



Industria y Comercio

S U P E R I N T E N D E N C I A

Delegatura de propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones

PCT
SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

21. EXPEDIENTE No.

05-123310

54. TÍTULO "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE UN
COMUESTO SUSTITUIDO 3-ARIL-BUTIL-ANIDA"

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL

71. SOLICITANTE GEONENTIAL GMBH

DOMICILIO AACHEU, ALEMANIA

74. APODERADO HUBERTO TOBO CANACHO

22. BOGOTÁ, D. C., 05 DE DICIEMBRE DE 2005.

PETITORIO

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT

ENTRADA EN FASE NACIONAL 06-01-06

① SOLICITUD DE:
☒ Patente de Invención ☐ Patente de Modelo de Utilidad

☐ Capítulo I ☒ Capítulo II

② Nombre: GRÜNENTHAL GmbH
Dirección: Zieglerstrasse 6, 52078
SOLICITANTE Teléfono: 3132408 Fax: 3131647
(71) E-mail:
Domicilio: AACHEN, ALEMANIA
Lugar de constitución: AACHEN, ALEMANIA

③ Nombre: HUMBERTO RUBIO CAMACHO IDENTIFICACIÓN
REPRESENTANTE Dirección: Carrera 7 No. 74 - 64, Of. 506 C.C. ☒ NIT
O APODERADO Teléfono: 3132408 Fax: 3131647 C.E. ☐ OTRO ☐
(74) E-mail: No. 17'192.002 T.P. 50.007 CSJ

④ Nombre: (Ver anexo)
Dirección: (Ver anexo)
INVENTOR(ES): Teléfono: 3132408 Fax: 3131647
(72) E-mail:
Domicilio: (Ver anexo)

⑤ PCT (86)
Solicitud Internacional No. PCT/EP2004/006027 Fecha 04 DE JUNIO DE 2.004
Publicación Internacional No. WO 2004/108658 Fecha 16 DE DICIEMBRE DE 2004

⑥ TÍTULO (54) "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACIÓN DE UN
COMPUESTO SUSTITUIDO 3-ARIL-BUTIL-AMINA"

⑦ Clasificación Internacional (51) C07C 211/62, C07C 211/37 ; 311/28

⑧ Prioridad (33) País de origen (32) Fecha (31) Número de
solicitud

SI ☒ NO ☐ ALEMANIA 06 DE JUNIO DE 2.003 103 26 097.8

⑨ Comprobante de pago No. 05-74,902 Fecha: 28 DE SEPTIEMBRE DE 2.005

ANEXO

INVENTORES

- 1.- Wolfgang HELL.- Marshallstrasse 10, 52066, Aachen, Alemania. ✓
- 2.- Markus KEGEL.- Erberichshofstrasse 67, 52078, Aachen, Alemania ✓
- 3.- Bernhard AKTERIES.- Franz-Wallraff-Strasse 169, 52078 Aachen, Alemania. ✓
- 4.- Helmut BUSCHMANN.- Carrer Est, 24, E-08950 Esplugues de Llobregat, España. ✓
- 5.- Jörg HOLENZ.- Carrer De L'Or, 8 2º 2ª, E-08012, Barcelona, España ✓
- 6.- Hartmut LÖBERMANN.- Beckerstrasse 7 a, 52078 Aachen, Alemania ✓
- 7.- Detlef HELLER.- Institut für organische Katalyseforschung an der U, niversität Rostock e.V., Buchbinderstrasse 5-6, 18055 Rostock, Alemania. ✓
- 8.- Hans-Joachim DREXLER.- Institut für organische Katalyseforschung an der U, niversität Rostock e.V., Buchbinderstrasse 55, 18055 Rostock, Alemania ✓
- 9.- Stefan GLADOW.- Fluka Production GmbH, Industriestrasse 25, CH-9471 Buchs, Suiza ✓

⑩

ANEXOS

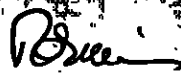
- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.
- ☒ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica. **Se adjunta copia simple. Copia auténtica reposa en el Expediente No. 02-113.541**
- ☒ Poderes, si fuere el caso. **Se adjunta copia simple. Copia auténtica reposa en el Expediente No. 02-113.541**
- ___ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- ___ Declaraciones
- ☒ Copia de la publicación PCT
- ☒ Copia informe búsqueda internacional.
- ___ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ___ Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).
- ___ Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA.
- ___ Copia de las modificaciones efectuadas de acuerdo con el Artículo 28 PCT en Fase Nacional.
- ___ De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- ___ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- ___ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.
- ___ Arte final 12 x 12
- ___ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ___ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.
- ___ Otros

(11) Figura característica:

(12)

HUMBERTO RUBIO CAMACHO

FIRMA



C.C. 17'192'062 de Bogotá

T.P. 50.007 Consejo Superior de
La Judicatura

Extracto de publicación
Folios 4 y 5

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

PATENTE DE INVENCION
PROCEDIMIENTO PARA LA
PREPARACIÓN DE UN COMPUESTO
SUBSTITUIDO 3-ARIL-BUTIL-AMINA

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 05 - 74.902
FECHA : SEPTIEMBRE 28 DE 2005

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Radicacion : 05123310 00000000 Folios: 143
Fecha (AMD): 2005-12-05 17:04:57
Tramite : 011 PCT-PATENT 379 FASE MACI 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
HUMBERTO RUBIO CAMACHO	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	36863739	28/09/2005	9,076,000.00

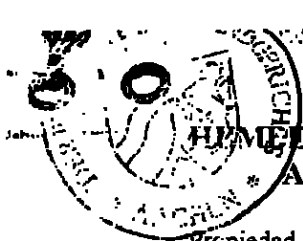
***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	443.000.00
TOTAL :			\$ 443,000.00

SON: CUATROCIENTOS CUARENTA Y TRES MIL PESOS

RESPONSABLE : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____



HUMBERTO RUBIO & CIA LTDA.
ABOGADOS

Propiedad Industrial e Intelectual

PODER

El abajo firmado

GRÜNENTHAL GmbH

domiciliado en

Zieglerstraße 6, D-52078
Aachen, Alemania

por el presente conferimos poder amplio y suficiente a HUMBERTO RUBIO CAMACHO y/o TINEKE STOL TERZANI y/o HUMBERTO RUBIO STOL domiciliados en Bogotá, Colombia, para solicitar de las oficinas y autoridades correspondientes la obtención de registros, renovaciones, traspasos y en general todo lo relacionado con el mantenimiento, obtención y protección de sus marcas de fábrica, denominaciones comerciales, marcas de comercio y patentes, licencias sanitarias a cuyo efecto le faculta para dar ante dichas autoridades todos los pasos necesarios en cumplimiento del objeto indicado; elevar solicitudes, descripciones, protestas, declaraciones, apelaciones y reclamos; abonar todos los impuestos y cuotas de cualquier otros pagos determinados por la Ley; recibir todos los documentos presentados, solicitar testimonios, desistir y enmendar solicitudes, cobrar y percibir para oponerse y protestar contra cualquier solicitud, que a juicio del apoderado, pudieran prestarse a confusión o infringir o de cualquier modo perjudicar las marcas, denominaciones o patentes del Mandante. A los mandatarios se les otorga autorización amplia y bastante para contestar todos los reclamos y las demandas presentadas ante autoridades administrativas y judiciales, desistir de procedimientos, transigir conflictos, pudiendo así mismo sustituir este Poder en todo o en parte y revocar dichas sustituciones.

Dado y firmado hoy

67

BOGOTA - COLOMBIA

Para patentes, modelos, dibujos, marcas de fábrica de comercio y servicio, emblemas y nombres comerciales. Licencias y registros sanitarios.

For patents, designs, trademarks, emblems, commercial names Licenses health registrations.

POWER OF ATTORNEY

The undersigned

GRÜNENTHAL GMBH

from

Zieglerstraße 6, D-52078 Aachen, Germany

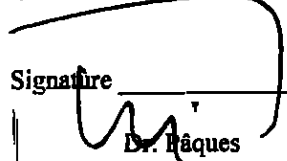
hereby grant full and sufficient Power of Attorney to a HUMBERTO RUBIO CAMACHO y/o TINEKE STOL TERZANI y/o HUMBERTO RUBIO STOL from Bogotá, Colombia, to apply to the proper officers and authorities for the issue of registrations, renewals, assignments, proofs of renewals and in general all that is related to the maintenance, obtention and protection of its trademarks, tradenames, commercial marks, patents and sanitary licenses; to which end it empowers them to take all steps necessary before said authorities for the object stated; to file petitions, prepare descriptions; make protests, declarations, appeals and objections; pay taxes and other charges required by law; apply for certifications, receive documents and take testimony abandon and amend applications and collect refunds; to oppose, ask for the cancellation of and protest any application or registration which in their judgment could lend to confusion or could be considered an infringement or could in any form prejudice the undersigned's trademarks, tradenames, patents and commercial marks. To the said mandatory sufficient Power is granted hereby to answer in the matter of all claims and demands that maybe presented, before administrative or judicial officers of any class, giving them likewise Power to abandon proceeding, settle conflicts, substitute these present in whole or in part and revoke such substitutions.

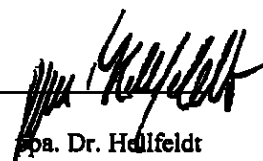
Given and signed this 23th August 2002

in Aachen

Grünenthal GmbH

Signature


Dr. Häques
(Managing Director)


Dr. Hellfeldt
(Head of Patent Dptm.)

NOTARIZATION AND LEGALIZATION BY

HUMBERTO RUBIO & CIA LTDA.
ABOGADOS

Propiedad Industrial e Intelectual

CERTIFICADO NOTARIAL (Individuo)

A los días del mes de ante mi,
Notario Público de compareció personalmente

a quien(es) doy fe de conocer y me consta que
es(son) la(s) persona(s) firmante(s) del documento
que precede, y quien(es) tiene(n) capacidad legal
para otorgarlo.

CERTIFICADO NOTARIAL (SOCIEDAD)

Hoy ~~28~~ de ~~Ago.~~ de 2002
compareció(eron) personalmente
Dr. Paques, Dr. Heilfeldt

a quien(es) conozco como la(s) persona(s) que
firma(n) este documento en representa- ción de la
sociedad/compañía denominada

Grunenthal GmbH

Certifico:

a) Que

Grunenthal GmbH
es una sociedad/compañía legalmente constituida
y existente de acuerdo con las Leyes de

Alemania

b) Que el domicilio de dicha sociedad/compañía
es

Zieglerstraße 6, D-52078
Aachen, Alemania

c) Que el objeto u objetos para los cuales se
otorga el presente poder estan comprendidos
dentro del objeto social de la mencionada
sociedad-compe a.

que Dr. Paques, Dr. Heilfeldt

está autorizado para otorgar el presente poder. Lo
anterior está probado por medio de los siguientes
documentos, que certifico he visto:

Ciudad hoy de
de

NOTARIAL CERTIFICATE (Individual)

On this ~~28th~~ day of ~~August~~ before me, a Notary
Public of ~~Aachen~~, ~~Germany~~ personally appeared to
me known, and known to me to be the person(s)
who executed that foregoing document, and who
has (have) legal capacity to execute it.

Aachen, den 28. August 2002

Notar (Johannes Schneider)

NOTARIAL CERTIFICATE (Corporation)

On this 28 day of August, 2002.
personally appeared

Dr. Paques, Dr. Heilfeldt.

whom I know to be the person(s) who signed this
document as representative(s) of the
corporation/company named

Grunenthal GmbH.

I Certify:

a) That
Grunenthal GmbH.

is a corporation/company legally constituted and
in existence accordance with the law of
Germany.

b) That the domicile of said corporation/company
is
Zieglerstraße 6, D-52078
Aachen, Germany.

c) That the purpose or purposes for which the
present Power of Attorney is granted are
comprised within the object set forth in the
charter of the mentioned corporation/company.

d) That Mr(s).

Dr. Paques, Dr. Heilfeldt.

is authorized to grant the present Power of
Attorney. The aforementioned was duly proven
through the following documents and I duly verify
having seen them. State

This day of

9
7

Kundenrolle Nummer 1329 für 2002

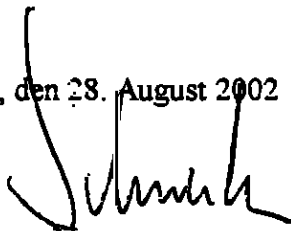
Die vorstehenden, vor mir gefertigten Unterschriften der mir von Person bekannten:

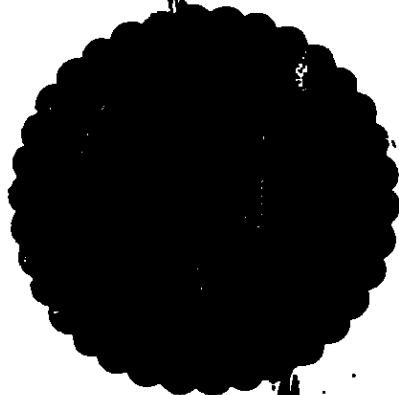
1. Herrn Dr. Eric-Paul Pâques, geboren am 16. Juni 1954,
Wohnhaft Ronheider Weg 15 in 52076 Aachen,
2. Herrn Dr. Klaus-Dieter Hellfeldt, geboren am 31. Juli 1951,
Wohnhaft Kesselstraße 35 in 52076 Aachen

hier handelnd für die im Handelsregister Aachen unter HR E 3564 eingetragene Grünenthal GmbH in Aachen,

beglaubige ich hiermit.

Aachen, den 28. August 2002


Notar



8 10

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Land: Bundesrepublik Deutschland

Diese öffentliche Urkunde

2. ist unterschrieben von Schneider

3. in seiner Eigenschaft als Notar in Aachen

4. sie ist versehen mit dem Stempel/Siegel des Notars

Bestätigt

5. in Aachen 6. am 3.0 Aug 02

7. durch den Präsidenten des Landgerichts in Aachen

8. unter Nr. 91a E - 8.860 - 8.861

9. Stempel/Siegel:



10. Unterschrift:

[Handwritten Signature]

(Gerber)

Traducción oficial del idioma alemán no.: 210-62

Registro de documentos no. 1321 para 2002

Por medio de la presente autentico las firmas anteriores puestas ante mí por

1. el señor **Dr. Eric-Paul Pâques**, nacido el 16 de junio de 1954
domiciliado en Ronheider Weg 15 en 52076 Aachen
2. el señor **Dr. Klaus-Dieter Helffeldt**, nacido el 31 de julio de 1951
domiciliado en Kesselstraße 35 en 52076 Aachen

a quienes conozco personalmente, aquí actuando para la Grüenthal GmbH en
Aachen inscrita en el registro comercial de Aachen bajo HR B 3564.

Aachen, el 28 de agosto de 2002

(firmado) notario, hay un sello seco del notario Schneider en Aachen.

Apostilla

(Convención de la Haya del 5 de octubre de 1961)

1. País: República Federal de Alemania

Este documento público

2. ha sido firmado por Schneider
3. en su calidad de notario en Aachen
4. está provisto con el sello del notario

Confirmado

5. en Aachen
6. el 30 de agosto de 2002
7. por el Presidente del Juzgado de Primera Instancia de Aachen
8. bajo el no 91 a E – 8.860 – 3.861

9. Sello:

10. Firma

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES
5117351
COPIA FIRMADA APARECE EN EL
NOTARIO DESEMPEÑA
LAS FUNCIONES INDICADAS

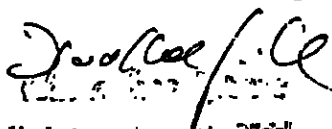
NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO
2002 OCT 18 A 8:37
FTE DE LEGALIZACIONES
SECRETARÍA DE BOGOTÁ D.C.

Indicador de...
Resolución de...
1998

10

Hay un sello redondo del Presidente (firmado) Gerber
del Juzgado de Primera Instancia de
Aachen

Es traducción fiel y completa del original



Dorothee Grote
Traductora e intérprete oficial

Dorothee Grote, traductora e intérprete oficial

Resolución no. 2501 del Ministerio de Justicia 1994

MEMORIA DESCRIPTIVA

La presente invención se refiere a un procedimiento para la deshidratación de compuestos 1-amino-3-aril-butan-3-ol substituidos para la preparación de compuestos 3-aril-butil-amina substituidos.

5

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

El tratamiento de los estados de dolor crónicos y no-crónicos es de gran importancia en la medicina. Esto se ve reflejado en el gran número de publicaciones.

10 La patente EP 0 693 475 divulga una clase de compuesto activo de compuestos 3-aril-butil-amina en particular el compuesto dimetil-(3-aril-butil-amina), con una excelente actividad analgésica y muy buena tolerancia.

La preparación de estos compuestos activos parte de alcoholes terciarios, las cuales se convierten primero en el correspondiente compuesto
15 cloruro, el cual se reduce luego con borohidruro de zinc, cianoboro hidruro de zinc o cianoborohidruro de estaño. Este procedimiento tiene la desventaja que la preparación del compuesto cloruro se desarrolla empleando agentes de cloración comparativamente agresivos, tal como cloruro de tionilo, y además éste se debe emplear en un gran exceso. Adicionalmente, existe un riesgo importante de
20 incendio y de riesgo para la salud debido a los reactivos de hidrogenación. Por otra parte, este procedimiento no se realiza con un rendimiento satisfactorio en todos los casos.

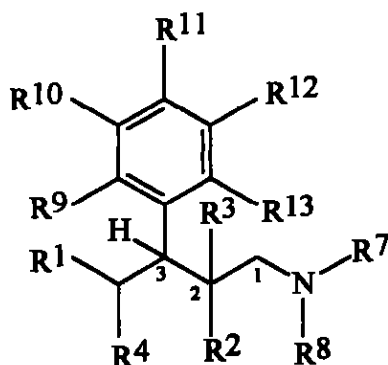
Por lo tanto, el objetivo de la presente invención fue el de entregar un procedimiento para eliminar la función del alcohol terciario de los compuestos 4-
25 amino-2-aril-butan-2-ol substituidos, con los cuales se han obtenido los

correspondientes compuestos 3-aryl-butyl-amina substituidos con buenos rendimientos y bajo condiciones amistosas desde el punto de vista ambiental. Otro objetivo del procedimiento es obtener la pureza del enantiómero en el caso de ser empleados compuestos substituidos estereoquímicamente puros.

De acuerdo a la invención se ha logrado este objetivo a través de la entrega del procedimiento descrito a continuación para la deshidratación de compuestos 1-amino-3-aryl-butan-3-ol substituidos de la fórmula general II indicada a continuación para la preparación de los compuestos 3-aryl-butyl-amino substituidos de la fórmula general (I), indicada a continuación. Los compuestos di a fórmula general (I) se emplearían preferentemente como compuestos activos farmacéuticos en medicamentos, siendo particularmente adecuados para combatir el dolor.

DESCRIPCION DE LA INVENCION

Por lo tanto, la presente invención entrega un procedimiento para la preparación de un compuesto 3-aryl-butyl-amina substituida de la fórmula general



I

en la cual

R¹ se selecciona entre H, alquilo-C₁₋₃, ramificado o sin ramificar, saturado o insaturado, sin substituir o mono o polisubstituido,

R^2 y R^3 se selecciona cada uno, independientemente uno del otro, entre H ó alquilo C_{1-4} , ramificado o sin ramificar, saturado o insaturado, sin substituir o mono- o polisubstituido,

R^2 y R^3 forman conjuntamente un radical cicloalquilo- C_{4-7} saturado, sin substituir o mono o polisubstituido,

R^4 se selecciona entre H, alquilo C_{1-3} , ramificado o sin ramificar, saturado o insaturado, sin substituir o polisubstituido,

R^7 y R^8 se seleccionan, independientemente uno del otro, entre H, alquilo C_{2-3} , ramificado o sin ramificar o lineal, saturado o insaturado, sin substituido o mono- o polisubstituido,

R^9 hasta R^{13} se seleccionan, en cada caso, independientemente uno del otro, entre H, F, Cl, Br, I, CH_2F , CF_3 , OH, SH, OR^{14} , OCF_3 , SR^{14} , $NR^{17}R^{18}$, $SOCH_3$, $SOCF_3$, SO_2CH_3 , SO_2CF_3 , CN, $COOR^{14}$, NO_2 , $CONR^{17}R^{18}$, alquilo- C_{1-6} , ramificado o sin ramificar o lineal, saturado o insaturado, sin substituir o mono o polisubstituido, fenilo, no substituido o mono o polisubstituido;

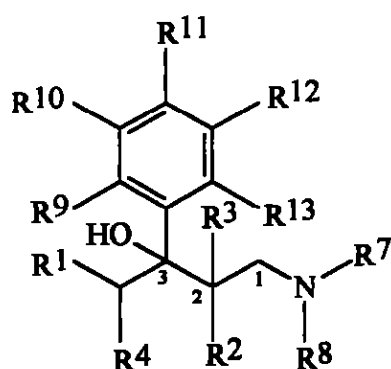
donde R^{14} se selecciona entre alquilo- C_{1-6} ; piridilo, tienilo, tiazolilo, fenilo, bencilo o fenetilo, en cada caso sin substituir o mono o polisubstituido, $PO(O\text{-alquilo } C_{2-4})_2$, $CO(\text{alquilo } OC_{1-5})$, $CONH-C_6H_4(\text{alquilo-}C_{1-3})$, $CO(\text{alquilo } C_{1-5})$, $CO-CHR^{17}-NHR^{18}$, $CO-C_6H_4-R^{15}$, donde R^{15} es orto-OCO-alquilo- C_{1-3} ó meta o para- $CH_2N(R^{16})_2$, donde R^{16} es alquilo C_{1-4} ó 4-morfolino, donde en los radicales R^{14} , R^{15} y R^{16} los grupos alquilo pueden ser ramificados o sin ramificar, saturados o insaturados sin substituir o mono o polisubstituido;

donde R^{17} y R^{18} se seleccionan, en cada caso independientemente uno del otro entre H, alquilo- C_{1-6} , ramificado o sin ramificar, saturado o insaturado, sin substituir

o noma o polisustituido, fenilo, bencilo o fenetilo, en cada caso sin substituir o mono o polisustituido, o

R^9 y R^{10} ó R^{10} y R^{11} forman conjuntamente un anillo OCH_2O , OCH_2CH_2O , $OCH=CH$, $CH=CHO$, $CH=C(CH_3)O$, $OC(CH_3)=CH$, $(CH_2)_4$ ó

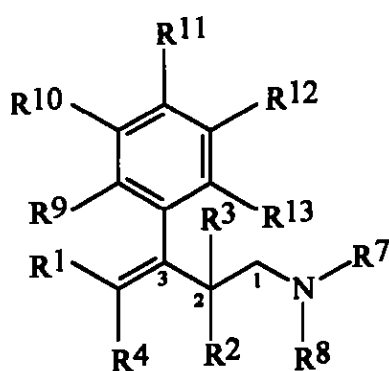
$OCH=CHO$ en cada caso en la forma de uno de sus estereoisómeros puros, en particular enantiómeros o diastereómeros, sus racematos o en la forma de una mezcla de estereoisómeros, en particular los enantiómeros o diastereómeros, en cualquier proporción o relación de mezcla, o en cada caso en la forma de una sal fisiológicamente aceptable, o en cada caso en la forma de un solvato, caracterizado porque en una primera etapa a) se utiliza un compuesto 1-amino-3-aryl-butan-3-ol de la fórmula general (II)



II

en la cual R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} , R^{12} y R^{13} tienen los significados señalados anteriormente, en cada caso opcionalmente en la forma de uno de sus estereoisómeros puros, en particular enantiómeros o diastereómeros, sus racematos o en la forma de una mezcla de los estereoisómeros, en particular los enantiómeros o diastereómeros, en cualquier relación de mezcla, o en cada caso en la forma de una sal fisiológicamente aceptable, o en cada uno en la forma

de un solvato, efectuándose la eliminación bajo la acción de un ácido para entregar un compuesto 3-aryl-but-3-aryl-amino de la fórmula general III



III

5

donde R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰, R¹¹, R¹² y R¹³ tienen el significado señalado anteriormente, en cada caso opcionalmente en la forma de uno de sus estereoisómeros puros, en particular enantiómeros o diastereómeros, sus racematos o en la forma de una mezcla de estereoisómeros, en particular, los enantiómeros o diastereómeros, en cualquier relación de mezclado, o en cada caso en la forma de una sal fisiológicamente aceptable, o en cada caso en la forma de un solvato, y en una segunda etapa b) hidrogenar luego el compuesto 3-aryl-but-3-enil-amina, de acuerdo a la fórmula general (III) formado, bajo la participación de un catalizador metálico e hidrógeno, para entregar un compuesto 3-aryl-butyl-amina substituido de la fórmula de la fórmula general (I).

15

Este procedimiento permite una síntesis con rendimientos altos, buenas condiciones ambientales amistosas y alta estereoselectividad. En el contexto de esta invención, los radicales alquilo y cicloalquilo se entienden como significando hidrocarburos saturados e insaturados (pero no aromáticos), ramificados, sin ramificar o lineales o cíclicos, los cuales no están substituidos o se

20

143

[illegible]

caso de CF_3 , o de $\text{CH}=\text{CH}-\text{CHCl}_2$. Los sustituyentes particularmente preferidas aquí son F, Cl y OH. En relación a la expresión cicloalquilo, el radical hidrógeno también puede estar reemplazado por Oalquilo C_{2-3} , ó alquilo- C_{2-3} (en cada caso mono- o polisustituido o sin substituir), en particular, metilo, etilo, n-propilo, i-
5 propilo, CF_3 , metoxi o etoxi.

La expresión $(\text{CH}_2)_{3-6}$ se deberá entender como significando $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ y $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$. $(\text{CH}_2)_{1-4}$ se deberá entender como significado $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ y $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-(\text{CH}_2)_{4-5}$, se deberá entender como significado $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$
10 CH_2 y $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, etc.

El radical arilo se deberá entender significando sistemas de anillos con por lo menos un anillo aromático, pero sin heteroátomos en incluso solamente uno de los anillos. Ejemplos son fenilo, naftilo, fluorantenilo, fluorenilo, tetralinilo o indanilo, en particular, radicales 9H-fluorenilo o antracenilo, los cuales pueden ser
15 no substituidos o mono- o polisustituidos.

Un radical heteroarilo se deberá entender significando sistemas de anillos heterocíclicos con por lo menos un anillo insaturado, el cual contiene uno o más heteroátomos seleccionados del grupo consistente en nitrógeno, oxígeno y/o azufre, y también puede estar mono- ó polisustituido. Ejemplos que se pueden
20 mencionar del grupo de los heteroarilos son furano, benzofurano, tiofeno, benzotiofeno, pirrol, piridina, pirimidina, pirazina, quinolina, isoquinolina, ftalazine, benzo-1,2,5-tiadiazol, benzotiazol, indol, benzotriazol, benzodioxano, benzodioxano, carbazol, indol y quinazolina.

En relación a las expresiones arilo y heteroarilo, substituido se
25 entiende aquí como significado una substitución del arilo o heteroarilo por R^{23} ,

OR²³, un halógeno, preferentemente F y/o Cl, un CF₃, un CN, un NO₂, un NR²⁴R²⁵, un alquilo-C₁₋₆(saturado), un alcoxi-C₁₋₆, un cicloalcoxi-C₃₋₆, un cicloalquilo-C₃₋₆ ó o un alquilenno-C₂₋₆.

El radical R²³ representa aquí H, un alquil-C₁₋₁₀, preferentemente un alquilo-C₁₋₆, un arilo o heteroarilo o un radical arilo o heteroarilo unido vía un grupo alquilo-C₁₋₃, donde estos radicales arilo y heteroarilo pueden no estar ellos mismos substituidos por radicales arilo o heteroarilo,

Los radicales R²⁴ y R²⁵, los que son idénticos o diferentes, representan H, un alquilo-C₁₋₁₀, preferentemente un alquilo-C₁₋₆, un arilo, un heteroarilo o un radical arilo o heteroarilo unido vía un grupo alquilenno -C₁₋₃, donde a su vez estos radicales arilo y heteroarilo pueden no estar substituidos por radicales arilo o heteroarilo; o los radicales R²⁴ y R²⁵ significan conjuntamente CH₂CH₂OCH₂CH₂, CH₂CH₂NR²⁶CH₂CH₂ o (CH₂)₃₋₆, y el radical R²⁶ representa H, un alquilo C₁₋₁₀, preferentemente un radical alquilo-C₁₋₆, un arilo o heteroarilo, o un radical arilo o heteroarilo unido vía un grupo alquilenno-C₂₋₃, donde estos radicales arilo y heteroarilo pueden a su vez, no estar ellos substituidos por radicales arilo ó heteroarilo.

La expresión sal, en el contexto de esta invención, se deberá entender como significando cualquier forma del compuesto activo de acuerdo a la invención, en la cual esta asume una forma iónica o está cargado y está acoplado con un ión-contrario (catión o anión) o se encuentra en solución. Esto también se deberá entender como significando complejos del compuesto activo con otras moléculas y iones, en particular, complejos que se encuentran acomplejados vía interacciones iónicas.

La expresión sal fisiológicamente aceptable (en particular con cationes o bases) en el contexto de esta invención, se deberá entender como significado sales de por lo menos uno de los compuestos de acuerdo a la invención – usualmente de un ácido (desprotonado), con el anión con por lo menos preferentemente un catión inorgánico, los cuales son fisiológicamente aceptables, especialmente cuando se emplean en seres humanos y/o en mamíferos. Las sales de los metales alcalinos y los metales alcalinostérreos y también con NH_4^+ son las particularmente preferidas, pero en particular, las sales (mono) o (di)sodio, (mono ó (di) potasio, magnesio o calcio.

La expresión “sal fisiológicamente aceptable” (en particular con aniones o ácidos), en el contexto de esta invención, también se deberá entender como significado sales por lo menos no de los compuestos de acuerdo a la invención – usualmente protonado, por ejemplo en el nitrógeno-, como el catión con por lo menos un anión, la cual es fisiológicamente aceptable, especialmente cuando se utiliza en seres humanos y/o mamíferos. En particular, en el contexto de esta invención esto se deberá entender como significando la sal formada con un ácido fisiológicamente aceptables, es decir, sales del compuesto activo particular con los ácidos inorgánicos u orgánicos las cuales son fisiológicamente o farmacéuticamente aceptables, especialmente al ser utilizados en seres humanos y/o en mamíferos. Ejemplos de las sales fisiológicamente aceptables de ácidos particulares son las sales de ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido metanosulfónico, ácido fórmico, ácido acético, ácido oxálico, ácido succínico, ácido málico, ácido tartárico, ácido mandélico, ácido fumárico, ácido láctico, ácido cítrico, ácido glutámico, ácido 1,1-dioxo-1,2-dihidro1beta-benzo[d]isotiazol-3-ona(ácido sacárico), ácido monometilsebácico, 5-oxo-prolina,

ácido hexano-1-sulfínico-ácido nicotínico, ácido 2-,3- ó 4-aminobenzoico, ácido 2,4,5-trimetil-benzoico, ácido alfa-lipónico, acetilglicina, ácido acetilsalicílico, ácido hipúrico y/o ácido aspárico. La sal clorhidrato es la particularmente preferida.

Las sales adecuadas, en el contexto de esta invención, y en cada
5 uso descrito y en cada uno de los medicamentos descritos son las sales del compuesto activo particularmente con los ácidos inorgánicos u orgánicos y/o substituido de azúcar, tal como sacarina, ciclamato o acesulfam. Sin embargo, el clorhidrato es el particularmente preferido.

Los compuestos de acuerdo a la fórmula (I) y de acuerdo a la
10 fórmula (II) y su preparación se han conocido a través de los documentos de patentes DE 44 26 245 A1 y US 6.248.737. Los compuestos de la fórmula (III) se han conocido a través de las patentes EP 789 819 y US 5.811.582.

En algunos casos es preferible aislar el producto entre la etapa (a) y la etapa (b). Para ello, después de la eliminación de acuerdo a la etapa (a), se
15 neutraliza primero la mezcla con una base, preferentemente un compuesto de amonio o un compuesto hidróxido, en particular, una solución de un hidróxido de metal alcalino o de un metal alcalinotéreo, preferentemente en solución de NaOH o de KOH, y/o estableciendo un pH básico, preferentemente > o igual, pH 9, en particular > o igual, pH 10, preferentemente entre pH 10 y pH 12,5.

20 Luego se incorpora un solvente orgánico, preferentemente un solvente orgánico polar, debidamente soluble en agua, en particular, un éster de ácido orgánico, preferentemente acetato de etilo o acetato de metilo y agitando la mezcla. Esta etapa también es posible sin un solvente o empleando diisopropil éter.

La fase acuosa residual se descarta a continuación y se aísla el producto deseado a partir de la fase orgánicaa, preferentemente mediante destilación, en particular, en el vacío.

En el procedimiento de acuerdo a la invención se prefiere, para los
5 compuestos de la fórmula I, fórmula II y fórmula III, que

R^4 se seleccione entre H ó CH_3 ,

Preferentemente R^4 significa H.

En el procedimiento de acuerdo a la invención se prefiere, para los compuestos de la fórmula I, fórmula II y fórmula III que

10 R^1 se seleccione entre un alquilo- C_{1-3} , saturado o insaturado, substituido o sin substituir, ramificado o sin ramificar o líneal.

Se prefiere en el procedimiento de acuerdo a la invención, para los compuestos de la fórmula I, fórmula II y fórmula III, que

R^4 se selecciona de H ó CH_3 ,

15 R^4 significa preferentemente H,

y/o

R^1 se selecciona entre alquilo- C_{1-3} , saturado o insaturado, substituido o sin substituir, ramificado o sin ramificar.

Se prefiere en el procedimiento de acuerdo a la invención si, para los
20 compuestos de acuerdo a la fórmula I, fórmula II y fórmula III,

R^7 y R^8 se seleccionan, cada uno independientemente del otro, entre H ó CH_3 ,

R^7 y R^8 significan preferentemente H ó R^7 y R^8 significan CH_3 ó R^7 significa H y R^8 significa CH_3 , en particular R^7 y R^8 significa CH_3 .

Se prefiere en el procedimiento de acuerdo a la invención, sí, para los compuestos de acuerdo a la fórmula I, fórmula II y fórmula III,

R^1 se selecciona entre alquilo- C_{1-3} , saturado o sin substituir, ramificado o sin ramificar, preferentemente CH_3 , C_2H_5 , i-propilo o n-propilo, en particular entre CH_3 ó C_2H_5 .

Se prefiere en el procedimiento de acuerdo a la invención si, para los compuestos de acuerdo a la fórmula I, fórmula II y fórmula III,

R^2 y R^3 se seleccionan, independientemente uno del otro, entre:

H, alquilo- C_{1-4} , saturado y sin substituir, ramificado o sin ramificar, preferentemente entre H, CH_3 , C_2H_5 , i-propilo o t-butilo, en particular, entre H ó CH_3 ó C_2H_5 .

Se prefiere en el procedimiento de acuerdo a la invención si, para los compuestos de acuerdo a la fórmula I, fórmula II y fórmula III.

$R^3 = H$ y R^2 es diferente a H, preferentemente $R^3 = H$ y $R^2 = CH_2$ ó C_2H_5 , en particular $R^3 = H$ y $R^2 = CH_3$.

Se prefiere en el procedimiento de acuerdo a la invención si, para los compuestos de acuerdo a la fórmula I, fórmula II y fórmula III,

R^2 y R^3 forman conjuntamente un radical cicloalquilo- C_{5-6} , saturado o insaturado, sin substituir o mono- o polisustituido, preferentemente saturado y sin substituir, en particular, ciclohexilo.

Se prefiere en el presente procedimiento de acuerdo a la invención, para los compuestos de fórmula I, fórmula II y fórmula III,

R^9 y R^{13} , donde 3 ó 4 de los radicales R^9 hasta R^{13} deben corresponder a H, se seleccionan independientemente uno del otro, entre

H, Cl, F, OH, CF₂H, CF₃ ó alquilo C₂₋₄, saturado y sin substituir, ramificado o sin ramificar o lineal; OR¹⁴ ó SR¹⁴, donde R¹⁴ se selecciona entre alquilo C₁₋₃, saturado y sin substituir, ramificado o sin ramificar, preferentemente entre H, Cl, F, OH, CF₂H, CF₃, OCH₃ ó SCH₃,

5 o R¹² y R¹¹ se seleccione de un anillo 3,4-OCH = CH,
en particular, si R⁹, R¹¹ y R¹³ corresponden a H, no de R¹⁰ o R¹² también corresponden a H, mientras que el otro se selecciona entre
Cl, F, OH, CF₂H, CF₃, OR₁₄ ó SR¹⁴, preferentemente entre OH, CF₂H, OCH₃ ó SCH₃,

10 Si R⁸ y R¹³ corresponden a H y R¹¹ corresponde a SH, OCH₃, Cl ó F, preferentemente Cl, no de R¹⁰ ó R¹² también corresponden a H, mientras que el otro corresponde a OH, OCH₃, Cl ó F, preferentemente Cl, ó

Si R⁹, R¹⁰, R¹² y R¹¹ corresponden a H, entonces R¹¹ se selecciona entre CF₃, CF₂H, Cl ó F, preferentemente de F, ó

15 Si R¹⁰, R¹¹ y R¹² corresponde a H, uno de R⁹ ó R¹² también corresponde a H, mientras que el otro se selecciona de OH, OC₂H₅ ó OC₃H₇.

Se prefiere en el procedimiento de acuerdo a la invención para los compuestos de fórmula I, fórmula II y fórmula III, seleccionar R¹ entre,

20 alquilo-C₁₋₃, saturado y sin substituir, ramificado o sin ramificar o lineal; preferentemente CH₃, C₂H₅ ó C₃H₇, en particular CH₃ ó C₂H₅,

y/o

R² y R³ se seleccionan, independientemente uno del otro, entre

H, alquilo-C₁₋₄, saturado y sin substituir, ramificado o sin ramificar; preferentemente

25 entre H, CH₃, C₂H₅, i-propilo ó t-butilo, en particular entre H ó CH₃ ó C₂H₅,

preferentemente;

$R^1 = H$ y R^2 es diferente a H,

preferentemente $R^3 = H$ y $R^2 = CH_3$; ó C_2H_5 ,

en particular $R^3 = H$ y $R^2 = CH_3$,

5 o

R^2 y R^3 forman conjuntamente un radical cicloalquilo- C_{5-6} , saturado o insaturado, sin substituir o mono- o polisustituido, preferentemente saturado y sin substituir o no substituido, en particular ciclohexilo,

y/o

10 R^4 se selecciona de H,

y/o

R^7 y R^8 se selecciona, independientemente uno del otro,

de

H ó CH_3 ,

15 preferentemente R^7 y R^8 significan H ó R^7 y R^8 significa CH_3 , ó R^7 significa H y R^8 significa CH_3 ,

en particular, R^7 y R^8 significa CH_3 , y/o

R^9 hasta R^{12} , donde 3 ó 4 de los radicales R^9 hasta R^{13} deben corresponder a H, se seleccionan independientemente uno del otro, entre

20 H, Cl, F, OH, CF_2H , CF_3 ó alquilo C_{1-4} , saturado y sin substituir, ramificado o si ramificar y OR^{14} o SR^{14} , donde R^{14} se selecciona entre alquilo- C_{1-3} , saturado y sin substituir, ramificado o sin ramificar o lineal;

preferentemente entre H, Cl, F, OH, CF_2H , CF_3 , OCH_3 ó SCH_3 , ó R^{12} y R^{11} forman un anillo 3,4-OCH = CH,

25 en particular,

si R^9 , R^{11} y R^{12} corresponden a H, entonces uno de R^{10} o R^{12} también corresponde a H, mientras que el otro se selecciona entre

Cl, F, OH, CF_2H , CF_3 , OR^{14} ó SR^{14} , preferentemente entre OH, CF_2H , OCH_3OSCH_3 ,

5 ó

si R^9 y R^{13} corresponden a H y R^{11} corresponde a OH, OCH_3 , Cl ó F, preferentemente Cl, entonces uno de R^{10} ó R^{11} también corresponde a H, mientras el otro corresponde a OH, OCH_3 , Cl ó F, preferentemente Cl, ó

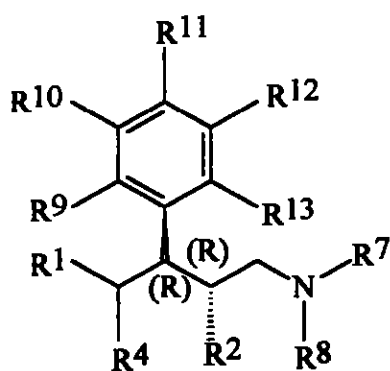
si R^9 , R^{10} , R^{12} y R^{13} corresponden a H, entonces R^{11} se selecciona entre CF_3 ,

10 CF_2H , Cl ó F, preferentemente de F,

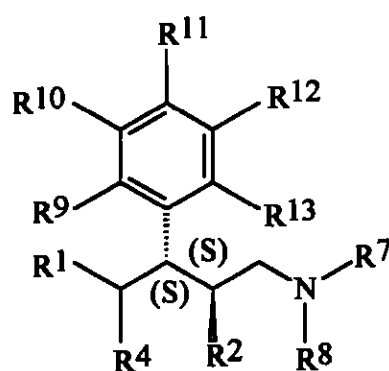
si R^{10} , R^{11} y R^{12} corresponden a H, entonces uno de R^9 ó R^{13} también corresponde a H, mientras que el otro se selecciona entre OH, OC_2H_5 ó OC_3H_7 .

Se prefiere en el procedimiento de acuerdo a la invención, para los compuestos de acuerdo a la fórmula I, donde $R^3 = H$ y R^2 es diferente a H,

15 entonces estos se encuentran en la configuración Ia ó Ib:

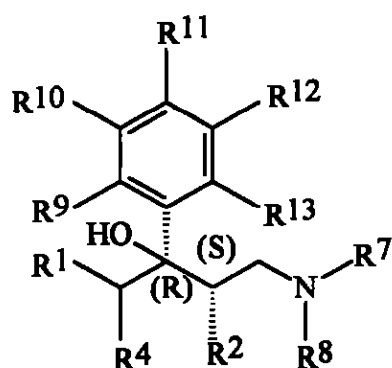


Ia

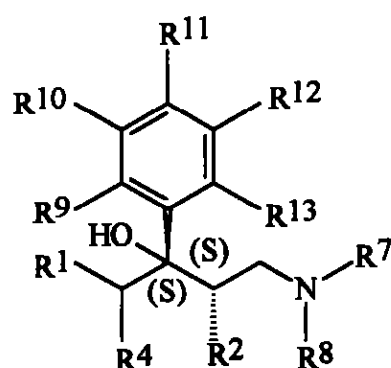


Ib

Se prefiere en el procedimiento de acuerdo a la invención si, para los compuestos de acuerdo a la fórmula II donde $R^3 = H$ y R^2 es diferente a H, entonces estos se encuentran en las configuraciones IIa ó IIb



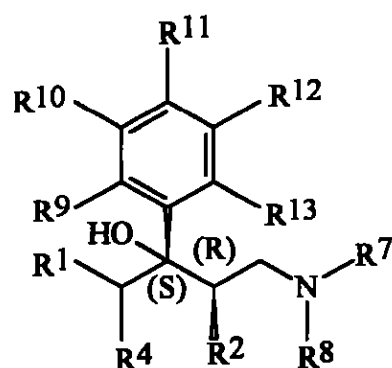
IIa



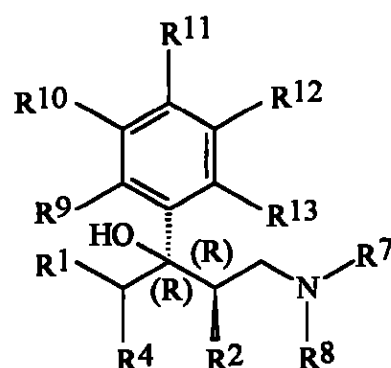
IIb

5

o en las configuraciones IIc y IId



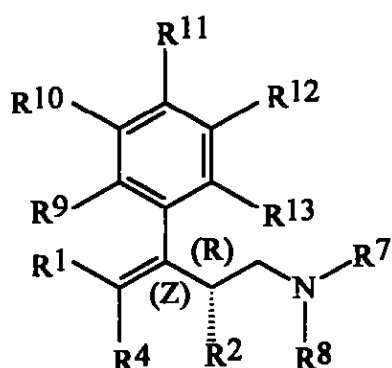
IIc



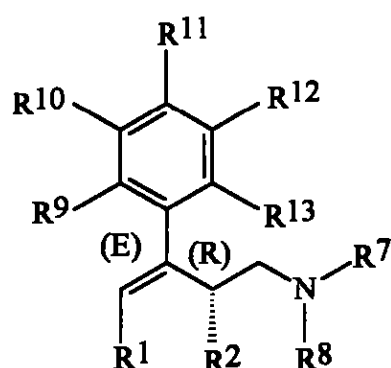
IId

10

Se prefiere en el procedimiento de acuerdo a la invención si, para los compuestos de acuerdo a la fórmula III, donde $R^3 = H$, R^2 es diferente a H, $R^4 = H$ y $R1$ es diferente de H, que estos se encuentran en las configuraciones IIIa ó IIIb



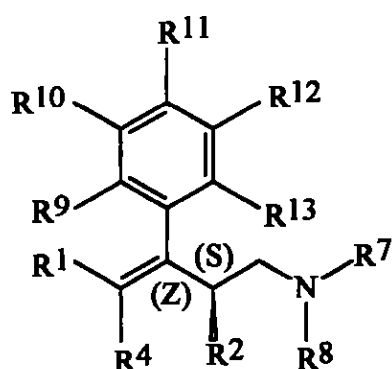
IIIa



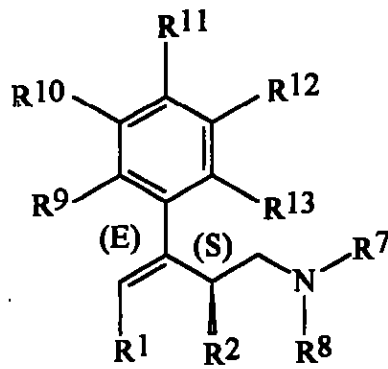
IIIb

ó para los compuestos de acuerdo a la fórmula III, donde $R^3 = H$, R^2 es diferente a H, $R^4 = H$ y R^1 es diferente a H, que estos se encuentran en las configuraciones

5 IIIa ó IIIb:



IIIc



IIId

Se prefiere en el procedimiento de acuerdo a la invención si, que
10 el/los compuesto(s) de acuerdo a la fórmula I, por lo menos uno de estos, preferentemente como la base libre o como clorhidrato, se seleccione entre el grupo siguiente:

3-(3-dimetilamina-1-etil-2-metilpropil)fenol,

(1R, 2R)-3-(3-dimetilamina-1-etil-2-metil-propil)-fenol;

- (-)-(1R, 2R)-3-(3-dimetilamina-1-etil-2-metil-propil)-fenol,
(1S, 2S)-3-(3-dimetilamina-1-etil-2-metil-propil)-fenol;
(+)-(1S, 2S)-3-(3-dimetilamina-1-etil-2-metil-propil)-fenol;
(+/-)-(1RS, 2RS)-3-(3-dimetilamina-1-etil-2-metil-propil)-fenol,
5 rac-(1RS, 2RS)-3-(3-dimetilamina-1-etil-2-metil-propil)-fenol,
[3-(3-metoxi-fenil)-2-metil-pentil]-dimetilamina,
(-)-(2R, 3R)-[3-(3-metoxi-fenil)-2-metil-pentil]-dimetilamina
(-)-(2R, 3R)-[3-(3-metoxi-fenil)-2-metil-pentil]-dimetilamina.
(2S, 3S)-[3-(3-metoxi-fenil)-2-metil-pentil]-dimetilamina,
10 (+)-(2S, 3S)-[3-(3-metoxi-fenil)-2-metil-pentil]-dimetilamina,
(+/-)-(2RS, 3RS)-[3-(3-metoxi-fenil)-2-metil-pentil]-dimetilamina,
rac(2RS, 3RS)-[3-(3-metoxi-fenil)-2-metil-pentil]-dimetilamina,
3[[3-(p-isopropil-fenil-carbamoil)-oxi-fenil]-2-metil-pentil]-dimetilamina,
(2R, 3R)-{3[3-(p-isopropil-fenil-carbamoil)-oxifenil]-2-metil-pentil}-dimetilamina,
15 (2S, 3S)-{3[3-(p-isopropil-fenil-carbamoil)-oxifenil]-2-metil-pentil}-dimetilamina,
(2SR, 3SR)-{3[3-(p-isopropil-fenil-carbamoil)-oxi-fenil]-2-metil-pentil}-
dimetilamina, preferentemente:
3-(3-dimetilamina-1-etil-2-metil, propil)-fenol,
(1R, 2R)-3-(3-dimetilamina-1-etil-2-metil-propil)-fenol,
20 (-)-(1R, 2R)-3-(3-dimetilamina-1-etil-2-metil-propil)-fenol,
(1S, 2S)-3-(3-dimetilamina-1-etil-2-metil-propil)-fenol,
(+)-(1S, 2R)-3-(3-dimetilamina-1-etil-2-metil-propil)-fenol,
(+/-)-(1RS, 2RS)-3-(3-dimetilamina-1-etil-2-metil-propil)-fenol,
rac-(1RS, 2RS)-3-(3-dimetilamina-1-etil-2-metil-propil)-fenol,
25 [3-(3-metoxi-fenil)-2-metil-pentil]-dimetilamina,

(2R, 3R)-[3-(3-metoxi-fenil)-2-metil-pentil]-dimetilamina,
(-)-(2R, 3R)-[3-(3-metoxi-fenil)-2-metil-pentil]-dimetilamina,
(2S, 3S)-[3-(3-metoxi-fenil)-2-metil-pentil]-dimetilamina,
(+)-(2S, 3S)-[3-(3-metoxi-fenil)-2-metil-pentil]-dimetilamina,

5 particular:

[3-(3-metoxi-fenil)-2-metil-pentil]-dimetilamina,
(2R, 3R)-[3-(3-metoxi-fenil)-2-metil-pentil]-dimetilamina,
(-)-(2R, 3R)-[3-(3-metoxi-fenil)-2-metil-pentil]-dimetilamina,
(2S, 3S)-[3-(3-metoxi-fenil)-2-metil-pentil]-dimetilamina,
10 (+)-(2S, 3S)-[3-(3-metoxi-fenil)-2-metil-pentil]-dimetilamina.

Se prefiere en el procedimiento de acuerdo a la invención si, para el/los compuestos) de acuerdo a la fórmula (II) empleado(s), por lo menos no de estos, preferentemente como la base libre o como el clorhidrato, se selecciona del grupo siguiente:

15 3-(3-dimetilamina-1-etil-1-hidroxi-2-metil-propil)-fenol,
(1S, 2S)-3-(3-(3-dimetilamina-1-etil-1-hidroxi-2-metil-propil)-fenol,
(1R, 2S)-3-(3-(3-dimetilamina-1-etil-1-hidroxi-2-metil-propil)-fenol,
(1RS, 2SS)-3-(3-(3-dimetilamina-1-etil-1-hidroxi-2-metil-propil)-fenol,
(1S, 2R)-3-(3-(3-dimetilamina-1-etil-1-hidroxi-2-metil-propil)-fenol,
20 (1R, 2R)-3-(3-(3-dimetilamina-1-etil-1-hidroxi-2-metil-propil)-fenol,
(1RS, 2RR)-3-(3-(3-dimetilamina-1-etil-1-hidroxi-2-metil-propil)-fenol,
[3-(3-metoxi-fenil)-2-metil-pentan-3-ol]-metilamina,
(2S, 3S)-[3-(3-metoxi-fenil)-2-metil-pentan-3-ol]-dimetilamina,
(2S, 3R)-[3-(3-metoxi-fenil)-2-metil-pentan-3-ol]-dimetilamina,
25 (2SS, 3RS)-[2-(3-metoxi-fenil)-2-metil-pentan-3-ol]-dimetilamina,

(2R, 3S)-[3-(3-metoxi-fenil)-2-metil-pentan-3-ol]-dimetilamina,

(2R, 3R)-[3-(3-metoxi-fenil)-2-metil-pentan-3-ol]-dimetilamina,

(2RR, 3RS)-[3-(3-metoxi-fenil)-2-metil-pentan-3-ol]-dimetilamina,

{3[3-(p-isopropil-fenil-carbamoil)-oxi-fenil]-2-metil-pentan-3-ol}-dimetilamina,

5 (2S, 3R)-{3[3-(p-isopropil-fenil-carbamoil)-oxi-fenil]-2-metil-pentan-3-ol}-
dimetilamina,

(2S, 3S)-{3[3-(p-isopropil-fenil-carbamoil)-oxi-fenil]-2-metil-pentan-3-ol}-
dimetilamina,

(2SS, 3RS)-{3[3-(p-isopropil-fenil-carbamil)-oxi-fenil]-2-metil-pentan-3-ol}-
10 dimetilamina,

(2R, 3S)-{3[3-(p-isopropil-fenil-carbamoil)-oxi-fenil]-2-metil-pentan-3-ol}-
dimetilamina,

(2R, 3R)-{3[3-(p-isopropil-fenil-carbamoil)-oxi-fenil]-2-metil-pentan-3-ol}-
dimetilamina,

15 (2RR, 3RS)-{3[3-(p-isopropil-fenil-carbamoil)-oxi-fenil]-
2-metil-pentan-3-ol}-dimetilamina,

preferentemente,

3-(3-dimetilamina-1-etil-1-hidroxi-2-metil-propil)-fenol,

20 (1S,2S)-3-(3-dimetilamina-1-etil-hidroxi-2-metil-propil)-fenil,

(1R,2S)-3-(3-dimetilamina-1-etil-hidroxi-2-metil-propil)-fenol,

(1RS, 2SS)3-(3-dimetilamina-1-etil-hidroxi-2-metil-propil)-fenol,

(1S, 2R)-(3-dimetilamina-1-etil-hidroxi-2-metil-propil)-fenol,

(1R, 2R)-(3-dimetilamina-1-etil-hidroxi-2-metil-propil)-fenol,

25 (1RS, 2RR)-(3-dimetilamina-1-etil-hidroxi-2-metil-propil)-fenol,

[3-(3-metoxi-fenil)-2-metil-pentan-3-ol]-dimetilamina,
(2S, 3S)-[3-(3-metoxi-fenil)-2-metil-pentan-3-ol]-dimetilamina,
(2S, 3R)-[3-(3-metoxi-fenil)-2-metil-pentan-3-ol]-dimetilamina,
(2SS,RS)-[3-(3-metoxi-fenil)-2-metil-pentan-3-ol]-dimetilamina,
5 (2R, 3S)-[3-(3-metoxi-fenil)-2-metil-pentan-3-ol]-dimetilamina,
(2R, 3R)-[3-(3-metoxi-fenil)-2-metil-pentan-3-ol]-dimetilamina,
(2RR, 3RS)-[3-(3-metoxi-fenil)-2-metil-pentan-3-ol]-dimetilamina,

en particular:

10 [3-(3-metoxifenil)-2-metil-pentan-3-ol]-dimetilamina,
(2S, 3S)-(3-metoxifenil)-2-metil-pentan-3-ol]-dimetilamina,
(2S, 3R)-(3-metoxifenil)-2-metil-pentan-3-ol]-dimetilamina,
(2SS, 3RS)-(3-metoxifenil)-2-metil-pentan-3-ol]-dimetilamina,
(2R,3S)-(3-metoxifenil)-2-metil-pentan-3-ol]-dimetilamina,
15 (2R, 3R)-(3-metoxifenil)-2-metil-pentan-3-ol]-dimetilamina,
(2RR, 3RS)-(3-metoxifenil)-2-metil-pentan-3-ol]-dimetilamina,

preferentemente

(2S, 2S)-(3-metoxifenil)-2-metil-pentan-3-ol]-dimetilamina,
20 (2S, 3R)-(3-metoxifenil)-2-metil-pentan-3-ol]-dimetilamina,
ó
(2R, 3R)[3-(3-metoxifenil)-2-metil-pentan-3-ol]-dimetilamina,
(2R, 3S)-[3-(3-metoxifenil)-2-metil-pentan-3-ol]-dimetilamina,

Se prefiere para el procedimiento de acuerdo a la invención para el/los compuestos de acuerdo a la fórmula (III), que por lo menos uno de estos, de preferencia como la base libre o como el clorhidrato, se seleccione del grupo siguiente:

- 5 3-(3-dimetilamina-1-etenil-2-metil-propil)-fenol,
(Z)-(2R)-3-(3-dimetilamina-1-etenil-2-metil-propil)-fenol,
(Z,Z)-(2R)-3-(3-dimetilamina-1-etenil-2-metil-propil)-fenol,
(Z)-(2S)-3-(3-dimetilamina-1-etenil-2-metil-propil)-fenol,
(E)-(2S)-3-(3-dimetilamina-1-etenil-2-metil-propil)-fenol,
10 (Z,E)-(2S)-3-(3-dimetilamina-1-etenil-2-metil-propil)-fenil,
3-(3-dimetilamina-1-etenil-2-metil-propil)-fenol,
(Z)-(2R)-3-(3-dimetilamina-1-etenil-1-2-metil-propil)-fenol,
(E)-(2R)-3-(3-dimetilamina-1-etenil-1-2-metil-propil)-fenol,
(Z,E)-(2R)-3-(3-dimetilamina-1-etenil-1-2-metil-propil)-fenol,
15 (Z)-(2S)-3-(3-dimetilamina-1-etenil-1-2-metil-propil)-fenol,
(E)-(2S)-3-(3-dimetilamina-1-etenil-1-2-metil-propil)-fenol,
(Z,E)-(2S)-3-(3-dimetilamina-1-etenil-2-metil-propil)-fenol,
[3-(3-metoxi-fenil)-2-metil-pent-3-enil]-dimetilamina,
(Z)-(2R)-[3-(3-metoxi-fenil)-2-metil-pent-3-enil]-dimetilamina,
20 (E)-(2R)-[3-(3-metoxi-fenil)-2-metil-pent-3-enil]-dimetilamina,
(Z,E)-(2R)-[3-(3-metoxi-fenil)-2-metil-pent-3-enil]-dimetilamina,
(Z)-(2S)-[3-(3-metoxi-fenil)-2-metil-pent-3-enil]-dimetilamina,
(E)-(2S)-[3-(3-metoxi-fenil)-2-metil-pent-3-enil]-dimetilamina,
Z,E)-(2S)-[3-(3-metoxi-fenil)-2-metil-pent-3-enil]-dimetilamina,
25 {3[3-(p-isopropil-fenil-carbamoi)-oxi-fenil]-2-metil-pent-3-enil}-dimetilamina,

(Z)-(2R)-{3[3-(p-isopropil-fenil-carbamoil)-oxi-fenil]-2-metil-pent-3-enil}-
dimetilamina,

(E)-(2R)-{3[3-(p-isopropil-fenil-carbamoil)-oxi-fenil]-2-metil-pent-3-enil}-
dimetilamina,

5 (Z,Z)-(2R)-{3[3-(p-isopropil-fenil-carbamoil)-oxi-fenil]-2-metil-pent-3-enil}-
dimetilamina,

(Z)-(2S)-{3[3-(p-isopropil-fenil-carbamoil)-oxi-fenil]-2-metil-pent-3-enil}-
dimetilamina,

(E)-(2S)-{3[3-(p-isopropil-fenil-carbamoil)-oxi-fenil]-2-metil-pent-3-enil}-
10 dimetilamina,

(Z,E)-(2S)-{3[3-(p-isopropil-fenil-carbamoil)-oxi-fenil]-2-metil-pent-3-enil}-
dimetilamina,

preferentemente;

15 3-(3-dimetilamino-1-etenil-1-2-metil-propil)-fenol,

(Z)-(2R)-3-(3-dimetilamino-1-etenil-1-2-metil-propil)-fenol

(E)-(2R)-3-(3-dimetilamina-1-etenil-2-metil-propil)-fenol

(Z,E)-(2R)-3-(3-dimetiamino-1-etenil-2-metil-propil)-fenol,

(Z)-(2S)-3-(3-dimetiamino-1-etenil-2-metil-propil)-fenol,

20 (E)-(2S)-3-(3-dimetiamino-1-etenil-2-metil-propil)-fenol,

(Z,E)-(2S)-3-(3-dimetilamina-1-etenil-2-metilpropil)-fenol,

[3-(3-metoxi-fenil)-2-metil-pent-3-enil]-dimetilamina,

(Z)-(2R)-[3-(3-metoxi-fenil)-2-metil-pent-3-enil]-dimetilamina,

(E)-(2R)-[3-(3-metoxi-fenil)-2-metil-pent-3-enil]-dimetilamina,

25 (Z,E)-(2R)-[3-(3-metoxi-fenil)-2-metil-pent-3-enil]-dimetilamina,

(Z)-(2S)-[3-(3-metoxi-fenil)-2-metil-pent-3-enil]-dimetilamina,
(E)-(2S)-[3-(3-metoxi-fenil)-2-metil-pent-3-enil]-dimetilamina,
(Z,E)-(2S)-[3-(3-metoxi-fenil)-2-metil-pent-3-enil]-dimetilamina,

5 en particular,

[3-(3-metoxi-fenil)-2-metil-pent-3-enil]-dimetilamina,
(Z)-(2R)-[3-(3-metoxi-fenil)-2-metil-pent-3-enil]-dimetilamina,
(E)-(2R)-[3-(3-metoxi-fenil)-2-metil-pent-3-enil]-dimetilamina,
(Z,E)-(2R)-[3-(3-metoxi-fenil)-2-metil-pent-3-enil]-dimetilamina,
10 (Z)-(2S)-[3-(3-metoxi-fenil)-2-metil-pent-3-enil]-dimetilamina,
(E)-(2S)-[3-(3-metoxi-fenil)-2-metil-pent-3-enil]-dimetilamina,
(Z,E)-(2S)-[3-(3-metoxi-fenil)-2-metil-pent-3-enil]-dimetilamina,

preferentemente:

15 (Z)-(2R)-[3-(3-metoxi-fenil)-2-metil-pent-3-enil]-dimetilamina,
(E)-(2R)-[3-(3-metoxi-fenil)-2-metil-pent-3-enil]-dimetilamina,
(Z,E)-(2R)-[3-(3-metoxi-fenil)-2-metil-pent-3-enil]-dimetilamina,
ó
(Z)-(2S)-[3-(3-metoxi-fenil)-2-metil-pent-3-enil]-dimetilamina,
20 (Z,E)-(2S)-[3-(3-metoxi-fenil)-2-metil-pent-3-enil]-dimetilamina.

Para el procedimiento de acuerdo a la invención es particularmente preferible que el compuesto de acuerdo a la fórmula II empleada presente un centro quiral, en la posición 2, de acuerdo a la fórmula (II).

Para el procedimiento de acuerdo a la invención es particularmente preferible que un centro quiral esté presente en el compuesto de acuerdo a la fórmula I en la posición 2.

Para que el procedimiento de acuerdo a la invención es particularmente preferible que en el compuesto de acuerdo a la fórmula (III) se encuentre presente un centro quiral, en la posición 2, de acuerdo a la fórmula III.

Para el procedimiento de acuerdo a la invención se prefiere que el compuesto de la fórmula II empleado sea un enantiómero puro.

Para el procedimiento de acuerdo a la invención se prefiere que el compuesto de la fórmula II empleado sea diaestereoméricamente puro.

Para el compuesto de acuerdo a la invención se prefiere que el compuesto de acuerdo a la fórmula II empleado sea un enantiómero y diaestereómero puro.

Para el procedimiento de acuerdo a la invención es particularmente preferible que el compuesto de acuerdo a la fórmula II empleada se seleccione entre:

(2S),3(S)-[3-(3-metoxi-fenil)-2-metil-pentan-3-ol]-dimetilamina,

(2S,3R)-[3-(3-metoxi-fenil)-2-metil-pentan-3-ol]-dimetilamina,

ó

sea una mezcla de la (2S,3S)-[3-(3-metoxi-fenil)-2-metil-pentan-3-ol]-dimetilamina y la (2S, 3R)-[3-(3-metoxi-fenil)-2-metil-pentan-3-ol]-dimetilamina, ó (2SS, 3RS)-[3-(3-metoxi-fenil)-2-metil-pentan-3-ol]-dimetilamina.

Para el procedimiento de acuerdo a la invención es particularmente preferible que el compuesto de fórmula (II) empleado se seleccione entre la:

(2R, 3R)-[3-(3-metoxi-fenil)-2-metil-pentan-3-ol]-dimetilamina,

(2R,3S)-[3-(3-metoxi-fenil)-2-metil-pentan-3-ol]-dimetilamina,

ó

sea una mezcla de la (2R,3R)-[3-(3-metoxi-fenil)-2-metil-pentan-3-ol]-dimetilamina
y (2R, 3S)-[3-(3-metoxi-fenil)-2-metil-pentan-3-ol]-dimetilamina, o (2RR, 3RS)-[3-
5 (3-metoxi-fenil)-2-metil-pentan-3-ol]-dimetilamina.

Para el procedimiento de acuerdo a la invención es preferible si el
compuesto de acuerdo a la fórmula II empleada se selecciona entre de:

(2S, 3S)-1-dimetilamina-3-(3-metoxi-fenil)-2-metil-pentan-3-ol,

(2S, 3R)-1-dimetilamina-3-(3-metoxi-fenil)-2-metil-pentan-3-ol,

10 ó

sea una mezcla de (2S, 3S)-1-dimetilamina-3-(3-metoxi-fenil)-2-metil-pentan-3-ol y
(2S, 3R)-1-dimetilamina-3-(3-metoxi-fenil)-2-metil-pentan-3-ol ó (2SS, 3RS)-[3-(3-
metoxi-fenil)-2-metil-pentan-3-ol]-dimetilamina.

15 Para el procedimiento de acuerdo a la invención se prefiere si el
compuesto de acuerdo a la fórmula (II) empleado se selecciona entre:

(2R, 3R)-1-dimetilamina-3-(3-metoxifenil)-2-metil-pentan-3-ol;

(2R, 3R)-1-dimetilamina-3-(3-metoxifenil)-2-metil-pentan-3-ol;

ó

20 sea una mezcla del (2R, 3R)-1-dimetilamina-3-(3-metoxi-fenil)-2-metil-pentan-3-ol
y (2R, 3S)-1-dimetilamina-3-(3-metoxi-fenil)-2-metil-pentan-3-ol; o (2RR, 3RS)-[3-
(3-metoxi-fenil)-2—pentan-3-ol]-dimetilamina.

Para el procedimiento de acuerdo a la invención se prefiere mezclar
ácidos orgánicos o ácidos haluros de halógeno en la etapa (a).

Para el procedimiento de acuerdo a la invención se prefiere emplear en la etapa (a) ácido fórmico, ácido clorhídrico o ácido bromhídrico.

Para el procedimiento de acuerdo a la invención se prefiere emplear ácido fórmico en la etapa (a).

5 Para el procedimiento de acuerdo a la invención se prefiere emplear ácido clorhídrico en la etapa (a).

Para el procedimiento de acuerdo a la invención se prefiere emplear ácido bromhídrico en la etapa (a).

10 Para el procedimiento de acuerdo a la invención se prefiere emplear en la etapa (a) un ácido con una alta concentración.

En el procedimiento de acuerdo a la invención se prefiere emplear en la etapa (a) un ácido clorhídrico > 20%, preferentemente > 30%, en particular > 35%.

15 Para el procedimiento de acuerdo a la invención se prefiere que después de la etapa (a), los compuestos de acuerdo a la fórmula (III), las cuales se han eliminado, sean cristalizadas con ácido clorhídrico gaseoso.

Es preferible para el procedimiento de acuerdo a la invención que el tiempo de reacción de la etapa (a) está comprendido entre 2 y 10 horas, preferentemente entre 3 y 8 horas, en particular entre 4 y 6 horas.

20 Es preferible para el procedimiento de acuerdo a la invención que la temperatura de reacción en la etapa (a) está comprendida entre 35 y 100°C, preferentemente entre 45 y 80°C, en particular entre 50 y 60°C.

25 Para el procedimiento de acuerdo a la invención es preferible seleccionar el solvente en la etapa (a) entre el agua o alcohol o soluciones acuosas de alcohol.

Para el procedimiento de acuerdo a la invención, en la etapa (b) se mantiene preferentemente una temperatura comprendida entre 20 y 40°C, preferentemente entre 20 y 35°, en particular, 25°C.

En la etapa (b) del procedimiento de acuerdo a la invención se aplica preferentemente una atmósfera de un gas inerte, en particular un gas inerte nitrógeno, antes de la hidrogenación.

En la etapa (b) del procedimiento de acuerdo a la invención, la hidrogenación se efectúa preferentemente bajo una presión previa de hidrógeno de 3-10 bar (0,3-1,0 Mpa), preferentemente 4-7 bar (0,4-0,7 Mpa), en particular 5 bar (0,5 Mpa),

y/o

la etapa de hidrogenación se realiza bajo una presión interior de hidrógeno de 0,5-3 bar (0,05-0,3 Mpa), preferentemente 0,75-2 bar (0,075-0,2 Mpa), en particular, 1 bar (0,1 Mpa).

En la etapa (b) del procedimiento de acuerdo a la invención las sustancias de partida se encuentran altamente diluidos en el solvente en el momento de partida.

En el procedimiento de acuerdo a la invención se prefiere que el solvente para ambas etapas (a) y (b) sea una solución ácida acuosa, preferentemente ácido clorhídrico acuoso.

En el procedimiento de acuerdo a la invención preferentemente no se aísla un producto entre la etapa (a) y la etapa (b). Aquí es particularmente preferible que las sustancias de partida esta(n) altamente diluidos en el solvente al inicio o el compuesto de acuerdo a la fórmula (II) empleado se ha disuelto en un

Se prefiere que en el procedimiento de acuerdo a la invención el solvente utilizado en la etapa (a) sea un ácido acuoso.

Se prefiere que en el procedimiento de acuerdo a la invención, en la etapa (a), el compuesto de acuerdo a la fórmula (II) se disuelva en un ácido acuoso.

Se prefiere para el procedimiento de acuerdo a la invención que en la etapa (a), el compuesto de acuerdo a la fórmula (II) empleado se disuelva en ácido clorhídrico acuoso.

En el procedimiento de acuerdo a la invención, en el solvente de la etapa (b) se selecciona preferentemente de :
agua o alcohol o soluciones alcohólicas acuosas o ácidos acuosos, preferentemente de soluciones ácidos acuosos.

Para el procedimiento de acuerdo a la invención es preferible seleccionar; en la etapa (b) el solvente entre agua o etanol o una solución etanólica acuosa o ácido clorhídrico acuoso, preferentemente del ácido clorhídrico acuoso.

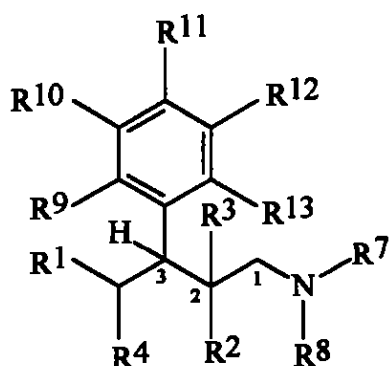
Para el procedimiento de acuerdo a la invención es preferible utilizar, en la etapa (b) un catalizador que comprende un metal noble, preferentemente platino, oro o paladio, en particular, paladio.

Para el procedimiento de acuerdo a la invención es preferible emplear, en la etapa (b) como catalizador paladio, sobre carbón vegetal o cloruro de paladio (II).

Para el procedimiento de acuerdo a la invención se emplea preferentemente, en la etapa (b) como catalizador paladio-sobre-carbón vegetal (1-10%, en peso, preferentemente, 5%, en peso).

ácido acuoso, en particular el compuesto de acuerdo a la fórmula (II) empleado se ha disuelto en ácido clorhídrico acuoso.

La invención también entrega un procedimiento, denominado a continuación procedimiento parcial o parte del procedimiento, para la preparación de un compuesto 3-aryl-butil-amina substituida de la fórmula general I



I

en la cual

R^1 se selecciona entre H, alquilo- C_{1-3} , ramificado o sin ramificar, saturado o insaturado, sin substituir o mono- o polisubstituido,

R^2 y R^3 , en cada caso independientemente uno del otro, se seleccionan entre H, alquilo- C_{1-4} , ramificado o sin ramificar, saturado o insaturado, sin substituir o mono- o polisubstituido,

ó

R^2 y R^3 forman conjuntamente un radical cicloalquilo- C_{4-7} saturado, sin substituir o mono o polisubstituido,

R^4 se selecciona entre H, alquilo- C_{1-3} , ramificado o sin ramificar o lineal, saturado o insaturado, sin substituir o mono- o polisubstituido,

R^7 y R^8 se seleccionan, en cada caso independiente uno del otro, entre H ó alquilo- C_{1-3} , ramificado o sin ramificar, saturado o sin saturar o insaturado, sin substituir o mono- o polisubstituido,

R^9 y R^{11} se seleccionan, en cada caso independientemente uno del otro, entre H, F, Cl, Br, I, CH_2F , CF_3 , OH, SH, OR^{14} , OCF_3 , SR^{14} , $NR^{17}R^{18}$, $SOCH_3$, $SOCF_3$, SO_2CH_3 , SO_2CF_3 , CN, $COOR^{14}$, NO_2 , $CONR^{17}R^{18}$, C_{1-6} , ramificado o sin ramificar, saturado o insaturado, sin substituir ó mono- ó polisubstituido, fenilo, sin substituir o mono- o polisubstituido;

donde R^{14} se selecciona entre alquilo- C_{1-6} , piridilo, tienilo, tiazolilo, fenilo, bencilo ó fenetilo, en cada caso sin substituir o mono- o polisubstituido;

$PO(O\text{-alquilo-}C_{1-4})_2$, $CO(O\text{-alquilo } C_{1-5})$, $CONH-C_6H_4\text{-(alquilo-}C_{1-3})$, $CO(\text{alquilo } C_{1-5})$, $CO-CHR^{17}-NHR^{18}$, $CO-C_6H_4-R^{15}$, donde R^{15} significa orto-OCO-alquilo- C_{1-3} o meta- o para $-CH_2N(R^{16})_2$, donde R^{16} es alquilo C_{1-4} ó 4-morfolino, donde en los radicales R^{14} , R^{15} y R^{16} los grupos alquilo pueden ser ramificados o sin ramificar o lineales, saturados o insaturados, sin substituir o mono- o polisubstituidos;

donde R^{17} y R^{18} se seleccionan, en cada caso independientemente uno del otro, entre H, alquilo- C_{1-6} , ramificado o sin ramificar, saturado o insaturado, sin substituir o mono- o polisubstituido;

fenilo, bencilo o fenetilo, en cada caso sin substituir o mono- o polisubstituido,

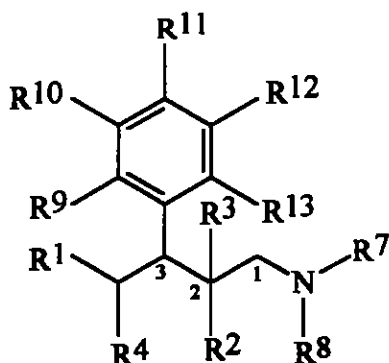
o

R^5 y R^{10} ó R^{10} y R^{11} forman conjuntamente un anillo OCH_2O , OCH_2CH_2O , $OCH=CH$, $CH=CHO$, $CH=C(CH_3)$ o, $OCH(CH_3)=CH$, $(CH_2)_4$ ó $OCH=CHO$;

en cada caso en la forma de uno de sus estereoisómeros puros, en particular enantiómeros o diastereómeros, sus racematos o en la forma de una mezcla de estereoisómeros, en particular los enantiómeros o diastereómeros, en cualquier

46
44

relación de mezcla deseada, o en cada caso en la forma de una sal fisiológicamente aceptable, o en cada caso en la forma de un solvato, caracterizado porque un compuesto 3-aryl-but-3-enil-amina de la fórmula general (III)



III

en la cual R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} , R^{12} y R^{13} tienen el significado señalado anteriormente, en cada caso opcionalmente en la forma de uno de sus estereoisómeros puros, en particular, los enantiómeros o diastereómeros, sus racematos o en la forma de una mezcla de los estereoisómeros, en particular los enantiómeros o diastereómeros, en cualquier relación de mezcla deseada, o en cada caso en la forma de una sal fisiológicamente aceptable, o en cada caso en la forma de un solvente, se hidrogena con la participación de un catalizador o metal e hidrógeno para entregar un compuesto 3-aryl-butyl-amina substituida de la fórmula general I.

En el procedimiento parcial de acuerdo a la invención, para los compuestos de acuerdo a la fórmula I y la fórmula III, es particularmente preferible seleccionar R^4 entre H ó CH_3 ,

R^4 significa preferentemente H.

En el procedimiento parcial de la invención para los compuestos de acuerdo a la fórmula I y la fórmula III, es particularmente preferible, seleccionar R^1 entre alquilo- C_{1-3} , saturado o insaturado, sustituido o sin sustituir, ramificado o sin ramificar.

En el procedimiento parcial de acuerdo a la invención para los compuestos de acuerdo a la fórmula I y la fórmula III es particularmente preferible seleccionar R^4 entre H ó CH_3 ;

R^4 significa preferentemente H,

y/o

R^1 se selecciona entre alquilo- C_{1-3} , saturado o insaturado, sustituido o sin sustituir, ramificado o sin ramificar o lineal.

En el procedimiento parcial de acuerdo a la invención para los compuestos de acuerdo a la fórmula I y la fórmula III, es particularmente preferible, seleccionar R^7 y R^8 , en cada caso independientemente no del otro,

entre H ó CH_3 ,

R^7 y R^8 significa preferiblemente H ó R^7 y R^8 significan CH_3 ó R^7 significa H y R^8 significa CH_3 ,

en particular, R^7 y R^8 significan CH_3 .

En el procedimiento parcial de acuerdo a la invención para los compuestos de acuerdo a la fórmula I y la fórmula III, es particularmente preferible. selección R^1 entre:

alquilo- C_{1-3} , saturado y sin sustituir, ramificado o sin ramificar, preferentemente entre CH_3 , C_2H_5 , i-propilo o n-propilo, en particular entre CH_3 ó C_2H_5 .

En el procedimiento parcial de acuerdo a la invención para los compuestos de acuerdo a la fórmula I y la fórmula III es particularmente preferible,

selección R^2 y R^3 , independientemente uno del otro, entre H, alquilo- C_{1-4} , saturado y sin substituir, ramificado o sin ramificar; preferentemente entre H, CH_3 , C_2H_5 , i-propilo, ot-butilo, en particular de H ó CH_3 ó C_2H_5 .

En el procedimiento parcial de acuerdo a la invención, para los
5 compuestos de acuerdo a la fórmula I y la fórmula III, es particularmente preferible que

$R^3 = H$ y R^2 es diferente a H,
preferentemente $R^3 = H$ y $R^2 = CH_3$ ó C_2H_5 ,
en particular, $R^3 = H$ y $R^2 = CH_3$.

10 En el procedimiento parcial de acuerdo a la invención para los compuestos de acuerdo a la fórmula I y la fórmula III, es particularmente preferido que

R^2 y R^3 forman conjuntamente un radical cicloalquilo- C_{5-6} , saturado o insaturado, sin substituir o mono o polisustituido, preferentemente saturado y sin
15 substituir, en particular ciclohexilo.

En el procedimiento parcial de acuerdo a la invención, para los compuestos de acuerdo a la fórmula I y la fórmula III, es particularmente preferible que

R^9 y R^{13} , donde 3 ó 4 de los radicales R^9 hasta R^{13} deben
20 corresponder a H, se seleccionan independientemente uno del otro entre:

H, Cl, F, OH, CF_2H , CF_3 ó alquilo C_{1-4} , saturado y sin substituir, ramificado o sin ramificar; OR^{14} ó SR^{14} , donde se selecciona entre alquilo- C_{1-3} , saturado y sin substituir, ramificado ó sin ramificar o lineal;

preferentemente entre H, Cl, F, OH, CF_2H , CF_3 , OCH_3 ó SCH_3 , ó R^{12} y R^{11} forman
25 un anillo 3,4-OCH=CH,

en particular si R^9 , R^{11} y R^{12} corresponden a H, entonces una de R^{10} ó R^{11} también corresponden a H, mientras que el otro se selecciona entre Cl, F, OH, CF_2H , CF_3 , OR^{14} ó SR^{14} , preferentemente entre OH, CF_2H , OCH_3 ó SCH_3 ,

5 ó

si R^9 y R^{13} corresponden a H y R^{11} corresponde a OH, OCH_3 , Cl ó F, preferentemente Cl, entonces uno de R^{10} ó R^{12} también corresponde a H, mientras que el otro corresponde a OH, OCH_3 , Cl ó F, preferentemente Cl,

ó

10 si R^9 , R^{10} , R^{12} y R^{13} corresponden a H, R^{11} se selecciona entre CF_2H , Cl ó F, preferentemente de F,

ó

si R^{10} , R^{11} y R^{12} corresponden a H, entonces uno de R^9 ó R^{13} también corresponde a H, mientras que el otro se elige entre OH, OC_2H_5 ó OC_3H_7 .

15 En el procedimiento parcial de acuerdo a la invención, para los compuestos de acuerdo a la fórmula I y la fórmula III

R^1 se selecciona entre

alquilo- C_{1-3} , saturado y sin substituir, ramificado o sin ramificar; preferentemente CH_3 , C_2H_5 ó C_3H_7 , en particular CH_3 ó C_2H_5 ,

20 R_2 y R_3 se seleccionan, independientemente uno del otro, entre,

H, alquilo- C_{1-4} , saturado y sin substituir, ramificado o sin ramificar; preferentemente entre H, CH_3 , C_2H_5 , i-propilo o t-butilo, en particular, entre H ó CH_3 ó C_2H_5 , preferentemente

$R^3 = H$ y R^2 es diferente de H,

25 preferentemente $R^3 = H$ y $R^2 = CH_3$ ó C_2H_5 ,

en particular, $R^3 = H$ y $R_2 = CH_3$,

ó

R^2 y R^3 forman conjuntamente un radical cicloalquilo- C_{5-6} , saturado o insaturado, sin substituir o mono- ó polisubstituido, preferentemente saturado y sin substituir,

5 en particular ciclohexilo,

y/o

R^4 se selecciona de H,

y/o

R^7 y R^8 , en cada caso independientemente uno del otro, se

10 seleccionan entre

H ó CH_3 ,

preferentemente R^7 y R^8 significan H ó R^7 y R^8 significan CH_3 ó R^7

significa H y R^8 significa CH_3 ,

en particular, R^7 y R^8 significa CH_3 ,

15 y/o

R^9 hasta R^{13} , donde 3 ó 4 de los radicales R^9 hasta R^{13} deben

corresponder a H, se seleccionan independientemente uno del otro entre

H, Cl, OH, CF_2H , CF_3 ó alquilo- C_{1-4} , saturado y sin substituir, ramificado o sin ramificar; OR^{14} ó SR^{14} , donde R^{14} se selecciona entre alquilo- C_{1-3} , saturado y sin

20 substituir, ramificado o sin ramificar o lineal;

preferentemente entre H, Cl, F, OH, CF_2H , CF_3 , OCH_3 ó SCH_3 ,

ó R^{12} y R^{11} forman un anillo 3,4-OCH = CH,

en particular, si R^9 , R^{11} y R^{13} corresponden a H, entonces uno de R^{10} ó R^{12}

también corresponde a H, mientras que el otro se selecciona entre

Cl, F, OH, CF₂H, CF₃, OR¹⁴ ó SR¹⁴, preferentemente entre OH, CF₂H, OCH₃ ó SCH₃,

ó

si R⁹ y R¹³ corresponden a H y R¹¹ corresponde a OH, OCH₃, Cl ó F,

5 preferentemente Cl, uno de R¹⁰ ó R¹² también corresponde a H, mientras que el otro corresponde a OH, OCH₃, Cl ó F, preferentemente Cl,

ó

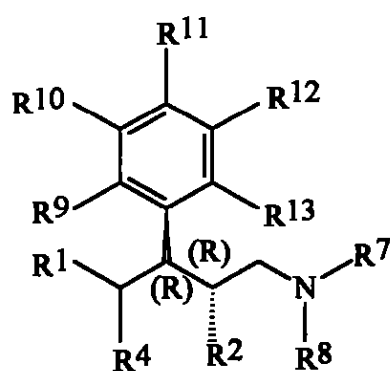
si R⁹, R¹⁰, R¹² y R¹³ corresponden a H, entonces R¹¹ se elige entre CF₃, CF₂H, Cl ó F, preferentemente de F,

10 ó

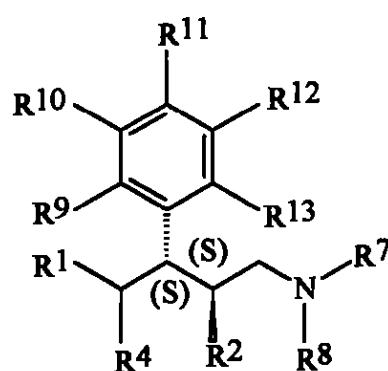
si R¹⁰, R¹¹ y R¹² corresponden a H, entonces uno de R⁹ ó R¹³ también corresponde a H, mientras que el otro se elige entre OH, OC₂H₅ ó OC₃H₇.

En el procedimiento parcial de acuerdo a la invención es particularmente preferible, para los compuestos de acuerdo a la fórmula I, en la

15 cual R³ = H y R² es diferente a H, que estos compuestos se encuentran en las configuraciones Ia ó Ib



Ia

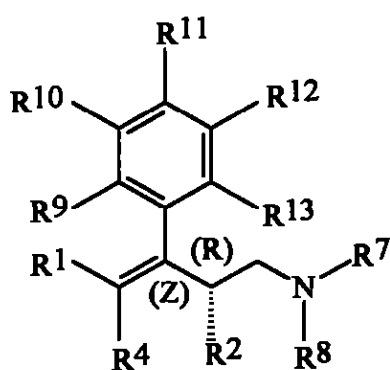


Ib

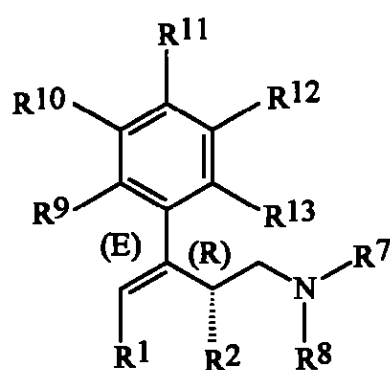
En el procedimiento parcial de acuerdo a la invención, es particularmente preferible para los compuestos de acuerdo a la fórmula III, en la cual $R^3 = H$, R^2 es diferente a H,

$R^4 = H$ y R^1 es diferente a H, que estos compuestos tengan las

5 configuraciones IIIa ó III b:

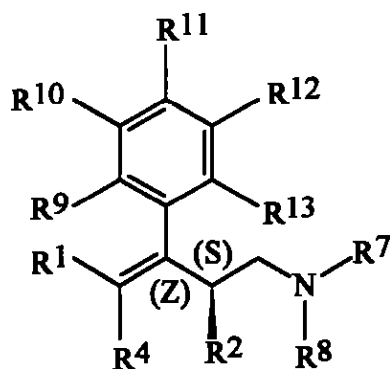


IIIa

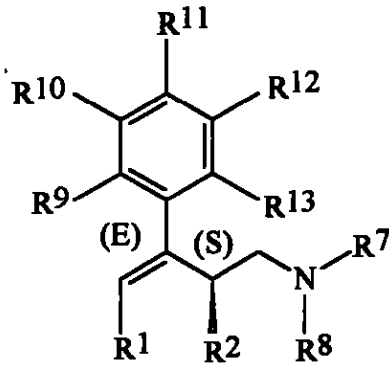


IIIb

o para los compuestos de acuerdo a la fórmula III, en la cual $R^3 = H$, R^2 es
10 diferente a H, $R^4 = H$ y R^1 es diferente a H, que estos compuestos tengan las configuraciones IIIc ó III d:



IIIc



III d

En el procedimiento parcial de acuerdo a la invención para el/los compuesto(s) de acuerdo a la fórmula I, es particularmente preferible que por lo menos uno de estos, preferentemente como la base libre o como el clorhidrato, se selecciones del grupo siguiente:

- 5 3-(3-dimetilamina-1-etil-2-metil-propil)-fenol,
(1R, 2R)-3-(3-dimetilamina-1-etil-2-metil-propil)-fenol,
(-)-(1R, 2R)-3-(3-dimetilamina-1-etil-2-metil-propil)-fenol,
(1S, 2S)-3-(3-dimetilamina-1-etil-2-metil-propil)-fenol,
(+)-(1S, 2S)-3-(3-dimetilamina-1-etil-2-metil-propil)-fenol,
10 (+/-)-(1RS, 2RS)-3-(3-dimetilamina-1-etil-2-metil-propil)-fenol,
rac-(1RS, 2RS)-3-(3-dimetilamina-1-etil-2-metil-propil)-fenol,
[3-(3-metoxi-fenil)-2-metil-pentil]-dimetilamina,
(2R, 3R)-[3-(3-metoxi-fenil)-2-metil-pentil]-dimetilamina,
(-)-(2R, 3R)-[3-(3-metoxi-fenil)-2-metil-pentil]-dimetilamina,
15 (2S, 3S)-[3-(3-metoxi-fenil)-2-metil-pentil]-dimetilamina,
(+)-(2S, 3S)-[3-(3-metoxi-fenil)-2-metil-pentil]-dimetilamina,
(+/-)-(2RS, 3RS)-[3-(3-metoxi-fenil)-2-metil-pentil]-dimetilamina,
rac(2RS, 3RS)-[3-(3-metoxi-fenil)-2-metil-pentil]-dimetilamina,
3{[3-(p-isopropil-fenil-carbamoil)-oxi-fenil]-2-metil-pentil}-dimetilamina,
20 (2R, 3R)-3{[3-(p-isopropil-fenil-carbamoil)-oxi-fenil]-2-metil-pentil}-dimetilamina
(2S, 3S)-3{[3-(p-isopropil-fenil-carbamoil)-oxi-fenil]-2-metil-pentil}-dimetilamina
(2SR, 3SR)-3{[3-(p-isopropil-fenil-carbamoil)-oxi-fenil]-2-metil-pentil}-dimetilamina
preferentemente,
3-(3-dimetilamina-1-etil-2-metil-propil)-fenol,
25 (1R, 2R)-3-(3-dimetilamina-1-etil-2-metil-propil)-fenol,

- (-)-(1R, 2R)-3-(3-dimetilamina-1-etil-2-metil-propil)-fenol,
(1S, 2S)-3-(3-dimetilamina-1-etil-2-metil-propil)-fenol,
(+)-(1S, 2S)-3-(3-dimetilamina-1-etil-2-metil-propil)-fenol,
(+/-)-(1RS, 2RS)-3-(3-dimetilamina-1-etil-2-metil-propil)-fenol,
5 rac-(1RS, 2RS)-3-(3-dimetilamina-1-etil-2-metil-propil)-fenol,
[3-(3-metoxi-fenil)-2-metil-pentil]-dimetilamina,
(2R, 3R)-[3-(3-metoxi-fenil)-2-metil-pentil]-dimetilamina,
(-)-(2R, 3R)-[3-(3-metoxi-fenil)-2-metil-pentil]-dimetilamina,
(2S, 3S)-[3-(3-metoxi-fenil)-2-metil-pentil]-dimetilamina,
10 (+)-(2S, 3S)-[3-(3-metoxi-fenil)-2-metil-pentil]-dimetilamina,

en particular:

- [3-(3-metoxi-fenil)-2-metil-pentil]-dimetilamina,
(2R, 3R)-[3-(3-metoxi-fenil)-2-metil-pentil]-dimetilamina,
15 (-)-(2R, 3R)-[3-(3-metoxi-fenil)-2-metil-pentil]-dimetilamina,
(2S, 3S)-[3-(3-metoxi-fenil)-2-metil-pentil]-dimetilamina,
(+)-(2S, 3S)-[3-(3-metoxi-fenil)-2-metil-pentil]-dimetilamina,

En el procedimiento parcial de acuerdo a la invención, es
20 particularmente preferible para el/los compuesto(s) de acuerdo a la fórmula III
empleado(s), que por lo menos uno de estos, de preferencia como la base libre o
como el clorhidrato, se seleccione entre el grupo siguiente de compuestos:

- 3-(3-dimetilamina-1-etenil-2-metil-propil)fenol,
(Z)-(2R)-3-(3-dimetilamina-1-etenil-2-metil-propil)fenol,
25 (E)-(2R)-3-(3-dimetilamina-1-etenil-2-metil-propil)fenol,

(Z,E)-(2R)-3-(3-dimetilamina-1-etenil-2-metil-propil)fenol,

(Z)-(2S)-3-(3-dimetilamina-1-etenil-2-metil-propil)fenol,

(E)-(2S)-3-(3-dimetilamina-1-etenil-2-metil-propil)fenol,

(Z,E)-(2S)-3-(3-dimetilamina-1-etenil-2-metil-propil)fenol,

5 [3-(3-metoxi-fenil)-2-metil-pent-3-enil]-dimetilamina,

(Z)-(2R)-[3-(3-metoxi-fenil)-2-metil-pent-3-enil]-dimetilamina,

(E)-(2R)-[3-(3-metoxi-fenil)-2-metil-pent-3-enil]-dimetilamina,

(Z,E)-(2R)-[3-(3-metoxi-fenil)-2-metil-pent-3-enil]-dimetilamina,

(Z)-(2S)-[3-(3-metoxi-fenil)-2-metil-pent-3-enil]-dimetilamina,

10 (E)-(2S)-[3-(3-metoxi-fenil)-2-metil-pent-3-enil]-dimetilamina,

(Z,E)-(2S)-[3-(3-metoxi-fenil)-2-metil-pent-3-enil]-dimetilamina,

{3[3-(p-isopropil-fenil-carbamoil)-oxi-fenil]-2-metil-pent-3-enil}-dimetilamina,

(Z)-(2R)-{3[3-(p-isopropil-fenil-carbamoil)-oxi-fenil]-2-metil-pent-3-enil}-
dimetilamina,

15 (E)-(2R)-{3[3-(p-isopropil-fenil-carbamoil)-oxi-fenil]-2-metil-pent-3-enil}-
dimetilamina,

(Z,E)-(2R)-{3[3-(p-isopropil-fenil-carbamoil)-oxi-fenil]-2-metil-pent-3-enil}-
dimetilamina,

(Z)-(2S)-{3[3-(p-isopropil-fenil-carbamoil)-oxi-fenil]-2-metil-pent-3-enil}-

20 dimetilamina,

(E)-(2S)-{3[3-(p-isopropil-fenil-carbamoil)-oxi-fenil]-2-metil-pent-3-enil}-
dimetilamina,

(Z,E)-(2S)-{3[3-(p-isopropil-fenil-carbamoil)-oxi-fenil]-2-metil-pent-3-enil}-
dimetilamina,

preferentemente,

3-(3-dimetilamina-1-etenil-2-metil-propil)-fenol,

(Z)-(2R)-3-(3-dimetilamina-1-etenil-2-metil-propil)-fenol,

(E)-(2R)-3-(3-dimetilamina-1-etenil-2-metil-propil)-fenol,

5 (Z,E)-(2R)-3-(3-dimetilamina-1-etenil-2-metil-propil)-fenol,

(Z)-(2R)-3-(3-dimetilamina-1-etenil-2-metil-propil)-fenol,

(E)-(2S)-3-(3-dimetilamina-1-etenil-2-metil-propil)-fenol,

(Z,E)-(2S)-3-(3-dimetilamina-1-etenil-2-metil-propil)-fenol,

[3-(3-metoxi-fenil)-2-metil-pent-3-enil]-dimetilamina,

10 (Z)-(2R)-[3-(3-metoxi-fenil)-2-metil-pent-3-enil]-dimetilamina,

(Z)-(2R)-[3-(3-metoxi-fenil)-2-metil-pent-3-enil]-dimetilamina,

(E)-(2R)-[3-(3-metoxi-fenil)-2-metil-pent-3-enil]-dimetilamina,

(Z,E)-(2R)-[3-(3-metoxi-fenil)-2-metil-pent-3-enil]-dimetilamina

(Z)-(2S)-[3-(3-metoxi-fenil)-2-metil-pent-3-enil]-dimetilamina,

15 (E)-(2S)-[3-(3-metoxi-fenil)-2-metil-pent-3-enil]-dimetilamina,

(Z,E)-(2S)-[3-(3-metoxi-fenil)-2-metil-pent-3-enil]-dimetilamina,

en particular,

[3-(3-metoxi-fenil)-2-metil-pent-3-enil]-dimetilamina,

20 (Z)-(2R)-[3-(3-metoxi-fenil)-2-metil-pent-3-enil]-dimetilamina,

(E)-(2R)-[3-(3-metoxi-fenil)-2-metil-pent-3-enil]-dimetilamina,

(Z,E)-(2R)-[3-(3-metoxi-fenil)-2-metil-pent-3-enil]-dimetilamina,

(Z)-(2S)-[3-(3-metoxi-fenil)-2-metil-pent-3-enil]-dimetilamina,

(E)-(2S)-[3-(3-metoxi-fenil)-2-metil-pent-3-enil]-dimetilamina,

25 (Z,E)-[3-(3-metoxi-fenil)-2-metil-pent-3-enil]-dimetilamina,

preferentemente

(Z)-(2R)-[3-(3-metoxi-fenil)-2-metil-pent-3-enil]-dimetilamina,

(E)-(2R)-[3-(3-metoxi-fenil)-2-metil-pent-3-enil]-dimetilamina, ó

5 (Z,E)-(2R)-[3-(3-metoxi-fenil)-2-metil-pent-3-enil]-dimetilamina,

ó

(Z)-(2S)-[3-(3-metoxi-fenil)-2-metil-pent-3-enil]-dimetilamina,

(E)-(2S)-[3-(3-metoxi-fenil)-2-metil-pent-3-enil]-dimetilamina,

(Z,E)-(2S)-[3-(3-metoxi-fenil)-2-metil-pent-3-enil]-dimetilamina.

10

En el procedimiento parcial de acuerdo a la invención es particularmente preferible si en el compuesto de la fórmula iii empleado está presente un centro quiral, en la posición 2, de acuerdo a la fórmula III.

En el procedimiento parcial de acuerdo a la invención es
15 particularmente preferible si en el compuesto de acuerdo a la fórmula I está presente un centro quiral, en la posición 2.

En el procedimiento parcial de acuerdo a la invención es particularmente preferible si el compuesto de acuerdo a la fórmula III empleado, es enantioméricamente puro.

20 En el procedimiento parcial de acuerdo a la invención es particularmente preferible si el compuesto de acuerdo a la fórmula III empleado, es diaestereoméricamente puro.

En el procedimiento parcial de acuerdo a la invención es particularmente preferible si el compuesto de acuerdo a la fórmula III empleado, es
25 enantioméricamente y diaestereoméricamente puro.

En el procedimiento parcial de acuerdo a la invención es particularmente preferible si el compuesto de acuerdo a la fórmula III empleado, se elige de las siguientes:

(Z)-(2R)-[3-(3-metoxi-fenil)-2-metil-pent-3-enil]-dimetilamina,

5 (E)-(2R)-[3-(3-metoxi-fenil)-2-metil-pent-3-enil]-dimetilamina, ó

es una mezcla de la (Z)-(2R)-[3-(3-metoxi-fenil)—2-metil-pent-3-enil]-dimetilamina y (E)-(2R)-[3-(3-metoxi-fenil)—2-metil-pent-3-enil]-dimetilamina, ó (Z,E)-(2R)-[3-(3-metoxi-fenil)—2-metil-pent-3-enil]-dimetilamina.

En el procedimiento parcial de acuerdo a la invención es particularmente preferible si el compuesto de acuerdo a la fórmula III empleado, se selecciona entre:

(Z)-(2S)-[3-(3-metoxi-fenil)—2-metil-pent-3-enil]-dimetilamina,

(E)-(2S)-[3-(3-metoxi-fenil)—2-metil-pent-3-enil]-dimetilamina

ó

15 es una mezcla de la (Z)-(2S)-[3-(3-metoxi-fenil)—2-metil-pent-3-enil]-dimetilamina y de la (E)-(2S)- [3-(3-metoxi-fenil)—2-metil-pent-3-enil]-dimetilamina, ó (Z,E)-(2S)-[3-(3-metoxi-fenil)—2-metil-pent-3-enil]-dimetilamina.

En el procedimiento parcial de acuerdo a la invención es particularmente preferible si el solvente se selecciona entre:

20 agua o alcohol o soluciones acuosas alcohólicas o acuosos ácidas, preferentemente entre soluciones acuosas ácidas.

En el procedimiento parcial de acuerdo a la invención es particularmente preferible si el catalizador usado es paladio-sobre-carbón-vegetal activo o cloruro de paladio (II).

En el procedimiento de acuerdo a la invención es particularmente preferible si el solvente se selecciona entre: agua o etanol o una solución etanólica acuosa o ácido clorhídrico acuoso, preferentemente del ácido clorhídrico acuoso.

En el procedimiento parcial de acuerdo a la invención es particularmente preferible si el catalizador utilizado comprende un metal noble, preferentemente platino, oro o paladio, en particular paladio.

En el procedimiento de acuerdo a la invención es particularmente preferible si el catalizador utilizado es paladio-sobre-carbón vegetal activo (1-10%, en peso, preferiblemente 5% en peso).

En el procedimiento parcial de acuerdo a la invención es particularmente preferible que la temperatura se mantenga entre 20 y 40°C, preferiblemente entre 20 y 35°C, en particular, 25°C.

En el procedimiento de acuerdo a la invención se prefiere si, en la etapa (b) se aplica una atmósfera de gas inerte, en particular un gas inerte nitrógeno, previa a la hidrogenación.

En el procedimiento de acuerdo a la invención es particularmente preferible que la hidrogenación se realice bajo una presión previa de hidrógeno de 3-10 bar (0,3-1,0 MPa), preferentemente 4-7 bar (0,4-0,7 MPa), en particular 5 bar (0,5 MPa),

y/o

la etapa de hidrogenación se realiza bajo la presión interior de hidrógeno de 0,5-3 bar (0,05-0,3 MPa), preferentemente 0,75-2, bar (0,075-0,2 MPa), en particular 1 bar (0,1 MPa).

En el procedimiento parcial de acuerdo a la invención es particularmente preferible si las sustancias de partida está(n) altamente diluida(s) en el solvente al inicio del procedimiento.

En el procedimiento parcial de acuerdo a la invenciones
5 particularmente preferible si el compuesto empleado de acuerdo a la fórmula III se disuelve en un ácido acuoso.

En el procedimiento parcial de acuerdo a la invención es particularmente preferible si el compuesto empleado de acuerdo a la fórmula III se disuelve en ácido clorhídrico acuoso.

10 En el procedimiento de acuerdo a la invención y en el procedimiento parcial de acuerdo a la invención es particularmente preferible si los productos se precipitan en un solvente orgánico al término del procedimiento.

Tanto en el procedimiento de acuerdo a la invención como para el procedimiento parcial de la invención es particularmente preferible que los
15 productos sean precipitados con un ácido o un gas ácido, preferentemente ácido clorhídrico o gas clorhídrico, en particular ácido clorhídrico gaseoso, al final del procedimiento.

Tanto en el procedimiento de acuerdo a la invención, como en el procedimiento parcial de acuerdo a la invención, es particularmente preferible que
20 los productos sean precipitados en el solvente orgánico con ayuda de un ácido o un gas ácido, preferentemente con ácido clorhídrico o gaseoso, en particular un ácido clorhídrico gaseoso, al término del procedimiento.

Generalidades:

La etapa de eliminación (etapa a) del procedimiento de acuerdo a la invención.

Se ha encontrado que en la etapa (a) del procedimiento de acuerdo a la invención el ácido fórmico, el ácido clorhídrico y el ácido bromhídrico son particularmente adecuados para eliminar el grupo OH terciario y obtener altos rendimientos.

Si se tiene un centro quirálco adyacente al grupo OH, entonces es necesario efectuar rigurosamente la eliminación con el objeto de prevenir la información de una pérdida del centro quirálco. Sorprendentemente, esto se ha logrado muy bien mediante el uso de ácido fórmico, ácido clorhídrico y ácido bromhídrico. En particular, en el procedimiento, se prefiere emplear el ácido clorhídrico de bajo costo, el cual se puede convertir en cloruro de sodio mediante una neutralización al término de la reacción. La regioselectividad de la eliminación se puede influenciar en una forma adicional y de manera positiva, a través de una modificación del tiempo de reacción, la temperatura de reacción y la concentración del ácido. Las altas concentraciones del ácido entregan de manera creciente los compuestos requeridos. Aquellas condiciones de reacción particularmente adecuados son un ácido clorhídrico de 36%, a lo largo de un tiempo de reacción de 5 horas y una temperatura de 55°C.

Los isómeros Z se han obtenido con buenos rendimientos a través de la cristalización de los compuestos que han experimentado la eliminación empleando ácido clorhídrico gaseoso en solventes

Cantidades pequeñas de compuestos (Z,E)-dimetil-(3-aril-pent-2-enil)-amina, los cuales no son convenientes para este procedimiento, permanecen en solución o ellos se pueden agotar mediante una cristalización.

La etapa de hidrogenación (etapa b) en el procedimiento de acuerdo a la invención y en el procedimiento parcial de acuerdo a la invención.

Este procedimiento parcial o etapa (b) es de interés para los compuestos provistos de un centro quirálico en la vecindad del grupo OH.

5 Tal como se describió anteriormente en la etapa de la eliminación, es posible controlar la eliminación de tal modo que el centro quirálico solamente esté involucrado en la mencionada eliminación de una pequeña extensión o cantidad. Por medio de la cristalización de los compuestos que se han sometido a la eliminación, se han agotado los compuestos (Z,E)-dimetil-(3-aril-pent-2-enil)-
10 amina, de tal modo que no puede ocurrir un racemizado en el átomo de carbono adyacente al grupo OH después de la hidrogenación.

De manera sorprendente, no es posible hidrogenar los compuestos (Z,E)-dimetil-3(3-aril-pent-2-aryl)-amina sobre el enlace doble bajo las condiciones de hidrogenación descritas en este procedimiento, ocurriendo más bien una
15 pérdida del grupo dimetilamina con hidrogenación secundarios en una primera reacción.

Por este motivo, es posible emplear productos que han experimentado la eliminación en la hidrogenación sin una purificación. Las cantidades residuales de los compuestos (Z,E)-dimetil-(3-aril-pent-2-enil)-amina
20 contenidos en los productos crudos de la eliminación se someten a una separación o desdoblamiento de la dimetilamina durante la eliminación.

Durante la precipitación de los compuestos hidrogenados con ácido clorhídrico gaseoso en solventes orgánicos, los compuestos desaminados no pueden formar sales y por ello permanecen disueltos en el licor orgánico.

Como un resultado de lo anterior, sorprendentemente tampoco puede ocurrir un racemizado, incluso si las sustancias de partida para la etapa de hidrogenación aún contiene residuos de los compuestos (Z,E)-dimetil-(3-aril-pent-2-enil)-amina.

5 La primera hidrogenación se realizó en etanol con incorporación del catalizador paladio/C10% y se obtuvo sorprendentemente una preparación de diastereómeros de 70:30, a favor de la diastereómeros deseados en este procedimiento, las (R,R)-(3-aril-2-metil-pentil)-aminas.

Se encontró que con una alta dilución de las sustancias de partida
10 en el solvente, adicionalmente el contenido del diaestereómero deseado hasta el 90%.

Sorprendentemente, mediante una incorporación lenta del componente con el doble enlace al solvente, introduciendo inicialmente en el recipiente de reacción, con el catalizador e hidrógeno, se puede alcanzar una
15 concentración del diastereómeros del 75%.

Una incorporación de cantidades catalíticas de ácido clorhídrico también produce un aumento del diaestereómero deseado hasta un 85% con una menor dilución.

La combinación de dilución y acidificación con ácido clorhídrico
20 acuoso produce un aumento del diaestereómero deseado hasta el 90%.

Adicionalmente al paladio, también es posible utilizar cloruro de paladio. Aquí, también se obtiene el producto deseado con un buen rendimiento, excediendo un diaestereómero el 70%. Este procedimiento tiene la gran ventaja que el paladio obtenido se puede volver a disolver en ácido nítrico después de la
25 hidrogenación para ser empleado en la hidrogenación siguiente, sin una pérdida.

Combinación de los dos procedimientos (procedimientos de acuerdo a la invención):

Fue algo particularmente sorprendente y satisfactorio comprobar que la eliminación y la hidrogenación se pueden realizar en un procedimiento en un solo recipiente.

Asombrosamente, estudios demostraron que la relación (Z,E) de los compuestos (Z,E)-(2RS)-dimetil-(3-aryl-2-metil-pent-3-enil)-amina no tiene influencia sobre la relación diaestereómero de los productos hidrogenados finales. Por lo tanto, no fue necesario aislar los productos Z puros, los cuales se habían sometido a la eliminación, mediante cristalización.

La eliminación se realizó primero en ácido clorhídrico acuoso, luego se incorporó el catalizador de paladio, efectuando entonces la hidrogenación.

El diaestereómero deseado-(R,R) se obtuvo en una cantidad del 73%.

A continuación se explicará la invención con ayuda de ejemplos. Estas explicaciones se entregan solamente a modo de ejemplo, y no limitan la idea general inventiva.

EJEMPLOS

Ejemplo 1:

Inicialmente se introdujeron 15 Kg (59,7 mol) del compuesto (2S,3S)-1-dimetilamina-3-(3-metoxi-fenil)-2-metil-pentan-3-ol en una unidad de reacción de 100 l provista de doble pared, con un agitador eléctrico tipo ancla, un elemento de medición de la temperatura de Pt100 y un sistema de calentamiento/refrigeración basado en aceite de 20°C y una velocidad de agitación de 100 rpm, y se agregó

26,25 l de ácido clorhídrico acuoso de 36%, en peso, (308 mol) durante 10 minutos. La mezcla de reacción se calentó hasta 50°C durante un período de 20 minutos, siendo agitada a esta temperatura durante 4-6 horas. A continuación se enfrió la mezcla hasta 25°C y se diluyó con 13 l de agua. Se incorporaron
5 aproximadamente 32 l de solución de hidróxido de sodio de 32%, en peso (25% mol) a una temperatura interior de 20°C, mientras se enfriaba con una temperatura de la camisa de reactor de 5°C, hasta alcanzar un pH de 10-12,5. A continuación, se incorporó 22,5 l de acetato de etilo y, después de 10 minutos bajo agitación, se desconectó el agitador para efectuar la separación de fases.

10 La fase acuosa inferior se drenó y la fase orgánica superior se separó mediante destilación a una temperatura máxima interior de 50°C bajo vacío hasta 10 mbar. El residuo oleoso amarillo pálido el cual permaneció es el compuesto (Z,E)-(2R)-[3-(3-metoxi-fenil)-2-metil-pent-3-enil]-dimetil-amina. El
rendimiento es de 13,6 Kg (98% del teórico) con una pureza según HPLC del 90%
15 y una relación Z/E de 70:30.

Ejemplo 2:

Inicialmente se introdujeron 15 kg (52,15 mol) del compuesto (2S,3S)-1-dimetilamina-3-(3-metoxi-fenil)-2-metil-penta-3-ol clorhidrato en una
20 unidad de reacción de doble pared y 100 l de capacidad, provista de un agitador eléctrico tipo ancla y un dispositivo para la medición de la temperatura Pt100 y un sistema de refrigeración/calefacción basado en aceite a 20°C y operando a una velocidad de agitación de 100 rpm, y se agregó -26,25 l de ácido clorhídrico
acuoso de 36%, en peso, (308 mol) durante un período de 10 minutos. La mezcla
25 de reacción se calentó hasta 50°C durante un período de 20 minutos, siendo

agitada a esta temperatura durante 4-6 horas. A continuación, se enfrió la mezcla hasta 25°C y se diluyó con 13 l de agua. Se incorporó aproximadamente 32 l de solución hidróxido de sodio (256 mol) de 32%, en peso, a una temperatura interior de 20°C, mientras se refrigeraba con una temperatura de la camisa del reactor de 5°C, hasta alcanzar un pH de 10-12,5. A continuación se agregó 22,5 l acetato de etilo y, después de 10 minutos bajo agitación, se desconectó el agitador para obtener la separación de fases. La fase inferior acuosa se drenó y la fase superior orgánica se separó mediante destilación a una temperatura máxima interior de 50°C bajo un vacío de 10 mbar.

El residuo oleoso amarillo pálido que permaneció en el reactor es el compuesto deseado (Z,E)-(2R-[3-(3-metoxi-fenil)-2-metil-pent-3-enil]-dimetil-amina. El rendimiento fue de 11,9 Kg (98% del teórico) (54,4 mol) con una pieza cromatográfica HPLC del 90% y una relación Z/E del 70:30.

Ejemplo 3:

Inicialmente se introdujeron 15 Kg (59,68 mol) de una mezcla 70:30 de (2S,3S)-1-dimetilamina-3-(3-metoxi-fenil)-2-metil-pentan-3-ol y (2S,3R)-1-dimetilamina-3-(3-metoxi-fenil)-2-metil-pentan-3-ol, en una unidad de reacción de doble pared y 100 l de capacidad provista de un agitador eléctrico tipo ancla, dispositivo para medir la temperatura Pt100 y un sistema de refrigeración/calefacción basado en aceites a 20°C y una velocidad de agitación de 100 rpm, y se agregó 26,25 l de ácido clorhídrico acuoso de 36%, en peso (307,9 mol) durante un período de 10 minutos. La mezcla de reacción se calentó hasta 50°C en un período de 20 minutos, siendo agitada a esta temperatura durante 4-6 horas.

A continuación, se enfrió la mezcla hasta 25°C y se diluyó con 13 l de agua. Se agregó aproximadamente 32 l de una solución de hidróxido de sodio de 32%, en peso (256 mol) a una temperatura interna de 20°C, mientras se refrigeraba a una temperatura de la camisa del reactor de 5°C, hasta alcanzar un pH de 10-12,5. A continuación se agregó 22,5 l acetato de etilo, y después de 10 minutos bajo agitación, se detuvo el agitador para lograr la separación de fases. La fase inferior se drenó y la fase superior orgánica se separó mediante destilación a una temperatura máxima interior de 50°C, bajo un vacío de 10 mbar. El residuo oleoso amarillo pálido que permaneció en el compuesto deseado (Z,E)-
10 (2R)-[3-(3-metoxi-fenil)-2-metil-pent-3-enil]-dimetil-amina. El rendimiento es de 13,6 Kg (58,3 mol) (98% de teórico) con una pureza cromatográfica HPLC del 90% y una relación Z/E de 70:30.

Ejemplo 4:

15 Se introdujo inicialmente una mezcla de 15 Kg (59,68 mol) de (2S,3S)-1-dimetilamina-3-(3-metoxi-fenil)-2-metil-pentan-3-ol (35%, en peso), (2R,3R)-1-dimetilamina-3-(3-metoxi-fenil)-2-metil-pentan-3-ol (35%, en peso), (2R,3S)-1-dimetilamina-3-(3-metoxi-fenil)-2-metil-pentan-3-ol (15%, en peso) y (2S,3R)-1-dimetilamina-3-(3-metoxi-fenil)-2-metil-pentan-3-ol (15%, en peso), en
20 una camisa de reacción de doble pared y 100 l de capacidad, provista de un agitador eléctrico tipo ancla, dispositivo para la medición de la temperatura Pt100 y un sistema de refrigeración/calefacción basado en aceite a 20°C y operando a un velocidad de agitación de 100 rpm y se agregó 26,25 l ácido clorhídrico acuoso de 36%, en peso, durante un período de 10 minutos. La mezcla de reacción se
25 calentó hasta 50°C durante un período de tiempo de 20 minutos, y se agitó a esta

temperatura durante 4-6 horas. A continuación, se enfrió la mezcla hasta 25°C y se diluyó con 13 l de agua. Se agregó aproximadamente 32 l de solución de hidróxido de sodio al 32 %, en peso, en un intervalo de temperatura de 20°C, mientras se refrigeraba con una temperatura de la camisa del reactor de 5°C, hasta alcanzar un pH de 10-12,5.

A continuación se agregó 22,5 l de acetato de etilo y, después de 10 minutos bajo agitación se desconectó el agitador para permitir la separación de fase. La fase inferior acuosa se drenó y la fase superior orgánica se separó mediante destilación a una temperatura máxima interior de 50°C bajo un vacío de 10 mbar.

El residuo oleoso amarillo pálido, el cual se obtuvo, corresponde a la mezcla deseada de (Z,E)-(2R)-[3-(3-metoxi-fenil)-2-metil-pent-3-enil]-dimetil-amina y (Z,E)-(2S)-[3-(3-metoxi-fenil)-2-metil-pent-3-enil]-dimetil-amina. El rendimiento es de 13,6 Kg (98% del teórico) con una pureza cromatográfica HPLC del 90% y un relación Z/E de 70:30.

Ejemplo 5:

Se introdujeron inicialmente 28,7 g (0,1 mol) del compuesto (2S, 3S)-1-dimetilamina-3-[3-metoxi-fenil)-2-metil-pentan-3-ol-clorhidrato en un frasco de tres cuellos de 250 ml de capacidad provisto de un termómetro, agitador de aire comprimido mecánicamente, condensador de reflujo y calentamiento mediante un baño de aceite, agregado 150 ml de ácido fórmico. La mezcla se hizo hervir bajo reflujo durante 4 horas. Luego se enfrió y se vertió en un frasco o matraz de fondo redondo de 500 ml, eliminando el ácido fórmico mediante destilación en un evaporador rotatorio Büchi de 5 l, a 60°C hasta una presión de 10 mbar. La

incorporaron 150 ml de acetato de etilo y 100 ml de agua al residuo oleoso. Se estableció un pH 11 con ayuda de una solución de hidróxido de sodio con una concentración de 33%, en peso, se separaron las fases y se eliminó el acetato de etilo mediante evaporación en un evaporador rotatorio a 60°C hasta una presión
5 de 10 mbar.

El residuo oleoso consiste en (Z,E)-(2R)-[3-(3-metoxi-fenil)-2-metil-pent-3-enil]-dimetilamina con una pureza de cromatográfica (GC) del 92%, en relación Z/E de 2,2:1 l, con un rendimiento de 21,0 y (90% del teórico). En el análisis de pureza, también se encontró 0,37% de sustancia de partida no
10 reaccionada y 2,01% del compuesto (Z,E)-[3-(3-metoxi-fenil)-2-metil-pent-2-enil]-dimetilamina, clorhidrato.

Ejemplo 5:

Se introdujeron inicialmente 28,7 (0,1 mol) del compuesto (2S,3S)-1-dimetilamina-3-(3-metoxi-fenil)-2-metil-pentan-3-ol, clorhidrato en un frasco de tres
15 cuellos, 250 ml de capacidad, provisto de un termómetro, agitador de aire comprimido mecánicamente, condensador de reflujo y calefacción mediante un baño de aceite, incorporado 75 ml de ácido bromhídrico con una concentración de 47%, en peso. La mezcla se calentó a 50°C durante 1 hora. Se enfrió hasta 20°C
20 y se estableció un pH de 11 mediante una solución de hidróxido de sodio de 33%, en peso, a 20°C, mientras se enfriaba.

Se agregaron 150 ml acetato de etilo, agitando la mezcla durante 10 minutos, se detuvo el agitador, se separaron las fases y se eliminó el acetato de etilo mediante destilación en un evaporador rotatorio a 60°C, operando hasta una
25 presión de 10 mbar.

20
68

El residuo oleoso consiste en la (Z,E)-(2R)-[3-(3-metoxi-fenil)-2-metil-pent-3-enil]-dimetilamina con una pureza cromatográfica (GC) del 93%, una relación Z/E de 4:1 y un rendimiento de 21 g (90% del teórico). En el análisis de la pureza también se encontró 1,52% de sustancia de partida sin reaccionar y 2,1% del compuesto (Z,E)-(2R)-[3-(3-metoxi-fenil)-2-metil-pent-3-enil]-dimetilamina, clorhidrato.

Ejemplo 7:

Se introdujeron inicialmente 28,7 g (0,1 mol) del compuesto (2R, 3R)-1-dimetilamina-3-(3-metoxi-fenil)-2-metil-pentan-3-ol, clorhidrato, en un frasco de tres anillos de 250 ml de capacidad, provisto de un termómetro, agitador de aire comprimido mecánicamente, condensador de reflujo y calentamiento mediante un baño de aceite agregando 75 ml de ácido bromhídrico con una concentración de 47%, en peso. La mezcla se calentó a 35°C durante 4 horas. Se enfrió hasta 20°C y se estableció un pH 11 con ayuda de una solución de hidróxido de sodio de 33%, en peso, a 20°C, mientras se enfriaba o refrigeraba. Se incorporó 150 ml acetato de etilo, se agitó la mezcla durante 10 minutos, se detuvo el agitador, se separan las fases y se eliminó el acetato de etilo mediante destilación en un evaporador rotatorio a 60°C hasta una presión de 10 mbar. El residuo oleoso consiste en la (Z,E)-(2S)-[3-(3-metoxi-fenil)-2-metil-pent-3-enil]-dimetilamina con una pureza cromatográfica del 90%, una relación Z/E de 2.9:1 y un rendimiento de 21 g (90% del teórico).

En el análisis de pureza también se encontró en 4,92% de sustancia de partida sin reaccionar y un 1,5% de (Z,E)-[3-(3-metoxi-fenil)-2-metil-pent-3-enil]-dimetilamina, clorhidrato.

21
68**Ejemplo 8:**

Se introdujeron inicialmente 28,7 (0,1 mol) del compuesto (2R, 3R)-1-dimetilamina-3-(3-metoxi-fenol)-2-metil-pentan-3-ol, clorhidrato en un frasco de tres cuellos y 250 ml de capacidad, provisto de termómetro, agitador de aire comprimido mecánicamente, condensador de reflujo y calefacción mediante un baño de aceite, incorporando 75 ml de ácido bromhídrico de 47%, en peso, de concentración. Se calentó la mezcla a 35°C durante 4 horas. Se enfrió hasta 20°C y se estableció un pH de 11 con ayuda de una solución de hidróxido de sodio de 33%, en peso, a 20°C, mientras se refrigeraba.

Se agregó 150 ml acetato de etilo, agitando la mezcla durante 10 minutos, se desconectó el agitador, se separan las fases y se eliminó el acetato de etilo mediante destilación en un evaporador rotatorio a 60°C, hasta una presión de 10 mbar.

El residuo oleoso consiste en (Z,E)-(2S)-[3-(3-metoxi-fenil)-2-metil-pent-3-enil]-dimetil-amina con una pureza cromatográfica (GC) del 90,5%, en relación Z/E de 2,9:1 y un rendimiento de 21 g (90% del teórico). En el análisis de pureza también se encontró 4,92% de sustancia de partida sin reaccionar y 1,5% de (Z,E)-[3-(3-metoxi-fenil)-2-metil-pent-2-enil]-dimetil-amina, clorhidrato.

Ejemplo 9:

Se introdujeron inicialmente 28,7 g (0,1 mol) del compuesto (2s, 3r)-1-dimetilamina-3-(3-metoxifenil)-2-metil-pentan-3-ol, clorhidrato, en un frasco de tres cuellos, 250 ml de capacidad, provisto de un termómetro, agitador de aire comprimido mecánico, condensador de reflujo y calefacción mediante un baño de

aceite, agregando 150 ml de ácido clorhídrico acuoso con una concentración de 36%, en peso. La mezcla se calentó a 55°C durante 19 horas. Se enfrió hasta 20°C y se estableció un pH 11 con ayuda de una solución de hidróxido de sodio con una concentración de 33%, en peso, a 20°C, mientras se refrigeraba. Se
5 agregó 150 ml de acetato de etilo, agitando la mezcla durante 10 minutos, luego se desconectó el agitador, se separaron las fases y se eliminó el acetato de etilo mediante destilación en un evaporador rotatorio operado a 60°C y una presión de hasta 10 mbar. El residuo oleoso consiste en la (Z,E)-(2S)-[3-(3-metoxi-fenil)-2-metil-pen-3-enil]- dimetil-amina con una pureza cromatográfica (GC) del 40%, una
10 relación Z/E de 3.5:1 y con un rendimiento de 21g (90% del teórico). En el análisis de pureza no se encontró sustancia de partida y un 40% del compuesto (Z,E)-[3-(3-metoxi-fenil)-2-metil-pen-3-enil]- dimetil-amina.

Ejemplo 10

15 Se introdujeron inicialmente 28.7 g (0.1 mol) del compuesto (2S, 3R)-1-dimetilamino-3-(3-metoxi-fenil)-2-metil-pentan-3-ol, clorhidrato en un frasco de tres cuellos; 250 ml de capacidad, provisto de termómetro, agitador de aire comprimido mecánico, condensador de reflujo y calefacción mediante baño de aceite, agregando 150 ml de ácido clorhídrico acuoso de 36%, en peso. La mezcla se
20 calentó a 100° C durante 1 hora. Luego se enfrió hasta 20°C y se estableció un pH de 11 con ayuda de una solución de hidróxido de sodio con una concentración de 33%, en peso, a 20°C, mientras se enfriaba. Se agregó 150 ml de acetato de etilo, la mezcla se agitó durante 10 minutos, se detuvo luego el agitador, se separaron las fases y se eliminó el acetato de etilo mediante destilación en un evaporador
25 rotatorio a 60°C hasta una presión de 10 mbar. El residuo oleoso consiste en el

compuesto (Z,E)-(2R)-[3-(3-metoxi-fenil)-2-metil-pent-3-enil]-dimetil-amina, con una pureza cromatográfica (GC) del 86%, una relación Z/E de 6,5:1 y un rendimiento de 21g (90% del teórico). En el análisis de fuerza, no se encontró una sustancia de partida y un 8,5% del compuesto (Z,E)-[3-(3-metoxi-fenil)-2-metil-pen-3-enil]- dimetil-amina.

Ejemplo 11

Se disolvió 10 kg (42,85 mol) de la (Z,E)-(2R)-[3-(3-metoxi-fenil)-2-metil-pen-3-enil]- dimetil-amina en 25 l de etanol absoluto desnaturalizado, en un aparato de hidrogenación de doble pared y 50 l de capacidad, con una placa de cubierta fijada permanentemente, con una alimentación de hidrógeno y de nitrógeno, agitador gasificador eléctrico, cortacorriente, dispositivo para la medición de la temperatura PT100, vidrio o ventanilla de observación, agujero para introducir la mano y controlador de gas tipo "Büchi bpc", a una temperatura de 25°C y operado a una velocidad del agitador de 850 +/- 150rpm. La unidad de reacción se inertizó con nitrógeno. Se agregó una suspensión de 750g de paladio-sobre-carbón vegetal activado (5%, en peso) en 5 l de etanol a la solución bajo nitrógeno como gas inerte. Después de haber inertizado nuevamente la unidad de reacción, se realizó la hidrogenación con una presión previa de hidrógeno de 5 bar (0,5 Mpa) y una presión interior de 1 bar (0,1 Mpa) hasta que cesó la absorción de hidrógeno. Cuando había terminado la reacción se volvió a inertizar la unidad con nitrógeno y se filtró la mezcla de reacción a través de una capa filtrante recubierta con tierra filtro con el objeto de separar el catalizador. El filtrado claro se concentró hasta obtener un peso constante en un evaporador rotatorio bajo una presión reducida constante. El aceite clarificado que permanece es una mezcla de la (2R,3R)-[3-(3-

metoxi-fenil)-2-metil-pentil] dimetilamina y (2R,3S)-[3-(3-metoxi-fenil)-2-metil-pentil] dimetilamina. El rendimiento es de 9,96 kg (42,3 mol) (99% del teórico) con una pureza cromatográfica (GC) del 90%. La relación de las diastereómeros (enantiómero R,R; con respecto del enantiómero R,S) es de 2,8:1.

5

Ejemplo 12

Se disolvió 0,8 kg (3,43 mol) del compuesto (Z,E)- (2R)- [3-(3-metoxi-fenil)-2-metil-pent-3-enil] dimetilamina en 25 l etanol absoluto, desnaturalizado, en un aparato de hidrogenación de doble pared refrigerable y 50 l de capacidad, con una placa de cubierta fijada en forma permanente con alimentaciones para el hidrógeno y

10 de cubierta fijada en forma permanente con alimentaciones para el hidrógeno y nitrógeno, agitador gasificador eléctrico, placa cortacorriente, dispositivo para la medición de la temperatura PT 100, ventanilla de observación, agujero de mano y controlador de gas tipo "Büchi bpc", operado a 25°C y una velocidad del agitador de 850 +/- 150 rpm. La unidad de reacción se inertizó con nitrógeno. A la solución

15 se le incorporó una suspensión de 60 g de paladio-sobre-carbón vegetal activado(5% en peso) en 5 l etanol, bajo nitrógeno a modo de gas inerte. Después de haber inertizado nuevamente la unidad de reacción, se realizó la hidrogenación con una presión previa de alimentación de hidrógeno de 5 bar (0,5 Mpa) y una presión interna de 1 bar (0,10 Mpa) hasta que había terminado la absorción de

20 hidrógeno. Cuando había terminado la reacción, se volvió a inertizar la unidad con nitrógeno y se filtró la mezcla de reacción a través de una sola capa filtrante recubierta con tierra filtro con el objeto de separar el catalizador. El filtrado clarificado se concentró hasta obtener un peso constante en un evaporador rotatorio a una presión reducida constantemente. El aceite claro residual fue una

25 mezcla de la (2R, 3R)-[3-(3-metoxi-fenil)-2-metil-pentil] dimetilamina y (2R, 3S)-

25
73

[3-(3-metoxi-fenil)-2-metil-pentil] dimentilamina. El rendimiento es de 0,80 kg (99% del teórico) con una pureza determinada mediante cromatografía de gas (GC) del 94%. La relación de los diastereómeros (enantiómero R,R con respecto del enantiómero R,S) es de 5,9:1.

5

Ejemplo 13

Se disolvió 5 kg (21,43 mol) del compuesto (Z,E)-(2R)- [3-(3-metoxi-fenil)-2-metil-pent-3-enil] dimentil-amina en 13 l de etanol absoluto, desnaturalizado, en un aparato de hidrogenación de doble pared de 50 l, refrigerable y calefaccionable, provisto de una placa de cubierta fijada de manera permanente, con alimentación para el hidrógeno y el nitrógeno, agitador gasificador eléctrico, placa cortacorriente, dispositivo de medición de la temperatura Pt 100, ventanilla de inspección, agujero de mano y controlador de gas ("Büchi bpc"), operado a 25°C y con una velocidad del agitador de 850 +/- 150 rpm. La unidad de reacción se inertizó con nitrógeno inerte.

15

Se suspendieron 375 g de paladio-sobre-carbón vegetal activado (5% en peso) en 0,675 kg de ácido clorhídrico con una concentración de 32%, en peso, bajo nitrógeno, a modo de gas inerte. La suspensión del catalizador se agregó a la solución de reacción, mientras se agitaba. Después de haber inertizado nuevamente la unidad de reacción, se realizó la hidrogenación con una presión previa de hidrógeno de 5 bar (0,5 Mpa) y con una presión interior de 1 bar (0,10 Mpa) hasta haber terminado la absorción de hidrógeno. Cuando había terminado la reacción se inertizó la unidad con nitrógeno y se filtró la mezcla de reacción a través de una sola capa de filtro recubierta con tierra filtro, con el objeto de separar el catalizador. El filtrado levemente turbio se concentró hasta alcanzar un peso

25

constante en un evaporador rotatorio bajo una presión reducida constante. La suspensión sólida de color blanco residual se recibió en 10 l de acetato de etilo, se agregó 3,7 l de solución de hidróxido de sodio de 10%, en peso, a la temperatura de 20°C y se estableció un pH de 10-12. Se separó la fase inferior acuosa y se descartó. La fase superior orgánica se concentró en un evaporador rotatorio a 40-50°C, bajo una presión reducida continuamente. El aceite clarificado residual consiste en una mezcla de la (2R,3R)-[3-(3-metoxi-fenil)-2-metil-pentil] dimentilamina y (2R,3S)-[3-(3-metoxi-fenil)-2-metil-pentil] dimentilamina. El rendimiento es de 4,5 kg (90% del teórico) con una pureza cromatográfica (GC) del 90%. La relación de las diastereómeros (enantiómero R,R con respecto del enantiómero R,S) es de 5,5:1 después de aislar la base.

Ejemplo 14

Se disolvieron 5 kg (21,43 mol) del compuesto (Z,E)-(2R)-[3-(3-metoxi-fenil)-2-metil-pent-3-enil]-dimetil-amina en 12,5 l de etanol absoluto, desnaturalizado, en un aparato de hidrogenación de doble pared, susceptible de ser refrigerado y calefaccionado, de 50 litros de capacidad, provisto de una placa de cubierta fijada permanentemente con alimentación para el hidrógeno y nitrógeno, agitador gasificador eléctrico, placa cortacorriente, dispositivo de medición de la temperatura PT100, ventanilla de inspección, agujero de mano y controlador de gas tipo "Büchi bpc", operado a 25°C y una velocidad de agitación de 850 +/- 150 rpm. La unidad de reacción se inertizó con nitrógeno. Se incorporó una suspensión de 1,87 g de paladio-sobre-carbón vegetal activo (1% en peso) en 2,5 l etanol y 630 g de agua a la solución bajo nitrógeno a modo de gas inerte. Después de haber inertizado nuevamente la unidad de reacción, se realizó la hidrogenación

22
75

con una presión previa de hidrógeno de 5 bar (0,5 Mpa) y una presión interior de 1 bar (0,10 Mpa) hasta haber terminado la absorción de hidrógeno. Cuando había finalizado la reacción se procedió a inertizar la unidad con nitrógeno y se filtró la mezcla de reacción sobre una sola capa de filtro cubierta con tierra filtro con el objeto de separar el catalizador. El filtrado clarificado se concentró hasta obtener un peso constante en un evaporador rotatorio bajo una presión reducida continuamente. El aceite claro residual es una mezcla de la amina requerida (-) (2R,3R)- [3-(3-metoxi-fenil)-2-metil-pentil] dimetilamina y (2R,3S)- [3-(3-metoxi-fenil)-2-metil-pentil] dimetilamina. El rendimiento es de 4,90 kg (98% del teórico) con una pureza cromatográfica (GC) del 89%. La relación de diastereómeros (enantiómero R,R con respecto del enantiómero R,S) es de 2,7:1, después de aislar la base.

Ejemplo 15

Se disolvieron 5 kg (21,43 mol) (Z,E)-(2R)-[3-(3-metoxi-fenil)-2-metil-pent-3-enil]-dimetil-amino, en 12,5 l de etanol absoluto, desnaturalizado, en un aparato de hidrogenación provisto de doble pared refrigerable y calefaccionable, 50 l de capacidad, con una placa de cubierta fijada en forma permanente, con alimentaciones para el hidrógeno y el nitrógeno, agitador gasificador eléctrico, placa cortacorriente, dispositivo para la medición de la temperatura PT 100, ventanilla de inspección, agujero de mano y controlador de gas tipo "Büchi bpc", operado a 25°C y una velocidad del agitador de 850 +/- 150 rpm. La unidad de reacción se inertizó con nitrógeno. Se incorporó una suspensión de 0,19 kg de paladio-sobre-carbón vegetal activo (10%, en peso) en 2,5 l etanol y 630 g de agua a la solución bajo nitrógeno a modo de un gas inerte. Después de haber

inertizado nuevamente la unidad de reacción, se realizó la hidrogenación con una presión previa de hidrógeno de 5 bar (0,5 Mpa) y una presión interior de 1 bar (0,10 Mpa) después de haber cesado la absorción de hidrógeno.

Cuando había terminado la reacción se volvió a inertizar la unidad con nitrógeno y se filtró la mezcla de reacción a través de un filtro de una sola capa cubierto con tierra de filtro con el objeto de separar el catalizador. El filtrado clarificado se concentró hasta obtener un peso constante en un evaporador rotatorio bajo una presión reducida constante. El aceite claro que permaneció en el evaporador consiste en una mezcla de la amina requerida (2R,3R)-[3-(3-metoxi-fenil)-2-metil-pentil] dimetilamina y (2R,3S)-[3-(3-metoxi-fenil)-2-metil-pentil] dimetilamina. El rendimiento es de 4,50 kg (98% del teórico) con una pureza determinada mediante cromatografía (GC) del 87%. La relación de las diastereómeros (enantiómero R,R; con respecto del enantiómero R,S) es de 3,0:1 después de aislar la base.

15 Ejemplo 16

Se introdujeron inicialmente 5,76 kg (22,9 mol) (2S, 3R)-1-dimetilamino-3-(3-metoxi-fenil)-2-metil-pentan-3-ol, en una unidad de reacción de doble pared y 100 l de capacidad, provisto de un agitador eléctrico tipo ancla, un dispositivo para la medición de la temperatura PT100, un sistema de calefacción/refrigeración basado en aceite a 20°C y una velocidad de agitación de 100 rpm, y se agregaron 12,22 l de ácido clorhídrico acuoso de 36% en peso, durante un periodo de 10 minutos. Se calentó la mezcla de reacción hasta 70°C durante un período de 30 minutos, agitando a esta temperatura durante 1 hora.

A continuación se enfrió la solución hasta 20°C y se agregaron 10 l de solución de hidróxido de sodio de 25%, en peso, y 5kg NaCl. Se formó una suspensión de color blanco. La suspensión se transfirió al aparato de hidrogenación.

En un aparato de hidrogenación provisto de doble pared, adecuado para ser

5 refrigerado y calefaccionado, de 50 l de capacidad, con una placa de cubierta fija de permanente con una alimentación de nitrógeno e hidrógeno, agitador gasificador eléctrico, placa cortacorriente, dispositivo de medición de la temperatura PT 100, ventanilla de observación, agujero para introducir la mano y controlador de gas tipo "Büchi bpc", se agregó una suspensión de 0,230 kg de
10 paladio-sobre-carbón vegetal activado (1%, en peso) en 2,5 l de agua a la suspensión bajo nitrógeno como gas inerte, siendo mezclados los compuestos a 25°C y una velocidad de agitación de 850+/-150 rpm. La unidad de reacción o reactor se inertizó con nitrógeno. Luego se efectuó la hidrogenación con una presión previa de hidrógeno de 5 bar (0,5 Mpa) y una presión interior de 1 bar (0,1
15 Mpa) hasta que cesó la absorción de hidrógeno.

Cuando había terminado la reacción se volvió a inertizar la unidad con nitrógeno y se filtró la mezcla de reacción a través de una sola capa recubierta con tierra de filtración con el objeto de separar el catalizador. Se agregaron 18 l de solución de hidróxido de sodio de 32% en peso al filtrado clarificado y se estableció un pH de

20 11, produciéndose un precipitado. Se agregó éter, terc butilmetílico y se efectuó una separación de fases. Se concentró la fase orgánica hasta obtener un peso constante en un evaporador rotatorio, bajo una presión reducida constante. El aceite claro que permaneció en el evaporador, consiste en una mezcla de la amina requerida (2R,3R)-[3-(3-metoxi-fenil)-2-metil-pentil] dimetilamina y (2R,3S)-[3-(3-
25 metoxi-fenil)-2-metil-pentil] dimetilamina. El rendimiento es de 4,10 kg (76% del

46

78

teórico) con una pureza determinada mediante cromatografía (GC) del 90%. La relación de los diastereómeros (enantiómero R,R; con respecto del enantiómero R,S) es de 2,7:1 después de aislar la base.

5 Ejemplo 17

Se disolvieron 5,42 kg (20 mol) del compuesto (Z,E)-(2R)-[3-(3-metoxi-fenil)-2-metil-pent-3-enil]-dimetil-amina, clorhidrato en 25 l de agua en un aparato de hidrogenación de doble pared y 50 l de capacidad, adecuado para refrigeración y calefacción, provisto de una tapa cubierta fijada permanentemente con una alimentación para hidrógeno y nitrógeno, agitador gasificador eléctrico, cortacorriente, dispositivo para la medición de la temperatura PT100, ventanilla de observación, agujero de mano y controlador de gas tipo "Büchi bpc", operando a 45°C y con una velocidad del agitador de 850 +/- 150 rpm. La unidad de reacción se inertizó con nitrógeno. Se agregó una suspensión de 0,086 kg de paladio-sobre-carbón vegetal activado (5%, en peso) en 2,5 l de agua a la solución mantenida bajo nitrógeno como un gas inerte. Después de haber inertizado la unidad de reacción, se realizó la hidrogenación con una presión previa de hidrógeno de 5 bar (0,50 Mpa) y una presión interior de 1 bar (0,10 Mpa) hasta haber finalizado la recuperación de hidrógeno. Cuando había terminado la reacción se procedió a inertizar la unidad con nitrógeno y se filtró la mezcla de reacción a través de una capa filtrante recubierta con tierra filtrante con el objeto de remover el catalizador. Se incorporó una solución de 1,5 l de hidróxido de sodio con una concentración de 10%, en peso, al filtrado, clarificado, produciéndose un precipitado. Se agregó éter, terc butilmetílico y se efectuó una separación de fases. Se concentró la fase orgánica hasta obtener un peso constante en un

evaporador rotatorio bajo una presión reducida constante. El aceite clarificado que permanece en el evaporador consiste en una mezcla de la amina requerida (2R,3R)-[3-(3-metoxi-fenil)-2-metil-pentil] dimetilamina y (2R,3S)-[3-(3-metoxi-fenil)-2-metil-pentil] dimetilamina. El rendimiento es de 4,10 kg (87% del teórico) con una pureza determinada mediante cromatografía de gas del 85% (GC). La relación de los diasterómeros (enantiómero R,R; con respecto del enantiómero R,S) es de 2,6:1 después de aislar la base.

Ejemplo 18

Se disolvieron 8,8 kg (3,44 mol) del compuesto (Z,E)-(2R)-[3-(3-metoxi-fenil)-2-metil-pent-3-enil]-dimetil-amina en 25 l de etanol absoluto, desnaturalizado, en un aparato de hidrogenación de doble pared, susceptible de ser refrigerado y calefaccionado, de 50 litros de capacidad, provisto de una placa de cubierta fijada permanentemente con una alimentación de hidrógeno y de nitrógeno, agitador gasificador eléctrico, placa cortacorriente, dispositivo de medición de la temperatura PT100, ventanilla de inspección, agujero de mano y controlador de gas tipo "Büchi bpc", operado a 25°C y una velocidad de agitación de 850 +/- 150 rpm. La unidad de reacción se inertizó con ayuda de nitrógeno.

Se suspendieron 60 g de paladio-sobre-carbón vegetal activo (5% en peso) en 0,675 kg de ácido clorhídrico con una concentración de 32%, en peso, bajo nitrógeno a modo de gas inerte. La suspensión del catalizador se incorporó a la solución de reacción, mientras se agitaba. Después de haber inertizado nuevamente la unidad de reacción o reactor, se realizó la hidrogenación con una presión previa de hidrógeno de 5 bar (0,50 Mpa) y una presión interior de 1 bar (0,10 Mpa) hasta haber terminado la absorción de hidrógeno. Cuando había

finalizado la reacción se procedió a inertizar la unidad con nitrógeno y se filtró la mezcla de reacción sobre una sola capa de filtro recubierta con tierra filtro con el objeto de separar el catalizador. El filtrado clarificado se concentró hasta obtener un peso constante en un evaporador rotatorio bajo una presión reducida
5 continuamente. El aceite clarificado que permaneció en el evaporador consistió en una mezcla del compuesto deseado (2R,3R)- [3-(3-metoxi-fenil)-2-metil-pentil] dimetilamina y (2R,3S)- [3-(3-metoxi-fenil)-2-metil-pentil] dimetilamina. El rendimiento es de 0,80 kg (99% del teórico) con una pureza cromatográfica (GC) del 94%. La relación de diastereómeros (enantiómero R,R con respecto del
10 enantiómero R,S) es de 8,5:1.

Ejemplo 19

Se introdujeron inicialmente 5,76 kg (22,9 mol) del compuesto (2S,3R)-1-dimetilamino-3-(3-metoxi-fenil)-2-metil-pentan-3-ol, en una unidad de reacción de
15 doble pared y 100 l de capacidad, provisto de un agitador eléctrico tipo ancla, un dispositivo para la medición de la temperatura PT100, un sistema de calefacción/refrigeración basado en aceite a 20°C y operado a la velocidad de agitación de 100 rpm, y se agregaron 12,22 l de ácido clorhídrico acuoso de 36% en peso, durante un periodo de 10 minutos. Se calentó la mezcla de reacción
20 hasta 70°C durante un período de 30 minutos, agitando a esta temperatura durante 1 hora.

A continuación se enfrió la solución hasta 20°C y se agregaron 10 l de solución de hidróxido de sodio de 25%, en peso, y 5 kg NaCl. Se formó una suspensión de color blanco. La suspensión se transfirió al aparato de hidrogenación.

En un aparato o reactor de hidrogenación provisto de doble pared, 50 l de capacidad, adecuado para ser refrigerado y calentado, provisto de una placa de cubierta fijada permanentemente con una alimentación para el hidrógeno y el nitrógeno, agitador gasificador eléctrico, placa cortacorriente, agujero de mano y
5 un controlador de gas tipo "Büchi bpc", se agregó una solución formada por 0,288 kg de cloruro de paladio (II) en 2,5 l de agua a la suspensión bajo una atmósfera de nitrógeno como gas inerte, siendo mezclados los compuestos a 25°C y a una velocidad de agitación de 850+/-150 rpm. La unidad de reacción se volvió inerte con nitrógeno. Luego se efectuó la hidrogenación con una presión previa de
10 hidrógeno de 5 bar (0,5 Mpa) y una presión interior de 1 bar (0,1 Mpa) hasta que cesó la absorción de hidrógeno.

Cuando había terminado la reacción se volvió a inertizar la unidad con nitrógeno y se filtró la mezcla de reacción a través de un filtro de una sola capa recubierta con tierra de filtración con el objeto de separar el catalizador. Se agregan 18 l de una
15 solución de hidróxido de sodio de 32%, en peso, al filtrado clarificado y se estableció un pH de 11-12, ocurriendo una precipitación. Se incorporó éter, terbutilmetílico y se efectuó una separación de fases. La fase orgánica se concentró hasta obtener un peso constante en un evaporador rotatorio bajo una presión reducida constante. El aceite claro que permaneció en el evaporador consiste en
20 una mezcla del compuesto deseado (2R,3R)-[3-(3-metoxi-fenil)-2-metil-pentil] dimetilamina y (2R,3S)-[3-(3-metoxi-fenil)-2-metil-pentil] dimetilamina. El rendimiento es de 4,10 kg (76% del teórico) con una pureza determinada mediante cromatografía (GC) del 90%. La proporción de las diasterómeros (enantiómero R,R; con respecto del enantiómero R,S) es de 10:1 después de aislar la base.

8A
82**Ejemplo 17:****Método de análisis por medio de GC****Preparación de la muestra.**

Al material de muestra se incorporó terc-BME (terc butil metil éter). Se liberan los
5 clorhidratos con Dowex MWA-1 para entregar la base. Se inyectó en el
cromatógrafo la fase orgánica clarificada.

Condiciones de la cromatografía de gas:

Columna capilar : 6% cianopropil-fenil-94% dimetilpolisiloxano, por ejemplo
10 OPTIMA 1301-DF 1,0 µm; 30m x 0,32 mm diámetro interno.

Gas portador : helio**Presión previa : 70 kPa; caudal: 20 ml/min****Programa de temperatura del horno : Inicial 160°C/5 min.****Velocidad : 5°C/min**

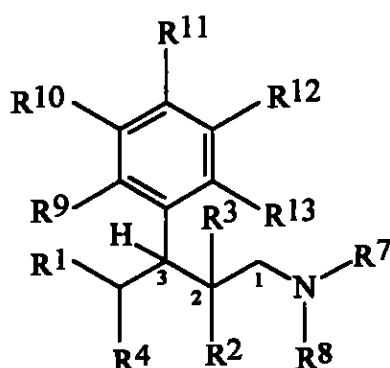
15 190°C/9 min

velocidad : 10°C/min**150°C / 14 min****Detector :FID****Temperatura del detector : 260°C**

20 Temperatura del inyector : 250°C

REIVINDICACIONES

1. Procedimiento para la preparación de un compuesto 3-aryl-butil-amina
 5 substituida de la fórmula general I siguiente



I

en la cual

- R¹ se selecciona entre H, alquilo-C₁₋₃, ramificado o sin ramificar o lineal, saturado o insaturado, sin substituir o mono- o polisubstituido.
- 10 R² y R³, cada uno independientemente uno del otro, se seleccionan entre H o alquilo-C₁₋₄, ramificado o sin ramificar, saturado o insaturado, sin substituir o mono- o polisubstituido.
- ó
- R² y R³ forman, conjuntamente, un radical cicloalquilo C₄₋₇ saturado, sin substituir
- 15 o mono-o polisubstituido,
- R⁴ se selecciona entre H, alquilo-C₁₋₃, ramificado o sin ramificar, saturado o insaturado, sin substituir o mono- o polisubstituido.

80
74

R^7 y R^8 , en cada caso independientemente uno del otro, se seleccionan entre H ó alquilo- C_{1-3} , ramificado o sin ramificar, saturado o insaturado, sin sustitutos o mono-o polisustituido,

R^9 hasta R^{13} , en cada caso independientemente uno del otro se selecciona entre
 5 H, F, Cl, Br, I, CH_2F , CHF_2 , CF_3 , OH, SH, OR^{14} , OCF_3 , SR^{14} , $NR^{17}R^{18}$, $SOCH_3$, $SOCF_3$, SO_2CH_3 , SO_2CF_3 , CN, $COOR^{14}$, NO_2 , $CONR^{17}R^{18}$; alquilo- C_{1-8} , ramificado o sin ramificar o lineal, saturado o insaturado, sin sustitutos o mono- o polisustitutos,

donde R^{14} se selecciona entre alquilo- C_{1-8} , piridilo, tienilo, tiazolilo, fenilo, bencilo o
 10 fenetilo, en cada caso sin substituir o mono-o polisustituible, $PO(O\text{-alquilo-}C_{1-4})_2$, $CO(O\text{-alquilo-}C_{1-5})$, $CONH-C_6H_4\text{-}(alquilo-C_{1-3})$, $CO(alquilo-C_{1-5})$, $CO-CHR^{17}-NHR^{18}$, $CO-C_6H_4-R^{15}$, donde R^{15} es orti- $OCOalquiloC_{1-3}$ ó meta-o-para- $CH_2N(R^{16})$, donde R^{16} es alquilo- C_{1-4} ó 4-morfolino, donde en los radicales R^{14} , R^{15} y R^{16} los grupos alquilo pueden ser ramificados o sin ramificar o lineales, saturados o
 15 insaturados, sin substituir o mono-o polisustituidas;

donde R^{17} y R^{18} , en cada caso independientemente uno del otro, se seleccionan entre H, alquilo- C_{1-8} , ramificado o sin ramificar o lineal, saturado o insaturado, sin substituir o mono-o polisustituido, fenilo, bencilo o fenetilo, en cada caso sin substituir o mono-o polisustituido

20 ó

R^9 y R^{10} ó R^{10} y R^{11}

forman conjuntamente un anillo OCH_2O , CH_2CH_2O , $OCH=CH$, $CH=CHO$, $CH=C(CH_3)O$, $OC(CH_3)=CH$, $(CH_2)_4$ ó $OCH=CHO$,

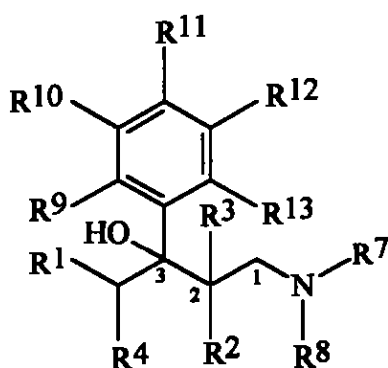
en cada caso en la forma de uno de sus estereoisómeros puros, en particular
 25 enantiómeros o diaestereómero, en cualquier relación de mezcla deseada, o en

~~EA~~
85

cada caso en la forma de una sal fisiológicamente o farmacéuticamente aceptable,
o en cada caso en la forma de un solvente,

CARACTERIZADO porque en una primera etapa (a) se emplea un compuesto 1-amino-3-anil-butan-3-ol de la fórmula general II siguiente

5

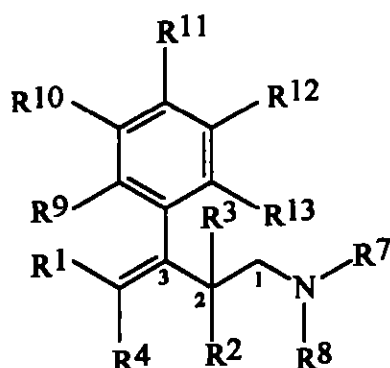


II

en la cual R¹, R², R³, R⁴, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰, R¹¹, R¹² Y R¹³ tienen los significados
indicados anteriormente, en cada caso opcionalmente en la forma de uno de sus
estereoisómeros puros, en particular enantiómeros o diasterómeros, sus racematos
o en la forma de un mezcla de estereoisómeros, en particular los enantiómeros o
diasterómeros, en cualquier proporción o relación de mezcla deseada o en cada
caso en la forma de una sal fisiológicamente o farmacéuticamente aceptable, o en
cada caso en la forma de un solvente, efectuándose la eliminación mediante la
acción de un ácido para entregar un compuesto 3-anil -but-3-enil-amino substituida

de la fórmula general III

36



III

donde R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} , R^{12} Y R^{13} tienen el significado indicado anteriormente, en cada caso opcionalmente en la forma de uno de sus
 5 estereoisómeros puros, en particular enantiómeros o diastereómeros, sus racematos o en la forma de una mezcla de estereoisómeros, en particular los enantiómeros o diastereómeros, en cualquier proporción de la mezcla deseada, o en cada caso en la forma de una sal fisiológicamente aceptable, o en cada caso en la forma de un solvente, y en una segunda etapa (b) se hidrogena luego el
 10 compuesto 3-aryl -but-3-enil-amino substituida de acuerdo a la fórmula general (III) con participación de un catalizador metálico e hidrógeno para entregar un compuesto 3-aryl -butil - amina substituida de la fórmula general I.

15 (2) El procedimiento de acuerdo a la reivindicación 1, CARACTERIZADO porque para los compuestos de acuerdo a la fórmula I, fórmula II y fórmula III,

R^4 se selecciona de H o CH_3 ,

R^4 significa preferentemente H.

20 (3) El procedimiento de acuerdo a la reivindicación 1, CARACTERIZADO porque para los compuestos de acuerdo a la fórmula I, fórmula II y fórmula III,

88A
37

R¹ se selecciona entre alquilo-C₁₋₃, saturado o insaturado, sustituido o sin sustituir, ramificado o sin ramificar.

5 4. El procedimiento de acuerdo a la reivindicación 1, CARACTERIZADO porque para los compuestos de acuerdo a la fórmula I, fórmula II y fórmula III,

R⁴ se selecciona de H ó CH₃,

R⁴ significa preferentemente H,

y/o

10 R¹ se selecciona de alquilo-C₁₋₃, saturado o insaturado, sustituido o sin sustituir, ramificado o sin ramificar.

15 5. El procedimiento de acuerdo a una de las reivindicaciones 1 hasta 4, CARACTERIZADO para los compuestos de acuerdo a la fórmula I, fórmula II y fórmula III,

R⁷ y R⁸, en cada caso uno independientemente del otro, se selecciona de H ó CH₃, preferentemente R⁷ y R⁸ significa H ó R⁷ y R⁸ significa CH₃ ó R⁷ significa H y R⁸ significa CH₃,

20 en particular R⁷ y R⁸ significa CH₃.

6. El procedimiento de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 1 hasta 5, CARACTERIZADO porque para los compuestos de acuerdo a la fórmula I, fórmula
25 II y fórmula III,

R¹ se selecciona entre:

alquilo-C₁₋₃, saturado y sin substituir, ramificado o no ramificado, preferentemente entre CH₃, C₂H₅, i-propilo ó n-propilo, en particular de CH₃ ó C₂H₅.

5

7. El procedimiento de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 1 hasta 6, CARACTERIZADO porque para los compuestos de fórmula I, fórmula II y fórmula III,

R² y R³, independientemente uno del otro, se selecciona entre:

10 H, alquilo-C₁₋₄, saturado y sin substituir, ramificado o no ramificar o lineal, preferentemente de H, CH₃, C₂H₅, i-propilo ó t-butilo, en particular de H ó CH₃ o C₂H₅.

8. El procedimiento de acuerdo a la reivindicación 7, CARACTERIZADO porque el
15 compuesto de acuerdo a la fórmula I, fórmula II y fórmula III,

R³ = H y R² es diferente que H,

preferentemente R³ = H y R² = CH₃ o C₂H₅.

en particular R³ = H y R² = CH₃.

9. El procedimiento de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 1 hasta 6,
20 CARACTERIZADO para los compuestos de acuerdo a la fórmula I, fórmula II y fórmula III,

R² y R³ forman conjuntamente un radical cicloalquilo-C₅₋₆, saturado o insaturado, sin substituir o mono o polisustituido, preferentemente saturado o sin substituto, en particular ciclo hexilo.

25

10. El procedimiento de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 1 hasta 9, CARACTERIZADO para los compuestos de acuerdo a la fórmula I, fórmula II y fórmula III,

R^9 hasta R^{13} donde 3 ó 4 de los radicales R^9 hasta R^{13} deben corresponder a H,

5 independientemente uno del otro se selecciona entre:

H, Cl, F, OH, CF_2H , CF_3 o alquilo- C_{1-4} saturado y sin substituir, ramificado o sin ramificar; OR^{14} ó SR^{14} , donde R^{14} se selecciona de alquilo- C_{1-3} , saturado y sin substituir, ramificado o sin ramificar o lineal;

preferentemente de H, Cl, F, OH, CF_2H , CF_3 , OCH_3 o SCH_3

10 ó

R^{12} Y R^{11} forman un anillo 3,4-OCH=CH

en particular,

si R^9 , R^{11} y R^{13} corresponden a H, entonces uno de R^{10} o R^{12} también corresponde a H, mientras que el otro se selecciona de:

15 Cl, F, OH, CF_2H , CF_3 , OR^{14} ó SR^{14} , preferentemente de OH, CF_2H , OCH_3 o SCH_3

ó

si R^9 y R^{13} corresponden a H y R^{11} corresponde a OH, OCH_3 , Cl ó F preferentemente Cl uno de R^{10} o R^{12} también corresponde a H, mientras que el otro corresponde a OH, OCH_3 , Cl ó F preferentemente Cl,

20 ó

si R^9 , R^{10} , R^{12} y R^{13} corresponden a H, entonces R^{11} si se selecciona entre CF_3 , CF_2H , Cl ó F, preferentemente F,

ó

si R^{10} , R^{11} y R^{12} corresponden a H, entonces uno de R^9 o R^{13} también

25 corresponde a H, mientras que el otro se elige de OH, OC_2H_5 ó OC_3H_7 .

11. El procedimiento de acuerdo a la reivindicación 1, CARACTERIZADO porque para los compuestos de acuerdo a la fórmula I, fórmula II y fórmula III.

5 R^1 se selecciona de:

alquilo- C_{1-3} , saturado o insaturado, substituido o sin substituir, ramificado o sin ramificar, preferentemente CH_3 , C_2H_5 ó C_3H_7 , en particular CH_3 ó C_2H_5 ,

y/o

10 R^2 y R^3 , independientemente uno del otro, se seleccionan entre H, alquilo- C_{1-4} , saturado y sin substituir, ramificado o sin ramificar, preferentemente de H, CH_3 , C_2H_5 , i-propilo ó t-butilo en particular de H ó CH_3 ó C_2H_5 ,
preferentemente

$R^3 = H$ y R^2 es diferente a H,

preferentemente $R^3 = H$ y $R^2 = CH_3$ ó C_2H_5 ,

15 en particular $R^3 = H$ y $R^2 = CH_3$,

ó

R^2 y R^3 forman conjuntamente un radical cicloalquilo- C_{5-6} , saturado o insaturado, sin substituir o mono- o polisubstituido, preferentemente saturado y sin substituir, en particular ciclohexilo,

20 y/o.

R^4 se selecciona de H,

y/o

R^7 y R^8 , en cada caso independientemente uno del otro, se seleccionan de:

H o CH_3 ,

R^7 y R^8 representan preferentemente H o R^7 y R^8 significan CH_3 o R^7 significa H y R^8 significa CH_3 ,

en particular, R^7 y R^8 significan CH_3 ,

y/o

5 R^9 hasta R^{13} , donde 3 ó 4 de los radicales R^9 hasta R^{13} deben corresponder a H, independientemente uno del otro, se seleccionan entre,

H, Cl, F, OH, CF_2H , CF_3 ó alquilo- C_{1-4} , saturado y sin substituir, ramificado o no ramificado, OR^{14} ó SR^{14} , donde R^{14} se selecciona de alquilo- C_{1-3} , saturado y sin substituir, ramificado o sin ramificar;

10 preferentemente de H, Cl, F, OH, CF_2H , CF_3 , OCH_3 ó SCH_3 ,

o R^{12} y R^{11} forman un anillo 3,4- $OCH=CH$,

en particular,

si R^9 , R^{11} y R^{13} corresponden a H, entonces uno de R^{10} ó R^{12} también corresponde a H, mientras que el otro se selecciona de:

15 Cl, F, OH, CF_2H , CF_3 , OR^{14} ó SR^{14} , preferentemente de OH, CF_2H , OCH_3 ó SCH_3 , ó

si R^9 y R^{13} corresponden a H y R^{11} corresponde a OH, OCH_3 , Cl ó F, preferentemente Cl, entonces uno de R^{10} ó R^{12} también corresponde a H, mientras que el otro corresponde a OH, OCH_3 , Cl ó F, preferentemente Cl,

20 ó

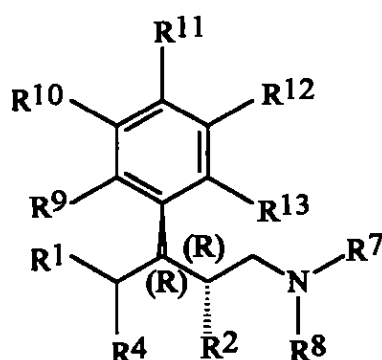
si R^9 , R^{10} , R^{12} y R^{13} corresponden a H, entonces R^{11} se selecciona de CF_3 , CF_2H , Cl ó F, preferentemente F,

ó

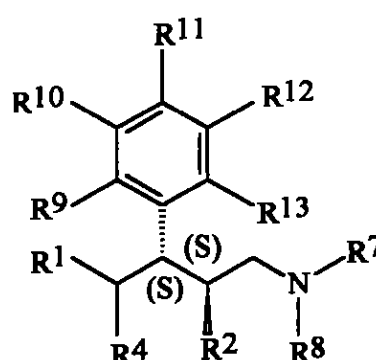
si R^{10} , R^{11} y R^{12} corresponden a H, entonces uno de R^9 o R^{13} también corresponde

25 a H, mientras que el otro se selecciona de OH, OC_2H_5 ó OC_3H_7 .

12. El procedimiento de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 1 hasta 11,
CARACTERIZADO porque para los compuestos de acuerdo a la fórmula I donde
5 $R^3 = H$ y R^2 es diferente a H, estas tienen las configuraciones Ia o Ib siguientes.

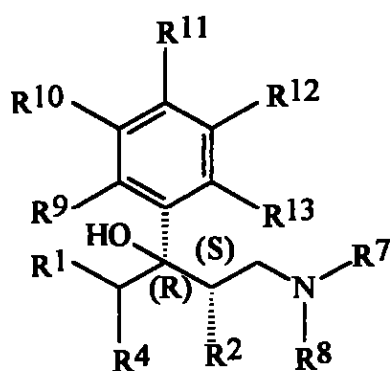


Ia

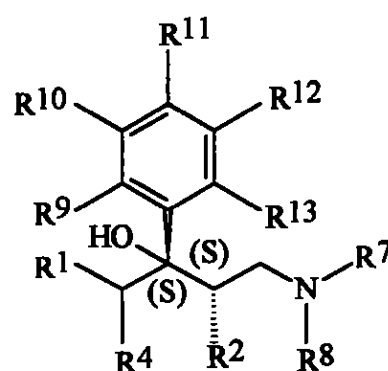


Ib

13. El procedimiento de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 1 hasta 12,
10 CARACTERIZADO porque para los compuestos de acuerdo a la fórmula II, donde
 $R^3 = H$ y R^2 es diferente a H, estas tienen las configuraciones IIa o IIb siguientes.

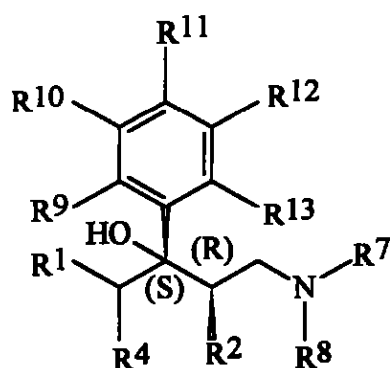


IIa

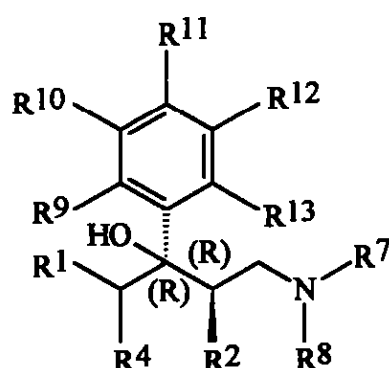


IIb

o tienen las configuraciones IIc y IId siguientes

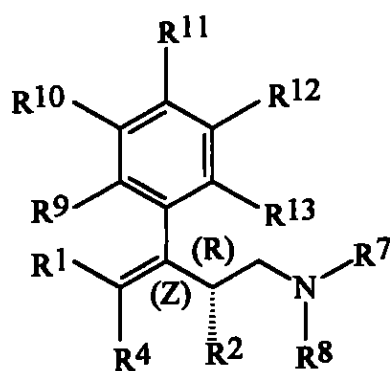


IIc

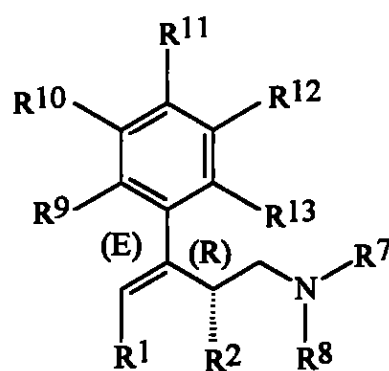


IIId

14. El procedimiento de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 1 hasta 13,
 5 CARACTERIZADO porque para los compuestos de acuerdo a la fórmula III donde
 $R^3 = H$, R^2 es diferente a H, $R^4 = H$ y R^1 es diferente a H, estas tienen las
 configuraciones IIIa o IIIb, siguientes.

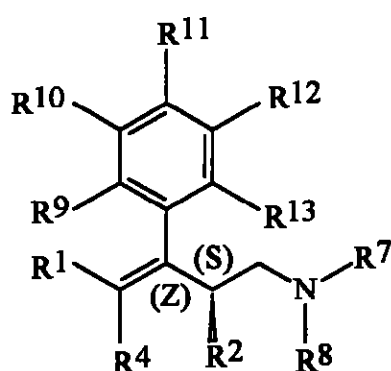


IIIa

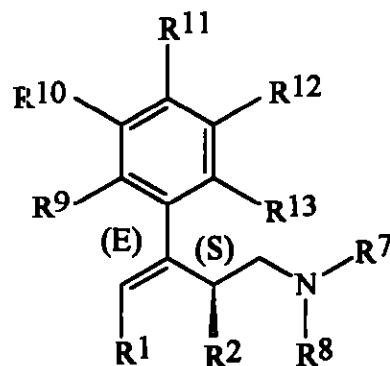


IIIb

- 10 o para los compuestos de acuerdo a la fórmula III, donde $R^3 = H$, R^2 es diferente a
 H, $R^4 = H$ y R^1 es diferente a H, estas tienen las configuraciones IIId o IIId,
 siguientes.



IIIc



IIIId

15. El procedimiento de acuerdo a la reivindicación 1, CARACTERIZADO porque
 5 para el/los compuesto(s) de acuerdo a la fórmula I, por lo menos uno de estos, preferentemente como la base libre o como el clorhidrato, se selecciona del grupo siguiente:

- 3-(3-dimetilamino-1-etil-2-metil-propil)-fenol,
- (1R,2R)-3-(3-dimetilamino-1-etil-2-metil- propil)-fenol,
- 10 • (-)-(1R,2R)-3-(3-dimetilamino-1-etil-2-metil-propil)-fenol,
- (1S,2S)-3-(3-dimetilamino-1-etil-2-metilpropil)-fenol,
- (+)-(1S,2S)-3-(3-dimetilamino-1-etil-2-metilpropil)-fenol,
- (±)-(1RS,2RS)-3-(3-dimetilamino-1-etil-2metil-propil)-fenol,
- rac-(1RS,2RS)-3-(3-dimetilamino-1-etil-2metil-propil)-fenol,
- 15 • [3-(3-metoxi-fenil)-2-metil-pentil]-dimetilamina,
- (2R,3R)-[3-(3-metoxi-fenil)-2-metil-pentil]-dimetilamina,
- (-)-(2R,3R)-[3-(3-metoxi-fenil)-2-metilpentil]-dimetilamina,
- (2S,3S)-[3-(3-metoxi-fenil)-2-metil- pentil]-dimetilamina,
- (+)-(2S,3S)-[3-(3-metoxi-fenil)-2-metilpentil]-dimetilamina,

- (±)-(2RS,3RS)-[3-(3-metoxi-fenil)-2-metilpentil]-dimetilamina,
- rac(2RS,3RS)-[3-(3-metoxi-fenil)-2-metilpentil]-dimetilamina,
- 3{[3-(p-isopropil-fenil-carbamoil)-oxi-fenil]2-metil-pentil}-dimetilamina,
- (2R,3R)-{3[3-(p-isopropil-fenil-carbamoil)-oxi-

5 fenil]-2-metil-pentil}-dimetilamina,

- (2S,3S)-{3[3-(p-isopropil-fenil-carbamoil)-oxi-fenil]-2-metil-pentil}-dimetilamina,

- (2SR,3SR)-{3[3-(p-isopropil-fenil-carbamoil)-oxi-fenil]-2-metil-pentil}-dimetilamina,

10 preferentemente

- 3-(3-dimetilamino-l-etil-2-metil-propil)-fenol,
- (1R,2R)-3-(3-dimetilamino-l-etil-2-metilpropil)-fenol,
- (-)-(1R,2R)-3-(3-dimetilamino-l-etil-2-metilpropil)-fenol,
- (1S,2S)-3-(3-dimetilamino-l-etil-2-metilpropil)-fenol,
- 15 • (+)-(1S,2S)-3-(3-dimetilamino-l-etil-2-metilpropil)-fenol,
- (±)-(1RS,2RS)-3-(3-dimetilamino-l-etil-2-metil-propil)-fenol,
- rac-(1RS,2RS)-3-(3-dimetilamino-l-etil-2-metil-propil)-fenol,
- [3-(3-metoxi-fenil)-2-metil-pentil]-dimetilamina,
- (2R,3R)-[3-(3-metoxi-fenil)-2-metil-pentil]- dimetilamina,
- 20 • (-)-(2R,3R)-[3-(3-metoxi-fenil)-2-metilpentil]-dimetilamina,
- (2S,3S)-[3-(3-metoxi-fenil)-2-metil-pentil]- dimetilamina,
- (+)-(2S,3S)-[3-(3-metoxi-fenil)-2-metilpentil]-dimetilamina,

en particular

- [3-(3-metoxi-fenil)-2-metil-pentil]-dimetilamina,

25 • (2R,3R)-[3-(3-metoxi-fenil)-2-metil-pentil]- dimetilamina,

- (-)-(2R,3R)-[3-(3-metoxi-fenil)-2-metilpentil]-dimetilamina,
- (2S,3S)-[3-(3-metoxi-fenil)-2-metil-pentil]- dimetilamina,
- (+)-(2S,3S)-[3-(3-metoxi-fenil)-2-metilpentil]-dimetilamina.

5

16. El procedimiento de acuerdo a la reivindicación 1, CARACTERIZADO porque el/los compuesto(s) de acuerdo a la fórmula II, siendo empleado al menos uno de estos, preferentemente como la base libre o como el clorhidrato, se selecciona del grupo siguiente:

- 10 • 3-(3-dimetilamino-l-etil-1-hidroxi-2-metil-propil)-fenol,
- (1S,2S)-3-(3-dimetilamino-l-etil-1-hidroxi-2-metil- propil)-fenol,
 - (1R,2S)-3-(3-dimetilamino-l-etil-1-hidroxi-2-

15 metil-propil)-fenol,

 - (1RS,2SS)-3-(3-dimetilamino-1-etil-hidroxi-2-metil-propil)-fenol,
 - (1S,2R)-3-(3-dimetilamino-l-etil-1-hidroxi-2-metil-propil)-fenol,

20 • (1R,2R)-3-(3-dimetilamino-l-etil-1-hidroxi-2metil-propil)-fenol,

 - (1RS,2RR)-3-(3-dimetilamino-l-etil-1-hidroxi-2metil-propil)-fenol,
 - [3-(3-metoxi-fenil)-2-metil-pentan-3-ol]-dimetilamina,
 - (2S,3S)-[3-(3-metoxi-fenil)-2-metil-pentan-3-ol]-dimetilamina,
 - (2S,3R)-[3-(3-metoxi-fenil)-2-metil-pentan-3-ol]- dimetilamina,

25 • (2SS,3RS)-[3-(3-metoxi-fenil)-2-metil-pentan-3-ol]- dimetilamina,

- (2R,3S)-[3-(3-metoxi-fenil)-2-metil-pentan-3-ol]- dimetilamina,
 - (2R,3R)-[3-(3-metoxi-fenil)-2-metil-pentan-3-ol]- dimetilamina,
 - (2RR,3RS)-[3-(3-metoxi-fenil)-2-metil-pentan-3-ol]- dimetilamina,
 - 3[[3-(p-isopropil-fenil-carbamoil)-oxi-fenil]2-metil-pentan-3-
5 ol]-dimetilamina,
 - (2S,3R)-{3[3-(p-isopropil-fenil-carbamoil)-oxifenil]-2-metil-pentan-3-
ol}-dimetilamina,
 - (2S,3S)-{3[3-(p-isopropil-fenil-carbamoil)-oxifenil]-2-metil-pentan-3-
ol}-dimetilamina,
 - 10 • (2SS,3RS)-{3[3-(p-isopropil-fenil-carbamoil)oxi-fenil]-2-metil-pentan-
3-ol}-dimetilamina,
 - (2R,3S)-{3[3-(p-isopropil-fenil-carbamoil)oxi-fenil]-2-metil-pentan-3-
ol}-dimetilamina,
 - (2R,3R)-{3[3-(p-isopropil-fenil-carbamoil)oxi-fenil]-2-metil-pentan-3-
15 ol}-dimetilamina,
 - (2RR,3RS)-{3[3-(p-isopropil-fenil-carbamoil)oxi-fenil]-2-metil-pentan-
3-ol}-dimetilamina,
- preferentemente;
- 3-(3-dimetilamino-l-etil-1-hidroxi-2-metil-
20 propil)-fenol,
 - (1S,2S)-3-(3-dimetilamino-l-etil-1-hidroxi-2-
metil-propil)-fenol,
 - (1R,2S)-3-(3-dimetilamino-l-etil-1-hidroxi-2-
metil-propil)-fenol,
 - 25 • (1RS,2SS)-3-(3-dimetilamino-l-etil-1-hidroxi-2-

metil-propil)-fenol,

- (1S,2R)-3-(3-dimetilamino-1-etil-1-hidroxi-2-

metil-propil)-fenol,

- (1R,2R)-3-(3-dimetilamino-1-etil-1-hidroxi-2metil-propil)-fenol,
- 5 • (1RS,2RR)-3-(3-dimetilamino-1-etil-1-hidroxi-2metil-propil)-fenol,
- [3-(3-metoxi-fenil)-2-metil-pentan-3-ol]-dimetilamina,
- (2S,3S)-[3-(3-metoxi-fenil)-2-metil-pentan-3-ol]- dimetilamina,
- (2S,3R)-[3-(3-metoxi-fenil)-2-metil-pentan-3-ol]- dimetilamina,
- (2SS,3RS)-[3-(3-metoxi-fenil)-2-metil-pentan-3-ol]- dimetilamina,
- 10 • (2R,3S)-[3-(3-metoxi-fenil)-2-metil-pentan-3-ol]- dimetilamina,
- (2R,3R)-[3-(3-metoxi-fenil)-2-metil-pentan-3-ol]- dimetilamina,
- (2RR,3RS)-[3-(3-metoxi-fenil)-2-metil-pentan-3-ol]- dimetilamina,

en particular:

- [3-(3-metoxi-fenil)-2-metil-pentan-3-ol]-dimetilamina,
- 15 • (2S,3S)-[3-(3-metoxi-fenil)-2-metil-pentan-3-ol]- dimetilamina,
- (2S,3R)-[3-(3-metoxi-fenil)-2-metilpentan-3-ol]- dimetilamina,
- (2SS,3RS)-[3-(3-metoxi-fenil)-2-metil-pentan-3-ol]- dimetilamina,
- (2R,3S)-[3-(3-metoxi-fenil)-2-metil-pentan-3-ol]- dimetilamina,
- (2R,3R)-[3-(3-metoxi-fenil)-2-metil-pentan-3-ol]- dimetilamina,
- 20 • (2RR,3RS)-[3-(3-metoxi-fenil)-2-metil-pentan-3-ol]- dimetilamina,

preferentemente:

- (2S,3S)-[3-(3-metoxi-fenil)-2-metil-pentan-3-ol]- dimetilamina,
- (2S,3R)-[3-(3-metoxi-fenil)-2-metil-pentan-3-ol]- dimetilamina,
- o
- 25 • (2R,3R)-[3-(3-metoxi-fenil)-2-metil-pentan-3-ol]- dimetilamina,

101
99

- (2R,3S)-[3-(3-metoxi-fenil)-2-metil-pentan-3-ol]- dimetilamina.

17. El procedimiento de acuerdo a la reivindicación 1, CARACTERIZADO porque
5 para el/los compuesto(s) de acuerdo a la fórmula III, por lo menos uno de estos,
preferentemente como la base libre o como el clorhidrato, se selecciona del grupo
siguiente:

- 3-(3-dimetilamino-1-etenil-2-metil-propil)-

fenol,

- 10 • (Z)-(2R)-3-(3-dimetilamino-1-etenil-2-metilpropil)-fenol,
- (E)-(2R)-3-(3-dimetilamino-1-etenil-2-metilpropil)-fenol,
- (Z,E)-(2R)-3-(3-dimetilamino-1-etenil-2-metilpropil)-fenol,
- (Z)-(2S)-3-(3-dimetilamino-1-etenil-2-metil-propil)-fenol,
- (E)-(2S)-(3-dimetilamino-1-etenil-2-metil-
- 15 propil)-fenol,
- (Z,E)-(2S)-3-(3-dimetilamino-1-etenil-2-metilpropil)-fenol,
- 3-(3-dimetilamino-1-etenil-2-metil-propil)-
- fenol,
- (Z)-(2R)-3-(3-dimetilamino-1-etenil-1-2-metilpropil)-fenol,
- 20 • (E)-(2R)-3-(3-dimetilamino-1-etenil-1-2-metilpropil)-fenol,
- (Z,E)-(2R)-3-(3-dimetilamino-1-etenil-1-2metil-propil)-fenol,
- (Z)-(2S)-3-(3-dimetilamino-1-etenil-1-2-metil- propil)-fenol,
- (E)-(2S)-(3-dimetilamino-1-etenil-1-2-metil-
- propil)-fenol,
- 25 • (Z,E)-(2S)-3-(3-dimetilamino-1-etenil-2-metilpropil)-fenol,

- [3-(3-metoksi-fenil)-2-metil-pent-3-enil]dimetilamina,
 - (Z)-(2R)-[3-(3-metoksi-fenil)-2-metil-pent-3-enil]-dimetilamina,
 - (E)-(2R)-[3-(3-metoksi-fenil)-2-metil-pent-3-enil]-dimetilamina,
 - (Z,E)-(2R)-[3-(3-metoksi-fenil)-2-metil-pent-3-enil]-dimetilamina,
 - 5 • (Z)-(2S)-[3-(3-metoksi-fenil)-2-metil-pent-3-enil]-dimetilamina,
 - (E)-(2S)-[3-(3-metoksi-fenil)-2-metil-pent-3-enil]-dimetilamina,
 - (Z,E)-(2S)-[3-(3-metoksi-fenil)-2-metil-pent-3-enil]-dimetilamina,
 - {3[3-(p-isopropil-fenil-carbamoil)-oksi-fenil]-
2-metil-pent-3-enil]-dimetilamina,
 - 10 • (Z)-(2R)-{3[3-(p-isopropil-fenil-carbamoil)-oksi-
fenil]-2-metil-pent-3-enil]-dimetilamina,
 - (E)-(2R)-{3[3-(p-isopropil-fenil-carbamoil)-oksi-
fenil]-2-metil-pent-3-enil]-dimetilamina,
 - (Z,E)-(2R)-{3[3-(p-isopropil-fenil-carbamoil)-
15 oxi-fenil]-2-metil-pent-3-enil]-dimetilamina,
 - (Z)-(2S)-{3[3-(p-isopropil-fenil-carbamoil)-oksi-
fenil]-2-metil-pent-3-enil]-dimetilamina,
 - (E)-(2S)-{3[3-(p-isopropil-fenil-carbamoil)-oksi-
fenil]-2-metil-pent-3-enil]-dimetilamina,
 - 20 • (Z,E)-(2S)-{3[3-(p-isopropil-fenil-carbamoil)-
oksi-fenil]-2-metil-pent-3-enil]-dimetilamina,
- preferentemente:
- 3-(3-dimetilamino-l-etenil-2-metil-propil)-fenol,
 - (Z)-(2R)-3-(3-dimetilamino-l-etenil-2-metil-
25 propil)-fenol,

- (E)-(2R)-3-(3-dimetilamino-1-etenil-2-metil-propil)-fenol,
- (Z,E)-(2R)-3-(3-dimetilamino-1-etenil-2-metilpropil)-fenol,
- (Z)-(2S)-3-(3-dimetilamino-1-etenil-2-metilpropil)-fenol,
- 5 • (E)-(2S)-3-(3-dimetilamino-1-etenil-2-metil-propil)-fenol,
- (Z,E)-(2S)-3-(3-dimetilamino-1-etenil-2-metilpropil)-fenol,
- [3-(3-metoxi-fenil)-2-metil-pent-3-enil]dimetilamina,
- (Z)-(2R)-[3-(3-metoxi-fenil)-2-metil-pent-3-enil]-dimetilamina,
- 10 • (E)-(2R)-[3-(3-metoxi-fenil)-2-metil-pent-3-enil]-dimetilamina,
- (Z,E)-(2R)-[3-(3-metoxi-fenil)-2-metil-pent-3-enil]-dimetilamina,
- (Z)-(2S)-[3-(3-metoxi-fenil)-2-metil-pent-3-enil]-dimetilamina,
- (E)-(2S)-[3-(3-metoxi-fenil)-2-metil-pent-3-enil]-dimetilamina,
- (Z,E)-(2S)-[3-(3-metoxi-fenil)-2-metil-pent-3-enil]-dimetilamina,
- 15 en particular:
- [3-(3-metoxi-fenil)-2-metil-pent-3-enil]dimetilamina,
- (Z)-(2R)-[3-(3-metoxi-fenil)-2-metil-pent-3-enil]-dimetilamina,
- (E)-(2R)-[3-(3-metoxi-fenil)-2-metil-pent-3-enil]-dimetilamina,
- 20 • (Z,E)-(2R)-[3-(3-metoxi-fenil)-2-metil-pent-3-enil]-dimetilamina,
- (Z)-(2S)-[3-(3-metoxi-fenil)-2-metil-pent-3-enil]-dimetilamina,
- 25 • (E)-(2S)-[3-(3-metoxi-fenil)-2-metil-pent-3-enil]-dimetilamina,

enil]-dimetilamina,

- (Z,E)-(2S)-[3-(3-metoxi-fenil)-2-metil-pent-3-

enil]-dimetilamina,

preferentemente,

- 5 • (Z)-(2R)-[3-(3-metoxi-fenil)-2-metil-pent-3-

enil]-dimetilamina,

- (E)-(2R)-[3-(3-metoxi-fenil)-2-metil-pent-3-

enil]-dimetilamina,

- (Z,E)-(2R)-[3-(3-metoxi-fenil)-2-metil-pent-3-

10 enil]-dimetilamina,

o

- (Z)-(2S)-[3-(3-metoxi-fenil)-2-metil-pent-3-

enil]-dimetilamina,

- (E)-(2S)-[3-(3-metoxi-fenil)-2-metil-pent-3-

15 enil]-dimetilamina,

- (Z,E)-(2S)-[3-(3-metoxi-fenil)-2-metil-pent-3-

enil]-dimetilamina.

20 18. El procedimiento de acuerdo a la reivindicación 1, CARACTERIZADO porque el compuesto de acuerdo a la fórmula II empleado, contiene un centro quiral, en la posición 2, de acuerdo a la fórmula II.

19. El procedimiento de acuerdo a la reivindicación 1, CARACTERIZADO porque el compuesto de la fórmula I contiene un centro quiral, en la posición 2, de acuerdo a la fórmula I.

5

20. El procedimiento de acuerdo a la reivindicación 1, CARACTERIZADO porque el compuesto de la fórmula III, contiene un centro quiral, en la posición 2, de acuerdo a la fórmula III.

10

21. El procedimiento de acuerdo a la reivindicación 1, CARACTERIZADO porque el compuesto de acuerdo a la fórmula II empleado, es un compuesto enantioméricamente puro.

15

22. El procedimiento de acuerdo a la reivindicación 1, CARACTERIZADO porque el compuesto de acuerdo a la fórmula II empleado, es un compuesto diaestereoméricamente puro.

20

23. El procedimiento de acuerdo a la reivindicación 1, CARACTERIZADO porque el compuesto de acuerdo a la fórmula II empleado, es un compuesto enantioméricamente y diaestereoméricamente puro.

24. El procedimiento de acuerdo a la reivindicación 1, CARACTERIZADO porque el compuesto de acuerdo a la fórmula II, empleado, se elige entre la:

- (2S,3S)-[3-(3-metoxi-fenil)-2-metil-pentan-3-ol]-dimetilamina,
- (2S,3R)-[3-(3-metoxi-fenil)-2-metil-pentan-3-ol]-dimetilamina

5 o

es una mezcla del compuesto (2S,3S)-[3-(3-metoxi-fenil)-2-metil-pentan-3-ol]-dimetilamina y (2S,3R)-[3-(3-metoxi-fenil)-2-metil-pentan-3-ol]-dimetilamina, o (2SS,3RS)-[3-(3-metoxi-fenil)-2-metil-pentan-3-ol]-dimetilamina.

10

25. El procedimiento de acuerdo a la reivindicación 1, CARACTERIZADO porque el compuesto de acuerdo a la fórmula II, empleado, se elige entre la:

- (2R,3R)-[3-(3-metoxi-fenil)-2-metil-pentan-3-ol]-dimetilamina,
- (2R,3S)-[3-(3-metoxi-fenil)-2-metil-pentan-3-ol]-dimetilamina

15 o

es una mezcla del compuesto (2R,3R)-[3-(3-metoxi-fenil)-2-metil-pentan-3-ol]-dimetilamina y (2R,3S)-[3-(3-metoxi-fenil)-2-metil-pentan-3-ol]-dimetilamina, o (2RR,3RS)-[3-(3-metoxi-fenil)-2-metil-pentan-3-ol]-dimetilamina.

20

26. El procedimiento de acuerdo a la reivindicación 1, CARACTERIZADO porque el compuesto empleado de acuerdo a la fórmula II, se elige entre el:

- (2S,3S)-1-dimetilamino-3-(3-metoxi-fenil)-2-metil-pentan-3-ol,
- (2S,3R)-1-dimetilamino-3-(3-metoxi-fenil)-2-metil-pentan-3-ol

25 o

es una mezcla del compuesto (2S,3S)-1-dimetilamino-3-(3-metoxi-fenil)-2-metil-pentan-3-ol y (2S,3R)-1-dimetilamino-3-(3-metoxi-fenil)-2-metil-pentan-3-ol, o (2SS,3RS)-[3-(3-metoxi-fenil)-2-metil-pentan-3-ol]-dimetilamina.

5

27. El procedimiento de acuerdo a la reivindicación 1, CARACTERIZADO porque el compuesto empleado, de acuerdo a la fórmula II se elige entre:

- (2R,3R)-1-dimetilamino-3-(3-metoxi-fenil)-2-metil-pentan-3-ol,
- (2R,3S)-1-dimetilamino-3-(3-metoxi-fenil)-2-metil-pentan-3-ol

10 ó

es una mezcla del compuesto (2R,3R)-1-dimetilamino-3-(3-metoxi-fenil)-2-metil-pentan-3-ol y (2R,3S)-1-dimetilamino-3-(3-metoxi-fenil)-2-metil-pentan-3-ol, o (2RR,3RS)-[3-(3-metoxi-fenil)-2-metil-pentan-3-ol]-dimetilamina.

15

28. El procedimiento de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 1 hasta 17, CARACTERIZADO porque en la etapa (a) se emplean ácidos orgánicos o ácidos haluros de halógeno.

20

29. El procedimiento de acuerdo a la reivindicación 18, CARACTERIZADO porque en la etapa (a) se emplea ácido fórmico, ácido clorhídrico o ácido bromhídrico.

30. El procedimiento de acuerdo a la reivindicación 18, CARACTERIZADO porque en la etapa (a) se emplea ácido fórmico.

5 31. El procedimiento de acuerdo a la reivindicación 18, CARACTERIZADO porque en la etapa (a) se emplea ácido clorhídrico.

32. El procedimiento de acuerdo a la reivindicación 18, CARACTERIZADO porque
10 en la etapa (a) se emplea ácido bromhídrico.

33. El procedimiento de acuerdo a la reivindicación 18, CARACTERIZADO porque en la etapa (a) se aplica el ácido con una alta concentración.

15

34. El procedimiento de acuerdo a la reivindicación 21, CARACTERIZADO porque el ácido clorhídrico empleado en la etapa (a) tiene una concentración superior al 20%, preferentemente mayor que 30%, en particular mayor que 35%.

20

35. El procedimiento de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 1 hasta 24, CARACTERIZADO porque después de la etapa (a), los compuestos de acuerdo a la fórmula III que han experimentado la eliminación se cristalizaron con ácido
25 clorhídrico gaseoso.

36. El procedimiento de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 1 hasta 25,
CARACTERIZADO porque el tiempo de reacción de la etapa (a) está comprendido
5 entre 2 y 10 horas, preferentemente entre 3 y 8 horas, en particular entre 4 y 6
horas.
37. El procedimiento de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 1 hasta 26,
10 CARACTERIZADO porque la temperatura de reacción en la etapa (a) está
comprendida entre 35 y 100°C, preferentemente 45 y 80°C, en particular, entre 50
y 60°C.
- 15 38. El procedimiento de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 1 hasta 27,
CARACTERIZADO porque el solvente empleado en la etapa (a) se selecciona
entre:
el agua o alcohol o soluciones alcohólicas acuosas.
- 20 39. El procedimiento de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 18 hasta 24,
CARACTERIZADO porque el solvente empleado en la etapa (a) es un ácido
acuoso.

40. El procedimiento de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 18 hasta 24, CARACTERIZADO porque en la etapa (a) el compuesto de acuerdo a la fórmula II utilizado, está disuelto en ácido acuoso.

5

41. El procedimiento de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 21 ó 24, CARACTERIZADO porque el compuesto de acuerdo a la fórmula II empleado en la etapa (a) está disuelto en ácido clorhídrico acuoso.

10

42. El procedimiento de acuerdo a la reivindicación 1, CARACTERIZADO porque en la etapa (b), el solvente utilizado se selecciona entre:
agua o alcohol o soluciones alcohólicas acuosas o acuosas ácidas, preferentemente de solución acuosas ácidas.

15

43. El procedimiento de acuerdo a la reivindicación 1, CARACTERIZADO porque en la etapa (b), el solvente utilizado se selecciona entre:
agua o etanol o una solución etanólica acuosa o ácido clorhídrico acuoso, preferentemente del ácido clorhídrico acuoso.

20

44. El procedimiento de acuerdo a la reivindicación 1, CARACTERIZADO porque en la etapa (b), el catalizador empleado comprende un metal noble, preferentemente platino, oro o paladio, en particular paladio.

25

45. El procedimiento de acuerdo a la reivindicación 44, CARACTERIZADO porque el catalizador empleado en la etapa (b) es paladio-sobre-carbón vegetal activado o
5 cloruro de paladio (II).

46. El procedimiento de acuerdo a la reivindicación 44, CARACTERIZADO porque el catalizador empleado en la etapa (b) es paladio-sobre-carbón vegetal activado
10 (1-10% en peso, preferentemente 5%, en peso.)

47. El procedimiento de acuerdo a la reivindicación 1, CARACTERIZADO porque en la etapa (b) se mantiene una temperatura comprendida entre 20 y 40°C,
15 preferentemente entre 20 y 35°C, en particular 25°C.

48. El procedimiento de acuerdo a la reivindicación 1, CARACTERIZADO porque en la etapa (b) se aplica una atmósfera de gas inerte, en particular, un gas inerte
20 nitrógeno, antes de la hidrogenación.

49. El procedimiento de acuerdo a la reivindicación 1, CARACTERIZADO porque en la etapa (b) se efectúa la etapa de hidrogenación bajo una presión previa de

hidrógeno de 3-10 bar (0,3-1,0 Mpa), preferentemente 4-7 bar (0,4-0,7 Mpa), en particular 5 bar (0,5 Mpa).

y/o

la etapa de hidrogenación se desarrolla bajo una presión interna de hidrógeno de
5 0,5-3 bar (0,05-0,3 Mpa), preferentemente 0,75-2 bar (0,075-0,2 Mpa), en particular 1 bar (0,10 Mpa).

50. El procedimiento de acuerdo a la reivindicación 1, CARACTERIZADO porque
10 en la etapa (b), la(s) substancia(s) de partida están altamente diluida(s) en el solvente, al inicio.

51. El procedimiento de acuerdo a la reivindicación 1, CARACTERIZADO porque
15 el solvente utilizado en ambas etapas (a) y (b) es una solución acuosa ácida, preferentemente ácido clorhídrico acuoso.

52. El procedimiento de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 1 y 51,
20 CARACTERIZADO porque entre las etapas (a) y (b) no se aísla ningún producto.

53. El procedimiento de acuerdo a la reivindicación 52, CARACTERIZADO porque las substancias de partida inicialmente están muy diluida(s) en el solvente.

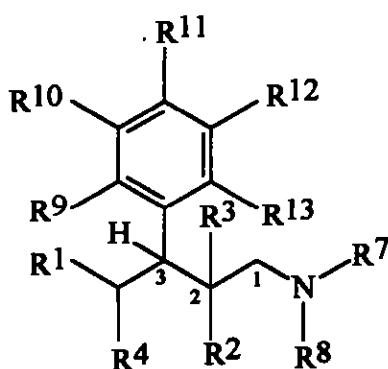
54. El procedimiento de acuerdo a las reivindicaciones 1 ó 52, CARACTERIZADO porque el compuesto de acuerdo a la fórmula II, empleado, se ha disuelto en ácido acuoso.

5

55. El procedimiento de acuerdo a la reivindicación 54, CARACTERIZADO porque el compuesto de acuerdo a la fórmula II, empleado, se ha disuelto en ácido clorhídrico acuoso.

10

56. Procedimiento para preparar un compuesto 3-aryl-butil-amina substituida de la fórmula general I:



I

15 en la cual

R¹ se selecciona entre H, alquilo C₁₋₃, ramificado o sin ramificar o lineal, saturado o insaturado, sin substituir o mono- o polisubstituido,

R^2 y R^3 , en cada caso uno independiente del otro, se seleccionan entre H, alquilo- C_{1-4} , ramificado o sin ramificar, saturado o insaturado, sin substituir o mono- o polisubstituido,

ó

5 R^2 y R^3 forman conjuntamente un radical cicloalquilo- C_{4-7} saturado, sin substituir o mono- o polisubstituido,

R^4 se selecciona entre H, alquilo C_{1-3} , ramificado o sin ramificar, saturado o insaturado, sin substituir o mono- o polisubstituido,

R^7 y R^8 , en cada caso cada uno independiente del otro, se selecciona de H o
10 alquilo C_{1-3} , ramificado o sin ramificar o no ramificado, saturado o insaturado, sin substituir o mono- o polisubstituido,

R^9 hasta R^{13} , en cada caso uno independiente del otro, se selecciona entre H, F, Cl, Br, I, CH_2F , CHF_2 , CF_3 , OH, SH, OR^{14} , OCF_3 , SR^{14} , $NR^{17}R^{18}$, $SOCH_3$, $SOCF_3$, SO_2CH_3 , SO_2CF_3 , CN, $COOR^{14}$, NO_2 , $CONR^{17}R^{18}$; alquilo- C_{1-6} , ramificado o sin
15 ramificar, saturado o insaturado, sin substituir o mono- o polisubstituido,

donde R^{14} se selecciona de alquilo C_{1-6} ; piridilo, tienilo, tiazolilo, fenilo, bencilo o fenetilo, en cada caso sin substituir o mono- o polisubstituido, $PO(O\text{-alquilo-}C_{1-4})_2$, $CO(O\text{-alquilo-}C_{1-5})$, $CONH-C_6H_4(\text{alquilo-}C_{1-3})$, $CO(\text{alquilo-}C_{1-5})$, $CO-CHR^{17}-NHR^{18}$, $CO-C_6H_4-R^{15}$, donde R^{15} es orto- $OCO\text{-alquilo-}C_{1-3}$, o meta- o para- $CH_2N(R^{18})_2$,
20 donde R^{16} es alquilo C_{1-4} o 4-morfolino, donde en los radicales R^{14} , R^{15} y R^{16} , los grupos alquilo pueden ser ramificados o sin ramificar, saturados o insaturados, sin substituir o mono- o polisubstituidos y

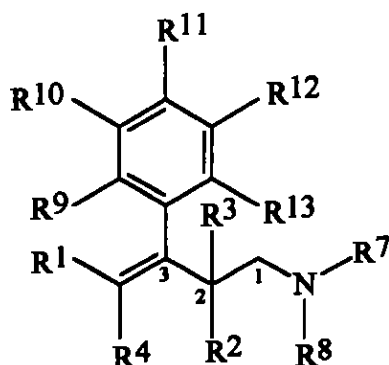
donde R^{17} y R^{18} , en cada caso uno independiente del otro, se seleccionan de H; alquilo- C_{1-6} , ramificados o sin ramificar, saturados o insaturados, sin substituir o
25 mono- o polisubstituidos;

fenilo, bencilo o fenetilo, en cada caso sin substituir o mono- o polisubstituido,

o

R^9 y R^{10} o R^{10} y R^{11} forman un anillo OCH_2O , OCH_2CH_2O , $OCH=CH$, $CH=CHO$, $CH=C(CH_3)O$, $OC(CH_3)=CH$, $(CH_2)_4$ o $OCH=CHO$,

- 5 en cada caso en la forma de uno de sus estereoisómeros puros, en particular enantiómeros o diastereómeros, sus racematos o en la forma de una mezcla de estereoisómeros, en particular los enantiómeros o diestereoisómeros, en cualquier proporción de mezcla, o en cada caso en la forma de una sal fisiológicamente o farmacéuticamente aceptable, o en cada caso en la forma de un solvente,
- 10 **CARACTERIZADO** porque se hidrogena el compuesto 3-aril-but-3-enil-amina substituida de la fórmula general III



III

- en la cual R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} , R^{12} y R^{13} , tienen el significado mencionado anteriormente, en cada caso opcionalmente en la forma de uno de
- 15 sus estereoisómeros puros, en particular enantiómeros o diastereómeros, en cualquier proporción de mezcla deseada, o en cada caso en la forma de una sal fisiológicamente o farmacéuticamente aceptable, o en cada caso en la forma de un solvato, con participación de un catalizador de metal e hidrógeno para entregar el compuesto 3-aril-but-3-enil-amina substituida de la fórmula general I.

57. El procedimiento de acuerdo a la reivindicación 56, CARACTERIZADO porque para el compuesto de acuerdo a la fórmula I y la fórmula III,

R^4 se elige de H o CH_3 ,

5 R^4 significa preferentemente H.

58. El procedimiento de acuerdo a la reivindicación 56, CARACTERIZADO porque para el compuesto de acuerdo a la fórmula I y la fórmula III,

10 R^1 se selecciona de alquilo- C_{1-3} , saturado o insaturado, substituido o sin substituir, ramificado o sin ramificar.

59. El procedimiento de acuerdo a la reivindicación 56, CARACTERIZADO porque para los compuestos de acuerdo a la fórmula I y la fórmula III,

R^4 se selecciona de H o CH_3 ,

R^4 significa preferentemente H,

y/o

R^1 se selecciona de alquilo- C_{1-3} , saturado o insaturado, substituido o sin substituir,

20 ramificado o sin ramificar.

60. El procedimiento de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 56 hasta 59, CARACTERIZADO porque para los compuestos de acuerdo a la fórmula I y la

25 fórmula III,

R^7 y R^8 , en cada caso uno independiente del otro, se seleccionan de H o CH_3 ,
 R^7 y R^8 significan preferentemente H o R^7 y R^8 significan CH_3 o R^7 significa H y R^8
significa CH_3 , en particular R^7 y R^8 significan CH_3 .

5

61. El procedimiento de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 56 hasta 60,
CARACTERIZADO porque para los compuestos de acuerdo a la fórmula I y la
fórmula III

R^1 se selecciona entre,

10 alquilo- C_{1-3} , saturado y sin substituir, ramificado o sin ramificar, preferentemente
de CH_3 , C_2H_5 , i-propilo, o n-propilo, en particular de CH_3 o C_2H_5 .

62. El procedimiento de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 56 hasta 61,
15 CARACTERIZADO porque para los compuestos de acuerdo a la fórmula I y la
fórmula III,

R^2 y R^3 , se seleccionan, independientemente uno del otro de,

H, alquilo- C_{1-4} , saturado y sin substituir, ramificado o sin ramificar, preferentemente
de H, CH_3 , C_2H_5 , i-propilo, o t-butilo, en particular de H o CH_3 o C_2H_5 .

20

63. El procedimiento de acuerdo a la reivindicación 62, CARACTERIZADO porque
para los compuestos de acuerdo a la fórmula I y la fórmula III

$R^3 = H$ y R^2 es diferente a H,

25 preferentemente $R^3 = H$ y $R^2 = CH_3$ o C_2H_5 ,

118
116

en particular, $R^3 = H$ y $R^2 = CH_3$.

64. El procedimiento de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 56 hasta 61,
5 CARACTERIZADO porque para los compuestos de acuerdo a la fórmula I y la
fórmula III,

R^2 y R^3 forman conjuntamente un radical cicloalquilo- C_{5-6} , saturado o insaturado,
sin substituir o mono- o polisustituido, preferentemente saturado y sin substituir,
en particular ciclohexilo.

10

65. El procedimiento de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 56 hasta 64,
CARACTERIZADO porque para los compuestos de acuerdo a la fórmula I y la
fórmula III,

R^9 hasta R^{13} , donde 3 ó 4 de los radicales R^9 hasta R^{13} deben corresponder a H,

15 se seleccionan independientemente entre sí de

H, Cl, F, OH, CF_2H , CF_3 ó alquilo- C_{1-4} , saturado y sin substituir, ramificado o no
ramificado, OR^{14} ó SR^{14} , donde R^{14} se selecciona de alquilo- C_{1-3} , saturado y sin
substituir, ramificado o sin ramificar o lineal;

preferentemente de H, Cl, F, OH, CF_2H , CF_3 , OCH_3 ó SCH_3 ,

20 o R^{12} y R^{11} forman un anillo 3,4-OCH=CH,

en particular:

si R^9 , R^{11} y R^{13} corresponden a H, entonces uno de R^{10} ó R^{12} también corresponde
a H, mientras que el otro se selecciona de:

Cl, F, OH, CF_2H , CF_3 , OR^{14} ó SR^{14} , preferentemente de OH, CF_2H , OCH_3 ó SCH_3 ,

25 ó

si R^9 y R^{13} corresponden a H y R^{11} corresponde a OH, OCH_3 , Cl ó F, preferentemente Cl, entonces uno de R^{10} ó R^{12} también corresponde a H, mientras que el otro corresponde a OH, OCH_3 , Cl ó F, preferentemente Cl,

ó

5 si R^9 , R^{10} , R^{12} y R^{13} corresponden a H, entonces R^{11} se selecciona de CF_3 , CF_2H , Cl ó F, preferentemente F,

ó

si R^{10} , R^{11} y R^{12} corresponden a H, entonces uno de R^9 o R^{13} también corresponde a H, mientras que el otro se elige entre OH, OC_2H_5 , ó OC_3H_7 .

10

66. El procedimiento de acuerdo a la reivindicación 56, CARACTERIZADO porque para los compuestos de acuerdo a la fórmula I y la fórmula III,

R^1 se selecciona de:

15 alquilo- C_{1-3} , saturado y sin substituir, ramificado o sin ramificar, preferentemente CH_3 , C_2H_5 , ó C_3H_7 , en particular CH_3 o C_2H_5 ,

y/o

R^2 y R^3 , independientemente uno del otro, se seleccionan de:

H, alquilo- C_{1-4} , saturado y sin substituir, ramificado o sin ramificar, preferentemente

20 entre H, CH_3 , C_2H_5 , i-propilo o t-butilo, en particular de H o CH_3 o C_2H_5 , preferentemente:

$R^3 = H$ y R^2 es diferente a H,

preferentemente $R^3 = H$ y $R^2 = CH_3$ o C_2H_5 ,

en particular $R^3 = H$ y $R^2 = CH_3$,

25 ó

R^2 y R^3 , forman conjuntamente un radical cicloalquilo- $C_{5,6}$, saturado o insaturado, sin substituir o mono- o poli- substituido, preferentemente saturado y sin substituir, en particular ciclohexilo,

y/o

5 R^4 se selecciona de H,

y/o

R^7 y R^8 , en cada caso uno independiente del otro, se seleccionan entre

H o CH_3 ,

preferentemente R^7 y R^8 significan H o R^7 y R^8 significan CH_3 o R^7 significa H y R^8

10 significa CH_3 ,

en particular, R^7 y R^8 significan CH_3 ,

y/o

R^9 hasta R^{13} , donde 3 ó 4 de los radicales R^9 hasta R^{13} deben corresponder a H, se seleccionan independientemente uno del otro de:

15 H, Cl, F, OH, CF_2H , CF_3 ó alquilo- $C_{1,4}$, saturado y sin substituir, ramificado o sin ramificar o lineal; OR^{14} o SR^{14} , donde R^{14} se selecciona de alquilo- $C_{1,3}$, saturado y sin substituir, ramificado o sin ramificar;

preferentemente de H, Cl, F, OH, CF_2H , CF_3 , OCH_3 o SCH_3 ,

ó R^{12} y R^{11} forman un anillo 3,4- $OCH=CH$,

20 en particular:

si R^9 , R^{11} y R^{13} , corresponden a H, entonces uno de R^{10} o R^{12} también corresponden a H, mientras que el otro se selecciona de:

Cl, F, OH, CF_2H , CF_3 , OR^{14} o SR^{14} , preferentemente de OH, CF_2H , OCH_3 o SCH_3 ,

o

si R^9 y R^{13} corresponden a H y R^{11} corresponde a OH, OCH_3 , Cl o F, preferentemente Cl, entonces uno de R^{10} o R^{12} también corresponden a H, mientras que el otro corresponde a OH, OCH_3 , Cl o F, preferentemente Cl,

o

- 5 si R^9 , R^{10} , R^{12} y R^{13} corresponden a H, entonces R^{11} se selecciona de CF_3 , CF_2H , Cl o F, preferentemente de F,

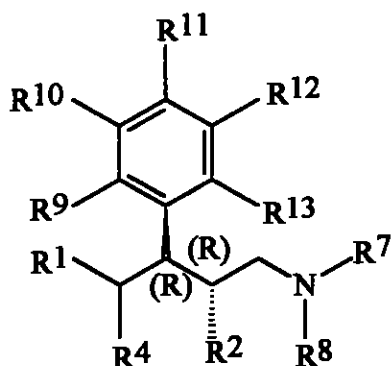
o

si R^{10} , R^{11} y R^{12} corresponden a H, uno de R^9 o R^{13} también corresponde a H, mientras que el otro se elige entre OH, OC_2H_5 o OC_3H_7 .

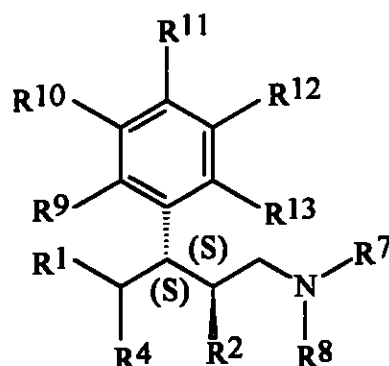
10

67. El procedimiento de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 56 hasta 66, CARACTERIZADO porque para los compuestos de acuerdo a la fórmula I, en la cual $R^3 = H$ y R^2 es diferente a H, estos tienen las configuraciones Ia o Ib,

15 siguientes:



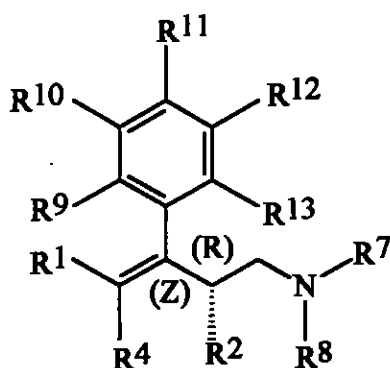
Ia



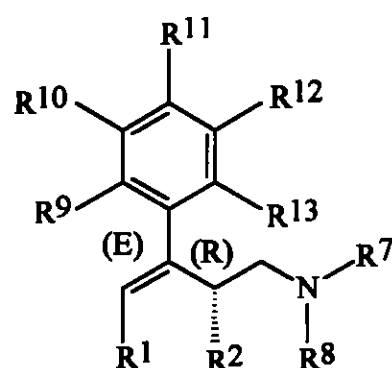
Ib

722
120

68. El procedimiento de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 56 hasta 67, CARACTERIZADO porque para los compuestos de acuerdo a la fórmula III, en la cual $R^3=H$, R^2 es diferente a H, $R^4=H$ y R^1 es diferente a H, estos tienen las configuraciones IIIa o IIIb



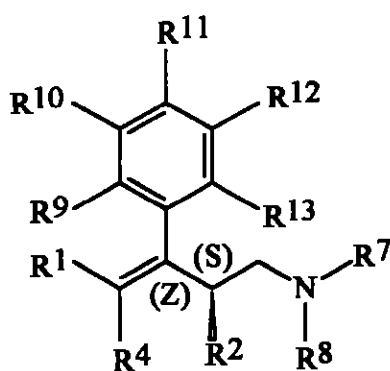
IIIa



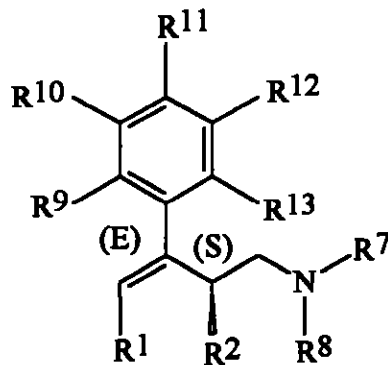
IIIb

5

o para los compuestos de acuerdo a la fórmula III, en la cual $R^3=H$, R^2 es diferente a H, $R^4=H$ y R^1 es diferente a H, estos tienen las configuraciones IIIc o IIId



IIIc



IIId

10

69. El procedimiento de acuerdo a la reivindicación 56, CARACTERIZADO porque para el/los compuesto(s) de acuerdo a la fórmula I, por lo menos uno de estos, preferentemente como la base libre o como el clorhidrato, se selecciona del grupo siguiente:

• 3-(3-dimetilamino-l-etil-2-metil-propil)-

fenol,

- (1R,2R)-3-(3-dimetilamino-l-etil-2-metil- propil)-fenol,
- (-)-(1R,2R)-3-(3-dimetilamino-l-etil-2-metil-propil)-fenol,
- 5 • (1S,2S)-3-(3-dimetilamino-1-etil-2-metilpropil)-fenol,
- (+)-(1S,2S)-3-(3-dimetilamino-l-etil-2-metilpropil)-fenol,
- (±)-(1RS,2RS)-3-(3-dimetilamino-l-etil-2metil-propil)-fenol,
- rac-(1RS,2RS)-3-(3-dimetilamino-l-etil-2metil-propil)-fenol,
- [3-(3-metoxi-fenil)-2-metil-pentil]-dimetilamino,
- 10 • (2R,3R)-[3-(3-metoxi-fenil)-2-metil-pentil]-dimetilamina,
- (-)-(2R,3R)-[3-(3-metoxi-fenil)-2-metilpentil]-dimetilamina,
- (2S,3S)-[3-(3-metoxi-fenil)-2-metil- pentil]-dimetilamina,
- (+)-(2S,3S)-[3-(3-metoxi-fenil)-2-metilpentil]-dimetilamina,
- (±)-(2RS,3RS)-[3-(3-metoxi-fenil)-2-metilpentil]-dimetilamina,
- 15 • rac(2RS,3RS)-[3-(3-metoxi-fenil)-2-metilpentil]-dimetilamina,
- 3[[3-(p-isopropil-fenil-carbamoil)-oxi-fenil]2-metil-pentil]-dimetilamina,
- (2R,3R)-{3[3-(p-isopropil-fenil-carbamoil)-oxi-
fenil]-2-metil-pentil}-dimetilamina,
- (2S,3S)-{3[3-(p-isopropil-fenil-carbamoil)-oxi-
20 fenil]-2-metil-pentil}-dimetilamina,
- (2SR,3SR)-{3[3-(p-isopropil-fenil-carbamoil)-
oxi-fenil]-2-metil-pentil}-dimetilamina

preferentemente:

- 3-(3-dimetilamino-l-etil-2-metil-propil)-fenol,
- 25 • (1R,2R)-3-(3-dimetilamino-l-etil-2-metilpropil)-fenol,

- (-)-(1R,2R)-3-(3-dimetilamino-l-etil-2-metilpropil)-fenol,
- (1S,2S)-3-(3-dimetilamino-l-etil-2-metilpropil)-fenol,
- (+)-(1S,2S)-3-(3-dimetilamino-l-etil-2-metilpropil)-fenol,
- (±)-(1RS,2RS)-3-(3-dimetilamino-l-etil-2-metil-propil)-fenol,
- 5 • rac-(1RS,2RS)-3-(3-dimetilamino-l-etil-2-metil-propil)-fenol,
- [3-(3-metoxi-fenil)-2-metil-pentil]-dimetilamina,
- (2R,3R)-[3-(3-metoxi-fenil)-2-metil-pentil]- dimetilamina,
- (-)-(2R,3R)-[3-(3-metoxi-fenil)-2-metilpentil]-dimetilamina,
- (2S,3S)-[3-(3-metoxi-fenil)-2-metil-pentil]- dimetilamina,
- 10 • (+)-(2S,3S)-[3-(3-metoxi-fenil)-2-metilpentil]-dimetilamina,

en particular

- [3-(3-metoxi-fenil)-2-metil-pentil]-dimetilamina,
- (2R,3R)-[3-(3-metoxi-fenil)-2-metil-pentil]- dimetilamina,
- (-)-(2R,3R)-[3-(3-metoxi-fenil)-2-metilpentil]-dimetilamina,
- 15 • (2S,3S)-[3-(3-metoxi-fenil)-2-metil-pentil]- dimetilamina,
- (+)-(2S,3S)-[3-(3-metoxi-fenil)-2-metilpentil]-dimetilamina.

70. El procedimiento de acuerdo a la reivindicación 56, CARACTERIZADO porque
 20 para el/los compuesto(s) de acuerdo a la fórmula III empleados, por lo menos uno
 de estos, preferentemente en forma de base libre o como clorhidrato, se
 selecciona del grupo siguiente:

- 3-(3-dimetilamino-l-etenil-2-metil-propil)-
 fenol,
- 25 • (Z)-(2R)-3-(3-dimetilamino-l-etenil-2-metilpropil)-fenol,

- (E)-(2R)-3-(3-dimetilamino-1-etenil-2-metilpropil)-fenol,
- (Z,E)-(2R)-3-(3-dimetilamino-1-etenil-2-metilpropil)-fenol,
- (Z)-(2S)-3-(3-dimetilamino-1-etenil-2-metil-propil)-fenol,
- (E)-(2S)-(3-dimetilamino-1-etenil-2-metil-
- 5 propil)-fenol,
- (Z,E)-(2S)-3-(3-dimetilamino-1-etenil-2-metilpropil)-fenol,
- 3-(3-dimetilamino-1-etenil-2-metil-propil)-
- fenol,
- (Z)-(2R)-3-(3-dimetilamino-1-etenil-1-2-metilpropil)-fenol,
- 10 • (E)-(2R)-3-(3-dimetilamino-1-etenil-1-2-metilpropil)-fenol,
- (Z,E)-(2R)-3-(3-dimetilamino-1-etenil-1-2metil-propil)-fenol,
- (Z)-(2S)-3-(3-dimetilamino-1-etenil-1-2-metil- propil)-fenol,
- (E)-(2S)-(3-dimetilamino-1-etenil-1-2-metil-
- propil)-fenol,
- 15 • (Z,E)-(2S)-3-(3-dimetilamino-1-etenil-2-metilpropil)-fenol,
- [3-(3-metoksi-fenil)-2-metil-pent-3-enil]dimetilamina,
- (Z)-(2R)-[3-(3-metoksi-fenil)-2-metil-pent-3enil]-dimetilamina,
- (E)-(2R)-[3-(3-metoksi-fenil)-2-metil-pent-3enil]-dimetilamina,
- (Z,E)-(2R)-[3-(3-metoksi-fenil)-2-metil-pent-3- enil]-dimetilamina,
- 20 • (Z)-(2S)-[3-(3-metoksi-fenil)-2-metil-pent-3enil]-dimetilamina,
- (E)-(2S)-[3-(3-metoksi-fenil)-2-metil-pent-3enil]-dimetilamina,
- (Z,E)-(2S)-[3-(3-metoksi-fenil)-2-metil-pent-3enil]-dimetilamina,
- {3[3-(p-isopropil-fenil-carbamoil)-oxi-fenil]-
- 2-metil-pent-3-enil]-dimetilamina,

- (Z)-(2R)-{3[3-(p-isopropil-fenil-carbamoil)-oxi-fenil]-2-metil-pent-3-enil}-dimetilamina,
 - (E)-(2R)-{3[3-(p-isopropil-fenil-carbamoil)-oxi-fenil]-2-metil-pent-3-enil}-dimetilamina,
 - 5 • (Z,E)-(2R)-{3[3-(p-isopropil-fenil-carbamoil)-oxi-fenil]-2-metil-pent-3-enil}-dimetilamina,
 - (Z)-(2S)-{3[3-(p-isopropil-fenil-carbamoil)-oxi-fenil]-2-metil-pent-3-enil}-dimetilamina,
 - (E)-(2S)-{3[3-(p-isopropil-fenil-carbamoil)-oxi-fenil]-2-metil-pent-3-enil}-dimetilamina,
 - 10 • (Z,E)-(2S)-{3[3-(p-isopropil-fenil-carbamoil)-oxi-fenil]-2-metil-pent-3-enil}-dimetilamina,
- preferentemente:
- 3-(3-dimetilamino-l-etenil-2-metil-propil)-fenol,
 - 15 • (Z)-(2R)-3-(3-dimetilamino-l-etenil-2-metil-propil)-fenol,
 - (E)-(2R)-3-(3-dimetilamino-l-etenil-2-metil-propil)-fenol,
 - (Z,E)-(2R)-3-(3-dimetilamino-l-etenil-2-metilpropil)-fenol,
 - 20 • (Z)-(2S)-3-(3-dimetilamino-l-etenil-2-metilpropil)-fenol,
 - (E)-(2S)-3-(3-dimetilamino-l-etenil-2-metil-propil)-fenol,
 - (Z,E)-(2S)-3-(3-dimetilamino-l-etenil-2-metilpropil)-fenol,
 - [3-(3-metoxi-fenil)-2-metil-pent-3-enil]dimetilamina,
 - 25 • (Z)-(2R)-[3-(3-metoxi-fenil)-2-metil-pent-3-enil]-dimetilamina,

- (E)-(2R)-[3-(3-metoxi-fenil)-2-metil-pent-3-enil]-dimetilamina,
- (Z,E)-(2R)-[3-(3-metoxi-fenil)-2-metil-pent-3-enil]-dimetilamina,
- (Z)-(2S)-[3-(3-metoxi-fenil)-2-metil-pent-3-enil]-dimetilamina,
- (E)-(2S)-[3-(3-metoxi-fenil)-2-metil-pent-3-enil]-dimetilamina,
- 5 • (Z,E)-(2S)-[3-(3-metoxi-fenil)-2-metil-pent-3-enil]-dimetilamina,

en particular,

- [3-(3-metoxi-fenil)-2-metil-pent-3-enil]dimetilamina,
- (Z)-(2R)-[3-(3-metoxi-fenil)-2-metil-pent-3-enil]-dimetilamina,
- 10 • (E)-(2R)-[3-(3-metoxi-fenil)-2-metil-pent-3-enil]-dimetilamina,
- (Z,E)-(2R)-[3-(3-metoxi-fenil)-2-metil-pent-3-enil]-dimetilamina,
- (Z)-(2S)-[3-(3-metoxi-fenil)-2-metil-pent-3-enil]-dimetilamina,
- 15 • (E)-(2S)-[3-(3-metoxi-fenil)-2-metil-pent-3-enil]-dimetilamina,
- (Z,E)-(2S)-[3-(3-metoxi-fenil)-2-metil-pent-3-enil]-dimetilamina,
- 20 preferentemente,
- (Z)-(2R)-[3-(3-metoxi-fenil)-2-metil-pent-3-enil]-dimetilamina,
- (E)-(2R)-[3-(3-metoxi-fenil)-2-metil-pent-3-enil]-dimetilamina,
- 25 • (Z,E)-(2R)-[3-(3-metoxi-fenil)-2-metil-pent-3-enil]-dimetilamina,

enil]-dimetilamina,

o

- (Z)-(2S)-[3-(3-metoxi-fenil)-2-metil-pent-3-

enil]-dimetilamina,

5 • (E)-(2S)-[3-(3-metoxi-fenil)-2-metil-pent-3-

enil]-dimetilamina,

- (Z,E)-(2S)-[3-(3-metoxi-fenil)-2-metil-pent-3-

enil]-dimetilamina.

10

71. El procedimiento de acuerdo a la reivindicación 56, CARACTERIZADO porque el compuesto de acuerdo a la fórmula III empleado, presente un centro quiral, en la posición 2, de acuerdo a la fórmula III.

15

72. El procedimiento de acuerdo a la reivindicación 56, CARACTERIZADO porque el compuesto de acuerdo a la fórmula I presenta un centro quiral, en la posición 2, de acuerdo a la fórmula I.

20

73. El procedimiento de acuerdo a la reivindicación 56, CARACTERIZADO porque el compuesto de acuerdo a la fórmula III empleado es enantioméricamente puro.

74. El procedimiento de acuerdo a la reivindicación 56, CARACTERIZADO porque el compuesto de acuerdo a la fórmula III empleado es diastereoméricamente puro.

5 75. El procedimiento de acuerdo a la reivindicación 56, CARACTERIZADO porque el compuesto de acuerdo a la fórmula III empleado es enantioméricamente y diastereoméricamente puro.

76. El procedimiento de acuerdo a la reivindicación 56, CARACTERIZADO porque
10 el compuesto de acuerdo a la fórmula III, empleado se elige de;

- (Z)-(2R)-[3-(3-metoxi-fenil)-2-metil-pent-3-enil]-dimetilamina,
- (E)-(2R)-[3-(3-metoxi-fenil)-2-metil-pent-3-enil]-dimetilamina

ó

es una mezcla del compuesto (Z)-(2R)-[3-(3-metoxi-fenil)-2-metil-pent-3-enil]-
15 dimetilamina y (E)-(2R)-[3-(3-metoxi-fenil)-2-metil-pent-3-enil]-dimetilamina, o (Z,E)-(2R)-[3-(3-metoxi-fenil)-2-metil-pent-3-enil]-dimetilamina.

77. El procedimiento de acuerdo a la reivindicación 56, CARACTERIZADO porque
20 el compuesto de acuerdo a la fórmula III empleado se selecciona de:

- (Z)-(2S)-[3-(3-metoxi-fenil)-2-metil-pent-3-enil]-dimetilamina,
- (E)-(2S)-[3-(3-metoxi-fenil)-2-metil-pent-3-enil]-dimetilamina

ó

es una mezcla del compuesto (Z)-(2S)-[3-(3-metoxi-fenil)-2-metil-pent-3-enil]-dimetilamina y (E)-(2S)-[3-(3-metoxi-fenil)-2-metil-pent-3-enil]-dimetilamina, o (Z,E)-(2S)-[3-(3-metoxi-fenil)-2-metil-pent-3-enil]-dimetilamina.

5

78. El procedimiento de acuerdo a la reivindicación 56, CARACTERIZADO porque el solvente se elige entre:

agua o alcohol o soluciones alcohólicas acuosas o acuosas ácidas, preferentemente de las soluciones de ácidos acuosos.

10

79. El procedimiento de acuerdo a la reivindicación 56, CARACTERIZADO porque el solvente se elige entre:

agua o etanol o una solución etanólica acuosa o ácido clorhídrico acuoso, preferentemente el ácido clorhídrico acuoso.

15

80. El procedimiento de acuerdo a la reivindicación 56, CARACTERIZADO porque el catalizador utilizado comprende un metal noble, preferentemente platino, oro o paladio, en particular paladio.

20

81. El procedimiento de acuerdo a la reivindicación 80, CARACTERIZADO porque el catalizador utilizado es paladio-sobre-carbón vegetal activo o cloruro de paladio (II).

25

82. El procedimiento de acuerdo a la reivindicación 80, CARACTERIZADO porque el catalizador utilizado es paladio-sobre-carbón vegetal activo (1-10%, en peso, preferentemente 5%, en peso).

83. El procedimiento de acuerdo a la reivindicación 56, CARACTERIZADO porque la temperatura se mantiene entre 20 y 40°C, preferentemente entre 20 y 35°C, en particular a 25°C.

84. El procedimiento de acuerdo a la reivindicación 56, CARACTERIZADO porque antes de la hidrogenación se aplica una atmósfera de gas inerte, en particular un gas inerte nitrógeno.

85. El procedimiento de acuerdo a la reivindicación 56, CARACTERIZADO porque la etapa de hidrogenación se realiza bajo una presión previa de hidrógeno de 3-10 bar (0,3-1,0 Mpa), preferentemente 4-7 bar (0,4-0,7 MPa), en particular, de 5 bar (0,5 MPa),

y/o

la etapa de hidrogenación se realiza bajo una presión inferior de hidrógeno de 0,5-3 bar (0,05-0,3 Mpa), preferentemente 0,75-2 bar (0,075-0,2 Mpa), en particular 1 bar (0,10 Mpa).

86. El procedimiento de acuerdo a la reivindicación 56, CARACTERIZADO porque las sustancias de partida está(n) altamente diluida(s) en el solvente en un
5 comienzo.

87. El procedimiento de acuerdo a la reivindicación 56, CARACTERIZADO porque el compuesto empleado de acuerdo ala fórmula III se ha disuelto en ácido acuoso.

10

88. El procedimiento de acuerdo a la reivindicación 56, CARACTERIZADO porque el compuesto empleado de acuerdo ala fórmula III se ha disuelto en ácido clorhídrico acuoso.

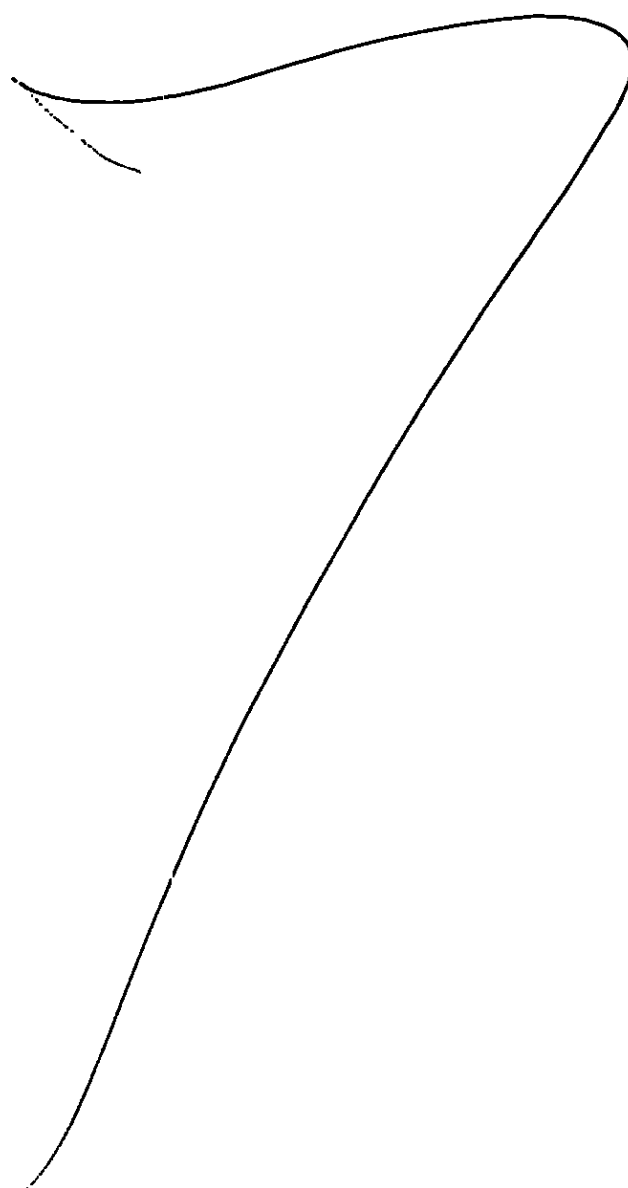
15

89. El procedimiento de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 1 ó 56, CARACTERIZADO porque los productos son precipitados en un solvente orgánico al final del procedimiento.

20

90. El procedimiento de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 1 ó 56, CARACTERIZADO porque los productos se hacen precipitar con un ácido o con un gas ácido, preferentemente con ácido clorhídrico o ácido clorhídrico gaseoso, al
25 término del procedimiento.

91. El procedimiento de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 1 ó 56,
CARACTERIZADO porque los productos se hacen precipitar con un solvente
5 orgánico, con un ácido o gas ácido, preferentemente ácido clorhídrico o ácido
clorhídrico gaseoso, en particular con ácido clorhídrico gaseoso, al término del
procedimiento.



Resumen

La presente invención se refiere a un procedimiento para la deshidratación de compuestos 1-amino-3-aryl-butan-3-ol substituidos para preparar compuestos 3-aryl-butyl-amina substituidos.

- 5 El procedimiento se utiliza en una primera etapa (a) un compuesto 1-amino-3-aryl-butan-3-ol de la fórmula general II, opcionalmente en la forma de uno de sus estereoisómeros puros, en particular enantiómeros o diastereómeros, sus racematos o en la forma de mezcla de estereoisómeros, una sal farmacéuticamente aceptable o como un solvato, efectuándose la eliminación bajo
- 10 la acción de un ácido para entregar un compuesto substituido de la fórmula general III y luego, en una segunda etapa (b) se hidrogena el mencionado compuesto de la fórmula III en presencia de un catalizador metálico, preferentemente paladio sobre carbón vegetal activado, para entregar el compuesto requerido.

15

20

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
16. Dezember 2004 (16.12.2004)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2004/108658 A1

(51) Internationale Patentklassifikation: C07C 217/62,
211/27, 211/28

Rostock e.V., Buchbindersrasse 55, 18055 Rostock (DE).
GLADOW, Stefan [DE/CH]; Fluka Production GmbH,
Industriestrasse 25, CH-9471 Buchs (CH).

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2004/006027

(22) Internationales Anmeldedatum:
4. Juni 2004 (04.06.2004)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
103 26 097.8 6. Juni 2003 (06.06.2003) DE

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von
US): GRÜNENTHAL GMBH [DE/DE]; Zieglerstrasse 6,
52078 Aachen (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): HELL, Wolfgang
[DE/DE]; Marshallstrasse 10, 52066 Aachen (DE).
KEGEL, Markus [DE/DE]; Erberichshofstrasse
67, 52078 Aachen (DE). AKTERIES, Bernhard
[DE/DE]; Franz-Wallraff-Strasse 169, 52078 Aachen
(DE). BUSCHMANN, Helmut [DE/ES]; Carrer Est, 24,
E-08950 Esplugues de Llobregat (ES). HOLENZ, Jörg
[DE/ES]; Carrer De L'Or, 8, 2^a2a, E-08012 Barcelona
(ES). LÖBERMANN, Hartmut [DE/DE]; Beckerstrasse
7 a, 52078 Aachen (DE). HELLER, Detlef [DE/DE];
Institut für organische Katalyseforschung an der U, niver-
sität Rostock e.V., Buchbinderstrasse 5-6, 18055 Rostock
(DE). DREXLER, Hans-Joachim [DE/DE]; Institut
für organische Katalyseforschung an der U, niversität

(81) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für
jede verfügbare nationale Schutzrechtsart): AE, AG, AL,
AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH,
CN, CO, CR, CU, CZ, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI,
GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE,
KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD,
MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG,
PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM,
TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM,
ZW.

(84) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für
jede verfügbare regionale Schutzrechtsart): ARIPO (BW,
GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG,
ZM, ZW), eurasisches (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU,
TJ, TM), europäisches (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK,
EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PL, PT,
RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA,
GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Veröffentlicht:

- mit internationalem Recherchenbericht
- vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche geltenden
Frist; Veröffentlichung wird wiederholt, falls Änderungen
eintreffen

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Ab-
kürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Co-
des and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der
PCT-Gazette verwiesen.

(54) Title: METHOD FOR THE PRODUCTION OF SUBSTITUTED 3-ARYL-BUTYL AMINE COMPOUNDS

(54) Bezeichnung: VERFAHREN ZUR HERSTELLUNG SUBSTITUIERTER 3-ARYL-BUTYL-AMINVERBINDUNGEN

(57) Abstract: The invention relates to a method for the dehydration of substituted 1-amino-3-aryl-butane-3-ol compounds for the
production of substituted 3-aryl-butyl-amine compounds.

(57) Zusammenfassung: Die vorliegende Erfindung betrifft ein Verfahren zur Dehydratisierung substituierter 1-Amino-3-aryl-bu-
tan-3-ol-Verbindungen zur Herstellung substituierter 3-Aryl-butylamin-Verbindungen.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.
PCT/EP2004/006027

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 C07C211/62 C07C211/27 C07C211/28

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07C

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, MPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	EP 0 693 475 A (GRUENENTHAL GMBH) 24 January 1996 (1996-01-24) cited in the application the whole document	
Y	EP 0 799 819 A (GRUENENTHAL GMBH) 8 October 1997 (1997-10-08) cited in the application the whole document	1-55
Y	WO 01/49651 A (KOEGL BABETTE YVONNE ; PUETZ CLAUDIA (DE); BUSCHMANN HELMUT (DE); GRU) 12 July 2001 (2001-07-12)	1-55
X	the whole document	1-91

☐ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another claim or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"A" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

21 October 2004

Date of mailing of the international search report

03/11/2004

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.O. Box 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Bertrand, F

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No.

PCT/EP2004/006027

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 0693475	A	24-01-1996	DE 4426245 A1 22-02-1996
			AT 163176 T 15-02-1998
			AU 685644 B2 22-01-1998
			AU 2713895 A 08-02-1996
			BR 9502390 A 27-02-1996
			CA 2154424 A1 24-01-1996
			CN 1125221 A ,B 26-06-1996
			CZ 9501904 A3 15-05-1996
			DE 59501431 D1 19-03-1998
			DK 693475 T3 23-09-1998
			EP 0693475 A1 24-01-1996
			ES 2115298 T3 16-06-1998
			FI 953523 A 24-01-1996
			GR 3026326 T3 30-06-1998
			HK 1005062 A1 18-12-1998
			HU 74100 A2 28-11-1996
			IL 113901 A 09-05-1999
			JP 8099939 A 16-04-1996
			NZ 272623 A 27-02-1996
			PL 309734 A1 05-02-1996
			RU 2150465 C1 10-06-2000
			SI 693475 T1 30-06-1998
			US 6248737 B1 19-06-2001
			US 2002010178 A1 24-01-2002
			ZA 9506118 A 31-05-1996
EP 0799819	A	08-10-1997	DE 19609847 A1 18-09-1997
			AT 258544 T 15-02-2004
			AT 223888 T 15-09-2002
			AT 263140 T 15-04-2004
			AU 725430 B2 12-10-2000
			AU 1625197 A 18-09-1997
			BR 9700369 A 27-10-1998
			CA 2199679 A1 13-09-1997
			CZ 9700759 A3 15-04-1998
			DE 59708160 D1 17-10-2002
			DE 59711267 D1 04-03-2004
			DE 59711477 D1 06-05-2004
			DK 1069106 T3 19-04-2004
			DK 799819 T3 02-12-2002
			DK 983995 T3 24-05-2004
			EP 1069106 A2 17-01-2001
			EP 0799819 A1 08-10-1997
			EP 0983994 A2 08-03-2000
			EP 0983995 A2 08-03-2000
			ES 2213526 T3 01-09-2004
			ES 2183030 T3 16-03-2003
			HU 9700574 A2 28-10-1998
			IL 120430 A 28-01-2001
			JP 10007624 A 13-01-1998
			NO 971137 A 15-09-1997
			NZ 314384 A 29-06-1999
			PL 318922 A1 15-09-1997
			PT 1069106 T 30-06-2004
			PT 799819 T 31-01-2003
			PT 983995 T 31-08-2004
			RU 2167146 C2 20-05-2001
			SI 799819 T1 28-02-2003

239
135

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP2004/006027

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 0799819	A	SI 1069106 T1	30-04-2004
		SK 32197 A3	10-12-1997
		US 5811582 A	22-09-1998
		ZA 9702147 A	17-09-1997
WO 0149651	A 12-07-2001	DE 10000311 A1	12-07-2001
		AU 3016901 A	16-07-2001
		BR 0016941 A	25-02-2003
		CA 2396310 A1	12-07-2001
		CN 1437575 T	20-08-2003
		CZ 20022338 A3	13-11-2002
		WO 0149651 A2	12-07-2001
		EP 1246791 A2	09-10-2002
		HU 0203859 A2	28-03-2003
		JP 2003519209 T	17-06-2003
		NO 20022983 A	28-08-2002
		NZ 520468 A	28-11-2003
		PL 356642 A1	28-06-2004
		SK 9802002 A3	04-03-2003
		US 2003096811 A1	22-05-2003
		ZA 200206150 A	03-11-2003

140
136

137

A. KLASIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
IPK 7 C07C217/62 C07C211/27 C07C211/28

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)
IPK 7 C07C

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der Internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)
EPO-Internal, WPI Data

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	EP 0 693 475 A (GRUENENTHAL GMBH) 24. Januar 1996 (1996-01-24) in der Anmeldung erwähnt das ganze Dokument	
Y	EP 0 799 819 A (GRUENENTHAL GMBH) 8. Oktober 1997 (1997-10-08) in der Anmeldung erwähnt das ganze Dokument	1-55
Y	WO 01/49651 A (KOEGL BABBETTE YVONNE ; PUETZ CLAUDIA (DE); BUSCHMANN HELMUT (DE); GRU) 12. Juli 2001 (2001-07-12)	1-55
X	das ganze Dokument	1-91

☐

Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

☒

Siehe Anhang Patentanträge

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

- *A* Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist
- *E* älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist
- *L* Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)
- *O* Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht
- *P* Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

T Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

X Veröffentlichung von besonderer Bedeutung, die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

Y Veröffentlichung von besonderer Bedeutung, die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

A Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der Internationalen Recherche

21. Oktober 2004

Abschließdatum des internationalen Recherchenberichts

03/11/2004

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde
Europäisches Patentamt, P.O. 5616 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Beauftragter

Bertrand, F

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Abkürzungen

PCT/EP2004/006027

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
EP 0693475 A	24-01-1996	DE 4426245 A1	22-02-1996
		AT 163176 T	15-02-1998
		AU 685644 B2	22-01-1998
		AU 2713895 A	08-02-1996
		BR 9502390 A	27-02-1996
		CA 2154424 A1	24-01-1996
		CN 1125221 A , B	26-06-1996
		CZ 9501904 A3	15-05-1996
		DE 59501431 D1	19-03-1998
		DK 693475 T3	23-09-1998
		EP 0693475 A1	24-01-1996
		ES 2115298 T3	16-06-1998
		FI 953523 A	24-01-1996
		GR 3026326 T3	30-06-1998
		HK 1005062 A1	18-12-1998
		HU 74100 A2	28-11-1996
		IL 113901 A	09-05-1999
		JP 8099939 A	16-04-1996
		NZ 272623 A	27-02-1996
		PL 309734 A1	05-02-1996
		RU 2150465 C1	10-06-2000
		SI 693475 T1	30-06-1998
		US 6248737 B1	19-06-2001
		US 2002010178 A1	24-01-2002
		ZA 9506118 A	31-05-1996
EP 0799819 A	08-10-1997	DE 19609847 A1	18-09-1997
		AT 258544 T	15-02-2004
		AT 223888 T	15-09-2002
		AT 263140 T	15-04-2004
		AU 725430 B2	12-10-2000
		AU 1625197 A	18-09-1997
		BR 9700369 A	27-10-1998
		CA 2199679 A1	13-09-1997
		CZ 9700759 A3	15-04-1998
		DE 59708160 D1	17-10-2002
		DE 59711267 D1	04-03-2004
		DE 59711477 D1	06-05-2004
		DK 1069106 T3	19-04-2004
		DK 799819 T3	02-12-2002
		DK 983995 T3	24-05-2004
		EP 1069106 A2	17-01-2001
		EP 0799819 A1	08-10-1997
		EP 0983994 A2	08-03-2000
		EP 0983995 A2	08-03-2000
		ES 2213526 T3	01-09-2004
		ES 2183030 T3	16-03-2003
		HU 9700574 A2	28-10-1998
		IL 120430 A	28-01-2001
		JP 10007624 A	13-01-1998
		NO 971137 A	15-09-1997
		NZ 314384 A	29-06-1999
		PL 318922 A1	15-09-1997
		PT 1069106 T	30-06-2004
		PT 799819 T	31-01-2003
		PT 983995 T	31-08-2004
		RU 2167146 C2	20-05-2001
		SI 799819 T1	28-02-2003

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Abkürzungen

PCT/EP2004/006027

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
EP 0799819 A		SI 1069106 T1	30-04-2004
		SK 32197 A3	10-12-1997
		US 5811582 A	22-09-1998
		ZA 9702147 A	17-09-1997
WO 0149651 A	12-07-2001	DE 10000311 A1	12-07-2001
		AU 3016901 A	16-07-2001
		BR 0016941 A	25-02-2003
		CA 2396310 A1	12-07-2001
		CN 1437575 T	20-08-2003
		CZ 20022338 A3	13-11-2002
		WO 0149651 A2	12-07-2001
		EP 1246791 A2	09-10-2002
		HU 0203859 A2	28-03-2003
		JP 2003519209 T	17-06-2003
		NO 20022983 A	28-08-2002
		NZ 520468 A	28-11-2003
		PL 356642 A1	28-06-2004
		SK 9802002 A3	04-03-2003
		US 2003096811 A1	22-05-2003
		ZA 200206150 A	03-11-2003

140
141

REQUISITOS NECESARIOS PARA PRESENTACION Y AGILIZACION DEL TRAMITE

	USUARIO	RADICADOR
PATENTE DE INVENCION	()	()
MODELO DE UTILIDAD	()	()
- Indicacion de que se solicita la concesion de una patente	()	()
- Datos de identificacion del solicitante o de la persona que se presenta la solicitud	()	()
- Descripcion de la invencion	()	()
- Dibujos de ser estos pertinentes	()	()
- Comprobante de Pago de las tasas establecidas	()	()

COMPLETA () INCOMPLETA ()

DISEÑO INDUSTRIAL ()

- Indicacion de que se solicita el registro de Diseño Industrial	()	()
- Datos de identificacion del solicitante o de la persona que presenta la solicitud	()	()
- Representacion grafica o fotografica del Diseño Industrial o muestra del Material que incorpora el diseño	()	()
- Comprobante de pago de las tasas establecidas	()	()

COMPLETA () INCOMPLETA ()

ESQUEMA DE TRAZADO ()

- Indicacion de que solicita el registro de un Esquema de trazado	()	()
- Datos de identificacion del solicitante o de la persona que presenta La solicitud	()	()
- Representacion grafica del esquema de trazado	()	()
- Comprobante de pago de las tasas establecidas	()	()

COMPLETA () INCOMPLETA ()

Firma Responsable

Fecha

[Signature]
05-12-2005
Dic