



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 364 502**

51 Int. Cl.:
C07C 215/30 (2006.01)
C07C 215/32 (2006.01)
C07D 307/87 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **07702933 .8**
96 Fecha de presentación : **22.01.2007**
97 Número de publicación de la solicitud: **1966127**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **10.09.2008**

54 Título: **Alquilación asimétrica de carbonilo.**

30 Prioridad: **23.01.2006 GB 0601286**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
05.09.2011

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
05.09.2011

73 Titular/es: **SANDOZ AG.**
Lichtstrasse 35
4056 Basel, CH

72 Inventor/es: **Albert, Martin;**
Sturm, Hubert;
Berger, Andreas y
Kremminger, Peter

74 Agente: **Carvajal y Urquijo, Isabel**

ES 2 364 502 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Alquilación asimétrica de carbonilo

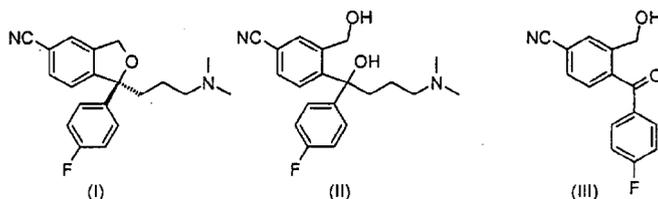
5 Campo de la invención

Esta invención se refiere a procedimientos y a productos intermedios para la alquilación estereoselectiva de grupos carbonilo. La invención permite en particular la preparación estereoselectiva del fármaco antidepresivo escitalopram.

10 Antecedentes de la invención

Los métodos para la construcción asimétrica de átomos de carbono cuaternario son raros. Esto se aplica en particular para la síntesis de alcoholes terciarios, lo que todavía representa un reto para un experto en química orgánica de síntesis. El enfoque más directo para la preparación asimétrica de alcoholes terciarios consiste en una adición estereoselectiva de un reactivo organometálico a una cetona. Sin embargo, los métodos catalizados y controlados por reactivo se limitan a algunos ejemplos (véase: Ramon, D. J.; Yus, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2004, 43, 284-287). Por tanto, existe la necesidad de métodos para la preparación de alcoholes terciarios quirales.

Un alcohol terciario de interés particular es el compuesto de fórmula (II), que es el producto intermedio clave en la producción del fármaco escitalopram (I), que es un antidepresivo bien establecido. Es un inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina (5-hidroxitriptamina; 5-HT) que actúa centralmente, teniendo en consecuencia actividades antidepresivas.



25 El escitalopram se describió por primera vez en el documento EP 347066 por H. Lundbeck A/S. En esta publicación de patente, se reivindica la sustancia y se facilitan dos métodos para la preparación basada en una separación del enantiómero R y S de un producto intermedio de síntesis, seguido por una conversión del diol (II) enantioméricamente puro o de ésteres lábiles del mismo en escitalopram (I).

30 El primer método incluye una transformación de 4-[4-dimetilamino-1-(4-fluorofenil)-1-hidroxi-butil]-3-hidroxi-metil-benzonitrilo racémico (fórmula (II)) en los dos ésteres diastereoméricos correspondientes (mediante el uso de un cloruro de ácido quiral), que pueden separarse mediante cromatografía en una fase estacionaria quiral o cristalización fraccionada. El éster con la estereoquímica deseada se convierte en escitalopram mediante una reacción de cierre de anillo promovida por una base. El diol racémico de fórmula (II) y su uso en la síntesis de citalopram se han dado a conocer en el documento US 4650884.

35 El segundo método descrito en el documento EP 347066 se basa en una separación del diol racémico de fórmula (II) mediante una resolución clásica usando ácido (+)-di-O',O'-toluilitartárico como agente de resolución. El rendimiento de esta resolución según el documento EP 347066 es del 55% (el 27,5% calculado con respecto al diol racémico (II)). El diol enantioméricamente puro se somete a una reacción de cierre de anillo deshidratante posterior (MsCl, Et₃N) para dar escitalopram.

45 En el documento WO 03/006449, se da a conocer la separación de los enantiómeros de diol (II) mediante cromatografía preparativa en una fase estacionaria quiral. Mediante este método de separación puede obtenerse un e.e. (exceso enantiomérico) de más del 99% y rendimientos de más del 95% (el 47,5% calculado con respecto al diol racémico (II)). La cromatografía a gran escala se realiza técnicamente mediante el uso de tecnología de SMB (SMB = lecho móvil simulado) en una fase estacionaria a base de hidratos de carbono. La conversión del diol enantioméricamente puro (II) en escitalopram se realiza según el documento EP 347066.

50 En el documento WO04/014821 se da a conocer un cuarto enfoque, que se basa en el uso de enzimas (esterasas y lipasas) para la separación del diol racémico de fórmula (II). Una acilación o desacilación enzimáticas cinéticas del diol racémico (II) o ésteres del diol racémico (II), respectivamente, da como resultado una mezcla que contiene preferentemente uno de los enantiómeros como el diol de fórmula (II) y el segundo enantiómero como éster de diol (II). Tras la separación, puede realizarse el cierre de anillo tal como se describió anteriormente.

55 Los cuatro enfoques descritos para el escitalopram enantioméricamente puro parten del diol racémico de fórmula (II). El rendimiento global teórico del escitalopram obtenido mediante cualquiera de estos procedimientos se limita al 50% basado en el diol racémico (II).

Aunque es altamente deseable una síntesis asimétrica para un diol de fórmula (II) enantioméricamente enriquecido o puro, que no se base en una separación del diol racémico (II), no se ha notificado hasta ahora. Una síntesis de este tipo aumentaría significativamente el rendimiento global para escitalopram.

5 Ahora se ha encontrado que los derivados de ácido bórico o borónico son elementos de puente útiles para la unión de un grupo quiral a un compuesto que contiene un grupo carbonilo que va a alquilarse. Los boratos y boronatos son por tanto útiles en un procedimiento para la alquilación asimétrica de un grupo carbonilo en un compuesto que contiene un grupo carbonilo y un grupo funcional (denominado en lo sucesivo grupo "de anclaje") que pueden reaccionar con un derivado de ácido bórico o borónico. La alquilación asimétrica puede llevarse a cabo mezclando el
10 compuesto que contiene un grupo carbonilo que va a alquilarse y el grupo de anclaje que puede reaccionar con un derivado de ácido bórico o borónico, añadiendo un alcohol quiral, y añadiendo un compuesto organometálico. Tras la reacción de alquilación, el borato y boronato pueden eliminarse fácilmente mediante hidrólisis.

15 Mediante el uso del procedimiento de la invención, puede prepararse el enantiómero S del diol (II) deseado (o el enantiómero R correspondiente) con alto rendimiento. Por tanto, puede sintetizarse el escitalopram sin necesidad de separación del diol racémico (II).

La invención

20 La presente invención se refiere a un procedimiento para la alquilación asimétrica de un grupo carbonilo en un compuesto (compuesto K) que contiene un grupo carbonilo y un grupo de anclaje seleccionado del grupo que consiste en grupos hidroxilo, amino y sulfhidrilo, que comprende las etapas de:

25 a) mezclar el compuesto K, un compuesto auxiliar quiral (compuesto A) y un derivado de ácido bórico o borónico; siendo el derivado de ácido bórico o borónico un compuesto de fórmula (VI):



(VI)

30 en la que R_1 es hidrógeno, alquilo C_{1-10} , alquenoilo C_{2-10} , alquinilo C_{2-10} , arilo C_{6-10} , alcarilo C_{7-16} , un residuo heterocíclico de 4 a 10 miembros, alcoxilo C_{1-10} , alquilamino C_{1-10} , alquiltio C_{1-10} , hidroxilo o ciano;

35 y en la que R_2 es halógeno, hidroxilo, alcoxilo C_{1-10} , ariloxilo C_{6-10} , dialquilamino C_{1-10} , o un residuo heterocíclico de 4 a 10 miembros conectado mediante un átomo de S, N u O al átomo de boro;

40 y en la que R_3 es halógeno, amino, hidroxilo, alcoxilo C_{1-10} , ariloxilo C_{6-10} , dialquilamino C_{1-10} , o un residuo heterocíclico de 4 a 10 miembros conectado mediante un átomo de S, N u O al átomo de boro;

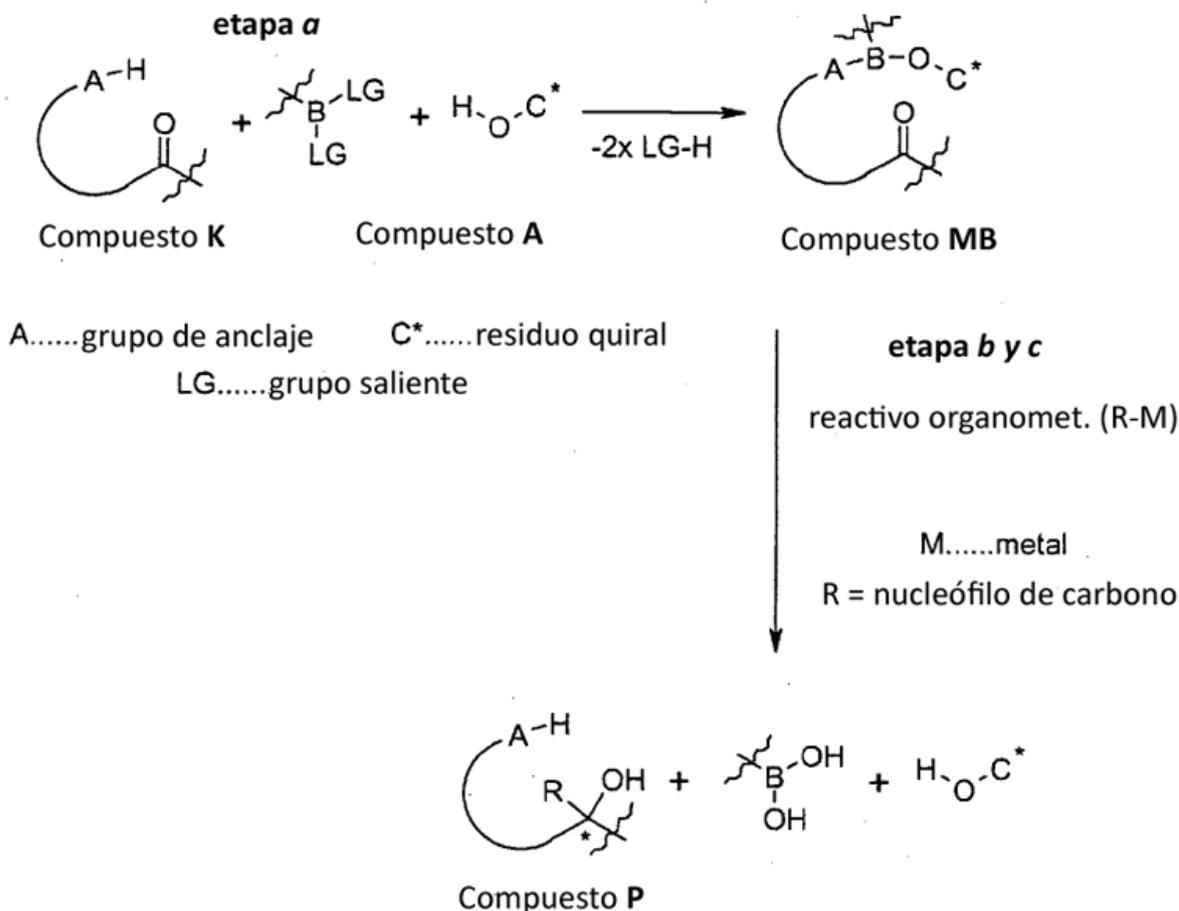
45 o en la que R_2 y R_3 se conectan entre sí para formar una estructura cíclica de 5 a 10 miembros incluyendo el átomo de boro al que se conectan R_2 y R_3 , en la que la estructura cíclica puede contener uno o dos átomos de boro y/o oxígeno y/o nitrógeno adicionales; y

50 en el que compuesto K se selecciona del grupo que consiste en alfa-, beta-, gamma- y delta-hidroxi-cetonas o -aldehídos, alfa-, beta-, gamma- y delta-amino-cetonas o -aldehídos y alfa-, beta-, gamma- y delta-sulfhidril-cetonas o -aldehídos;

55 en el que se mezcla en primer lugar el compuesto K con el derivado de ácido bórico o borónico y luego se añade el compuesto auxiliar quiral; o se mezcla en primer lugar el compuesto K con el compuesto auxiliar quiral y luego se añade el derivado de ácido bórico o borónico; o se añaden simultáneamente el compuesto auxiliar quiral y el derivado de ácido bórico o borónico al compuesto K; y mediante lo cual se genera un derivado de ácido bórico o borónico sustituido, en el que el átomo de boro une el compuesto auxiliar quiral al compuesto K; y

b) añadir un compuesto organometálico que es un compuesto de organomagnesio.

El esquema 1 muestra a modo de ejemplo el procedimiento de la presente invención por medio de un compuesto auxiliar preferido, un alcohol quiral. El procedimiento de la invención tiene la ventaja de que es rápido, económico, sencillo y produce alcoholes terciarios quirales con alto rendimiento y con alto exceso enantiomérico. Otra ventaja es que el procedimiento de la invención puede llevarse a cabo en un formato de una sola etapa.



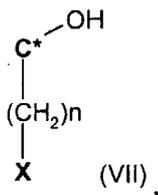
Esquema 1

5 Los enlaces marcados con una línea ondulada indican un enlace con uno de esos residuos tal como se define adicionalmente más adelante. El semicírculo en el compuesto K indica que el grupo de anclaje y el grupo carbonilo están dentro de la misma molécula. Más adelante se especifican formas preferidas en las que se unen esos dos grupos.

10 Los derivados de ácido bórico o borónico preferidos son ácido fenilborónico, borato de trimetilo, borato de triisopropilo, boronato de diisopropilbutilo, boronato de diisopropilmetilo, ácido metilborónico o trimetilboroxina, en particular boronato de diisopropilmetilo, ácido metilborónico o trimetilboroxina.

Los grupos de anclaje (A-H) que pueden reaccionar con un derivado de ácido bórico o borónico son un grupo hidroxilo, un grupo amino y un grupo sulfhidrilo, prefiriéndose un grupo hidroxilo.

15 Los compuestos auxiliares quirales preferidos (compuesto A) son alcoholes quirales, en particular los alcoholes quirales que comprenden el elemento estructural de fórmula (VII)



20 en la que C* es un carbono quiral, en la que n es 1 y X es nitrógeno, prefiriéndose particularmente los aminoalcoholes quirales N-metilefedrina, N-metilpseudoefedrina, 2-dimetilamino-1-feniletanol, quinina, quinidina, cinconidina o cinconina.

Los compuestos organometálicos (R-M) para la alquilación estereoselectiva son compuestos de organomagnesio.

En particular, para la síntesis del diol de fórmula (II), el compuesto de organomagnesio preferido es cloruro de N,N-dimetilaminopropilmagnesio.

El diol de fórmula (II) puede tratarse adicionalmente para que experimente cierre de anillo para formar escitalopram.

La invención se refiere además a diversos productos intermedios formados durante el nuevo procedimiento. Se describe el uso de un borato o un boronato como elemento de unión entre un compuesto de partida que contiene un grupo funcional adecuado para la sustitución nucleófila por un carbanión y un grupo de anclaje que puede reaccionar con un derivado de ácido bórico o borónico y un compuesto auxiliar quiral que puede guiar una reacción estereoselectiva de un grupo carbonilo en el compuesto de partida.

Descripción detallada de la invención

La presente invención se refiere a un procedimiento para la alquilación asimétrica de un grupo carbonilo en un compuesto (compuesto K) que contiene un grupo carbonilo y un grupo de anclaje seleccionado del grupo que consiste en grupos hidroxilo, amino y sulfhidrilo, que comprende las etapas de:

a) mezclar el compuesto K, un compuesto auxiliar quiral (compuesto A) y un derivado de ácido bórico o borónico; siendo el derivado de ácido bórico o borónico un compuesto de fórmula (VI):



(VI)

en la que R_1 es hidrógeno, alquilo C_{1-10} , alqueno C_{2-10} , alquino C_{2-10} , arilo C_{6-10} , alcarilo C_{7-16} , un residuo heterocíclico de 4 a 10 miembros, alcoxilo C_{1-10} , alquilamino C_{1-10} , alquiltio C_{1-10} , hidroxilo o ciano;

y en la que R_2 es halógeno, hidroxilo, alcoxilo C_{1-10} , ariloxilo C_{6-10} , dialquilamino C_{1-10} , o un residuo heterocíclico de 4 a 10 miembros conectado mediante un átomo de S, N u O al átomo de boro;

y en la que R_3 es halógeno, amino, hidroxilo, alcoxilo C_{1-10} , ariloxilo C_{6-10} , dialquilamino C_{1-10} , o un residuo heterocíclico de 4 a 10 miembros conectado mediante un átomo de S, N u O al átomo de boro;

o en la que R_2 y R_3 se conectan entre sí para formar una estructura cíclica de 5 a 10 miembros incluyendo el átomo de boro al que se conectan R_2 y R_3 , en la que la estructura cíclica puede contener uno o dos átomos de boro y/o oxígeno y/o nitrógeno adicionales; y

en el que compuesto K se selecciona del grupo que consiste en alfa-, beta-, gamma- y delta-hidroxi-cetonas o -aldehídos, alfa-, beta-, gamma- y delta-amino-cetonas o -aldehídos y alfa-, beta-, gamma- y delta-sulfhidril-cetonas o -aldehídos;

en el que se mezcla en primer lugar el compuesto K con el derivado de ácido bórico o borónico y luego se añade el compuesto auxiliar quiral; o se mezcla en primer lugar el compuesto K con el compuesto auxiliar quiral y luego se añade el derivado de ácido bórico o borónico; o se añaden simultáneamente el compuesto auxiliar quiral y el derivado de ácido bórico o borónico al compuesto K; y mediante lo cual se genera un derivado de ácido bórico o borónico sustituido, en el que el átomo de boro une el compuesto auxiliar quiral al compuesto K; y

b) añadir un compuesto organometálico que es un compuesto de organomagnesio.

El esquema 1 muestra a modo de ejemplo una realización preferida del procedimiento de la presente invención. Preferiblemente, se añade una etapa de hidrólisis final c) tras la alquilación del grupo carbonilo en la etapa b) para dar un producto que contiene el alcohol terciario (compuesto P).

Alquilación asimétrica significa que se forma preferiblemente uno de los dos enantiómeros posibles del diol producto. La adición del organilo metálico avanza con control estereofacial a favor de un enantiómero del diol producto.

Esto implica que la adición del compuesto organometálico (etapa b) al boronato o borato mixtos quirales (compuesto MB) obtenido tras la etapa a) es diastereoselectivo.

La composición de la mezcla obtenida tras la adición del compuesto organometálico al boronato o borato mixtos (compuesto MB) depende del compuesto auxiliar quiral específico (compuesto A) usado y de las condiciones en las que se lleva a cabo la reacción. Es característico de la adición asimétrica según la invención que se forma una cantidad considerablemente mayor de un enantiómero de fórmula (II), el producto (compuesto P), en comparación con el otro. La razón de enantiómero S con respecto a R (o de R con respecto a S) es diferente de 1 a 1,

habitualmente de al menos 10 a 1, preferiblemente superior a de 15 a 1.

5 Las etapas a), b) y si está presente también c), tienen lugar preferiblemente en el mismo medio inerte, siendo preferiblemente el medio un disolvente aprótico. Disolventes orgánicos adecuados son tolueno, tetrahidrofurano, acetonitrilo, DMF, DMSO, dioxano, DME, diglima, nitrometano, metil *terc*-butil éter, CH₂Cl₂, o NMP o mezclas de los mismos, prefiriéndose particularmente tolueno y las mezclas de dimetoxietano / tetrahidrofurano.

10 Normalmente, el sustrato compuesto K, el derivado de ácido bórico o borónico y el compuesto auxiliar quiral (compuesto A), por ejemplo el alcohol quiral, se mezclan en un disolvente aprótico en condiciones suaves durante un tiempo suficiente para permitir la unión tanto del grupo de anclaje del sustrato como del compuesto auxiliar quiral, por ejemplo el alcohol quiral, al derivado de ácido bórico o borónico y por tanto la generación de un ácido bórico o borónico sustituido, en el que el átomo de boro une el compuesto auxiliar quiral al sustrato.

15 El orden de adición en la etapa a) no es crítico. La adición del sustrato compuesto K, el compuesto auxiliar quiral y el derivado de ácido bórico o borónico al sistema de reacción puede llevarse a cabo en orden arbitrario.

20 Puede mezclarse en primer lugar el compuesto K con el derivado de ácido bórico o borónico y luego puede añadirse el compuesto auxiliar quiral, como el alcohol quiral, o puede mezclarse en primer lugar el compuesto K con el compuesto auxiliar quiral, como el alcohol quiral, y luego puede añadirse el derivado de ácido bórico o borónico, o pueden añadirse simultáneamente el compuesto auxiliar quiral, como el alcohol quiral, y el derivado de ácido bórico o borónico al sustrato en el medio inerte. En todos los casos, se formará el derivado de ácido bórico o borónico sustituido, en el que el átomo de boro une el compuesto auxiliar quiral al sustrato.

25 La condensación del sustrato compuesto K, el compuesto auxiliar quiral (compuesto A) y el derivado de ácido bórico o borónico se realiza con de 0,8 a 1,8 equivalentes del derivado de ácido bórico o borónico con respecto al sustrato compuesto K, más preferiblemente con de 1,0 a 1,2 equivalentes.

30 La condensación del sustrato compuesto K, el compuesto auxiliar quiral (compuesto A) y el derivado de ácido bórico o borónico se realiza con de 0,8 a 2,0 equivalentes del compuesto auxiliar quiral con respecto al sustrato compuesto K, más preferiblemente con de 1,0 a 1,4 equivalentes.

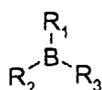
35 Dependiendo del derivado de ácido bórico o borónico particular usado, se forma agua, un alcohol, una amina o HX, en la que X = halógeno, durante la etapa a). Estos productos secundarios se eliminan preferiblemente, por ejemplo mediante destilación azeotrópica o mediante formación de sales (en el caso de que el producto secundario sea HX) seguido por filtración antes de la adición del compuesto organometálico de la etapa b), con el fin de desplazar el equilibrio hacia el boronato mixto (compuesto MB). Un experto apreciará que en algunos casos no siempre es necesaria la eliminación activa, por ejemplo si el producto secundario generado es un gas insoluble en el disolvente de las etapas del procedimiento. Sin embargo, generalmente se prefiere la eliminación sustancial del producto secundario de la mezcla de reacción. En una realización preferida, el producto secundario es agua o un alcohol y la mezcla de reacción se somete a una destilación azeotrópica antes de la etapa b), en la que preferiblemente se eliminan sustancialmente los productos secundarios de la etapa a). Si el producto secundario es agua, se elimina preferiblemente hasta menos del 0,5% p/v y más preferiblemente hasta menos del 0,1% p/v, determinado mediante valoración de Karl Fischer. Si el producto secundario es un alcohol, se elimina preferiblemente hasta menos del 0,5% p/v y más preferiblemente hasta menos del 0,1% p/v, determinado mediante cromatografía de gases.

45 La eliminación de agua o alcohol también puede lograrse mediante métodos alternativos conocidos por el experto, por ejemplo eliminación mediante adición de tamices moleculares o mediante reactivos que pueden retirar agua, como por ejemplo, agentes desecantes.

50 Si el producto secundario es HX, se prefiere la eliminación mediante la formación de sales. Esto puede efectuarse mediante la adición de una base adecuada, tal como una amina terciaria.

La destilación azeotrópica se lleva a cabo preferentemente a presión reducida. Una etapa de destilación de este tipo normalmente lleva hasta 3 horas.

55 Derivados de ácido bórico o borónico para su uso en el procedimiento de la presente invención son los de fórmula (VI),



(VI)

60 en la que R₁ es hidrógeno, alquilo C₁₋₁₀, alqueno C₂₋₁₀, alquino C₂₋₁₀, arilo C₆₋₁₀, alcarilo C₇₋₁₆, un residuo heterocíclico de 4 a 10 miembros, alcoxilo C₁₋₁₀, alquilamino C₁₋₁₀, alquiltio C₁₋₁₀, hidroxilo o ciano;

y en la que R_2 es halógeno, hidroxilo, alcoxilo C_{1-10} , ariloxilo C_{6-10} , dialquilamino C_{1-10} , o un residuo heterocíclico de 4 a 10 miembros conectado mediante un átomo de S, N u O al átomo de boro;

y en la que R_3 es halógeno, amino, hidroxilo, alcoxilo C_{1-10} , ariloxilo C_{6-10} , dialquilamino C_{1-10} , o un residuo heterocíclico de 4 a 10 miembros conectado mediante un átomo de S, N u O al átomo de boro;

o en la que R_2 y R_3 se conectan entre sí para formar una estructura cíclica de 5 a 10 miembros incluyendo el átomo de boro al que se conectan R_2 y R_3 , en la que la estructura cíclica puede contener uno o dos átomos de boro, y/o oxígeno, y/o nitrógeno adicionales.

Se prefiere más que R_1 sea alquilo C_{1-10} o alcoxilo C_{1-10} , en particular que R_1 sea alquilo C_{1-6} , siendo lo más preferido que R_1 sea metilo o etilo, y en particular metilo.

En los boratos y boronatos preferidos, R_2 y R_3 son idénticos y son hidroxilo o alcoxilo C_{1-10} , por ejemplo metoxilo, etoxilo, propoxilo o isopropoxilo. En una realización preferida adicional de la invención, R_1 es metilo y R_2 y R_3 son hidroxilo o alquilo C_{1-10} . Alternativamente R_1 es alcoxilo C_{1-10} y R_2 y R_3 son hidroxilo o alcoxilo C_{1-10} . Por tanto, boratos o boronatos muy preferidos son ácido fenilborónico, dimetoximetilborano, borato de trimetilo, borato de triisopropilo, boronato de diisopropilbutilo, boronato de diisopropilmetilo, ácido metilborónico y trimetilboroxina, siendo boronato de diisopropilmetilo, ácido metilborónico y trimetilboroxina los más preferidos.

El uso de estos boratos y boronatos preferidos tiene la ventaja de que se generan agua o alcoholes durante la etapa a) que pueden eliminarse fácilmente de la mezcla de reacción antes de la etapa b). Esto puede lograrse, por ejemplo, mediante destilación azeotrópica opcionalmente a presión reducida a temperaturas de ambiente a levemente elevadas (aproximadamente de 35 a 90°C) o mediante la adición de tamices moleculares.

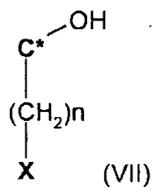
En lo que se refiere a la función del grupo de anclaje, su fin es servir como un sitio de unión para el derivado de ácido bórico o borónico. Los grupos de anclaje para su uso en el procedimiento de la presente invención son un grupo hidroxilo, un grupo amina o un grupo sulfhidrilo, en particular un grupo hidroxilo.

Sin querer restringirse a la teoría, se cree que en las realizaciones preferidas de la presente invención, el grupo auxiliar unido a boro temporal afecta a la esteoquímica del estado de transición de la reacción de alquilación. Para facilitar la generación de un sistema adecuado para el control esteoquímico de la reacción de alquilación en la etapa b), se prefieren los sustratos en los que el átomo de carbono del grupo carbonilo que va a alquilarse está separado del átomo de carbono que porta el grupo de anclaje en de 1 a 6 Angstrom, preferiblemente en de 1,3 a 3 Angstrom. Con el fin de cumplir este requisito espacial, el grupo carbonilo y el grupo de anclaje pueden estar separados por numerosos átomos en la molécula de sustrato, siempre que haya una configuración accesible de la molécula de sustrato en la que se cumpla el requisito espacial. Preferiblemente, sin embargo, el átomo de carbono del grupo carbonilo está separado del átomo de carbono que porta el grupo de anclaje en de 0 a 4 átomos, preferiblemente en de 1 a 4 átomos de carbono, más preferiblemente en 2 o 3 átomos de carbono. Por ejemplo, en la palabra BUT, la letra B está separada de la letra T en una letra, la letra U.

El compuesto K se selecciona de alfa-, beta-, gamma- y delta-hidroxi-cetonas o aldehídos, alfa-, beta-, gamma- y delta-amino-cetonas o aldehídos y alfa-, beta-, gamma- y delta-sulfhidril-cetonas o aldehídos, en particular gamma-hidroxi-cetonas o aldehídos, gamma-amino-cetonas o aldehídos y gamma-sulfhidril-cetonas o aldehídos. Se prefieren las cetonas con respecto a los aldehídos. Preferiblemente, un sustituyente de fenilo está situado adyacente al grupo ceto.

Para un experto en la técnica resulta evidente que es necesario proteger otros grupos funcionales presentes en el sustrato (compuesto K) que no son compatibles con reactivos organometálicos o con el ácido bórico o borónico.

El compuesto auxiliar quiral usado en el procedimiento de la presente invención puede ser una amina quiral o un tiol quiral, pero es preferiblemente un alcohol quiral, que comprende en particular el elemento estructural de fórmula (VII)

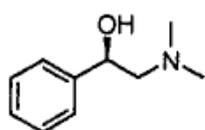


en la que C^* es un carbono quiral, n es un número entero desde 0 hasta 3 y en la que X es un heteroátomo que tiene un par de electrones libres. Tales heteroátomos son, por ejemplo oxígeno, azufre y nitrógeno, prefiriéndose particularmente el nitrógeno. Se prefiere que n sea 1 o que X sea nitrógeno, y lo más preferido es que n sea 1 y X sea nitrógeno. Sin querer restringirse a la teoría, se cree que en las realizaciones preferidas de la presente invención

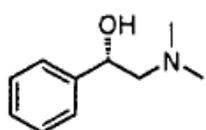
el heteroátomo del grupo auxiliar unido a boro forma parte de un sistema que quela el metal del compuesto organometálico usado en la etapa de alquilación b), afectando por tanto a la estereoquímica del estado de transición de la reacción de alquilación.

5 En esos casos, en los que X es nitrógeno, se prefiere que el nitrógeno forme parte de una amina terciaria.

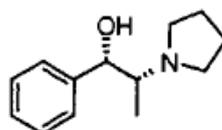
10 Aminoalcoholes quirales preferidos son derivados de efedrina, tales como 1S,2S-N-metilpseudoefedrina, 1R,2R-N-metilpseudoefedrina, 1S,2R-N-metilefedrina o 1R,2S-N-metilefedrina, o 1S-2-dimetilamino-1-feniletanol o 1R-2-dimetilamino-1-feniletanol, o alcaloides de cincona tales como cinconidina, quinidina, cinconina o quinina (para los compuestos auxiliares quirales preferidos véase también el esquema siguiente, en el que sólo se muestra un enantiómero, el experto entenderá que puede usarse el otro enantiómero para obtener un resultado recíproco).



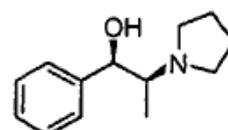
(R)-2-Dimetilamino-1-fenil-etanol



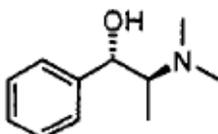
(S)-2-Dimetilamino-1-fenil-etanol



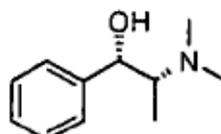
(1S,2R)-2-pirrolidin-1-il-fenil-propanol



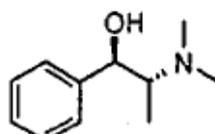
(1R,2S)-2-pirrolidin-1-il-fenil-propanol



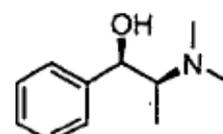
(1S,2S)
(1S,2S)-
N-metilpseudoefedrina



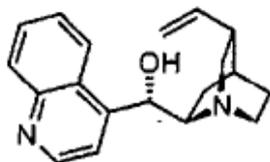
(1S,2R)
(1S,2R)-
N-metilefedrina



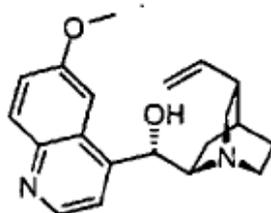
(1R,2R)
(1R,2R)-
N-metilpseudoefedrina



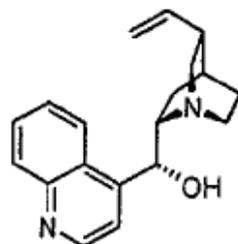
(1R,2S)
(1R,2S)-
N-metilefedrina



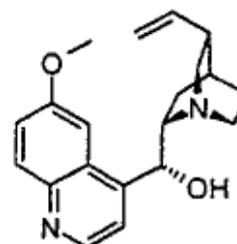
Cinconina



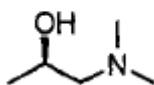
Quinidina



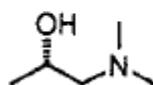
Cinconidina



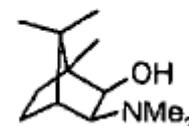
Quinina



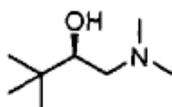
(R)-1-Dimetilamino-1-propanol



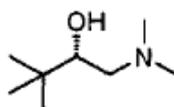
(S)-1-Dimetilamino-1-propanol



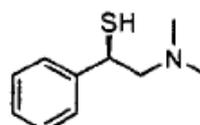
S-DAIB



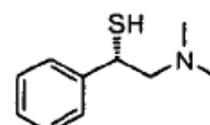
(R)-1-Dimetilamino-3,3-dimetil-butan-2-ol



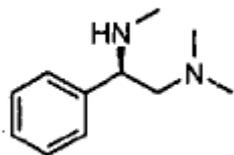
(S)-1-Dimetilamino-3,3-dimetil-butan-2-ol



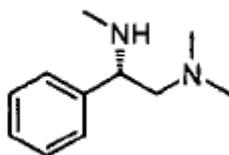
(R)-2-Dimetilamino-1-fenil-etanol



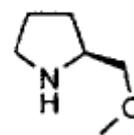
(S)-2-Dimetilamino-1-fenil-etanol



(R)-N,N',N'-Trimetil-1-fenil-etano-1,2-diamina

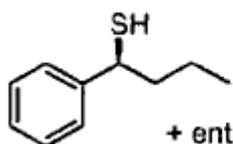


(S)-N,N',N'-Trimetil-1-fenil-etano-1,2-diamina



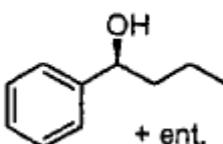
+ ent.

(S)-2-Metoximetil-pirrolidina



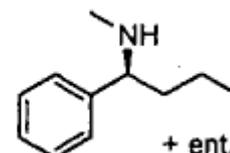
+ ent.

(S)-1-fenil-butano-1-tiol



+ ent.

(S)-1-fenil-butano-1-ol



+ ent.

Metil-((S)-1-fenil-butil)-amina

Se ha encontrado que estos compuestos auxiliares quirales en el contexto del procedimiento de la presente invención pueden guiar la alquilación de un grupo carbonilo por un compuesto organometálico, tal como un reactivo de Grignard, con un alto grado de estereoselectividad.

5 La condensación del sustrato (compuesto K), los compuestos auxiliares quirales (compuesto A) y el derivado de ácido bórico o borónico en la etapa a) se realiza normalmente entre 10°C y 140°C, más preferiblemente entre 20°C y 120°C, y da boronatos o boratos mixtos y un equivalente de HR₂ y HR₃, respectivamente. R₂ y R₃ dependen del derivado de ácido bórico o borónico en uso tal como se describió anteriormente.

10 HR₂ y HR₃ se eliminan preferiblemente mediante destilación, destilación azeotrópica, mediante reacción química, o mediante adsorción / absorción. La eliminación de HR₂ y HR₃ se realiza normalmente a temperatura ambiente o a temperaturas ligeramente elevadas como preferiblemente entre 30°C y 70°C. Si es necesario, la eliminación de HR₂ y HR₃ puede realizarse a presión reducida. Dependiendo del tamaño de lote, el procedimiento de destilación lleva normalmente hasta 3 horas.

15 En una realización preferida de la invención, R₂ y R₃ son hidroxilo y H₂O que se forma luego durante la condensación del sustrato (compuesto K), el compuesto auxiliar quiral (compuesto A) y el derivado de ácido bórico o borónico se eliminan mediante destilación azeotrópica o mediante la adición de tamices moleculares. La eliminación de agua también puede lograrse mediante cualquier otro método, que conoce un experto en la técnica.

20 En otra realización preferida, R₂ y R₃ son alcoxilo C₁₋₁₀. El alcohol correspondiente que se forma luego durante la condensación del sustrato (compuesto K), el compuesto auxiliar quiral (compuesto A) y el derivado de ácido bórico o borónico se eliminan destilación o destilación azeotrópica. La eliminación de R₂H y R₃H también puede lograrse mediante cualquier otro método, que conoce un experto en la técnica.

25 Una ventaja principal de la invención es que puede usarse un equipo de reactor normal para llevar a cabo el procedimiento. En comparación con una adición no asimétrica de un reactivo organometálico a un grupo carbonilo sólo son necesarios tiempos de procedimiento ligeramente más largos debido a la formación del compuesto MB antes de la adición del reactivo organometálico.

30 El compuesto organometálico usado en la etapa b) es un compuesto de organomagnesio. Se prefieren los compuestos organometálicos que se sabe que reaccionan bajo control de quelación con respecto a los reactivos no quelantes que contienen metales tales como litio o aluminio. Se prefiere que el compuesto organometálico muestre un grado relativamente alto de reactividad frente a un grupo carbonilo. Por este motivo, se usa un compuesto de organomagnesio, tal como alquilmagnesio, alqueniilmagnesio o alquiniilmagnesio, como compuesto organometálico.

35 Si el reactivo organometálico va a transferir un residuo de alquilo o alqueniilo al grupo carbonilo, la etapa de alquilación b) se realiza normalmente entre -100°C y 20°C, más preferiblemente entre -60°C y -30°C. A temperaturas inferiores se observa una mejor selectividad de la adición del compuesto organometálico al grupo carbonilo del sustrato compuesto K. Sin embargo, debido a razones prácticas, se prefieren temperaturas de reacción de -80°C a -30°C.

40 Para una conversión completa, se usan de 1 a 3 equivalentes del compuesto organometálico. Preferentemente, se añaden 2 equivalentes del compuesto organometálico. El compuesto organometálico puede añadirse en forma pura o en disolución.

45

En una realización preferida, el compuesto organometálico se añade en disolución. El disolvente puede ser cualquier disolvente aprótico orgánico. Disolventes orgánicos adecuados son tolueno, tetrahidrofurano, dioxano, dimetoxietano, diglima, metil terc-butil éter o dimetoximetano. Lo más preferentemente, el disolvente es tetrahidrofurano.

5 En una realización preferida, se usan reactivos de Grignard. Mediante el uso de tales reactivos, la adición al grupo carbonilo es rápida y normalmente lleva aproximadamente 30 minutos dependiendo del tamaño de lote.

10 La adición posterior de agua, disoluciones salinas acuosas, ácido acuoso o base acuosa a la reacción tras la adición del compuesto organometálico da un compuesto producto P enantioméricamente enriquecido, el compuesto auxiliar quiral A y ácido bórico o borónico.

15 La adición de agua, ácido acuoso o base acuosa conduce instantáneamente a la hidrólisis del borato o boronato mixtos. En lugar de agua, puede usarse un exceso de alcoholes C₁₋₁₀. De ese modo, se obtiene el éster de alquilo C₁₋₁₀ de ácido bórico o borónico correspondiente además del compuesto P y el compuesto A.

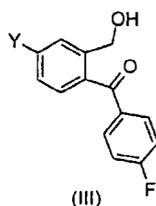
20 El aislamiento del compuesto producto P de la mezcla de reacción puede realizarse según métodos conocidos para un experto en la técnica, dependiendo el procedimiento de aislamiento del compuesto auxiliar quiral en uso. Tales métodos incluyen extracción, destilación, cristalización o cromatografía.

25 La composición exacta de la mezcla de productos obtenida tras la adición del compuesto organometálico al boronato o borato mixto obtenido tras la etapa a) depende del compuesto auxiliar quiral específico usado y de las condiciones en las que se lleva a cabo la reacción. Es característico de la adición asimétrica según la invención que se forma una cantidad considerablemente mayor de un enantiómero del compuesto producto P en comparación con el otro. El producto (compuesto P) se obtiene normalmente con un exceso enantiomérico (e.e.) de >50%. En una realización preferida el e.e. es superior al 90%.

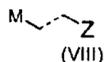
30 La conversión del sustrato (compuesto K) en el producto (compuesto P) es superior al 50%, habitualmente superior al 95%, más preferiblemente superior al 98%. La adición de más de 1 equivalente de reactivo organometálico (etapa b) produce mejores conversiones. Preferentemente, se añaden 2 equivalentes del compuesto organometálico. El compuesto organometálico puede añadirse en forma pura o en disolución.

35 La pureza óptica del diol producto obtenido tras el aislamiento puede incluso mejorarse adicionalmente antes del procesamiento adicional. Pueden lograrse mejoras de la pureza óptica, por ejemplo, mediante cristalización de sales o ésteres diastereoméricos con ácidos ópticamente activos tal como se describe en el documento US 4.943.590 o mediante cromatografía tal como se describe en el documento WO03/011278 o mediante otros métodos.

40 La presente invención se refiere, en una realización preferida, a un procedimiento para la preparación de un producto intermedio clave para la síntesis de escitalopram, el diol de fórmula (II). Por tanto, en una realización preferida, el compuesto K usado en la etapa a) es un compuesto de fórmula (III)



en la que Y es ciano o un grupo que puede convertirse en un grupo ciano tal como se define más adelante, el compuesto organometálico usado en la etapa b) es un compuesto organometálico de fórmula (VIII)



45 en la que M es Mg; y
 Z es -CH₂-N(CH₃)₂ o un grupo que puede convertirse en -CH₂-N(CH₃)₂ en el que el grupo que puede convertirse en -CH₂-N(CH₃)₂ se selecciona de -CH₂-LG, -CH₂-NO₂, -CN, C-N₃, -CHO, -CH₂-OPg, -CH₂-NH₂, -CH₂-NHCH₃, -CH₂-NPg₁Pg₂, -CH₂-NPg₁CH₃, -CO-N(CH₃)₂, -CH(Q₁R₁₁)(Q₂R₁₂), -C(Q₁R₁₃)(Q₂R₁₄)(Q₃R₁₅), -COOR₁₆, -CH₂-CONH₂, -CH=CH-R₁₇ o -CONHR₁₈, en las que Pg es un grupo protector para un alcohol, Pg₁ y Pg₂ son grupos protectores para un grupo amino, R₁₁ y R₁₂ se seleccionan independientemente de alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆ y opcionalmente aril-alquilo C₁₋₆ o arilo sustituido con alquilo C₁₋₆ o R₁₁ y R₁₂ forman juntos una cadena de 2 a 4 átomos de carbono, cada uno de R₁₃ a R₁₇ se selecciona independientemente de alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆ y opcionalmente aril-alquilo C₁₋₆ o arilo sustituido con alquilo C₁₋₆, R₁₈ es hidrógeno o metilo y Q₁, Q₂ y Q₃ se

50

55

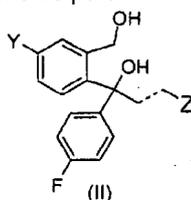
seleccionan de O y S; LG es un grupo saliente seleccionado de halógeno u $-O-SO_2-R_{11}$ y R_{11} es tal como se definió anteriormente. Tales transformaciones (Z en $-CH_2-N(CH_3)_2$) se describen en los documentos WO01/43525, WO01/5147 WO01/68631 y WO04/014821.

5 El grupo que puede convertirse en un grupo ciano es el grupo que es halógeno, $CF_3-(CF_2)_n-SO_2-O-$, en la que n es de 0 a 8, CH_2OH o CH_2OH protegido, CH_2NH_2 o $-CH_2NH_2$ protegido, $-CH_2NO_2$, $-CH_2Cl$, $-CH_2Br$, $-CH_3$, $-NHR_2$, $-CHNOH$, $-COOR_3$, $-OR_2$, en las que R_2 es hidrógeno o alquilo C_{1-6} -carbonilo; $CONR_3R_4$ en la que R_3 y R_4 se seleccionan de hidrógeno, alquilo C_{1-6} , aril-alquilo C_{1-6} o arilo opcionalmente sustituidos, o R_3 y R_4 se unen entre sí para formar un anillo de 5 o 6 miembros que comprende opcionalmente un átomo de S, O o N adicional; o
10 $CHOR_5OR_6$ en la que R_5 y R_6 se seleccionan independientemente de alquilo, arilo, heteroarilo, o R_5 y R_6 se unen entre sí para formar un anillo de 5 o 6 miembros; u otros grupos $-CHO$ protegidos, oxazol, 4,5-dihidrooxazol, tiazol, o 4,5-dihidrotiazol opcionalmente sustituidos. La línea de puntos del compuesto organometálico de fórmula (VIII) puede ser un enlace sencillo, doble o triple. Preferiblemente, la línea de puntos es un enlace sencillo y M es magnesio o cloruro de magnesio y Z es $-CH_2-N(CH_3)_2$.

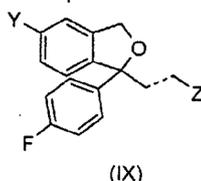
15 En otra realización preferida, la línea de puntos del reactivo organometálico de fórmula (VIII) es un enlace triple y M es magnesio o cloruro o bromuro de magnesio.

20 Si la línea de puntos es un enlace doble o triple, la conversión del boronato mixto (V) el diol producto (II) se realiza entre $-40^\circ C$ y $40^\circ C$, más preferiblemente entre $0^\circ C$ y $30^\circ C$. El compuesto resultante puede convertirse en el diol de fórmula (II) mediante reducción.

Mediante este procedimiento particularmente preferido de la invención, se obtiene un diol de fórmula (II) en forma enantioméricamente enriquecida o enantioméricamente pura



25 en la que Y es ciano o un grupo que puede convertirse en un grupo ciano. El diol de fórmula (II) puede usarse entonces para la síntesis de escitalopram. Por tanto, la presente invención se refiere además a un procedimiento que comprende la etapa adicional de cierre de anillo del diol de fórmula (II) para formar un compuesto de fórmula
30 (IX), en la que Y y Z son tal como se han definido en el presente documento.



El compuesto preferido de fórmula (IX) es escitalopram.

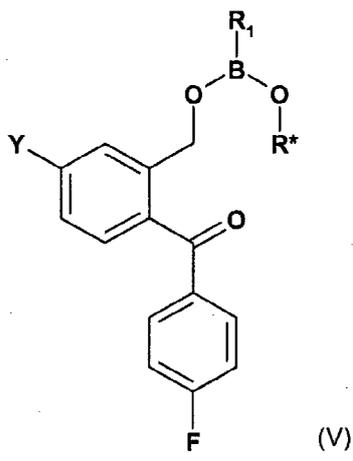
35 La conversión del diol de fórmula (II) en escitalopram puede realizarse tal como se describe en el documento US 4.943.590. Más preferiblemente, el cierre de anillo del compuesto de fórmula (II) puede llevarse a cabo mediante el tratamiento de un derivado de éster carbónico, carboxílico, sulfínico o sulfónico del compuesto con una base tal como $KOC(CH_3)_3$ y otros alcóxidos, NaH u otros hidruros, amina terciarias tales como trietilamina, etildisopropilamina o piridina, a temperaturas inferiores en un disolvente orgánico inerte tal como tetrahidrofurano,
40 tolueno, DMSO, DMF, t-butil metil éter, dimetoxietano, dimetoximetano, dioxano, acetonitrilo o CH_2Cl_2 .

Si Z no es $-CH_2-N(CH_3)_2$, la transformación del grupo Z en $-CH_2-N(CH_3)_2$ puede llevarse a cabo antes o después del cierre de anillo y se realiza según métodos conocidos para un experto en la técnica.

45 Si Y no es un grupo ciano, la transformación de Y en un grupo ciano puede llevarse a cabo antes o después del cierre de anillo y se realiza según métodos conocidos para un experto en la técnica.

Si la línea de puntos es un enlace doble o triple, la hidrogenación puede llevarse a cabo antes o después del cierre de anillo según métodos conocidos para un experto en la técnica.

50 La presente invención se refiere además a productos intermedios del procedimiento de la presente invención, por ejemplo a un compuesto de fórmula (V), que es un producto intermedio útil para la síntesis de escitalopram,



en la que R₁ es alquilo C₁₋₁₀ o alcoxilo C₁₋₁₀, más preferiblemente en la que R₁ es -CH₃, -OCH₃ o -OCH(CH₃)₂; en la que Y es ciano o un grupo que puede convertirse en un grupo ciano; y en el que O-R* es el residuo de un alcohol quiral. El grupo que puede convertirse en un grupo ciano es cloro, bromo, yodo o CF₃-(CF₂)_n-SO₂-O-, en la que n es 0-8, CH₂OH o CH₂OH protegido, -CH₂NH₂ o -CH₂NH₂ protegido, -CH₂Cl, -CH₂Br, -CH₃, -NHR₂, -OR₂, en la que R₂ es hidrógeno o alquil C₁₋₆-carbonilo; CONR₃R₄ en la que R₃ y R₄ se seleccionan de hidrógeno, alquilo C₁₋₆, aril-alquilo C₁₋₆ o arilo opcionalmente sustituidos, o R₃ y R₄ se unen entre sí para formar un anillo de 5 o 6 miembros que comprende opcionalmente un átomo de S, O o N adicional; o CHOR₅OR₆ en la que R₅ y R₆ se seleccionan independientemente de alquilo, arilo, heteroarilo, o R₅ y R₆ se unen entre sí para formar un anillo de 5 o 6 miembros; u otros grupos -CHO protegidos. Opcionalmente Y puede ser un grupo oxazol, 4,5-dihidrooxazol, tiazol o 4,5-dihidrotiazol sustituidos.

El borato o boronato mixto de fórmula (V) puede aislarse o transformarse en un diol de fórmula (II) en una reacción de una sola etapa sin aislamiento.

El aislamiento de un compuesto de fórmula (V) puede realizarse según métodos conocidos para un experto en la técnica. En una realización preferida, el boronato o borato de fórmula (V) se aísla mediante la eliminación del disolvente a presión reducida y la cristalización del compuesto mediante la adición de otro disolvente. Un disolvente de cristalización de este tipo puede ser, por ejemplo, dietil éter o *tert*-butil metil éter. Sin embargo, la invención no se limita a esos dos disolventes. El procedimiento de aislamiento puede variar dependiendo del aminoalcohol y del ácido bórico o borónico usados para la formación del compuesto (V).

El boronato mixto (V) puede aislarse o transformarse *in situ* en el diol de fórmula (II). En una realización preferida de la invención, el boronato / borato mixto de fórmula (V) se convierte directamente en el diol (II).

La hidroxiketona de fórmula (III) puede obtenerse en forma cristalina.

La hidroxiketona (III) puede prepararse a partir de derivados de ftalida 5-sustituidos, en los que Y es ciano o un grupo que puede convertirse en un grupo ciano.

Los grupos que pueden convertirse en un grupo ciano incluyen cloro, bromo o yodo, preferiblemente cloro o bromo. Otros grupos que pueden convertirse en ciano incluyen CF₃-(CF₂)_n-SO₂-O-, en la que n es 0-8, -OH, -CHO, -CH₂OH, -CH₂NH₂, -CH₂NO₂, -CH₂Cl, -CH₂Br, -CH₃, -NHR₂, -CHNOH, -COOR₃, -CONR₃R₄ en la que R₂ es hidrógeno o alquil C₁₋₆-carbonilo, y R₃ y R₄ se seleccionan de hidrógeno, alquilo C₁₋₆, aril-alquilo C₁₋₆ y arilo opcionalmente sustituidos.

Los grupos que pueden convertirse en un grupo ciano también incluyen grupos oxazol, 4,5-dihidrooxazol, tiazol o 4,5-dihidrotiazol opcionalmente sustituidos.

La hidroxiketona (III) puede prepararse, por ejemplo, a partir de 5-cianoftalida mediante la adición de un haluro de 4-fluorofenilmagnesio tal como se describe en el documento EP0171943. El haluro puede ser cloruro, bromuro o yoduro. La reacción puede realizarse en un disolvente de éter, en una mezcla de disolventes de éter, en disolventes alifáticos o aromáticos, o mezclas de los mismos.

Según una realización de la invención, la hidroxiketona (III) se aísla mediante cristalización tras tratamiento final acuoso. El disolvente usado para la cristalización puede ser un disolvente de éter, un disolvente alifático o aromático, un alcohol, agua, o mezclas de los mismos.

En una realización preferida, Y es un grupo ciano y la hidroxiketona (III) se cristaliza en diisopropil éter, tolueno o

etilbenceno. Lo más preferiblemente, el compuesto (III) se cristaliza en tolueno.

Ejemplos

5 Los siguientes ejemplos describen la presente invención en detalle, pero no han de interpretarse en modo alguno como limitativos para la presente invención.

10 **Ejemplo 1:** 1S,2S-N-Metilpseudofedrina como aminoalcohol, -80°C en tolueno, diisopropoximetilborano como elemento de unión, aislamiento de hemisal del ácido (+)-di-O-toluoil-tartárico de 4-[(S)-4-dimetilamino-1-(4-fluorofenil)-1-hidroxibutil]-3-hidroximetil-benzonitrilo

15 Se disuelven 1,44 g de 4-(4-fluorobenzoil)-3-hidroximetil-benzonitrilo (5,6 mmol, 1,0 eq.) y 1,01 g de 1S,2S-N-metilpseudofedrina (5,6 mmol, 1,0 eq.) en un matraz de dos bocas de fondo redondo en 20 ml de tolueno bajo una atmósfera inerte (N₂). A temperatura ambiente, se añaden 1,17 ml de diisopropoximetilborano al 97% (6,3 mmol, 1,13 eq.). Tras 2 minutos se obtiene una disolución transparente. Se calienta la mezcla de reacción hasta 70°C durante 30 minutos. Entonces se enfría la mezcla de reacción hasta 45°C y se eliminan suavemente -18 ml de una mezcla de tolueno / 2-propanol a presión reducida (-60 mbar) en el plazo de 30 minutos. Se añaden 20 ml de tolueno y se enfría la mezcla de reacción hasta -80°C. Se añaden lentamente 4,16 ml (2 eq.) de una disolución 2,7 M de cloruro de dimetilaminopropilmagnesio en THF (duración: 5 minutos). Se continúa la agitación durante 10 minutos a -80°C. El control con HPLC indicó una conversión >98%. La razón de S-diol-(4-[(S)-4-dimetilamino-1-(4-fluorofenil)-1-hidroxibutil]-3-hidroximetil-benzonitrilo) con respecto a R-diol-(4-[(R)-4-dimetilamino-1-(4-fluorofenil)-1-hidroxibutil]-3-hidroximetil-benzonitrilo) es de 95,0:5,0 (exceso enantiomérico = 90,0%).

25 Se añade lentamente la mezcla de reacción a 12 ml de H₂SO₄ acuoso 2 M frío. Se separan las fases y se lava la fase de tolueno una vez con 3 ml de H₂SO₄ acuoso 2 M frío. Se desecha la fase de tolueno. Se combinan las fases acuosas y se añaden 15 ml de MTBE. Se ajusta el pH a 9 con NaOH acuoso 5 M. Tras la separación de fases, se extrae la fase acuosa de nuevo con 10 ml de MTBE a pH 9. Se elimina el MTBE a presión reducida. Se purifica el producto bruto mediante cromatografía en columna (eluyente acetato de etilo / ciclohexano / Et₃N 1 / 1 / 0,1) sobre gel de sílice. Se combinan las fracciones que contienen producto y se elimina el disolvente a presión reducida. La cristalización en 12 ml de 2-propanol con 1,05 g de ácido (+)-di-O-toluoil / tartárico da 2,3 g del compuesto del título (contiene 0,5 equivalentes de 2-propanol y agua) con rendimiento del 71% (e.e. = 99%, p.f. 134°C).

35 ¹H-RMN (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 1,04 (d, 2xCH₃_{ISO}, 6/2H, J 6 Hz), 1,26 (m, CH₂_{DIOL}, 1H), 1,53 (m, CH₂_{DIOL}, 1H), 2,13 (m, CH₂_{DIOL}, 1H), 2,27 (m, CH₂_{DIOL}, 1H), 2,37 (sa, 2xCH₃_{DTTA} + N(CH₃)₂_{DIOL}, 9H) 2,71 (m, CH₂_{DIOL}, 2H), 3,78 (m, CH_{ISO}, 1/2H), 4,02 (d, CH₂OH_{DIOL}, 1H, J 15,7 Hz), 4,57 (d, CH₂OH_{DIOL}, 1H, J 15,7 Hz), 5,70 (s, CHOR_{DTTA}, 2/2H), 7,07 (t, 2H, J 8,7 Hz), 7,21 (m, 2H), 7,33 (d, 2H, J 9 Hz), 7,74-7,91 (m, 5H).

40 **Ejemplo 2:** 1S,2S-N-Metilpseudofedrina como aminoalcohol, -60°C en tolueno, diisopropoximetilborano como elemento de unión

45 Se disuelven 143 mg de 4-(4-fluorobenzoil)-3-hidroximetil-benzonitrilo (0,56 mmol, 1,0 eq.) y 101 mg de 1S,2S-N-metilpseudofedrina (0,56 mmol, 1,0 eq.) en un matraz de dos bocas de fondo redondo en 5 ml de tolueno bajo una atmósfera inerte (N₂). A temperatura ambiente, se añaden 118 µl de diisopropoximetilborano al 97% (0,63 mmol, 1,14 eq.). Se calienta la disolución transparente hasta 70°C durante 30 minutos. Entonces se enfría la mezcla de reacción hasta 45°C y se eliminan suavemente -4,5 ml de una mezcla de tolueno / 2-propanol a presión reducida (-60 mbar) en el plazo de 30 minutos. Se añaden 20 ml de tolueno y se enfría la mezcla de reacción hasta -60°C. Se añaden lentamente 420 µl (2 eq.) de una disolución 2,7 M de cloruro de dimetilaminopropilmagnesio en THF (duración: 5 minutos). Se continúa la agitación durante 10 minutos a -60°C. El control con HPLC indicó una conversión >98%. La razón de S-diol-(4-[(S)-4-dimetilamino-1-(4-fluorofenil)-1-hidroxibutil]-3-hidroximetil-benzonitrilo) con respecto a R-diol-(4-[(R)-4-dimetilamino-1-(4-fluorofenil)-1-hidroxibutil]-3-hidroximetil-benzonitrilo) es de 91,0:9,0 (exceso enantiomérico = 82,0%).

55 **Ejemplo 3:** 1S,2S-N-Metilpseudofedrina como aminoalcohol, -60°C en THF, diisopropoximetilborano como elemento de unión

60 Se disuelven 278 mg de 4-(4-fluorobenzoil)-3-hidroximetil-benzonitrilo (1,09 mmol, 1,0 eq.) y 250 mg de 1S,2S-N-metilpseudofedrina (1,39 mmol, 1,3 eq.) en un matraz de dos bocas de fondo redondo en 5 ml de tolueno bajo una atmósfera inerte (N₂). A temperatura ambiente, se añaden 286 µl de diisopropoximetilborano al 97% (1,55 mmol, 1,4 eq.). Se calienta la disolución transparente hasta 70°C durante 30 minutos. Entonces se enfría la mezcla de reacción hasta 45°C y se eliminan suavemente ~4,5 ml de una mezcla de tolueno / 2-propanol a presión reducida (-60 mbar) en el plazo de 30 minutos. Se añaden 5 ml de tetrahidrofurano y se enfría la mezcla de reacción hasta -60°C. Se añaden lentamente 840 µl (2 eq.) de una disolución 2,7 M de cloruro de dimetilaminopropilmagnesio en THF (duración: 5 minutos). Se continúa la agitación durante 10 minutos a -60°C. El control con HPLC indicó una conversión >98%. La razón de S-diol-(4-[(S)-4-dimetilamino-1-(4-fluorofenil)-1-hidroxibutil]-3-hidroximetil-benzonitrilo) con respecto a R-diol-(4-[(R)-4-dimetilamino-1-(4-fluorofenil)-1-hidroxibutil]-3-hidroximetil-benzonitrilo) es de 91,9:8,1

(exceso enantiomérico = 83,8%).

Ejemplo 4: 1S,2S-N-Metilpseudoefedrina como aminoalcohol, aislamiento de boronato mixto, ácido metilborónico como elemento de unión

Se disuelven 1,44 g de 4-(4-fluorobenoil)-3-hidroximetil-benzonitrilo (5,64 mmol, 1,0 eq.) y 1,01 g de 1S,2S-N-metilpseudoefedrina (5,64 mmol, 1,1 eq.) en un matraz de dos bocas de fondo redondo en 20 ml de tolueno bajo una atmósfera inerte (N₂). A temperatura ambiente, se añaden 348 mg de ácido metilborónico (5,81 mmol, 1,03 eq.). Se calentó la mezcla heterogénea hasta 70°C. La disolución se vuelve homogénea en el plazo de 30 minutos. Entonces se enfría la mezcla de reacción hasta 45°C y se eliminan suavemente 122 ml de una mezcla de tolueno / H₂O a presión reducida (~60 bares) en el plazo de 30 minutos. Se añaden 12 ml de tolueno y se eliminan suavemente 12 ml de una mezcla de tolueno / H₂O a presión reducida (-60 mbar) en el plazo de 30 minutos. Se añaden 20 ml de dietil éter y se enfría la reacción hasta 0°C. Tras 30 minutos, comienzan a precipitar cristales blancos. La cristalización se completa tras 15 horas. Se separan los cristales mediante filtración bajo una atmósfera inerte para dar 2,3 g (91 %) de boronato mixto.

¹H-RMN (CDCl₃) δ -0,2 (s, 3H), 0,99 (d, 3H, J 7,0 Hz), 2,31 (s, 6H), 3,1-3,3 (m, 1H), 4,44 (d, 1H, J 9,6 Hz), 4,64 (d, 1H, J 14,9 Hz), 4,71 (d, 1H, 14,9 Hz), 7,0-8,1 (m, 12H).

Se disuelven 2,3 g de boronato mixto en 20 ml de tolueno. A -60°C, se añaden lentamente 2,8 ml (2,0 eq.) de una disolución 3,6 M de cloruro de dimetilaminopropilmagnesio en THF (duración: 5 minutos). Se continúa la agitación durante 10 minutos a -60°C. El control con HPLC indicó una conversión >95%. La razón de S-diol-(4-[(S)-4-dimetilamino-1-(4-fluorofenil)-1-hidroxibutil]-3-hidroximetil-benzonitrilo) con respecto a R-diol-(4-[(R)-4-dimetilamino-1-(4-fluorofenil)-1-hidroxibutil]-3-hidroximetil-benzonitrilo) es de 89,1:10,9 (exceso enantiomérico = 78,2%).

Ejemplo 5: 1S,2S-N-Metilpseudoefedrina como aminoalcohol, -65°C en tolueno, diisopropoximetilborano como elemento de unión, aislamiento de hemisal del ácido (+)-di-O-toluoil-tartárico de 4-[(S)-4-dimetilamino-1-(4-fluorofenil)-1-hidroxibutil]-3-hidroximetil-benzonitrilo

Se disuelven 1,42 g de 4-(4-fluorobenoil)-3-hidroximetil-benzonitrilo (5,6 mmol, 1,0 eq.) y 1,00 g de 1S,2S-N-metilpseudoefedrina (5,6 mmol, 1,0 eq.) en un matraz de dos bocas de fondo redondo en 20 ml de tolueno bajo una atmósfera inerte (N₂). A temperatura ambiente, se añaden 1,17 ml de diisopropoximetilborano al 97% (6,3 mmol, 1,13 eq.). Tras 2 minutos se obtiene una disolución transparente. Se calienta la mezcla de reacción hasta 50°C durante 30 minutos. Entonces se enfría la mezcla de reacción hasta 45°C y se eliminan suavemente 20 ml de una mezcla de tolueno / 2-propanol a presión reducida (-70 mbar) en el plazo de 20 minutos. Se añaden 20 ml de tolueno y se enfría la mezcla de reacción hasta -65°C. Se añaden lentamente 3,36 ml (2 eq.) de una disolución 3,25 M de cloruro de dimetilaminopropilmagnesio en THF (duración: 10 minutos). Se continúa la agitación durante 10 minutos a -65°C. El control con HPLC indicó una conversión >99%. La razón de S-diol-(4-[(S)-4-dimetilamino-1-(4-fluorofenil)-1-hidroxibutil]-3-hidroximetil-benzonitrilo) con respecto a R-diol-(4-[(R)-4-dimetilamino-1-(4-fluorofenil)-1-hidroxibutil]-3-hidroximetil-benzonitrilo) es de 95,2:4,8 (exceso enantiomérico = 90,4%). Se añade lentamente la mezcla de reacción a 12 ml de H₂SO₄ acuoso 2 M frío. Se separan las fases y se lava la fase de tolueno una vez con 3 ml de H₂SO₄ acuoso 2 M frío. Se desecha la fase de tolueno. Se combinan las fases acuosas y se añaden 15 ml de metil *tert*-butil éter. Se ajusta el pH a 9 con NaOH acuoso 5 M. Tras la separación de fases, se extrae la fase acuosa con 10 ml de metil *tert*-butil éter a pH 9. Se lavan dos veces las fases orgánicas combinadas con ácido píválico acuoso 0,2 M. Se extraen dos veces las fases combinadas de ácido píválico con 10 ml de metil *tert*-butil éter. Se lavan las fases combinadas de metil *tert*-butil éter (~402 ml) con 5 ml de NaOH acuoso 5 M. Tras la separación de fases, se elimina la mayor parte del metil *tert*-butil éter a presión reducida. Se añaden 12 ml de 2-propanol. A 35°C, se añaden 1,04 g de ácido (+)-di-O-toluoil-tartárico. Comienzan a formarse cristales en el plazo de 5 minutos. Tras 4 h, se retira el precipitado blanco mediante filtración para dar 2,2 g del compuesto del título (rendimiento del 69%, e.e. = 99%, p.f. 134°C).

Ejemplo 6: 1S,2R-N-Metilefedrina como aminoalcohol, -80°C, ácido metilborónico como elemento de unión

Se disuelven 142 mg de 4-(4-fluorobenoil)-3-hidroximetil-benzonitrilo (0,56 mmol, 1,0 eq.) y 100 mg de 1S,2R-N-metilefedrina (0,56 mmol, 1,0 eq.) en un matraz de dos bocas de fondo redondo en 2 ml de tolueno bajo una atmósfera inerte (N₂). A temperatura ambiente, se añaden 36,1 mg de ácido metilborónico (0,60 mmol, 1,08 eq.). Se lleva la mezcla de reacción hasta 70°C y se agita a esta temperatura durante 30 minutos. Se elimina suavemente el disolvente a presión reducida en el plazo de 5 minutos. Se añaden 2 ml de tolueno y se eliminan de nuevo a presión reducida. Se añaden 2 ml de tolueno y se enfría la mezcla de reacción hasta -80°C. Se añaden lentamente 410 µl (2 eq.) de una disolución 2,7 M de cloruro de dimetilaminopropilmagnesio en THF (duración: 10 minutos). Se continúa la agitación durante 10 minutos a -80°C. El control con HPLC indicó una conversión >90%. La razón de S-diol-(4-[(S)-4-dimetilamino-1-(4-fluorofenil)-1-hidroxibutil]-3-hidroximetil-benzonitrilo) con respecto a R-diol-(4-[(R)-4-dimetilamino-1-(4-fluorofenil)-1-hidroxibutil]-3-hidroximetil-benzonitrilo) es de 88,0:12,0 (exceso enantiomérico = 76,0%).

Ejemplo 7: 1S,2R-N-Metilefedrina como aminoalcohol, -80°C, trimetilboroxina como elemento de unión

Se disuelven 142 mg de 4-(4-fluorobenzóil)-3-hidroxi metil-benzonitrilo (0,56 mmol, 1,0 eq.) y 100 mg de 1S,2R-N-metilefedrina (0,56 mmol, 1,0 eq.) en un matraz de dos bocas de fondo redondo en 2 ml de tolueno bajo una atmósfera inerte (N₂). A temperatura ambiente, se añaden 26 µl de trimetilboroxina (0,60 mmol, 0,3 eq.). Se lleva la mezcla de reacción hasta 70°C y se agita a esta temperatura durante 30 minutos. Se elimina suavemente el disolvente a presión reducida en el plazo de 5 minutos. Se añaden 2 ml de tolueno y se eliminan de nuevo a presión reducida. Se añaden 2 ml de tolueno y se enfría la mezcla de reacción hasta -80°C. Se añaden lentamente 410 µl (2 eq.) de una disolución 2,7 M de cloruro de dimetilaminopropilmagnesio en THF (duración: 10 minutos). Se continúa la agitación durante 10 minutos a -80°C. El control con HPLC indicó una conversión >98%. La razón de S-diol-4-[(S)-4-dimetilamino-1-(4-fluorofenil)-1-hidroxi butil]-3-hidroxi metil-benzonitrilo con respecto a R-diol-4-[(R)-4-dimetilamino-1-(4-fluorofenil)-1-hidroxi butil]-3-hidroxi metil-benzonitrilo es de 84,2:15,8 (exceso enantiomérico = 68,4%).

Ejemplo 8: (-)-Cinconidina como aminoalcohol, -80°C, diisopropoximetilborano como elemento de unión

Se disuelven 83 mg de 4-(4-fluorobenzóil)-3-hidroxi metil-benzonitrilo (0,28 mmol, 1,0 eq.) y 100 mg de (-)-cinconidina al 96% (0,32 mmol, 1,16 eq.) en un matraz de dos bocas de fondo redondo en 2 ml de tolueno bajo una atmósfera inerte (N₂). A temperatura ambiente, se añaden 81 µl de diisopropoximetilborano al 97% (0,36 mmol, 1,3 eq.). Se lleva la mezcla de reacción hasta 70°C y se agita a esta temperatura durante 30 minutos. Se elimina suavemente el disolvente a presión reducida en el plazo de 15 minutos. Se añaden 2 ml de tolueno y se enfría la mezcla de reacción hasta -80°C. Se añaden lentamente 240 µl (2 eq.) de una disolución 2,7 M de cloruro de dimetilaminopropilmagnesio en THF (duración: 10 minutos). Se continúa la agitación durante 10 minutos a -80°C. El control con HPLC indicó una conversión >96%. La razón de S-diol-4-[(S)-4-dimetilamino-1-(4-fluorofenil)-1-hidroxi butil]-3-hidroxi metil-benzonitrilo con respecto a R-diol-4-[(R)-4-dimetilamino-1-(4-fluorofenil)-1-hidroxi butil]-3-hidroxi metil-benzonitrilo es de 15,9:84,1 (exceso enantiomérico = 68,2%).

Ejemplo 9: Quinidina como aminoalcohol, -80°C en tolueno / cloruro de metileno, diisopropoximetilborano como elemento de unión

Se disuelven 79 mg de 4-(4-fluorobenzóil)-3-hidroxi metil-benzonitrilo (0,31 mmol, 1,0 eq.) y 100 mg de (-)-quinidina al 98% (0,31 mmol, 1,0 eq.) en un matraz de dos bocas de fondo redondo en 2 ml de tolueno bajo una atmósfera inerte (N₂). A temperatura ambiente, se añaden 62 µl de diisopropoximetilborano al 97% (0,32 mmol, 1,03 eq.). Se lleva la mezcla de reacción hasta 70°C y se agita a esta temperatura durante 30 minutos. Se elimina suavemente el disolvente a presión reducida en el plazo de 15 minutos. Se añaden 2 ml de tolueno y 2 ml de cloruro de metileno y se enfría la mezcla de reacción hasta -80°C. Se añaden lentamente 230 µl (2 eq.) de una disolución 2,7 M de cloruro de dimetilaminopropilmagnesio en THF (duración: 10 minutos). Se continúa la agitación durante 10 minutos a -80°C. El control con HPLC indicó una conversión >97%. La razón de S-diol-4-[(S)-4-dimetilamino-1-(4-fluorofenil)-1-hidroxi butil]-3-hidroxi metil-benzonitrilo con respecto a R-diol-4-[(R)-4-dimetilamino-1-(4-fluorofenil)-1-hidroxi butil]-3-hidroxi metil-benzonitrilo es de 86,3:13,7 (exceso enantiomérico = 72,7%).

Ejemplo 10: R-2-Dimetilamino-1-feniletanol como aminoalcohol, -80°C en tolueno, diisopropoximetilborano como elemento de unión

Se disuelven 131 mg de 4-(4-fluorobenzóil)-3-hidroxi metil-benzonitrilo (0,51 mmol, 1,0 eq.) y 85 mg de R-2-dimetilamino-1-feniletanol al 90% (0,46 mmol, 0,9 eq.) en un matraz de dos bocas de fondo redondo en 5 ml de tolueno bajo una atmósfera inerte (N₂). A temperatura ambiente, se añaden 108 µl de diisopropoximetilborano al 97% (0,57 mmol, 1,1eq.). Se lleva la mezcla de reacción hasta 70°C y se agita a esta temperatura durante 30 minutos. Se elimina suavemente el disolvente a presión reducida en el plazo de 15 minutos. Se añaden 5 ml de tolueno y se enfría la mezcla de reacción hasta -80°C. Se añaden lentamente 312 µl (2 eq.) de una disolución 3,3 M de cloruro de dimetilaminopropilmagnesio en THF (duración: 1 minuto). Se continúa la agitación durante 10 minutos a -80°C. El control con HPLC indicó una conversión >97%. La razón de S-diol-4-[(S)-4-dimetilamino-1-(4-fluorofenil)-1-hidroxi butil]-3-hidroxi metil-benzonitrilo con respecto a R-diol-4-[(R)-4-dimetilamino-1-(4-fluorofenil)-1-hidroxi butil]-3-hidroxi metil-benzonitrilo es de 8,5:91,5 (exceso enantiomérico = 83,0%).

Ejemplo 11: S-1-Dimetilamino-2-propanol como aminoalcohol, -80°C en tolueno, diisopropoximetilborano como elemento de unión

Se disuelven 202 mg de 4-(4-fluorobenzóil)-3-hidroxi metil-benzonitrilo (0,79 mmol, 1,0 eq.) y 105 µl de S-1-dimetilamino-2-propanol al 98% (0,80 mmol, 1,02 eq.) en un matraz de dos bocas de fondo redondo en 3 ml de tolueno bajo una atmósfera inerte (N₂). A temperatura ambiente, se añaden 160 µl de diisopropoximetilborano al 97% (0,86 mmol, 1,1eq.). Se lleva la mezcla de reacción hasta 45°C y se agita a esta temperatura durante 30 minutos. Se elimina suavemente el disolvente a presión reducida en el plazo de 15 minutos. Se añaden 3 ml de tolueno y se enfría la mezcla de reacción hasta -80°C. Se añaden lentamente 2,5 ml (3,1 eq.) de una disolución 0,8 M de cloruro de dimetilaminopropilmagnesio en THF (duración: 1 minuto). Se continúa la agitación durante 10 minutos a -80°C. El control con HPLC indicó una conversión >95%. La razón de S-diol-4-[(S)-4-dimetilamino-1-(4-

fluorofenil)-1-hidroxitil]-3-hidroxitil-benzonitrilo) con respecto a R-diol-(4-[(R)-4-dimetilamino-1-(4-fluorofenil)-1-hidroxitil]-3-hidroxitil-benzonitrilo) es de 75,5:24,5 (exceso enantiomérico = 51,0%).

Ejemplo 12: 1S,2R-N-Metilefedrina como aminoalcohol, -80°C, borato de trimetilo como elemento de unión

Se disuelven 145 mg de 4-(4-fluorobenzoil)-3-hidroxitil-benzonitrilo (0,56 mmol, 1,0 eq.) y 100 mg de 1S,2R-N-metilefedrina al 99% (0,56 mmol, 1,0 eq.) en un matraz de dos bocas de fondo redondo en 3 ml de tolueno bajo una atmósfera inerte (N₂). A temperatura ambiente, se añaden 160 µl de diisopropoximetilborano (0,59 mmol, 1,05 eq.). Se lleva la mezcla de reacción hasta 70°C y se agita a esta temperatura durante 30 minutos. Se elimina suavemente el disolvente a presión reducida en el plazo de 15 minutos. Se añaden 3 ml de tolueno y se enfría la mezcla de reacción hasta -80°C. Se añaden lentamente 800 µl (2 eq.) de una disolución 1,3 M de cloruro de dimetilaminopropil magnesio en THF (duración: 2 minutos). Se continúa la agitación durante 10 minutos a -80°C. El control con HPLC indicó una conversión >90%. La razón de S-diol-(4-[(S)-4-dimetilamino-1-(4-fluorofenil)-1-hidroxitil]-3-hidroxitil-benzonitrilo) con respecto a R-diol-(4-[(R)-4-dimetilamino-1-(4-fluorofenil)-1-hidroxitil]-3-hidroxitil-benzonitrilo) es de 71,6:28,4 (exceso enantiomérico = 43,2%). Se forma aproximadamente el 10% de 4-[(4-fluorofenil)hidroximetil]-3-hidroxitil-benzonitrilo como subproducto.

Ejemplo 13: 1S,2R-N-Metilefedrina como aminoalcohol, -80°C, borato de triisopropilo como elemento de unión

Se disuelven 142 mg de 4-(4-fluorobenzoil)-3-hidroxitil-benzonitrilo (0,56 mmol, 1,0 eq.) y 100 mg de 1S,2R-N-metilefedrina al 99% (0,56 mmol, 1,0 eq.) en un matraz de dos bocas de fondo redondo en 2 ml de tolueno bajo una atmósfera inerte (N₂). A temperatura ambiente, se añaden 135 µl de diisopropoximetilborano (0,59 mmol, 1,05 eq.). Se lleva la mezcla de reacción hasta 70°C y se agita a esta temperatura durante 30 minutos. Se elimina suavemente el disolvente a presión reducida en el plazo de 15 minutos. Se añaden 2 ml de tolueno y se enfría la mezcla de reacción hasta -80°C. Se añaden lentamente 412 µl (2 eq.) de una disolución 2,7 M de cloruro de dimetilaminopropil magnesio en THF (duración: 2 minutos). Se continúa la agitación durante 10 minutos a -80°C. El control con HPLC indicó una conversión >50%. La razón de S-diol-(4-[(S)-4-dimetilamino-1-(4-fluorofenil)-1-hidroxitil]-3-hidroxitil-benzonitrilo) con respecto a R-diol-(4-[(R)-4-dimetilamino-1-(4-fluorofenil)-1-hidroxitil]-3-hidroxitil-benzonitrilo) es de 72,2:27,8 (exceso enantiomérico = 44,4%).

Ejemplo 14: 1S,2S-N-Metilefedrina como aminoalcohol, -80°C en tolueno, 3,3-dimetilamino-1-propino como nucleófilo, diisopropoximetilborano como elemento de unión

Se disuelven 120 µl de 3,3-dimetilamino-1-propino (1,13 mmol, 2,0 eq.) en 1 ml de THF. A 0°C, se añaden 372 eq. De una disolución 3 M de cloruro de dimetilaminopropil magnesio en THF. Se agita la disolución resultante durante 20 minutos.

En un segundo matraz, se disuelven 142 mg de 4-(4-fluorobenzoil)-3-hidroxitil-benzonitrilo (0,56 mmol, 1,0 eq.) y 100 mg de 1S,2R-N-metilefedrina al 99% (0,56 mmol, 1,0 eq.) en un matraz de dos bocas de fondo redondo en 2 ml de tolueno bajo una atmósfera inerte (N₂). A temperatura ambiente, se añaden 135 µl de diisopropoximetilborano (0,59 mmol, 1,05 eq.). Se lleva la mezcla de reacción hasta 70°C y se agita a esta temperatura durante 30 minutos. Se elimina suavemente el disolvente a presión reducida en el plazo de 15 minutos. Se añaden 2 ml de tolueno y se enfría la mezcla de reacción hasta -20°C. Ahora se añade la disolución que contiene la sal de magnesio de 3,3-dimetilamino-1-propino en el plazo de 5 minutos. Se calienta la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente y se agita durante 24 horas. El control con HPLC indicó una conversión >70%. La razón de 4-[(S)-4-dimetilamino-1-(4-fluorofenil)-1-hidroxitil]-3-hidroxitil-benzonitrilo con respecto a 4-[(R)-4-dimetilamino-1-(4-fluorofenil)-1-hidroxitil]-3-hidroxitil-benzonitrilo es de 90:10 (exceso enantiomérico = 80%).

Ejemplo 15: Síntesis de 4-(4-fluorobenzoil)-3-hidroxitil-benzonitrilo (ejemplo de síntesis)

Se añaden 1048 g una disolución al 10% de bromuro de 4-fluorofenilmagnesio en tetrahidrofurano a una suspensión de 60,0 g de 5-cianofalida en 390 ml de 1,2-dimetoxietano a -10°C en el plazo de tres horas. Tras agitar durante 30 minutos a -10°C, se vierte la mezcla de reacción fría en 1 l de NH₄Cl acuoso (186 g en 1000 ml de agua, 20°C) en aproximadamente 5 minutos. Se separan las fases y se extrae la fase acuosa con 300 ml de tetrahidrofurano. Se combinan las fases orgánicas y se eliminan los componentes volátiles a presión reducida a 45°C. Se disuelve el residuo en una mezcla de 1000 ml de CH₂Cl₂ y 200 ml de agua que contiene 2,5 de carbonato de sodio (pH de 9). Se separan las fases y se seca la fase orgánica con 40 g de carbonato de sodio. Se trata la disolución seca de CH₂Cl₂ con 6 g de carbón vegetal, se agita durante 10 minutos y se elimina el carbón vegetal mediante filtración. Se lava la torta de filtración con 50 ml de CH₂Cl₂. Se combinan el filtrado y el líquido de lavado y se elimina el disolvente a presión reducida. Se añaden al residuo 300 ml de diisopropil éter. Tras agitar durante 1 hora a 22°C se enfría la suspensión cristalina hasta 0°C y se agita durante otras dos horas, luego se enfría hasta -10°C y se agita durante 14 horas. Se aísla el producto mediante filtración y se lava con 40 ml de diisopropil éter frío, 80 ml de una mezcla de diisopropil éter/ciclohexano 1:1 y 80 ml de ciclohexano. Tras secar durante 3 horas a 50°C a vacío, se obtienen 83,0 g (86,2% de rendimiento teórico, pureza (HPLC): 99,8 de % de área) de polvo cristalino blanco del compuesto del título (p.f. 85°C).

¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ 3,01 (t, J = 6,30, 0,8 H, OH), 3,66 (s, 0,2 H, OH), 4,66 (d, J = 6,11 Hz, 1,6 H, CH₂-O), 5,33 (m, CH₂-O, 0,4 H, isómero de lactol), 7,03 - 7,93 (m, 7 H, ArH)

5 **Ejemplo 16:** 1S,2S-N-Metilpseudoefedrina como aminoalcohol, -60°C, ácido metilborónico como elemento de unión

Se disuelven 250 mg de 4-(4-fluorobenzoil)-3-hidroximetil-benzonitrilo (0,98 mmol, 1,0 eq.) y 263 mg de 1S,2R-N-metilefedrina al 99% (1,45 mmol, 1,48 eq.) en un matraz de dos bocas de fondo redondo en 15 ml de tolueno bajo una atmósfera inerte (N₂). A temperatura ambiente, se añaden 67 mg de ácido metilborónico (1,12 mmol, 1,14 eq.). Se lleva la reacción hasta 70°C y se agita a esta temperatura durante 30 minutos. Se elimina suavemente el disolvente a presión reducida en el plazo de 15 minutos. Se añaden 10 ml de tolueno y se eliminan suavemente de nuevo a presión reducida. Se añaden 5 ml de tolueno y se enfría la mezcla de reacción hasta -60°C. Se añaden lentamente 2,3 ml (2 eq.) de una disolución 0,84 M de cloruro de dimetilaminopropilmagnesio en THF (duración: 2 minutos). Se continúa la agitación durante 10 minutos a -60°C. El control con HPLC indicó una conversión >98%. La razón de S-diol-(4-[(S)-4-dimetilamino-1-(4-fluorofenil)-1-hidroxibutil]-3-hidroximetil-benzonitrilo) con respecto a R-diol-(4-[(R)-4-dimetilamino-1-(4-fluorofenil)-1-hidroxibutil]-3-hidroximetil-benzonitrilo) es de 96,3:3,7 (exceso enantiomérico = 92,6%).

20 **Ejemplo 17:** Síntesis y aislamiento de hemisal del ácido (+)-di-p-toluoil-tartárico de (S)-4-(4-dimetilamino)-1-(4-fluorofenil)-1-hidroxibutil-3-hidroximetil-benzonitrilo;(S)-2-N,N-dimetilaminofeniletanol como compuesto auxiliar

Se disuelven 10,0 g de 4-(4-fluorobenzoil)-3-hidroximetil-benzonitrilo (PM: 255,25, valoración: 96,7%; 37,9 mmol) en 140 ml de tolueno. Se añaden 7,77 g de (S)-2-N,N-dimetilaminofeniletanol (PM: 165,24, 47,0 mmol, 1,24 eq.) y 2,51 g de ácido metilborónico (PM: 59,86, valoración: 98%, 41,1 mmol, 1,08 eq.). La disolución se vuelve ligeramente turbia y se forman rápidamente gotas de agua. Se calienta la mezcla hasta 50°C. A presión reducida (-60-70 mbar) se eliminan cuidadosamente ~100 ml de tolueno / agua. Se añaden 100 ml de tolueno y se eliminan ~100 ml de tolueno / agua. Se añaden 120 ml de tolueno y se eliminan aproximadamente ~20 ml de tolueno / agua para obtener una disolución de boronato mixto (~80 mmol) en aproximadamente 250 ml de disolvente. En contenido en agua es inferior al 0,1% determinado mediante una valoración de Karl Fischer. Se enfría la mezcla de reacción hasta -65°C. En el plazo de aproximadamente 10-20 minutos se añaden 38,0 ml de una disolución -2 M de cloruro de dimetilaminopropilmagnesio en THF (-2 eq.). De ese modo, la temperatura no supera -50°C. Se agita la disolución durante otros 30 minutos. El control de la reacción se realiza con HPLC (e.e. = 90%). Tras la conversión completa (% de área de 4-(4-fluorobenzoil)-3-hidroximetil-benzonitrilo <2%) se procesa adicionalmente la mezcla de reacción.

35 Se añaden 20 ml de agua y 35 ml de H₂SO₄ acuoso 2 M (70 mmol) para obtener un pH de -1,5 en la fase acuosa. Tras la separación de fases, se lava la fase orgánica una vez con 20 ml agua, se ajusta a pH 1 con H₂SO₄ acuoso 2 M. Se añaden 150 ml de CH₂Cl₂ a las fases acuosas combinadas. Ahora se añade NH₃ acuoso 7 M (29 ml) hasta que se alcanza un pH de -9,0. Tras la separación de fases, se lava la fase acuosa dos veces con 25 ml de MED (a pH 9,0). Se lavan las fases de combinadas de CH₂Cl₂ con 15 ml de agua. Se añaden 70 ml de H₂O. Se añaden 10,7 ml de H₂SO₄ acuoso 2 M para ajustar el pH a 6,4. Tras agitar durante 10 minutos, se separan las fases (pH 6,4). Se añaden 35 ml de agua a la fase de CH₂Cl₂. La adición de 1,52 ml de H₂SO₄ acuoso 2 M da un pH de 6,4. Tras agitar durante 10 minutos se separan las fases.

45 Se añaden 80 ml de CH₂Cl₂ a las fases acuosas combinadas. La adición de 2 ml de NH₃ acuoso 7 M da un pH de 6,4 (tras equilibración). Se separan las fases. Se lavan las fases orgánicas combinadas con 20 ml de agua. Se separan las fases. La fase combinada de CH₂Cl₂ contiene el diol enantioméricamente enriquecido. La fase acuosa combinada contiene -90% del compuesto auxiliar quiral. Se eliminan 200 ml de CH₂Cl₂. Se añaden 60 ml de 2-propanol. Se eliminan 30 ml de 2-propanol / CH₂Cl₂ a presión reducida. Se añaden 30 ml de 2-propanol para obtener ~13 g de CIT-DIOL en 60 ml de ISO. A esta disolución, se le añaden 6,59 g de ácido (+)-ditoluoil-tartárico (PM: 386,36; valoración: 99%; 17,1 mmol, 0,45 eq.), disueltos en 42 ml de 2-propanol y 8 ml de CH₂Cl₂. El producto comienza a cristalizar tras 5 minutos (o inmediatamente tras la siembra). La mezcla se agita durante 90 minutos a 35°C, durante 10 minutos a 60°C y luego se enfría lentamente hasta temperatura ambiente (en el plazo de ~ 5 horas) y cristaliza sin agitación durante 10 horas. Se aísla el producto mediante filtración para dar 17,2 g de S-CIT-DIOL.½(+)-DTTA.½ISO.½H₂O (rendimiento: 81,0%; e.e.: 99,0%, valoración: 61,0%) tras secar durante 10 horas a 40°C y 20 mbar.

55 **Ejemplo 18:** Síntesis y aislamiento de hemisal del ácido (+)-di-p-toluoil-tartárico de (S)-4-(4-dimetilamino)-1-(4-fluorofenil)-1-hidroxibutil-3-hidroximetil-benzonitrilo; 1S,2S-N-metilpseudoefedrina como compuesto auxiliar

60 Se disuelven 20,68 g de 4-(4-fluorobenzoil)-3-hidroximetil-benzonitrilo (255,25, valoración: 96,7%; 81,0 mmol) en 280 ml de tolueno. Se añaden 16,05 g de 1S, 2S-N-metilpseudoefedrina (PM: 179,26, valoración: 99,1%, 89,5 mmol, 1,1 eq.) y 5,02 g de ácido metilborónico (PM: 59,86, valoración: 98%, 82,2 mmol, 1,02 eq.). La disolución se vuelve ligeramente turbia y se forman rápidamente gotas de agua. Se calienta la mezcla hasta 50°C. A presión reducida (-60-70 mbar) se eliminan cuidadosamente ~200-220 ml de tolueno / agua. Se añaden 200 ml de tolueno y se eliminan 190-210 ml de tolueno / agua. Se añaden 200 ml de tolueno y se eliminan aproximadamente 30 ml de tolueno para obtener una disolución de boronato mixto (~80 mmol) en aproximadamente 250 ml de disolvente (contenido en agua

< 0,1%). Se enfría la mezcla de reacción hasta -40°C. En el plazo de aproximadamente 10-20 minutos, se añaden 78,5 ml de una disolución -2 M de cloruro de dimetilaminopropil magnesio en THF (-2 eq.). De ese modo, la temperatura no supera -35°C. Se agita la disolución durante otros 30 minutos. El control de la reacción se realiza mediante HPLC (e.e. = -92%). Tras la conversión completa, se procesa adicionalmente la mezcla de reacción. Se añaden 85 ml de H₂SO₄ acuoso 2 M (170 mmol) en el plazo de 5 minutos. El pH final de la fase acuosa es de -2. Se lava dos veces la fase orgánica con 5 ml de H₂SO₄ acuoso 2 M. Se añaden 300 ml de metil *terc*-butil éter a las fases acuosas combinadas. Ahora se añade NH₃ acuoso 7 M hasta que se alcanza un pH de 9,2. Tras la separación de fases, se lava la fase acuosa dos veces con 100 ml de metil *terc*-butil éter (a pH 9,2). Se lavan dos veces las fases combinadas de metil *terc*-butil éter con 20 ml de NH₃ acuoso 7 M. Se eliminan aproximadamente 400 ml del metil *terc*-butil éter a presión reducida. Se añade metil *terc*-butil éter hasta un volumen total de aproximadamente 250 ml. Se disuelven 24,8 g de ácido píválico (PM: 102,14; 242 mmol, 3,0 eq.) en 80 ml de metil *terc*-butil éter. Se añade esta disolución a la disolución de diol en metil *terc*-butil éter. La sal del ácido píválico de 1S,2S-N-metilpseudofedrina cristaliza rápidamente. Se agita cuidadosamente la mezcla durante 30 minutos a temperatura ambiente y 30 minutos a 0°C. Se elimina NMPE.PIVOH mediante filtración. Se lava la torta de filtración con 75 ml de metil *terc*-butil éter. Tras secar (20 mbar, 40°C, 1 hora) se obtienen 19,8 g de sal del ácido píválico de 1 S,2S-N-metilpseudofedrina (rendimiento: 79%; valoración: 98,8%).

Se lavan las fases combinadas de metil *terc*-butil éter con 60 ml de NH₃ acuoso 7 M y 20 ml de agua. Se separan las fases. Se eliminan aproximadamente 2/3 de metil *terc*-butil éter a presión reducida para dar una disolución concentrada de diol enantioméricamente enriquecido en metil *terc*-butil éter (60 ml). Se añaden 100 ml de 2-propanol y se elimina el metil *terc*-butil éter / 2-propanol hasta un volumen final de aproximadamente 60 ml. Se añaden 90 ml de 2-propanol para obtener ~26 g de diol en aproximadamente 120 ml de 2-propanol.

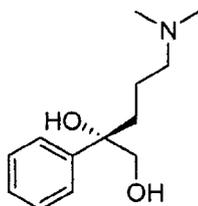
Se añaden a esta disolución 15,5 g de ácido (+)-ditoluoil-tartárico (PM: 386,36; valoración: 99%; 40,1 mmol, 0,49 eq.) disueltos en 80 ml de 2-propanol. El producto comienza a cristalizar tras 5 minutos (o inmediatamente tras la siembra). Se agita la mezcla durante 1 hora a 30°C, durante 10 minutos a 60°C y luego se enfría lentamente hasta temperatura ambiente (en el plazo de ~5 horas) y cristaliza sin agitación durante 10 horas. Se aísla el producto mediante filtración para dar 33,86 g de hemisal del ácido (+)-di-p-toluoil-tartárico de (S)-4-(4-dimetilamino)-1-(4-fluorofenil)-1-hidroxibutil-3-hidroximetil-benzonitrilo (rendimiento: 76,7%; e.e.: 99,3%, valoración: 60,7%) tras secar durante 6 horas a 40°C y 20 mbar.

Ejemplo 19: Síntesis y aislamiento de oxalato de escitalopram

Se suspende hemisal del ácido (+)-di-p-toluoil-tartárico de (S)-4-(4-dimetilamino)-1-(4-fluorofenil)-1-hidroxibutil-3-hidroximetil-benzonitrilo (16,64 g; 29,7 mmol) en una mezcla de 180 ml de agua y 180 ml de diclorometano. Tras la corrección del pH con amoniaco acuoso hasta pH 9, se separan las fases. Se añade trietilamina (5,7 ml; 41 mmol) a la fase orgánica enfriada y secada (100 ml) seguido por cloruro de p-toluolsulfonilo (6,1 g; 32 mmol) y se agita la disolución resultante durante una hora a una temperatura inferior a 5°C. Posteriormente, se lava la mezcla de reacción con agua a pH 6 y pH 12, seguido por una etapa de concentración a presión reducida y dilución con acetona. Se añade ácido oxálico (2,52 g; 28 mmol) a la disolución final y cristaliza el oxalato de escitalopram. Se recogen los cristales mediante filtración y se lavan con acetona fría. Se seca la torta húmeda a vacío para dar 11,4 g de oxalato de escitalopram (pureza por HPLC: 99,7%; e.e. = 98,8%).

¹H-RMN (DMSO-d₆, 300 MHz): δ 1,39-1,60 (m, 2H, CH₂), 2,21-2,27 (t, 2H, CH₂), 2,50 (s, 3H, CH₃), 2,51 (s, 3H, CH₃), 2,94-2,99 (t, 2H, CH₂), 5,13-5,26 (q, 2H, CH₂), 7,11-7,19 (m, 2H, arilo), 7,54-7,61 (m, 2H, arilo), 7,61-7,68 (m, 3H, arilo).

Ejemplo 20: Síntesis asimétrica de 5-(dimetilamino)-2-fenilpentano-1,2-diol enantioméricamente enriquecido



Se disolvieron 500 mg de 2-hidroxiacetofenona (3,60 mmol, 1,00 eq), 798 mg de (1S,2S)-2-dimetilamino-1-fenilpropan-1-ol (1S, 2S-NMPE, 4,45 mmol, 1,20 eq) y 231 mg de ácido metilborónico (3,89 mmol, 1,05 eq) en 10 ml de tolueno. A una temperatura de baño de 25°C y 15 mbar, se eliminaron 8 ml de tolueno / agua a presión reducida. Se añadieron 8 ml de tolueno y 800 mg de tamices moleculares tipo 5A. Se agitó la suspensión durante 15 horas a -20°C.

Se retiraron los tamices moleculares mediante filtración y se añadieron 5,8 ml de una disolución 1,5 M de cloruro de

dimetilaminopropilmagnesio en THF (8,7 mmol, 2,42 eq) en el plazo de 130 minutos a una temperatura de baño de -70°C. Se detuvo la reacción mediante la adición de 17 ml de KHSO₄ acuoso 1 M. Se separaron las fases. Se ajustó el pH de la fase acuosa a 10 mediante la adición de NaOH acuoso 5 M y se extrajo dos veces con 5 ml de cloruro de metileno. Se secó la fase orgánica combinada con Na₂SO₄, se filtró y se eliminó el disolvente a presión reducida.

Se disolvió el producto bruto en 10 ml de Et₂O. Se añadieron 1,6 g de Celite® y se eliminó el disolvente a presión reducida. Se purificó adicionalmente el producto bruto sobre Celite® mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice. (20 g de SiO₂, eluyente: acetato de etilo / trietilamina 200 + 5).

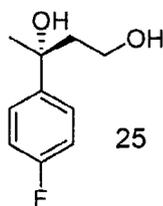
Rendimiento: 760 mg, 95%; sólido blanco cristalino; punto de fusión: 50°C

e.e. = 80% (determinado tras derivatización tal como se describe en: Kelly, A. M.; Pérez-Fuertes, Y.; Arimori, S.; Bull, S. D. Org. Lett. 2006, 8, 1971)

¹H-RMN (CDCl₃): δ 1,23-1,40 (m, 2H), 1,90-2,15 (m, 2H), 2,08 (s, 6H), 2,30 (m, 2H), 3,53 (d, 1H, J = 10,8 Hz), 3,55 (d, 1H, J = 10,8 Hz), 7,21 (m, 1H), 7,31 (m, 2H), 7,41 (m, 2H).

¹³C-RMN (CDCl₃): 21,8, 37,6, 44,9 (2C), 60,0, 72,3, 75,6, 126,0 (2C), 126,5, 128,2 (2C), 145,3.

Ejemplo 21: Síntesis asimétrica de 3-(4-fluorofenil)butano-1,3-diol enantioméricamente enriquecido :



Se disolvieron 500 mg de 4-hidroxi-2-butanona (5,39 mmol, 1,00 eq), 1990 mg de (R)-(quinolin-4-il)((2R,4S,5R)-5-vinilquinuclidin-2-il)metanol (cinconidina, 6,47 mmol, 1,20 eq), 340 mg de ácido metilborónico (5,66 mmol, 1,05 eq) en 15 ml de tolueno. A 25°C y a presión reducida (10 mbar) se eliminaron azeotrópicamente -8 ml de tolueno / agua. Se añadieron -8 ml de tolueno y se eliminaron de nuevo a presión reducida. Se añadieron 5 ml de tolueno y 300 mg de tamices moleculares tipo 5A. Se agitó la mezcla de reacción durante 10-15 horas a -20°C.

Se retiraron los tamices moleculares mediante filtración. A una temperatura de -60°C, se añadieron 13 ml de bromuro de 4-fluorofenilmagnesio 0,83 M en THF (10,8 mmol, 2,00 eq). Se determinó la conversión mediante CCF (eluyente: acetato de etilo / ciclohexano 1 + 1). Se extinguió la reacción tras 45 minutos mediante la adición de 10 ml de NaOH acuoso 2,5 M. Se separaron las fases y se lavó la fase orgánica dos veces con 10 ml de KHSO₄ acuoso 1 M, y una vez con 10 ml de NaHCO₃ acuoso saturado.

Se secó la fase orgánica combinada con Na₂SO₄, se filtró y se eliminó el disolvente a presión reducida.

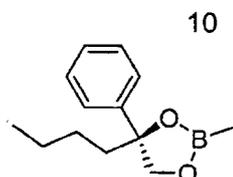
Se disolvió el producto bruto en 10 ml de Et₂O. Se añadieron 2 g de Celite® y se eliminó el disolvente a presión reducida. Se purificó adicionalmente el producto bruto sobre Celite® mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice. (14 g de SiO₂, eluyente: acetato de etilo / ciclohexano 1 + 10).

Rendimiento: 665 mg, 83%; sólido blanco cristalino; punto de fusión: 73°C, e.e. = 55% (HPLC)

¹H-RMN (DMSO-d₆): δ 1,42 (s, 3H), 1,90 (t, 2H, J = 7,3 Hz), 2,50 (s, OH, 1H), 3,27 (m, 1H), 3,42 (m, 1H), 7,09 (m, 2H), 7,44 (m, 2H).

¹³C-RMN (DMSO-d₆): δ 30,8, 46,2, 57,8, 72,7, 114,3, 114,6, 126,9, 127,0, 142,0, 161,7 (d, J_{CF} = 242,6 Hz).

Ejemplo 22: Síntesis asimétrica de 4-butil-2-metil-4-fenil-1,3,2-dioxaborolano enantioméricamente enriquecido (ejemplo de referencia)



Se disolvieron 500 mg de 2-hidroxiacetofenona (3,60 mmol, 1,00 eq), 798 mg de (1S,2S)-2-dimetilamino-1-fenilpropan-1-ol (1S, 2S-NMPE, 4,45 mmol, 1,20 eq) y 231 mg de ácido metilborónico (3,89 mmol, 1,05 eq) en 10 ml de tolueno. A 25°C y a presión reducida (10-15 mbar) se eliminaron azeotrópicamente -8 ml de tolueno / agua. Se añadieron ~8 ml de tolueno y se eliminaron de nuevo a presión reducida. Se añadieron 5 ml de tolueno y 400 mg de tamices moleculares tipo 5A. Se agitó la mezcla de reacción durante 5 horas a 20°C.

A una temperatura de -70°C, se añadieron 3,6 ml de una disolución 2 M de cloruro de butilmagnesio en THF (7,20 mmol, 2,00 eq). Se determinó la conversión mediante CCF (eluyente: acetato de etilo / ciclohexano 1+10). Se extinguió la reacción tras 45 minutos mediante la adición de 15 ml de KHSO₄ acuoso 1 M. Se separaron las fases y se lavó la fase orgánica con 10 ml de KHSO₄ acuoso 1 M, luego dos veces con 10 ml de NaHCO₃ acuoso saturado.

Se secó la fase orgánica combinada con Na₂SO₄, se filtró y se eliminó el disolvente a presión reducida.

Se disolvió el producto bruto en 10 ml de Et₂O. Se añadieron 1,1 g de Celite® y se eliminó el disolvente a presión reducida. Se purificó adicionalmente el producto bruto sobre Celite® mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice. (20 g de SiO₂, eluyente: acetato de etilo / ciclohexano 1+10).

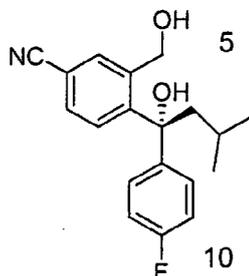
Rendimiento: 110 mg; aceite.

¹H-RMN (CDCl₃): δ 0,44 (s, 3H), 0,89 (t, 3H, J = 7,0 Hz), 1,15 (m, 1H), 1,36 (m, 3H), 1,91 (m, 2H), 4,24 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 4,33 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 7,34 (m, 5H).

¹³C-RMN (CDCl₃): δ 14,1, 22,9, 25,8, 42,8, 77,2, 85,4, 124,6, 125,6, 127,1, 127,4, 128,4, 145,7.

Para la determinación del e.e., se hidrolizó el boronato con H₂O₂ acuosa. Se determinó el e.e. mediante HPLC (e.e. = 40%).

Ejemplo 23: Síntesis asimétrica de 4-(1-(4-fluorofenil)-1-hidroxi-3-metilbutil)-3-(hidroximetil)benzonitrilo enantioméricamente enriquecido:



Se disolvieron 500 mg de 4-(4-fluorobenzil)-3-(hidroximetil)benzonitrilo (1,96 mmol, 1,00 eq), 425 mg de (1S,2S)-2-dimetilamino-1-fenilpropan-1-ol (1S,2S-NMPE, 2,37 mmol, 1,20 eq) y 126 mg de ácido metilborónico (2,10 mmol, 1,05 eq) en 10 ml de tolueno. A 35°C y a presión reducida (10-15 mbar) se eliminaron azeotrópicamente ~7 ml de tolueno / agua. Se añadieron -7 ml de tolueno y se eliminaron de nuevo a presión reducida. Se añadieron 5 ml de tolueno y 200 mg de tamices moleculares tipo 5A. Se agitó la mezcla de reacción durante 3 horas a 25°C.

A una temperatura de -70°C, se añadieron 2,5 ml de una disolución 2 M de cloruro de isobutilmagnesio en THF (5,0 mmol, 2,6 eq). Se determinó la conversión mediante CCF (eluyente: acetato de etilo / ciclohexano 1+1). Se extinguió la reacción tras 120 minutos mediante la adición de 15 ml de KHSO₄ acuoso 1 M. Se separaron las fases y se lavó la fase orgánica con 10 ml de KHSO₄ acuoso 1 M, luego dos veces con 10 ml de NaHCO₃ acuoso saturado.

Se secó la fase orgánica combinada con Na₂SO₄, se filtró y se eliminó el disolvente a presión reducida.

Se disolvió el producto bruto en 10 ml de Et₂O. Se añadieron 1,1 g de Celite® y se eliminó el disolvente a presión reducida. Se purificó adicionalmente el producto bruto sobre Celite® mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice. (20 g de SiO₂, eluyente: acetato de etilo / ciclohexano 1+10).

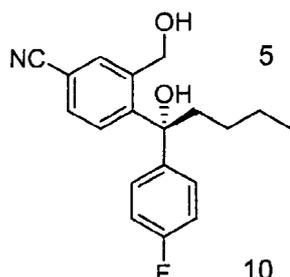
Rendimiento: 180 mg de 4-(1-(4-fluorofenil)-1-hidroxi-3-metilbutil)-3-(hidroximetil)benzonitrilo; e.e. = 60%; sólido cristalino blanco; punto de fusión: 82°C.

¹H-RMN (CDCl₃): δ 0,73 (d, 3H, J = 6,7 Hz), 0,96 (d, 3H, J = 6,7 Hz), 1,51 (m, 1H), 2,17 (m, 2H), 3,60 (s, OH), 4,21 (d, 1H, J = 12,9 Hz), 4,29 (d, 1H, J = 12,9 Hz), 6,99 (m, 2H), 7,26 (m, 2H), 7,58-7,74 (m, 3H). ¹³C-RMN (CDCl₃): δ 23,8, 24,9, 27,0, 51,5, 63,6, 79,2, 111,6, 115,0, 115,3, 118,5, 127,5, 127,5, 127,6, 131,4, 135,0, 140,7, 141,4, 151,0, 161,7 (d, J_{CF}=247, 2 Hz).

295 mg de 4-((4-fluorofenil)(hidroxi)metil)-3-(hidroximetil)benzonitrilo, aceite incoloro; e.e. = 60%, (determinado tras derivatización tal como se describe en: Kelly, A. M.; Pérez-Fuertes, Y.; Arimori, S.; Bull, S. D. Org. Lett. 2006, 8, 1971)

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3): δ 0,73 (d, 3H, $J = 6,7$ Hz), 0,96 (d, 3H, $J = 6,7$ Hz), 1,51 (m, 1H), 2,17 (m, 2H), 3,60 (s, OH), 4,21 (d, 1H, $J = 12,9$ Hz), 4,29 (d, 1H, $J = 12,9$ Hz), 6,99 (m, 2H), 7,26 (m, 2H), 7,58-7,74 (m, 3H). $^{13}\text{C-RMN}$ (CDCl_3): δ 23,78, 24,87, 27,00, 51,53, 63,57, 79,18, 111,58, 115,04, 115,33, 118,50, 127,48, 127,54, 127,58, 131,42, 134,96, 140,66, 141,37, 150,95, 161,74 (d, $J_{\text{CF}} = 247, 2$ Hz).

Ejemplo 24: Síntesis asimétrica de 4-(1-(4-fluorofenil)-1-hidroxipentil)-3-(hidroximetil)benzonitrilo enantioméricamente enriquecido:



Se disolvieron 1000 mg de 4-(4-fluorobenzoil)-3-(hidroximetil)benzonitrilo (3,92 mmol, 1,00 eq), 840 mg de (1S,2S)-2-dimetilamino-1-fenilpropan-1-ol (1S,2S-NMPE, 4,68 mmol, 1,20 eq) y 250 mg de ácido metilborónico (4,20 mmol, 1,05 eq) en 30 ml de tolueno. A 65°C y a presión reducida (85-110 mbar) se eliminaron azeotrópicamente -20 ml de tolueno / agua. Se añadieron 20 ml de tolueno y 500 mg de tamices moleculares tipo 5A. Se agitó la mezcla de reacción durante 60 minutos a 25°C.

A una temperatura de -50°C, se añadieron 3,9 ml de una disolución 2 M de cloruro de butilmagnesio en THF. Se determinó la conversión mediante CCF (eluyente: acetato de etilo / ciclohexano 1+1). Tras 50 minutos, la mezcla se filtró y luego se extinguió mediante la adición de 10 ml de KHSO_4 acuoso 1 M: Se separaron las fases y se lavó la fase orgánica dos veces con 10 ml de NaHCO_3 acuoso saturado.

Se secó la fase orgánica combinada con Na_2SO_4 , se filtró y se eliminó el disolvente a presión reducida.

Se disolvió el producto bruto en 15 ml de cloruro de metileno. Se añadieron 4 g de Celite® y se eliminó el disolvente a presión reducida. Se purificó adicionalmente el producto bruto sobre Celite® mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice. (40 g de SiO_2 , eluyente: acetato de etilo / ciclohexano 1+5).

Rendimiento: 675 mg (57%); e.e. = 91%; aceite ligeramente amarillo.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3): δ 0,90 (t, 3H, $J = 7,0$ Hz), 1,11 (m, 1H), 1,32 (m, 3H), 2,2 (m, 2H), 4,14 (d, 1H, $J = 12,9$ Hz), 4,26 (d, 1H, $J = 12,9$ Hz), 6,97 (t, 2 H, $J = 8,6$ Hz), 7,20 (m, 2H), 7,52 (s, 1H), 7,64 (m, 2H). $^{13}\text{C-RMN}$ (CDCl_3): δ 14,0, 23,0, 25,5, 42,9, 63,4, 78,6, 111,4, 114,8, 115,1, 118,5, 127,3, 127,4, 127,6, 131,4, 134,8, 140,8, 141,3, 150,5, 161,7 (d, $J_{\text{CF}} = 247,2$).

REIVINDICACIONES

1. Procedimiento para la alquilación asimétrica de un grupo carbonilo en un compuesto (compuesto K) que contiene un grupo carbonilo y un grupo de anclaje seleccionado del grupo que consiste en grupos hidroxilo, amino y sulfhidrilo, que comprende las etapas de:

a) mezclar el compuesto K, un compuesto auxiliar quiral (compuesto A) y un derivado de ácido bórico o borónico; siendo el derivado de ácido bórico o borónico un compuesto de fórmula (VI):



(VI)

en la que R_1 es hidrógeno, alquilo C_{1-10} , alqueno C_{2-10} , alquino C_{2-10} , arilo C_{6-10} , alcarilo C_{7-16} , un residuo heterocíclico de 4 a 10 miembros, alcoxilo C_{1-10} , alquilamino C_{1-10} , alquiltio C_{1-10} , hidroxilo o ciano;

y en la que R_2 es halógeno, hidroxilo, alcoxilo C_{1-10} , ariloxilo C_{6-10} , dialquilamino C_{1-10} , o un residuo heterocíclico de 4 a 10 miembros conectado mediante un átomo de S, N u O al átomo de boro;

y en la que R_3 es halógeno, amino, hidroxilo, alcoxilo C_{1-10} , ariloxilo C_{6-10} , dialquilamino C_{1-10} , o un residuo heterocíclico de 4 a 10 miembros conectado mediante un átomo de S, N u O al átomo de boro;

o en la que R_2 y R_3 se conectan entre sí para formar una estructura cíclica de 5 a 10 miembros incluyendo el átomo de boro al que se conectan R_2 y R_3 , en la que la estructura cíclica puede contener uno o dos átomos de boro y/o oxígeno y/o nitrógeno adicionales; y

en el que compuesto K se selecciona del grupo que consiste en alfa-, beta-, gamma- y delta-hidroxi-cetonas o -aldehídos, alfa-, beta-, gamma- y delta-amino-cetonas o -aldehídos y alfa-, beta-, gamma- y delta-sulfhidril-cetonas o -aldehídos;

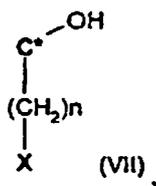
en el que se mezcla en primer lugar el compuesto K con el derivado de ácido bórico o borónico y luego se añade el compuesto auxiliar quiral; o se mezcla en primer lugar el compuesto K con el compuesto auxiliar quiral y luego se añade el derivado de ácido bórico o borónico; o se añaden simultáneamente el compuesto auxiliar quiral y el derivado de ácido bórico o borónico al compuesto K; y mediante lo cual se genera un derivado de ácido bórico o borónico sustituido, en el que el átomo de boro une el compuesto auxiliar quiral al compuesto K; y

b) añadir un compuesto organometálico que es un compuesto de organomagnesio.

2. Procedimiento según la reivindicación 1, que tiene lugar en un formato de una sola etapa.
3. Procedimiento según la reivindicación 1 ó 2, en el que la mezcla de reacción se somete a la eliminación sustancial de los productos secundarios de la etapa a) antes de la etapa b).
4. Procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en la que R_1 es alquilo C_{1-10} o alcoxilo C_{1-10} .
5. Procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en la que R_2 y R_3 son idénticos y son hidroxilo o alcoxilo C_{1-10} .
6. Procedimiento según la reivindicación 5 en combinación con la reivindicación 3, en el que la mezcla de reacción se somete a destilación antes de la etapa b) para eliminar el agua o un alcohol C_{1-10} .
7. Procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que el derivado de ácido bórico o borónico se selecciona de ácido fenilborónico, borato de trimetilo, borato de triisopropilo, boronato de diisopropilbutilo, boronato de diisopropilmetilo, ácido metilborónico o trimetilboroxina.
8. Procedimiento según la reivindicación 7, en el que el grupo de anclaje es un grupo hidroxilo.
9. Procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en el que el átomo de carbono del grupo carbonilo está separado del átomo de carbono que porta el grupo de anclaje en de 1 a 6 Angstrom.
10. Procedimiento según la reivindicación 9, en el que el átomo de carbono del grupo carbonilo está separado

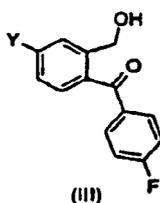
del átomo de carbono que porta el grupo de anclaje en de 1,3 a 3 Angstrom.

- 5 11. Procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en el que el átomo de carbono del grupo carbonilo está separado del átomo de carbono que porta el grupo de anclaje en 2 ó 3 átomos de carbono.
12. Procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, en el que el compuesto auxiliar quiral es un alcohol quiral.
- 10 13. Procedimiento según la reivindicación 12, en el que el alcohol quiral comprende el elemento estructural de fórmula (VII)



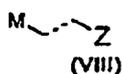
15 en la que C* es un carbono quiral, n es un número entero desde 0 hasta 3 y en la que X es un heteroátomo que tiene un par de electrones libres.

14. Procedimiento según la reivindicación 13, en el que n es 1 y/o en el que X es nitrógeno.
15. Procedimiento según la reivindicación 14, en el que el alcohol quiral es un aminoalcohol quiral.
- 20 16. Procedimiento según la reivindicación 15, en el que el aminoalcohol quiral se selecciona de N-metilefedrina, N-metilpseudofedrina, 2-dimetilamino-1-feniletanol, quinina, quinidina, cinconidina o cinconina.
17. Procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16, en el compuesto de organomagnesio es
- 25 18. Procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17, en el que compuesto K se selecciona del grupo que consiste en gamma-hidroxi-cetonas, gamma-amino-cetonas y gamma-sulfhidril-cetonas.
- 30 19. Procedimiento según la reivindicación 18, en el que un sustituyente de fenilo está situado adyacente al grupo ceto en el compuesto K.
20. Procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 19, en el que compuesto K es un compuesto de fórmula (III)



35 en la que Y es ciano o un grupo que puede convertirse en un grupo ciano, siendo el grupo que puede convertirse en un grupo ciano halógeno, CF₃-(CF₂)_n-SO₂-O-, en la que n es de 0 a 8; CH₂OH o CH₂OH protegido, CH₂NH₂ o -CH₂NH₂ protegido, -CH₂NO₂, -CH₂Cl, -CH₂Br, -CH₃, -NHR₂, -CHNOH, -COOR₃, -OR₂, en la que R₂ es hidrógeno o alquil C₁₋₆-carbonilo; CONR₃R₄ en la que R₃ y R₄ se seleccionan de hidrógeno, alquilo C₁₋₆, aril-alquilo C₁₋₆ o arilo opcionalmente sustituidos, o R₃ y R₄ se unen entre sí para formar un anillo de 5 o 6 miembros que comprende opcionalmente un átomo de S, O o N adicional; o CHOR₅OR₆ en la que R₅ y R₆ se seleccionan independientemente de alquilo, arilo, heteroarilo, o R₅ y R₆ se unen entre sí para formar un anillo de 5 o 6 miembros; u otros grupos -CHO protegidos, oxazol, 4,5-dihidrooxazol, tiazol, o 4,5-dihidrotiazol opcionalmente sustituidos.

- 45 21. Procedimiento según la reivindicación 20, en el que el compuesto organometálico es un compuesto organometálico de fórmula (VIII):

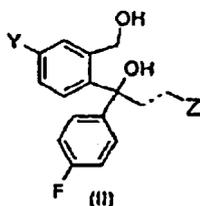


en la que la línea de puntos es un enlace sencillo, doble o triple;

M es Mg; y

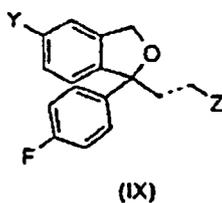
Z es $-\text{CH}_2\text{-N}(\text{CH}_3)_2$ o un grupo que puede convertirse en $-\text{CH}_2\text{-N}(\text{CH}_3)_2$, seleccionándose el grupo que puede convertirse en $-\text{CH}_2\text{-N}(\text{CH}_3)_2$ de $-\text{CH}_2\text{-LG}$, $-\text{CH}_2\text{-NO}_2$, $-\text{CN}$, C-N_3 , $-\text{CHO}$, $-\text{CH}_2\text{-OPg}$, $-\text{CH}_2\text{-NH}_2$, $-\text{CH}_2\text{-NHCH}_3$, $-\text{CH}_2\text{-NPg}_1\text{Pg}_2$, $-\text{CH}_2\text{-NPg}_1\text{CH}_3$, $-\text{CO-N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}(\text{Q}_1\text{R}_{11})(\text{Q}_2\text{R}_{12})$, $-\text{C}(\text{Q}_1\text{R}_{13})(\text{Q}_2\text{R}_{14})(\text{Q}_3\text{R}_{15})$, $-\text{COOR}_{16}$, $-\text{CH}_2\text{-CO-NH}_2$, $-\text{CH}=\text{CH-R}_{17}$ o $-\text{CONHR}_{18}$, en las que Pg es un grupo protector para un alcohol, Pg₁ y Pg₂ son grupos protectores para un grupo amino, R₁₁ y R₁₂ se seleccionan independientemente de alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆ y opcionalmente aril-alquilo C₁₋₆ o arilo sustituido con alquilo C₁₋₆ o R₁₁ y R₁₂ forman juntos una cadena de 2 a 4 átomos de carbono, cada uno de R₁₃ a R₁₇ se selecciona independientemente de alquilo C₁₋₄, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆ y opcionalmente aril-alquilo C₁₋₆ o arilo sustituido con alquilo C₁₋₆, R₁₈ es hidrógeno o metilo y Q₁, Q₂ y Q₃ se seleccionan de O y S; LG es halógeno u $-\text{O-SO}_2\text{-R}_{11}$ y R₁₁ es tal como se definió anteriormente.

22. Procedimiento según la reivindicación 21, en el que M es Mg y en el que Z es $-\text{CH}_2\text{-N}(\text{CH}_3)_2$ o un grupo que puede convertirse en $-\text{CH}_2\text{-N}(\text{CH}_3)_2$, en el que se obtiene un diol de fórmula (II) en forma enantioméricamente enriquecida o enantioméricamente pura

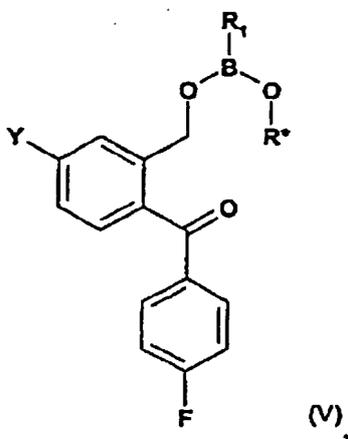


en la que Y es ciano o un grupo que puede convertirse en un grupo ciano según la reivindicación 20.

23. Procedimiento según la reivindicación 22, que comprende además la etapa de cierre de anillo del diol de fórmula (II) para formar un compuesto de fórmula (IX), en la que Y y Z son según la reivindicación 22 anterior



24. Procedimiento según la reivindicación 23, en el que el compuesto de fórmula (IX) es escitalopram.
25. Compuesto de fórmula (V)



en la que R₁ es alquilo C₁₋₁₀ o alcoxilo C₁₋₁₀; en la que Y es ciano o un grupo que puede convertirse en un grupo ciano; y en la que O-R* es el residuo de un alcohol quiral, siendo el grupo que puede convertirse en un grupo ciano halógeno, $\text{CF}_3\text{-(CF}_2)_n\text{-SO}_2\text{-O}$ en la que n es de 0 a 8, CH_2OH o CH_2OH protegido, CH_2NH_2 o $-\text{CH}_2\text{NH}_2$ protegido, $-\text{CH}_2\text{NO}_2$, $-\text{CH}_2\text{Cl}$, $-\text{CH}_2\text{Br}$, $-\text{CH}_3$, $-\text{NHR}_2$, $-\text{CHNOH}$, $-\text{COOR}_3$, $-\text{OR}_2$, en la que R₂ es hidrógeno o alquil C₁₋₆-carbonilo; CONR_3R_4 en la que R₃ y R₄ se seleccionan de hidrógeno, alquilo C₁₋₆, aril-

- alquilo C₁₋₆ o arilo opcionalmente sustituidos, o R₃ y R₄ se unen entre sí para formar un anillo de 5 o 6 miembros que comprende opcionalmente un átomo de S, O o N adicional; o CHOR₅OR₆ en la que R₅ y R₆ se seleccionan independientemente de alquilo, arilo, heteroarilo, o R₅ y R₆ se unen entre sí para formar un anillo de 5 o 6 miembros; u otros grupos -CHO protegidos, oxazol, 4,5-dihidrooxazol, tiazol o 4,5-dihidrotiazol opcionalmente sustituidos.
- 5
26. Compuesto según la reivindicación 25, en el que R₁ es -CH₃, -OCH₃, u -OCH(CH₃)₂.
- 10
27. Compuesto según la reivindicación 25, en el que Y incluye grupos oxazol, 4,5-dihidrooxazol, tiazol o 4,5-dihidrotiazol opcionalmente sustituidos.