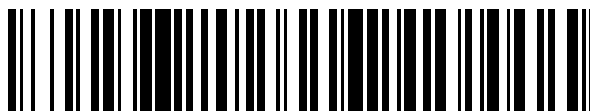


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 640 313**

51 Int. Cl.:

**C07C 209/68** (2006.01)

**C07C 221/00** (2006.01)

**C07C 225/16** (2006.01)

**C07C 233/43** (2006.01)

**C07C 245/20** (2006.01)

**C07C 213/00** (2006.01)

12

## TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **30.11.2010 PCT/IB2010/055499**

87 Fecha y número de publicación internacional: **09.06.2011 WO11067714**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **30.11.2010 E 10805326 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **05.07.2017 EP 2507203**

54 Título: **Nuevo procedimiento para la preparación de tapentadol y sus intermedios**

30 Prioridad:

**01.12.2009 IT MI20092110**

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

**02.11.2017**

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

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

74 Agente/Representante:

**ARIAS SANZ, Juan**

**ES 2 640 313 T3**

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

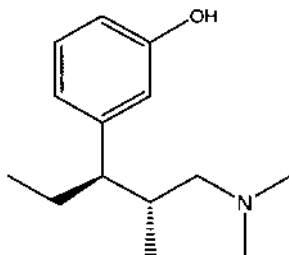
**DESCRIPCIÓN**

Nuevo procedimiento para la preparación de tapentadol y sus intermedios

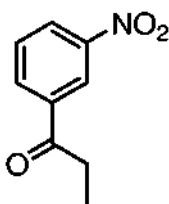
**5 Campo técnico de la invención**

La presente invención se refiere a un nuevo procedimiento para la preparación de 3-[(1R,2R)-3-(dimetilamino)-1-etil-2-metilpropil]fenol, conocido por el nombre de tapentadol, representado por medio de la fórmula (I) indicada a continuación

10

**(I)**

partiendo de un precursor de 1-(3-nitrofenil)propan-1-ona que tiene la fórmula (II) indicada a continuación:

**(II)**

15

**Técnica anterior**

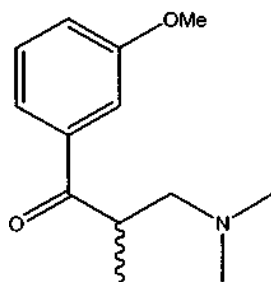
20 Tapentadol es un agonista de analgésico de acción central de receptores de opioide  $\mu$  e inhibidor de recaptación de noradrenalina, usado para tratar dolor agudo de naturaleza moderada a grave. Los derivados con estructura similar a tapentadol se describen en la bibliografía. El documento US7417170 se refiere a un procedimiento para sintetizar, con buen rendimiento, compuestos de 3-aril-butil-amina por medio de eliminación de la función alcohólica terciaria a partir de compuestos de 4-amino-2-aril-butan-2-ol.

25 El documento EP693475 describe la síntesis de compuestos de 1-fenil-3-dimetilamino-propano que tienen actividad farmacológica.

El documento US3888901 se refiere a la síntesis de compuestos de clase de 3-(alquil-3-benzoil-sustituido)-propio nitrilo, partiendo de alquil fenil cetonas a través de reacción de Mannich

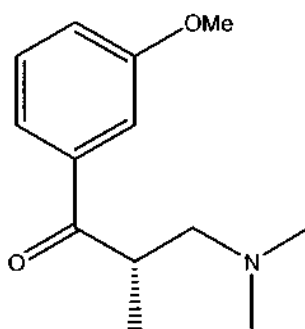
30

El documento WO2008012047 indica la síntesis de tapentadol, partiendo de 3-bromoanisol que, vía organolitio, se convierte en 3-metoxi propiofenona. Sobre este intermedio se lleva a cabo una reacción de Mannich que conduce al intermedio racémico de fórmula (III)



(III)

Este intermedio (III) se somete a separación enantiomérica a través de reacción con ácido (2R,3R)-O,O'-dibenzoiltartárico quiral para obtener el enantiómero preferido de fórmula (IV):



(IV)

5

Sin embargo, este método de separación resulta particularmente desventajoso ya que requiere tiempos extremadamente largos y permite la obtención de la sal dibenzoiltartárica del isómero deseado con bajos rendimientos, es decir, aproximadamente un 75 %.

10

El enantiómero resuelto (IV) se alquila de este modo a través de reacción con bromuro de etilmagnesio y finalmente el producto de esta reacción se hidrogena y posteriormente se somete a desmetilación.

15

El documento US2006/0194988 describe la preparación de compuestos de 3-aryl-butil-amina por medio de deshidratación de 1-amino-3-aryl-butan-3-ol sustituido mediante la hidrogenación de la 3-aryl-but-3-enil-amina sustituida.

20

El documento US2008/0269524 describe un método para la preparación de 1-amino-3-aryl-butan-3-ol sustituido y ópticamente puro y/o enantioméricamente enriquecido mediante cristalización de una sal de adición con ácido fosfórico de la mezcla enantiomérica del mismo. El documento US3824271 describe y reivindica compuestos de la clase de propionitrilos 3-alkil-3-(benzoyl sustituidos) usando como intermedios fenil 3-(dimetilamino)-2-metilpropan-1-ona sustituida racémica.

25

Los documentos US2006/0194988, US2008/0269524 y US3824271 describen intermedios alternativos y/o etapas sintéticas alternativas para la síntesis de tapentadol y/o sus análogos. Ninguno de estos documentos muestra o sugiere el modo para mejorar la etapa de separación estereoselectiva para la síntesis de tapentadol llevando a cabo la separación quiral sobre diferentes intermedios, concretamente derivados de fenil 3-(dimetilamino)-2-metilpropan-1-ona sustituidos.

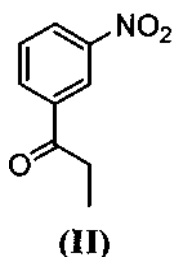
30

De este modo, todavía es necesario un procedimiento para la producción de tapentadol que permita obtener este compuesto con elevados rendimientos y elevada estereoselectividad.

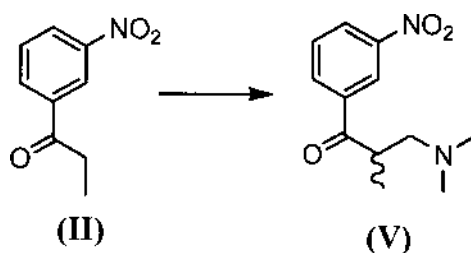
### Descripción de la invención

35

La presente invención se refiere a una nueva síntesis de tapentadol partiendo del compuesto 1-(3-nitrofenil)propan-1-ona de fórmula (II):

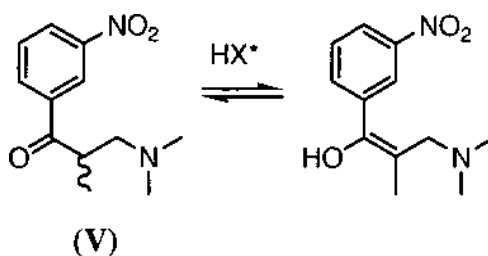


El compuesto (II), a través de la reacción de Mannich, se convierte en el intermedio (V),



5

en forma de mezcla de estereoisómeros; que, en disolución, se interconvierte de acuerdo con el equilibrio ceto-enol indicado en el esquema 1:

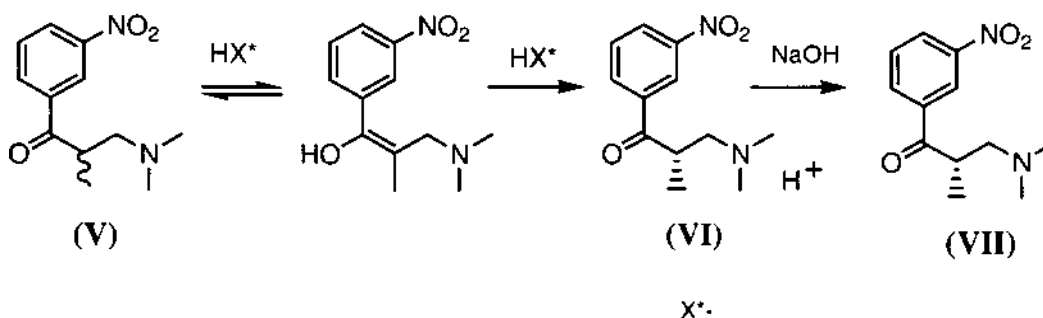


10

**Esquema 1**

Sorprendentemente, se encontró que la mezcla racémica del compuesto (V) se puede resolver por medio de conversión cuantitativa para dar lugar al estereoisómero de interés (VII) usando un ácido quirál (HX\*), tal como ácido (2R, 3R)-O-O'-dibenzoil tartárico, de acuerdo con el esquema 2 siguiente:

15



**Esquema 2**

El isómero deseado (VII) se obtiene a través de un tratamiento básico de la sal precipitada (VI) tras la reacción con el ácido quirál.

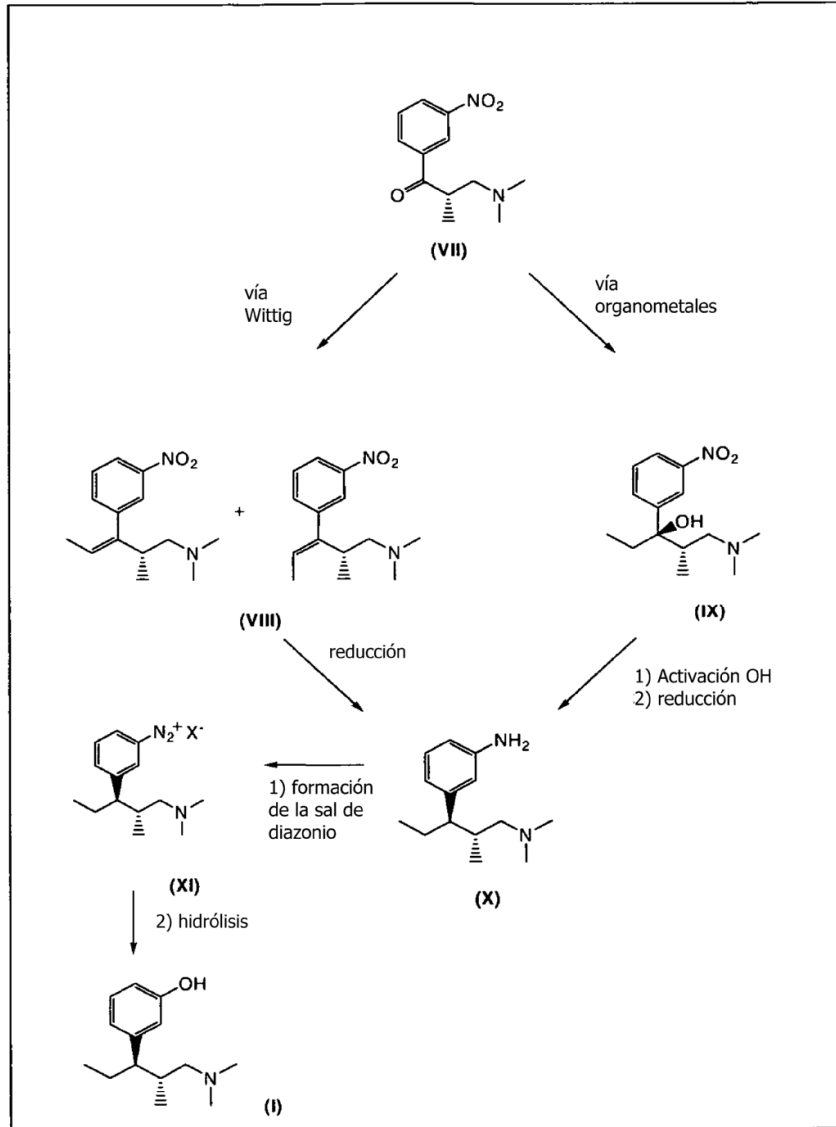
La reacción de conversión para dar lugar al estereoisómero preferido tiene lugar de forma cuantitativa en unas pocas horas con una ventaja indiscutible en términos de rendimiento y tiempos de producción.

25

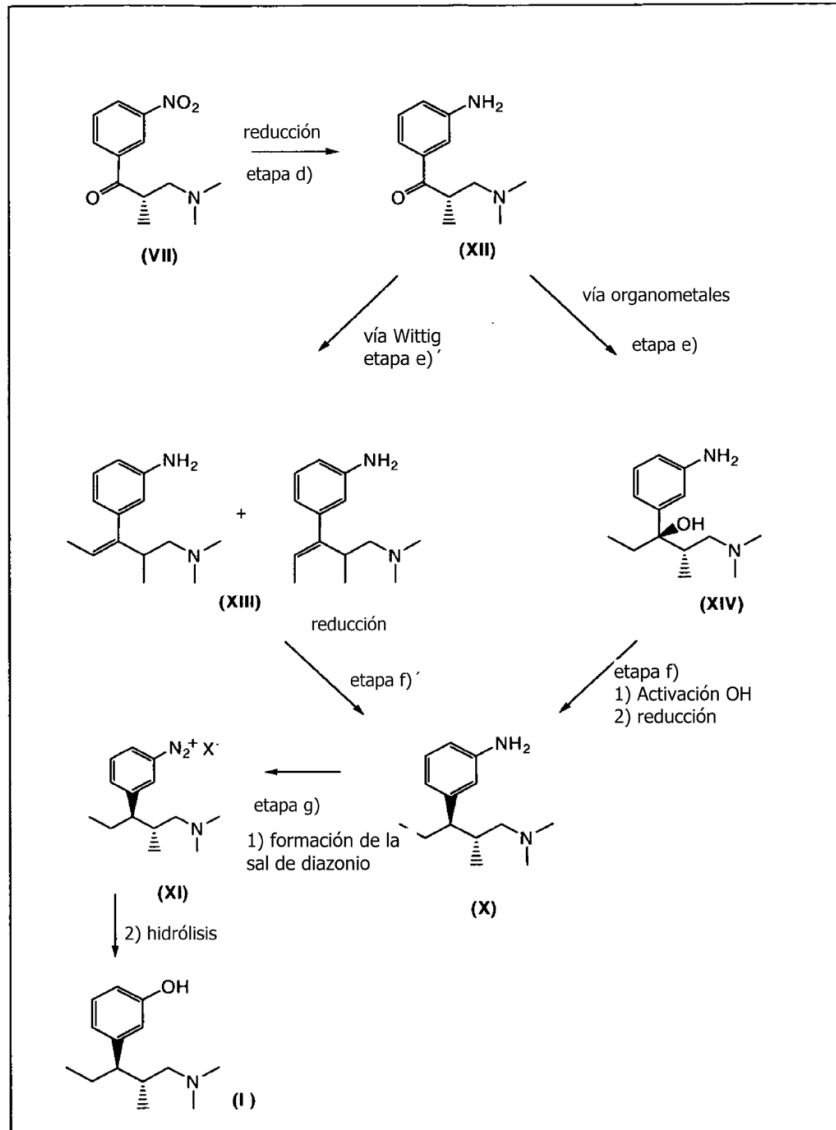
En particular, el procedimiento de acuerdo con la presente invención permite la obtención del intermedio (VI) con rendimientos marcadamente más elevados que los indicados en el documento WO2008/012047A1, es decir, con rendimientos de aproximadamente un 96 %.

30

El compuesto resuelto (VII) se convierte en tapentadol a través de alquilación de carbonilo mediante la reacción con reactivos organometálicos, tales como reactivos de Grignard o dietilzinc. A continuación, la reducción del grupo nitro para dar lugar a un grupo amino y posterior transformación del mismo en un grupo hidroxilo, mediante la formación de la correspondiente sal de diazonio y su hidrólisis, donde dichas etapas se llevan a cabo de forma alternativa de acuerdo con el esquema 3 o 4.



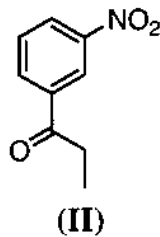
Esquema 3



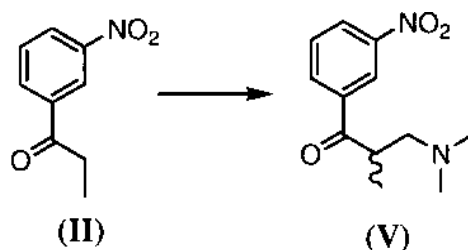
**Esquema 4**

**Descripción detallada de la invención**

- 5 La presente invención se refiere a una nueva síntesis de tapentadol partiendo del compuesto 1-(3-nitrofenil)propan-1-ona de fórmula (II):



- 10 El compuesto (II), se condensa, con dimetilamonio para formar el compuesto (V).



Dicha reacción, conocida como condensación de Mannich se lleva a cabo en un disolvente orgánico apropiado (J. March, *Advanced Organic Chemistry*, 3 ed. p. 800-802). El ion de dimetilamonio se puede preparar previamente o directamente en la mezcla de reacción. Se puede usar paraformaldehído y dimetilamina o bis dimetilamino metano y un ácido apropiado para formar el ion de dimetilamonio. Los alcoholes alifáticos o el anhídrido de un ácido orgánico se pueden usar como disolvente. Cuando se usa el anhídrido de un ácido orgánico como disolventes, no es necesario añadir otros ácidos para permitir el transcurso de la reacción. La temperatura de reacción puede estar comprendida entre 0 °C y la temperatura de ebullición del disolvente.

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

Dicha reacción se puede llevar a cabo como se indica en el documento US 3.824.271.

El producto **(V)**, obtenido como mezcla de estereoisómeros, en disolución se convierte de acuerdo con el equilibrio ceto-enol indicado en el Esquema 1 descrito con anterioridad.

Sorprendentemente, se encontró que este equilibrio se puede mover cuantitativamente hacia el enantiómero de interés por medio de precipitación de dicho enantiómero de interés en forma de sal de ácido quirál, como se ha indicado previamente en el Esquema 2, por medio de un disolvente polar apropiado o mediante una mezcla de disolventes polares. Esto permite la obtención de la conversión cuantitativa de la mezcla en el enantiómero deseado. Se puede usar agua, cetonas alifáticas, alcoholes alifáticos o cualquier otro disolvente polar, por separado o mezclado con otros disolventes polares, para esta separación como disolventes. Los alcoholes preferidos son metanol, etanol, 1-propanol, 2-propanol y la cetona preferida es acetona. Preferiblemente, se usa una mezcla de metanol y acetona. Se puede usar ácido (D)(-) mandélico, ácido D(-) 2-cloro mandélico, ácido D(-) tartárico, ácido (2R,3R)-O,O'-dibenzoil tartárico, preferiblemente ácido (2R,3R)-O,O'-dibenzoil tartárico como ácidos quirales. La sal del enantiómero resuelto se suspende posteriormente en una mezcla de agua y un disolvente orgánico apropiado. La adición de una disolución básica acuosa conduce a la liberación del estereoisómero **(VII)** a partir de la sal **(VI)**, en forma de base libre. El compuesto **(VII)** se extrae posteriormente a partir del disolvente orgánico partiendo del cual se puede recuperar mediante evaporación, al tiempo que la sal de ácido quirál con la base permanece en agua y se puede recuperar. Las bases se seleccionan entre un hidróxido de un metal alcalino o alcalino-térreo, preferiblemente hidróxido de sodio o hidróxido de potasio. Preferiblemente se usa tolueno, éter terc-butilmetílico (MTBE), isobutil metil cetona (MiBK) como disolvente orgánico.

Dicha secuencia de reacción, que, partiendo de la mezcla **(V)** conduce al estereoisómero **(VIII)**, se puede llevar a cabo como se describe en el documento WO2008/012047A1.

En el documento WO2008/012047A1, dicha secuencia difiere de la de la presente invención debido a la presencia del grupo metoxi en posición 3 del anillo de benceno; en la presente invención está presente un grupo nitro en el anillo de benceno en posición 3.

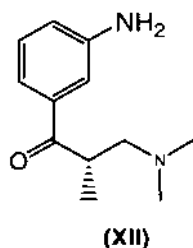
De este modo, un objetivo de la presente invención es un nuevo procedimiento para la síntesis de tapentadol de fórmula **(I)** que comprende la etapa de una resolución cuantitativa de la mezcla racémica **(V)** para obtener el estereoisómero **(VII)**, comprendiendo dicha etapa las etapas de

a) hacer reaccionar la mezcla racémica del compuesto **(V)** con un ácido quirál en un disolvente o mezcla de disolventes polares y posterior precipitación de la sal cristalina **(VI)**;

b) tratar la sal quirál **(VI)** con una disolución básica acuosa para obtener el compuesto **(VII)**;

c) extracción posterior del compuesto **(VII)** obtenido de este modo con un disolvente orgánico.

El compuesto **(VII)** se trata posteriormente para reducir el grupo nitro a un grupo amino (etapa d) para obtener el compuesto **(XII)**, de fórmula:



Esta reducción se puede llevar a cabo a través de métodos conocidos en la técnica. La reducción con estaño o la hidrogenación catalítica son las preferidas entre éstos.

5 La reducción con estaño se lleva a cabo suspendiendo raspaduras de estaño en un disolvente orgánico apropiado en el que también se disuelve el compuesto (VII). Se deja caer ácido clorhídrico concentrado sobre esta suspensión manteniendo la temperatura entre 0 °C y la temperatura de ebullición del disolvente. Si la reacción se lleva a cabo en un disolvente miscible con agua, este disolvente se evapora y se sustituye por un disolvente inmiscible con agua y posteriormente transcurre como se muestra a continuación.

10 El pH de la mezcla se lleva hasta valores mayores de 7, preferiblemente entre 10 y 13, usando una base inorgánica, preferiblemente un hidróxido de un metal alcalino o alcalino-térreo e incluso más preferiblemente hidróxido de sodio e hidróxido de potasio, y se separa una fase acuosa. La fase orgánica se puede usar tal y como se encuentra en la etapa posterior o se puede concentrar hasta el aislamiento del producto de hidrogenación en forma de aceite. Los disolventes preferidos para esta etapa son alcoholes alifáticos para la reacción, preferiblemente, etanol y MTBE o tolueno para el tratamiento. La temperatura de reacción está preferiblemente entre 35 y 50 °C.

20 Un método alternativo para la reducción del grupo nitro para dar lugar a un grupo amino, con el fin de obtener el compuesto (XII), puede ser la hidrogenación catalítica. En este caso el compuesto (VII) se disuelve en un disolvente orgánico al cual se añade un catalizador. La mezcla se hidrogena posteriormente a una temperatura comprendida entre -10 y 100 °C. Tras completar la hidrogenación, se filtra el catalizador. El producto hidrogenado se puede usar en disolución o se puede aislar por medio de evaporación del disolvente.

25 Tolueno, tetrahidrofurano (THF) y metiltetrahidrofurano (MeTHF) son los disolventes preferidos. Platino o paladio sobre carbón vegetal son los catalizadores preferidos. La temperatura de reacción está entre 0 y 15 °C.

30 La secuencia de reacción posterior que conduce, a partir del compuesto (XII), al compuesto (X) se puede llevar a cabo como se describe en el documento WO2008/012283A1, dicha secuencia difiere de la de la presente invención debido a la presencia del grupo metoxi en posición 3 del anillo de benceno; en la presente invención un grupo amino está presente en el anillo de benceno en posición 3. La presencia del grupo metoxi en posición 3 del anillo de benceno no permite la formación de los compuestos intermedios A y B, descritos en la presente invención.

35 El compuesto (XII) obtenido en la etapa previa se convierte en el compuesto (XIV) en la etapa e) por medio de reacción con un compuesto organometálico. El compuesto organometálico se puede adquirir o preparar *in situ* haciendo reaccionar las raspaduras metálicas con haluro de etilo en un disolvente orgánico apropiado. El compuesto (XII) disuelto en un disolvente orgánico, que puede no necesariamente ser el mismo usado para la preparación del reactivo organometálico, se deja caer en el interior de la disolución de organometal obtenida. La temperatura de reacción se mantiene entre 0 °C y la temperatura de ebullición del disolvente. Los metales usados son preferiblemente zinc y magnesio. El haluro de etilo preferido es bromuro y la temperatura está comprendida entre 10 y 30 °C. Preferiblemente, se usan de 1 a 5 equivalentes del reactivo organometálico con respecto al compuesto (XII).

45 Tras completar la reacción la mezcla se inactiva vertiéndola en el interior de una disolución acuosa ácida a partir de la cual se extrae el compuesto (XIV) con un disolvente orgánico. Preferiblemente, se usa hidrogeno sulfato de amonio para acidificar la fase acuosa. El compuesto (XIV) se puede usar como tal en la etapa posterior o se puede purificar por medio de métodos conocidos en la técnica, preferiblemente cristalización. Preferiblemente, se usa una mezcla de tolueno y un hidrocarburo alifático para cristalizar el producto (XIV).

50 El compuesto (XIV) se convierte en el compuesto (X) de la etapa f) por medio de activación del hidroxilo del compuesto (XIV) y posterior reducción e hidrólisis. Se añaden de 1 a 5 equivalentes de un anhídrido o haluro de un ácido orgánico con respecto al compuesto (XIV) a una disolución del compuesto (XIV), obtenida directamente a partir de la etapa anterior, o mediante disolución del producto cristalizado en un disolvente apropiado. El anhídrido o haluro del ácido orgánico es preferiblemente un anhídrido o haluro de un ácido orgánico alifático o aromático sustituido o no sustituido, preferiblemente un ácido de alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, opcionalmente sustituido con 1-3 átomos de halógeno; un ácido benzoico, o un ácido fenilacético, opcionalmente sustituido con 1-3 átomos de halógeno, grupos alquilo y/o carboxílicos; ácidos dicarboxílicos C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> y ésteres alifáticos C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> de los mismos.



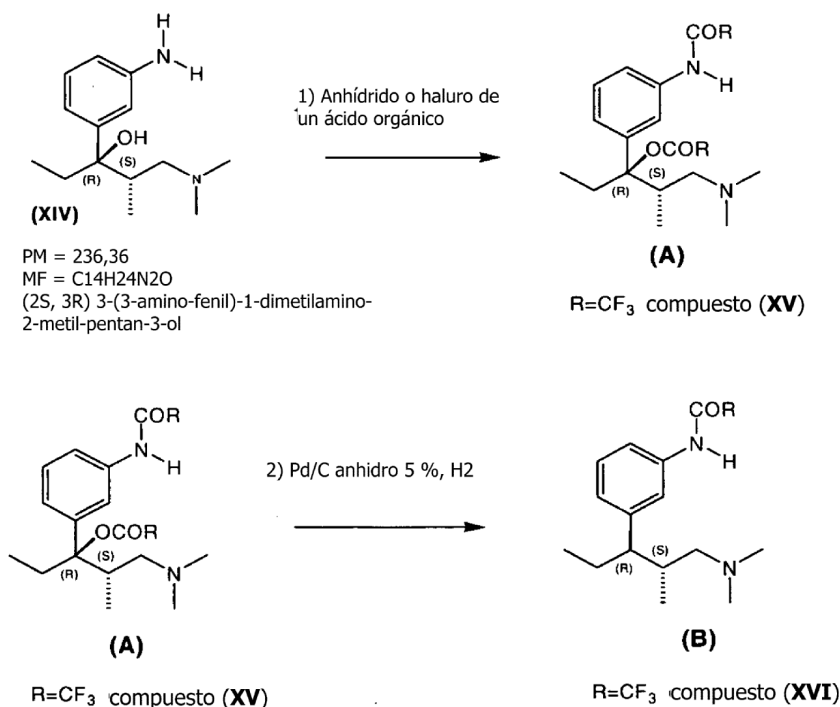
Preferiblemente, dicho anhídrido o haluro de ácido orgánico son anhídridos o haluros de ácido acético, ácido fenilacético, ácido cloroacético, ácido trifluoroacético, ácido benzoico, ácido clorobenzoico, ácido ftálico, ácido succínico, ácido oxálico o monoésteres alifáticos C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> del ácido oxálico o anhídridos mixtos del ácido fórmico, incluso más preferiblemente ácido trifluoroacético.

5 Se permite la reacción hasta completar la esterificación del hidroxilo bencílico y la conversión de anilina en amida, como se ilustra en el Esquema 5, (compuesto **(XV)** cuando R=CF<sub>3</sub>).

10 Alternativamente, esta conversión se puede llevar a cabo mediante adición de un ácido orgánico apropiado y un agente de deshidratación.

Posteriormente se añade un catalizador, preferiblemente paladio sobre carbón vegetal, a la mezcla de reacción y se lleva a cabo la hidrogenación a una presión comprendida entre 1 y 100 bares y/o una temperatura comprendida entre 0 y 100 °C, como se indica en el Esquema 5 (compuesto **(XVI)** cuando R=CF<sub>3</sub>):

15



### Esquema 5

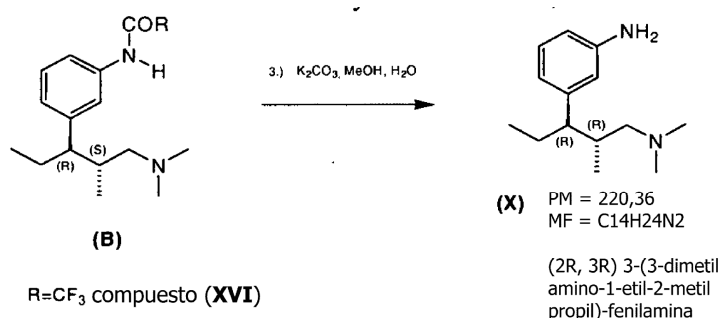
En el Esquema 5 R significa:

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

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

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

30 Tras completar la hidrogenación se retira el catalizador por medio de filtración, se concentra la disolución y se añade una disolución acuosa básica para hidrolizar la anilida. Tras completar al hidrólisis, se extrae el producto con un disolvente miscible con agua y se obtiene en forma de aceite por medio de concentración, como se indica en el Esquema 6:



### Esquema 6

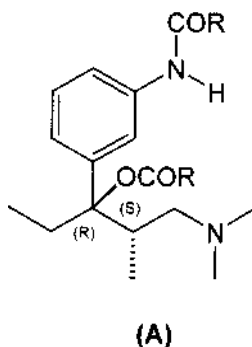
Preferiblemente, los anhídridos de ácido o haluros usados son ácidos orgánicos alifáticos o aromáticos sustituidos o no sustituidos. Todos los agentes de condensación comúnmente usados en la química orgánica se pueden usar como agentes de condensación. Se puede usar cualquier base inorgánica como base para la hidrólisis de la amida. Alternativamente, el compuesto **(XII)** se puede convertir en el compuesto **(X)** haciéndolo pasar a través de la mezcla de los compuestos isoméricos **(XIII)** (etapa e'), obtenida a través de reacción de Wittig en el compuesto anteriormente mencionado **(XII)**. De acuerdo con este procedimiento, se usan iluros de fósforo para la conversión del compuesto de cetona de fórmula **(XII)** en los compuestos isoméricos olefínicos de fórmula **(XIII)**. El compuesto **(X)** se obtiene posteriormente a partir de la mezcla de isómeros **(XIII)** mediante reducción (etapa f').

El compuesto **(X)** se convierte en tapentadol a través de hidrólisis de la correspondiente sal de diazonio **(XI)** (etapa g)). El producto **(X)** se disuelve en una disolución acuosa de un ácido mineral para llevar a cabo esta etapa. Los ácidos minerales preferidos para la reacción son: ácido sulfúrico, ácido clorhídrico, ácido fosfórico, ácido metanosulfónico, ácido trifluoroacético, en particular ácido sulfúrico.

Se añade una disolución saturada de nitrito de sodio a esta disolución mantenida a una temperatura entre -15 y 50 °C. Tras completar la reacción, se dejar caer la disolución de sal de diazonio obtenida en una disolución de ácido mineral mantenida a una temperatura entre 50 °C y la temperatura de ebullición del ácido. Tras completar la reacción, se enfría la mezcla y se lleva hasta pH 10-11, con una base inorgánica. Se extrae tapentadol usando un disolvente orgánico apropiado y se precipita en forma de clorhidrato por medio de la adición de ácido clorhídrico gaseoso.

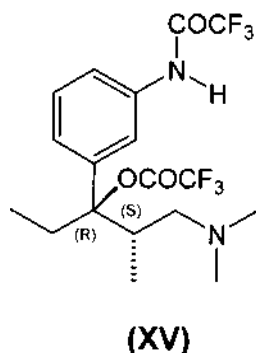
Los disolventes orgánicos preferidos para la extracción de tapentadol a partir de la mezcla de reacción son hidrocarburos alifáticos o aromáticos, en particular acetato de etilo, tolueno, MiBK, prefiriéndose MTBE y 3-pentanona.

Los compuestos de fórmula (A) se describen en la presente solicitud:



en la que R significa: alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, opcionalmente sustituido con 1-3 átomos de halógeno, o con un grupo carboxílico, posiblemente esterificado con alcoholes alifáticos C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>; o fenilo o bencilo, opcionalmente sustituido con 1-3 átomos de halógeno, con grupos alquilo y/o carboxílicos.

R es preferiblemente H, CH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>Cl, CF<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>COOH, COOR<sup>1</sup> en la que R<sub>1</sub> es H o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, fenilo, clorofenilo, radical o-carboxifenilo, e incluso más preferiblemente R es CF<sub>3</sub> (compuesto **(XV)**, es decir, (2S,3R)-1-(dimetilamino)-2-metil-3-(3-(2,2,2-trifluoroacetamido)-fenil)pentan-3-il 2,2,2-trifluoroacetato):

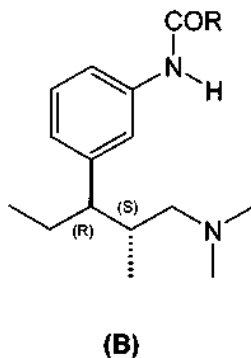


Estos compuestos se obtienen como intermedios en el procedimiento de síntesis de tapentadol objeto de la presente invención.

5

Los compuestos de fórmula (B) se describen en la presente solicitud:

en la que R significa: alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, opcionalmente sustituido con 1-3 átomos de halógeno, o

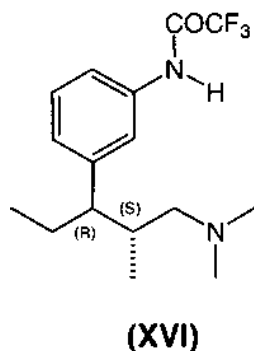


10

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

R es preferiblemente H, CH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>Cl, CF<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>COOH, COOR<sup>1</sup> donde R, es H o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, fenilo, clorofenilo, radical *o*-carboxifenilo, e incluso más preferiblemente R es CF<sub>3</sub> (compuesto (XVI), es decir, *N*-(3-((2*R*,3*S*)-1-(dimetilamino)-2-metilpentan-3-il)fenil)-2,2,2-trifluoroacetamida):

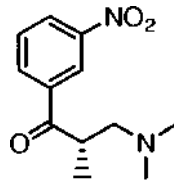
15



Estos compuestos se obtienen como intermedios en el procedimiento de síntesis de tapentadol objeto de la presente invención.

Otro aspecto de la presente invención viene representado por el compuesto de fórmula (VII), es decir (S)-3-(dimetilamino)-2-metil-1-(3-nitrofenil)-propan-1-ona:

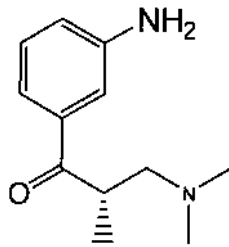
25



(VII)

como intermedio en el procedimiento de síntesis de tapentadol de acuerdo con la presente invención.

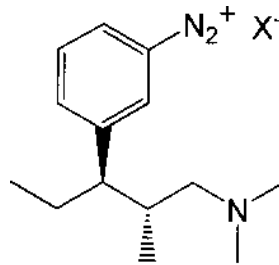
- 5 Un aspecto adicional de la presente invención viene representado por el compuesto de fórmula (XII), es decir (S)-1-(3-aminofenil)-3-(dimetilamino)-2-metilpropan-1-ona:



(XII)

- 10 como intermedio en el procedimiento de síntesis de tapentadol de acuerdo con la presente invención.

El compuesto de fórmula (XI), es decir 3-((2R)-1-(dimetilamino)-2-metilpentan-3-il)benzenodiazonio, se describe en la presente solicitud:



(XI)

15

como intermedio en el procedimiento de síntesis de tapentadol de acuerdo con la presente invención.

- 20 Los usos como intermedios de los compuestos de fórmula (VII) y (XII) también son un objeto de la presente invención.

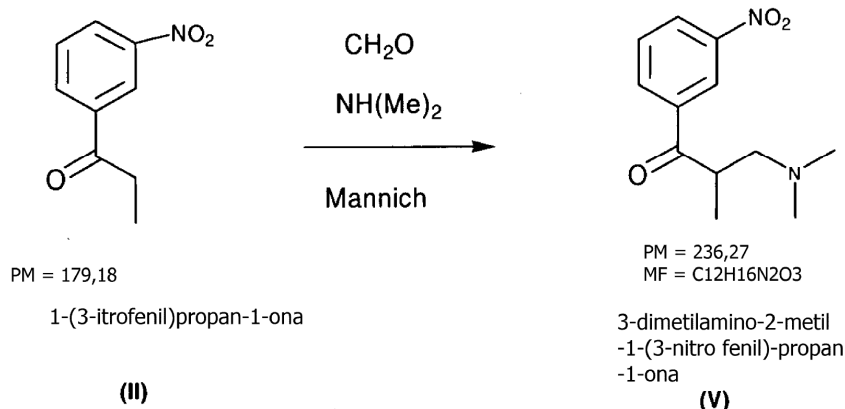
Los siguientes ejemplos se consideran a modo de ejemplo no limitante de la invención.

PARTE EXPERIMENTAL

25

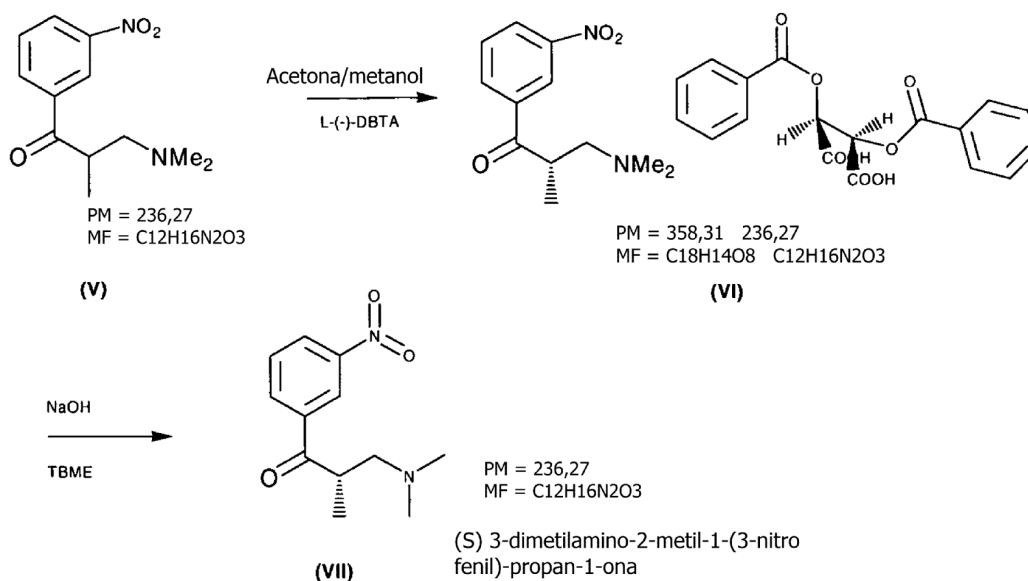
**Ejemplo 1**

**Preparación de 3-(dimetilamino)-2-metil-1-(3-nitro-fenil)-propan-1-ona (V)**



Se añaden N,N-dimetilamina HCl (80,0 g, 0,982 moles), paraformaldehído (45 g, 1,499 moles), agua (30 g, 1,667 moles) y anhídrido acético (30 ml/32,4 g, 0,32 moles) en un matraz de cuatro bocas de 1 litro, provisto de un agitador magnético, termómetro y embudo de adición. La suspensión se calienta lentamente hasta 50 °C y se agita durante 30 minutos. Posteriormente, se deja caer anhídrido acético (200 ml/216 g, 2,12 moles) lentamente y por partes. La mezcla de reacción se agita a 50-70° C durante al menos 1 hora y posteriormente se añade una suspensión de 1-(3-nitrofenil)propan-1-ona (150 g, 0,837 mol) y anhídrido acético (200 ml/216 g, 2,12 mol). La mezcla de reacción se agita a aproximadamente 70° C durante 16 horas, y posteriormente se controla la conversión usando HPLC. Cuando la conversión es > 90 %, se destilan aproximadamente 200 ml de disolvente a vacío y se añaden 600 ml de etanol. Se enfría la suspensión obtenida a 20-25 °C y se permite la agitación durante 3 horas. Posteriormente, se filtra y se lava con 300 ml de acetona. Se obtienen aproximadamente 210 g de un sólido casi incoloro con pureza de HPLC ≥ 99 %. Se suspende el producto húmedo en agua (600 ml), éter t-butil metílico (600 ml) y se ajusta el pH a 10-12 con hidróxido de sodio al 28 %. Se agitan las dos fases durante aproximadamente 30 minutos y posteriormente se separan. Se concentra la fase orgánica hasta obtener un residuo oleoso. Se obtienen aproximadamente 182 g de un aceite ligeramente amarillento (aproximadamente un 92 % de rendimiento) con pureza de HPLC ≥ 99 %.

**Preparación de (S)-3-(dimetilamino)-2-metil-1-(3-nitrofenil)-propan-1-ona (VII)**

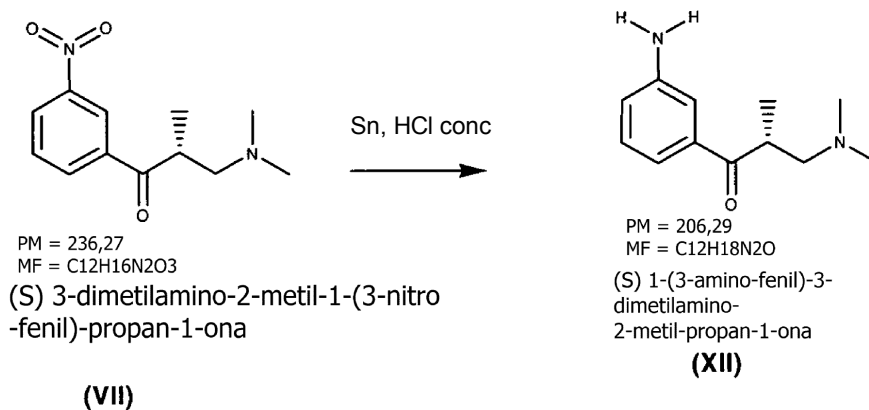


20

Se añaden ácido (2R,3R)-O'-dibenzoil tartárico, H<sub>2</sub>O (159g, 0,423 moles) en acetona (500 ml) a un matraz de cuatro bocas de 1 litro, provisto de un agitador magnético, termómetro y embudo de adición. Se agita la suspensión a 35-40 °C hasta completar la disolución, posteriormente se deja caer una disolución de 3-(dimetilamino)-2-metil-1-

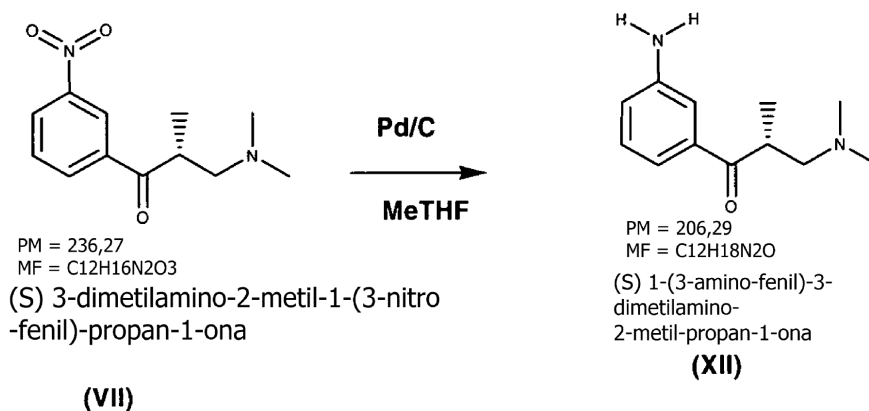
(3-nitrofenil)-propan-1-ona (100 g, 0,423 moles) en metanol (83ml). Se agita la suspensión durante 1-4 horas a 35-40 °C y durante 24 horas a 20-25 °C, posteriormente se lleva a cabo la filtración y se lava el sólido con acetona. Se suspende el sólido en 500ml de acetona, se calienta a 50 °C durante 2 horas y posteriormente se agita durante otras 2 horas a 25 °C. Posteriormente, se filtra la suspensión y se lava con acetona. Se obtienen aproximadamente 320 g húmedos de (2R, 3R)-O'-dibenzoiltartrato de (S)-3-(dimetilamino)-2-metil-1-(3-nitrofenil)-propan-1-ona en forma de sólido incoloro con ee  $\geq 98,5$  % que al secar proporcionan 242 g correspondientes a un rendimiento de 96,2 %, calculado con respecto al aceite inicial. Se suspende el producto en agua (900 ml), éter metil t-butílico (900 ml) y se ajusta el pH a 10-12 con hidróxido de sodio al 28 %. Se separan las dos fases y se concentra la fase orgánica hasta obtener un residuo oleoso. Se obtienen aproximadamente 95g de aceite ligeramente amarillento (S)-3-(dimetilamino)-2-metil-1-(3-nitrofenil)-propan-1-ona (rendimiento de aproximadamente 95 %) con pureza de HPLC  $\geq 99$  % y ee  $\geq 98,5$  %.

#### Preparación de (S)-3-(dimetilamino)-2-metil-1-(3-aminofenil)-propan-1-ona (XII)



Se añade estaño granular (84,4 g, 0,711 moles), etanol (210 ml), (S)-3-(dimetilamino)-2-metil-1-(3-nitro-fenil)-propan-1-ona (105g, 0,444 mol) a un matraz de cuatro bocas de 1 litro, provisto de un agitador magnético, termómetro y embudo de adición. Se calienta la suspensión a 35 °C y se añade ácido clorhídrico al 36 % (210 ml) por partes y manteniendo la temperatura entre 35-50 °C. Se agita la reacción a 35 °C durante 3 horas y posteriormente se controla usando HPLC. Se añaden 700 ml de etanol tras completar la reacción. Se enfría la mezcla a 0-4 °C, durante 16-24 horas. Después, se filtra y se lavó con acetona. Se obtienen aproximadamente 150g de sólido amarillento con una purezas de HPLC  $\geq 99$  %. Se suspende el producto húmedo en agua (200ml), éter metil t-butílico (300ml) y se ajusta el pH con hidróxido de sodio al 28 % hasta  $\geq 13,0$ . Se agitan las dos fases durante aproximadamente 30 minutos y posteriormente se separan. La fase orgánica se concentra hasta obtener un residuo oleoso. Se obtienen aproximadamente 62 g (rendimiento de aproximadamente 69 %) de aceite rojizo con una pureza de HPLC  $\geq 99$  %.

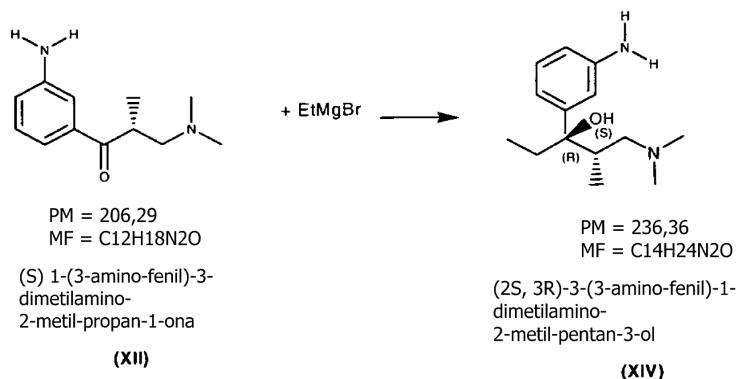
#### Método alternativo:



Se añaden (S)-3-(dimetilamino)-2-metil-1-(3-nitro-fenil)-propan-1-ona (100 g, 0,423 mol), metil-tetrahidrofurano (400 ml) y Pd/C al 5 %, anhidro (4,0 g) a un autoclave de 1 litro, a temperatura ambiente. La suspensión se enfría a 0-4°

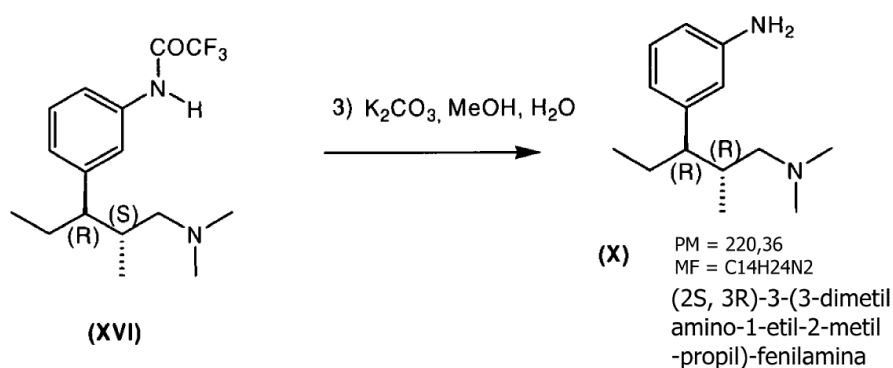
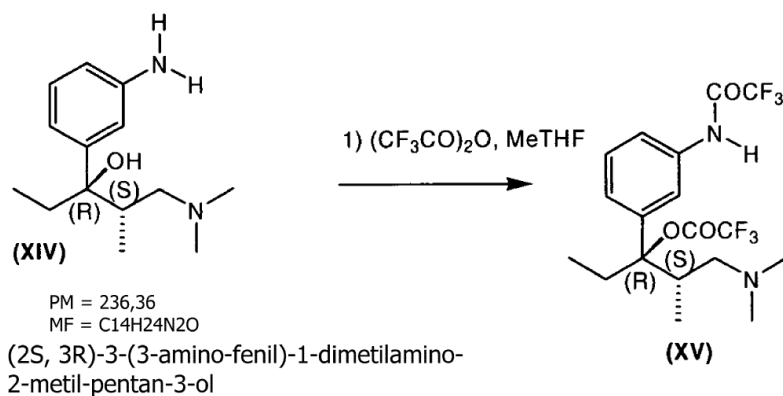
C, Posteriormente se hidrogena a 2 bares de gas de hidrógeno sin superar 8 °C. Se controla la conversión usando HPLC y se considera completa cuando el % de área de HPLC del producto inicial y los intermedios de reacción es < 0,3. Se filtra posteriormente el catalizador y se puede usar la disolución como tal en la etapa posterior o se puede concentrar a vacío a 45-50 °C hasta obtener un residuo oleoso. Se obtienen aproximadamente 86 g de aceite rojo oscuro (rendimiento de aproximadamente 98 %, ee ≥ 97 %, pureza ≥ 92 %).

**Preparación de (2S,3R)-3-(3-Amino-fenil)-1-(dimetilamino)-2-metilpentan-3-ol (XIV).**



10 Se añaden 726 ml de bromuro de etilmagnesio (1M en THF; 0,726 moles) bajo flujo de nitrógeno en un matraz de cuatro bocas de 2 litros, provisto de un agitador magnético, termómetro y embudo de adición. Se deja caer una disolución de (S)-3-(dimetilamino)-2-metil-1-(3-nitro-fenil)-propan-1-ona (50 g, 0,242 moles) en 50ml de THF, manteniendo la temperatura entre 15-30 °C. Se agita la reacción a temperatura ambiente durante 3 horas. Se enfría hasta aproximadamente 10 °C y se añaden tolueno (200 ml) y lentamente una disolución de hidrogeno sulfato de amonio de 20 % (200 ml). Se agita la mezcla durante 30 minutos y se separan la fases tras aproximadamente 15 minutos de reposo. Se concentra la fase orgánica a vacío casi hasta obtener un residuo oleoso. Posteriormente, se añaden tolueno (200 ml), y disolución de metabisulfito de sodio al 30 % (300 ml). Se agita la mezcla durante 30 minutos y se separan la fases tras aproximadamente 15 minutos de reposo. Se lava la fase acuosa 2 veces con 200 ml de tolueno. Se eliminan las fases orgánicas al tiempo que se añade éter metil t-butílico (200 ml) a la fase acuosa. Se lleva el pH de la mezcla hasta 11-12 con hidróxido de sodio al 28 %. Se agita la mezcla durante 30 minutos y se separan la fases tras aproximadamente 15 minutos de reposo. Se elimina la fase acuosa al tiempo que se concentra la fase orgánica a vacío hasta obtener un residuo oleoso que solidifica tras enfriamiento. Se obtienen 35 g de un sólido amarillento con una pureza de HPLC de 95 %.

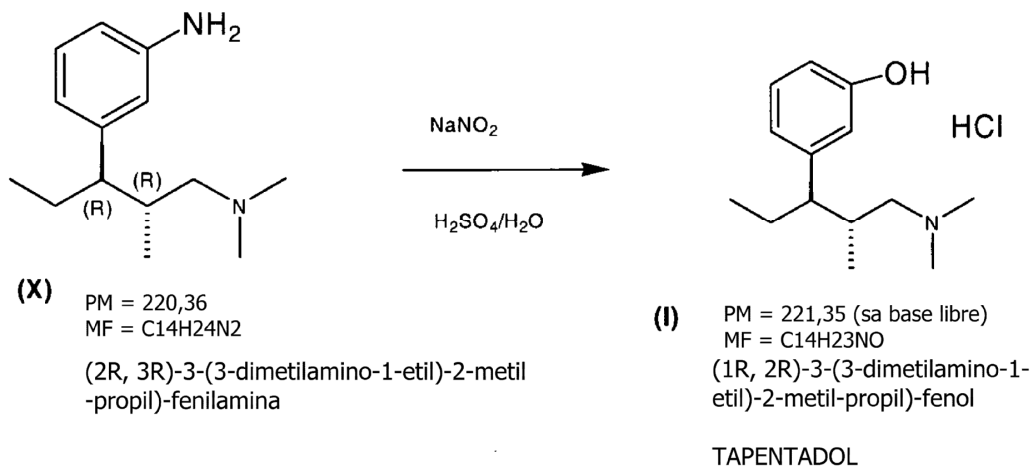
25 **Preparación de (2R,3R)-dimetil-[2-metil-3-(3-nitro-fenil)-pentil]-amina (X).**



Se añaden (2S,3R)-1-(dimetilamino)-3-(3-amino-fenil)-2-metil-3-pentanol (15 g, 0,0635 mol), Me-THF (60 ml) a un matraz de cuatro bocas de 250 ml, provisto de un agitador magnético, termómetro y embudo de adición y se deja caer anhídrido trifluoroacético (30,7g, 0,146 moles) manteniendo la temperatura < 40 °C. Se agita la mezcla durante 2-3 horas a 40 °C, y después se controla la conversión usando HPLC. Tras completar la esterificación, se transfiere la mezcla de reacción a un autoclave, y se introduce Pd/C anhidro (0,75 g). Se lleva a cabo la hidrogenación a 6 bares con una temperatura de 35-40 °C durante 16-24 horas. Cuando se completa la hidrogenación se filtra el catalizador y se concentra la disolución a vacío. Se añade carbonato de potasio al 10 % agua/metanol (1:1, v/v) (200 ml) al residuo. Se agita la mezcla durante 12-24 horas a 35 °C y posteriormente se controla la conversión usando HPLC. Se concentra la mezcla a vacío a 40 °C hasta casi la mitad de volumen. Posteriormente, se añaden tolueno o TBME (100 ml). Se agita la mezcla durante 30 minutos y se separan la fases tras aproximadamente 15 minutos de reposo. Se concentra la fase orgánica a vacío para obtener 12,6 g de residuo oleoso con una pureza de HPLC de 98 %.

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



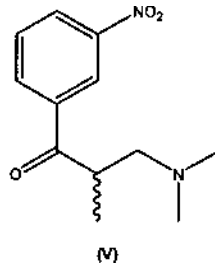


Se añaden 50 ml de ácido sulfúrico al 30-35 % en un matraz de cuatro bocas de 250 ml, provisto de un agitador magnético, termómetro y embudo de adición y se enfría a 4 °C. Se añade (2R,3R)-dimetilamino-1-etil-2-metil-propil)-fenilamina (10 g, 0,045 moles) a la disolución enfriada. Se deja caer una disolución de NaNO<sub>2</sub> (3,4 g, 0,05 moles) disuelto en 10 ml de agua sobre la mezcla enfriada. Se agita la reacción durante 1 hora a 4 °C. Posteriormente se controla la conversión usando HPLC. Se añaden 50ml de ácido sulfúrico al 10-15 % p/p en otro matraz de cuatro bocas de 250 ml provisto de agitador magnético, termómetro, embudo de adición y condensador y se llevó hasta aproximadamente 110 °C. Se dejar caer lentamente la disolución fría de sal de diazonio sobre la disolución diluida de ácido sulfúrico para controlar la formación de espuma. Se mantiene la disolución, tras completar el vertido, a 90-100 °C durante aproximadamente 15 minutos y posteriormente se enfría a 10-15 °C y se lleva el pH hasta 10-11 con hidróxido de sodio al 28 %. Se extrae el producto con acetato de etilo (100ml). Se concentra la fase orgánica a vacío a 40-50 °C hasta obtener un residuo oleoso. Se disuelve el aceite en 3-pentanona (100 ml) y se absorbe el gas de ácido clorhídrico (2,0 g, 0,05 moles) bajo agitación a 20-25 °C. Se obtiene una suspensión que se deja tras agitación durante 24 horas a temperatura ambiente. Posteriormente, se filtra el sólido, se lava con acetona y a continuación se recristaliza a partir de isopropanol. Se obtienen 10 g de sólido blando con una pureza de HPLC > 99 %.

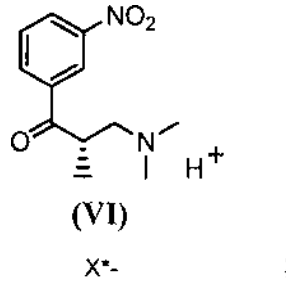
REIVINDICACIONES

1. Procedimiento para la síntesis de tapentadol que comprende las etapas:

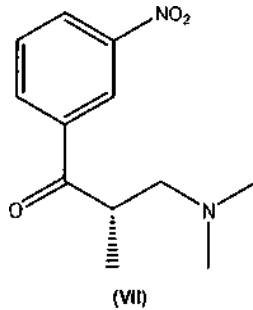
5 a) reacción de la mezcla racémica del compuesto (V)



10 con un ácido quirál en un disolvente polar o una mezcla de disolventes polares y posterior precipitación de la sal quirál (VI)

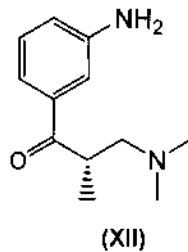


15 b) tratamiento de la sal quirál (VI) con una disolución de base acuosa para obtener el compuesto (VII)

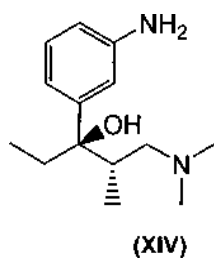


d) extraer el compuesto (VII) con un disolvente orgánico;

20 d) reducción del grupo nitro del compuesto de fórmula (VII) hasta un grupo amino, para obtener el compuesto de fórmula (XII):

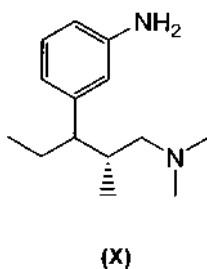


25 e) conversión del compuesto de fórmula (XII) en el compuesto de fórmula (XIV) por medio de reacción con un reactivo organometálico

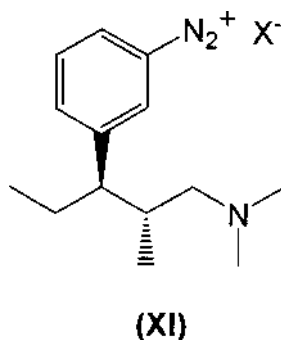


f) reacción del compuesto **(XIV)** con un anhídrido o un haluro de un ácido orgánico e hidrogenación para obtener, tras la hidrólisis, el compuesto de fórmula **(X)**

5



g) someter el compuesto **(X)** a una reacción de diazotación para obtener la sal de diazonio de fórmula **(XI)**



10

que se somete a condiciones de hidrólisis para obtener tapentadol.

15 2. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado por que dicho ácido quiral se selecciona entre ácido D(-)mandélico, ácido D(-)2-cloro mandélico, ácido D(-) tartárico, ácido (2R,3R)-O-O'-dibenzoil tartárico, preferiblemente ácido (2R,3R)-O,O'-dibenzoiltartárico.

20 3. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado por que dicho disolvente polar usado en la etapa a) se selecciona entre agua, cetonas alifáticas, preferiblemente acetona, alcoholes alifáticos, preferiblemente metanol, etanol, 1-propanol, 2-propanol o sus mezclas, preferiblemente una mezcla de metanol y acetona.

25 4. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado por que la disolución acuosa de base usada en la etapa b) es una disolución acuosa de base de un hidróxido de metal alcalino o metal alcalinotérreo, preferiblemente hidróxido de sodio o hidróxido de potasio.

30 5. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado por que el disolvente orgánico usado en la etapa c) es tolueno, éter metil terc-butílico o iso-butil cetona, preferiblemente éter metil terc-butílico.

35 6. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado por que dicha reducción se lleva a cabo usando estaño y ácido clorhídrico, preferiblemente en alcoholes alifáticos, preferiblemente en etanol.

7. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado por que dicha reducción se lleva a cabo usando hidrógeno y un catalizador, preferiblemente en tetrahydrofurano, metiltetrahydrofurano y/o tolueno.

8. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 7, caracterizado por que dicha reducción se lleva a cabo a una temperatura entre -10 y 100 °C, preferiblemente entre 0 y 15 °C.

9. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado por que el reactivo organometálico procede de un haluro de etilo, preferiblemente bromuro, y un metal, preferiblemente zinc o magnesio y/o dicho procedimiento se lleva a cabo a una temperatura entre 10 y 30 °C y/o dicho reactivo organometálico se usa en una relación molar de 1 a 5 equivalentes con respecto al compuesto (XII).

5 10. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado por que el anhídrido o el haluro del ácido orgánico son preferiblemente un anhídrido o un haluro de un ácido orgánico, sustituido o no sustituido, alifático o aromático, preferiblemente un ácido de alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, opcionalmente sustituido con 1-3 átomos de halógeno; un ácido benzoico, o un ácido fenilacético, opcionalmente sustituido con 1-3 átomos de halógeno, grupos alquilo y/o carboxilo; ácido dicarboxílicos C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> y sus ésteres alifáticos C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>.

11. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 10, en el que dicho anhídrido o haluro del ácido orgánico son preferiblemente anhídridos o haluros de ácido acético, ácido fenilacético, ácido cloroacético, ácido trifluoroacético, ácido benzoico, ácido cloro benzoico, ácido ftálico, ácido succínico, ácido oxálico o monoésteres C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> de ácido oxálico o anhídrido mixto de ácido fórmico, más preferiblemente, ácido trifluoroacético.

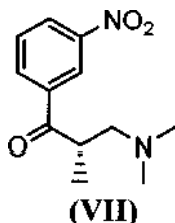
12. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, en el que dicho anhídrido de un ácido orgánico se usa en una relación molar de 1 a 5 equivalentes con respecto al compuesto (XIV).

20 13. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, en el que la hidrogenación se lleva a cabo en presencia de paladio sobre carbón vegetal, preferiblemente a una presión entre 1 y 100 bares y/o una temperatura entre 0 y 100 °C.

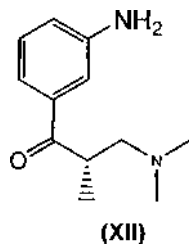
25 14. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, en el que dicha reacción de diazotación se lleva a cabo en una disolución acuosa de un ácido mineral tal como ácido sulfúrico, ácido clorhídrico, ácido fosfórico, ácido metanosulfónico, ácido trifluoroacético, preferiblemente ácido sulfúrico en presencia de nitrito de sodio.

15. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 14, en el que dicha reacción de diazotación se lleva a cabo a una temperatura entre -15 y 50 °C.

30 16. Compuesto de fórmula (VII)



35 17. Compuesto de fórmula (XII)



18. Uso de los compuestos de las reivindicaciones 16 a 17 como intermedios en la síntesis de tapentadol.