

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 805 031**

51 Int. Cl.:

C07D 207/12

(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **09.02.2017** **PCT/JP2017/004661**

87 Fecha y número de publicación internacional: **17.08.2017** **WO17138588**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **09.02.2017** **E 17750309 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **13.05.2020** **EP 3415499**

54 Título: **Método de producción de 1-metilpirrolidin-3-ol**

30 Prioridad:

10.02.2016 JP 2016023518

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

10.02.2021

73 Titular/es:

SUMITOMO CHEMICAL COMPANY, LIMITED
(50.0%)

27-1, Shinkawa 2-chome, Chuo-ku
Tokyo 104-8260, JP y
KAKEN PHARMACEUTICAL CO., LTD. (50.0%)

72 Inventor/es:

TAKEDA, MASAHIRO y
TANAKA, YOHEI

74 Agente/Representante:

FLORES DREOSTI, Lucas

ES 2 805 031 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

Método de producción de 1-metilpirrolidin-3-ol

Campo técnico

[0001] La presente invención se refiere a la producción de 1-metilpirrolidin-3-ol.

5 Estado de la técnica

[0002] El 1-metilpirrolidin-3-ol es de utilidad como sustancia intermedia para producir un medicamento (p. ej., documento de patente 1). El documento de patente 1 describe en el ejemplo 1 que la (S)-3-hidroxipirrolidina y solución acuosa de formaldehído al 37 % se hicieron reaccionar en presencia de paladio sobre carbono al 10 % e hidrógeno, en agua, y el paladio sobre carbono se eliminó por filtración, y el filtrado se destiló para obtener (S)-1-metil-3-hidroxipirrolidina con un rendimiento de un 31 %.

Lista de documentos

Documento de patente

[0003] Documento de patente 1: WO 03/091209

Sumario de la invención

15 Problema que ha de solucionar la invención

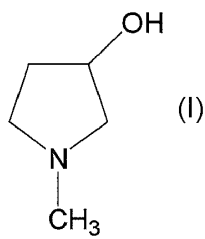
[0004] El objetivo de la presente invención es proporcionar un método de producción de 1-metilpirrolidin-3-ol a escala industrial.

Medios para solucionar el problema

[0005] Los presentes inventores han llevado a cabo estudios intensivos en un intento por resolver el problema anteriormente mencionado, y que dieron lugar a la finalización de la presente invención.

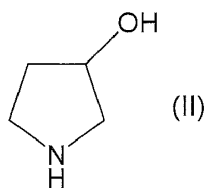
[0006] En consecuencia, la presente invención proporciona lo siguiente.

[1] Método de producción de un compuesto representado por la fórmula (I) (en lo sucesivo, denominado a veces compuesto (I)):



25 que comprende

Etapa A: una etapa de reacción de un compuesto representado por la fórmula (II) (en lo sucesivo, denominado a veces compuesto (II)):



formaldehído e hidrógeno en presencia de un catalizador de metal, en un disolvente, donde la cantidad del formaldehído para usar es mayor de 1 mol y no supera los 5 moles por 1 mol del compuesto representado por la fórmula (II), para obtener una mezcla que contenga el formaldehído y el compuesto representado por la fórmula (I), y

- 5 Etapa B: una etapa de mezcla de la mezcla obtenida que contiene el formaldehído y el compuesto representado por la fórmula (I) con hidrógeno y una amina secundaria seleccionada de entre el grupo que consiste en dietilamina, dipropilamina, diisopropilamina, butiletilamina, pirrolidina, piperidina y morfolina, en presencia de un catalizador de metal, en un disolvente, y después eliminar el catalizador de metal, seguido de la obtención del compuesto representado por la fórmula (I) por destilación.
- 10 [2] Método según [1] anteriormente mencionado, donde la cantidad de la amina secundaria para usar es de entre (X-1) y (10X-10) moles cuando la cantidad del formaldehído para usar es de X moles por 1 mol del compuesto representado por la fórmula (II).
- [3] Método según [1] anteriormente mencionado, donde la cantidad del formaldehído para usar es de entre 1,05 y 2,0 moles por 1 mol del compuesto representado por la fórmula (II).
- 15 [4] Método según [1] anteriormente mencionado, donde el catalizador de metal es paladio sobre carbono o platino sobre carbono.

Efecto de la invención

[0007] De acuerdo con la presente invención, el 1-metilpirrolidin-3-ol puede producirse a escala industrial.

Descripción de formas de realización

- 20 **[0008]** La Etapa A y la Etapa B se explican con mayor detalle a continuación.
- [0009]** En la Etapa A, el compuesto (II), formaldehído e hidrógeno se hacen reaccionar en presencia de un catalizador de metal, en un disolvente, donde la cantidad del formaldehído para usar es mayor de 1 mol y no supera los 5 moles por 1 mol del compuesto (II), para obtener una mezcla que contenga el formaldehído y el compuesto (I).
- 25 **[0010]** El compuesto (II) es pirrolidin-3-ol y puede ser (3R)-pirrolidin-3-ol, (3S)-pirrolidin-3-ol, o mezclas de estos.
- [0011]** El compuesto (I) es 1-metilpirrolidin-3-ol, y puede ser (3R)-1-metilpirrolidin-3-ol, (3S)-1-metilpirrolidin-3-ol, o mezclas de estos.
- [0012]** El formaldehído se usa como paraformaldehído o una solución acuosa de formaldehído al 10 %-50 %. La cantidad de formaldehído para usar es, en conversión de formaldehído, mayor de 1 mol y no supera los 5 moles, preferiblemente entre 1,05 y 2,0 moles, por 1 mol de compuesto (II), en términos de rendimiento y rentabilidad.
- 30 **[0013]** Entre los ejemplos del disolvente se incluyen disolventes hidrófilos, específicamente alcoholes C₁₋₄ como metanol, etanol, 1-propanol, 2-propanol, terc-butanol y similares; agua; y disolventes mixtos de estos. Entre estos, se usa preferiblemente el metanol, el agua y los disolventes mixtos de estos, en términos de reactividad y rendimiento. La cantidad del disolvente para usar es, en términos de rendimiento y rentabilidad, generalmente de entre 0,5 y 20 partes en peso, preferiblemente entre 3 y 7 partes en peso desde un aspecto industrial, por 1 parte en peso del compuesto (II).
- 35 **[0014]** Entre los ejemplos del catalizador de metal se incluyen catalizadores que contienen un metal del grupo del platino (paladio, platino, rutenio, rodio, iridio y osmio), preferiblemente en concreto catalizadores de paladio como paladio sobre carbono, paladio sobre alúmina, hidróxido de paladio, paladio sobre carbonato cálcico, paladio sobre sulfato de bario, negro de paladio, etc.; catalizadores de platino como platino sobre carbono, platino sobre alúmina, óxido de platino, negro de platino, etc., y similares. Entre ellos, se prefiere el platino sobre carbono y el paladio sobre carbono, particularmente se prefiere el platino sobre carbono en términos de reactividad y rendimiento.
- 40 **[0015]** La cantidad del catalizador de metal para usar es, en conversión del metal contenido en el catalizador, preferiblemente de entre 0,0005 y 0,01 partes en peso, por 1 parte en peso del compuesto (II), en términos de rendimiento y rentabilidad.
- 45 **[0015]** La cantidad del catalizador de metal para usar es, en conversión del metal contenido en el catalizador, preferiblemente de entre 0,0005 y 0,01 partes en peso, por 1 parte en peso del compuesto (II), en términos de rendimiento y rentabilidad.

[0016] La reacción se lleva a cabo bajo atmósfera de hidrógeno, y la presión de hidrógeno es en general presión normal (0,1 MPa) - 1 MPa.

[0017] La reacción se llevó a cabo mezclando el compuesto (II), formaldehído, un catalizador de metal y un disolvente, bajo atmósfera de hidrógeno.

5 **[0018]** Aunque la temperatura de reacción varía en función del tipo de disolvente, se encuentra en el rango de preferiblemente 10 °C - 100 °C, más preferiblemente entre 10 y 50 °C. El tiempo de reacción es de aproximadamente entre 2 y 30 h.

[0019] La finalización de la reacción puede confirmarse por la desaparición de la materia prima, mediante cromatografía de capa fina, cromatografía de gases y similares.

10 **[0020]** Tras finalizar la reacción, pueden llevarse a cabo tratamientos posteriores como la eliminación del catalizador de metal de la mezcla de reacción, la evaporación del disolvente y similares. Puesto que en la Etapa B también se usa el catalizador de metal, el hidrógeno y el disolvente, la Etapa B se realiza preferiblemente tras la finalización de la reacción.

15 **[0021]** En la Etapa B, la mezcla que contiene el formaldehído y el compuesto (I) se mezcla con hidrógeno y una amina secundaria seleccionada de entre el grupo que consiste en dietilamina, dipropilamina, diisopropilamina, butiletilamina, pirrolidina, piperidina y morfolina, en presencia de un catalizador de metal, en un disolvente, y a continuación se elimina el catalizador de metal, y después se obtiene el compuesto (I) por destilación.

[0022] La amina secundaria puede usarse sola o en combinación de dos o más tipos de esta. La amina secundaria es preferiblemente dietilamina, en términos de pureza y rendimiento del producto.

20 **[0023]** La cantidad de amina secundaria para usar se encuentra en el rango de entre preferiblemente (X-1) y (10X-10) moles, más preferiblemente entre (X-1) y (5X-5) moles, aún más preferiblemente entre (X-1) y (3X-3) moles, en términos de rendimiento y rentabilidad, cuando la cantidad de formaldehído para usar es de X moles por 1 mol de compuesto (II).

25 **[0024]** Entre los ejemplos del catalizador de metal se incluyen los ejemplificados en la Etapa A. La cantidad del catalizador de metal para usar es, en conversión del metal contenido en el catalizador, preferiblemente de entre 0,0005 y 0,01 partes en peso, por 1 parte en peso del compuesto (II), en términos de rendimiento y rentabilidad.

[0025] Cuando se realiza la Etapa B tras la finalización de la Etapa A, no es necesario emplear un catalizador de metal adicional.

30 **[0026]** Entre los ejemplos del disolvente se incluyen aquellos ejemplificados en la Etapa A. La cantidad de este para usar es, en términos de rendimiento y rentabilidad, generalmente de entre 0,5 y 20 partes en peso, preferiblemente entre 3 y 7 partes en peso desde un aspecto industrial, por 1 parte en peso del compuesto (II). Cuando la Etapa B se realiza tras la finalización de la Etapa A, no es necesario emplear un disolvente adicional.

[0027] La reacción se lleva a cabo bajo atmósfera de hidrógeno, y la presión de hidrógeno es en general presión normal (0,1 MPa) - 1 MPa.

35 **[0028]** Aunque la temperatura de reacción varía en función del tipo de disolvente, se encuentra en el rango de preferiblemente 10 °C - 100 °C, más preferiblemente entre 10 y 50 °C. El tiempo de reacción es de aproximadamente entre 1 y 80 h.

[0029] La finalización de la reacción puede confirmarse por la desaparición de la materia prima, mediante cromatografía de capa fina, cromatografía de gases y similares.

40 **[0030]** El catalizador de metal se elimina de la mezcla de reacción obtenida, y el compuesto (I) se obtiene por destilación.

45 **[0031]** La eliminación del catalizador de metal se lleva a cabo, por ejemplo, filtrando la mezcla de reacción directamente o tras diluirse con un disolvente. Según proceda, el catalizador de metal tras filtrarse puede lavarse con el mismo disolvente que el de la Etapa B. El disolvente para usar en el lavado es por lo general de entre 0,5 y 2 partes en peso, por 1 parte en peso del compuesto (II).

[0032] A continuación, el filtrado obtenido se destila para obtener el compuesto (I). De manera alternativa, el filtrado obtenido puede destilarse tras la concentración, o tras repetir la concentración usando un disolvente (como por ejemplo tolueno) que forma azeótropo con el disolvente usado en la Etapa B.

Ejemplos

5 **[0033]** La presente invención se explica más en concreto en referencia a los siguientes ejemplos.

[0034] El contenido de compuesto (I) se midió con un método que emplea cromatografía de gases (CG).

Condición de la CG: columna: Rtx-35 Amina (30 m × 0,25 mm, 0,5 µm), temperatura iny. 200 °C, temperatura columna 50 °C (0 min) → 2,5 °C/min → 125 °C (0 min) → 5 °C/min → 200 °C (10 min), temperatura det. 210°C (FID).

10 Ejemplo 1

[0035] Se mezcló (3R)-Pirrolidin-3-ol (60,0 g), paraformaldehído al 91 % (23,8 g, 1,05 equivalentes en conversión de formaldehído con respecto a (3R)-pirrolidin-3-ol), metanol (300,0 g) y 5 % platino sobre carbono (3,0 g, acuoso, contenido sólido: 1,0 g, cantidad de platino 0,05 g), y la mezcla se hizo reaccionar en condiciones de presión de hidrógeno entre 0,4 y 0,5 MPa, a 20 °C durante 4 h. La desaparición de (3R)-pirrolidin-3-ol se confirmó mediante
15 cromatografía de gases. Se añadió dietilamina (5,0 g) a la solución de reacción, y la mezcla se hizo reaccionar en condiciones de presión de hidrógeno entre 0,4 y 0,5 MPa, a 20 °C durante 2,5 h. Tras la finalización de la reacción, se eliminó el platino sobre carbono por filtración, y se lavó con metanol (60,00 g) y el filtrado y lavado obtenidos se concentraron. A este concentrado se añadió tolueno (60,00 g) y la mezcla se concentró. A una parte (66,3 g) del concentrado obtenido se añadió de nuevo tolueno (60,00 g) y la mezcla se concentró para obtener un aceite. Este
20 aceite se destiló para obtener una fracción. El rendimiento de (3R)-1-metilpirrolidin-3-ol fue del 93 % y la pureza de este fue del 99,5 %.

Ejemplo 2

[0036] Se mezcló (3R)-Pirrolidin-3-ol (60,1 g), paraformaldehído al 93 % (23,4 g, 1,05 equivalentes en conversión de formaldehído con respecto a (3R)-pirrolidin-3-ol), metanol (300,1 g) y 5 % platino sobre carbono (3,7 g, acuoso, contenido sólido: 1,5 g, cantidad de platino 0,07 g), y la mezcla se hizo reaccionar en condiciones de presión de hidrógeno entre 0,4 y 0,5 MPa, a 20 °C durante 6,1 h. La desaparición de (3R)-pirrolidin-3-ol se confirmó mediante
25 cromatografía de gases. Se añadió dietilamina (2,5 g) a la solución de reacción, y la mezcla se hizo reaccionar en condiciones de presión de hidrógeno entre 0,4 y 0,5 MPa, a 20 °C durante 3,5 h. Tras la finalización de la reacción, se eliminó el platino sobre carbono por filtración, y se lavó con metanol (60,01 g) y el filtrado y lavado obtenidos se concentraron. A este concentrado se añadió tolueno (60,08 g) y la mezcla se concentró. A una parte (68,7 g) del concentrado obtenido se añadió de nuevo tolueno (59,99 g) y la mezcla se concentró para obtener un aceite. Este
30 aceite se destiló para obtener una fracción. El rendimiento de (3R)-1-metilpirrolidin-3-ol fue del 86 % y la pureza de este fue del 97,7 %.

Ejemplo 3

[0037] Se mezcló (3R)-Pirrolidin-3-ol (60,1 g), paraformaldehído al 93 % (23,4 g, 1,05 equivalentes en conversión de formaldehído con respecto a (3R)-pirrolidin-3-ol), metanol (299,9 g) y 5 % platino sobre carbono (3,7 g, acuoso, contenido sólido: 1,5 g, cantidad de platino 0,07 g), y la mezcla se hizo reaccionar en condiciones de presión de hidrógeno entre 0,4 y 0,5 MPa, a 20 °C durante 5,7 h. La desaparición de (3R)-pirrolidin-3-ol se confirmó mediante
35 cromatografía de gases. Se añadió dietilamina (7,6 g) a la solución de reacción, y la mezcla se hizo reaccionar en condiciones de presión de hidrógeno entre 0,4 y 0,5 MPa, a 20 °C durante 3,4 h. Tras la finalización de la reacción, se eliminó el platino sobre carbono por filtración, y se lavó con metanol (60,28 g) y el filtrado y lavado obtenidos se concentraron. A este concentrado se añadió tolueno (60,07 g) y la mezcla se concentró. A una parte (68,9 g) del concentrado obtenido se añadió de nuevo tolueno (60,06 g) y la mezcla se concentró para obtener un aceite. Este
40 aceite se destiló para obtener una fracción. El rendimiento de (3R)-1-metilpirrolidin-3-ol fue del 86 % y la pureza de este fue del 96,5 %.

Ejemplo 4

[0038] Se mezcló (3R)-Pirrolidin-3-ol (60,1 g), paraformaldehído al 93% (111,5 g, 5,00 equivalentes en conversión de formaldehído con respecto a (3R)-pirrolidin-3-ol), metanol (300,0 g) y 5 % platino sobre carbono (3,7 g, acuoso, contenido sólido: 1,5 g, cantidad de platino 0,07 g), y la mezcla se hizo reaccionar en condiciones de presión de hidrógeno entre 0,4 y 0,5 MPa, a 20 °C durante 23,8 h. La desaparición de (3R)-pirrolidin-3-ol se confirmó mediante
50 cromatografía de gases. Se añadió dietilamina (201,5 g) a la solución de reacción, y la mezcla se hizo reaccionar

en condiciones de presión de hidrógeno entre 0,4 y 0,5 MPa, a 20 °C durante 73,2 h. Tras la finalización de la reacción, se eliminó el platino sobre carbono por filtración, y se lavó con metanol (60,07 g) y el filtrado y lavado obtenidos se concentraron. A este concentrado se añadió tolueno (60,14 g) y la mezcla se concentró. A una parte (70,3 g) del concentrado obtenido se añadió de nuevo tolueno (60,28 g) y la mezcla se concentró para obtener un aceite. Este aceite se destiló para obtener una fracción. El rendimiento de (3R)-1-metilpirrolidin-3-ol fue del 86 % y la pureza de este fue del 99,0 %.

Ejemplo 5

[0039] Se mezcló (3R)-Pirrolidin-3-ol (60,2 g), paraformaldehído al 93 % (23,4 g, 1,05 equivalentes en conversión de formaldehído con respecto a (3R)-pirrolidin-3-ol), metanol (300,8 g) y 5 % platino sobre carbono (3,7 g, acuoso, contenido sólido: 1,5 g, cantidad de platino 0,07 g), y la mezcla se hizo reaccionar en condiciones de presión de hidrógeno entre 0,4 y 0,5 MPa, a 20 °C durante 6,6 h. La desaparición de (3R)-pirrolidin-3-ol se confirmó mediante cromatografía de gases. Se añadió dipropilamina (7,0 g) a la solución de reacción, y la mezcla se hizo reaccionar en condiciones de presión de hidrógeno entre 0,4 y 0,5 MPa, a 20 °C durante 3,6 h. Tras la finalización de la reacción, se eliminó el platino sobre carbono por filtración, y se lavó con metanol (60,07 g) y el filtrado y lavado obtenidos se concentraron. A este concentrado se añadió tolueno (60,21 g) y la mezcla se concentró. A una parte (69,5 g) del concentrado obtenido se añadió de nuevo tolueno (60,25 g) y la mezcla se concentró para obtener un aceite. Este aceite se destiló para obtener una fracción. El rendimiento de (3R)-1-metilpirrolidin-3-ol fue del 87 % y la pureza de este fue del 96,5 %.

Ejemplo 6

[0040] Se mezcló (3R)-Pirrolidin-3-ol (60,0 g), paraformaldehído al 93 % (23,4 g, 1,05 equivalentes en conversión de formaldehído con respecto a (3R)-pirrolidin-3-ol), metanol (300,3 g) y 5 % platino sobre carbono (3,7 g, acuoso, contenido sólido: 1,5 g, cantidad de platino 0,07 g), y la mezcla se hizo reaccionar en condiciones de presión de hidrógeno entre 0,4 y 0,5 MPa, a 20 °C durante 6,1 h. La desaparición de (3R)-pirrolidin-3-ol se confirmó mediante cromatografía de gases. Se añadió diisopropilamina (7,0 g) a la solución de reacción, y la mezcla se hizo reaccionar en condiciones de presión de hidrógeno entre 0,4 y 0,5 MPa, a 20 °C durante 3,6 h. Tras la finalización de la reacción, se eliminó el platino sobre carbono por filtración, y se lavó con metanol (60,18 g) y el filtrado y lavado obtenidos se concentraron. A este concentrado se añadió tolueno (60,15 g) y la mezcla se concentró. A una parte (69,6 g) del concentrado obtenido se añadió de nuevo tolueno (60,42 g) y la mezcla se concentró para obtener un aceite. Este aceite se destiló para obtener una fracción. El rendimiento de (3R)-1-metilpirrolidin-3-ol fue del 87 % y la pureza de este fue del 98,2 %.

Ejemplo 7

[0041] Se mezcló (3R)-Pirrolidin-3-ol (60,1 g), paraformaldehído al 93 % (23,4 g, 1,05 equivalentes en conversión de formaldehído con respecto a (3R)-pirrolidin-3-ol), metanol (300,2 g) y 5 % platino sobre carbono (3,7 g, acuoso, contenido sólido: 1,5 g, cantidad de platino 0,07 g), y la mezcla se hizo reaccionar en condiciones de presión de hidrógeno entre 0,4 y 0,5 MPa, a 20 °C durante 7,1 h. La desaparición de (3R)-pirrolidin-3-ol se confirmó mediante cromatografía de gases. Se añadió butiletilamina (7,0 g) a la solución de reacción, y la mezcla se hizo reaccionar en condiciones de presión de hidrógeno entre 0,4 y 0,5 MPa, a 20 °C durante 4,0 h. Tras la finalización de la reacción, se eliminó el platino sobre carbono por filtración, y se lavó con metanol (60,09 g) y el filtrado y lavado obtenidos se concentraron. A este concentrado se añadió tolueno (60,24 g) y la mezcla se concentró. A una parte (67,8 g) del concentrado obtenido se añadió de nuevo tolueno (60,26 g) y la mezcla se concentró para obtener un aceite. Este aceite se destiló para obtener una fracción. El rendimiento de (3R)-1-metilpirrolidin-3-ol fue del 88 % y la pureza de este fue del 98,7 %.

Ejemplo 8

[0042] Se mezcló (3R)-Pirrolidin-3-ol (60,0 g), paraformaldehído al 93 % (23,4 g, 1,05 equivalentes en conversión de formaldehído con respecto a (3R)-pirrolidin-3-ol), metanol (300,4 g) y 5 % platino sobre carbono (3,7 g, acuoso, contenido sólido: 1,5 g, cantidad de platino 0,07 g), y la mezcla se hizo reaccionar en condiciones de presión de hidrógeno entre 0,4 y 0,5 MPa, a 20 °C durante 7,5 h. La desaparición de (3R)-pirrolidin-3-ol se confirmó mediante cromatografía de gases. Se añadió pirrolidina (4,9 g) a la solución de reacción, y la mezcla se hizo reaccionar en condiciones de presión de hidrógeno entre 0,4 y 0,5 MPa, a 20 °C durante 3,5 h. Tras la finalización de la reacción, se eliminó el platino sobre carbono por filtración, y se lavó con metanol (60,02 g) y el filtrado y lavado obtenidos se concentraron. A este concentrado se añadió tolueno (60,36 g) y la mezcla se concentró. A una parte (69,4 g) del concentrado obtenido se añadió de nuevo tolueno (60,30 g) y la mezcla se concentró para obtener un aceite. Este aceite se destiló para obtener una fracción. El rendimiento de (3R)-1-metilpirrolidin-3-ol fue del 88 % y la pureza de este fue del 98,9 %.

Ejemplo 9

5 **[0043]** Se mezcló (3R)-Pirrolidin-3-ol (60,0 g), paraformaldehído al 93 % (23,4 g, 1,05 equivalentes en conversión de formaldehído con respecto a (3R)-pirrolidin-3-ol), metanol (300,1 g) y 5 % platino sobre carbono (3,7 g, acuoso, contenido sólido: 1,5 g, cantidad de platino 0,07 g), y la mezcla se hizo reaccionar en condiciones de presión de hidrógeno entre 0,4 y 0,5 MPa, a 20 °C durante 7,5 h. La desaparición de (3R)-pirrolidin-3-ol se confirmó mediante cromatografía de gases. Se añadió piperidina (5,9 g) a la solución de reacción, y la mezcla se hizo reaccionar en condiciones de presión de hidrógeno entre 0,4 y 0,5 MPa, a 20 °C durante 3,8 h. Tras la finalización de la reacción, se eliminó el platino sobre carbono por filtración, y se lavó con metanol (60,11 g) y el filtrado y lavado obtenidos se concentraron. A este concentrado se añadió tolueno (60,06 g) y la mezcla se concentró. A una parte (68,7 g) del concentrado obtenido se añadió de nuevo tolueno (60,12 g) y la mezcla se concentró para obtener un aceite. Este aceite se destiló para obtener una fracción. El rendimiento de (3R)-1-metilpirrolidin-3-ol fue del 88 % y la pureza de este fue del 97,7 %.

Ejemplo 10

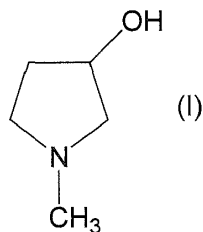
15 **[0044]** Se mezcló (3R)-Pirrolidin-3-ol (60,0 g), paraformaldehído al 93 % (23,4 g, 1,05 equivalentes en conversión de formaldehído con respecto a (3R)-pirrolidin-3-ol), metanol (300,2 g) y 5 % platino sobre carbono (3,7 g, acuoso, contenido sólido: 1,5 g, cantidad de platino 0,07 g), y la mezcla se hizo reaccionar en condiciones de presión de hidrógeno entre 0,4 y 0,5 MPa, a 20 °C durante 6,3 h. La desaparición de (3R)-pirrolidin-3-ol se confirmó mediante cromatografía de gases. Se añadió morfina (6,0 g) a la solución de reacción, y la mezcla se hizo reaccionar en condiciones de presión de hidrógeno entre 0,4 y 0,5 MPa, a 20 °C durante 4,8 h. Tras la finalización de la reacción, se eliminó el platino sobre carbono por filtración, y se lavó con metanol (60,09 g) y el filtrado y lavado obtenidos se concentraron. A este concentrado se añadió tolueno (60,25 g) y la mezcla se concentró. A una parte (72,5 g) del concentrado obtenido se añadió de nuevo tolueno (60,05 g) y la mezcla se concentró para obtener un aceite. Este aceite se destiló para obtener una fracción. El rendimiento de (3R)-1-metilpirrolidin-3-ol fue del 89 % y la pureza de este fue del 96,8 %.

25 **Aplicabilidad industrial**

[0045] De acuerdo con la presente invención, el 1-metilpirrolidin-3-ol puede producirse a escala industrial.

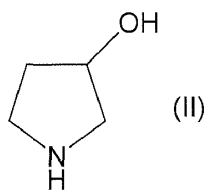
REIVINDICACIONES

1. Método de producción de un compuesto representado por la fórmula (I):



que comprende

- 5 Etapa A: una etapa de reacción de un compuesto representado por la fórmula (II):



formaldehído e hidrógeno en presencia de un catalizador de metal, en un disolvente, donde la cantidad del formaldehído para usar es mayor de 1 mol y no supera los 5 moles por 1 mol del compuesto representado por la fórmula (II), para obtener una mezcla que contenga el formaldehído y el compuesto representado por la fórmula (I), y

Etapa B: una etapa de mezcla de la mezcla obtenida que contiene el formaldehído y el compuesto representado por la fórmula (I) con hidrógeno y una amina secundaria seleccionada de entre el grupo que consiste en dietilamina, dipropilamina, diisopropilamina, butiletilamina, pirrolidina, piperidina y morfolina, en presencia de un catalizador de metal, en un disolvente, y después eliminar el catalizador de metal, seguido de la obtención del compuesto representado por la fórmula (I) por destilación.

2. Método según la reivindicación 1, donde la cantidad de la amina secundaria para usar es de entre (X-1) y (10X-10) moles cuando la cantidad del formaldehído para usar es de X moles por 1 mol del compuesto representado por la fórmula (II).

3. Método según la reivindicación 1, donde la cantidad del formaldehído para usar es de entre 1,05 y 2,0 moles por 1 mol del compuesto representado por la fórmula (II).

4. Método según la reivindicación 1, donde el catalizador de metal es paladio sobre carbono o platino sobre carbono.