



República Federativa do Brasil
Ministério do Desenvolvimento, Indústria
e do Comércio Exterior
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(21) **PI 0714671-0 A2**

(22) Data de Depósito: 23/07/2007
(43) Data da Publicação: 07/05/2013
(RPI 2209)



(51) *Int.Cl.:*
C07C 213/08
C07C 217/72

(54) **Título:** PREPARAÇÃO DE (2R,3R)-3-(3-METOXIFENIL)-N,N,2-TRIMETILPENTANAMINA

(30) **Prioridade Unionista:** 24/07/2006 EP 061177085

(73) **Titular(es):** Janssen Pharmaceutica N.V

(72) **Inventor(es):** Rudy Laurent Maria Broeckx, Walter Ferdinand Maria Filliers

(74) **Procurador(es):** Dannemann, Siemsen, Bigler & Ipanema Moreira

(86) **Pedido Internacional:** PCT EP2007057559 de 23/07/2007

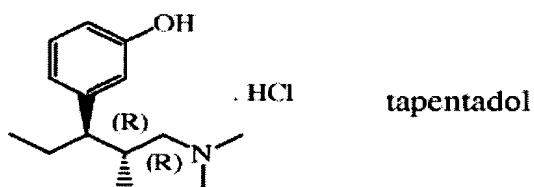
(87) **Publicação Internacional:** WO 2008/012283de 31/01/2008

(57) **Resumo:** PREPARAÇÃO DE (2R,3R)-3-(3-METOXIFENIL)-N,N,2-TRIMETILPENTANAMINA. A presente invenção refere-se a um processo melhorado para a preparação de (2R,3R)-3-(3-metoxifenil)-N,N,2-trimetilpentanamina o qual é um intermediário para a preparação do tapentadol analgésico.

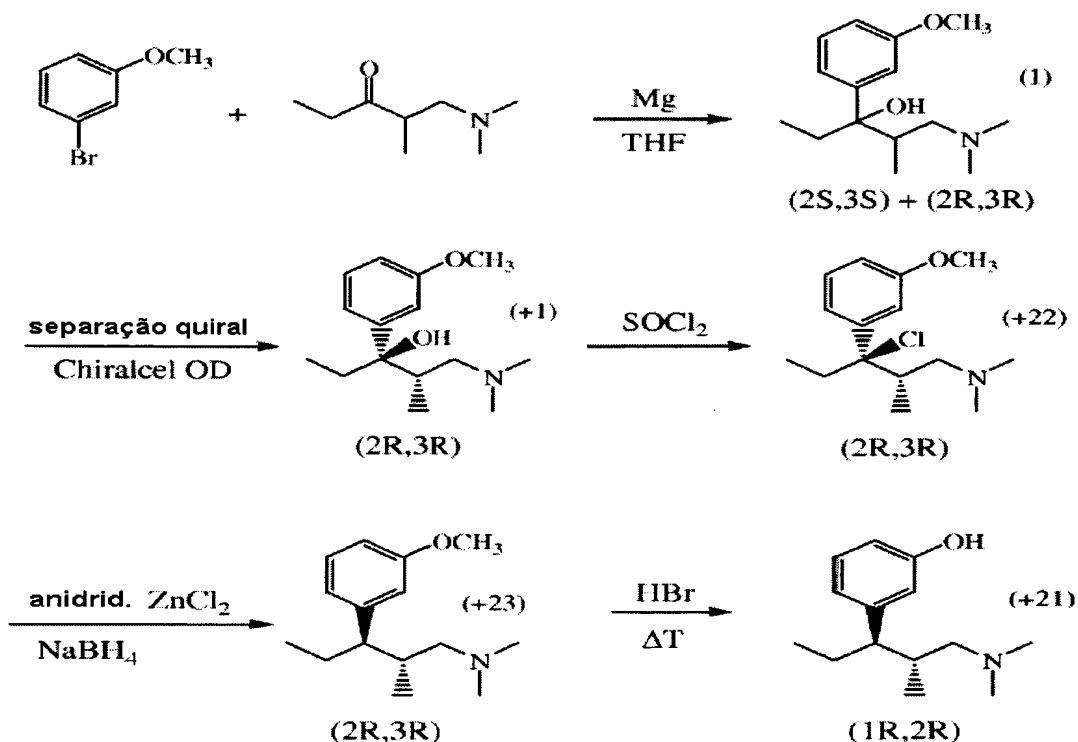
Relatório Descritivo da Patente de Invenção para "**PREPARAÇÃO DE (2R,3R)-3-(3-METOXIFENIL)-N,N,2-TRIMETILPENTANAMINA**".

A presente invenção refere-se a um processo melhorado para a preparação de (2R,3R)-3-(3-metoxifenil)-N,N,2-trimetilpentanamina o qual é um intermediário para a preparação do tapentadol analgésico.

Tapentadol é a INN (Denominação Comum Internacional) de monoclóridrato de 3-[(1R,2R)-3-(dimetilamino)-1-etil-2-metilpropil]fenol cujo composto é representado pela fórmula:



A estrutura química de tapentadol tem sido divulgada no EP-A-0.693.475 como composto (+21). A síntese de tapentadol é descrita no exemplo 1 e no exemplo 24, etapas 1 a 3 e é descrita a seguir usando os números dos compostos como mencionado no referido EP-A-0.693.475.



O precursor sintético de tapentadol no esquema acima é (2R,3R)-3-(3-metoxifenil)-N,N,2-trimetilpentanamina (intermediário (+23) no

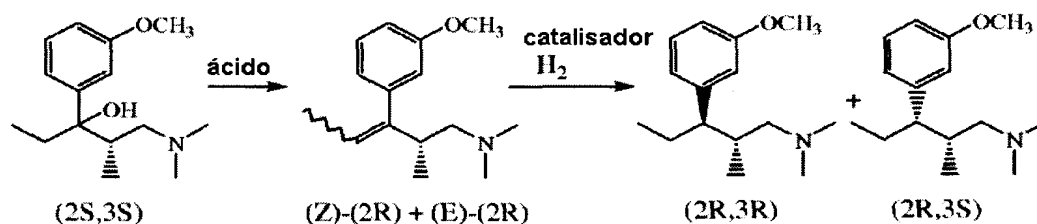
esquema acima), que pode ser obtido removendo o grupo hidróxi terciário de (2S,3R)-1-(dimetilamino)-3-(3-metoxifenil)-2-metil-3-pentanol por conversão consecutiva para o halogeneto correspondente com cloreto de tionila e remoção subsequente do Cl por tratamento com borohidreto de zinco, ciano-

5 borohidreto de zinco e/ou cianoborohidreto de estanho. Este procedimento tem a desvantagem de o composto de halogeneto ser preparado usando uma quantidade excessiva de cloreto de tionila que é um agente de cloração agressivo. Além disso, os reagentes de hidrogenação, tais como o borohidreto de zinco, cianoborohidreto de zinco e cianoborohidreto de estanho a-

10 apresentam um considerável perigo à saúde e de incêndio quando usado em escala industrial.

A WO-2004/108658 divulga um processo alternativo para obter (2R,3R)-3-(3-metoxifenil)-N,N,2-trimetilpentanamina pela conversão de (2S,3S)-1-(dimetilamino)-3-(3-metoxifenil)-2-metil-3-pentanol em uma mistu-

15 ra de (2R,3R) e (2R,3S)-3-(3-metoxifenil)-N,N,2-trimetilpentanamina como descrito abaixo.

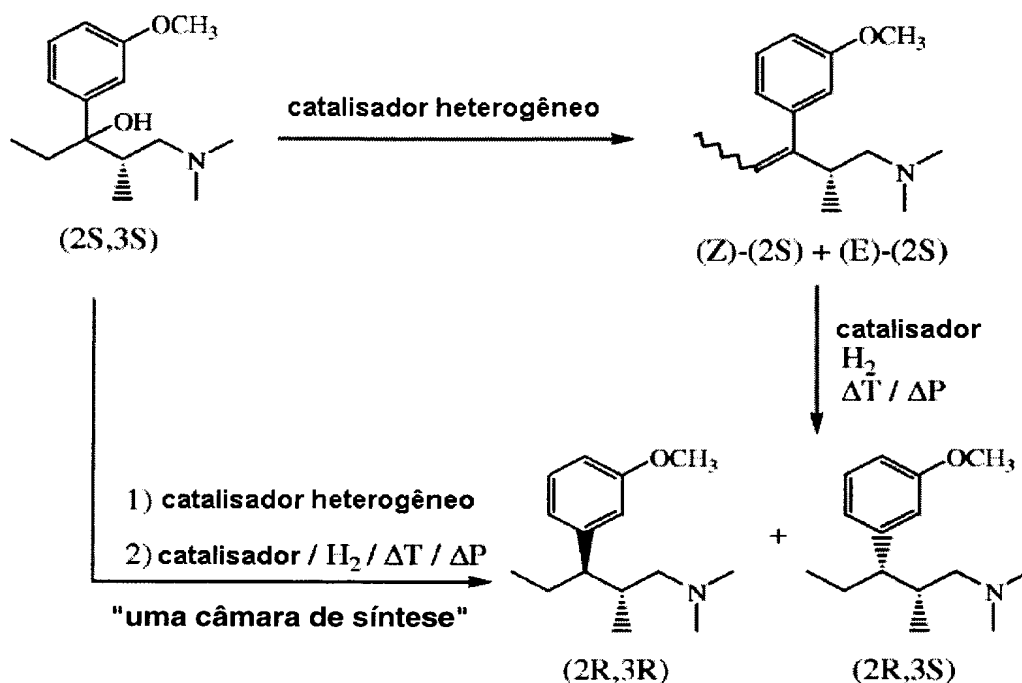


A mistura resultante de (2R,3R) e (2R,3S)-3-(3-metoxifenil)-N,N,2-trimetilpentanamina tem que ser separada em seus estereoisômeros

20 individuais a fim de obter a (2R,3R)-3-(3-metoxifenil)-N,N,2-trimetilpentanamina desejada, que pode então ser convertida em tapentadol por, por exemplo, aquecimento com ácido bromídrico concentrado conforme descrito no EP-A-0.693.475.

A WO-2005/000788 divulga um processo alternativo para obter

25 (2R,3R)-3-(3-metoxifenil)-N,N,2-trimetilpentanamina pela conversão de (2S,3S)-1-(dimetilamino)-3-(3-metoxifenil)-2-metil-3-pentanol em uma mistura de (2R,3R) e (2R,3S)-3-(3-metoxifenil)-N,N,2-trimetilpentanamina como descrito abaixo.



A mistura resultante de (2R,3R) e (2R,3S)-3-(3-metoxifenil)-N,N,2-trimetilpentanamina tem que ser separada em seus estereois\^omeros individuais a fim de obter a (2R,3R)-3-(3-metoxifenil)-N,N,2-trimetilpentanamina desejada, que pode ent\~ao ser convertida em tapentadol por, por exemplo, aquecimento com \^acido brom\^idrico concentrado conforme descrito no EP-A-0.693.475.

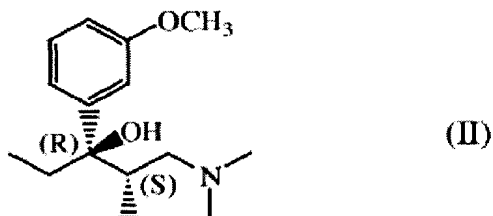
Ambos os processos alternativos da WO-2004/108658 e WO-2005/00078 t\^em a desvantagem de [3-(3-metoxifenil)-N,N,2-trimetilpentanamina ser obtida como uma mistura dos estereois\^omeros (2R,3R) e (2R,3S) que t\^em de ser separados a fim de obter o estereois\^omero (2R, 3R) desejado. O estereois\^omero (2R, 3S) indesejado n\~ao pode ser convertido no estereois\^omero (2R, 3R) desejado e tem de ser eliminado como lixo qu\^imico, o que \^e economicamente indesej\^avel para qualquer escala industrial de produ\~ao.

O objetivo da presente inven\~cao \^e prover um m\^etodo melhorado para a s\^intese de (2R,3R)-3-(3-metoxifenil)-N,N,2-trimetilpentanamina que \^e mais conveniente e mais eficiente do que os m\^etodos conhecidos anteriormente.

A presente inven\~cao alcan\~ca este objetivo provendo um proces-

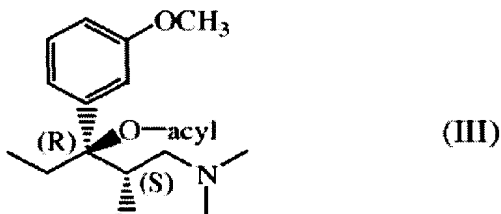
so melhorado para a preparação de (2R,3R)-3-(3-metoxifenil)-N,N,2-trimetilpentanamina, ou um sal de adição de ácido da mesma, que é caracterizada pela etapa de

- 5 a) acilar (2S,3R)-1-(dimetilamino)-3-(3-metoxifenil)-2-metil-3-pentanol



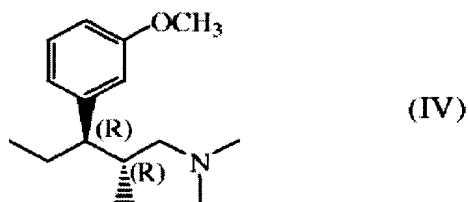
com um agente de acilação;

- b) hidrogenólise estereosseletiva do assim obtido composto (III)



- 10 utilizando um catalisador adequado em um solvente de reação inerte na presença de hidrogênio; e

- c) convertendo de modo opcional assim obtido (2R,3R)-3-(3-metoxifenil)-N,N,2-trimetilpentanamina



- 15 em um sal de adição de ácido.

O agente de acilação da etapa a) é um haleto de acila orgânico ou anidrido de ácido orgânico selecionado a partir de anidrido acético, cloreto de acetila, anidrido trifluoroacético, anidrido cloroacético, acetilcloreto de cloro, anidrido dicloroacético, anidrido tricloroacético, anidrido benzóico, cloreto de benzoíla, anidrido ftálico, dicloreto de ftaloíla, tereftaloildicloreto, anidrido succínico, cloreto de succinila, cloreto de etil oxalila, cloreto de metil

20

oxalila, ácido de Meldrum, cloroformiato de etila, cloroformiato de metila, cloreto de acetilsaliciloíla, ou qualquer outro agente de acilação adequado.

A reação de acilação da etapa a) pode ser efetuada na presença de uma base adequada, tal como, por exemplo, carbonato de sódio, carbonato de potássio ou trietilamina, para capturar o ácido liberado durante a reação.

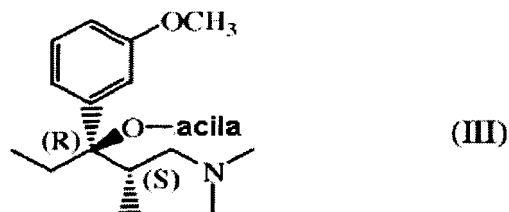
O catalisador da etapa b) é selecionado a partir de um catalisador de paládio, ou qualquer outro catalisador adequado tal como, por exemplo: níquel de Raney, platina, platina sobre carbono, rutênio ou ródio sobre carbono.

O catalisador de paládio (Pd) pode ser um catalisador Pd homogêneo tal como, por exemplo, $\text{Pd}(\text{OAc})_2$, PdCl_2 , $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$, $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (tris(dibenzilideno acetona)dipaládio), metalacido de tiometilfenilglutaramida de paládio e similares, ou um catalisador Pd heterogêneo, tal como, por exemplo, paládio sobre carvão vegetal, paládio sobre óxidos de metal, paládio sobre zeólitos. De modo preferencial, o catalisador de paládio é um catalisador Pd heterogêneo, mais preferencialmente paládio sobre carvão vegetal ou paládio sobre carbono (Pd/C). Pd/C é um catalisador recuperável, é estável e relativamente econômico. Ele pode ser facilmente separado (filtração) da mistura de reação, desse modo reduzindo o risco de vestígios de Pd no produto final. O uso de Pd/C evita também a necessidade de ligantes, tal como, por exemplo, ligantes de fosfina, que são onerosos, tóxicos e contaminantes dos produtos sintetizados.

O solvente de reação inerte da etapa b) é selecionado a partir de éter dietílico, tetrahidrofurano, 2-metiltetrahidrofurano ou misturas dos mesmos.

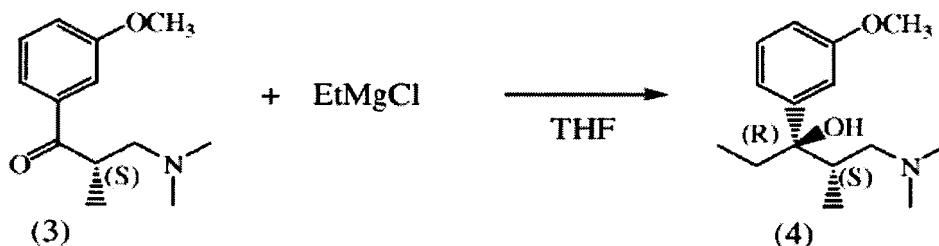
Em uma modalidade da presente invenção, as etapas a) e b) são executadas como um procedimento de "uma câmara de síntese".

A presente invenção também refere-se a novos compostos de fórmula (III)



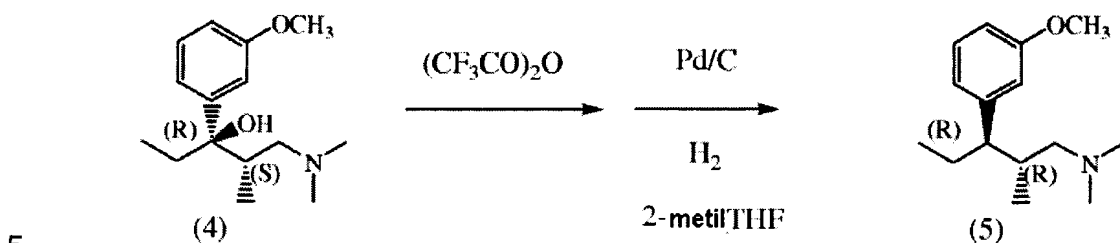
O grupo acila em compostos de fórmula (III) representa $\text{CH}_3\text{-CO-}$, $\text{CF}_3\text{-CO-}$, $\text{CH}_2\text{Cl-CO-}$, $\text{CHCl}_2\text{-CO-}$, $\text{CCl}_3\text{-CO-}$, $\text{CH}_3\text{O-CO-CO-}$, $\text{CH}_3\text{O-CO-}$, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O-CO-}$, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O-CO-CO-}$, fenil-CO ou meta- $\text{CH}_3\text{COO-fenil-CO-}$ quando o agente de acilação utilizado para preparar os compostos de fórmula (III), conforme apresentado acima é selecionado a partir de anidrido acético, cloreto de acetila, anidrido trifluoroacético, anidrido cloroacético, acetil-cloreto de cloro, anidrido dicloroacético, anidrido tricloroacético, cloreto de metil oxalila, cloreto de etil oxalila, cloroformiato de metila, cloroformiato de etila, anidrido benzóico, cloreto de benzoíla, ou cloreto de acetilsaliciloíla.

Os materiais de partida para o processo da presente invenção, isto é, (2S,3R)-1-(dimetilamino)-3-(3-metoxifenil)-2-metil-3-pentanol (composto 4), foram preparados reagindo (2S)-3-(dimetilamino)-1-(3-metoxifenil)-2-metil-1-propanona (composto 3) com cloreto de etilmagnésio em THF sob condições de reação Grignard.



A reação do reagente Grignard com o composto cetona (3), introduz um segundo átomo de carbono assimétrico. A reação de Grignard (2S)-3-(dimetilamino)-1-(3-metoxifenil)-2-metil-1-propanona (composto 3) com um haleto de etilmagnésio é altamente estereoespecífica. A pureza óptica do composto (3) de partida foi encontrada a 98,0%. O composto (4) foi analisado para compreender 96,8% do enantiômero (2S,3R), menos de 0,4% do enantiômero (2S, 3S) e 3,0% do enantiômero (2R, 3S). A tabela 1 lista a pureza estereoisomérica do composto (4) quando preparado como descrito acima.

O composto (4) pode ser convertido no composto (5) pelo composto (4) de acilação com anidrido trifluoroacético e subsequente hidrogenólise sobre um catalisador de paládio, usando 2-metiltetrahidrofurano como um solvente, em um procedimento de "uma câmara de síntese".



A pureza óptica do composto (4) de partida foi de 96,8% de enantiômero (2S,3R). Foi verificado que a hidrogenólise após acilação do composto (4) é altamente estereoespecífica para dar o enantiômero do composto (5) enantiômero (2R,3R) desejado com uma pureza óptica de 96,3%.

10

A formação de sal adicional do composto (5) melhora ainda mais a pureza óptica do composto (5). Por exemplo, um excesso diastereomérico >99% foi alcançado pela conversão do composto (5) em seu composto (6) de sal de ácido clorídrico utilizando 2-propanol como solvente de cristalização.

15

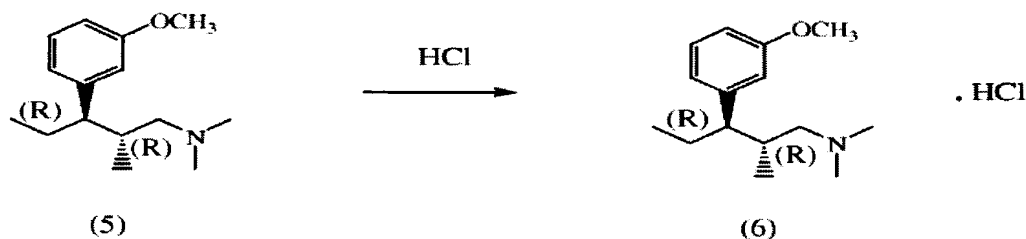


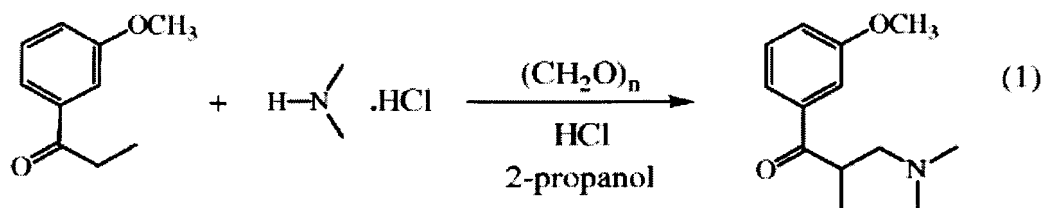
Tabela 1: Pureza estereoisomérica dos compostos (4), (5) e (6)

Composto (3)	Pureza óptica			
	2S-enantiômero:98,0	2R-enantiômero:2,0		
	2S,3R	2S,3S	2R,3R	2R,3S
Composto (4)	96,8	<0,4	~	3,0
Composto (5)	~	<2,5	96,3	1,2
Composto (6)	~	~	99,7	0,3

Parte experimental.

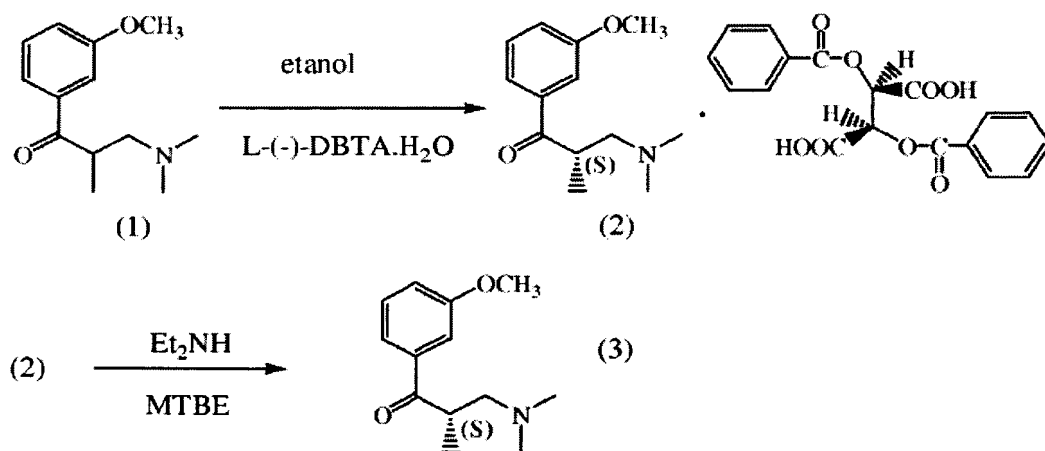
Exemplo 1: Síntese de 3-(dimetilamino)-1-(3-metoxifenil)-2-metil-1-propano-
na (1)

20



Uma mistura de 1-(3-metoxifenil)-1-propanona (240 g) em 2-propanol (584 ml) é agitada à temperatura ambiente. Cloridrato de dimetilamina (238,3 g) é adicionado, seguido de paraformaldeído (109,5 g) e uma solução aquosa de HCl (26,5 ml, 35% em p/p). A mistura de reação é aquecida à temperatura de refluxo e agitada e refluxada durante 5 horas. A mistura de reação é permitida esfriar a 20°C, e água (730 ml) e tolueno (146 ml) são adicionados. A camada orgânica superior é descartada e uma solução aquosa de NaOH (50% em p/p, 175,2 ml) é adicionada à camada de água enquanto agita-se por 10 minutos e mantém-se a temperatura abaixo de 25°C. Após 10 minutos, permite-se separar as camadas, a camada orgânica superior é isolada e lavada com água (219 ml). A camada orgânica é isolada e concentrada para obter 3-(dimetilamino)-1-(3-metoxifenil)-2-metil-1-propanona como sobre resíduo oleoso (294,9 g).

15 Exemplo 2: Síntese e isolamento de (2S)-3-(dimetilamino)-1-(3-metoxifenil)-2-metil-1-propanona (3)



a) O composto (1) (114,7 g) em etanol (50 ml) é adicionado a uma solução de monohidrato de ácido L-(-)-dibenzoil-tartárico (188,2 g) em etanol (950 ml) e a mistura de reação é aquecida a 38°C e agitada durante 48 horas a 38°C. Permite-se então que a mistura de reação seja esfriada a

22°C agitada durante 14 horas a 22°C. O precipitado é filtrado, lavado duas vezes com etanol (50 ml) e seco a vácuo a uma temperatura de 40°C, fornecendo o composto (2) (207,5 g).

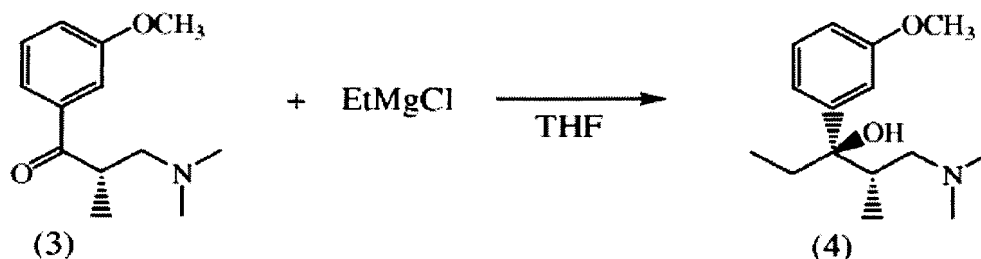
b) O composto (2) (202,9 g) é suspenso em metil-terc-butiléter (1050 ml) e dietilamina (72,4 ml) é adicionada. A suspensão é agitada por 3 horas à temperatura ambiente e o precipitado é removido por filtração. O filtrado é concentrado sob pressão reduzida, fornecendo (2S)-3-(dimetilamino)-1-(3-metoxifenil)-2-metil-1-propanona (3) como um óleo (73,9 g).

Um procedimento alternativo ao procedimento b:

c) O composto (2) (312,8 g) é suspenso em 2-metiltetrahidrofurano (405 ml) e água (540 ml). NH_4OH aquoso (93 ml, 51% em p/p) é adicionado e, em seguida, permite-se que a mistura seja agitada durante 30 minutos. As camadas são separadas e a camada orgânica superior isolada é lavada com água (100 ml), então concentrada sob pressão reduzida, fornecendo (2S)-3-(dimetilamino)-1-(3-metoxifenil)-2-metil-1-propanona (3) como um óleo amarelo (109,0 g).

O composto (3) preparado de acordo com o procedimento do exemplo 2 tipicamente tem uma pureza enantiomérica de 97% ou mais.

Exemplo 3: Síntese de (2S,3R)-1-(dimetilamino)-3-(3-metoxifenil)-2-metil-3-pentanol (4)



Uma solução de EtMgCl em THF (242 ml, 2M) foi agitada e resfriada a 2°C.

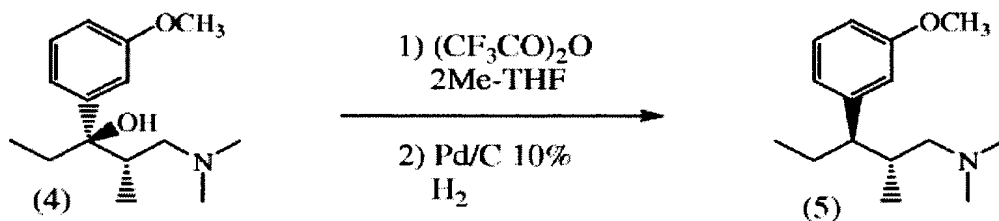
O composto (3) (101,3 g, 0,44 mol) foi adicionado lentamente ao longo de um período de 50 minutos, enquanto a temperatura da mistura de reação foi mantida abaixo de 25°C. A mistura foi agitada por 3 horas a 22°C, então lentamente extinguida em uma mistura de gelo-água (352 ml) e ácido

acético (63,9 ml). A mistura foi agitada durante 30 minutos à temperatura ambiente e, em seguida, NH_4OH aquoso (98,8 ml, 51% em p/p) foi adicionado e, em seguida, permitiu-se agitar durante 10 minutos à temperatura ambiente.

5 As camadas são separadas e a camada orgânica superior isolada é então lavada com água (44 ml), então concentrada sob pressão reduzida, até a secura, fornecendo (2S,3R)-1-(dimetilamino)-3-(3-metoxifenil)-2-metil-3-pentanol (4) como um óleo amarelo que solidifica mediante permanência à temperatura ambiente (112,0 g).

10 O composto (4) preparado de acordo com o procedimento do exemplo 4 compreende 96,8% do enantiômero (2S,3R) desejado, menos de 0,4% do enantiômero (2S,3S) e 3,0% do enantiômero (2R,3S).

Exemplo 4: Síntese de (2R,3R)-3-(3-metoxifenil)-N,N,2-trimetilpentanamina (5)



15

a) Uma solução de composto (4) (50,3 g) dissolvido em 2-metiltetrahidrofurano (120 ml) foi agitada e resfriada a 5°C . Então anidrido trifluoroacético (30,6 ml) foi adicionado lentamente ao longo de um período de 10 minutos enquanto a temperatura da mistura de reação foi mantida abaixo de 20°C . Após a adição, permitiu-se que a mistura de reação fosse agitada durante 1 hora a 20°C .

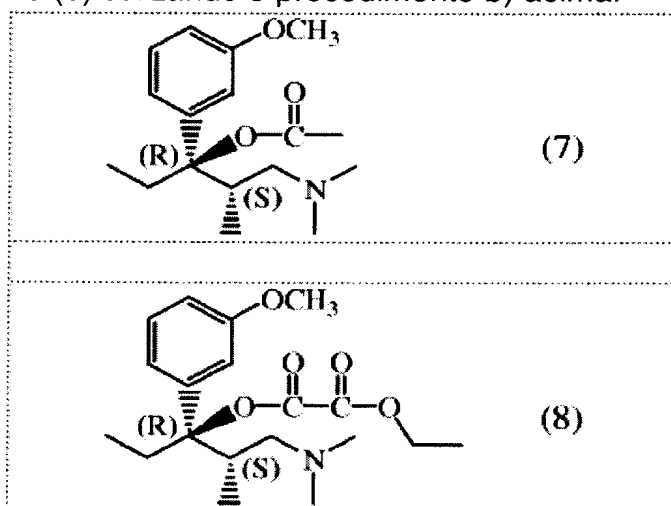
b) 10% de paládio sobre carvão ativado (50% umedecido) (2,52 g) foi adicionado e a mistura de reação foi agitada a 800 rpm e pressurizada a 2 atmosferas (202,65 kPa), com gás hidrogênio. A mistura de reação foi aquecida a 40°C e agitada por 4 horas a 40°C . A mistura foi permitida resfriar a 20°C e filtrar sob atmosfera de nitrogênio. O filtro foi lavado com 2-metiltetrahidrofurano (10 ml). Água (160 ml) foi adicionada ao filtrado e a mistura foi agitada e, em seguida, uma solução aquosa de NaOH (28,6 ml, 50% em p/p), foi adicionada ao longo de um período de 10 minutos, enquan-

25

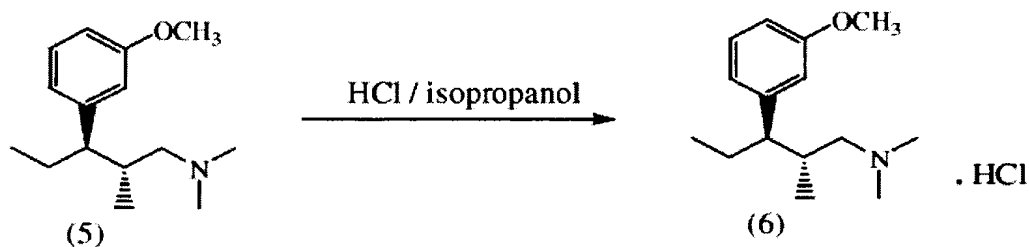
to a temperatura foi mantida abaixo de 20°C. Permitiu-se que as camadas orgânica e de água fossem separadas, a camada orgânica foi isolada e lavada com água (50 ml), e concentrada sob pressão reduzida, até a secura, fornecendo (2R,3R)-3-(3-metoxifenil)-N,N,2-trimetil-pentanamina (5) como um óleo incolor (46,10 g).

O composto (5) preparado de acordo com o procedimento do exemplo 5 compreende 96,3% do enantiômero (2R,3R) desejado, 2,5% do enantiômero (2S,3S) e 1,2% do enantiômero (2R,3S).

Utilizando um procedimento análogo conforme descrito em a), mas substituindo anidrido trifluoroacético por cloreto de acetila ou cloreto de etil oxalila e adicionando trietilamina à mistura da reação, forneceu os compostos (7) e (8), respectivamente. Tais compostos (7) e (8) foram convertidos em composto (8) utilizando o procedimento b) acima.



Exemplo 5: Síntese de monocloridrato de (2R,3R)-3-(3-metoxifenil)-N,N,2-trimetilpentanamina (6)



O composto (5) (23,0 g) foi dissolvido em 2-propanol (50 ml) e agitado à temperatura ambiente. Em seguida, uma solução de HCl em 2-propanol (20,3 g, 17,9% em p/p) foi adicionada lentamente ao longo de um

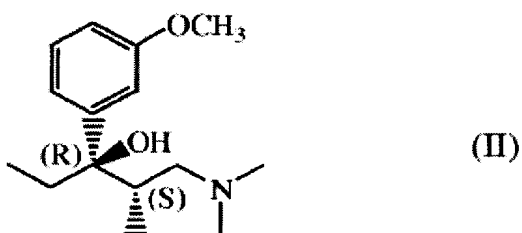
período de 5 minutos. A mistura foi semeada com o composto (6) (10 mg) e a mistura de reação foi permitida agitar à temperatura ambiente durante 1 hora. A mistura foi resfriada a uma temperatura de 0°C e agitada por 4 horas. O precipitado foi filtrado, lavado com 2-propanol (5 ml) e seco sob vácuo, fornecendo monocloridrato de (2R,3R)-3-(3-metoxifenil)-N,N,2-trimetilpen-tanamina (6) como um sólido branco (22,9 g).

O Composto (6) preparado de acordo com o procedimento do exemplo 6, compreende 99,7% do enantiômero (2R,3R) desejado, e 0,3% do enantiômero (2R,3S).

REIVINDICAÇÕES

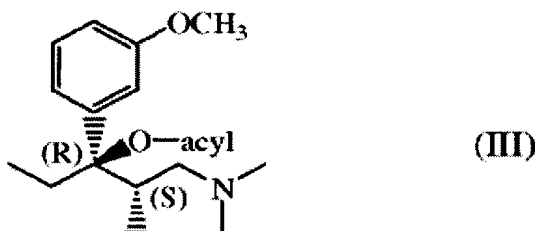
1. Processo de preparação de (2R,3R)-3-(3-metoxifenil)-N,N,2-trimetilpentanamina, ou sal de adição de ácido da mesma, compreendendo as etapas de

- 5 a) acilar (2S,3R)-1-(dimetilamino)-3-(3-metoxifenil)-2-metil-3-pentanol



com um agente de acilação;

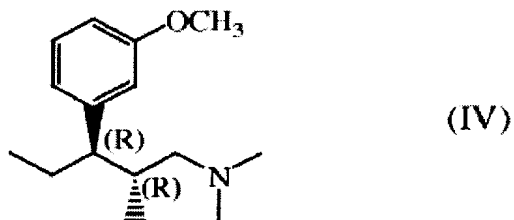
- b) hidrogenólise do assim obtido composto (III)



10

utilizando um catalisador adequado em um solvente de reação inerte, na presença de hidrogênio; e

- c) opcionalmente converter o assim obtido (2R,3R)-3-(3-metoxifenil)-N,N,2-trimetilpentanamina



15

em um sal de adição de ácido.

2. Processo de acordo com a reivindicação 1, em que o agente de acilação da etapa a) é um haleto de acila orgânico ou anidrido de ácido orgânico.

20

3. Processo de acordo com a reivindicação 2, em que o haleto de acila orgânico ou o anidrido de ácido orgânico é selecionado a partir de

anidrido acético, cloreto de acetila, anidrido trifluoroacético, anidrido cloroacético, acetilcloreto de cloro, anidrido dicloroacético, anidrido tricloroacético, anidrido benzóico, cloreto de benzoíla, anidrido ftálico, dicloreto de ftaloíla, dicloreto de tereftaloíla, anidrido succínico, cloreto de succinila, cloreto de etil oxalila, cloreto de metil oxalila, ácido de Meldrum, cloroformiato de etila, cloroformiato de metila, ou cloreto de acetilsaliciloíla.

4. Processo de acordo com a reivindicação 3, em que o anidrido de ácido é anidrido trifluoroacético.

5. Processo de acordo com a reivindicação 3, em que o haleto de acil orgânico é cloreto de acetila ou cloreto de etil oxalila.

6. Processo de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 5, em que o catalisador da etapa b) é selecionado a partir de níquel de Raney, paládio, paládio sobre carbono, platina, platina sobre carbono, rutênio ou ródio sobre carbono, ou qualquer outro catalisador adequado.

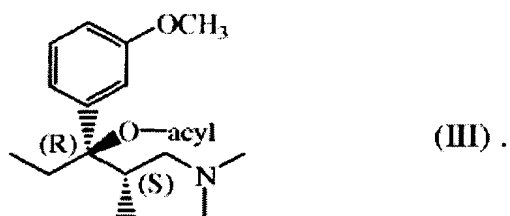
7. Processo de acordo com a reivindicação 6, em que o catalisador é paládio sobre carbono.

8. Processo de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 7, em que o solvente de reação inerte da etapa b) é selecionado a partir de éter dietílico, tetrahidrofurano, 2-metiltetrahidrofurano ou as misturas dos mesmos.

9. Processo de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 8 em que (2R,3R)-3-(3-metoxifenil)-N,N,2-trimetilpentanamina é convertida em seu sal de adição de ácido clorídrico correspondente.

10. Processo de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 9, em que as etapas a) e b) são realizadas em uma reação de uma câmara.

11. Composto de fórmula (III), em que acila representa $\text{CH}_3\text{-CO-}$, $\text{CF}_3\text{-CO-}$, $\text{CH}_2\text{Cl-CO-}$, $\text{CHCl}_2\text{-CO-}$, $\text{CCl}_3\text{-CO-}$, $\text{CH}_3\text{O-CO-}$, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O-CO-}$, $\text{CH}_3\text{O-CO-CO-}$, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O-CO-CO-}$, fenil-CO-, ou meta- $\text{CH}_3\text{COO-fenil-CO-}$.



12. Composto de fórmula (III), de acordo com a reivindicação 11, em que acila representa $\text{CF}_3\text{-CO}$.

13. Composto de fórmula (III), de acordo com a reivindicação 11, em que acila representa $\text{CH}_3\text{-CO}$ ou $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O-CO-CO-}$.

RESUMO

Patente de Invenção: "**PREPARAÇÃO DE (2R,3R)-3-(3-METOXIFENIL)-N,N,2-TRIMETILPENTANAMINA**".

5 A presente invenção refere-se a um processo melhorado para a preparação de (2R,3R)-3-(3-metoxifenil)-N,N,2-trimetilpentanamina o qual é um intermediário para a preparação do tapentadol analgésico.