



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 345 658**

51 Int. Cl.:
C07C 213/08 (2006.01)
C07C 217/62 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **04740107 .0**
96 Fecha de presentación : **21.06.2004**
97 Número de publicación de la solicitud: **1636169**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **22.03.2006**

54 Título: **Procedimiento para la deshidratación de compuestos 4-dimetilamino-2-arilbutan-2-ol sustituidos y procedimiento para preparar compuestos dimetil-(3-arilbutil)-amina mediante catálisis heterogénea.**

30 Prioridad: **23.06.2003 DE 103 28 316**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
29.09.2010

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
29.09.2010

73 Titular/es: **Grünenthal GmbH**
Zieglerstrasse 6
52078 Aachen, DE

72 Inventor/es: **Jagusch, Utz-Peter;**
Hölderich, Wolfgang y
Wissler, Monika

74 Agente: **Aznárez Urbieto, Pablo**

ES 2 345 658 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).

ES 2 345 658 T3

DESCRIPCIÓN

Procedimiento para la deshidratación de compuestos 4-dimetilamino-2-arilbutan-2-ol sustituidos y procedimiento para preparar compuestos dimetil-(3-arilbutil)-amina mediante catálisis heterogénea.

5

La presente invención se refiere a un procedimiento para la deshidratación de compuestos 4-dimetilamino-2-arilbutan-2-ol sustituidos y a procedimientos para preparar compuestos dimetil-(3-arilbutil)-amina mediante catálisis heterogénea.

10

Los opioides, por ejemplo la morfina, se utilizan desde hace muchos años en la terapia del dolor, aunque provocan diversos efectos secundarios, por ejemplo adicción, dependencia, depresión respiratoria, inhibición gastrointestinal y estreñimiento. Por ello, la administración durante un período prolongado y en dosis altas sólo puede realizarse bajo medidas de precaución especiales (Goodman, Gilman, The Pharmacological Basis of Therapeutics, Pergamon Press, Nueva York 1990).

15

En consonancia con la importante necesidad de una terapia contra el dolor satisfactoria para el paciente, la búsqueda de nuevos analgésicos eficaces y tolerables ocupa un lugar central en la investigación médica.

20

Con el desarrollo de compuestos dimetil-(3-arilbut-3-enil)-amina sustituidos, tal como se describen en la EP 0 799 819 o en J. org. Chem. 48, 1983, páginas 2828 - 2832, se ha conseguido obtener nuevos analgésicos que se caracterizan por una excelente eficacia y porque no muestran efectos secundarios o al menos muestran unos efectos secundarios muy reducidos en comparación con los analgésicos convencionales.

25

La preparación de estos compuestos se lleva a cabo mediante deshidratación con un ácido, en particular ácido fórmico o ácido clorhídrico, de compuestos 4-dimetilamino-2-arilbutan-2-ol correspondientemente sustituidos, que presentan una función alcohol terciario.

30

Este procedimiento tiene la desventaja de que el ácido utilizado para la deshidratación debe ser eliminado a continuación mediante neutralización y, en caso dado, extracción repetida de la mezcla de reacción.

35

La sal formada puede provocar procesos de corrosión en los componentes de la instalación y, al igual que las aguas residuales producidas, tiene un efecto negativo sobre el equilibrio medioambiental y en el coste de producción del procedimiento.

40

Otra tipo de principio activo de excelente efecto analgésico y muy buena tolerabilidad es el formado por los compuestos dimetil-(3-arilbutil)-amina sustituidos, dados a conocer en el documento EP 0 693 475, entre otros. La preparación de estos principios activos farmacéuticos también tiene lugar a partir de alcoholes terciarios, transformando éstos primero en el compuesto cloruro correspondiente y reduciéndolos a continuación con borohidruro de zinc, cianoborohidruro de zinc o cianoborohidruro de estaño. Este procedimiento tiene la desventaja de que la preparación del compuesto cloruro se lleva a cabo utilizando un medio de cloración comparativamente agresivo tal como cloruro de tionilo. Además, este procedimiento no conlleva en todos los casos un rendimiento satisfactorio.

45

Por ello, el objetivo de la invención consistía en proponer un procedimiento para eliminar la función alcohol terciario de los compuestos 4-dimetilamino-2-arilbutan-2-ol sustituidos, procedimiento con el que se obtuvieran compuestos dimetil-(3-arilbut-3-enil)-amina correspondientemente sustituidos bajo condiciones respetuosas con el medio ambiente y con un alto rendimiento, y con el que también se pudieran producir compuestos dimetil-(3-arilbutil)-amina correspondientemente sustituidos con un desarrollo simplificado del procedimiento y buenos rendimientos.

50

Este objetivo se resuelve según la invención mediante los procedimientos descritos más abajo para la deshidratación de compuestos 4-dimetilamino-2-arilbutan-2-ol sustituidos de la fórmula general I mostrada posteriormente, y para preparar compuestos dimetil-(3-arilbutil)-amina sustituidos de la fórmula general III mostrada más abajo, en caso dado con aislamiento de los compuestos dimetil-(3-arilbut-3-enil) sustituidos de la fórmula general II mostrada más abajo. Los compuestos de fórmulas generales II y III se utilizan preferentemente como principios activos farmacéuticos en medicamentos y son particularmente adecuados para el tratamiento del dolor.

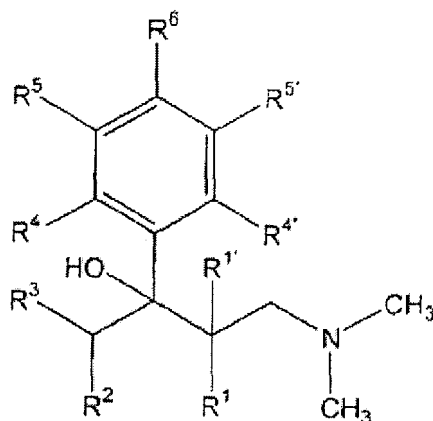
55

60

65

ES 2 345 658 T3

Por consiguiente, un objeto de la presente invención consiste en un procedimiento para deshidratar al menos un compuesto 4-dimetilamino-2-arylbutan-2-ol sustituido de fórmula general I,



I

donde

R^1 es H o alquilo(C_{1-5});

$R^{1'}$ es H o alquilo(C_{1-5});

R^2 es H o alquilo(C_{1-5});

R^3 es H o alquilo(C_{1-5});

R^4 , $R^{4'}$, R^5 , $R^{5'}$, R^6 , iguales o diferentes, representan en cada caso H, OH, alquilo(C_{1-4}), O-alquilo(C_{1-4}), perfluoroalquilo(C_{1-4}) o alquilo(C_{1-4}) parcialmente fluorado, O-perfluoroalquilo(C_{1-4}) u O-alquilo(C_{1-4}) parcialmente fluorado, O-(CH_2)_n-fenilo con $n = 1, 2$ ó 3 , F, Cl u OR^8 ; o dos grupos adyacentes R^4 y R^5 , R^5 y R^6 , R^6 y $R^{5'}$ o $R^{5'}$ y $R^{4'}$ representan un grupo -OCH=CHO, -CH=C(R^9)-O, -CH=C(R^9)-S o -CH=CH-C(OR^{10})=CH como parte de un anillo, teniendo en cada caso los otros grupos R^6 , $R^{5'}$ y $R^{4'}$, R^4 , $R^{5'}$ y R^6 , R^4 , R^5 y $R^{4'}$ o R^4 , R^5 y R^6 el significado arriba indicado;

R^8 es CO-alquilo(C_{1-5}), PO(O-alquilo(C_{1-4}))₂, CO-C₆H₄- R^{11} , CO(O-alquilo(C_{1-5})), CO-CHR¹²-NHR¹³, CO-NH-C₆H₃-(R^{14})₂ o un grupo piridilo, tienilo, tiazolilo o fenilo sustituido o no sustituido;

R^9 es H o alquilo(C_{1-4});

R^{10} es H o alquilo(C_{1-3});

R^{11} es OC(O)-alquilo(C_{1-3}) en posición orto o -CH₂-N-(R^{15})₂ en posición meta o para, siendo R^{15} en cada caso igual a alquilo(C_{1-4}) o formando los dos grupos R^{15} un grupo 4-morfolino junto con el átomo de nitrógeno puente;

R^{12} y R^{13} , iguales o diferentes, representan en cada caso H, alquilo(C_{1-6}) o cicloalquilo(C_{3-8}); o R^{12} y R^{13} representan conjuntamente -(CH₂)₃₋₈ como parte de un anillo;

R^{14} es H, OH, alquilo(C_{1-7}), perfluoroalquilo(C_{1-7}) o alquilo(C_{1-7}) parcialmente fluorado, O-alquilo(C_{1-7}), fenilo, O-arilo, F o Cl, pudiendo los grupos R^{14} ser iguales o diferentes entre sí;

en cada caso en forma de uno de sus estereoisómeros puros, en particular de enantiómeros o diastereoisómeros, en forma de sus racematos o en forma de una mezcla de estereoisómeros, en particular de enantiómeros o diastereoisómeros, en cualquier proporción de mezcla, o en cada caso en forma una sal fisiológicamente tolerable, o en cada caso en forma de un solvato;

ES 2 345 658 T3

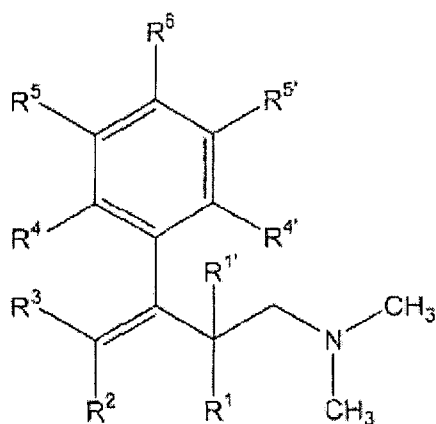
procedimiento de acuerdo con el cual al menos un compuesto de fórmula general I se deshidrata bajo catálisis heterogénea para obtener un compuesto dimetil-(3-arilbut-3-enil)-amina sustituido de fórmula general II,

5

10

15

20



II

25

30

en la que R^1 , $R^{1'}$, R^2 , R^3 , R^4 , $R^{4'}$, R^5 , $R^{5'}$ y R^6 tienen en cada caso el significado arriba indicado, en cada caso opcionalmente en forma de uno de sus estereoisómeros puros, en particular de enantiómeros o diastereoisómeros, en forma de sus racematos o en forma de una mezcla de estereoisómeros, en particular de enantiómeros o diastereoisómeros, en cualquier proporción de mezcla, o en cada caso en forma una sal fisiológicamente tolerable, o en cada caso en forma de un solvato, como producto final, y este compuesto en caso dado se aísla y en caso dado se purifica.

35

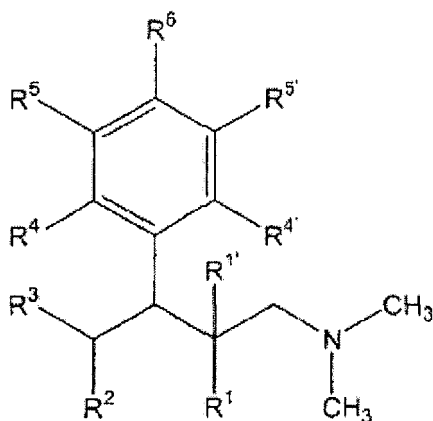
Los compuestos dimetil-(3-arilbut-3-enil)-amina sustituidos de fórmula general II obtenidos de acuerdo con el procedimiento anteriormente descrito se pueden transformar en compuestos dimetil-(3-arilbutil)-amina sustituidos de la fórmula general III mostrada más abajo mediante métodos usuales conocidos por los especialistas.

40

45

50

55



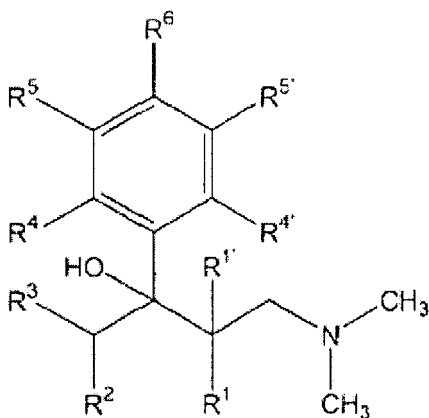
III,

60

65

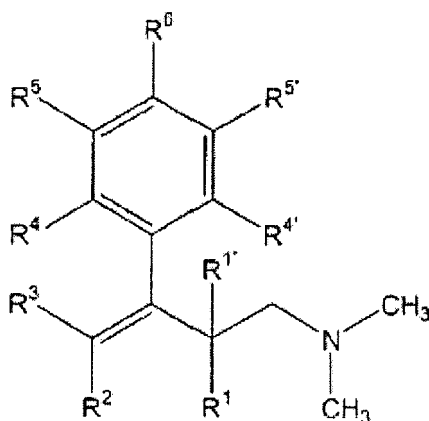
ES 2 345 658 T3

en la que los grupos R^1 , $R^{1'}$, R^2 , R^3 , R^4 , $R^{4'}$, R^5 , $R^{5'}$ y R^6 tienen en cada caso el significado arriba indicado, en cada caso en forma de uno de sus estereoisómeros puros, en particular de enantiómeros o diastereoisómeros, en forma de sus racematos o en forma de una mezcla de estereoisómeros, en particular de enantiómeros o diastereoisómeros, en cualquier proporción de mezcla, o en cada caso en forma una sal fisiológicamente tolerable, o en cada caso en forma de un solvato, procedimiento de acuerdo con el cual al menos un compuesto 4-dimetilamino-2-arilbutan-2-ol sustituido de fórmula general I



I,

en la que los grupos R^1 , $R^{1'}$, R^2 , R^3 , R^4 , $R^{4'}$, R^5 , $R^{5'}$ y R^6 tienen en cada caso el significado arriba indicado, en cada caso en forma de uno de sus estereoisómeros puros, en particular de enantiómeros o diastereoisómeros, en forma de sus racematos o en forma de una mezcla de estereoisómeros, en particular de enantiómeros o diastereoisómeros, en cualquier proporción de mezcla, o en cada caso en forma una sal fisiológicamente tolerable, o en cada caso en forma de un solvato, se deshidrata bajo catálisis heterogénea para obtener un compuesto dimetil-(3-arilbut-3-enil)-amina sustituido de fórmula general II,

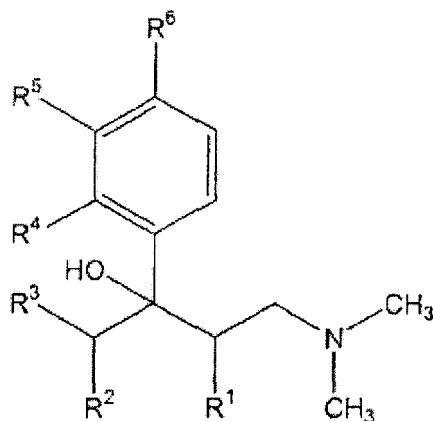


II,

en la que los grupos R^1 , $R^{1'}$, R^2 , R^3 , R^4 , $R^{4'}$, R^5 , $R^{5'}$ y R^6 tienen en cada caso el significado arriba indicado, en cada caso opcionalmente en forma de uno de sus estereoisómeros puros, en particular de enantiómeros o diastereoisómeros, en forma de sus racematos o en forma de una mezcla de estereoisómeros, en particular de enantiómeros o diastereoisómeros, en cualquier proporción de mezcla, o en cada caso en forma una sal fisiológicamente tolerable, o en cada caso en forma de un solvato, como producto intermedio, este producto intermedio en caso dado se aísla y en caso dado se purifica, y se transforma en un compuesto dimetil-(3-arilbutil)-amina sustituido de fórmula general III como producto final.

ES 2 345 658 T3

Preferentemente, en el procedimiento según la invención se utilizan compuestos 4-dimetilamino-2-arilbutan-2-ol sustituidos de fórmula general Ia,



Ia.

donde

25 R^1 es alquilo(C₁₋₅);

R^2 es H o alquilo(C₁₋₅);

R^3 es H o alquilo(C₁₋₅);

30 R^4 es H, OH, alquilo(C₁₋₄), O-alquilo(C₁₋₄), O-bencilo, CF₃, O-CF₃, Cl, F u OR⁸;

R^5 es H, OH, alquilo(C₁₋₄), O-alquilo(C₁₋₄), O-bencilo, CHF₂, CF₃, O-CF₃, Cl, F u OR⁸;

35 R^6 es H, OH, alquilo(C₁₋₄), O-alquilo(C₁₋₄), O-bencilo, CF₃, O-CF₃, Cl, F u OR⁸;

con la condición de que dos de los grupos R^4 , R^5 y R^6 sean H;

40 o R^4 y R^5 representan conjuntamente un grupo -CH=C(R⁹)-O- o -CH=C(R⁹)-S- como parte de un anillo, con la condición de que R^6 sea H;

o R^5 y R^6 representan conjuntamente un grupo -CH=CH-C(OR¹⁰)=CH- como parte de un anillo, con la condición de que R^4 sea H;

45 R^8 es CO-alquilo(C₁₋₅), PO(O-alquilo(C₁₋₄))₂, CO-C₆H₄-R¹¹, CO(O-alquilo(C₁₋₅)), CO-CHR¹²-NHR¹³, CO-NH-C₆H₃-(R¹⁴)₂ o un grupo piridilo, tienilo, tiazolilo o fenilo sustituido o no sustituido;

R^9 es H o alquilo(C₁₋₄);

50 R^{10} es H o alquilo(C₁₋₃);

R^{11} es OC(O)-alquilo(C₁₋₃) en posición orto o -CH₂-N-(R¹⁵)₂ en posición meta o para, siendo R¹⁵ alquilo(C₁₋₄) o formando los dos grupos R¹⁵ un grupo 4-morfolino junto con el átomo de nitrógeno puente;

55 R^{12} y R^{13} , iguales o diferentes, representan H, alquilo(C₁₋₆) o cicloalquilo(C₃₋₈-); o R^{12} y R^{13} representan conjuntamente -(CH₂)₃₋₈ como parte de un anillo;

R^{14} es H, OH, alquilo(C₁₋₇), O-alquilo(C₁₋₇), fenilo, O-arilo, CF₃, Cl o F, pudiendo los grupos R^{14} ser iguales o diferentes entre sí.

60

De forma especialmente preferente, en el procedimiento según la invención se utilizan compuestos 4-dimetilamino-2-arilbutan-2-ol sustituidos de fórmula general Ia en los que

65 R^1 es alquilo(C₁₋₃);

R^2 es H o alquilo(C₁₋₃);

ES 2 345 658 T3

R³ es H o alquilo(C₁₋₃);

R⁴ es H, OH, Cl, F u OR⁸;

5 R⁵ es H, OH, alquilo(C₁₋₄), O-alquilo(C₁₋₄), O-bencilo, CHF₂, CF₃, Cl, F u OR⁸; y

R⁶ es H, OH, O-alquilo(C₁₋₄), O-bencilo, CF₃, Cl, F u OR⁸;

10 con la condición de que dos de los grupos R⁴, R⁵ y R⁶ sean H;

o R⁴ y R⁵ representan conjuntamente un grupo -CH=C(R⁹)-O- o -CH=C(R⁹)-S-, en cada caso como parte de un anillo, con la condición de que R⁶ sea H; o R⁵ y R⁶ representan conjuntamente un grupo -CH=CH-C(OR¹⁰)=CH- como parte de un anillo, con la condición de que R⁴ sea H;

15 R⁸ a R¹⁰ tienen el significado arriba indicado.

De forma totalmente preferente, en el procedimiento según la invención se utilizan compuestos 4-dimetilamino-2-
20 arilbutan-2-ol sustituidos de fórmula general Ia en los que

R¹ es CH₃ o C₃H₇;

R² es H, CH₃ o CH₂CH₃;

25 R³ es H, CH₃ o CH₂CH₃;

R⁴ es H u OH;

30 R⁵ es H, OH, OCH₃, CHF₂ u OR⁸;

R⁶ es H, OH o CF₃;

con la condición de que dos de los grupos R⁴, R⁵ y R⁶ sean H; o R⁴ y R⁵ representan conjuntamente un grupo
35 -CH=C(CH₃)-S- como parte de un anillo, con la condición de que R⁶ sea H; o R⁵ y R⁶ representan conjuntamente un grupo -CH=CH-C(OH)=CH- como parte de un anillo, con la condición de que R⁴ sea H;

R⁸ es CO-C₆H₄-R¹¹; y

40 R¹¹ es -OC(O)-alquilo(C₁₋₃) en posición orto.

En el procedimiento según la invención se utiliza con máxima preferencia dimetilamino-3-(3-metoxifenil)-2-metilpentan-3-ol, en particular en forma de sus enantiómeros o diastereoisómeros aislados o en forma de mezclas de
45 sus estereoisómeros, sometándose a reacción los compuestos alcohol mencionados en primer lugar de acuerdo con el procedimiento según la invención, para preparar el compuesto dimetil-(3-arilbutil)-amina sustituido de fórmula general III, para obtener 3-(3-metoxifenil)-2-metil-pentil-dimetilamina, y los compuestos alcohol mencionados en último lugar para obtener 3-(3-metoxifenil)-2-metil-pentil-dimetilamina en particular en forma de sus enantiómeros o diastereoisómeros aislados o en forma de mezclas de sus estereoisómeros.

50 Los compuestos 4-dimetilamino-2-arilbutan-2-ol sustituidos se pueden preparar de acuerdo con procedimientos usuales conocidos por los especialistas, tal como se describe por ejemplo en los documentos EP 0 693 475 y EP 0 799 819, cuyas descripciones correspondientes se incorporan aquí como referencia y se consideran como parte de la exposición.

55 Los compuestos dimetil-(3-arilbut-3-enil)-amina sustituidos obtenidos mediante la deshidratación de los compuestos de 4-dimetilamino-2-arilbutan-2-ol sustituidos se encuentran normalmente en forma de una mezcla de sus estereoisómeros, si éstos existen. Los estereoisómeros se pueden separar entre sí mediante métodos usuales conocidos por los especialistas, por ejemplo con ayuda de métodos cromatográficos.

60 La reacción de los compuestos dimetil-(3-arilbut-3-enil)-amina sustituidos de fórmula general II para obtener los compuestos dimetil-(3-arilbutil)-amina de fórmula general III también conduce en caso dado a una mezcla de diferentes estereoisómeros, que se pueden separar entre sí mediante métodos usuales conocidos por los especialistas. Como ejemplos se mencionan: procedimientos de separación cromatográficos, en particular procedimientos de cromatografía de líquidos bajo presión normal o presión elevada, preferentemente procedimientos MPLC y HPLC, y procedimientos
65 de cristalización fraccionada. En este contexto se pueden separar entre sí principalmente enantiómeros individuales, por ejemplo de sales diastereoisoméricas formadas mediante HPLC en fase quiral o mediante cristalización con ácidos quirales, por ejemplo ácido (+)-tartárico, ácido (-)-tartárico o ácido (+)-10-canforsulfónico.

ES 2 345 658 T3

Los especialistas entenderán que la utilización en el procedimiento según la invención de compuestos 4-dimetilamino-2-arilbutan-2-ol de fórmula general I con sustituciones diferentes conduce a compuestos dimetil-(3-arilbut-3-enilo) de fórmula general II con las sustituciones correspondientes, o a compuestos dimetil-(3-arilbutil)-amina de fórmula general III con las sustituciones correspondientes.

Los compuestos 4-dimetilamino-2-arilbutan-2-ol sustituidos de fórmula general I, al igual que los compuestos dimetil-(3-arilbut-3-enil)-amina sustituidos de fórmula general II, se pueden utilizar en el procedimiento según la invención en cada caso en forma de sus bases, en forma de sus ácidos, o también en cada caso en forma de sus sales o en cada caso en forma de los solvatos correspondientes, preferentemente hidratos. Evidentemente también se pueden utilizar mezclas de dos o más de los compuestos arriba mencionados.

Siempre que al menos un compuesto 4-dimetilamino-2-arilbutan-2-ol sustituido de fórmula general I o al menos un compuesto dimetil-(3-arilbut-3-enil)-amina sustituido de fórmula general II se someta a reacción en forma de una sal de acuerdo con el procedimiento según la invención, ésta se puede seleccionar preferentemente de entre el grupo consistente en cloruro, bromuro, sulfato, sulfonato, fosfato, tartrato, teocato, embonato, formiato, acetato, propionato, benzoato, oxalato, succinato, citrato, diclofenacato, naproxenato, salicilato, acetilsalicilato, glutamato, fumarato, aspartato, glutarato, estearato, butirato, malonato, lactato, mesilato, sacarinato, ciclamato y acesulfamato, de forma especialmente preferente de entre el grupo consistente en cloruro, sulfato, sacarinato, teocato, embonato, diclofenacato, naproxenato, ibuprofenato y salicilato.

Normalmente, las sales se encuentran en forma de sales de adición de ácido correspondiente, por ejemplo en forma de clorhidrato.

Cuando los compuestos dimetil-(3-arilbut-3-enil)-amina sustituidos de fórmula general II o los compuestos dimetil-(3-arilbutil)-amina sustituidos de fórmula general III se obtienen mediante el procedimiento según la invención en forma de sus bases, éstas se pueden transformar en las sales correspondientes, preferentemente en una de las sales arriba mencionadas, de acuerdo con los procedimientos usuales conocidos por los especialistas.

En el sentido de la presente invención, el concepto “catálisis heterogénea” significa que los catalizadores utilizados en el procedimiento según la invención se encuentran en cada caso en el estado de agregación sólido.

En el sentido de la presente invención, el término “catalizador” incluye tanto los propios materiales catalíticamente activos como materiales inertes provistos de un material catalíticamente activo. Por ejemplo, el material catalíticamente activo puede estar aplicado sobre un soporte inerte o estar mezclado con un material inerte. Como soporte inerte o material inerte entran en consideración, por ejemplo, el carbono y otros materiales conocidos por los especialistas.

Los componentes 4-dimetilamino-2-arilbutan-2-ol sustituidos o los componentes dimetil-(3-arilbut-3-enil)-amina sustituidos utilizados en el procedimiento según la invención se encuentran preferentemente en fase líquida y, para ello, preferiblemente se mezclan o se disuelven con un medio de reacción que sea líquido bajo las condiciones de reacción correspondientes.

Medios de reacción adecuados son, por ejemplo, agua o líquidos orgánicos, tales como compuestos orgánicos halogenados, alcoholes o cetonas, preferentemente diclorometano, cloroformo, tolueno o metanol, de forma especialmente preferente acetona o en particular etanol. Evidentemente, en el procedimiento según la invención también se pueden utilizar mezclas o sistemas polifásicos de dos o más de los líquidos arriba mencionados. También es posible una reacción en CO₂ supercrítico como disolvente.

La deshidratación de los compuestos 4-dimetilamino-2-arilbutan-2-ol sustituidos de fórmula general I tiene lugar preferentemente en presencia de al menos un catalizador ácido y/o de al menos un catalizador básico, de forma especialmente preferente en presencia de al menos un catalizador ácido. También es posible utilizar catalizadores con características tanto ácidas como básicas.

Los catalizadores ácidos y/o básicos adecuados se pueden seleccionar preferentemente de entre el grupo consistente en resinas de intercambio iónico, zeolitas, heteropoliácidos, fosfatos, sulfatos y en caso dado óxidos metálicos mixtos.

Preferentemente, la deshidratación tiene lugar en presencia de al menos un catalizador ácido que se puede seleccionar preferentemente de entre el grupo consistente en resinas de intercambio iónico, zeolitas, heteropoliácidos, fosfatos, sulfatos y en caso dado óxidos metálicos mixtos.

Los catalizadores adecuados y su preparación con conocidos en sí por los especialistas, por ejemplo Venuto, P.B., Microporous Mater., 1994, 2, 297; Hölderich, W.F., van Bekkum, H., Stud. Surf. Sci. Catal., 1991, 58, 631, Hölderich, W. F., Proceedings of the 10th International Congress on Catalysis, 1992, Budapest, Guzzi, L. et al (Editores), “New Frontiers in Catalysis”, 1993, Elsevier Science Publishers, Kozhenikov, I.V., Catal. Rev. Sci. Eng., 1995, 37, 311, Song, X., Sayari A., Catal. Rev. Sci. Eng., 1996, 38, 329. Las descripciones correspondientes se incorporan aquí como referencia y se consideran como parte de la exposición.

Para la deshidratación son particularmente adecuadas las resinas de intercambio iónico que portan grupos ácido sulfónico.

ES 2 345 658 T3

Son preferentes las resinas de intercambio iónico basadas en copolímeros de tetrafluoroetileno/perfluorovinil éter, en caso dado en forma de sus nanocompuestos síliceos, tal como se describen por ejemplo en las publicaciones de Olah y col., Synthesis, 1996, 513-531, y Harmer y col., Green Chemistry, 2000, 7-14, cuyas descripciones correspondientes se incorporan aquí como referencia y se consideran como parte de la exposición.

5

En el mercado se pueden obtener comercialmente los productos correspondientes, por ejemplo bajo la denominación Nafion[®], y éstos también se pueden utilizar en esta forma en el procedimiento según la invención.

10

También son preferentes las resinas de intercambio iónico basadas en copolímeros de estireno/divinilbenceno, que se pueden preparar mediante procedimientos usuales conocidos por los especialistas.

15

Para la deshidratación entran en consideración de forma especialmente preferente resinas de intercambio iónico que portan grupos sulfónicos basadas en copolímeros de estireno/divinilbenceno, por ejemplo las comercializadas por la firma Rohm & Haas bajo la denominación Amberlyst[®], y también se pueden utilizar como tales en el procedimiento según la invención. Estas resinas de intercambio iónico se caracterizan principalmente por su estabilidad frente a agua y alcoholes, también a temperaturas elevadas, por ejemplo de 130 a 160°C.

20

El grado de reticulación y la estructura de estas resinas de intercambio iónico pueden variar. Como ejemplos se mencionan resinas de intercambio iónico macroporosas con una distribución heterogénea de los diámetros de poro, resinas de intercambio iónico isoporosas con una distribución prácticamente uniforme de los diámetros de poro o resinas de intercambio iónico de tipo gel, que no presentan ningún o prácticamente ningún poro. Para la catálisis heterogénea en fase líquida se pueden utilizar de forma especialmente ventajosa en especial resinas macroporosas.

25

En el mercado se pueden obtener resinas macroporosas especialmente adecuadas, con un diámetro de poro medio de 20 a 30 nm y una concentración mínima de grupos activos de 4,70 a 5,45 equivalentes por kg de resina, bajo las denominaciones Amberlyst[®] 15, Amberlyst[®] 35 y Amberlyst[®] 36, que también se pueden utilizar correspondientemente en el procedimiento según la invención.

30

La deshidratación también se puede llevar a cabo preferentemente en presencia de un catalizador ácido basado en óxidos metálicos, por ejemplo SiO₂, Al₂O₃, TiO₂, Nb₂O₅, B₂O₃ o basado en óxidos metálicos mixtos, por ejemplo Al₂O₃/SiO₂ o Al₂O₃/B₂O₃.

35

Los parámetros de reacción correspondientes del procedimiento según la invención, por ejemplo presión, temperatura o duración de la reacción, pueden variar dentro de amplios márgenes.

Preferentemente, estas reacciones se desarrollan en cada caso a una temperatura de 20-250°C, de forma especialmente preferente 50-180°C y de forma totalmente preferente 100-160°C.

40

Las dos reacciones se pueden llevar a cabo a presión reducida, a presión normal y también a presión elevada, preferentemente entre 0,01 y 300 bar. De forma especialmente preferente la reacción se lleva a cabo bajo una presión de 2 a 10 bar, en particular de 4 a 8 bar.

45

La duración de la reacción correspondiente puede variar en función de diferentes parámetros, por ejemplo temperatura, presión, tipo de compuesto que se ha de someter a reacción o naturaleza del catalizador, y puede ser determinada los especialistas para cada procedimiento en concreto mediante ensayos preliminares.

La proporción entre el catalizador y el compuesto que se ha de someter a reacción oscila preferentemente entre 1:200 y 1:1, en particular entre 1:4 y 1:2.

50

Después de la deshidratación, el catalizador se puede separar de la mezcla de reacción de forma sencilla, por ejemplo mediante filtración. El compuesto correspondiente dimetil-(3-arilbut-3-enil)-amina sustituido de fórmula general II obtenido como producto intermedio o como producto final se puede aislar y/o purificar mediante métodos usuales conocidos por los especialistas.

55

La reacción posterior de los compuestos dimetil-(3-arilbut-3-enil)-amina sustituidos de fórmula general II obtenidos como productos intermedios también puede tener lugar preferentemente bajo catálisis heterogénea.

60

En una forma de realización preferente del procedimiento según la invención, la reacción del compuesto dimetil-(3-arilbut-3-enil)-amina sustituido de fórmula general II obtenido como producto intermedio tiene lugar mediante una hidrogenación por catálisis heterogénea con hidrógeno. En este proceso, el hidrógeno se encuentra preferentemente en forma gaseosa, pero también puede estar disuelto, al menos en parte, en una fase líquida.

65

Preferentemente, la reacción de los compuestos dimetil-(3-arilbut-3-enil)-amina sustituidos de fórmula general II obtenidos como producto intermedio se lleva a cabo en presencia de al menos un catalizador que presenta uno o más metales de transición y, en caso dado, en presencia de al menos uno de los catalizadores previamente utilizados para la deshidratación. Alternativamente, esta reacción también se puede llevar a cabo en presencia de al menos uno de los catalizadores polifuncionales, preferentemente bifuncionales, descritos más abajo.

ES 2 345 658 T3

En una forma de realización preferente del procedimiento según la invención para la preparación de los compuestos dimetil-(3-arilbutil)-amina sustituidos de fórmula general III, la deshidratación para obtener el producto intermedio y la reacción de éste sin purificación y/o aislamiento para obtener el producto final se lleva a cabo en presencia de al menos un catalizador polifuncional, preferentemente bifuncional. De acuerdo con la invención, por el concepto “catalizador bifuncional o polifuncional” se entienden aquellos catalizadores que presentan dos o más funcionalidades diferentes y, en consecuencia, pueden acelerar dos o más reacciones diferentes, preferentemente al menos la deshidratación y la reacción posterior del producto intermedio así obtenido.

Son preferentes los catalizadores bifuncionales ácidos y/o básicos, preferiblemente ácidos, que presentan al menos un metal de transición.

De forma especialmente preferente, estos catalizadores bifuncionales se derivan de uno de los catalizadores, preferentemente ácidos, mencionados más arriba para la deshidratación.

Cuando uno de los catalizadores utilizados en el procedimiento según la invención presenta uno o más metales de transición, éstos se pueden seleccionar preferentemente de entre el grupo consistente en Cu, Ag, Au, Zn, Cd, Hg, V, Nb, Ta, Cr, Mo, W, Fe, Ru, Os, Co, Rh, Ir, Ni, Pd, Pt, de forma especialmente preferente de entre el grupo consistente en Ru, Rh, Pd, Os, Ir y Pt, y de forma totalmente preferente de entre el grupo consistente en Pd, Ru, Pt e Ir. El paladio es el catalizador que tiene mayor preferencia.

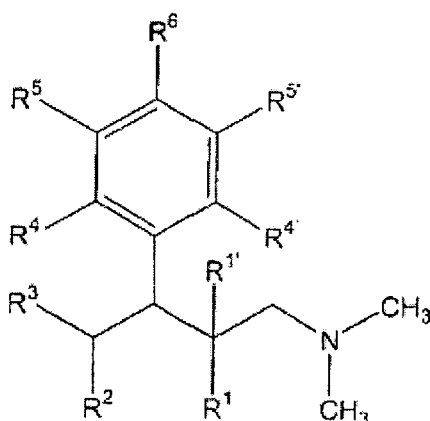
Los catalizadores correspondientes pueden presentar preferentemente uno o más de los metales de transición arriba mencionados en grados de oxidación iguales o diferentes. Igualmente también es preferible que los catalizadores correspondientes presenten uno o más de los metales de transición arriba mencionados en dos o más grados de oxidación diferentes.

La preparación de catalizadores dotados de metales de transición puede llevarse a cabo con los procedimientos usuales conocidos por los especialistas.

La preparación de los catalizadores bifuncionales correspondientes también puede tener lugar de acuerdo con los métodos usuales conocidos por los especialistas, por ejemplo revistiendo parcialmente un intercambiador de iones con iones de metales de transición, o mediante impregnación con soluciones que contienen una sal de un metal de transición, tal como se describe por ejemplo en Sachtler y col., *Advances and Catalysis*, 1993, 39, 129. La descripción correspondiente de dicho documento se incorpora aquí como referencia y se considera como parte de la exposición.

También se ha comprobado que la hidrogenación de al menos un compuesto dimetil-(3-arilbut-3-enil)-amina sustituido de fórmula general II para obtener al menos un compuesto dimetil-(3-arilbutil)-amina sustituido de fórmula general III con hidrógeno se desarrolla de forma especialmente ventajosa si se lleva a cabo en presencia de una mezcla de catalizadores o en presencia de un catalizador polifuncional, preferentemente bifuncional.

Por consiguiente, otro objeto de la presente invención consiste en un procedimiento para la producción de al menos un compuesto dimetil-(3-arilbutil)-amina sustituido de fórmula general III,

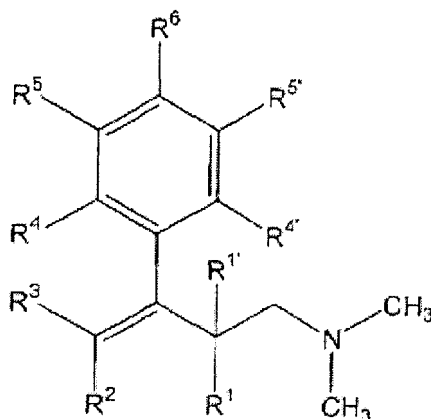


III,

en la que los grupos R¹, R^{1'}, R², R³, R⁴, R^{4'}, R⁵, R^{5'} y R⁶ tienen el significado arriba indicado, en cada caso en forma de uno de sus estereoisómeros puros, en particular de enantiómeros o diastereoisómeros, en forma de sus racematos o en forma de una mezcla de estereoisómeros, en particular de enantiómeros o diastereoisómeros, en cualquier

ES 2 345 658 T3

proporción de mezcla, o en cada caso en forma una sal fisiológicamente tolerable, o en cada caso en forma de un solvato, caracterizado porque al menos un compuesto dimetil-(3-arilbut-3-enil)-amina sustituido de fórmula general II



II,

en la que los grupos R^1 , $R^{1'}$, R^2 , R^3 , R^4 , $R^{4'}$, R^5 , $R^{5'}$ y R^6 tienen el significado arriba indicado, en cada caso en forma de uno de sus estereoisómeros puros, en particular de enantiómeros o diastereoisómeros, en forma de sus racematos o en forma de una mezcla de estereoisómeros, en particular de enantiómeros o diastereoisómeros, en cualquier proporción de mezcla, o en cada caso en forma una sal fisiológicamente tolerable, o en cada caso en forma de un solvato, se somete a una reacción de hidrogenación con hidrógeno bajo catálisis heterogénea en presencia de una mezcla de al menos uno de los catalizadores mencionados más arriba para la deshidratación y al menos un catalizador que presenta uno o más metales de transición, o en presencia de al menos uno de los catalizadores bifuncionales arriba mencionados, para obtener un compuesto de fórmula general III como producto final.

El procedimiento según la invención es particularmente adecuado para producir, a partir de (-)-(2S,3S)-1-dimetilamino-3-(3-metoxifenil)-2-metilpentan-3-ol, una mezcla de (-)-(2R,3R)-[3-(3-metoxifenil)-2-metilpentil]-dimetilamina y (-)-(2R,3S)-[3-(3-metoxifenil)-2-metilpentil]-dimetilamina. Los parámetros de reacción correspondientes del procedimiento según la invención, por ejemplo la presión, temperatura o duración de la reacción, pueden variar dentro de amplios márgenes tanto en el caso de la deshidratación de los compuestos 4-dimetilamino-2-arilbutan-2-ol sustituidos de fórmula general I como en el caso de la reacción de los compuestos dimetil-(3-arilbut-3-enilo) sustituidos de fórmula general II.

Preferentemente, estas reacciones se desarrollan en cada caso a una temperatura de 20-250°C, de forma especialmente preferente 50-180°C y de forma totalmente preferente 100-160°C.

Las dos reacciones se pueden llevar a cabo a presión reducida, a presión normal y también a presión elevada, preferentemente entre 0,01 y 300 bar. De forma especialmente preferente la reacción se lleva a cabo bajo una presión de 2 a 10 bar, en particular de 4 a 10 bar.

La duración de la reacción correspondiente puede variar en función de diferentes parámetros, por ejemplo temperatura, presión, tipo de compuesto que se ha de someter a reacción o naturaleza del catalizador, y puede ser determinada los especialistas para cada procedimiento en concreto mediante ensayos preliminares.

También es posible una toma de muestras continua para controlar la reacción correspondiente, por ejemplo a través de métodos de cromatografía de gases, en caso dado en combinación con la regulación de los parámetros de procedimiento correspondientes.

La cantidad de catalizador o de los catalizadores utilizados depende de diversos factores, por ejemplo de la relación entre los componentes activos catalíticos y el material inerte presente en caso dado, o de la naturaleza superficial del catalizador. Los especialistas pueden determinar mediante ensayos preliminares la cantidad óptima del catalizador correspondiente para cada reacción.

Para la deshidratación e hidrogenación en presencia de resinas de intercambio iónico bifuncionales basadas en copolímeros de estireno/divinilbenceno que portan grupos ácido sulfónico y están provistas de un 0,1 a un 10% en peso, preferentemente de un 0,3 a un 3% en peso, de forma especialmente preferente de un 0,5 a un 2% en peso de paladio, en cada caso con respecto al peso total del catalizador, el catalizador y el compuesto que se ha de someter a reacción se pueden utilizar preferentemente en una proporción 1:200 a 1:1, de forma especialmente preferente de 1:4 a 1:2.

ES 2 345 658 T3

Los procedimientos según la invención se pueden llevar a cabo en cada caso de forma discontinua (por lotes) o continua, siendo preferente un desarrollo de procedimiento discontinuo.

5 Como reactor para el desarrollo del procedimiento discontinuo entra en consideración por ejemplo un reactor de suspensión y para el desarrollo del procedimiento continuo un reactor de lecho fijo o un reactor de bucle.

10 La deshidratación de los compuestos 4-dimetilamino-2-arilbutan-2-ol sustituidos de fórmula general I y en caso dado la reacción posterior de los compuestos dimetil-(3-arilbut-3-enil)-amina sustituidos de fórmula general II así obtenidos se logra de acuerdo con el procedimiento según la invención con un alto rendimiento y una excelente pureza.

Además, en comparación con los procedimientos de preparación convencionales, se elimina la cloración del alcohol con reactivos agresivos o la elaboración y evacuación de cantidades relativamente grandes de ácido.

15 Por otra parte, el hecho de que la deshidratación y la reacción subsiguiente del compuesto deshidratado para la preparación de los compuestos dimetil-(3-arilbutil)-amina sustituidos de fórmula general III, preferentemente por hidrogenación, se lleven a cabo en un paso de procedimiento común permite mejorar adicionalmente el equilibrio ambiental y la duración de este procedimiento y, en consecuencia, la rentabilidad del mismo.

20 Además, los catalizadores sólidos utilizados según la invención se pueden separar fácilmente de la mezcla de reacción correspondiente y en caso dado regenerar y utilizar de nuevo.

La invención se explica a continuación por medio de ejemplos. Estos ejemplos son únicamente ilustrativos y no limitan la idea general de la invención.

25

Ejemplos

Ejemplo 1

30

Preparación del catalizador bifuncional

1a)

35 En un matraz redondo se suspendieron 2 g de una resina de intercambio iónico que portaba grupos ácido sulfónico, basada en un copolímero de estireno/divinilbenceno, con un contenido en divinilbenceno de un 20% en peso con respecto al peso total de la resina, un diámetro de poro medio de 25 nm y una concentración mínima de grupos activos de 4,70 equivalentes por kg de resina (Amberlyst® 15, Fluka, Suiza), en 20 ml de agua. A continuación se añadieron 0,3 ml de una solución de hidrato de paladio-tetramindinitrato con un contenido en paladio de 69,5 mg/ml y la mezcla se agitó durante 24 horas a una temperatura de 80°C. Para preparar la solución de complejo de hidrato de paladio (II)-tetraminnitrato se añadieron 10 g de dihidrato de paladio(II)-nitrato (Fluka) a 400 g de una solución de amoníaco (25% en peso en agua) y la mezcla así obtenida se agitó durante tres días a 50°C. A continuación se separó el sólido no deseado por filtración y se determinó el contenido de paladio mediante ICP-AES, tal como se describe en R. Meiers, Dissertation RWTH-Aachen, Shaker-Verlag (1998). La descripción correspondiente se incorpora aquí como referencia y se considera como parte de la exposición. A continuación, el catalizador así obtenido se filtró, se lavó con agua y se secó en vacío medio durante 3-4 horas a 120°C. El producto final tenía un contenido en Pd de un 1% en peso.

45

1b)

50

55 En un matraz redondo se suspendieron 2 g de una resina de intercambio iónico que portaba grupos ácido sulfónico basada en un copolímero de estireno/divinilbenceno, con un contenido en divinilbenceno de un 12% en peso con respecto al peso total de la resina, un diámetro de poro medio de 20 nm y una concentración mínima de grupos activos de 5,45 equivalentes por kg de resina (Amberlyst® 36, Fluka, Suiza), en 20 ml de agua. A continuación se añadieron 0,3 ml de una solución de hidrato de paladio-tetramindinitrato con un contenido en paladio de 69,5 mg/ml producida según el Ejemplo 1a, y la mezcla se agitó durante 24 horas a una temperatura de 80°C. A continuación, el catalizador así obtenido se filtró, se lavó con agua y se secó en vacío medio durante 3-4 horas a 120°C. El producto final tenía un contenido en Pd de un 1% en peso.

60

65

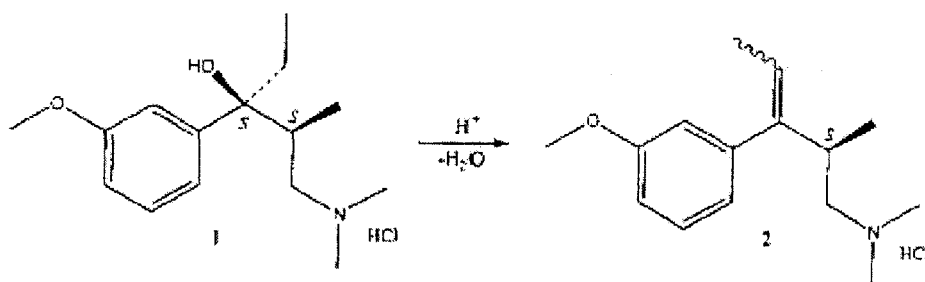
Ejemplo 2

Síntesis de clorhidrato de (Z;E)-(S)-[3-(3-metoxifenil)-2-metilpent-3-enil]-dimetilamina (2) a partir de clorhidrato de (-)-(2S,3S)-1-dimetilamino-3-(3-metoxifenil)-2-metilpentan-3-ol (1)

5

10

15



20

25

En un autoclave de acero fino de 75 ml se introdujeron 1,0 g (3,4 mmol) de clorhidrato de (-)-(2S,3S)-1-dimetilamino-3-(3-metoxifenil)-2-metilpentan-3-ol (1) y 0,5 g de una resina de intercambio iónico que portaba grupos ácido sulfónico basada en un copolímero de estireno/divinilbenceno, con un contenido de divinilbenceno de un 20% en peso con respecto al peso total de la resina, un diámetro de poro medio de 25 nm y una concentración mínima de grupos activos de 4,70 equivalentes por kg de resina (Amberlyst® 15, Fluka, Suiza). Después de añadir 15 ml de etanol recién destilado, la mezcla de reacción se agitó a 150°C durante 4 horas en el sistema cerrado (con una presión total de hasta 8 bar). Después de enfriar la mezcla a temperatura ambiente (aproximadamente 20 - 25°C), el catalizador se separó por filtración. Luego se tomó una muestra del filtrado así obtenido y se analizó por cromatografía de gases con una columna 50 m SE-54 de la firma Chrompack.

30

Se había transformado por reacción > 98% del clorhidrato de (-)-(2S,3S)-1-dimetilamino-3-(3-metoxifenil)-2-metilpentan-3-ol (1).

El rendimiento del clorhidrato de (Z;E)-(S)-[3-(3-metoxifenil)-2-metilpent-3-enil]-dimetilamina (2) fue de un 92 - 95%, con una relación Z:E de 70:30.

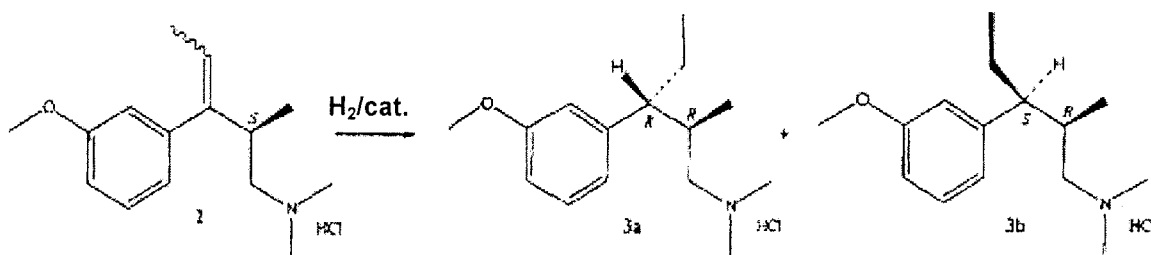
35 Ejemplo 3

Síntesis de clorhidrato de (-)-(2R,3R)-[3-(3-metoxifenil)-2-metilpentil]-dimetilamina (3a) y clorhidrato de (-)-(2R,3S)-[3-(3-metoxifenil)-2-metilpentil]-dimetilamina (3b) a partir de clorhidrato de (Z)-(S)-[3-(3-metoxifenil)-2-metilpent-3-enil]-dimetilamina (2)

40

45

50



55

En un autoclave de acero fino de 75 ml se introdujeron 1,0 g (3,7 mmol) de clorhidrato de (Z)-(S)-[3-(3-metoxifenil)-2-metilpent-3-enil]-dimetilamina (2) y 0,5 g del catalizador obtenido de acuerdo con el Ejemplo 1a. El autoclave se evacuó en vacío medio y a continuación se gaseó con argón. Bajo atmósfera de argón, se añadieron 15 ml de etanol recién destilado. A continuación se introdujeron a presión 4 bar de H₂ a temperatura ambiente y la mezcla de reacción se agitó a 150°C durante 4 horas (presión total a 150°C hasta 12 bar). Después de enfriar la mezcla a temperatura ambiente, se dejó salir el hidrógeno sobrante y el catalizador se separó por filtración. Luego se tomó una muestra del filtrado y se analizó por cromatografía de gases con una columna 50 m SE-54 de la firma Chrompack.

60

Se había transformado por reacción > 98% del clorhidrato de (Z)-(S)-[3-(3-metoxifenil)-2-metilpent-3-enil]-dimetilamina.

El rendimiento del clorhidrato de [3-(3-metoxifenil)-2-metilpentil]-dimetilamina (3) fue > 96%, con una relación entre el enantiómero (-)-(2R,3R) y el diastereoisómero (-)-(2R,3S) de 76:24. El enantiómero (-)-(2R,3R) se utiliza preferentemente como principio activo en medicamentos.

65

ES 2 345 658 T3

Ejemplo 4

Síntesis directa de clorhidrato de (-)-(2R,3R)-[3-(3-metoxifenil)-2-metilpentil]-dimetilamina a partir de clorhidrato de (-)-(2S,3S)-1-dimetilamino-3-(3-metoxifenil)-2-metilpentan-3-ol

5

4a)

10 En un autoclave de acero fino de 75 ml se introdujeron 1,0 g (3,4 mmol) de clorhidrato de (-)-(2S,3S)-1-dimetilamino-3-(3-metoxifenil)-2-metilpentan-3-ol y 0,5 g del catalizador obtenido de acuerdo con el Ejemplo 1a. El autoclave se evacuó en vacío medio y a continuación se gaseó con argón. Bajo atmósfera de argón, se añadieron 15 ml de etanol recién destilado. A continuación se introdujeron a presión 4 bar de H₂ a temperatura ambiente y la mezcla de reacción se agitó a 150°C durante 4 horas (presión total a 150°C hasta 12 bar). Después de enfriar la mezcla a temperatura ambiente, se dejó salir el hidrógeno sobrante y el catalizador se separó por filtración. Luego se tomó una muestra del filtrado y se analizó por cromatografía de gases con una columna 50 m SE-54 de la firma Chrompack.

15

Para aislar la mezcla de productos cristalinos primero se retiró el etanol en un evaporador rotativo y a continuación el producto crudo así obtenido se recrystalizó a partir de heptano:tetrahidrofurano en una relación 1:1 (volumen/volumen). Se obtuvieron cristales incoloros, que se analizaron de nuevo con ayuda de la cromatografía de gases.

20

El grado de conversión del clorhidrato de (Z)-(S)-[3-(3-metoxifenil)-2-metilpent-3-enil]-dimetilamina 2 fue > 98%.

25

El rendimiento del clorhidrato de [3-(3-metoxifenil)-2-metilpentil]-dimetilamina (3) fue del 91% (del valor teórico), con una relación diastereoisomérica entre el compuesto con la configuración (R,R), que se utiliza preferentemente como principio activo farmacéutico en un medicamento, y el compuesto con la configuración (S,R) de 64:36.

30

4b)

La preparación se llevó a cabo análogamente al Ejemplo 4a), pero utilizando el catalizador obtenido según el Ejemplo 1b) en lugar del catalizador obtenido según el Ejemplo 1a).

35

Se había transformado por reacción > 95% del clorhidrato de (Z)-(S)-[3-(3-metoxifenil)-2-metilpent-3-enil]-dimetilamina.

40

El rendimiento del clorhidrato de [3-(3-metoxifenil)-2-metilpentil]-dimetilamina fue de un 90%, con una relación entre el compuesto con la configuración (R,R) y el compuesto con la configuración (S,R) de 61:39.

45

50

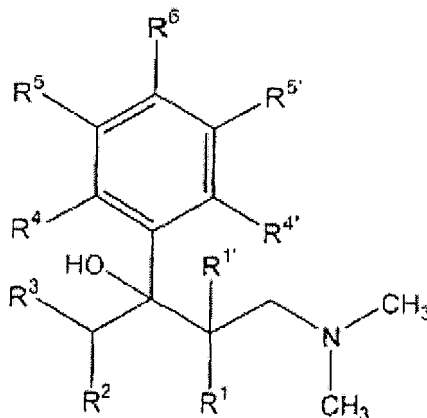
55

60

65

REIVINDICACIONES

1. Procedimiento para deshidratar al menos un compuesto 4-dimetilamino-2-arilbutan-2-ol sustituido de fórmula general I,



I

donde

R^1 es H o alquilo(C_{1-5});

$R^{1'}$ es H o alquilo(C_{1-5});

R^2 es H o alquilo(C_{1-5});

R^3 es H o alquilo(C_{1-5});

R^4 , $R^{4'}$, R^5 , $R^{5'}$, R^6 , iguales o diferentes, representan en cada caso H, OH, alquilo(C_{1-4}), O-alquilo(C_{1-4}), perfluoroalquilo(C_{1-4}) o alquilo(C_{1-4}) parcialmente fluorado, O-perfluoroalquilo(C_{1-4}) u O-alquilo(C_{1-4}) parcialmente fluorado, O-(CH_2) $_n$ -fenilo con $n = 1, 2$ ó 3 , F, Cl u OR^8 ; o dos grupos adyacentes R^4 y R^5 , R^5 y R^6 , R^6 y $R^{5'}$ o $R^{5'}$ y $R^{4'}$ representan un grupo -OCH=CHO, -CH=C(R^9)-O, -CH=C(R^9)-S o -CH=CH-C(OR^{10})=CH como parte de un anillo, teniendo en cada caso los otros grupos R^6 , $R^{5'}$ y $R^{4'}$, R^4 , $R^{5'}$ y R^6 , R^4 , R^5 y $R^{4'}$ o R^4 , R^5 y R^6 el significado arriba indicado;

R^8 es CO-alquilo(C_{1-5}), PO(O-alquilo(C_{1-4})) $_2$, CO- C_6H_4 - R^{11} , CO(O-alquilo(C_{1-5})), CO-CHR 12 -NHR 13 , CO-NH- C_6H_3 -(R^{14}) $_2$ o un grupo piridilo, tienilo, tiazolilo o fenilo sustituido o no sustituido;

R^9 es H o alquilo(C_{1-4});

R^{10} es H o alquilo(C_{1-3});

R^{11} es OC(O)-alquilo(C_{1-3}) en posición orto o -CH $_2$ -N-(R^{15}) $_2$ en posición meta o para, siendo R^{15} en cada caso igual a alquilo(C_{1-4}) o formando los dos grupos R^{15} un grupo 4-morfolino junto con el átomo de nitrógeno puente;

R^{12} y R^{13} , iguales o diferentes, representan en cada caso H, alquilo(C_{1-6}) o cicloalquilo(C_{3-8}); o R^{12} y R^{13} representan conjuntamente -(CH $_2$) $_{3-8}$ como parte de un anillo;

R^{14} es H, OH, alquilo(C_{1-7}), perfluoroalquilo(C_{1-7}) o alquilo(C_{1-7}) parcialmente fluorado, O-alquilo(C_{1-7}), fenilo, O-arilo, F o Cl, pudiendo los grupos R^{14} ser iguales o diferentes entre sí;

en cada caso en forma de uno de sus estereoisómeros puros, en particular de enantiómeros o diastereoisómeros, en forma de sus racematos o en forma de una mezcla de estereoisómeros, en particular de enantiómeros o diastereoisómeros, en cualquier proporción de mezcla, o en cada caso en forma una sal fisiológicamente tolerable, o en cada caso en forma de un solvato;

ES 2 345 658 T3

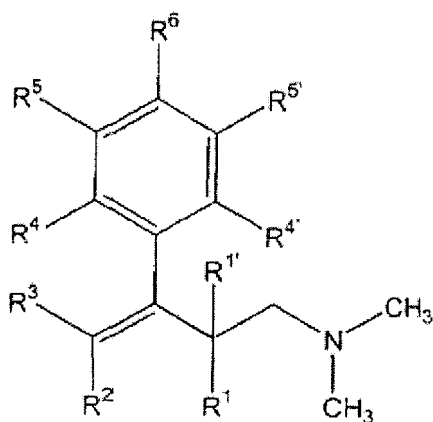
caracterizado porque se deshidrata bajo catálisis heterogénea para obtener un compuesto dimetil-(3-arilbut-3-enil)-amina sustituido de fórmula general II,

5

10

15

20



II

25

30

en la que R^1 , $R^{1'}$, R^2 , R^3 , R^4 , $R^{4'}$, R^5 , $R^{5'}$ y R^6 tienen el significado arriba indicado, en cada caso opcionalmente en forma de uno de sus estereoisómeros puros, en particular de enantiómeros o diastereoisómeros, en forma de sus racematos o en forma de una mezcla de estereoisómeros, en particular de enantiómeros o diastereoisómeros, en cualquier proporción de mezcla, o en cada caso en forma una sal fisiológicamente tolerable, o en cada caso en forma de un solvato.

35

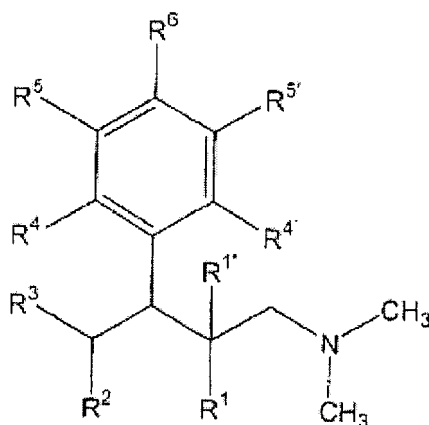
2. Procedimiento para preparar al menos un compuesto dimetil-(3-arilbutil)-amina sustituido de fórmula general III,

35

40

45

50



III,

55

60

65

ES 2 345 658 T3

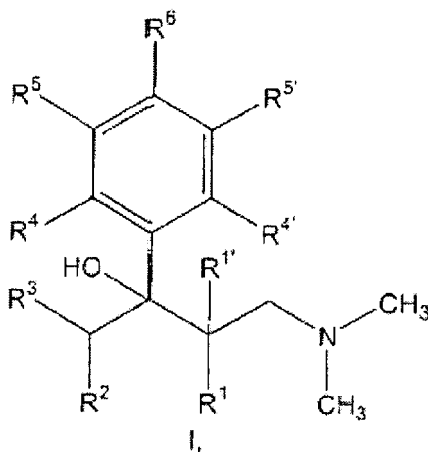
en la que los grupos R^1 , $R^{1'}$, R^2 , R^3 , R^4 , $R^{4'}$, R^5 , $R^{5'}$ y R^6 tienen el significado indicado en la reivindicación 1, en cada caso en forma de uno de sus estereoisómeros puros, en particular de enantiómeros o diastereoisómeros, en forma de sus racematos o en forma de una mezcla de estereoisómeros, en particular de enantiómeros o diastereoisómeros, en cualquier proporción de mezcla, o en cada caso en forma una sal fisiológicamente tolerable, o en cada caso en forma de un solvato, **caracterizado** porque al menos un compuesto 4-dimetilamino-2-arilbutan-2-ol sustituido de fórmula general I

10

15

20

25



30

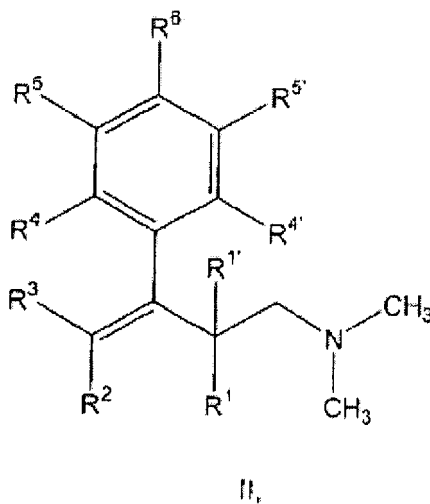
en la que los grupos R^1 , $R^{1'}$, R^2 , R^3 , R^4 , $R^{4'}$, R^5 , $R^{5'}$ y R^6 tienen el significado indicado en la reivindicación 1, en cada caso en forma de uno de sus estereoisómeros puros, en particular de enantiómeros o diastereoisómeros, en forma de sus racematos o en forma de una mezcla de estereoisómeros, en particular de enantiómeros o diastereoisómeros, en cualquier proporción de mezcla, o en cada caso en forma una sal fisiológicamente tolerable, o en cada caso en forma de un solvato, se deshidrata bajo catálisis heterogénea para obtener un compuesto dimetil-(3-arilbut-3-enil)-amina sustituido de fórmula general II,

35

40

45

50



55

en la que los grupos R^1 , $R^{1'}$, R^2 , R^3 , R^4 , $R^{4'}$, R^5 , $R^{5'}$ y R^6 tienen el significado indicado en la reivindicación 1, en cada caso en forma de uno de sus estereoisómeros puros, en particular de enantiómeros o diastereoisómeros, en forma de sus racematos o en forma de una mezcla de estereoisómeros, en particular de enantiómeros o diastereoisómeros, en cualquier proporción de mezcla, o en cada caso en forma una sal fisiológicamente tolerable, o en cada caso en forma de un solvato, como producto intermedio, este producto intermedio en caso dado se aísla y en caso dado se purifica, y se transforma en un compuesto dimetil-(3-arilbutil)-amina sustituido de fórmula general III como producto final.

60

3. Procedimiento según la reivindicación 2, **caracterizado** porque la reacción para obtener el compuesto de fórmula general III tiene lugar bajo catálisis heterogénea.

65

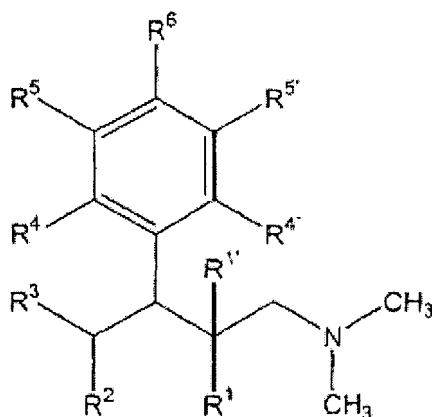
4. Procedimiento según la reivindicación 2 ó 3, **caracterizado** porque la reacción para obtener el compuesto de fórmula general III tiene lugar mediante hidrogenación con hidrógeno.

ES 2 345 658 T3

5. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 4, **caracterizado** porque la deshidratación tiene lugar en presencia de al menos un catalizador ácido y/o de al menos un catalizador básico, preferentemente en presencia de al menos un catalizador ácido.
- 5 6. Procedimiento según la reivindicación 5, **caracterizado** porque el catalizador o los catalizadores ácidos se seleccionan de entre el grupo consistente en resinas de intercambio iónico, zeolitas, heteropoliácidos, fosfatos, sulfatos y en caso dado óxidos metálicos mixtos.
- 10 7. Procedimiento según la reivindicación 6, **caracterizado** porque la resina de intercambio iónico presenta grupos ácido sulfónico.
8. Procedimiento según la reivindicación 6 ó 7, **caracterizado** porque la resina de intercambio iónico se basa en al menos un copolímero de tetrafluoroetileno/perfluorovinil éter.
- 15 9. Procedimiento según la reivindicación 6 ó 7, **caracterizado** porque la resina de intercambio iónico se basa en al menos un copolímero de estireno/divinilbenceno.
- 20 10. Procedimiento según la reivindicación 6, **caracterizado** por la presencia de un óxido metálico seleccionado de entre el grupo consistente en SiO_2 , Al_2O_3 , TiO_2 , Nb_2O_5 y B_2O_3 y/o $\text{Al}_2\text{O}_3/\text{SiO}_2$ o $\text{Al}_2\text{O}_3/\text{B}_2\text{O}_3$ como mezclas de óxidos metálicos.
- 25 11. Procedimiento según una de las reivindicaciones 3 a 10, **caracterizado** porque la reacción para obtener el compuesto de fórmula general III tiene lugar en presencia de al menos un catalizador que presenta uno o más metales de transición, y en caso dado en presencia de al menos un catalizador según las reivindicaciones 5 a 10.
- 30 12. Procedimiento según una de las reivindicaciones 3 a 10, **caracterizado** porque la reacción para obtener el producto final tiene lugar en presencia de un catalizador polifuncional, preferentemente bifuncional.
- 35 13. Procedimiento según la reivindicación 3 ó 4, **caracterizado** porque la deshidratación para obtener el producto intermedio y la reacción de éste sin purificación y/o aislamiento para obtener el producto final se lleva a cabo en presencia de al menos un catalizador polifuncional, preferentemente bifuncional.
- 40 14. Procedimiento según la reivindicación 12 ó 13, **caracterizado** porque como catalizador bifuncional se utiliza un catalizador bifuncional ácido y/o básico, preferiblemente ácido, que presenta uno o más metales de transición.
- 45 15. Procedimiento según la reivindicación 14, **caracterizado** porque como catalizador ácido se utiliza al menos una resina de intercambio iónico que presenta uno o más metales de transición.
- 50 16. Procedimiento según la reivindicación 15, **caracterizado** porque la resina de intercambio iónico presenta grupos ácido sulfónico.
- 55 17. Procedimiento según la reivindicación 15 ó 16, **caracterizado** porque la resina de intercambio iónico se basa en al menos un copolímero de tetrafluoroetileno/perfluorovinil éter.
- 60 18. Procedimiento según la reivindicación 15 ó 16, **caracterizado** porque la resina de intercambio iónico se basa en al menos un copolímero de estireno/divinilbenceno.
- 65 19. Procedimiento según una de las reivindicaciones 11 ó 14 a 18, **caracterizado** porque el metal o los metales de transición se seleccionan de entre el grupo consistente en Cu, Ag, Au, Zn, Cd, Hg, V, Nb, Ta, Cr, Mo, W, Fe, Ru, Os, Co, Rh, Ir, Ni, Pd, Pt, preferentemente de entre el grupo consistente en Ru, Rh, Pd, Os, Ir y Pt, de forma especialmente preferente de entre el grupo consistente en Pd, Ru, Pt e Ir, y de forma totalmente preferente es Pd.
20. Procedimiento según una de las reivindicaciones 11 ó 14 a 19, **caracterizado** por la presencia de uno o más metales de transición en grados de oxidación iguales o diferentes, en caso dado preferentemente en al menos dos grados de oxidación diferentes en cada caso.

ES 2 345 658 T3

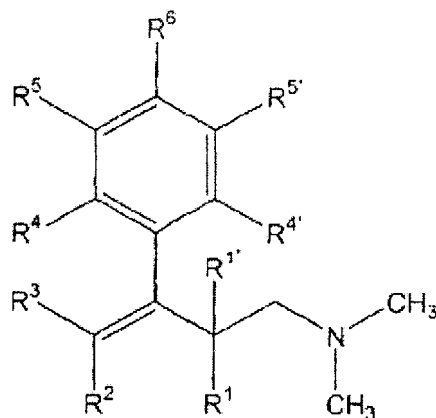
21. Procedimiento para la producción de al menos un compuesto dimetil-(3-arilbutil)-amina sustituido de fórmula general III,



III,

25 en la que los grupos R^1 , $R^{1'}$, R^2 , R^3 , R^4 , $R^{4'}$, R^5 , $R^{5'}$ y R^6 tienen el significado indicado en la reivindicación 1, en cada caso en forma de uno de sus estereoisómeros puros, en particular de enantiómeros o diastereoisómeros, en forma de sus racematos o en forma de una mezcla de estereoisómeros, en particular de enantiómeros o diastereoisómeros, en cualquier proporción de mezcla, o en cada caso en forma una sal fisiológicamente tolerable, o en cada caso en forma de un solvato, **caracterizado** porque al menos un compuesto dimetil-(3-arilbut-3-enil)-amina sustituido de fórmula general II

30



II,

50 en la que los grupos R^1 , $R^{1'}$, R^2 , R^3 , R^4 , $R^{4'}$, R^5 , $R^{5'}$ y R^6 tienen el significado arriba indicado, en cada caso en forma de uno de sus estereoisómeros puros, en particular de enantiómeros o diastereoisómeros, en forma de sus racematos o en forma de una mezcla de estereoisómeros, en particular de enantiómeros o diastereoisómeros, en cualquier proporción de mezcla, o en cada caso en forma una sal fisiológicamente tolerable, o en cada caso en forma de un solvato, se somete a una reacción de hidrogenación con hidrógeno bajo catálisis heterogénea en presencia de una mezcla de al menos un catalizador según las reivindicaciones 5 a 10 y al menos un catalizador que presenta uno o más metales de transición, o en presencia de al menos un catalizador bifuncional según las reivindicaciones 14 a 20, para obtener un compuesto de fórmula general III como producto final.

55

60 22. Procedimiento según la reivindicación 21, **caracterizado** porque el metal o los metales de transición se seleccionan de entre el grupo consistente en Cu, Ag, Au, Zn, Cd, Hg, V, Nb, Ta, Cr, Mo, W, Fe, Ru, Os, Co, Rh, Ir, Ni, Pd, Pt, preferentemente de entre el grupo consistente en Ru, Rh, Pd, Os, Ir y Pt, de forma especialmente preferente de entre el grupo consistente en Pd, Ru, Pt e Ir, y de forma totalmente preferente es Pd.

65

ES 2 345 658 T3

23. Procedimiento según la reivindicación 21 ó 22, **caracterizado** por la presencia de uno o más metales de transición en grados de oxidación iguales o diferentes, en caso dado preferentemente en al menos dos grados de oxidación diferentes en cada caso.

5 24. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 23, **caracterizado** porque el componente de 4-dimetilamino-2-arilbutan-2-ol sustituido correspondiente y/o el componente de dimetil-(3-arilbut-3-enil)-amina sustituido correspondiente están mezclados o disueltos en un medio de reacción que es líquido bajo las condiciones de reacción correspondientes.

10 25. Procedimiento según la reivindicación 24, **caracterizado** porque el medio de reacción se basa en agua, en uno o más compuestos orgánicos o en una mezcla de agua y uno o más compuestos orgánicos.

15 26. Procedimiento según la reivindicación 25, **caracterizado** porque el compuesto orgánico se selecciona de entre el grupo consistente en compuestos orgánicos halogenados, alcoholes y cetonas, preferentemente de entre el grupo consistente en diclorometano, cloroformo, tolueno, metanol, etanol, acetona, de forma especialmente preferente es metanol y/o etanol.

20 27. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 26, **caracterizado** porque la deshidratación para obtener el producto intermedio y/o la reacción para obtener el producto final se llevan a cabo en cada caso a temperaturas de 20-250°C, preferentemente 50-180°C, de forma especialmente preferente 100-160°C.

25 28. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 27, **caracterizado** porque la deshidratación para obtener el producto intermedio y/o la reacción para obtener el producto final se llevan a cabo a una presión de 0,01 a 300 bar, preferentemente de 2 a 10 bar.

30 29. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 28, **caracterizado** porque la deshidratación para obtener el producto intermedio y/o la reacción para obtener el producto final se llevan a cabo de forma discontinua, preferentemente en un reactor de suspensión.

35 30. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 28, **caracterizado** porque la deshidratación para obtener el producto intermedio y/o la reacción para obtener el producto final se llevan a cabo de forma continua, preferentemente en un reactor de lecho fijo o un reactor de bucle.

35

40

45

50

55

60

65