equipado con agitador eléctrico, línea de transición de gas, equipo de

medición de temperatura Pt100 y sistema de enfriamiento/calentamiento basado en aceite. Se transfiere cloruro de hidrógeno (1,55 kg, 42,51 mol) en los siguientes 15 minutos a una temperatura entre 5°C y 25°C a través de la mezcla de reacción. La mezcla de reacción se enfría a entre 0°C y 5°C y se centrifuga después de 2 horas
5 de agitación. El sólido húmedo se dispone en un recipiente de agitación, se agregan 30 l de acetona y la mezcla de reacción se calienta a reflujo durante 15 minutos. Después de enfriar a entre 15°C y 20°C, el producto se centrifuga y almacena a entre 40°C y 50°C y 150 mbar durante 14 horas en un horno de secado. Se obtiene el clorhidrato de (2R,3R)-3-{3-metoxifenil)-N,N,2-trimetilpentan-1-amina (7,17 kg,
10 63%) como un sólido incoloro con un exceso diastereoisomérico del 100%.

Etapas (c): Preparación de clorhidrato de dimetilamino-1-etil-2-metilpropil)fenol (IV)

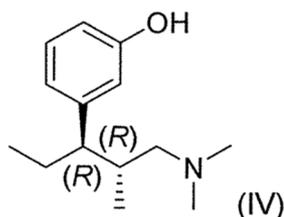
1. Se disuelve clorhidrato de (1R,2R)-3-(3-metoxifenil)-N,N,2-trimetilpentan-1-amina (5 kg, 18,4 mol) en 19,5 l de ácido metanosulfónico en un recipiente de camisa doble de 100 l equipado con agitador eléctrico, línea de transición de gas,
15 equipo de medición de temperatura Pt100 y sistema de enfriamiento/calentamiento basado en aceite y se agrega metionina (3,35 kg, 22,5 mol). La mezcla de reacción se agita a una temperatura entre 75°C y 80°C durante 16 horas, se enfría a entre 15°C y 25°C y se agregan lentamente 12,5 l de agua a esa temperatura. Se agrega una disolución acuosa de hidróxido de sodio (aproximadamente 28 l, 32% en peso)
20 hasta alcanzar un pH de 10 a 12, mientras la temperatura se mantiene por debajo de 50°C. Se agregan 15 l de acetato de etilo y la mezcla de reacción se agita durante 15 minutos a una frecuencia de agitación rotacional de 150 por minuto. Se separan las fases y la fase orgánica se lava con 15 l de agua. Se agregan 0,05 kg de carbón vegetal activado a la fase orgánica y se separa por filtración después de
25 30 minutos de agitación. El disolvente se separa al vacío a una temperatura entre 40°C y 50°C hasta que se alcanza una presión de 50 mbar. Se utiliza el residuo en la siguiente etapa sin purificación adicional.

2. El obtenido como se describe anteriormente se disuelve en 25 l de acetona mientras se agita y se transfiere cloruro de hidrógeno (0,78 kg, 21,4 mol) a través
30 de la mezcla de reacción a una temperatura entre 20°C y 25°C. La suspensión se agita durante 3 horas a una temperatura entre 0°C y 5°C y se centrifuga. Se agregan 35 l de isopropanol al sólido húmedo en el recipiente de reacción y la mezcla de reacción se calienta a reflujo durante 15 minutos. La mezcla de reacción se enfría a entre 0°C y 5°C y se agita durante 3 horas a esa temperatura. Después de
35 centrifugación, el producto se almacena a entre 30°C y 40°C y 150 mbar durante 16 horas en un horno de secado. Se obtiene el clorhidrato de (1R,2R)-3-(3-

dimetilamino-1-etil-2-metilpropil)fenol (4,18 kg, 88%) como un sólido incoloro con una pureza del 100%.

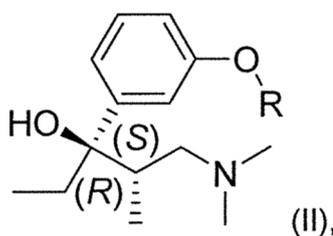
Reivindicaciones

1. Procedimiento para preparar (1R,2R)-3-(3-dimetilamino-1-etil-2-metilpropil)-fenol de fórmula (IV)



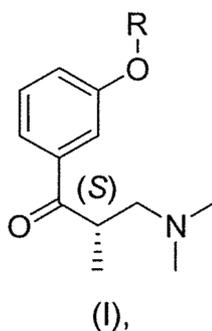
- 5 o una sal de adición de ácido del mismo, comprendiendo el proceso las siguientes etapas:

Etapa a): preparar un compuesto de fórmula (II)



opcionalmente en forma de una sal de adición de ácido,

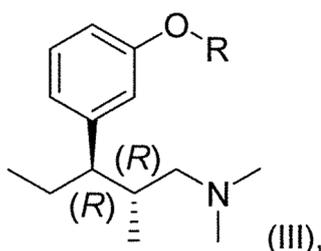
- 10 haciendo reaccionar un compuesto de fórmula general (I)



con bromuro de etil-magnesio o cloruro de etil-magnesio en un éter orgánico seleccionado de entre el grupo consistente en dietil éter, tetrahidrofurano, 2-metiltetrahidrofurano, tert-butil metil éter o cualquier mezcla de los mismos, bajo condiciones de Grignard;

15

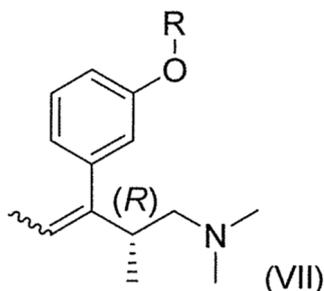
Etapa b): preparar un compuesto de fórmula general (III)



opcionalmente en forma de una de adición de ácido, donde el paso b) se desarrolla:

b') sometiendo el compuesto de fórmula general (II) a una deshidratación y

b'') hidrogenando el compuesto así obtenido de fórmula general (VII)



5

empleando un catalizador en un medio de reacción inerte en presencia de hidrógeno:

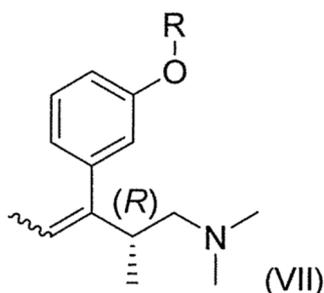
Etapa c): desproteger el compuesto de fórmula (III) para obtener (1R,2R)-3-(3-dimetilamino-1-etil-2-metilpropil)fenol de fórmula (V) y

10 opcionalmente una etapa d), esto es convertir el compuesto de fórmula (IV) en una sal de adición,

donde, en los compuestos arriba citados de fórmulas generales (I), (II) y (III), R representa metilo, bencilo o tetrahidropiraniolo.

15 **2.** Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque el paso (b) comprende los siguientes pasos (b') y (b''):

Paso b') someter el compuesto de fórmula general (II) a una reacción de deshidratación catalizada por ácido para obtener el compuesto de fórmula (VII)



20

Paso b'') someter el compuesto de fórmula (VII) a una reacción de hidrogenación vía catálisis heterogénea en presencia de hidrógeno, seleccionándose el catalizador de entre el grupo consistente en níquel de

Raney, paladio, paladio sobre carbono, platino, platino sobre carbono, rutenio sobre carbono y rodio sobre carbono.

- 5 **3.** Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 o 2, caracterizado porque la reacción de acuerdo con la etapa (a) se lleva a cabo en tetrahidrofurano con cloruro de etil-magnesio, a una concentración de cloruro de etil-magnesio de 0,5 M a 2 M.
- 10 **4.** Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado porque en los compuestos de fórmulas generales (I), (II) y (III) R significa metilo.
- 15 **5.** Procedimiento según la reivindicación 4, caracterizado porque en el paso © el compuesto de fórmula (III) se hace reaccionar con ácido bromhídrico o ácido metanosulfónico y metionina o hidruro de diisobutil-aluminio en un medio de reacción seleccionado del grupo consistente en dietil éter, tetrahidrofurano, tolueno, 2-metiltetrahidrofurano, dioxano, tert-butil metil éter y mezclas de los mismos, obteniéndose el (1R,2R)-3-(3-dimetilamino-1-etil-2-metilpropil)fenol de fórmula (IV).
- 20 **6.** Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, caracterizado porque, en el paso de hidrogenación, el catalizador heterogéneo se selecciona del grupo consistente en níquel de Raney, paladio, paladio sobre carbono (1-10% en peso), platino, platino sobre carbono (1-10% en peso), rutenio sobre carbono (1-10% en peso) y rodio sobre carbono (1-10% en peso).
- 25 **7.** Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, caracterizado porque en el paso de hidrogenación, el catalizador heterogéneo es paladio sobre carbono (1-10% en peso).