

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 391 399**

51 Int. Cl.:
C07D 333/20 (2006.01)
C07D 333/22 (2006.01)
C07C 213/00 (2006.01)
C07B 53/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **05715425 .4**
96 Fecha de presentación: **21.02.2005**
97 Número de publicación de la solicitud: **1720852**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **15.11.2006**

54 Título: **Proceso para la preparación de 3-amino-alcoholes 1-sustituidos enantioméricamente puros**

30 Prioridad:
19.02.2004 EP 04003809
28.04.2004 EP 04010043

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
26.11.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
26.11.2012

73 Titular/es:
LONZA AG (100.0%)
MÜNCHENSTEINERSTRASSE 38
4052 BASEL, CH

72 Inventor/es:
MICHEL, DOMINIQUE;
METTLER, HANSPETER y
MCGARRITY, JOHN

74 Agente/Representante:
CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

ES 2 391 399 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

Proceso para la preparación de 3-amino-alcoholes 1-sustituídos enantioméricamente puros

La presente invención se refiere a un proceso para la preparación de 3-amino-alcoholes 1-sustituídos enantioméricamente puros, particularmente de (S)-(-) y (R)-(+)-3-*N*-metilamino-1-(2-tienil)-1-propanol, que puede obtenerse mediante hidrogenación asimétrica de sales de las aminocetonas correspondientes y un ácido carboxílico, particularmente 3-*N*-metilamino-1-(2-tienil)-1-propanona y un ácido carboxílico, en presencia de un catalizador que comprende un metal de transición y un ligando de difosfina.

El (S)-(-)-3-*N*-Metilamino-1-(2-tienil)-1-propanol es un intermedio para la preparación de (S)-(+)-metil-[3-(1-naftiloxi)-3-(2-tienil)-propil]-amina (duloxetina), un agente para el tratamiento de depresión e incontinencia urinaria (Huling et al. Chirality 2000, 12, 26-29, Sorbera et al. Drugs of the Future 2000, 25(9), 907-916).

Se conocen diversos procesos para hidrogenación racémica (documento WO2004/005239) y asimétrica (Sorbera et al. a continuación) del tienil aminocetona, así como procesos para la resolución quiral del 3-*N*-metilamino-1-(2-tienil)-1-propanol resultante (documentos WO-A 2004/005220, WO-A 2004/005307). Adicionalmente, los procesos para la hidrogenación asimétrica directa que usan complejos de metal de transición-ligando se desvelan en los documentos EP-A 0 647 648, EP-A 0 926152, EP-A 0 945 457, EP-A 0 955 303 y WO-A 02/40492.

Huling et al. describen una preparación de (S)-(-)-3-*N*-metilamino-1-(2-tienil)-1-propanol a partir de tiofeno. El tiofeno se convierte con cloruro de 3-cloropropanoilo en presencia de tetracloruro de estaño en benceno en 3-cloro-1-(2-tienil)-1-propanona, que se reduce con borohidruro sódico en etanol a 3-cloro-1-(2-tienil)-1-propanol. La resolución cinética por transesterificación usando butanoato de vinilo y lipasa B de *Candida antarctica* como catalizador en hexano produjo (S)-3-cloruro-1-(2-tienil)-1-propanol, que se convierte en (S)-3-yodo-1-(2-tienil)-1-propanol usando yoduro sódico en acetona. El tratamiento posterior con metilamina en tetrahidrofurano dio (S)-(-)-3-*N* metilamino-1-(2-tienil)-1-propanol.

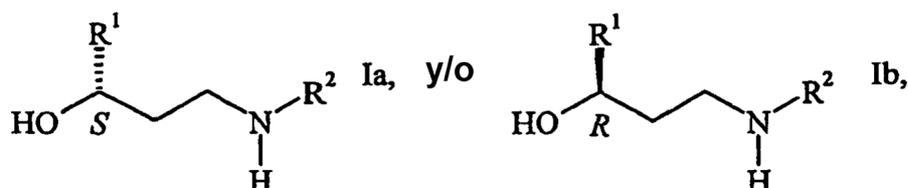
Sorbera et al. describen otra preparación de (S)-(-)-3-*N*-metilamino-1-(2-tienil)-1-propanol a partir de tiofeno, que es esencialmente el mismo que el descrito por Huling et al. excepto que se reduce 3-cloro-1-(2-tienil)-1-propanona asimétricamente a (S)-3-cloro-1-(2-tienil)-1-propanol usando borano y cantidades catalíticas de (R)-3,3-difenil-1-metiltetrahidro-3*H*-pirrol[1,2-*c*][1,3,2]oxazaborol en THF. Esta reducción asimétrica dio (S)-3-cloro-1-(2-tienil)-1-propanol con un rendimiento del 86% a partir de 3-cloro-1-(2-tienil)-1-propanona (Wheeler et al. J. Label. Compd Radiopharm. 1995, 36, 213-223).

Los inconvenientes de las preparaciones de (S)-(-)-3-*N*-metilamino-1-(2-tienil)-1-propanol anteriores, son el uso de compuestos tóxicos o carcinogénicos, tales como tetracloruro de estaño y benceno y/o el uso de compuestos caros tales como borano o yoduro sódico, siendo éste último además difícil de desechar. Los procesos de hidrogenación asimétrica desvelados con difosfinas no son satisfactorios respecto a la hidrogenación de 3-*N*-metilamino-1-(2-tienil)-1-propanona.

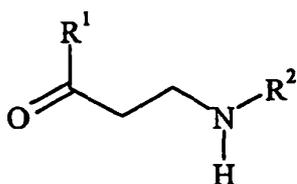
Un objeto de la presente invención es proporcionar un proceso ecológico y económico para la preparación de 3-amino-alcoholes 1-sustituídos enantioméricamente puros, particularmente de (S)-(-) y (R)-(+)-3-*N*-metilamino-1-(2-tienil)-1-propanol. Otro objeto de la presente invención es proporcionar nuevas sales de 3-*N*-metilamino-1-(2-tienil)-1-propanona y ácidos orgánicos.

Estos objetos se consiguen mediante el proceso de la reivindicación 1.

Se proporciona un proceso para la preparación de sales de un ácido carboxílico con un aminoalcohol de fórmula



en las que R¹ se selecciona entre el grupo que consiste en 2-tienilo, 2-furanilo y fenilo, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno y/o uno o más grupos alquilo C₁₋₄ o alcoxi C₁₋₄, y en las que R² es alquilo C₁₋₄ o fenilo, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno y/o uno o más grupos alquilo C₁₋₄ o alcoxi C₁₋₄, que comprende hidrogenar asimétricamente una sal de un ácido carboxílico con una aminocetona de la fórmula

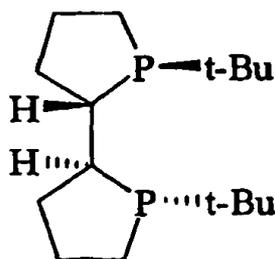


II,

en la que R¹ y R² son como se han definido anteriormente,

en presencia de un complejo de metal de transición de un ligando de difosfina.

- 5 En Sakuraba et al., Chem. Pharm. Bull. 1995, 43, 748-753 y el documento JP-A 50-70412 se desvela la hidrogenación asimétrica de sales HCl de 3-*N*-metilamino-1-fenil-1-propanol y 3-amino-1-fenil-1-propanona. El documento EP-A-457559 desvela la preparación de sales HCl de 3-dimetil-amino-1-(2-tienil)-1-propanona y (*S*)-(-)-*N,N*-dimetil-3-(2-tienil)-3-hidroxiopropano-amina, así como las sales oxalato de (*S*)-(+)-*N,N*-dimetil-3-(1-naftaleniloxi)-3-(2-tienil)-propanamina y (*S*)-(-)-*N,N*-dimetil-3-(1-naftaleniloxi)-3-(2-tienil)propanamina. Los dos últimos son éteres aromáticos de los compuestos de fórmula I. La preparación directa de las sales de ácido orgánico respectivas no se
- 10 desvela en la técnica anterior. Sorprendentemente, estos compuestos pueden usarse en la reacción de hidrogenación sin aumentar la cantidad de subproductos. El uso de ácidos orgánicos es favorable puesto que son menos ácidos que el HCl y, por lo tanto, el riesgo de descomposición mientras se concentran durante la recuperación de los productos se reduce. Los compuestos que puedan obtenerse mediante el presente proceso pueden usarse directamente sin intercambio del anión.
- 15 En una realización preferida, el ligando de difosfina es



(*R,R,S,S*)-“TangPhos”.

- La hidrogenación asimétrica de clorhidratos de 3-*N*-alquilamino-1-propanona 1 sustituida con complejos de difosfina-metal de transición no es posible sin generar las aminas libres neutralizando las sales ácidas. Debido al hecho de que las 3-*N*-alquilamino-1-propanonas 1 sustituidas tienden a descomponerse, los 3-*N*-alquilamino-1-propanoles 1
- 20 sustituidos resultantes están contaminados con subproductos. El intercambio del ácido clorhídrico con un ácido carboxílico permite la hidrogenación directa de la sal resultante, opcionalmente purificada de 3-*N*-alquilamino-1-propanona 1 sustituida con altos rendimientos, alta pureza y un alto exceso enantiomérico (ee). Evitar la descomposición de aminocetona libre en presencia de una base es otra característica ventajosa de la presente invención.
- 25 Los ácidos carboxílicos en el sentido de la presente invención son ácidos carboxílicos que tienen un grupo carboxilo libre que forma una sal con un compuesto amino de fórmulas II y/o I. Los ácidos carboxílicos particularmente preferidos son ácidos monocarboxílicos. Los ácidos dicarboxílicos o tricarboxílicos que no forman una sal interna como ácido fumárico, maleico o adípico tienden a dar precipitados resinosos inestables. Sin embargo, los ácidos carboxílicos que forman una sal interna y aún tienen un grupo carboxi libre están comprendidos en la definición de
- 30 ácidos carboxílicos en el sentido de la presente invención. Los ejemplos de dichos ácidos carboxílicos que tienen más de un grupo carboxi, pero que solo tienen un grupo carboxi libre, son aminoácidos tales como ácido aspártico o ácido glutámico.
- En un proceso preferido, el ácido carboxílico se selecciona entre el grupo que consiste en ácidos alcanicos C₁₋₁₈ opcionalmente sustituidos y ácidos aromáticos mono- y bicíclicos opcionalmente sustituidos.
- 35 En una realización preferida, los ácidos carboxílicos están sustituidos con uno o más grupos alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, arilo, amino, opcionalmente carbonilo protegido, halógeno o hidroxilo y opcionalmente otros grupos carboxílicos.

Los ejemplos para ácidos alcanicos C₁₋₁₈ en el sentido del presente proceso son ácido butírico, ácido valérico, ácido caproico, ácido perlagónico, ácido láurico, ácido palmítico, ácido esteárico, ácido 2-hidroxi-butírico, ácido 3-

hidroxi-3-metilbutírico, ácido 2-hidroxi-4-fenilbutírico, ácido L-aspartico, ácido D-aspartico, ácido DL-aspartico, ácido 2-ceto-L-gulónico, ácido 2-ceto-D-gulónico, ácido (-)-2,3:4,6-di-O-isopropiliden-2-ceto-L-gulónico y ácido (+)-2,3:4,6-di-O-isopropiliden-2-ceto-D-gulónico.

5 En un proceso preferido adicional, el ácido carboxílico es un ácido aromático mono- o bicíclico, opcionalmente sustituido con uno o más grupos alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, halógeno o hidroxi.

Los ejemplos para ácidos carboxílicos aromáticos mono- y bicíclicos en el sentido del presente proceso son ácido benzoico, ácido salicílico, ácido 3-metil-benzoico y ácido 1-, o 2-naftalenocarboxílico.

Aquí y más adelante en este documento la expresión "compuesto enantioméricamente puro" comprende compuestos ópticamente activos con un exceso enantiomérico (ee) de al menos el 90%.

10 Aquí y más adelante en este documento el término "alquilo C_{1-n}", por ejemplo "alquilo C₁₋₆" representa un grupo alquilo lineal o ramificado que tiene de 1 a n átomos de carbono. Opcionalmente con uno o más átomos de halógeno sustituidos alquilo C₁₋₆ representa por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, *sec*-butilo, *terc*-butilo, pentilo y hexilo.

15 Aquí y más adelante en este documento el término "alcoxi C_{1-n}", por ejemplo "alcoxi C₁₋₆" representa un grupo alcoxi lineal o ramificado que tiene de 1 a n átomos de carbono. Opcionalmente con uno o más átomos de halógeno sustituidos alcoxi C₁₋₆ representa por ejemplo, metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, isobutoxi, *sec*-butoxi, *terc*-butoxi, pentiloxi y hexiloxi.

20 Aquí y más adelante en este documento el término "cicloalquilo C_{3-n}", por ejemplo "cicloalquilo C₃₋₁₀" representa un grupo cicloalifático que tiene de 3 a n átomos de carbono. Opcionalmente con uno o más átomos de halógeno sustituidos cicloalquilo C₃₋₁₀ representa por ejemplo sistemas de anillo mono- y policíclicos tales ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, adamantilo o norbornilo.

25 Aquí y más adelante en este documento el término "cicloalcoxi C_{3-n}", por ejemplo "cicloalcoxi C₃₋₁₀" representa un grupo cicloalcoxi que tiene de 3 a n átomos de carbono. Opcionalmente con uno o más átomos de halógeno sustituidos cicloalcoxi C₃₋₁₀ representa por ejemplo ciclopropoxi, ciclobutoxi, ciclopentiloxi, ciclohexiloxi, cicloheptiloxi, ciclooctiloxi y ciclodeciloxi.

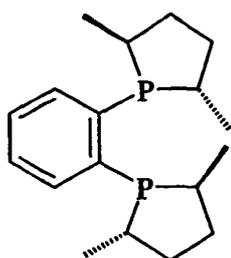
Aquí y más adelante en este documento el término "arilo" representa un grupo aromático, preferentemente fenilo o naftilo, opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno, grupos nitro y/o amino y/o grupos alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido, alcoxi C₁₋₆ o di-alquil-C₁₋₆-amino, en los que los restos alquilo opcionalmente están sustituidos con uno o más átomos de halógeno.

30 En una realización preferida R¹ es 2-tienilo, opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno y R² es metilo o etilo.

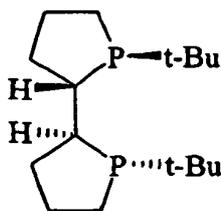
En una realización preferida adicional, el compuesto de fórmula la y/o Ib se selecciona entre el grupo que consiste en (S)-(-)-3-N-metilamino-1-(2-tienil)-1-propanol, (8)-(-)-3-N-metilamino-1-(3-cloro-2-tienil)-1-propanol, (R)-(+)-3-N-metilamino-1-(2-tienil)-1-propanol y (R)-(+)-3-N-metilamino-1-(3-cloro-2-tienil)-1-propanol.

35 En un proceso preferido, el metal de transición se selecciona entre el grupo que consiste en rodio, rutenio e iridio, preferentemente rodio.

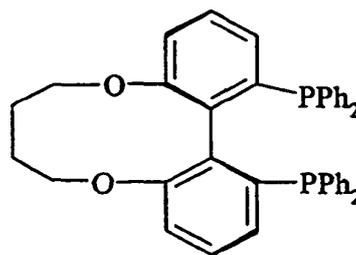
En un proceso preferido adicional, el ligando de difosfina se selecciona entre el grupo que consiste en



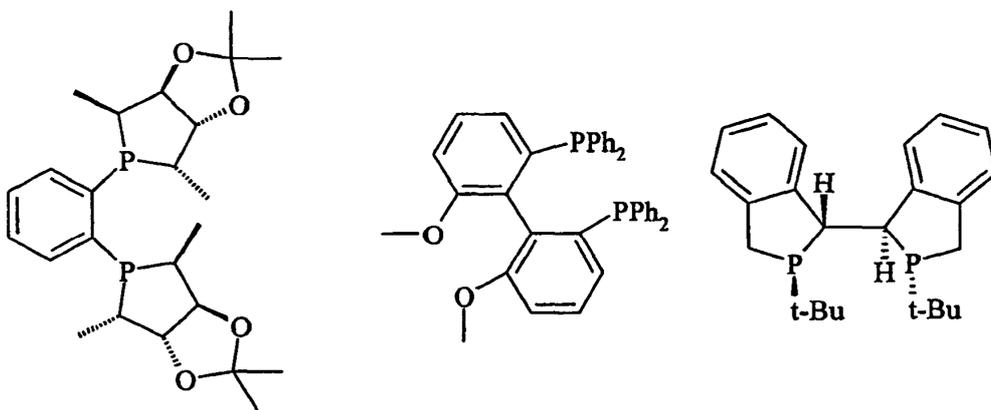
(S,S)-"Me-DuPhos",



(R,R,S,S)-"TangPhos"



(S)-C4-"TunePhos",

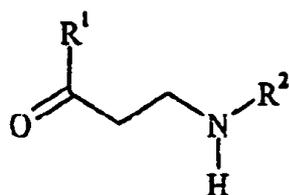


(S,S,S,S)-“Me-KetalPhos”, *(S)* y *(R)*-“MeO-BiPhep” y “*(R_P,R_P,S_C,S_C)*-DuanPhos”.

Todos los ligandos mencionados están disponibles en el mercado, por ejemplo, en Chiral Quest, Inc, Monmouth Junction, NJ, EE.UU.

5 En un proceso preferido, los compuestos de fórmulas Ia y Ib se obtienen a partir de sus sales correspondientes con un ácido carboxílico por hidrólisis acuosa en presencia de un hidróxido alcalino o alcalinotérreo.

Se proporciona sales de un ácido carboxílico con una aminocetona de la fórmula

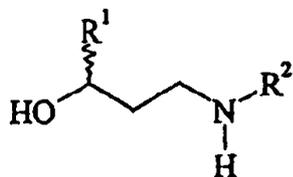


II,

10 en la que R¹ se selecciona entre el grupo que consiste en 2-tienilo, 2-furanilo y fenilo, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno y/o uno o más grupos alquilo C₁₋₄ o alcoxi C₁₋₄ y en la que R² es alquilo C₁₋₄ o fenilo, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno y/o uno o más grupos alquilo C₁₋₄ o alcoxi C₁₋₄.

15 Particularmente preferido, el ácido carboxílico se selecciona entre el grupo que consiste en ácidos alcanoicos C₁₋₁₈, ácido (-)-2,3:4,6-di-O-isopropiliden-2-ceto-L-gulónico, ácido (+)-2,3:4,6-di-O-isopropiliden-2-ceto-n-gulónico, ácido 2-ceto-L-gulónico, ácido 2-ceto-D-gulónico, ácido L-aspártico, ácido D-aspártico, ácido benzoico, ácido 3-metilbenzoico, ácido salicílico y ácido 2-naftalenocarboxílico.

Se proporcionan adicionalmente sales de un ácido carboxílico con un aminoalcohol de la fórmula



I,

20 en la que R¹ se selecciona entre el grupo que comprende 2-tienilo, 2-furanilo y fenilo, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno y/o uno o más grupos alquilo C₁₋₄ o alcoxi C₁₋₄ y en la que R² es alquilo C₁₋₄ o fenilo, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno y/o uno o más grupos alquilo C₁₋₄ o alcoxi C₁₋₄, con la excepción de sales en las que el ácido carboxílico es ácido (-)-2,3:4,6-di-O-isopropiliden-2-ceto-L-gulónico, ácido (+)-2,3:4,6-di-O-isopropiliden-2-ceto-D-gulónico u ácido oxálico, y con la excepción de sales en las que el ácido carboxílico es ácido mandélico, R¹ es fenilo y R² es metilo.

La presente invención se ilustra mediante los siguientes ejemplos no limitantes.

25

Ejemplos**Ejemplo 1: Preparación de clorhidrato de 3-*N*-metilamino-1-(2-tienil)-1-propanona (PRON-HCl)**

Una mezcla de 2-acetilfeno (25,5 g, 200 mmol), clorhidrato de metilamina (14,9 g, 220 mmol), paraformaldehído (8,2 g, 280 mmol) y etanol (100 ml) se calienta en un autoclave a de 120 a 130 °C durante 9 h. La solución parda clara obtenida se enfría a 20 °C y parte del etanol (50 ml) se retira por destilación al vacío. Se añade acetato de etilo (200 ml) al residuo para dar una suspensión espesa, que se enfría a 0 °C y se mantiene durante 45 min a esa temperatura. El precipitado obtenido se aísla por filtración y se seca, produciendo 29,3 g de clorhidrato de 3-*N*-metilamino-1-(2-tienil)-1-propanona (PRON-HCl, 71%) como un polvo ligeramente amarillo.

Ejemplo comparativo 1: Preparación de 3-*N*-metilamino-1-(2-tienil)-1-propanol racémico (PROL-HCl)

Se añade hidróxido sódico (4,0 g de una solución acuosa al 50%) a una mezcla de PRON-HCl (10,3 g, 50 mmol) y etanol (35 ml) a 4 °C en aproximadamente 5 min. Se añade borohidruro sódico puro (0,95 g, 25 mmol) en varias porciones en aproximadamente 30 min para dar una suspensión beige que se agita a 4 °C durante 4 h más. Se añade acetona (10 ml) gota a gota en 5 min y la mezcla se agita durante 10 min adicionales antes de añadir agua (20 ml). La mezcla se concentra aproximadamente 5 veces al vacío y el residuo obtenido se extrae con *tert*-butil metil éter (MTBE) (2 x 20 ml). Las fases orgánicas recogidas se concentraron al vacío dando 7,2 g de 3-*N*-metilamino-1-(2-tienil)-1-propanol racémico (PROL-HCl al 84%) como un aceite naranja que cristaliza espontáneamente después de unas pocas horas. RMN de ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz): 7,35 (1 H, dd, J = 4,8, 1,0), 6,94 (1 H, dd, J = 4,8, 3,6), 6,90 (1 H, dd, J = 3,6, 1,0), 4,90 (1 H, t), 3,7 (2 H, m), 2,56 (2 H, m), 2,25 (3 H, s), 1,79 (2 H, q); RMN de ¹³C (DMSO-d₆, 100 MHz): 150,9, 126,3, 123,7, 122,3, 67,8, 48,5, 38,7, 36,0.

Ejemplo comparativo 2: Preparación de (S)-(-)-3-*N*-metilamino-1-(2-tienil)-1-propanol ((S)-PROL-HCl)

En un autoclave de 50 ml se cargan una solución de PRON-HCl (250 mg, 0,56 mmol) en metanol (5 ml) y una cantidad equivalente de una mezcla de NaOH en atmósfera de nitrógeno. Posteriormente, una solución de [Rh((S,S)-Me-Duphos)]BF₄ (2,7 mg) en metanol (2 ml) preparada en atmósfera de nitrógeno se añade mediante una jeringa. El autoclave se cierra después y se purga varias veces con nitrógeno, calentándolo hasta 50 °C, después se añade hidrógeno hasta que la presión alcanza los 30 bar. Después de 5 h a esa temperatura con agitación, el autoclave se enfría a temperatura ambiente. Una vez fría, la solución amarilla pardusca transparente se transfiere a un matraz de fondo de redondo de 50 ml y se concentra hasta sequedad dando un sólido beige (0,23 g, 92%, ee: aproximadamente 97% por HPLC).

Ejemplo comparativo 3: Preparación de (S)-PROL

Una solución de PRON-HCl (250 mg, 0,56 mmol) en metanol (5 ml) se carga en atmósfera de nitrógeno en un autoclave de 50 ml. Posteriormente, una solución de 1,8 mg de Rh(cod)₂BF₄ y 2,7 mg del ligando de fórmula III, con R³ = OMe, R⁴ = R⁵ = dicitclohexilfosfinilo y R⁶ = R⁷ = difenilfosfinilo, en metanol (2 ml) preparado previamente por agitación de los componentes durante 15 min en atmósfera de nitrógeno se añade mediante una jeringa. La hidrogenación se realiza como se ha descrito anteriormente, dando (S)-PROL como un sólido beige (0,21 g, 84%, ee: aproximadamente 11% por HPLC).

Ejemplo 2: Preparación de 3-*N*-metilamino-1-(2-tienil)-1-propanona y su sal del ácido (-)-2,3:4,6-di-*O*-isopropiliden- 2-ceto-*L*-gulónico (PRON-dicetegulac)

Una mezcla de PRON-HCl (15,0 g, 47,5 mmol), MTBE (170 ml) y agua (20 ml) se enfría a 0 °C, después se añade hidróxido sódico (12,8 g de una solución acuosa al 20%) gota a gota durante 15 min y se agita durante 10 min. Posteriormente, la agitación se detiene, las dos fases se separan y la orgánica se lava con agua (60 ml). Después las fases acuosas recogidas se extraen con MTBE (2x50 ml). A las dos fases orgánicas recogidas se les añade después gota a gota una solución del ácido (-)-2,3:4,6-di-*O*-isopropiliden- 2-ceto-*L*-gulónico ((-)-DAG, 13,1 g, 4,48 mol) en MTBE (400 ml). El producto precipita ya durante la adición. Al final de la adición, la suspensión se concentra al vacío hasta la mitad del volumen, el residuo se calienta a de 50 a 60 °C y se añade heptano (250 ml). Posteriormente, la suspensión se enfría a 5 °C, el precipitado se retira por filtración y se lava con MTBE/heptano (1:2, v:v, 2x60 ml). El secado a 30 °C durante 15 h a 30 mbar da un sólido blanco (13,2 g, 66%). (El ensayo es 96,1% en peso, la pureza es 99,6% de área, por HPLC).

Ejemplo 3: Preparación de PRON-dicetegulac

Una suspensión espesa de 675 g (2,13 mol) de PRON-HCl en 5,5 l de MTBE y 0,9 l de agua se agita a una temperatura de 0 a 5 °C en un recipiente de 10 l. A las 0,5 h se añaden 576 g (2,88 mol) de una solución de NaOH al 20% y la mezcla de reacción se agita durante 30 min a la misma temperatura. Después de la separación de fases y el lavado de la fase orgánica con agua (1,3 l) y extracción de la fase acuosa con MTBE (2 x 1,3 l), las fases

orgánicas combinadas se enfrían en un recipiente de 10 l por debajo de 10 °C. Después de la adición de una solución de 590 g de (-)-DAG (2,02 mol) a los 15 min se obtiene una mezcla amarillenta y ocurre cristalización espontáneamente después de la adición de un adyuvante de cristalización, tal como pequeños cristales del producto. Después de agitar adicionalmente durante 2 h a de 0 a 5 °C, la filtración, lavado con MTBE (2 x 1,5 l) y el secado al vacío a de 50 a 55 °C, se obtiene el producto (740 g de una materia sólida blanquecina).

Ejemplo 4. Recristalización de PRON-dicetegulac

Una suspensión de 738 g del producto del ejemplo 3, 5,3 l de MTBE y 2,7 l de metanol se calientan a reflujo. Después de la adición de 1,8 l de metanol adicionales a la misma temperatura se obtiene una solución amarillenta clara. Durante el enfriamiento a de 0 a 5 °C en 3 h, el producto precipita. Después de la agitación adicional a de 0 a 5 °C durante 2 h, la filtración, lavado con MTBE (2 x 1 l) y secado al vacío a de 50 a 55 °C, se obtiene el producto (538 g de sólido blanco).

Ejemplo 5: Hidrogenación de (S)-PRON-dicetegulac

Una solución de PRON-dicetegulac del ejemplo 4 (250 mg, 0,56 mmol) en metanol (5 ml) se carga en atmósfera de nitrógeno en un autoclave de 50 ml. Una solución de [Rh((R,R,S,S)-Tangphos)-(norbornadieno)]BF₄ (3 mg) en metanol (2 ml) se añade mediante una jeringa a la primera mezcla. La hidrogenación se realiza como se ha descrito anteriormente, dando la sal de (S)-(-)-3-N-metilamino-1-(2-tienil)-1-propanol y (-)-DAG ((S)-PROL-dicetegulac) como un sólido beige (0,22 g, 92%). La conversión es del 100% por HPLC, ee es 95% (se forma preferentemente el isómero S).

Ejemplo 6: Hidrólisis de (S)-PROL-dicetegulac

Se añaden 9,0 g (20,2 mmol) de PROL-dicetegulac sólido del ejemplo 5 en porciones a una mezcla de agua (22 ml), CH₂Cl₂ (18 ml) y una solución acuosa de hidróxido sódico (30%, 2,07 g, 25,9 mmol) y la mezcla de reacción (dos fases) se agita durante 15 min. Después de la separación de fases, la fase acuosa se extrae con CH₂Cl₂ (12 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavan con agua (13 ml). El disolvente se retira a 20 °C al vacío hasta un volumen de 9 ml. Se añade heptano (18 ml) al residuo y la solución resultante se concentra adicionalmente a aproximadamente 18 ml al vacío a 20 °C. La cristalización ocurre espontáneamente después de la siembra y la suspensión se agita adicionalmente durante 30 min a 20 °C. El precipitado se filtra, se lava con heptano (7 ml) y se seca a 40 °C durante 15 h a 25 mbar dando (S)-PROL (2,0 g de sólido blanco, 87%).

Ejemplo 7: Preparación de PRON-2-ceto-L-gulonato

Una mezcla de 15,0 g (47,5 mmol) de PRON-HCl, 170 ml de MTBE y 20 ml de agua se enfría a de 5 a 10 °C en un recipiente de 250 ml. Después de la adición de 12,8 g de una solución de NaOH al 20% la mezcla se agita durante 15 min adicionales, mientras ocurre la separación de fases. La fase orgánica se lava con agua (60 ml) y la fase acuosa se extrae con MTBE (2 x 50 ml). Las fases orgánicas combinadas se enfrían por debajo de 10 °C y en 15 min se añade una suspensión de 8,7 g (45 mmol) de ácido 2-ceto-L-gulónico en 400 ml de MTBE. Se forma una suspensión espesa. El volumen del disolvente se reduce a aproximadamente la mitad. La mezcla de reacción se calienta a reflujo y se añaden 250 ml de heptano. Después de la adición adicional de 300 ml de metanol y calentamiento a reflujo durante 30 min, la mezcla se enfría a temperatura ambiente (TA) y el disolvente se retira. El residuo resinoso se mezcla con 100 ml de metanol y la materia sólida se retira por filtración y se seca al vacío a de 50 a 55 °C para producir 8,3 g de una materia sólida tostada.

Ejemplo 8: Recristalización de PRON-2-ceto-L-gulonato

Se calientan 8,2 g de producto sólido del ejemplo 7 a reflujo con 100 ml de etanol. Con agitación, la solución transparente se enfría a TA y se deposita una resina. La mezcla se agita durante una hora a TA. La resina húmeda se seca al vacío a de 50 a 55 °C dando 4,5 g de una materia sólida tostada.

Ejemplo 9: Preparación de PRON-benzoato

Una mezcla de 1,50 g (47,5 mmol) de PRON-HCl, 170 ml de MTBE y 20 ml de agua se enfría a de 5 a 10 °C en un recipiente de 250 ml. Después de la adición de 12,8 g de una solución de NaOH al 20% la mezcla se agita durante 15 min adicionales, mientras ocurre la separación de fases. La fase orgánica se lava con agua (60 ml) y la fase acuosa se extrae con MTBE (2 x 50 ml). Las fases orgánicas combinadas se enfrían a por debajo de 10 °C y a los 15 min se añade una suspensión de 5,5 g (45 mmol) de ácido benzoico en 400 ml de MTBE. Se forma una suspensión oleosa. El volumen del disolvente se reduce a aproximadamente la mitad. La mezcla de reacción se calienta a reflujo y se añaden 250 ml de heptano. La mezcla se enfría a TA y se agita durante 1 hora. La materia sólida se retira por filtración, se lava con Heptano/MTBE (2 x 60 ml) y se seca al vacío a de 50 a 55 °C. Rendimiento: 10,4 g de producto sólido amarillo-pardo.

Ejemplo 10: Recristalización de PRON-benzoato

Se calientan 10,3 g de producto sólido del ejemplo 9 a reflujo con 50 ml de acetato de etilo. Con agitación, la solución transparente se enfría a TA y se deposita un sólido. La mezcla se agita durante 1 hora a TA. La resina se seca al vacío a de 50 a 55 °C, lo que da 6,1 g de una materia sólida de color tostado claro.

5 Ejemplo 11: Hidrogenación de PRON-benzoato

Una solución de PRON-benzoato del ejemplo 10 (146 mg) en metanol (5 ml) se carga en atmósfera de nitrógeno en un autoclave de 50 ml. Posteriormente, una solución de 3 mg de [Rh((S,S)-Me-Duphos)-(1,4-ciclooctadieno)]BF₄ en metanol (2 ml) se añade mediante una jeringa. La mezcla se hidrogena como se ha descrito anteriormente, dando 0,12 g de producto sólido ((S)-PROL-benzoato). La conversión es del 99% por HPLC, ee es 96,7% y se forma preferentemente el isómero S.

Ejemplo comparativo 4: Preparación de PRON-*p*-toluenosulfonato

Una mezcla de 15,0 g (47,5 mmol) de PRON-HCl, 170 ml de MTBE y 20 ml de agua se enfría a de 5 a 10 °C en un recipiente de 250 ml. Después de la adición de 12,8 g de una solución de NaOH al 20% la mezcla se agita durante 15 min adicionales, mientras ocurre la separación de fases. La fase orgánica se lava con agua (60 ml) y la fase acuosa se extrae con MTBE (2 x 50 ml). Las fases orgánicas combinadas se enfrían por debajo de 10 °C y en 15 min se añade una suspensión de 8,6 g (45 mmol) de ácido *p*-tolueno sulfónico monohidrato en 400 ml de MTBE. Se forma una suspensión oleosa. El volumen del disolvente se reduce a aproximadamente la mitad. La mezcla de reacción se calienta a reflujo y se añaden 250 ml de heptano. La mezcla se enfría a TA y se agita durante 30 min. La materia sólida se retira por filtración, se lava con MTBE (2 x 60 ml) y se seca al vacío a de 50 a 55 °C dando 14,3 g de producto (materia sólida tostada).

Ejemplo comparativo 5: Recristalización de PRON-*p*-toluenosulfonato

Se calientan 14,2 g de producto sólido del ejemplo comparativo 4 a reflujo con 50 ml de isopropanol. Con agitación, la solución transparente se enfría a TA y se deposita un sólido. La mezcla se agita durante 1 hora a TA. La resina se seca al vacío a de 50 a 55 °C, lo que da 12,5 g de una materia sólida tostada.

25 Ejemplo comparativo 6: Hidrogenación de PRON-*p*-toluenosulfonato

Una solución de PRON-*p*-toluenosulfonato del ejemplo comparativo 5 (155 mg) en metanol (5 ml) se carga en atmósfera de nitrógeno en un autoclave de 50 ml. Posteriormente, una solución de 3 mg [Rh((M-Duphos)-(1,4-cicloocatadieno)]BF₄ en metanol (2 ml) se añade mediante una jeringa. La hidrogenación se realiza como se ha descrito anteriormente, dando 0,12 g de producto sólido ((S)-PROL-*p*-toluenosulfonato). La conversión es del 5% por HPLC, ee es >90%, se forma preferentemente el isómero S.

Ejemplo 12: Preparación de PRON-laurato

Una mezcla de 15,0 g (47,5 mmol) de PRON-HCl, 170 ml de MTBE y 20 ml de agua se enfría a de 5 a 10 °C en un recipiente de 250 ml. Después de la adición de 12,8 g de una solución de NaOH al 20% la mezcla se agita durante 15 min más, mientras ocurre la separación de fases. La fase orgánica se lava con agua (60 ml) y la fase acuosa se extrae con MTBE (2 x 50 ml). Las fases orgánicas combinadas se enfrían por debajo de 10 °C y en 15 min se añade una suspensión de 9,0 g (45 mmol) de ácido dodecanoico en 200 ml de MTBE. Se forma de 1 hora de agitación no ha solidificado nada de producto. El disolvente se retira al vacío y el residuo oleoso se disuelve en 50 ml de acetonitrilo y se calienta a reflujo. La mezcla se enfría a TA y se agita durante 30 min. En primer lugar se secreta un aceite, que cristaliza a una temperatura por debajo de 30 °C. La suspensión se agita adicionalmente durante 30 min a TA, después se añaden 30 ml de acetonitrilo a la suspensión espesada. La materia sólida se retira por filtración, se lava con acetonitrilo frío (2x10 ml) y se seca al vacío por debajo de 30 °C dando 10,9 g. Rendimiento: 10,9 g de materia sólida blanca.

Ejemplo 13: Recristalización de PRON-laurato

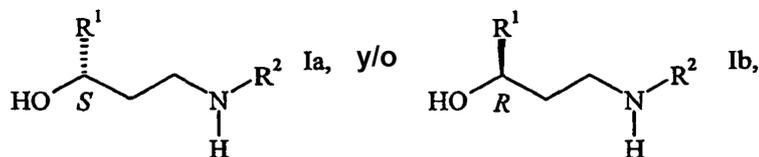
Se calientan 10,7 g de producto sólido del ejemplo 12 a reflujo con 70 ml de acetonitrilo. Con agitación, la solución transparente se enfría a TA y se secreta un aceite, que cristaliza por debajo de 30 °C. La mezcla se agita durante 30 min a de 10 a 15 °C y se añaden 30 ml de acetonitrilo a la suspensión espesada. La materia sólida se retira por filtración, se lava con acetonitrilo frío (2 x 20 ml) y se seca al vacío por debajo de 30 °C. Rendimiento: 6,3 g de materia sólida blanca.

Ejemplo 14: Hidrogenación de PRON-laurato

5 Una solución de PRON-laurato del ejemplo 13 (184 mg) en metanol (5 ml) se carga en atmósfera de nitrógeno en un autoclave de 50 ml. Posteriormente, una solución de 3 mg de [Rh((*R,R,S,S*)-Tang-phos)-(norbornadieno)]BF₄ en metanol (2 ml) se añade mediante una jeringa. La mezcla se hidrogena como se ha descrito anteriormente, dando 0,16 g de producto sólido ((*S*)-PROL-laurato). La conversión es del 100% por HPLC, ee es 93,6%, se forma preferentemente el isómero *S*.

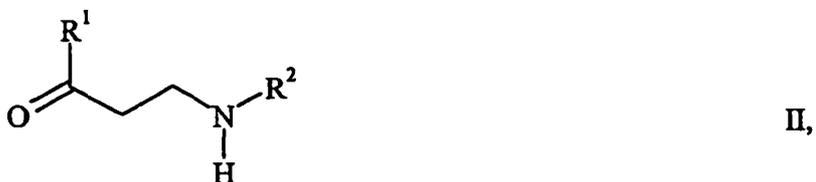
REIVINDICACIONES

1. Un proceso para la preparación de sales de un ácido carboxílico con un aminoalcohol de la fórmula



5 en las que R¹ se selecciona entre el grupo que consiste en 2-tienilo, 2-furanilo y fenilo, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno y/o uno o más grupos alquilo C₁₋₄ o alcoxi C₁₋₄, y en las que R² es alquilo C₁₋₄ o fenilo, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno y/o uno o más grupos alquilo C₁₋₄ o alcoxi C₁₋₄, que comprende hidrogenar asimétricamente una sal de

un ácido carboxílico con una aminocetona de la fórmula



10

en la que R¹ y R² son como se han definido anteriormente, en presencia de un complejo de metal de transición de un ligando de difosfina, preferentemente de un ligando de arilo o biarildifosfina.

15

2. El proceso de la reivindicación 1, en el que el ácido carboxílico se selecciona entre el grupo que consiste en ácidos alcanoicos C₁₋₁₈ opcionalmente sustituidos y ácidos aromáticos mono- y bicíclicos opcionalmente sustituidos.

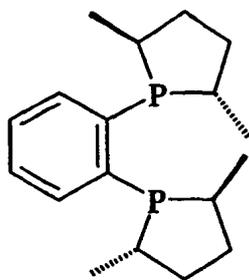
3. El proceso de la reivindicación 1 o 2, en el que R¹ es 2-tienilo, opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno y R² es metilo o etilo.

20

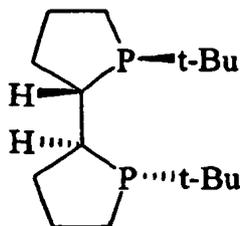
4. El proceso de la reivindicación 3, en el que el compuesto de fórmula Ia y/o Ib se selecciona entre el grupo que consiste en (S)-(-)-3-N-metilamino-1-(2-tienil)-1-propanol, (S)-(-)-3-N-metilamino-1-(3-cloro-2-tienil)-1-propanol, (R)-(+)-3-N-metilamino-1-(2-tienil)-1-propanol y (R)-(+)-3-N-metilamino-1-(3-cloro-2-tienil)-1-propanol.

5. El proceso de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que metal de transición se selecciona entre el grupo que consiste en rodio, rutenio o iridio, preferentemente rodio.

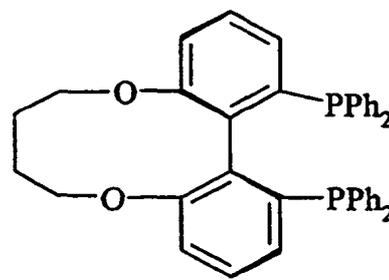
6. El proceso de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que el ligando de difosfina se selecciona entre el grupo que consiste en



(S,S)-“Me-DuPhos”,

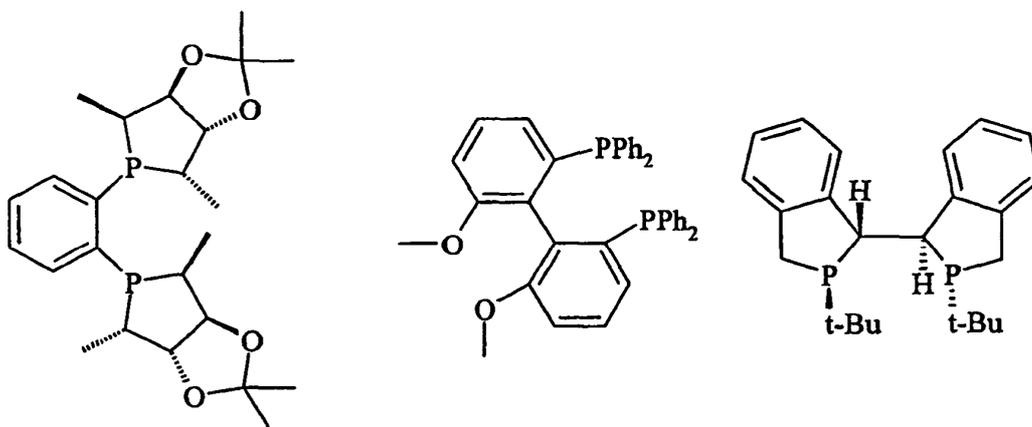


(R,R,S,S)-“TangPhos”



(S)-C4-“TunePhos”,

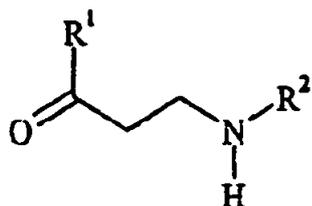
25



(*S,S,S,S*)-“Me-KetalPhos”, (*S*) y (*R*)-“MeO-BiPhep” y “(*R_P,R_P,S_C,S_C)*-DuanPhos”.

7. El proceso de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que los compuestos de fórmulas Ia y Ib se obtienen a partir de sus sales correspondientes con un ácido carboxílico por hidrólisis en presencia de un hidróxido alcalino o alcalinotérreo.

5 8. Sales de un ácido carboxílico con una aminocetona de la fórmula

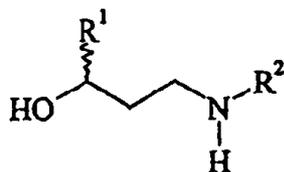


II,

en la que R^1 es 2-tienilo o 2-furanilo, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno y/o uno o más grupos alquilo C_{1-4} o alcoxi C_{1-4} y en el que R^2 es alquilo C_{1-4} o fenilo, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno y/o uno o más grupos alquilo C_{1-4} o alcoxi C_{1-4} .

10 9. Las sales de la reivindicación 8, en las que el ácido carboxílico se selecciona entre el grupo que consiste en ácidos alcanoicos C_{1-18} , ácido (-)-2,3,4,6-di-*O*-isopropiliden-2-ceto-L-gulónico, ácido (+)-2,3,4,6-di-*O*-isopropiliden-2-ceto-D-gulónico, ácido 2-ceto-L-gulánico, ácido 2-ceto-D-gulónico, ácido L-aspártico, ácido D-aspártico, ácido DL-aspártico, ácido benzoico, ácido 3-metilbenzoico, ácido salicílico y ácido 1- o 2-naftalenocarboxílico.

10. Sales de un ácido carboxílico con un aminoalcohol de la fórmula



I,

15 en la que R^1 es 2-furanilo o fenilo, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno y/o uno o más grupos alquilo C_{1-4} o alcoxi C_{1-4} , y en la que R^2 es alquilo C_{1-4} o fenilo, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno y/o uno o más grupos alquilo C_{1-4} o alcoxi C_{1-4} , con la excepción de las sales en las que el ácido carboxílico es ácido (-)-2,3,4,6-di-*O*-isopropiliden-2-ceto-t-gulónico, ácido (+)-2,3,4,6-di-*O*-isopropiliden-2-ceto-D-gulónico u ácido oxálico, y con la excepción de las sales en las que el ácido carboxílico es ácido mandélico, R^1 es fenilo y R^2 es metilo.

20