

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 368 172**

51 Int. Cl.:
C07D 333/12 (2006.01)
C07D 333/14 (2006.01)
C07D 333/24 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **07711690 .3**
96 Fecha de presentación: **27.02.2007**
97 Número de publicación de la solicitud: **1989193**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **12.11.2008**

54 Título: **PROCEDIMIENTO PARA OBTENER ENANTIÓMEROS DE PRECURSORES DE DULOXETINA.**

30 Prioridad:
28.02.2006 EP 06380038

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
15.11.2011

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
15.11.2011

73 Titular/es:
LABORATORIOS DEL DR. ESTEVE, S.A.
AVDA. MARE DE DÉU DE MONTSERRAT 221
08041 BARCELONA, ES

72 Inventor/es:
BUSCHMANN, Helmut Heinrich;
TORRENS JOVER, Antoni;
LORMANN, Matthias y
DAHMEN, Stefan

74 Agente: **Arias Sanz, Juan**

ES 2 368 172 T3

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

DESCRIPCIÓN

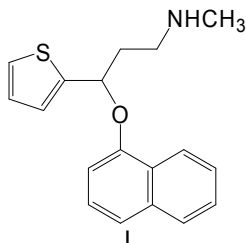
Procedimiento para obtener enantiómeros de precursores de duloxetina

5 **CAMPO DE LA INVENCION**

La presente invención se refiere a un nuevo procedimiento para la preparación de tienilalcoxiopropanoaminas enantioméricamente enriquecidas. Dichos compuestos son intermediarios útiles para la preparación de Duloxetina.

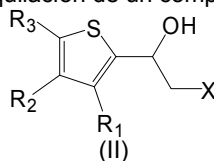
10 **ANTECEDENTES DE LA INVENCION**

El compuesto (\pm)-N-metil-N-[3-(naftaleno-1-iloxi)-3-(2-tienil)propil]amina, también conocido como Duloxetina, de fórmula I



15 es un potente inhibidor de la recaptura de 5-HT y de la recaptura de norepinefrina la cual ya se ha lanzado al mercado para el tratamiento de diferentes estados (depresión, incontinencia urinaria y dolor neuropático). La Duloxetina también se encuentra en ensayos clínicos para el tratamiento de otros estados tales como ansiedad generalizada y fibromialgia. De los enantiómeros posibles de Duloxetina, el enantiómero dextrorrotatorio, (+)-Duloxetina, es más potente que la (-)-Duloxetina.

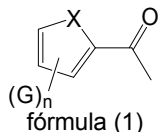
20 La Duloxetina puede prepararse mediante O-alkilación de un compuesto de fórmula II:



25 Los enantiómeros puros de (+)-I y (-)-I pueden prepararse mediante O-alkilación por separado de los intermedios enantioméricamente puros (+)-II y (-)-II. Así, se necesita un procedimiento sintético para obtener los intermedios puros/enantioméricamente enriquecidos (+)-II y (-)-II.

30 La reducción enantioselectiva de cetonas proquirales se ha propuesto en síntesis orgánica para obtener alcoholes secundarios con alta pureza enantiomérica. En consecuencia, se han desarrollado varias estrategias para la reducción asimétrica de cetonas proquirales en alcoholes enantioméricamente enriquecidos [R. Noyori, T. Ohkuma, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2001, 40, 40-73, Wiley-VCH Verlag].

También, en la solicitud de patente número CA 2498756 los compuestos de fórmula II se sintetizan mediante la acilación de un acetiltiofeno de fórmula (1)



35 e hidrogenación asimétrica posterior en presencia de un catalizador quiral. Sin embargo, este método necesita dos etapas con el fin de llegar al compuesto de fórmula II. Además, los reactivos que se necesitan (por ejemplo, NaH) no son compatibles con la producción industrial.

40 En la solicitud de patente número DE 10237272 se somete un derivado de tioenocarbaldehído a una reacción de tipo Reformatsky. También se ha propuesto una reducción directa promovida con una catalizador que combina cinc y un ligando diamina [V. Bette, A. Mortreux, D. Savoia, F.F. Carpentier, *Adv. Synth. Catal.* 2005, 347, 289-302].

45 También se ha propuesto una reacción de transferencia de fenilo a arilaldehídos como un enfoque hacia diarilalcoholes enantiopuros, como una alternativa a la reducción enantioselectiva de cetonas proquirales [P.I. Dosa, J.C. Ruble, G.C. Fu, *J. Org. Chem.* 1997, 62 444; W.S. Huang, L. Pu, *Tetrahedron Lett.* 2000, 41, 145; M. Fontes, X. Verdaguer, L. Solà, M.A. Pericàs, A. Riera, *J. Org. Chem.* 2004, 69, 2532]. Para esta transformación, el grupo de Bolm et al. desarrolló un protocolo que utilizaba un ligando (o catalizador) basado en ferroceno y difenilzinc en combinación con dietilzinc como fuente de arilo [C. Bolm, N. Hermanns, M. Kesselgruber, J.P. Hildebrand, *J. Organomet. Chem.* 2001, 624, 157; C. Bolm, N. Hermanns, A. Claßen, K. Muñoz, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2002, 12, 1795]. Los diarilmetanoles enantioméricamente enriquecidos con un exceso enantiomérico excelente (hasta el 99%

de ee) se obtuvieron así de una manera sencilla. Posteriormente, también se demostró la aplicabilidad de ácidos arilborónicos estables en aire como fuente de arilo [C. Bolm, J. Rudolph, *J. Am. Chem. Soc.* 2002, 124, 14850]. Sin embargo, estos sistemas necesitan una alta carga de catalizador (de normalmente el 10% molar) para lograr esa alta enantioselectividad. Con el objetivo de reducir este problema, recientemente, se ha propuesto el uso de trifenilborano como una fuente de fenilo alternativa en una reacción en donde también se utiliza un catalizador basado en ferroceno (J. Rudolph, F. Schmidt, C. Bolm, *Adv. Synth. Catal.* 2004, 346, 867). Se ha aplicado con dificultades a aldehídos heteroaromáticos, por ejemplo a 2-tiofenocarbaldehído.

Sin embargo, existen todavía algunas dificultades para obtener alcoholes quirales con un alto rendimiento y enantioselectividad sin una alta cantidad de catalizador. Para su preparación a gran escala, lo más deseable sería la aplicación de un sistema catalítico altamente eficiente y métodos enantioselectivos que emplean materiales de partida baratos y etapas de purificación simples.

Adicionalmente, la aplicación de esos procedimientos de manera que se transfiere un resto heteroarilo a un aldehído supone un reto. La mayoría de los ejemplos descritos en la bibliografía se refieren a la transferencia de fenilo a un derivado de benzaldehído o a un derivado de alquilaldehído. No existe en la actualidad ningún ejemplo de adición enantioselectiva de reactivos de tienilo a aldehídos sustituidos en β .

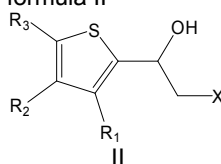
Así, para alcanzar valores de ee satisfactorios mediante una reacción de adición enantioselectiva, se necesita una coordinación apropiada del sistema catalizador y el aldehído. Los resultados con sustratos inusuales no pueden pronosticarse y cada adición ha de investigarse separadamente con respecto al sustrato.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LA INVENCION

Ahora se ha encontrado sorprendentemente que los aldehídos sustituidos en β pueden utilizarse satisfactoriamente como sustratos para la reacción de transferencia de tienilo. Se ha aplicado por tanto este procedimiento a la síntesis de intermedios enantioméricamente puros de compuestos de fórmula II y a un procedimiento para obtener N-metil-N-[3-(naftaleno-1-iloxi)-3-(2-tienil)propil]amina y en general a tienilalcoxipropanoaminas y sus enantiómeros. Este procedimiento es especialmente útil para la escala industrial; proporciona un alto exceso enantiomérico con menos cantidad de catalizador. Adicionalmente, los materiales de partida son rentables. Además, no se utilizan metales pesados, evitando la presencia de impurezas potencialmente tóxicas. Otra ventaja es que las impurezas generadas durante el procedimiento se eliminan fácilmente.

En consecuencia, la presente invención se refiere a un procedimiento para la adición asimétrica de un grupo tienilo a un aldehído sustituido en β por medio de un reactivo de tienilzinc en presencia de un ligando quiral. Dicho procedimiento permite la preparación de intermedios conocidos de fórmula (II), que después de eso pueden dar, mediante O-alkilación, los enantiómeros deseados de tienilalcoxipropanoaminas farmacéuticamente activas, particularmente el compuesto farmacéuticamente activo N-metil-N-[3-(naftaleno-1-iloxi)-3-(2-tienil)propil]amina.

Por tanto, según un aspecto, la presente invención se refiere a un procedimiento para la preparación de un compuesto enantioméricamente enriquecido de fórmula II



en donde,

R_1 , R_2 y R_3 se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, halógeno, alquilo inferior opcionalmente sustituido por halo, hidroxilo, alcoxilo, alcoximetil éteres, carboxilo, ciano, carbonilo, acilo, alcoxicarbonilo, amino, nitro, mercapto o alquiltio; o arilo opcionalmente sustituido por hidroxilo, mercapto, halo, alquilo, fenilo, alcoxilo, haloalquilo, nitro, ciano, dialquilamino, aminoalquilo, acilo, o alcoxicarbonilo;

X es $-C(=O)-Z$ o $-Y$, en donde $-Y$ se selecciona de $-CH_2-OR_4$, $-CH_2$ -halógeno o $-CH_2-NR_6R_7$;

en donde

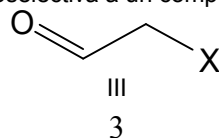
Z se selecciona de $-NR_6R_7$ o $-OR_5$, en donde R_5 se selecciona de hidrógeno, alquilo inferior opcionalmente sustituido por halo, hidroxilo, alcoxilo, alcoximetil éteres, carboxilo, ciano, carbonilo, acilo, alcoxicarbonilo, amino, nitro, mercapto o alquiltio; o grupo activante de éster;

R_4 se selecciona de hidrógeno, grupo protector de hidroxilo o grupo activante de hidroxilo;

R_6 y R_7 se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, grupo protector de amino, grupo protector de amido o alquilo inferior opcionalmente sustituido por halo, hidroxilo, alcoxilo, alcoximetil éteres, carboxilo, ciano, carbonilo, acilo, alcoxicarbonilo, amino, nitro, mercapto o alquiltio;

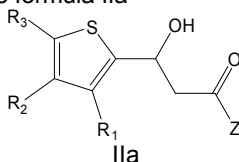
o un solvato, complejo o sal farmacéuticamente aceptable de los mismos;

que comprende una reacción de adición enantioselectiva a un compuesto de fórmula III

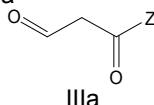


en donde X tiene el mismo significado que anteriormente;
con un reactivo de tienilzinc opcionalmente sustituido en la posición 2, 3, 4 o 5 del anillo de tienilo por un halógeno, un alquilo inferior o un grupo arilo, en presencia de un ligando quiral.

- 5 En una realización preferida la presente invención se refiere a un procedimiento para la preparación de un compuesto enantioméricamente enriquecido de fórmula IIa

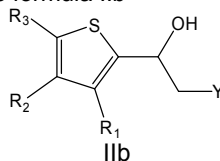


- 10 en donde,
R₁, R₂ y R₃ y Z tienen el mismo significado que anteriormente,
o un solvato, complejo o sal farmacéuticamente aceptable de los mismos; que comprende una reacción de adición enantioselectiva a con un compuesto de fórmula IIIa

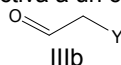


- 15 en donde Z tiene el mismo significado que anteriormente;
con un reactivo de tienilzinc opcionalmente sustituido en la posición 2, 3, 4 o 5 del anillo de tienilo por un halógeno, un alquilo inferior o un grupo arilo, en presencia de un ligando quiral.

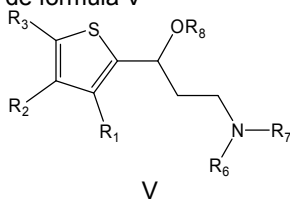
- 20 En otra realización preferida la presente invención se refiere a un procedimiento para la preparación de un compuesto enantioméricamente enriquecido de fórmula IIb



- 25 en donde,
R₁, R₂ y R₃ e Y tienen el mismo significado que anteriormente;
o un solvato, complejo o sal farmacéuticamente aceptable de los mismos;
que comprende una reacción de adición enantioselectiva a un compuesto de fórmula IIIb



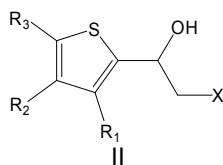
- 30 en donde -Y tiene el mismo significado que anteriormente;
con un reactivo de tienilzinc opcionalmente sustituido en la posición 2, 3, 4 o 5 del anillo de tienilo por un halógeno, un alquilo inferior o un grupo arilo, en presencia de un ligando quiral.
Según un aspecto adicional, la presente invención se refiere a un procedimiento para la preparación de un compuesto enantioméricamente enriquecido de fórmula V



- 35 en donde
R₁, R₂, R₃, R₆ y R₇ son tal como se definieron anteriormente;
R₈ se selecciona de hidrógeno, alquilo inferior opcionalmente sustituido por halo, hidroxilo, alcoxilo, alcoximetil éteres, carboxilo, ciano, carbonilo, acilo, alcocarbonilo, amino, nitro, mercapto o alquiltio, grupo protector de hidroxilo o arilo opcionalmente sustituido por hidroxilo, mercapto, halógeno, alquilo, fenilo, alcoxilo, haloalquilo, nitro, ciano, dialquilamino, aminoalquilo, acilo o alcocarbonilo;
o un solvato, complejo o sal farmacéuticamente aceptable de los mismos,
que comprende,
a) una reacción de adición enantioselectiva a un compuesto de fórmula III

- 45 III

en donde X tiene el mismo significado que anteriormente;
con un reactivo de tienilzinc opcionalmente sustituido en la posición 2, 3, 4 o 5 del anillo de tienilo por un halógeno, un alquilo inferior o un grupo arilo, en presencia de un ligando quiral para dar un compuesto de fórmula II



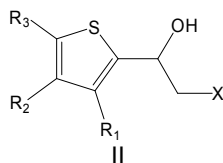
en donde,

R₁, R₂, R₃ y X son tal como se definieron anteriormente;

- 5 y comprende además, en cualquier orden, una o más de las etapas seleccionadas del grupo que consiste en:
- b) alquilación del grupo hidroxilo;
 - c) formación de amida;
 - d) reducción de amida en amina;
 - e) sustitución nucleófila;
 - 10 e) protección de hidroxilo, amida o amina;
 - f) desprotección de hidroxilo, amida o amina;
 - g) formación de sal, complejo o solvato.

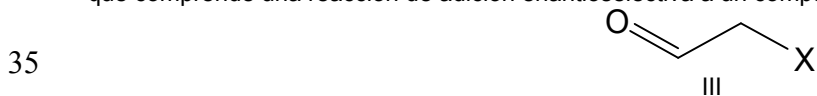
DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

- 15 Según un aspecto, la presente invención de refiere a un procedimiento para la preparación de un compuesto enantioméricamente enriquecido de fórmula II



en donde,

- 20 R₁, R₂ y R₃ se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, halógeno, alquilo inferior opcionalmente sustituido por halo, hidroxilo, alcoxilo, alcoximetil éteres carboxilo, ciano, carbonilo, acilo, hidroxicarbonilo, amino, nitro, mercapto o alquiltio; o arilo opcionalmente sustituido por hidroxilo, mercapto, halo, alquilo, fenilo, alcoxilo, haloalquilo, nitro, ciano, dialquilamino, aminoalquilo, acilo o alcoxicarbonilo;
- 25 X es -C(=O)-Z o -Y, en donde -Y se selecciona de -CH₂-OR₄, -CH₂-halógeno o -CH₂-NR₆R₇;
- en donde
- Z se selecciona de -NR₆R₇ o -OR₅, en donde R₅ se selecciona de hidrógeno, alquilo inferior opcionalmente sustituido por halo, hidroxilo, alcoxilo, alcoximetil éteres, carboxilo, ciano, carbonilo, acilo, alcoxicarbonilo, amino, nitro, mercapto o alquiltio; o grupo activante de éster;
- 30 R₄ se selecciona de hidrógeno, grupo protector de hidroxilo o grupo activante de hidroxilo;
- R₆ y R₇ se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, grupo protector de amino, grupo protector de amido o alquilo inferior opcionalmente sustituido por halo, hidroxilo, alcoxilo, alcoximetil éteres, carboxilo, ciano, carbonilo, acilo, alcoxicarbonilo, amino, nitro, mercapto o alquiltio;
- o un solvato, complejo o sal farmacéuticamente aceptable de los mismos;
- que comprende una reacción de adición enantioselectiva a un compuesto de fórmula III



en donde X tiene el mismo significado que anteriormente;

con un reactivo tienilzinc opcionalmente sustituido en la posición 2, 3, 4 o 5 del anillo de tienilo por un halógeno, un alquilo inferior o un grupo arilo, en presencia de un ligando quirral.

- 40 Un procedimiento así facilita los productos deseados de fórmula II con alta conversión y exceso enantiomérico. Este procedimiento tiene la ventaja adicional de que las sales de zinc utilizadas o formadas durante la reacción se eliminan fácilmente mediante tratamiento final acuoso. El producto de fórmula II es especialmente útil en la preparación de enantiómeros de las anteriormente mencionadas tienilalcoxipropanoaminas. Pueden obtenerse diferentes compuestos dependiendo de los sustituyentes presentes en el anillo de tienilo.
- 45

El término "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a cualquier sal que después de ser administrada a un paciente es capaz de proveer (directa o indirectamente) un compuesto como se describió aquí. No obstante, se debe apreciar que sales no farmacéuticamente aceptables caen también dentro del ámbito de la invención puesto que aquellas pueden ser útiles en la preparación de sales farmacéuticamente aceptables. La preparación de sales se puede llevar a cabo por métodos conocidos en la técnica.

50

Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos provistos pueden ser por ejemplo, sales de adición de ácido, sales de adición de bases o sales metálicas, y pueden ser sintetizadas por métodos químicos conocidos a partir del compuesto que contiene un resto básico o ácido. Generalmente las sales se preparan haciendo reaccionar las formas ácido o base libres en agua o en un disolvente orgánico o en una mezcla de ambos. Generalmente, se

55

5 prefiere un medio no acuoso como éter, acetato de etilo, etanol, isopropanol o acetonitrilo. Ejemplos de sales de adición de ácido incluyen sales de adición de ácidos minerales, tal como, por ejemplo, clorhídrico, bromhídrico, yodhídrico, sulfato, nitrato, fosfato, y sales de adición de ácidos orgánicos tales como acetato, maleato, fumarato, citrato, oxalato, succinato, tartrato, malato, mandelato, metansulfonato y p-toluensulfonato. Ejemplos de sales de adición de álcalis incluyen sales inorgánicas tales como, por ejemplo, amonio y sales alcalinas orgánicas tales como, por ejemplo, etilendiamina, etanolamina, N,N-dialquilenetanolamina, trietanolamina, glucamina, y sales de aminoácidos básicos. Ejemplos de sales metálicas incluyen, por ejemplo, sales de sodio, potasio, calcio, magnesio, aluminio y litio.

10 El término "solvato" de acuerdo con esta invención se entiende que significa cualquier forma del compuesto activo de acuerdo con la invención que tiene otra molécula (más seguramente un disolvente polar) unida a él vía unión no-covalente. Ejemplos de solvatos incluyen hidratos y alcoholatos, por ejemplo, metanolato.

15 "Complejo" se refiere a una molécula que está formada por dos componentes: un donador y un aceptor. La unión entre ambos componentes para formar el complejo es posible porque el donador puede donar un par de electrones no compartidos o electrones en orbitales π , que el aceptor puede alojar. Más de un donador y un aceptor son posibles en un complejo. También, en el mismo complejo un donador puede estar unido a más de un aceptor y vice versa. Además de las interacciones donador-aceptor descritas anteriormente, pueden existir otros tipos de uniones conocidas por la persona experta en la materia, tal como una unión covalente.

20 Se tratarán a continuación los diferentes reactivos y condiciones para el procedimiento de la invención.

Aldehído sustituido en β

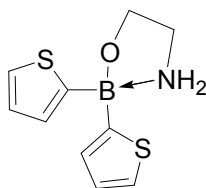
25 La síntesis de aldehídos sustituidos en β de fórmula III que es el material de partida esencial para la síntesis según la presente invención, es bien conocida para un experto en la materia. Por ejemplo, un compuesto de fórmula III en donde X es un grupo éster puede prepararse fácilmente a través de los métodos descritos en el documento US 4.749.811 o por Sato, Masayuki; et al, *Synthesis*, 1986, 8, 672-4.

30 Un compuesto de fórmula III en donde X es $-\text{CH}_2-\text{OR}_4$, $-\text{CH}_2$ -halógeno o $-\text{CH}_2-\text{NR}_6\text{R}_7$, puede prepararse fácilmente a través de los métodos descritos por Niederhauser, Andreas; et al, *Helvetica Chimica Acta*, 1973, 56(4), 1318-30. *Synthesis*, 7, 977-979; 1998. *Angew. Chemie, International Edition in English*, 6(5), 423-34; 1967. *J. Org. Chem.*, 1997, 62(9), 2786-2797; *J. Chem. Soc, Chemical Commu.*, (21), 1991, 1559-60.

Reactivo de tienilzinc

35 El reactivo de tienilzinc puede prepararse *in situ* mediante una reacción de transmetalación de un reactivo de tienilboro con dimetil o dietilzinc. El dietilzinc da buenos resultados, aunque el dimetilzinc es menos propenso a dar subproductos de reacción de alquilación en la mezcla de reacción con el aldehído. La especie activa es presumiblemente una mezcla de tienil-etil-zinc o tienil-metil-zinc.

40 Entre los reactivos de tienilboro adecuados se seleccionan preferiblemente el ácido tienilborónico, tritienilborano o ditienilborinato de 2-aminoetilo representado a continuación:



45 Más preferiblemente, el reactivo tienilboro es ditienilborinato de 2-aminoetilo, porque puede realizarse con una pureza superior y puede recristalizarse a partir de etanol. También se prefieren los complejos estables de tienilboranos tales como el complejo de NH_3 .

50 El tienilzinc puede tener opcionalmente un sustituyente R_1 , R_2 y/o R_3 tal como se definió anteriormente para un compuesto de fórmula II. Se entiende que en el procedimiento de la invención el reactivo de tienilzinc tiene los sustituyentes (R_1 , R_2 y/o R_3) necesarios para proveer directamente los productos de fórmula (II) deseados.

Ligando quiral

55 Con el objetivo de sintetizar enantioselectivamente un compuesto de fórmula (II) mediante una reacción de adición enantioselectiva, la reacción de adición debe llevarse a cabo en presencia de un catalizador o ligando quiral, que forma el catalizador activo *in situ* mediante reacción con los reactivos de zinc. Esto significa que el ligando (o catalizador) debe tener al menos un elemento de quiralidad tal como uno o más estereocentros o elementos de quiralidad planar.

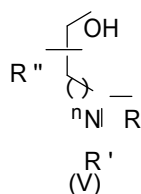
5 En principio, existe una gran variedad de ligandos N,O, N,N, N,S, N,Se u O,O que pueden usarse en el procedimiento de la invención y todos ellos tienen que estar en forma enantioméricamente pura. Hay en la técnica aproximadamente 600 ligandos conocidos para este tipo de reacción. La mayoría de ellos pueden encontrarse, por ejemplo, en una reciente revisión sobre adiciones asimétricas y catalíticas de organozinc a compuestos de carbonilo [L. Pu, H.-B. Yu, *Chem. Rev.* 2001, 101, 757]. La nomenclatura N,O, N,N, N,S, N,Se o O,O se refiere a ligandos que tienen al menos estos dos heteroátomos de coordinación.

10 Es obvio para el experto que con el fin de obtener un compuesto de fórmula II con la configuración opuesta sólo es necesario utilizar el enantiómero de los ligandos quirales utilizados en la presente invención. Por tanto, cuando una estructura de un ligando se facilita a lo largo de la presente solicitud de patente, dicha estructura también se pretende que englobe al enantiómero de dicho ligando.

En una realización preferida de la presente invención se emplean ligandos N,O y ligandos N,S.

15 Los ligandos N,O se derivan de β -aminoalcoholes y por tanto tienen dos átomos de carbono entre los heteroátomos. Sin embargo, alguno de los ligandos utilizados en esta reacción son aquellos que presentan tres átomos de carbono entre los heteroátomos. Más preferiblemente, el O es un alcohol.

20 En una realización se utiliza un ligando N,O que tiene un tipo de estructura (V) tal como la que describe a continuación:

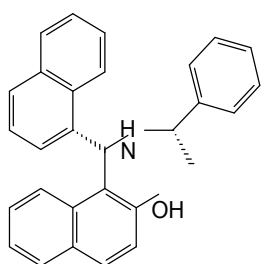


en donde n es 0 ó 1;

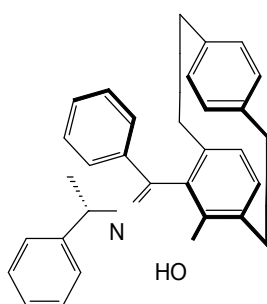
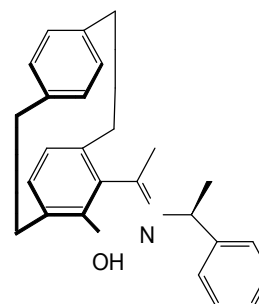
25 R y R' se seleccionan independientemente entre alquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo y heterociclilo; y R'' se selecciona entre el grupo consistente en alquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo y heterociclilo; o R'' es un grupo unido a más de un átomo de carbono formando un grupo arilo.

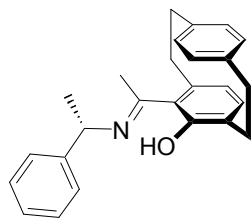
30 Estos ligandos reaccionan con el reactivo de zinc formando un complejo zinc-alcóxido que es más ácido de Lewis que las otras especies de zinc presentes (reactivo y producto). Adicionalmente, es un catalizador base de Lewis (normalmente en el átomo de oxígeno o de azufre). Este complejo zinc-alcóxido formado *in situ* es el catalizador activo.

Los ligandos comunes que han de utilizarse en esta reacción de adición son los siguientes compuestos, sus enantiómeros o derivados de los mismos:

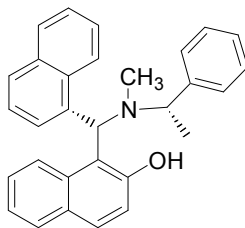


(S,S)-499

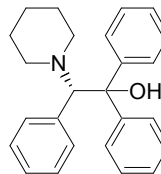
(S_p,S)-TD10a(R_p,S)-311a



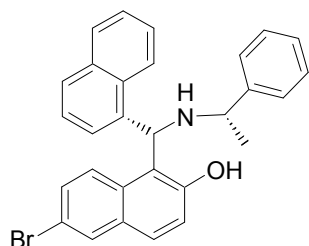
SD-311b



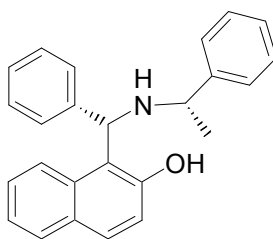
SD-498a



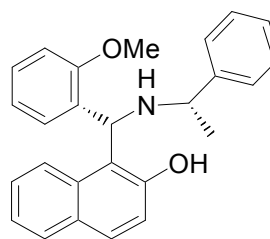
(S)-2-piperidinil-1,1,2-trifeniletanol (SD-286)



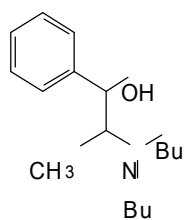
SD522



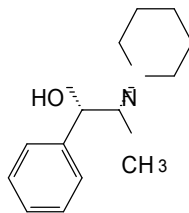
SD504



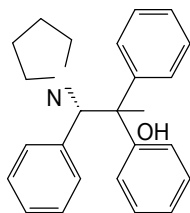
SD591



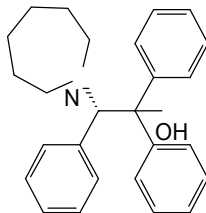
(1R, 2S)-(-)-2-dibutilamina-1-fenilpropanol



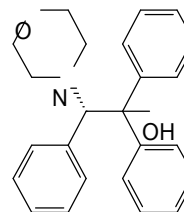
TD101a



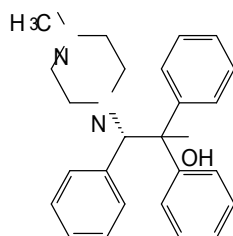
TD99b



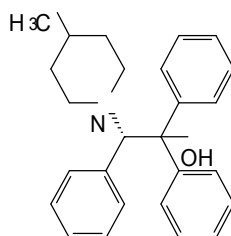
TD99o



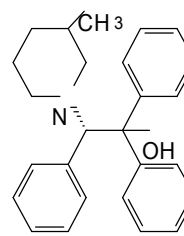
TD99a



TD99c



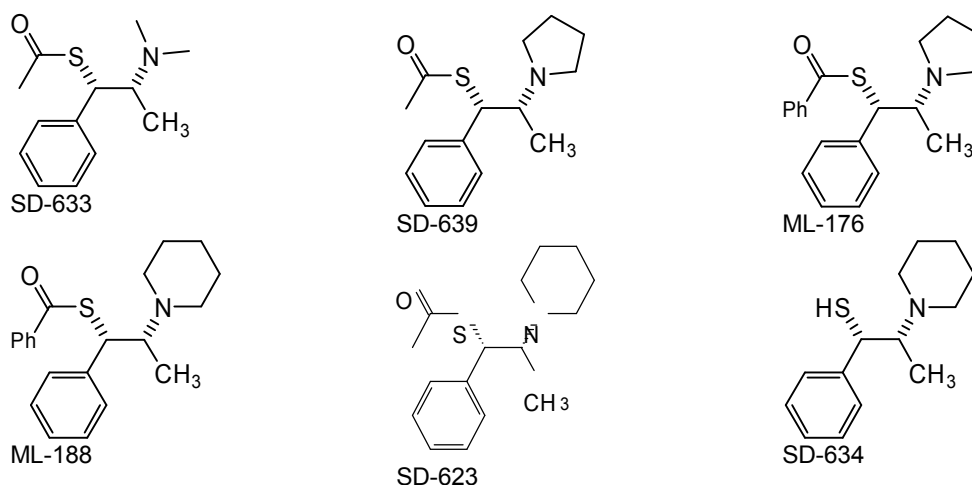
TD99i



TD99q

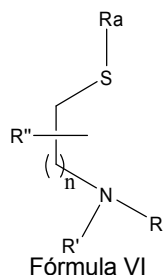
Estos ligandos están disponibles en ambas formas enantioméricas, permitiendo la síntesis selectiva de ambos enantiómeros del alcohol deseado.

5 Según una realización adicional, los ligandos son ligandos N,S, preferiblemente seleccionados del grupo que consiste en



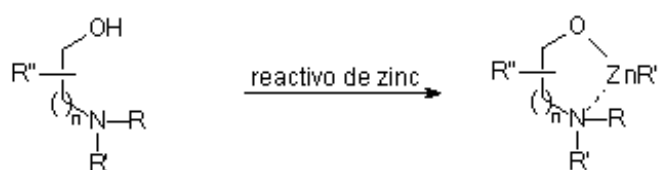
sus enantiómeros o derivados de los mismos.

- 5 Los ligandos N,S proporcionan el producto deseado con buen rendimiento y exceso enantiomérico remarkable. Entre los ligandos N,S, se prefieren los de fórmula VI



- 10 en donde n, R, R' y R'' son como se definió anteriormente, y Ra se selecciona de hidrógeno o un grupo alcoilo, tal como los aminotioacetatos. Los ligandos de fórmula VII están disponibles fácilmente a través de procedimientos conocidos (véase J. Kang, J. W. Lee, J. Kim, *Chem. Commun.* **1994**, 17, 2009 o M.-J. Jin, S.-J. Ahn, K.-S. Lee, *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 8767.)

La reacción que tiene lugar entre el reactivo de zinc y el ligando de fórmula V conduce a un complejo de fórmula (VII):



- 15 en donde n, R, R' y R'' son como se definió anteriormente, y R''' es tienilo, etilo o metilo. Puede utilizarse un átomo de azufre en lugar del átomo de oxígeno, por ejemplo cuando se utiliza SD-623.

- 20 Este complejo de alcóxido de zinc (VII) es el catalizador activo en la reacción de adición que coordina posteriormente con el aldehído sustituido en β de manera que induce la adición enantioselectiva del grupo tionilo a dicho aldehído. Sin estar limitados por la teoría, se cree que los aminotioles y los aminotioésteres forman complejos similares. Sin embargo, el mecanismo seguido por los complejos de aminoésteres parece ser diferente del mecanismo seguido por los intermedios de fórmula VII.

- 25 La concentración del ligando debería ser baja para reducir costes, pero suficiente para proporcionar un buen exceso enantiomérico (ee). Los ligandos se utilizan preferiblemente en cantidades del 0,1 al 100% molar, más preferiblemente del 0,1 al 20% molar. El uso de más de la cantidad óptima de ligando no es económico y en algunos casos puede conducir a una selectividad menor. Por el contrario, la utilización de menos de la cantidad óptima de ligando hace disminuir la selectividad debido a la influencia más fuerte de la reacción de fondo no catalizada y no enantioselectiva.

- 30

Disolvente

Disolventes adecuados para el procedimiento de la invención se conocen a partir de reacciones similares y pueden encontrarse en las referencias anteriormente mencionadas. Preferiblemente son hidrocarburos no coordinantes como por ejemplo pentano, hexano, heptano; disolventes aromáticos como benceno, tolueno; disolventes clorados como diclorometano y 1,2-dicloroetano y disolventes débilmente coordinantes seleccionados de dietiléter, metil-terc-butiléter (MTBE) e incluso disolventes coordinantes polares tales como tiofeno o dioxano. Los disolventes más preferidos son tolueno, hexano y heptano. Estos disolventes permiten que se lleve a cabo la posterior O-alquilación opcional en la misma mezcla de reacción. En otra variante del procedimiento de la invención se utiliza el tiofeno como el disolvente, mejorando drásticamente el rendimiento y la enantioselectividad y suprimiendo reacciones secundarias tales como la etilación.

Para realizar el procedimiento, puede prepararse una mezcla del ligando y de los compuestos que forman el reactivo de zinc y agitarse antes de la adición del aldehído. Normalmente, se supone que una agitación previa es beneficiosa para la selectividad porque la desprotonación del ligando mediante el reactivo de zinc facilitando el catalizador activo necesita una cierta cantidad de tiempo. Sin embargo, bajo ciertas condiciones de reacción, se ha encontrado que se logra un exceso enantiomérico superior si se utilizan tiempos cortos de agitación previa. Una vez que el aldehído se añade a la mezcla de ligando y reactivo de zinc, el tiempo de reacción oscila entre 1 h y 24 h.

La concentración del aldehído en la reacción es preferiblemente baja, tal como entre 0,01 molar y 2 molar. Aunque en algunos casos se ha observado que la enantioselectividad aumenta a concentraciones inferiores, no es adecuada para el procedimiento industrial. En estos casos ha de encontrarse un equilibrio adecuado entre enantioselectividad y concentraciones adecuadas.

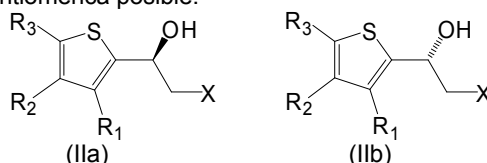
El procedimiento de la invención puede llevarse a cabo a temperaturas entre -40 y 100°C. Preferiblemente, se utilizan temperaturas entre -20 y 20°C. La enantioselectividad de la reacción también puede depender de la temperatura de reacción.

El procedimiento de la invención puede comprender también la presencia de aditivos, por ejemplo con el fin de mejorar la enantioselectividad mediante la eliminación o formación de complejos de sales de zinc de ácidos de Lewis presentes en la reacción o formados como productos.

Aditivos adecuados son por ejemplo alcoholes, aminas y derivados de polietilenglicol. Más preferiblemente el aditivo se selecciona de polietilenglicoles tales como DiMPEG 1000, DiMPEG 2000, PEG 750, PEG 1000, PEG 2000, monoMPEG 2000 y PE-block-PEG, o de compuestos tales como 1,4-dioxano, *i*-propanol, trietilamina, tetrametilendiamina (TMEDA), imidazol, anisol, furano y tiofeno. Tal como se mencionó anteriormente, el tiofeno tiene la ventaja de mejorar el rendimiento y la enantioselectividad de la reacción, y puede utilizarse en cantidades tales que actúa también como disolvente.

En otro aspecto, el exceso enantiomérico de los compuestos preparados de acuerdo con el procedimiento de la presente invención es aumentado por HPLC quiral y/o cristalización en disolventes adecuados.

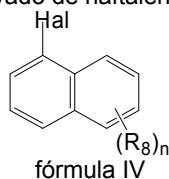
En una realización preferida el procedimiento se dirige a la síntesis de cada uno de los siguientes alcoholes de fórmula II con la mayor pureza enantiomérica posible:



en donde R_1 , R_2 y R_3 son tal como se definieron anteriormente.

Las sales de zinc utilizadas se eliminan fácilmente mediante tratamiento final acuoso y el alcohol obtenido puede purificarse mediante cromatografía o cristalización. Alternativamente, el alcohol puede utilizarse ventajosamente sin purificación adicional en la siguiente etapa, que puede llevarse a cabo en el mismo medio de reacción.

Así, según otro aspecto, la invención se refiere a un procedimiento tal como se definió anteriormente que comprende además la etapa de O-alquilación de un compuesto enantioméricamente enriquecido de fórmula (II). Preferiblemente, el oxígeno se alquila con un derivado de naftaleno de fórmula IV



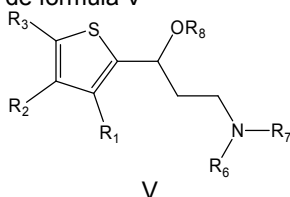
en donde Hal es F, Cl, Br o I; R_8 es alquilo inferior opcionalmente sustituido por halo, hidroxilo, alcoxilo, alquioximetil éters, carboxilo, ciano, carbonilo, acilo, alcocarbonilo, amino, nitro, mercapto o alquiltio; o arilo opcionalmente sustituido por hidroxilo, mercapto, halo, alquilo, fenilo, alcoxi, haloalquilo, nitro, ciano, dialquilamino,

aminoalquilo, acilo, o alcóxicarbonilo; y n está comprendido entre 0 y 7. Este procedimiento se ha descrito en la técnica para la síntesis de Duloxetina. El método el más frecuentemente utilizado es la alquilación del alcohol con 1-fluoronaftaleno en presencia de base fuerte (véanse los documentos EP 654264 o EP 650965, por ejemplo).

- 5 Según una realización preferida la O-alquilación se lleva a cabo en el producto del procedimiento de la invención sin una etapa intermedia de separación o purificación.

10 Preferiblemente, la alquilación se lleva a cabo directamente en el mismo medio de reacción que resulta del procedimiento de la invención, sin purificación adicional del carbinol. Además de ser más económica, esta alquilación directa evita la racemización del compuesto de fórmula (II) durante el tratamiento final de reacción de adición según la presente invención, que se ha observado en ciertas condiciones de reacción.

Según un aspecto adicional, la presente invención se refiere a un procedimiento para la preparación de un compuesto enantioméricamente enriquecido de fórmula V

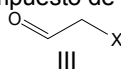


15 en donde

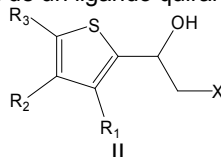
R₁, R₂, R₃, R₆ y R₇ son tal como se definieron anteriormente;

20 R₈ se selecciona de hidrógeno, alquilo inferior opcionalmente sustituido por halo, hidroxilo, alcoxilo, alcóximetil éteres, carboxilo, ciano, carbonilo, acilo, alcóxicarbonilo, amino, nitro, mercapto o alquiltio; grupo protector de hidroxilo o arilo opcionalmente sustituido por hidroxilo, mercapto, halo, alquilo, fenilo, alcoxilo, haloalquilo, nitro, ciano, dialquilamino, aminoalquilo, acilo o alcóxicarbonilo;

25 o un solvato, complejo o sal farmacéuticamente aceptable, que comprende, a) una reacción de adición enantioselectiva a un compuesto de fórmula III



30 en donde X tiene el mismo significado que anteriormente; con un reactivo de tienilzinc opcionalmente sustituido en la posición 2, 3, 4 o 5 del anillo de tienilo por un halógeno, un alquilo inferior o un grupo arilo, en presencia de un ligando quiral para producir un compuesto de fórmula II



35 en donde, R₁, R₂, R₃ y X son tal como se definieron anteriormente; y además comprende en cualquier orden una o más de las etapas seleccionadas del grupo que consiste en:

- 40 b) alquilación del grupo hidroxilo;
c) formación de amida;
d) reducción de amida en amina;
e) sustitución nucleófila;
e) protección de hidroxilo, amida o amina;
f) desprotección de hidroxilo, amida o amina;
g) formación de sal, complejo o solvato.

45 Preferiblemente, el compuesto de fórmula V es una forma enantioméricamente enriquecida de N-metil-N-[3-(naftaleno-1-iloxi)-3-(2-tienil)propil]amina, más preferiblemente, en la forma de una sal de clorhidrato.

50 El término "compuesto enantioméricamente enriquecido" se refiere a un compuesto que tiene al menos un centro quiral y en donde hay un exceso de un enantiómero sobre el otro. Por tanto no comprende la mezcla racémica. Para una mezcla de enantiómeros (+) y (-), con composición dada como las fracciones molares o en peso F(+) y F(-) (en donde F(+) + F(-) = 1) el exceso enantiomérico se define como |F(+) - F(-)| (y el exceso enantiomérico en porcentaje mediante 100 |F(+) - F(-)|). Frecuentemente este término se abrevia como e.e. Compuesto enantioméricamente enriquecido significa que el e.e. no es 0. En la presente invención se prefiere que el e.e. sea superior a 50%, más preferiblemente superior al 60%, incluso más preferiblemente superior al 70% o al 80%, y lo más preferiblemente superior al 90% o al 95%.

55

- 5 El término "alquilo inferior" se refiere a una cadena hidrocarbonada lineal o ramificada que contiene aproximadamente de 1 a 5 átomos de carbono tal como metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo, etc. El radical alquilo puede estar opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes tales como halo, hidroxilo, alcoxilo, alquiloximetil éteres, carboxilo, ciano, carbonilo, acilo, alcoxicarbonilo, amino, nitro, mercapto y alquiltio.
- 10 Mediante "reactivo de tienilzinc opcionalmente sustituido en el anillo de tienilo", se hace referencia a un reactivo de tienilzinc que puede sustituirse en la posición 2, 3, 4 ó 5 del anillo de tienilo mediante un halógeno, un alquilo inferior o un grupo arilo.
- 15 "Halógeno" se refiere a flúor, cloro, bromo o yodo.
- "Ariilo" se refiere a un radical hidrocarbonado aromático tal como fenilo, naftilo o antracilo. El radical ariilo puede sustituirse opcionalmente con uno o más sustituyentes tales como hidroxilo, mercapto, halo, alquilo, fenilo, alcoxilo, haloalquilo, nitro, ciano, dialquilamino, aminoalquilo, acilo y alcoxicarbonilo, tal como se definen en el presente documento.
- "Aralquilo" se refiere a un grupo ariilo unido a un grupo alquilo tal como bencilo y pentenilo.
- 20 "Heterocíclico" o "heterociclo" se refiere a un anillo estable de 3 a 15 miembros que consiste en átomos de carbono y de uno a cinco heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno, y azufre, preferentemente un anillo de 4 a 8 miembros con uno o más heteroátomos, más preferentemente un anillo de 5 o 6 miembros con uno o más heteroátomos. Para el propósito de esta invención, el heterociclo puede ser un sistema de anillos monocíclico, bicíclico o tricíclico, que puede incluir un sistema de anillos fusionados; y los átomos de nitrógeno, carbono o azufre en el radical heterocíclico pueden estar opcionalmente oxidados; el átomo de nitrógeno puede estar opcionalmente cuaternizado; y el radical heterocíclico puede ser parcialmente o completamente saturado o aromático. Ejemplos de tales heterociclos incluyen pero no están limitados a, azepinas, benzimidazol, benzotiazol, furano, isotiazol, imidazol, indol, piperidina, piperazina, purina, quinolina, tiadiazol, tetrahidrofurano.
- 25 "Heteroarilo" se refiere a un grupo heterocíclico donde por lo menos uno de los anillos es un anillo aromático.
- 30 "Grupo protector de hidroxilo" se refiere a un grupo que bloquea la función OH para reacciones adicionales y que puede eliminarse en condiciones controladas. Los grupos protectores de hidroxilo se conocen bien en la técnica, grupos protectores representativos son silil éteres tales como trimetilsilil éter, trietilsilil éter, terc-butildimetilsilil éter, terc-butildifenilsilil éter, tri-isopropilsilil éter, dietilisopropilsilil éter, texildimetilsilil éter, trifenilsilil éter, di-terc-butilmethylsilil éter; alquil éteres tales como metil éter, terc-butil éter, bencil éter, p-metoxibencil éter, 3,4-dimetoxibencil éter, tritil éter; alil éter; alcoximetil éter tal como metoximetil éter, 2-metoxietoximetil éter, benciloximetil éter, p-metoxibenciloximetil éter, 2-(trimetilsilil)etoximetil éter; tetrahidropiranyl y éteres relacionados; metiltiometil éter; ésteres tales como éster de acetato, éster de benzoato; éster de pivalato; éster de metoxiacetato; éster de cloroacetato; éster de levulinato; carbonatos tales como carbonato de bencilo, carbonato de p-nitrobencilo, carbonato de terc-butilo, carbonato de 2,2,2-tricloroetilo, carbonato de 2-(trimetilsilil)etilo, carbonato de alilo; y sulfatos tales como SO₃pi. En algunos casos se incluyen también grupos activantes tales como triflato como grupos protectores. Ejemplos adicionales de grupos protectores de hidroxilo pueden encontrarse en libros de referencia tales como "Protective Groups in Organic Synthesis" de Greene y Wuts, John Wiley & Sons, Inc., Nueva York, 1999.
- 35 40 45 "Grupo protector de amino" se refiere a un grupo que bloquea la función NH₂ para reacciones adicionales y puede eliminarse en condiciones controladas. Los grupos protectores amino se conocen bien en la técnica, grupos protectores representativos son carbamatos y amidas tales como acetatos sustituidos o no sustituidos. También los restos alquilo diferentes pueden servir como grupos protectores de amino. Dichos grupos alquilo pueden sustituirse opcionalmente por uno o más sustituyentes tales como halo, hidroxilo, alcoxilo, alquiloximetil éteres, carboxilo, ciano, carbonilo, acilo, alcoxicarbonilo, amino, nitro, mercapto y alquiltio. Ejemplos adicionales de grupos protectores de amino pueden encontrarse en libros de referencia tales como "Protective Groups in Organic Synthesis" de Greene y Wuts, John Wiley & Sons, Inc., Nueva York, 1999.
- 50 55 "Grupo protector de amido" se refiere a un grupo que bloquea la función -C(=O)NH₂ para reacciones adicionales y puede eliminarse en condiciones controladas. Los grupos protectores de amido se conocen bien en la técnica, grupos protectores representativos son carbamatos tales como acetatos sustituidos o no sustituidos. También los restos alquilo diferentes pueden servir como grupos protectores de amido. Dichos grupos alquilo pueden sustituirse opcionalmente por uno o más sustituyentes tales como halo, hidroxilo, alcoxilo, alquiloximetil éteres, carboxilo, ciano, carbonilo, acilo, alcoxicarbonilo, amino, nitro, mercapto y alquiltio. Ejemplos adicionales de grupos protectores de amido pueden encontrarse en libros de referencia tales como "Protective Groups in Organic Synthesis" de Greene y Wuts, John Wiley & Sons, Inc., Nueva York, 1999.
- 60 "Grupo activante de éster" se refiere a un grupo que aumenta la reactividad de la funcionalidad éster.
- 65 "Grupo activante de hidroxilo" se refiere a un grupo que aumenta la reactividad de la funcionalidad hidroxilo.

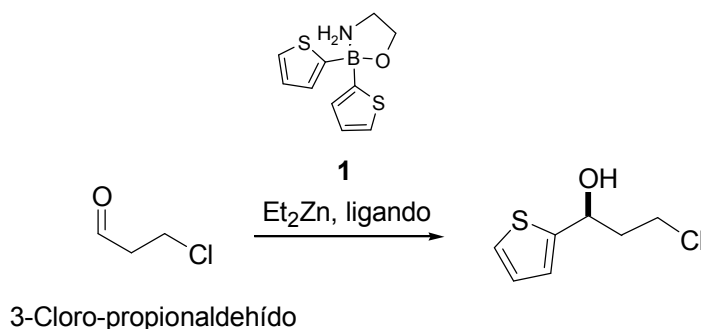
Las referencias en el presente documento a grupos sustituidos en los compuestos de la presente invención se refieren al resto especificado que puede sustituirse en una o más posiciones disponibles por uno o más grupos adecuados, por ejemplo, halógeno tal como flúor, cloro, bromo, y yodo; ciano; hidroxilo; nitro; azido; alcanilo tal como un grupo alcanilo C1-6 tal como acilo y similares; carboxamido; grupos alquilo que incluyen aquellos grupos que tienen de 1 a aproximadamente 12 átomos de carbono o desde 1 hasta aproximadamente 6 átomos de carbono y más preferiblemente de 1-3 átomos de carbono; grupos alquenilo y alquinilo incluyendo grupos que tienen uno o más enlaces insaturados y desde 2 hasta aproximadamente 12 carbonos o desde 2 hasta aproximadamente 6 átomos de carbono; grupos alcoxilo que tienen uno o más enlaces de oxígeno y desde 1 hasta aproximadamente 12 átomos de carbono o de 1 a aproximadamente 6 átomos de carbono; ariloxilo tal como fenoxilo; grupos alquiltio incluyendo aquellos restos que tienen uno o más enlaces tioéter y desde 1 hasta aproximadamente 12 átomos de carbono o desde 1 hasta aproximadamente 6 átomos de carbono; grupos alquilsulfinilo incluyendo aquellos restos que tienen uno o más enlaces sulfínico y desde 1 hasta aproximadamente 12 átomos de carbono o desde 1 hasta aproximadamente 6 átomos de carbono; grupos alquilsulfonilo incluyendo aquellos restos que tienen uno o más enlaces sulfonilo y desde 1 hasta aproximadamente 12 átomos de carbono o desde 1 hasta aproximadamente 6 átomos de carbono; grupos aminoalquilo tales como grupos que tienen uno o más átomos N y desde 1 hasta aproximadamente 12 átomos de carbono o desde 1 hasta aproximadamente 6 átomos de carbono; arilo carbocíclico que tienen 6 o más carbonos, particularmente fenilo o naftilo y aralquilo tal como bencilo. A menos que se indique lo contrario, un grupo opcionalmente sustituido puede tener un sustituyente en cada posición sustituible del grupo, y cada sustitución es independiente de la otra.

Los siguientes ejemplos se incluyen como ilustración de la presente invención pero no son limitativos.

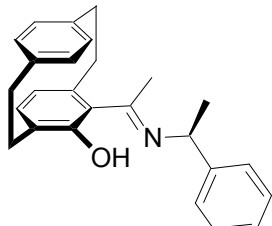
Procedimiento general:

En un recipiente de 10mL se pesaron el ligando y el reactivo de boro, se añadió una barra magnética, el recipiente se cerró y se hizo circular argón. Se añadieron el disolvente y dietilcinc (como una solución 1,0 molar en hexano) y la mezcla de reacción se agitó por 10 minutos. El recipiente se llevó a la temperatura indicada y se añadió el aldehído directamente como una disolución en tolueno o lentamente mediante una bomba de jeringa. Después de 16 horas de reacción la mezcla se templó y se extrajo con solución de HCl 1 N, solución saturada de Na₂CO₃ y se secó sobre MgSO₄. Se realizaron análisis en HPLC sobre fases estacionarias quirales: Chiralcel AD heptano/2-propanol 90/10 para el sustrato amida o Chiralcel OD heptano/2-propanol 95/5 para el sustrato 3-cloropropionaldehído. Se midió el exceso enantiomérico

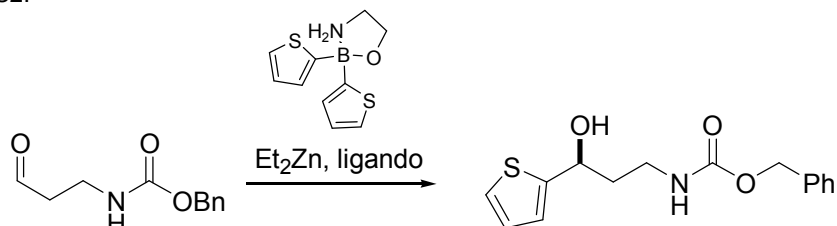
Esquema general S1:



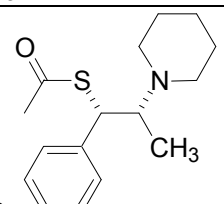
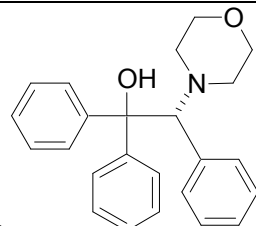
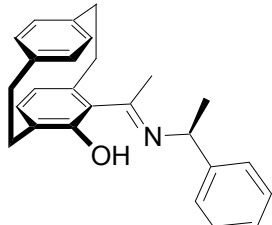
Ejemplo	Ligando	Condiciones	ee
1	<p>TD10a</p>	Borinate (1) 60 mg, ligando TD10a 10,8 mg, tolueno 1 mL, Et ₂ Zn 1,2 mL (1,2 mmol), aldehído 23 mg (0,25 mmol en 0,5 mL de tolueno), 10 °C, 16h	38%
2	TD10a	como ejemplo 1 con 46 mg of borinate 1	33%

3	 <p>SD311a</p>	como ejemplo 1 con 7,4 mg of SD311a como ligando.	67%
---	--	--	-----

Esquema general S2:

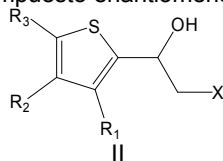


5 Compuesto 17h: bencil 3-oxopropilcarbamato

Ejemplo	Ligando	Condiciones	ee
4	 <p>SD623</p>	Borinate (1) 63 mg, ligando SD623 0,5 mol%, tolueno 1 mL, Et ₂ Zn 1,0 mL (1,0 mmol), adición lenta de aldehído 0,25 mmol (en 0,5 mL de tolueno), 10 °C, 16h	20%
5	SD623	como ejemplo 4 con 5 mol% de ligando SD623	41%
6	SD623	Como ejemplo 4 con 10 mol% de ligando SD623	32%
7	SD623	Borinate (1) 63 mg, ligando SD623 10 mol%, tolueno 1,0 mL, Et ₂ Zn 1,2 mL (1,2 mmol), adición directa de aldehído 0,25 mmol (en 0,5 mL de tolueno), 10 °C, 16h	55%
8	 <p>TD99a</p>	Como ejemplo 7 with 10 mol% de ligando TD99	20%
9	 <p>SD311a</p>	Como ejemplo 4 con ligando 7,4 mg de SD311a	41%

REIVINDICACIONES

1.- Procedimiento para la preparación de un compuesto enantioméricamente enriquecido de fórmula II



5 en donde,

R₁, R₂ y R₃ se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, halógeno, alquilo que contiene de 1 a 5 átomos de carbono opcionalmente sustituido con halo, hidroxilo, alcoxilo, alcóximetil éteres, carboxilo, ciano, carbonilo, acilo, alcóxicarbonilo, amino, nitro, mercapto o alquiltio; o arilo opcionalmente sustituido por hidroxilo, mercapto, halo, alquilo, fenilo, alcoxilo, haloalquilo, nitro, ciano, dialquilamino, aminoalquilo; acilo, o alcóxicarbonilo;

10 X es -C(=O)-Z o -Y, en donde -Y se selecciona de -CH₂-OR₄, -CH₂-halógeno o -CH₂-NR₆R₇;

en donde

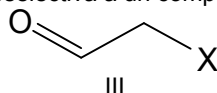
Z se selecciona de -NR₆R₇ o -OR₅, en donde R₅ se selecciona de hidrógeno, alquilo que contiene de 1 a 5 átomos de carbono opcionalmente sustituido por halo, hidroxilo, alcoxilo, alcóximetil éteres, carboxilo, ciano, carbonilo, acilo, alcóxicarbonilo, amino, nitro, mercapto o alquiltio; o grupo activante de éster;

15 R₄ se selecciona de hidrógeno, grupo protector de hidroxilo o grupo activante de hidroxilo;

R₆ y R₇ se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, grupo protector de amino, grupo protector de amido o alquilo que contiene aproximadamente de 1 a 5 átomos de carbono opcionalmente sustituido por halo, hidroxilo, alcoxilo, alquilo oximetil éteres carboxilo, ciano, carbonilo, acilo, alcóxicarbonilo, amino, nitro, mercapto o alquiltio,

20 o un solvato, complejo o sal farmacéuticamente aceptable del mismo

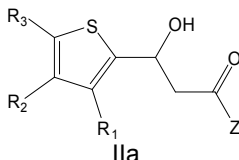
que comprende una reacción de adición enantioselectiva a un compuesto de fórmula III



25 en donde X tiene el mismo significado que anteriormente;

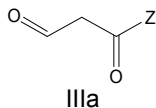
con un reactivo de tienilzinc opcionalmente sustituido en la posición 2, 3, 4 o 5 del anillo de tienilo por halógeno, un alquilo inferior o un grupo arilo, en presencia de un ligando quiral.

30 2.- Procedimiento según la reivindicación 1, para la preparación de un compuesto enantioméricamente enriquecido de fórmula IIa



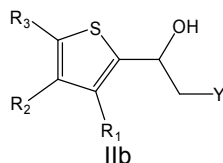
35 en donde,

R₁, R₂ y R₃ y Z tienen el mismo significado que en la reivindicación 1, o un solvato, complejo o sal farmacéuticamente aceptable del mismo que comprende una reacción de adición enantioselectiva a un compuesto de fórmula IIIa



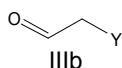
40 en donde Z tiene el mismo significado que en la reivindicación 1; con un reactivo de tienilzinc opcionalmente sustituido en la posición 2, 3, 4 o 5 del anillo de tienilo por un halógeno, un alquilo inferior o un grupo arilo, en presencia de un ligando quiral.

45 3.- Procedimiento según la reivindicación 1, para la preparación de un compuesto enantioméricamente enriquecido de fórmula IIb



en donde,

50 R₁, R₂ y R₃ e Y tienen el mismo significado que en la reivindicación 1; o un solvato, complejo o sal farmacéuticamente aceptable del mismo que comprende una reacción de adición enantioselectiva a un compuesto de fórmula IIIb

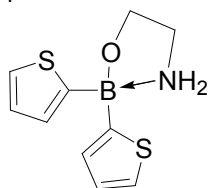


5 en donde -Y tiene el mismo significado que en la reivindicación 1; con un reactivo de tienilzinc opcionalmente sustituido en la posición 2, 3, 4 o 5 del anillo de tienilo por un halógeno, un alquilo inferior o un grupo arilo, en presencia de un ligando quiral.

4.-Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde R₁, R₂ y R₃ son hidrógeno.

10 5.- Procedimiento según la reivindicación 1, en donde el reactivo de tienilzinc se prepara *in situ* mediante una reacción de transmetalación de un reactivo de tienilboro con dimetilzinc o dietilzinc.

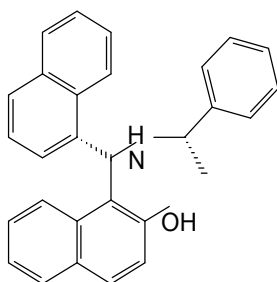
6. Procedimiento según la reivindicación 5, en donde el reactivo de tienilboro se selecciona de ácido tienilborónico, tritienilborano o ditienilborinato de 2-aminoetilo representado a continuación:



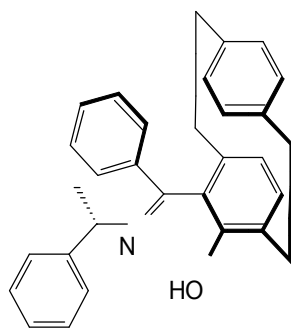
15 7. Procedimiento según la reivindicación 1, en donde el ligando quiral es un ligando N,O, N,N, N,S, N,Se o O,O en su forma enantioméricamente pura.

20 8. Procedimiento según la reivindicación 7, en donde el ligando quiral es un ligando N,O, más preferiblemente el O es un alcohol.

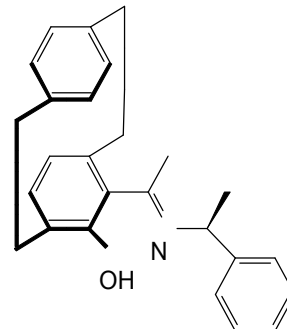
9. Procedimiento según la reivindicación 8, en donde los ligandos N,O se seleccionan de los siguientes compuestos:



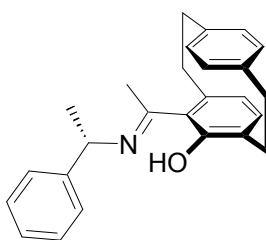
(S,S)-499



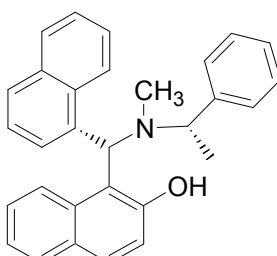
(Sp,S)-TD10a



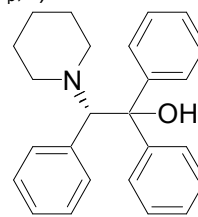
(Rp,S)-311a



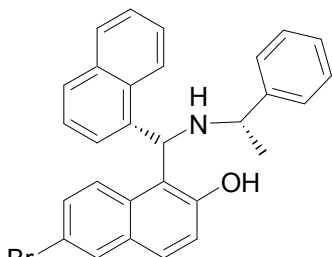
SD-311b



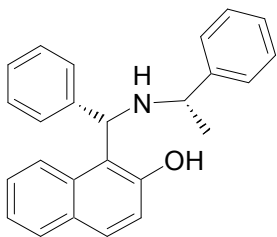
SD-498a



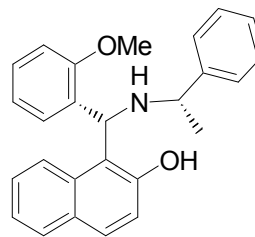
SD286



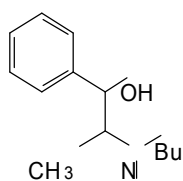
SD522



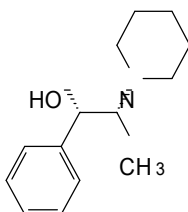
SD504



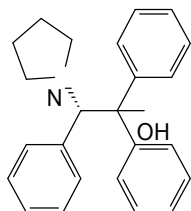
SD591



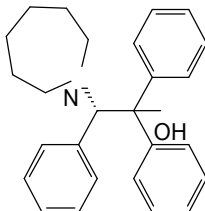
(1R,2S)-(-)-2-dibutilamina-1-fenilpropanol



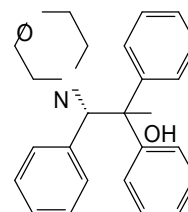
TD101a



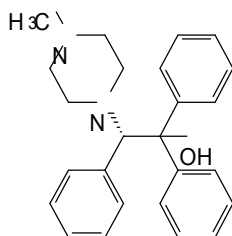
TD99b



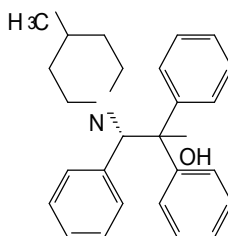
TD99o



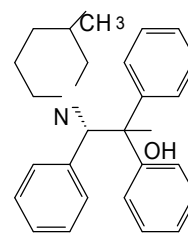
TD99a



TD99c



TD99i

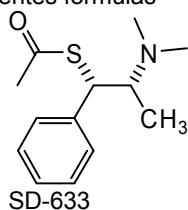


TD99q

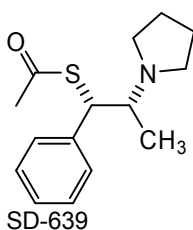
o un enantiómero de los mismos.

10. Procedimiento según la reivindicación 7, en donde el ligando es un ligando N,S.

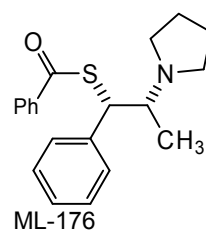
5 11. Procedimiento según la reivindicación 10, en donde el ligando se selecciona de los compuestos que tienen las siguientes fórmulas



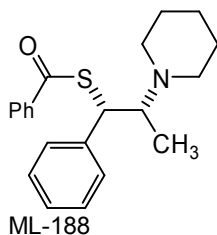
SD-633



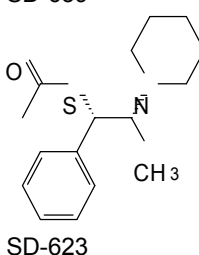
SD-639



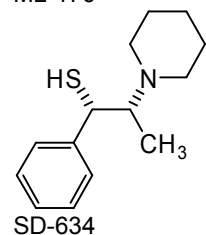
ML-176



ML-188



SD-623



SD-634

o los enantiómeros de los mismos.

10 12. Procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1-11, en donde los ligandos se utilizan en cantidades que oscilan entre el 0,1 y el 20% molar.

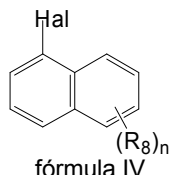
13. Procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1-12, en donde la temperatura está comprendida entre -20°C y 20°C, preferiblemente de -10°C a 10°C.

15 14. Procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1-13, en donde la concentración de aldehído oscila entre 0,01 molar y 2 molar.

15. Procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1-14, en donde el disolvente no es coordinante, está clorado o estáseleccionado de dietiléter y metil-terbutiléter.

5 16. Procedimiento según la reivindicación 1, que además comprende una O-alkilación del compuesto enantioméricamente enriquecido de fórmula II.

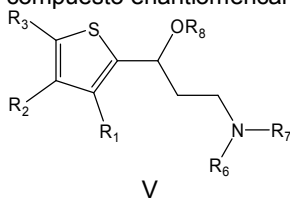
17. Procedimiento según la reivindicación 16, que comprende una O-alkilación con un derivado de naftaleno de fórmula IV



10 en donde Hal es F, Cl, Br o I; R₈ es alquilo que contiene aproximadamente de 1 a 5 átomos de carbono opcionalmente sustituido por halo, hidroxilo, alcoxilo, alcoximetil éteres, carboxilo, ciano, carbonilo, acilo, alcoxycarbonilo, amino, nitro, mercapto, o alquiltio, o arilo opcionalmente sustituido por hidroxilo, mercapto, halo, alquilo, fenilo, alcoxilo, haloalquilo, nitro, ciano, dialquilamino, aminoalquilo, acilo o alcoxycarbonilo; y n está comprendido entre 0 y 7.

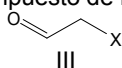
18. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 16 y 17, en donde la O-alkilación se lleva a cabo en el producto del procedimiento tal como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1-15, sin una etapa de purificación o separación intermedia.

19. Procedimiento para la preparación de un compuesto enantioméricamente enriquecido de fórmula V

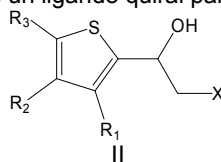


25 en donde R₁, R₂, R₃, R₆ y R₇ son tal como se definió en la reivindicación 1; R₈ se selecciona de hidrógeno, alquilo que contiene aproximadamente de 1 a 5 átomos de carbono opcionalmente sustituido por halo, hidroxilo, alcoxilo, alcoximetil éteres, carboxilo, ciano, carbonilo, acilo, alcoxycarbonilo, amino, nitro, mercapto o alquiltio; grupo protector de hidroxilo o arilo opcionalmente sustituido por hidroxilo, mercapto, halo, alquilo, fenilo, alcoxilo, haloalquilo, nitro, ciano, dialquilamino, aminoalquilo, acilo, o alcoxycarbonilo; o un solvato, complejo o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que comprende,

a) una reacción de adición enantioselectiva a un compuesto de fórmula III



35 en donde X tiene el mismo significado que en la reivindicación 1; de un reactivo de tienilzinc opcionalmente sustituido en posición 2, 3, 4 o 5 del anillo de tienilo por halógeno, un alquilo inferior o un grupo arilo, en presencia de un ligando quiral para producir un compuesto de fórmula II



40 en donde, R₁, R₂, R₃ y X son tal como se definieron en la reivindicación 1; y comprende además en cualquier orden una o más de las etapas seleccionadas del grupo que consiste en:

45 b) alquilación del grupo hidroxilo;
c) formación de amida;
d) reducción de amida en amina;
e) sustitución nucleófila;
e) protección de hidroxilo, amida o amina;
f) desprotección de hidroxilo, amida o amina;
g) formación de sal, complejo o solvato.

50

20. Procedimiento según la reivindicación 19, en donde el compuesto de fórmula V es una forma enantioméricamente enriquecida de N-metil-N-[3-(naftaleno-1-iloxi)-3-(2-tienil)propil]amina o un solvato, complejo o sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

5 21. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 19 y 20, en donde el compuesto de fórmula V está en la forma de sal de clorhidrato.