

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 901 953**

51 Int. Cl.:

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

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **23.07.2007** E 17161440 (7)

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **17.11.2021** EP 3210965

54 Título: **Procedimiento de preparación de (1R,2R)-3-(3-dimetilamino-1-etil-2-metil-propil)-fenol**

30 Prioridad:

24.07.2006 EP 06015338

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

24.03.2022

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

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

74 Agente/Representante:

PONS ARIÑO, Ángel

ES 2 901 953 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

Procedimiento de preparación de (1R,2R)-3-(3-dimetilamino-1-etil-2-metil-propil)-fenol

5 La presente invención se refiere a un procedimiento para la preparación de (1R,2R)-3-(3-dimetilamino-1-etil-2-metil-propil)-fenol.

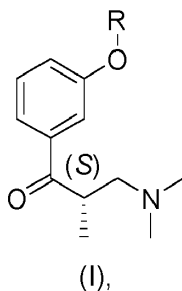
10 Una clase de ingredientes activos con excelente efectividad analgésica y muy buena tolerabilidad son los compuestos de dimetil-(3-aril-butil)-amina sustituidos, que se conocen *entre otros* de EP 0 693 475. En particular, (1R,2R)-3-(3-dimetilamino-1-etil-2-metil-propil)-fenol ha demostrado ser un candidato muy prometedor para el desarrollo de un analgésico en ensayos clínicos.

15 Un objetivo de la presente invención fue, por lo tanto, proporcionar un procedimiento que permita la preparación de (1R,2R)-3-(3-dimetilamino-1-etil-2-metil-propil)-fenol mediante una ruta corta con buen rendimiento global en condiciones medioambientalmente aceptables.

20 En particular, en el procedimiento de la presente invención, todos los estereocentros pueden establecerse mediante el control de sustrato con la formación casi exclusiva de un solo diastereoisómero ahorrando así etapas de purificación elaborados para separar estereoisómeros y reactivos, catalizadores o ligandos quirales costosos. Como no se forman productos secundarios no deseados en el procedimiento de la presente invención, cada lote puede funcionar a su capacidad óptima.

25 El objetivo de la presente invención se cumple proporcionando un procedimiento para preparar (1R,2R)-3-(3-dimetilamino-1-etil-2-metil-propil)-fenol, o una sal de adición de ácido del mismo, que comprende la etapa de

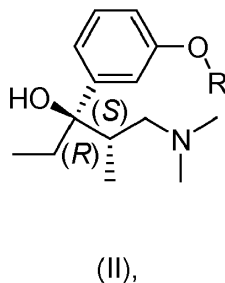
(a) hacer reaccionar un compuesto de fórmula general (I),



30 donde R representa metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, terc-butilo, n-pentilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, bencilo, fenetilo, tetrahidropiraniilo, -C(=O)-CH₃, -C(=O)-C₂H₅, -C(=O)-CH(CH₃)₂ o -C(=O)-C(CH₃)₃,

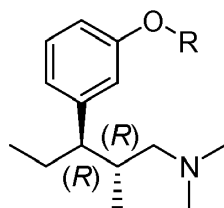
35 con haluro de etil magnesio en un medio de reacción inerte en condiciones de Grignard,

(b) transferir el compuesto de fórmula general (II) así obtenido,



40 donde R tiene el significado definido anteriormente,

a un compuesto de fórmula general (III),

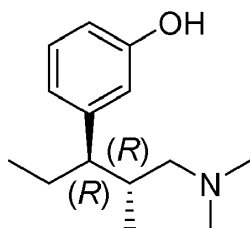


(III),

donde R tiene el significado definido anteriormente,

5 opcionalmente en forma de sal de adición de ácido,

(c) desproteger el compuesto así obtenido de fórmula general (III) para obtener (1R,2R)-3-(3-dimetilamino-1-etil-2-metil-propil)-fenol de fórmula (IV),



(IV),

12.

10

(d) convertir opcionalmente el (1R,2R)-3-(3-dimetilamino-1-etil-2-metil-propil)-fenol así obtenido en una sal de adición de ácido.

15

Particularmente preferiblemente, R representa metilo, etilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, bencilo, fenetilo, tetrahidropiranilo o $-C(=O)-CH_3$ en los compuestos de fórmula general (I). Más particularmente preferiblemente, R representa metilo, bencilo o tetrahidropiranilo en los compuestos de fórmula general (I).

20

Aún más preferiblemente, R en la fórmula general (I) representa metilo. Por tanto, muy preferiblemente se hace reaccionar (S)-3-(dimetilamino)-1-(3-metoxifenil)-2-metilpropan-1-ona con haluro de etil magnesio en un medio de reacción inerte en condiciones de Grignard.

25

Preferiblemente, se usan bromuro de etil magnesio o cloruro de etil magnesio como haluro de etil magnesio en la etapa a).

30

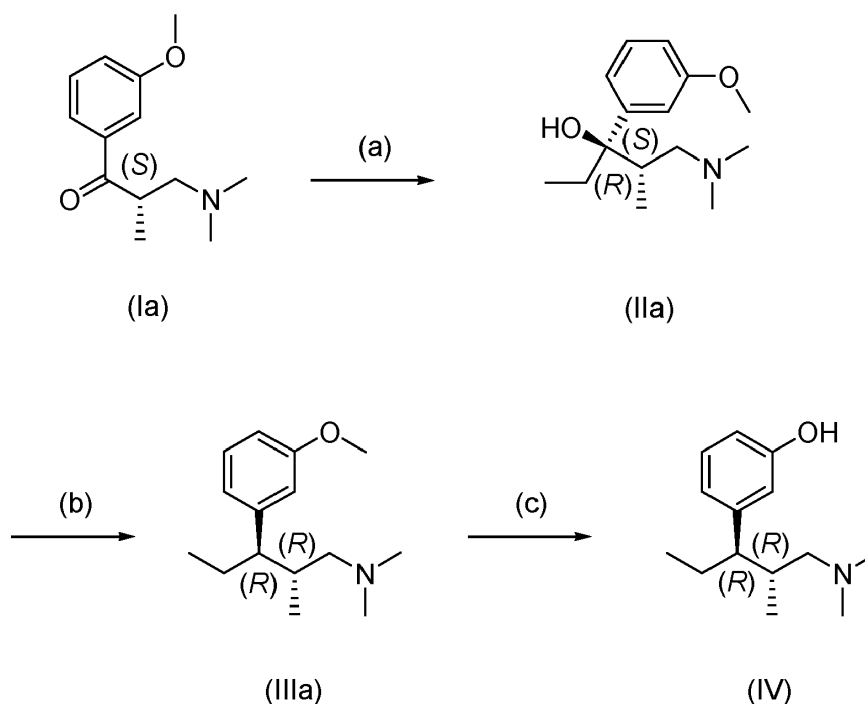
La reacción según la etapa (a) se lleva a cabo en un medio de reacción inerte, preferiblemente en un éter orgánico, por ejemplo, seleccionado de entre el grupo que consiste en dietil éter, tetrahidrofurano, 2-metil tetrahidrofurano, terc-butilmetil éter o cualquier mezcla. del mismo. La reacción se lleva a cabo particularmente preferiblemente en tetrahidrofurano con cloruro de etil magnesio a una concentración de 0,5 M a 2 M del cloruro de etil magnesio. Particularmente preferiblemente, la reacción se lleva a cabo a una concentración de 1 M o 2 M del cloruro de etil magnesio.

35

Particularmente preferiblemente, R representa metilo, etilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, bencilo, fenetilo, tetrahidropiranilo o $-C(=O)-CH_3$ en los compuestos de fórmulas generales (I), (II) y (III). Más particularmente preferiblemente, R representa metilo, bencilo o tetrahidropiranilo en los compuestos de fórmulas generales (I), (II) y (III).

40

Aún más particularmente preferiblemente, R representa metilo en las fórmulas generales (I), (II) y (III). Por tanto, (S)-3-(dimetilamino)-1-(3-metoxifenil)-2-metilpropan-1-ona (Ia) se transforma en (1R,2R)-3-(3-dimetilamino-1-etil-2-metil-propil)-fenol mediante la siguiente secuencia de etapas (esquema 1).



Esquema 1

5 En el caso de que R represente metilo en la fórmula general (III), el compuesto (IIIa) se hace reaccionar preferiblemente con ácido bromhídrico o ácido metanosulfónico y metionina o hidruro de diisobutilaluminio en un medio de reacción, preferiblemente en un medio de reacción seleccionado de entre el grupo que consiste en éter dietílico, tetrahidrofurano, tolueno, 2-metiltetrahidrofurano, dioxano, terc-butil-metiléter y mezclas de los mismos para producir (1R,2R)-3-(3-dimetilamino-1-etil-2-metil-propil)-fenol de fórmula (IV).

10 En el caso de que R represente C₁₋₆-alquilo excepto metilo en la fórmula general (III), el compuesto respectivo de fórmula general (III) se hace reaccionar preferiblemente con ácido bromhídrico o hidruro de diisobutilaluminio en un medio de reacción, preferiblemente en un medio de reacción seleccionado de entre el grupo que consiste en éter dietílico, tetrahidrofurano, tolueno, 2-metiltetrahidrofurano, dioxano, terc-butil-metiléter y mezclas de los mismos para producir (1R,2R)-3-(3-dimetilamino-1-etil-2-metil-propil)-fenol de fórmula (IV).

15 En caso de que R represente tetrahidropiraniolo en la fórmula general (III), el compuesto respectivo de fórmula general (III) se hace reaccionar preferiblemente con al menos un ácido inorgánico, preferiblemente con al menos un ácido inorgánico seleccionado de entre el grupo que consiste en ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico y ácido fosfórico, opcionalmente en presencia de al menos una sal, preferiblemente al menos una sal seleccionada de entre el grupo que consiste en cloruro de amonio e hidrogenosulfato de potasio, en un medio de reacción, preferiblemente en un medio de reacción seleccionado de entre el grupo que consiste en éter dietílico, tetrahidrofurano, tolueno, 2-metiltetrahidrofurano, dioxano, terc-butil-metiléter, agua y mezclas de los mismos para producir (1R,2R)-3-(3-dimetilamino-1-etil-2-metil-propil)-fenol de fórmula (IV).

20 En el caso de que R represente -C₃₋₈-alquilo excepto metilo en la fórmula general (III), el compuesto respectivo de fórmula general (III) se hace reaccionar preferiblemente con ácido bromhídrico o hidruro de diisobutilaluminio en un medio de reacción, preferiblemente en un medio de reacción seleccionado de entre el grupo que consiste en éter dietílico, tetrahidrofurano, tolueno, 2-metiltetrahidrofurano, dioxano, terc-butil-metiléter y mezclas de los mismos para producir (1R,2R)-3-(3-dimetilamino-1-etil-2-metil-propil)-fenol de fórmula (IV).

25 En el caso en que R represente -C₁₋₃-alquilenofenilo o -C₁₋₃-alquilenonaftilo, se hace reaccionar un compuesto de fórmula general (III) con ácido bromhídrico o hidruro de diisobutilaluminio en un medio de reacción, preferiblemente en un medio de reacción seleccionado de entre el grupo que consiste en éter dietílico, tetrahidrofurano, tolueno, 2-metiltetrahidrofurano, dioxano, terc-butil-metiléter y mezclas de los mismos o en presencia de hidrógeno y al menos un catalizador, preferiblemente en presencia de al menos un catalizador a base de paladio o platino, más preferiblemente en presencia de paladio sobre carbón, en un medio de reacción, preferiblemente en un medio de reacción seleccionado de entre el grupo que consiste en éter dietílico, tetrahidrofurano, tolueno, 2-metiltetrahidrofurano, dioxano, terc-butil-metiléter y mezclas de los mismos para producir (1R,2R)-3-(3-dimetilamino-1-etil-2-metil-propil)-fenol de fórmula (IV).

En el caso de que R represente $-C(=O)-C_{1-6}$ -alquilo en la fórmula general (III), el compuesto respectivo de fórmula general (III) se hace reaccionar preferiblemente con al menos un ácido inorgánico, preferiblemente con al menos un ácido inorgánico seleccionado de entre el grupo que consiste en ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico y ácido fosfórico, o con al menos una base inorgánica, preferiblemente con al menos una base inorgánica seleccionada de entre el grupo que consiste en hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, carbonato de sodio y carbonato de potasio en un medio de reacción, preferiblemente en un medio de reacción seleccionado de entre el grupo que consiste en éter dietílico, tetrahidrofurano, tolueno, 2-metiltetrahidrofurano, dioxano, terc-butil-metiléter, agua y mezclas de los mismos para producir (1R,2R)-3-(3-dimetilamino-1-etil-2-metil-propil)-fenol de fórmula (IV).

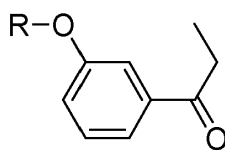
En otra realización de la presente invención, los agentes de desprotección según la etapa c) del procedimiento de la invención se seleccionan de entre el grupo que consiste en yodotrimetilsilano, etilsulfuro de sodio, yoduro de litio y ácido bromhídrico, preferiblemente ácido bromhídrico.

El compuesto (1R,2R)-3-(3-dimetilamino-1-etil-2-metil-propil)-fenol puede estar presente en forma de una sal de adición de ácido, por lo que puede ser usado cualquier ácido adecuado capaz de formar tal sal de adición.

La conversión del compuesto (1R,2R)-3-(3-dimetilamino-1-etil-2-metil-propil)-fenol en una sal de adición correspondiente, por ejemplo, a través de la reacción con un ácido adecuado, puede efectuarse de una manera bien conocida por los expertos en la técnica. Los ácidos adecuados incluyen, entre otros, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido metanosulfónico, ácido fórmico, ácido acético, ácido oxálico, ácido succínico, ácido tartárico, ácido mandélico, ácido fumárico, ácido láctico, ácido cítrico, ácido glutámico y/o ácido aspártico. En una realización preferida de la invención, la sal de adición de ácido es la sal clorhidrato.

La formación de la sal se puede efectuar preferiblemente en un disolvente adecuado que incluye éter dietílico, éter diisopropílico, acetatos de alquilo, acetona, 2-butanona o cualquier mezcla de los mismos. También preferiblemente, se puede usar la reacción con trimetilclorosilano en un disolvente adecuado para la preparación de la sal de adición de clorhidrato.

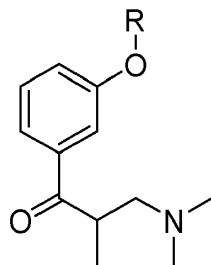
Preferiblemente, se puede obtener un compuesto de fórmula general (I) mediante (a') haciendo reaccionar un compuesto de fórmula general (V),



(V),

donde R representa metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, terc-butilo, n-pentilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, bencilo, fenetilo, tetrahidropiranilo, $-C(=O)-CH_3$, $-C(=O)-C_2H_5$, $-C(=O)-CH(CH_3)_2$ o $-C(=O)-C(CH_3)_3$, con clorhidrato de dimetilamina y paraformaldehído en un medio de reacción inerte en condiciones de Mannich y

(a'') resolución posterior del compuesto así obtenido de fórmula general (VI),



(VI),

donde R tiene el significado definido anteriormente.

Particularmente preferiblemente, R representa metilo, etilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, bencilo, fenetilo, tetrahidropiranilo o $-C(=O)-CH_3$ en los compuestos de fórmulas generales (V) o (VI). Más particularmente

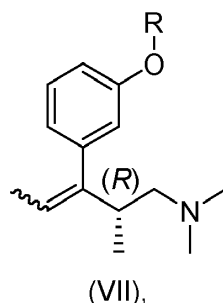
preferiblemente, R representa metilo, bencilo o tetrahidropiraniolo en los compuestos de fórmulas generales (V) o (VI).

Aún más particularmente preferiblemente, R representa metilo en las fórmulas generales (V) y (VI). Por lo tanto, la 1-(3-metoxifenil)propan-1-ona se convierte en 3-(dimetilamino)-1-(3-metoxifenil)-2-metilpropan-1-ona (Via) con clorhidrato de dimetilamina y paraformaldehído en un medio de reacción inerte en condiciones de Mannich.

Preferiblemente, la resolución en la etapa (a'') se realiza haciendo reaccionar un compuesto de fórmula general (VI) con un ácido quiral seleccionado de entre el grupo que consiste en ácido L-(-)-dibenzoil tartárico, ácido L-(-)-dibenzoil tartárico · H₂O y ácido D-(-)-tartárico, la posterior separación de la sal obtenida de este modo y la liberación del compuesto correspondiente de fórmula general (I) en forma de la base libre.

Se prefiere que la resolución se realice en un medio de reacción alcohólico seleccionado de entre el grupo que consiste en metanol, etanol, 1-propanol, 2-propanol y cualquier mezcla de los mismos o en una mezcla de un medio de reacción alcohólico seleccionado de entre el grupo que consiste en metanol, etanol, 1-propanol, 2-propanol y acetona.

Preferiblemente, la transferencia según la etapa (b) se realiza (b') sometiendo el compuesto de fórmula general (II) a deshidratación y (b'') hidrogenación del compuesto de fórmula general (VII) así obtenido,



donde R representa metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, terc-butilo, n-pentilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, bencilo, fenitilo, tetrahidropiraniolo, -C(=O)-CH₃, -C(=O)-C₂H₅, -C(=O)-CH(CH₃)₂ o -C(=O)-C(CH₃)₃, usando un catalizador adecuado en un medio de reacción inerte en presencia de hidrógeno.

Particularmente preferiblemente, R representa metilo, etilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, bencilo, fenitilo, tetrahidropiraniolo o -C(=O)-CH₃ en los compuestos de fórmula general (II).

Más particularmente preferiblemente, R representa metilo, bencilo o tetrahidropiraniolo en los compuestos de fórmula general (II).

Incluso más particularmente preferiblemente, R representa metilo en el compuesto de fórmula general (II). Por tanto, (2S,3R)-1-(dimetilamino)-3-(3-metoxifenil)-2-metilpentan-3-ol se transfiere a (2R,3R)-3-(3-metoxifenil)-N,N,2-trimetilpentan-1-amina por deshidratación (etapa (b')) y posterior hidrogenación (etapa (b'')).

Preferiblemente, la hidrogenación en la etapa (b'') se efectúa mediante catálisis homogénea en presencia de hidrógeno después de la etapa de deshidratación (b'). El hidrógeno se encuentra preferiblemente en forma gaseosa, aunque también es posible que al menos una parte del mismo se disuelva en una fase líquida.

Preferiblemente, el catalizador homogéneo usado para la hidrogenación en la etapa (b'') según la presente invención es un complejo de metal de transición de rodio, iridio o rutenio, particularmente preferiblemente un complejo de metal de transición de rodio o iridio, más particularmente un complejo de metal de transición de rodio con ligandos de difosfina.

Los ligandos de difosfina que se pueden utilizar preferiblemente son, por ejemplo, conocidos de las siguientes referencias bibliográficas: a) H. Brunner, W. Zettlmeier, Handbook of Enantioselective Catalysis. VCH Weinheim, 1993, vol. 2; b) R. Noyori y col. in Catalytic Asymmetric Synthesis Segunda Edición (I. Ojima, Ed.), Wiley-VCH, Weinheim, 2000; c) E. N. Jacobsen, A. Pfaltz, H. Yamamoto (Eds.), Comprehensive Asymmetric Catalysis Vol I-III, Springer Berlin, 1999, y las referencias allí citadas.

Particularmente preferiblemente, el catalizador se elige de entre el grupo que consiste en rodio (-)-DIPAMP [(R,R)-(-)-1,2-Bis[(2-metoxifenil)(fenil)fosfino]etano], rodio (+)-DIPAMP [(S,S)-(+)-1,2-Bis[(2-metoxifenil)(fenil)fosfino]etano], rodio R-Solphos [R-(+)-N,N'-Dimetil-7,7'-bis(difenilfosfino)-3,3',4,4'-tetrahidro-8,8'-bi-2H-1,4-benzoxazina] y rodio S-Solphos [S-(-)-N,N'-Dimetil-7,7'-bis(difenilfosfino)-3,3',4,4'-tetrahidro-8,8'-bi-2H-1,4-benzoxazina].

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

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

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

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

15 La etapa de deshidratación (b') se cataliza preferiblemente con ácido. Preferiblemente, el ácido se selecciona de entre el grupo que consiste en ácido fórmico, ácido clorhídrico, ácido acético, ácido sulfúrico, ácido bromhídrico, ácido metanosulfónico o cualquier mezcla de los mismos. Es preferible que el ácido se emplee en una concentración elevada. Particularmente preferiblemente, la concentración del ácido clorhídrico es > 20%, preferiblemente > 30%, particularmente preferiblemente > 35% en peso. Alternativamente, el ácido también se puede utilizar en forma gaseosa.

20 Los compuestos de fórmula general II y VII usados en la etapa (b') según la presente invención están preferiblemente en fase líquida y para ese fin se mezclan o disuelven preferiblemente en un medio de reacción que es líquido en las condiciones de reacción particulares.

25 Ejemplos de medios de reacción adecuados son agua, ácido acético, ácido fórmico, tolueno, ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido bromhídrico, ácido metanosulfónico o cualquier mezcla de los mismos. Por supuesto, también es posible usar mezclas o sistemas multifásicos que comprenden dos o más de los líquidos mencionados anteriormente en los procedimientos según la presente invención. También es posible una reacción en CO₂ supercrítico como disolvente.

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

Es preferible que la temperatura de reacción en la etapa (b') esté entre 35 y 100 °C, particularmente preferiblemente entre 45 y 80 °C, más particularmente preferiblemente entre 50 y 60 °C.

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

40 El tiempo de reacción puede variar en función de varios parámetros, tales como, por ejemplo, la temperatura, la presión, la naturaleza del compuesto a reaccionar o las propiedades del catalizador, y puede ser determinado para el procedimiento en cuestión por el experto en la materia utilizando pruebas preliminares. Es preferible que el tiempo de reacción de la etapa (b') se encuentre entre 2 y 10 h, con particularmente preferiblemente entre 3 y 8 h, más particularmente preferible entre 4 y 6 h.

45 También es posible la extracción continua de muestras para controlar la reacción, por ejemplo mediante procedimientos de cromatografía de gases, opcionalmente en combinación con la regulación de los correspondientes parámetros del procedimiento.

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

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

Alternativamente, la etapa de deshidratación (b') también se puede llevar a cabo en presencia de al menos un catalizador ácido, que preferiblemente se puede seleccionar de entre el grupo que consiste en resinas de intercambio iónico, zeolitas, heteropoliácidos, fosfatos, sulfatos y óxidos metálicos opcionalmente mezclados.

60 El término catalizador dentro del contexto de la presente invención incluye tanto los propios materiales catalíticamente activos como los materiales inertes que están provistos de un material catalíticamente activo. Por consiguiente, el material catalíticamente activo puede, por ejemplo, aplicarse a un vehículo inerte o puede estar presente en una mezcla con un material inerte. Entran en consideración como portador inerte o material inerte, por ejemplo, carbono y otros materiales conocidos por el experto en la materia.

65 Catalizadores adecuados y su preparación son conocidos *per se* por el experto en la materia, por ejemplo de Venuto,

P.B., Microporous Mater., 1994, 2, 297; Holderich, W.F., van Bekkum, H., Stud. Surf. Sci. Catal., 1991, 58, 631, Holderich, W.F., Proceedings of the 10th International Congress on Catalysis, 1992, Budapest, Guzzi, L. y col. (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 de la bibliografía correspondiente se incorporan en esta invención como referencia y forman parte de la divulgación.

Son adecuadas para la deshidratación, en particular se utilizan resinas de intercambio iónico que portan grupos de ácido sulfónico.

Se da preferencia a las resinas de intercambio iónico basadas en copolímeros de tetrafluoroetileno/perfluoroviniléter, opcionalmente en forma de sus nanocompuestos de sílice, como se describen, por ejemplo, en las publicaciones bibliográficas de Olah y col. Synthesis, 1996, 513-531 y Harmer y col. Green Chemistry, 2000, 7-14, cuyas descripciones correspondientes se incorporan en esta invención como referencia y forman parte de la divulgación. Los productos correspondientes están disponibles comercialmente, por ejemplo bajo el nombre Nafion®, y también se pueden utilizar en esa forma en los procedimientos según la presente invención.

Además, se da preferencia a las resinas de intercambio iónico basadas en copolímeros de estireno/divinilbenceno, que pueden prepararse mediante procedimientos convencionales conocidos por el experto en la materia.

Para la deshidratación entran en consideración de forma especialmente preferente resinas de intercambio iónico que portan grupos sulfonicados a base de copolímeros de estireno/divinilbenceno, como se comercializan, por ejemplo, bajo el nombre de Amberlyst® por Rohm & Haas y que también se puede utilizar como tales en los procedimientos según la presente invención. Estas resinas de intercambio iónico se distinguen en particular por su estabilidad frente al agua y los alcoholes, incluso a temperaturas elevadas, por ejemplo de 130 a 160 °C.

El grado de reticulación y la estructura de estas resinas de intercambio iónico pueden variar. Por ejemplo, se pueden citar las resinas de intercambio iónico macroporosas que tienen una distribución heterogénea del diámetro de los poros, las resinas de intercambio iónico isoporosas que tienen una distribución del diámetro de los poros prácticamente uniforme o las resinas de intercambio iónico en forma de gel que no tienen o prácticamente no tienen poros. Las resinas macroporosas en particular se pueden utilizar con especial ventaja para catálisis heterogénea en la fase líquida.

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

Asimismo, se prefiere realizar la deshidratación en presencia de un catalizador ácido a base de óxidos metálicos como, por ejemplo, SiO₂, Al₂O₃, TiO₂, Nb₂O₅, B₂O₃ o en base a mezclas óxidos metálicos como, por ejemplo, Al₂O₃/SiO₂ o Al₂O₃/B₂O₃.

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

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

Después de la deshidratación, el catalizador se puede separar de la mezcla de reacción de forma sencilla, preferiblemente mediante filtración. El compuesto particular de fórmula general (VII) obtenido se puede aislar y/o purificar por procedimientos convencionales conocidos por el experto en la materia.

Alternativamente, la etapa de deshidratación (b') también se puede llevar a cabo sometiendo un compuesto de fórmula general (II) a un exceso de cloruro de tionilo, opcionalmente en un medio de reacción, preferiblemente en un medio de reacción seleccionado de entre el grupo que consiste en éter dietílico, tetrahidrofurano, tolueno, 2-metiltetrahidrofurano, dioxano, terc-butil-metiléter y mezclas de los mismos, y calentamiento posterior de la mezcla de reacción así obtenida de 40 °C a 120 °C, preferiblemente de 80 °C a 120 °C.

La hidrogenación de la etapa (b'') también se puede realizar mediante catálisis heterogénea con hidrógeno. El hidrógeno se encuentra preferiblemente en forma gaseosa, aunque también es posible que al menos una parte del mismo se disuelva en una fase líquida.

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

Preferiblemente, el catalizador heterogéneo usado para la hidrogenación en la etapa (b'') según la presente invención contiene uno o más metales de transición, estos metales pueden seleccionarse preferiblemente de entre el grupo que

consiste 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 formado por Ru, Rh, Pd, Pt y Ni.

5 Los catalizadores correspondientes pueden contener preferiblemente uno o más de los metales de transición mencionados anteriormente en el mismo o en diferentes estados de oxidación. También puede ser preferible que los catalizadores correspondientes contengan uno o más de los metales de transición mencionados anteriormente en dos o más estados de oxidación diferentes.

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

15 Preferiblemente, el catalizador usado para la hidrogenación en la etapa (b") se selecciona de entre el grupo que consiste en níquel Raney, paladio, paladio sobre carbono (1 - 10 % en peso, preferiblemente 5 % en peso), platino, platino sobre carbono (1-10 % en peso, preferiblemente 5 % en peso), rutenio sobre carbono (1-10 % en peso, preferiblemente 5 % en peso) y rodio sobre carbono (1 - 10 % en peso, preferiblemente 5 % en peso), más preferiblemente paladio sobre carbono (1-10 % en peso, preferiblemente 5 % en peso) se utiliza como catalizador para la hidrogenación en el etapa (b").

20 Los compuestos de fórmula general VII y III usados en la etapa (b") según la presente invención están preferiblemente en fase líquida y para ese fin se mezclan o disuelven preferiblemente en un medio de reacción que es líquido en las condiciones de reacción particulares.

25 Ejemplos de medios de reacción adecuados son metanol, etanol, isopropanol, n-butanol, n-propanol, tolueno, heptano, hexano, pentano, ácido acético, acetato de etilo, ácido fórmico, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico y mezclas de los mismos. Más preferiblemente, se usa etanol como medio de reacción en la etapa (b"). Por supuesto, también es posible usar mezclas o sistemas multifásicos que comprenden dos o más de los líquidos mencionados anteriormente en los procedimientos según la presente invención. También es posible una reacción en CO₂ supercrítico como disolvente.

30 Los parámetros de reacción para la hidrogenación heterogénea en la etapa (b"), tales como, por ejemplo, presión, temperatura o tiempo de reacción, pueden variar en un amplio intervalo ambos.

35 Preferiblemente, la temperatura durante la hidrogenación heterogénea en la etapa (b") puede ser en cada caso de 0 a 250 °C, particularmente preferiblemente de 15 a 180 °C y muy particularmente preferiblemente de 15 a 30 °C.

La hidrogenación heterogénea en la etapa (b") se puede llevar a cabo preferiblemente a presión reducida, a presión normal o a presión elevada, preferiblemente en el intervalo de 1 a 300 bar. Se prefiere particularmente llevar a cabo las reacciones bajo presión en un intervalo de 2 a 10 bar, en particular de 4 a 10 bar.

40 El tiempo de reacción puede variar en función de varios parámetros, tales como, por ejemplo, la temperatura, la presión, la naturaleza del compuesto a reaccionar o las propiedades del catalizador, y puede ser determinado para el procedimiento en cuestión por el experto en la materia utilizando pruebas preliminares.

45 También es posible la extracción continua de muestras para controlar la reacción, por ejemplo mediante procedimientos de cromatografía de gases, opcionalmente en combinación con la regulación de los correspondientes parámetros de procedimiento.

50 La cantidad total del catalizador o catalizadores usados depende de varios factores, tales como, por ejemplo, la relación del componente catalíticamente activo a cualquier material inerte presente, o la naturaleza de la superficie del catalizador o catalizadores. La cantidad óptima de catalizador i catalizadores para una reacción particular puede ser determinada por el experto en la materia usando pruebas preliminares.

55 El compuesto particular de fórmula general (III) obtenido se puede aislar y/o purificar por procedimientos convencionales conocidos por el experto en la materia.

En otra realización de la invención, la etapa b) (esquema 1) es una reacción de sustitución directa del grupo OH por H, preferiblemente llevada a cabo en una reacción en un solo recipiente. Más preferiblemente, un OH⁻ se reemplaza por H⁺.

60 Las etapas según la presente invención pueden realizarse cada una de forma discontinua (por lotes) o de forma continua, dando preferencia al procedimiento discontinuo.

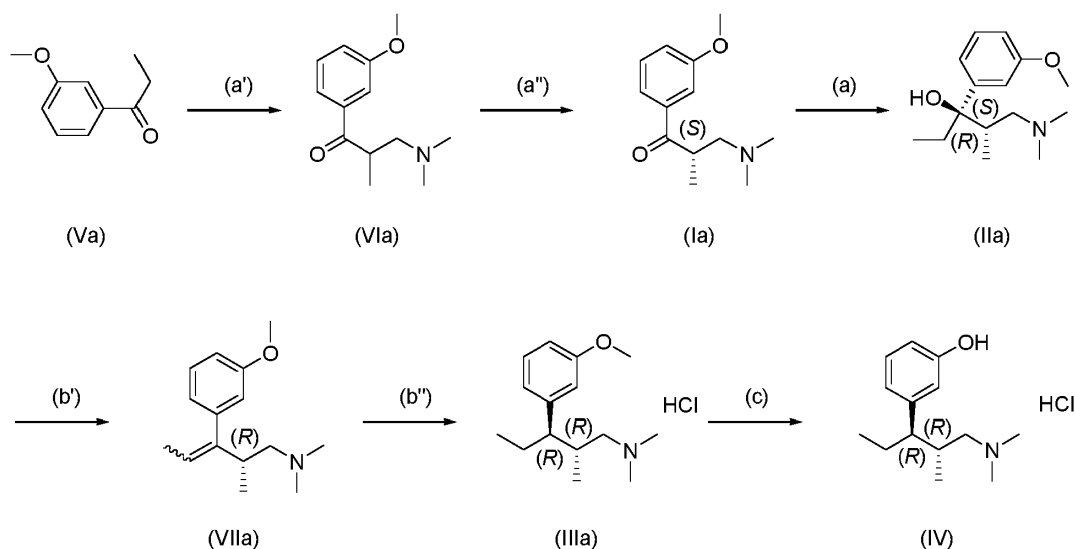
65 Entran en consideración como reactor para el procedimiento discontinuo, por ejemplo, un reactor de suspensión, y para el procedimiento continuo un reactor de lecho fijo o reactor de bucle.

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

metil-propil)-fenol.

Ejemplo

5 Preparación de clorhidrato de (1R,2R)-3-(3-Dimetilamino-1-etil-2-metil-propil)-fenol



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

1-(3-metoxifenil)propan-1-ona (16,42 kg, 100 mol), clorhidrato de dimetilamina (8,97 kg, 110 mol), paraformaldehído (3,30 kg, 110 mol) y ácido clorhídrico acuoso (32 % en peso, 1,14 kg) se disolvieron en etanol bajo atmósfera de nitrógeno en un recipiente de 100 L (L = litro) de doble camisa equipado con un agitador impulsor eléctrico, una línea de transición de gas, equipo de medición de temperatura Pt100 y un sistema de enfriamiento/calentamiento. La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 16 horas, se enfrió a 25 °C en 3,5 horas y se agitó durante 1 hora a esa temperatura. La suspensión se separó mediante una centrifuga y se lavó tres veces con 7 L de acetona cada una. Se disolvió clorhidrato de 3-(dimetilamino)-1-(3-metoxifenil)-2-metilpropan-1-ona en agua (12,5 L) y terc-butil-metil-éter (8,5 L) y se agitó a temperatura ambiente.

Se añadió solución acuosa de hidróxido de sodio (32 % en peso) hasta que se alcanzó un valor de pH entre 10,0 y 10,5 y se dejó que las fases se separaran. La fase orgánica se eliminó por destilación a presión reducida hasta que, a una temperatura de 40 °C, se alcanzó una presión de 5 mbar. Se obtuvo 3-(dimetilamino)-1-(3-metoxifenil)-2-metilpropan-1-ona como un aceite amarillo pálido (20,75 kg, 94%) que se utilizó en la siguiente etapa sin más purificación.

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

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

Se disolvió monohidrato de ácido (2R,3R)-O,O'-dibenzoil tartárico (189,1 g, 0,5 mol) en acetona (550 mL) en una planta de reacción de 2 L equipada con un agitador mecánico, equipo de medición de temperatura y un baño de aceite y se añadió 3-(dimetilamino)-1-(3-metoxifenil)-2-metilpropan-1-ona (110,6 g, 0,5 mol). La mezcla de reacción se calentó de 35 °C a 40 °C durante 27 horas y se dejó enfriar a 25 °C. La suspensión se separó por sifón y se obtuvo (S)-3-(dimetilamino)-1-(3-metoxifenil)-2-metilpropan-1-ona (2R,3R)-O,O'-dibenzoiltartrato como un sólido incoloro (233,2 g, 80,5 %, ee 96,9 %, ee = exceso enantiomérico).

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

Se disolvió monohidrato de ácido (2R,3R)-O,O'-dibenzoil tartárico (2,1 kg, 5,5 mol) en una mezcla de metanol (555 mL) y acetona (3340 ml) en un recipiente de doble camisa de 10 L equipado con un agitador de impulsor eléctrico, una línea de transición de gas, equipo de medición de temperatura Pt100 y un sistema de enfriamiento/calentamiento basado en aceite y se añadió 3-(dimetilamino)-1-(3-metoxifenil)-2-metilpropan-1-ona (1,23 kg, 5,56 mol). La mezcla de reacción se calentó de 35 °C a 40 °C durante 24 horas y se dejó enfriar a 25 °C. La suspensión se separó por sifón y se obtuvo (S)-3-(dimetilamino)-1-(3-metoxifenil)-2-metilpropan-1-ona (2R,3R)-O,O'-dibenzoiltartrato como un sólido incoloro (2,38 kg, 74%, ee 98,4%).

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

(S)-3-(dimetilamino)-1-(3-metoxifenil)-2-metilpropan-1-ona (2R,3R)-O,O'-dibenzoiltartrato (968 g, 1,67 mmol, ee 98 %) se suspendió en terc-butilmetiléter (6 L) en un recipiente de doble camisa de 10 L equipado con un agitador de impulsor eléctrico, una línea de transición de gas, equipo de medición de temperatura Pt100 y un sistema de enfriamiento/calentamiento basado en aceite y de añadió dietilamina (384 g, 5,25 mol). La mezcla de reacción se agitó de 20 °C a 25 °C durante 90 minutos y se separó por sifón un sólido. El filtrado se concentró a una temperatura de 40 °C al vacío hasta que se alcanzó una presión de 4 mbar. Se obtuvo (S)-3-(dimetilamino)-1-(3-metoxifenil)-2-metilpropan-1-ona como un aceite incoloro (356,7 g, 96,5 %, ee 98 %).

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

1. Se suspendieron virutas de magnesio (93,57 g, 3,85 mol) en éter etílico seco (2 L) en un recipiente de doble camisa de 10 L equipado con un agitador de impulsor eléctrico, una línea de transición de gas, equipo de medición de temperatura Pt100 y un sistema de refrigeración/calentamiento basado en aceite. y se añadió bromuro de etilo (25 g, 0,23 mol). Una vez iniciada la reacción, se añadió más bromuro de etilo (438,6 g, 4,02 mol) en un plazo de 90 minutos por debajo de una temperatura de 35 °C y la mezcla de reacción se agitó durante otra hora. La mezcla de reacción se enfrió de 10 °C a 15 °C, (S)-3-(dimetilamino)-1-(3-metoxifenil)-2-metilpropan-1-ona (774,6 g, 3,5 mol, ee 98 %) se disolvió en éter dietílico (0,8 L) y la mezcla de reacción se agitó durante otras dos horas. La mezcla de reacción se enfrió a 5 °C y se añadió una solución acuosa de hidrogenosulfato de amonio (10 % en peso, 2 L). Las fases se separaron y la fase orgánica se concentró al vacío a 40 °C hasta que se alcanzó una presión de 5 mbar. Se obtuvo (2S,3R)-1-(dimetilamino)-3-(3-metoxifenil)-2-metilpentan-3-ol (862,3 g, 98 %) como un aceite incoloro (ee 98 %).

2. (S)-3-(dimetilamino)-1-(3-metoxifenil)-2-metilpropan-1-ona (774,6 g, 3,5 mol, ee 95 %) se disolvió en tetrahidrofurano seco (800 mL) en un recipiente de doble camisa de 10 L equipado con un agitador de impulsor eléctrico, una línea de transición de gas, equipo de medición de temperatura Pt100 y un sistema de enfriamiento/calentamiento basado en aceite y se añadió bromuro de etil magnesio (2 l, 2 M en THF) a una temperatura de 15 °C en 2 horas. La mezcla de reacción se agitó durante dos horas a esa temperatura, se enfrió a 5 °C y se añadió una solución acuosa de hidrogenosulfato de amonio (10 % en peso, 2 L). Las fases se separaron y la fase orgánica se concentró al vacío a 40 °C hasta que se alcanzó una presión de 5 mbar. Se obtuvo (2S,3R)-1-(dimetilamino)-3-(3-metoxifenil)-2-metilpentan-3-ol (871,1 g, 99 %) como un aceite incoloro (ee 95 %).

Etapas (b'): Preparación de (R)-3-(3-metoxifenil)-N,N,2-trimetilpent-3-en-1-amina (Vila)

1. Se disolvieron (2S,3R)-1-(dimetilamino)-3-(3-metoxifenil)-2-metilpentan-3-ol (754,1 g, 3 mol, ee 95 %) en acetona (5 L) en un recipiente de doble camisa de 10 L equipado con un agitador de impulsor eléctrico, una línea de transición de gas, equipo de medición de temperatura Pt100 y un sistema de enfriamiento/calentamiento basado en aceite. Se transfirió cloruro de hidrógeno (110 g, 3,0 mol) en 15 minutos a una temperatura de 15 °C a través de la mezcla de reacción. La mezcla de reacción se enfrió de 0 °C a 5 °C y después de 24 horas a esa temperatura se extrajo por sifón. El producto se almacenó a 40 °C y 10 mbar durante 14 horas en un horno de secado. Se obtuvo clorhidrato de (2S,3R)-1-(dimetilamino)-3-(3-metoxifenil)-2-metilpentan-3-ol como un sólido incoloro (722,3 g, 83,7 %, ee 100 %).

2. El clorhidrato de (2S,3R)-1-(dimetilamino)-3-(3-metoxifenil)-2-metilpentan-3-ol obtenido como se describió anteriormente se puso en un matraz de tres bocas de 250 mL equipado con un termómetro, un agitador mecánico de aire comprimido, condensador de reflujo y baño de aceite y solución acuosa de cloruro de hidrógeno (150 mL, 36 % en peso). La mezcla de reacción se calentó a 55 °C durante 5 h y se dejó enfriar a 20 °C. Se añadió solución acuosa de hidróxido de sodio (33 % en peso) mientras se enfriaba hasta que se alcanzó un valor de pH de 11. Se añadió acetato de etilo (150 mL), la mezcla de reacción se agitó durante 10 minutos, las fases se separaron y el acetato de etilo se eliminó al vacío a 60 °C hasta que se alcanzó una presión de 10 mbar. Se obtuvo (R)-3-(3-metoxifenil)-N,N,2-trimetilpent-3-en-1-amina (21 g, 90 %) como un residuo aceitoso (Proporción Z/E 4,5:1).

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

1. Se disolvió (R)-3-(3-metoxifenil)-N,N,2-trimetilpent-3-en-1-amina (5 kg, 21,43 mmol) en etanol seco (13 L) a una temperatura de 25 °C y frecuencia de agitación rotacional de 850 ± 150 por minuto en un aparato de hidrogenación de doble camisa equipado con una tapa montada estacionaria que tiene un suministro de hidrógeno y nitrógeno, agitador de gasificación eléctrico, equipo de medición de temperatura Pt100, vidrio de inspección y controlador de gas "Büchi bpc". El aparato de hidrogenación se llenó con nitrógeno. Se suspendió paladio sobre carbón vegetal (375 g, 5 % en peso) en cloruro de hidrógeno acuoso (675 g, 32 % en peso) y se añadió a la mezcla de reacción. El aparato de hidrogenación se llenó de nuevo con nitrógeno y la reacción se llevó a cabo a una presión primaria de hidrógeno de 5 bar y una presión interna de hidrógeno de 1 bar hasta que se completó la reacción. El aparato de hidrogenación se llenó con nitrógeno y el catalizador se filtró en un filtro de una capa con tierra filtrante. El filtrado se concentró al vacío. El residuo se recogió en acetato de etilo y se añadió hidróxido de sodio acuoso (10 %

en peso, 3,7 L) a 20 °C hasta que se alcanzó un valor de pH de 10 a 12. La fase orgánica se concentró al vacío de 45 °C a 50 °C hasta que se alcanzó una presión de 5 mbar. El residuo aceitoso era una mezcla de (2R,3R)-3-(3-metoxifenil)-N,N,2-trimetilpentan-1-amina y (2R,3S)-3-(3-metoxifenil)-N,N,2-trimetilpentan-1-amina (4,5 kg, 95 %, relación 5,5 (R,R):1 (R,S)).

2. Una mezcla de (2R,3R)-3-(3-metoxifenil)-N,N,2-trimetilpentan-1-amina y (2R,3S)-3-(3-metoxifenil)-N,N,2-trimetilpentan-1-amina (10 kg, 42,56 mol, relación 5,5:1) se disolvió en acetona (50 L) en un recipiente de doble camisa de 100 L equipado con un agitador de impulsor eléctrico, una línea de transición de gas, equipo de medición de temperatura Pt100 y un sistema de enfriamiento/calentamiento basado en aceite. Se transfirió cloruro de hidrógeno (1,55 kg, 42,51 mol) en 15 minutos a una temperatura de 5 °C a 25 °C a través de la mezcla de reacción. La mezcla de reacción se enfrió de 0 °C a 5 °C y se centrifugó después de 2 horas de agitación. El sólido húmedo se puso en un recipiente con agitación, se añadió acetona (30 L) y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 15 minutos. Después de enfriar a 15 °C a 20 °C, el producto se centrifugó y se almacenó a 40 °C a 50 °C y 150 mbar durante 14 horas en un horno de secado. Se obtuvo clorhidrato de (2R,3R)-3-(3-metoxifenil)-N,N,2-trimetilpentan-1-amina (7,17 kg, 63 %) como un sólido incoloro con un exceso diastereomérico de 100 %.

Etapa (c): Preparación de clorhidrato de (1R,2R)-3-(3-Dimetilamino-1-etil-2-metil-propil)-fenol (IV)

1. Se disolvió clorhidrato de (2R,3R)-3-(3-metoxifenil)-N,N,2-trimetilpentan-1-amina (5 kg, 18,4 mol) en ácido metanosulfónico (19,5 L) en un recipiente de doble de 100 l. recipiente de doble camisa equipado con un agitador de impulsor eléctrico, una línea de transición de gas, equipo de medición de temperatura Pt100 y un sistema de enfriamiento/calentamiento basado en aceite y se añadió metionina (3,35 kg, 22,5 mol). La mezcla de reacción se agitó a una temperatura de 75 °C a 80 °C durante 16 horas, se enfrió de 15 °C a 25 °C y se añadió lentamente agua (12,5 L) a esa temperatura. Se añadió solución acuosa de hidróxido de sodio (ca.28 L, 32 % en peso) hasta que se alcanzó un valor de pH de 10 a 12 mientras que la temperatura se mantuvo por debajo de 50 °C. Se añadió acetato de etilo (15 L) y la mezcla de reacción se agitó durante 15 minutos a una frecuencia de agitación rotacional de 150 por minuto. Se separaron las fases y se lavó la fase orgánica con agua (15 L). Se añadió carbón activado (0,05 kg) a la fase orgánica y se filtró después de 30 minutos de agitación. El disolvente se eliminó al vacío a una temperatura de 40 °C a 50 °C hasta que se alcanzó una presión de 50 mbar. El residuo se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

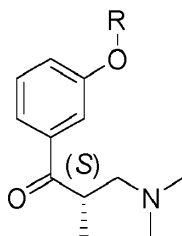
2. El residuo obtenido como se describió anteriormente se disolvió en acetona (25 L) mientras se agitaba y se transfirió cloruro de hidrógeno (0,78 kg, 21,4 mol) a través de la mezcla de reacción a una temperatura de 20 °C a 25 °C. La suspensión se agitó durante 3 horas a una temperatura de 0 °C a 5 °C y se centrifugó. Se añadió isopropanol (35 L) al sólido húmedo en un recipiente de reacción y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 15 minutos. La mezcla de reacción se enfrió de 0 °C a 5 °C y se agitó durante 3 horas a esa temperatura. Después de la centrifugación, el producto se almacenó entre 30 °C y 40 °C y 150 mbar durante 16 horas en un horno de secado. Se obtuvo clorhidrato de (1R,2R)-3-(3-dimetilamino-1-etil-2-metil-propil)-fenol (4,18 kg, 88 %) como un sólido incoloro con una pureza del 100 %.

REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para preparar (1R,2R)-3-(3-dimetilamino-1-etil-2-metil-propil)-fenol, o una sal de adición de ácido del mismo, que comprende la etapa de

5

(a) hacer reaccionar un compuesto de fórmula general (I),



(I),

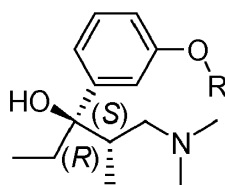
10

donde R representa metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, terc-butilo, n-pentilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, bencilo, fenetilo, tetrahidropiraniolo, -C(=O)-CH₃, -C(=O)-C₂H₅, -C(=O)-CH(CH₃)₂ o -C(=O)-C(CH₃)₃,

15

con haluro de etil magnesio en un medio de reacción inerte en condiciones de Grignard,

(b) transferir el compuesto de fórmula general (II) así obtenido,

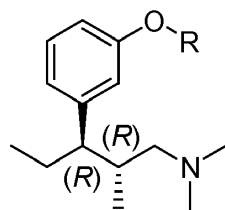


(II),

20

donde R tiene el significado definido anteriormente,

a un compuesto de fórmula general (III),



(III),

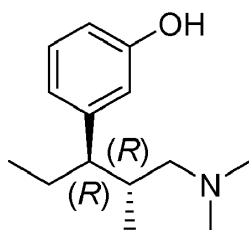
25

donde R tiene el significado definido anteriormente,

opcionalmente en forma de sal de adición de ácido,

30

(c) desproteger el compuesto así obtenido de fórmula general (III) para obtener (1R,2R)-3-(3-dimetilamino-1-etil-2-metil-propil)-fenol de fórmula (IV),



(IV),

(d) convertir opcionalmente el (1R,2R)-3-(3-dimetilamino-1-etil-2-metil-propil)-fenol así obtenido en una sal de adición de ácido.

5

2. Un procedimiento según la reivindicación 1, **caracterizado porque** R representa metilo, etilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, bencilo, fenetilo, tetrahidropiraniilo o -C(=O)-CH₃.

10

3. Un procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 ó 2, **caracterizado porque** R representa metilo, bencilo o tetrahidropiraniilo.

15

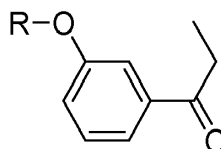
4. Un procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, **caracterizado porque** el haluro de etil magnesio usado en la etapa (a) es el cloruro o bromuro.

20

5. Un procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, **caracterizado porque** el medio de reacción inerte se selecciona de entre el grupo que consiste en éter dietílico, tetrahidrofurano, 2-metiltetrahidrofurano, terc-butil-metiléter, diisopropiléter o cualquier mezcla de los mismos.

6. Un procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, **caracterizado porque** se obtuvo un compuesto de fórmula general (I) mediante (a') haciendo reaccionar un compuesto de fórmula general (V),

(V),



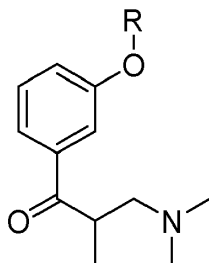
25

donde R representa metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, terc-butilo, n-pentilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, bencilo, fenetilo, tetrahidropiraniilo, -C(=O)-CH₃, -C(=O)-C₂H₅, -C(=O)-CH(CH₃)₂ o -C(=O)-C(CH₃)₃,

con clorhidrato de dimetilamina y paraformaldehído en un medio de reacción inerte en condiciones de Mannich y

30

(a'') resolución posterior del compuesto así obtenido de fórmula general (VI),



(VI),

donde R tiene el significado definido anteriormente.

35

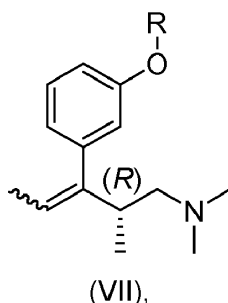
7. Un procedimiento según la reivindicación 6, **caracterizado porque** R representa metilo, etilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, bencilo, fenetilo, tetrahidropiraniilo o -C(=O)-CH₃.

8. Un procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 6 ó 7, **caracterizado porque** R representa metilo, bencilo o tetrahidropiraniilo.

9. Un procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 6 a 8, **caracterizado porque** la resolución en la etapa (a") se realiza haciendo reaccionar un compuesto de fórmula general (VI) con un ácido quiral seleccionado de entre el grupo que consiste en ácido L-(-)-dibenzoil tartárico, ácido L-(-)-dibenzoil tartárico · H₂O y ácido D-(-)-tartárico, la posterior separación de la sal obtenida de este modo y la liberación del compuesto correspondiente de fórmula general (I) en forma de la base libre.

10. Un procedimiento según la reivindicación 9, **caracterizado porque** la resolución se realiza en un medio de reacción alcohólico seleccionado de entre el grupo que consiste en metanol, etanol, 1-propanol, 2-propanol y cualquier mezcla de los mismos.

11. Un procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, **caracterizado porque** la transferencia según la etapa (b) se realiza (b') sometiendo el compuesto de fórmula general (II) a deshidratación y (b") hidrogenación del así obtenido compuesto de fórmula general (VII),



donde R representa metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, terc-butilo, n-pentilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, bencilo, fenetilo, tetrahidropiraniilo, -C(=O)-CH₃, -C(=O)-C₂H₅, -C(=O)-CH(CH₃)₂ o -C(=O)-C(CH₃)₃,

usando un catalizador adecuado en un medio de reacción inerte en presencia de hidrógeno.

12. Un procedimiento según la reivindicación 11, **caracterizado porque** R representa metilo, etilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, bencilo, fenetilo, tetrahidropiraniilo o -C(=O)-CH₃.

13. Un procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 11 ó 12, **caracterizado porque** R representa metilo, bencilo o tetrahidropiraniilo.

14. Un procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 11 a 13, **caracterizado porque** después de la etapa de deshidratación (b') se efectúa la hidrogenación en la etapa (b") mediante catálisis homogénea.

15. Un procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 11 a 13, **caracterizado porque** la etapa de deshidratación (b') es catalizada por ácido.

16. Un procedimiento según la reivindicación 15, **caracterizado porque** el ácido se selecciona de entre el grupo que consiste en ácido fórmico, ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido metanosulfónico, ácido bromhídrico o cualquier mezcla de los mismos.

17. Un procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 11 a 13, **caracterizado porque** la hidrogenación de la etapa (b") se efectúa mediante catálisis heterogénea.

18. Procedimiento según la reivindicación 17, **caracterizado porque** el catalizador utilizado para la hidrogenación se selecciona de entre el grupo que consiste en níquel Raney, paladio, paladio sobre carbono, platino, platino sobre carbono, rutenio sobre carbono o rodio sobre carbono.

19. Un procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 11 a 18, **caracterizado porque** el medio de reacción se selecciona de entre el grupo que consiste en éter dietílico, tetrahidrofurano, 2-metiltetrahidrofurano, terc-butil-metiléter, diisopropiléter o cualquier mezcla de los mismos.