

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 404 827**

51 Int. Cl.:

C07C 231/06 (2006.01)

C07C 231/12 (2006.01)

C07C 231/16 (2006.01)

C07C 317/32 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **03.12.2009 E 09764819 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **20.03.2013 EP 2379491**

54 Título: **Procedimiento para la síntesis de derivados aminometil-tetralina**

30 Prioridad:

18.12.2008 US 138596 P

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

29.05.2013

73 Titular/es:

**F. HOFFMANN-LA ROCHE AG (100.0%)
Grenzacherstrasse 124
4070 Basel, CH**

72 Inventor/es:

**DURKIN, KIERAN;
FISHER, LAWRENCE, EMERSON;
MEILI, ARTHUR;
SCALONE, MICHELANGELO;
SHI, XIANQING y
VITALE, JUSTIN**

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

ES 2 404 827 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 la síntesis de derivados aminometil-tetralina.

5 La presente invención se refiere a procedimientos para preparar compuestos de indano y tetralina sustituidos que resultan útiles para incrementar la memoria cognitiva en pacientes y para tratar diversas enfermedades del sistema nervioso central.

10 Las acciones de la 5-hidroxitriptamina (5-HT) como un importante neurotransmisor modulador en el cerebro se encuentran mediada por varias familias de receptores, denominadas 5-HT₁, 5-HT₂, 5-HT₃, 5-HT₄, 5-HT₅, 5-HT₆ y 5-HT₇. Basándose en el elevado nivel de ARNm de receptor de 5-HT₆ en el cerebro, se ha afirmado que el receptor de 5-HT₆ podría desempeñar un papel en la patología y tratamiento de los trastornos del sistema nervioso central. En particular, se han identificado ligandos selectivos para 5-HT₂ y para 5-HT₆ como potencialmente útiles en el

15 tratamiento de determinados trastornos del SNC, tales como la enfermedad de Parkinson, la enfermedad de Huntington, la ansiedad, la depresión, el síndrome maniaco-depresivo, las psicosis, la epilepsia, los trastornos obsesivo-compulsivos, los trastornos del humor, la migraña, la enfermedad de Alzheimer (incremento de la memoria cognitiva), los trastornos del sueño, los trastornos de la alimentación tales como la anorexia, la bulimia y la obesidad, los ataques de pánico, la acatisia, el trastorno de hiperactividad y déficit de atención (THDA), el trastorno de déficit de atención (TDA), la abstinencia del abuso de sustancias, tales como la cocaína, el etanol, la nicotina y las

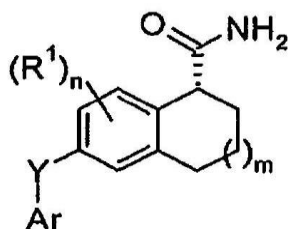
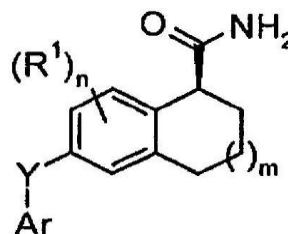
20 benzodiazepinas, la esquizofrenia, y también trastornos asociados a traumatismos espinales y/o lesiones en la cabeza, tales como la hidrocefalia. También se espera que dichos compuestos resulten de utilidad en el tratamiento de determinados trastornos gastrointestinales (GI), tales como el trastorno del intestino funcional. Ver, por ejemplo, B.L. Roth *et al.*, J. Pharmacol. Exp. Ther. 268:1403-1412, 1994, D.R. Sibley *et al.*, Mol. Pharmacol. 43:320-327, 1993; A.J. Sleight *et al.*, Neurotransmission 11:1-5, 1995, y A. J. Sleight *et al.*, Serotonin ID Research Alert 2(3):115-8, 1997.

El documento n° WO2006/066790 describe compuestos de indano y tetralina sustituidos que son antagonistas selectivos de 5-HT₆ y/o 5-HT_{2A}, así como composiciones que comprenden dichos compuestos y su utilización en la

30 preparación de medicamentos destinados al tratamiento de estados de enfermedad del sistema nervioso central.

Aunque se conocen algunos moduladores 5-HT₆ y 5-HT_{2A}, sigue existiendo una necesidad de compuestos que resulten útiles para modular el receptor de 5-HT₆, el receptor de 5-HT_{2A}, o ambos.

35 La invención proporciona un método para producir un compuesto de fórmula k1 ó k2:

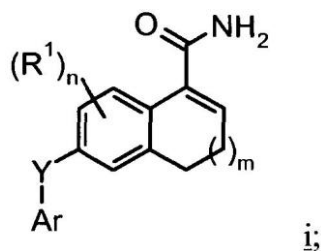
k1;k2;

en la que:

40 m es 0 ó 1,
 n es un número entre 0 y 3,
 Ar es arilo o heteroarilo, cada uno de los cuales puede sustituirse opcionalmente con: halo, alquilo-C₁₋₆, alcoxi-C₁₋₆, ciano, hidroxilo, alquil-C₁₋₆-sulfonilo o haloalquilo-C₁₋₆,
 Y es -O-, -S(O)_p- o -N-R^a, en el que p es un número entre 0 y 2 y R^a es hidrógeno o alquilo-C₁₋₆, y
 45 R¹ es halo, alquilo-C₁₋₆, alcoxi-C₁₋₆ o haloalquilo-C₁₋₆,

comprendiendo el método:

50 reducir un compuesto amida de dihidronaftaleno de fórmula i;



con gas hidrógeno en presencia de un catalizador de rutenio de fórmula i1 ó i2

5 Ru(Z)₂(L) i1;

Ru(E)(E')(L)(D) i2

en las que:

- 10 D es una diamina opcionalmente quirál,
 E y E' son ambos halo, o E es hidrógeno y E' es BH₄,
 L es un ligando difosfina quirál, y
 15 Z es halo o R^b-CO₂ (carboxilato), en el que R^b es: alquilo-C₁₋₆, halo-alquilo-C₁₋₆, alcoxi-C₁₋₆, arilo
 opcionalmente sustituido con halo, o heteroarilo opcionalmente sustituido con halo.

El método resulta útil para la preparación de compuestos que son moduladores efectivos del receptor de 5-HT₆. También se dan a conocer compuestos que resultan útiles como intermediarios en los métodos de la invención.

20 A menos que se indique lo contrario, las expresiones siguientes utilizadas en la presente solicitud, incluyendo la memoria y las reivindicaciones, presentan las definiciones proporcionadas posteriormente. Debe indicarse que, tal como se utiliza en la memoria y en las reivindicaciones adjuntas, las formas singulares "un", "una" y "el" y "la" incluyen los referentes plurales, a menos que el contexto dicte claramente lo contrario.

25 El término "alquilo" se refiere a una fracción hidrocarburo saturada lineal o ramificada monovalente, que consiste únicamente de átomos de carbono y de hidrógeno, que presenta entre uno y doce átomos de carbono.

La expresión "alquilo inferior" se refiere a un grupo alquilo de uno a seis átomos de carbono, es decir, alquilo-C₁-C₆. Entre los ejemplos de grupos alquilo se incluyen, aunque sin limitarse a ellos, metilo, etilo, propilo, isopropilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo, n-hexilo, octilo, dodecilo y similares.

30 El término "alquilenol" se refiere a un radical hidrocarburo divalente saturado lineal con uno a seis átomos de carbono o a un radical hidrocarburo divalente saturado ramificado con tres a seis átomos de carbono, por ejemplo metileno, etileno, 2,2-dimetiletileno, propileno, 2-metilpropileno, butileno, pentileno y similares.

35 El término "alcoxi" se refiere a una fracción de fórmula -OR, en la que R es una fracción alquilo tal como se define en la presente memoria. Entre los ejemplos de fracciones alcoxi se incluyen, aunque sin limitarse a ellos, metoxi, etoxi, isopropoxi y similares.

40 El término "alquilsulfonilo" se refiere a una fracción de fórmula -R'-R'', en la que R' es -SO₂- y R'' es alquilo tal como se define en la presente memoria.

El término "alquilamino" se refiere a una fracción de fórmula -NR-R', en la que R es un hidrógeno o alquilo y R' es alquilo tal como se define en la presente memoria.

45 El término "arilo" se refiere a una fracción hidrocarburo aromático cíclico monovalente que consiste de un anillo aromático monocíclico, bicíclico o tricíclico. El grupo arilo puede sustituirse opcionalmente tal como se define en la presente memoria. Entre los ejemplos de fracciones arilo se incluyen, aunque sin limitarse a ellas, fenilo opcionalmente sustituido, naftilo, fenantrilo, fluorenilo, indenilo, pentalenilo, azuleno, oxidifenilo, bifenilo, metilendifenilo, aminodifenilo, difenilsulfidilo, difenilsulfonilo, difenilisopropilidenilo, benzodioxanilo, benzofuranilo, benzodioxililo, benzopiranilo, benzoxazinilo, benzoxazinonilo, benzopiperidinilo, benzopiperazinilo, benzopirrolidinilo, benzomorfolinilo, metilendioxfenilo, etilendioxfenilo y similares, incluyendo los derivados parcialmente hidrogenados de los mismos. Son arilos preferentes, fenilo y naftilo, y más preferentemente fenilo, que pueden sustituirse
 50 opcionalmente tal como se define posteriormente.

55

El término "cicloalquilo" se refiere a una fracción carbocíclica saturada monovalente que consiste de anillos monocíclicos o bicíclicos. El cicloalquilo puede sustituirse opcionalmente con uno o más sustituyentes, en el que cada sustituyente es, independientemente, hidroxilo, alquilo, alcoxi, halo, haloalquilo, amino, monoalquilamino o dialquilamino, a menos que se indique específicamente lo contrario. Entre los ejemplos de fracciones cicloalquilo se incluyen, aunque sin limitarse a ellos, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo y similares, incluyendo los derivados parcialmente insaturados de los mismos.

El término "cicloalquilalquilo" se refiere a una fracción de fórmula $-R^1-R^2$, en la que R^1 es alquileo y R^2 es cicloalquilo tal como se define en la presente memoria.

El término "heteroalquilo" se refiere a un radical alquilo tal como se define en la presente memoria, en el que se han sustituido uno, dos o tres átomos de hidrógeno con un sustituyente seleccionado independientemente de entre el grupo que consiste de $-OR^a$, $-NR^bR^c$ y $-S(O)_nR^d$ (en el que n es un número entero entre 0 y 2), aunque el punto de unión del radical heteroalquilo debe encontrarse en un átomo de carbono, en el que R^a es hidrógeno, acilo, alquilo, cicloalquilo o cicloalquilalquilo, R^b y R^c son, independientemente uno de otro, hidrógeno, acilo, alquilo, cicloalquilo o cicloalquilalquilo, y en el caso de que n sea 0, R^d es hidrógeno, alquilo, cicloalquilo o cicloalquilalquilo, y en el caso de que n sea 1 ó 2, R^d es alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, amino, acilamino, monoalquilamino o dialquilamino. Entre los ejemplos representativos se incluyen, aunque sin limitarse a ellos, 2-hidroxietilo, 3-hidroxipropilo, 2-hidroxil-1-hidroximetil-etilo, 2,3-dihidroxipropilo, 1-hidroximetiletilo, 3-hidroxibutilo, 2,3-dihidroxibutilo, 2-hidroxil-1-metilpropilo, 2-aminoetilo, 3-aminopropilo, 2-metilsulfoniletilo, aminosulfonilmetilo, aminosulfoniletilo, aminosulfonilpropilo, metilaminosulfonilmetilo, metilaminosulfoniletilo, metilaminosulfonilpropilo y similares.

El término "heteroarilo" se refiere a un radical monocíclico o bicíclico con 5 a 12 átomos anulares que presenta por lo menos un anillo aromático que contiene uno, dos o tres heteroátomos anulares seleccionados de entre N, O o S, siendo C el resto de los átomos anulares, aunque el punto de unión del radical heteroarilo debe ser en un anillo aromático. El anillo heteroarilo puede sustituirse opcionalmente tal como se define en la presente memoria. Entre los ejemplos de fracciones heteroarilo se incluyen, aunque sin limitarse a ellos, imidazolilo opcionalmente sustituido, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, pirazinilo, tienilo, benzotienilo, tiofenilo, furanilo, piranilo, piridilo, pirrolilo, pirazolilo, pirimidilo, quinolinilo, isoquinolinilo, benzofurilo, benzotiofenilo, benzotiopiranilo, bencimidazolilo, benzooxazolilo, benzooxadiazolilo, benzotiazolilo, benzotiadiazolilo, benzopiranilo, indolilo, isoindolilo, triazolilo, triazinilo, quinoxalinilo, purinilo, quinazolinilo, quinolizínilo, naftiridinilo, pteridinilo, carbazolilo, azepínilo, diazepínilo, acridínilo y similares, incluyendo los derivados parcialmente hidrogenados de los mismos.

Los términos "halo", "halógeno" y "haluro", que pueden utilizarse intercambiabilmente, se refieren a un sustituyente flúor, cloro, bromo o yodo.

El término "haloalquilo" se refiere a alquilo tal como se define en la presente memoria en el que se ha sustituido uno o más hidrógenos con el mismo halógeno o halógenos diferentes. Entre los haloalquilos ejemplares se incluyen $-CH_2Cl$, $-CH_2CF_3$, $-CH_2CCl_3$, perfluoroalquilo (por ejemplo $-CF_3$) y similares.

El término "haloalcoxi" se refiere a una fracción de fórmula $-OR$, en la que R es una fracción haloalquilo tal como se define en la presente memoria. Un haloalcoxi ejemplar es difluorometoxi.

El término "hidroxialquilo" se refiere a una fracción alquilo tal como se define en la presente memoria, sustituida con uno o más, preferentemente uno, dos o tres grupos hidroxilo, con la condición de que el mismo átomo de carbono no porte más de un grupo hidroxilo. Entre los ejemplos representativos se incluyen, aunque sin limitarse a ellos, hidroximetilo, 2-hidroxietilo, 2-hidroxipropilo, 3-hidroxipropilo, 1-(hidroximetil)-2-metilpropilo, 2-hidroxibutilo, 3-hidroxibutilo, 4-hidroxibutilo, 2,3-dihidroxipropilo, 2-hidroxil-1-hidroximetiloetilo, 2,3-dihidroxibutilo, 3,4-dihidroxibutilo y 2-(hidroximetil)-3-hidroxipropilo.

La expresión "solvente aprótico polar" se refiere a un solvente que comprende moléculas con grupos polares en las mismas, aunque sin protones móviles. Entre los solventes apróticos polares ejemplares se incluyen, aunque sin limitarse a ellos, dimetilformamida, acetonitrilo, dimetilsulfóxido, N,N-dimetilacetamida, N-metilpirrolidinona, tetrahidrofurano, dioxano, acetato de etilo, tetrahidropirano, piridina, acetona, 2-propanona, 2-butanona, etilenglicol-dimetil éter, cloruro de metileno, cloroformo y similares.

El término "urea" o "ureido" se refiere a un grupo de fórmula $-NR^1-C(O)-NR^2R^3$, en el que R^1 , R^2 y R^3 son, cada uno independientemente, hidrógeno o alquilo.

El término "carboxi" se refiere a un grupo de fórmula $-O-C(O)-OH$.

La expresión "sustituido opcionalmente", utilizada en asociación con "arilo", "fenilo", "heteroarilo", "cicloalquilo" o "anilina", se refiere a arilo, fenilo, heteroarilo, ciclohexilo o anilina que se sustituye opcionalmente de manera

independiente con uno a cuatro sustituyentes, preferentemente uno o dos sustituyentes seleccionados de entre alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heteroalquilo, hidroxialquilo, halo, nitro, ciano, hidroxilo, alcoxi, amino, acilamino, monoalquilamino, dialquilamino, haloalquilo, haloalcoxi, heteroalquilo, -COR (en el que R es hidrógeno, alquilo, fenilo o fenilalquilo), $-(CR'R'')_n-COOR$ (en el que n es un número entero entre 0 y 5; R' y R'' son, independientemente, hidrógeno o alquilo, y R es hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, fenilo o fenilalquilo) o $-(CR'R'')_n-CONR^aR^b$ (en el que n es un número entero entre 0 y 5, R' y R'' son, independientemente, hidrógeno o alquilo, y R^a y R^b son, independientemente uno de otro, hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, fenilo o fenilalquilo). Entre determinados sustituyentes opcionales preferentes para "arilo", "fenilo", "heteroarilo" o "cicloalquilo" se incluyen alquilo, halo, haloalquilo, alcoxi, ciano, amino y alquilsulfonilo. Son sustituyentes más preferentes, metilo, flúor, cloro, trifluorometilo, metoxi, amino y metanosulfonilo.

La expresión "grupo saliente" se refiere a un grupo con el significado asociado convencionalmente a la expresión en química orgánica sintética, es decir, un átomo o grupo desplazable bajo condiciones de reacción de sustitución. Entre los ejemplos de grupos salientes se incluyen, aunque sin limitarse a ellos, halógeno, alcanosulfoniloxi o arilensulfoniloxi, tal como metanosulfoniloxi, etanosulfoniloxi, tiometilo, bencenosulfoniloxi, tosiloxi y tieniloxi, dihalofosfinoiloxi, benciloxi opcionalmente sustituido, isopropiloxi, aciloxi y similares. Son ejemplos preferentes de un grupo saliente, halo, H₂N⁻ o CH₃COO⁻. Resultan particularmente preferentes, cloro, H₂N⁻ o CH₃COO⁻.

El término "modulador" se refiere a una molécula que interactúa con una diana. Entre las interacciones se incluyen, aunque sin limitarse a ellas, agonista, antagonista y similares, tal como se define en la presente memoria.

El término "opcional" u "opcionalmente" se refiere a que un suceso o circunstancia descrito posteriormente puede producirse, aunque no necesariamente, y que la descripción incluye casos en los que se produce el suceso o la circunstancia y casos en los que no.

"Enfermedad" y "estado de enfermedad" se refieren a cualquier enfermedad, condición, síntoma, trastorno o indicación.

El término "solución" tal como se utiliza en la presente memoria pretende comprender los líquidos en los que se encuentra presente un reactivo o reactante en un solvente en forma disuelta (en forma de soluto) o que se encuentra presente en forma particulada, no disuelta, o en ambas. De esta manera, en una "solución" se encuentra contemplado que el soluto no se disuelva por completo en la misma y que el soluto sólido pueda encontrarse presente en forma de dispersión o suspensión. De acuerdo con lo anteriormente expuesto, una "solución" de un reactivo o reactante particular pretende comprender suspensiones y dispersiones, así como soluciones, de dichos reactivos o reactantes. Los términos "solución" y "suspensión" pueden utilizarse intercambiabilmente en la presente memoria.

El término "solvente" tal como se utiliza en la presente memoria pretende comprender líquidos que disuelve totalmente un reactivo o reactante expuesto al solvente, así como líquidos que disuelven sólo parcialmente el reactivo o reactante o que actúan como dispersantes para el reactivo o reactante. De esta manera, al llevar a cabo una reacción particular en un "solvente", se encuentra contemplado que algunos o todos los reactivos o reactantes presentes puedan no encontrarse en forma disuelta.

El término "sujeto" se refiere a mamíferos y a no mamíferos. El término "mamífero" se refiere a cualquier miembro de la clase Mammalia, incluyendo, aunque sin limitación, el ser humano, primates no humanos tales como el chimpancé, y otras especies de simio y mono; animales de granja tales como vacas, caballos, ovejas, cabras y cerdos; animales domésticos tales como conejos, perros y gatos; animales de laboratorio, incluyendo roedores, tales como ratas, ratones y cobayas, y similares. Entre los ejemplos de no mamíferos se incluyen, aunque sin limitación, aves y similares. El término "sujeto" no se refiere a una edad o sexo particular.

Las expresiones "tal como se ha definido anteriormente" y "tal como se define en la presente memoria" en referencia a una variable incorporan la definición amplia de la variable, así como las definiciones preferentes, más preferentes y todavía más preferentes, en caso de haberlas.

El término "tratar" o "tratamiento" de un estado de enfermedad incluye:

- prevenir el estado de enfermedad, es decir, provocar que los síntomas clínicos del estado de enfermedad no se desarrollen en un sujeto que podría estar expuesto o predispuesto al estado de enfermedad, pero que todavía no experimenta o muestra síntomas del estado de enfermedad,
- inhibir el estado de enfermedad, es decir, detener el desarrollo del estado de enfermedad o sus síntomas clínicos, o
- aliviar el estado de enfermedad, es decir, causar la regresión temporal o permanente del estado de enfermedad o de sus síntomas clínicos.

Los términos "tratar", "contactar" y "reaccionar" en referencia a una reacción química se refiere a añadir o mezclar dos o más reactivos bajo condiciones apropiadas para producir el producto indicado y/o deseado. Debe apreciarse que la reacción que produce el producto indicado y/o deseado podría no resultar necesariamente de manera directa de la combinación de dos reactivos añadidos inicialmente, es decir, puede existir uno o más intermediarios producidos en la mezcla que finalmente conduzcan a la formación del producto indicado y/o deseado.

En general, la nomenclatura utilizada en la presente solicitud se basa en AutoNomTM v.4.0, un sistema computerizado del Beilstein Institute para la generación de nomenclatura sistemática de la IUPAC. Las estructuras químicas mostradas en la presente memoria se prepararon utilizando el programa ISIS[®] versión 2.2. Cualquier valencia abierta que aparezca en un átomo de carbono, oxígeno o nitrógeno en las estructuras en la presente memoria indica la presencia de un átomo de hidrógeno. En el caso de que se encuentre presente un centro quiral en una estructura pero no se muestre estereoquímica específica, se considera que ambos estereoisómeros asociados al centro quiral se encuentran comprendidos en la estructura.

La solicitud de patente US nº de serie 11/315.706, presentada el 21 de diciembre de 2005, publicada como la patente US nº 2006/0167255 y la solicitud de patente US nº de serie 11/280.712, presentada el 20 de junio de 2007, publicada como la patente US nº 2008/0015256, las exposiciones de las cuales se incorporan en la presente memoria como referencia, dan a conocer compuestos efectivos como moduladores de los receptores de 5-HT₆ y 5-HT_{2A} y usos de estos compuestos para el tratamiento de enfermedades del SNC. La presente invención proporciona métodos útiles para preparar dichos compuestos, e intermediarios químicos útiles en dichos métodos.

Los métodos de la invención se entenderán más completamente haciendo referencia en primer lugar al Esquema A, posteriormente, en el que:

R es alquilo-C₁₋₆ y puede ser igual o diferente en cada aparición,

X es un grupo saliente y puede ser igual o diferente en cada aparición,

m es 0 ó 1,

n es un número entre 0 y 3,

Ar es: arilo o heteroarilo, cada uno de los cuales puede sustituirse opcionalmente con: halo, alquilo-C₁₋₆, alcoxi-C₁₋₆, ciano, hidroxí, alquilsulfonilo-C₁₋₆ o halo-alquilo-C₁₋₆,

Y es -O-, -S(O)_p- o -N-R^a, en el que p es un número entre 0 y 2, y R^a es hidrógeno o alquilo-C₁₋₆,

D es una diamina opcionalmente quiral,

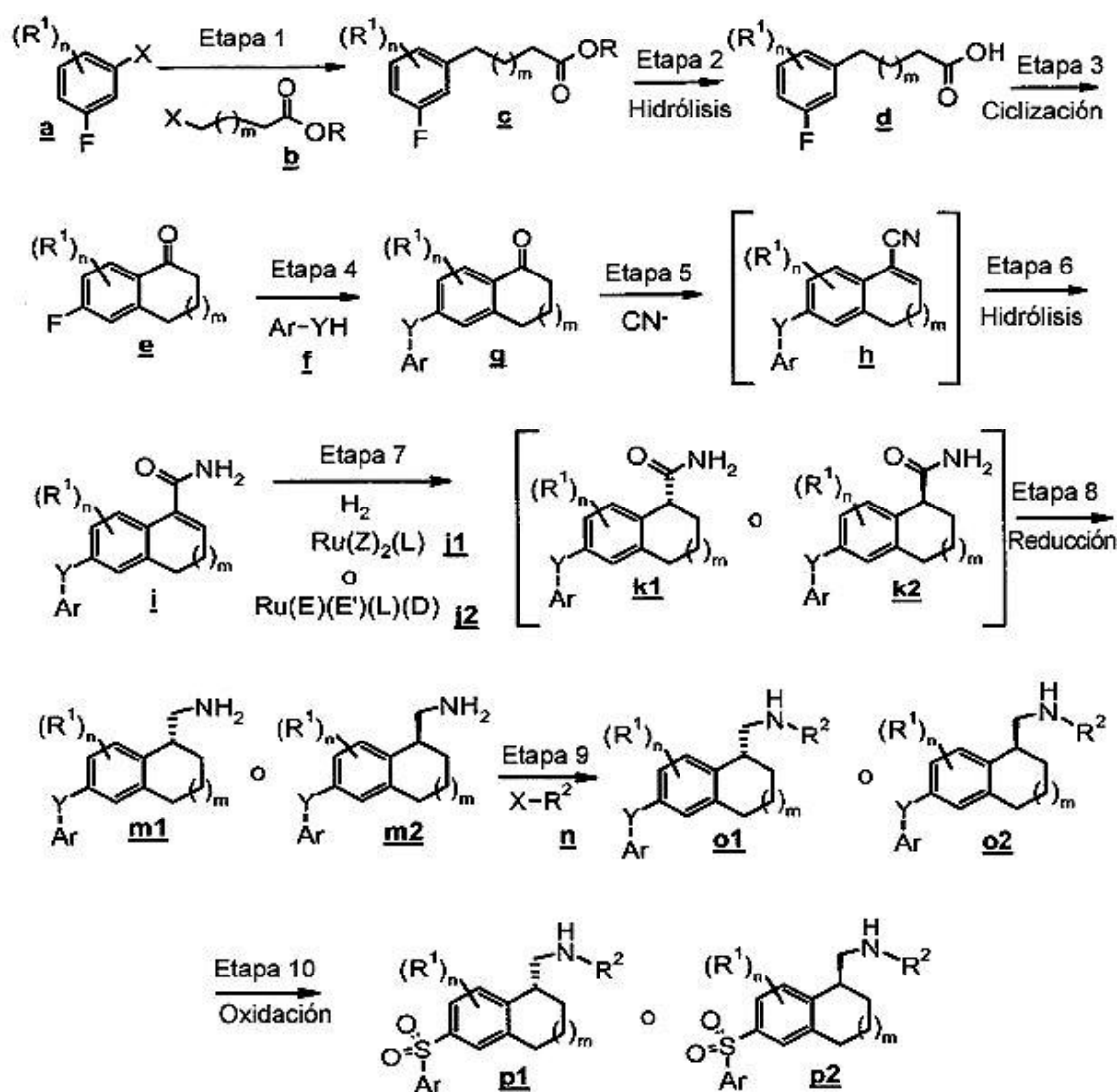
E y E' son ambos halo, o E es hidrógeno y E' es BH₄,

L es un ligando difosfina quiral tal como se indica posteriormente,

Z es halo o R^b-CO₂ (carboxilato), en el que R^b es: alquilo-C₁₋₆, halo-alquilo-C₁₋₆, alcoxi-C₁₋₆, arilo opcionalmente sustituido con halo, o heteroarilo opcionalmente sustituido con halo,

R¹ es: halo, alquilo-C₁₋₆, alcoxi-C₁₋₆ o haloalquilo-C₁₋₆, y

R² es -C(O)-R^c o -SO₂-R^c, en el que R^c es alquilo-C₁₋₆ o -NR^dR^e, en el que R^d y R^e son, cada uno independientemente, hidrógeno o alquilo-C₁₋₆.



ESQUEMA A

- 5 En la etapa 1 del Esquema A, se hace reaccionar un compuesto fluorofenilo con un compuesto éster **b**, proporcionando el compuesto éster fenil-alkil-carboxílico **c**. En realizaciones en las que $m=0$, el compuesto éster **b** es un propionato, y en las que $m=1$, el compuesto **b** es un butirato. R preferentemente es metilo o etilo. La reacción de alquilación de la etapa 1 puede llevarse a cabo, por ejemplo, bajo condiciones de solvente aprótico polar, tal como en solución con NMP (N-metilpirrolidiona). La reacción puede llevarse a cabo en presencia de cinc y yodo, de manera que se forma un compuesto intermediario cincato (no mostrado). La reacción además puede llevarse a cabo en presencia de un catalizador fosfinil-Ni(II), tal como cloruro de bis(trifenilfosfina)Ni(II).
- 10 En la etapa 2, el compuesto éster **c** se somete a hidrólisis, proporcionando el compuesto ácido fenil-alkil-carboxílico **d**. Esta hidrólisis puede llevarse a cabo, por ejemplo, bajo condiciones acuosas en presencia de una base tal como NaOH, formando el carboxilato correspondiente (no mostrado), que seguidamente puede tratarse con ácido para proporcionar el ácido carboxílico correspondiente **d**.
- 15 Se lleva a cabo una reacción de ciclización en la etapa 3, en la que el compuesto **d** se somete a cierre interno de anillo bajo condiciones ácidas acuosas, formando un compuesto cetona cíclico **e**. La etapa de la reacción 3 puede, en muchas realizaciones, llevarse a cabo eficazmente en H_2SO_4 concentrado. En el caso de que $m=0$, la ciclización de la etapa 3 resulta en la formación de un compuesto indano (no mostrado), y en el caso de que $m=1$, resulta la formación de un compuesto tetralina, tal como se muestra.
- 20 En la etapa 4, el compuesto tetralona **e** se hace reaccionar con el compuesto arilo nucleofílico **f**, rindiendo tetralona

con arilo sustituido g . El compuesto f puede comprender, por ejemplo, un compuesto anilina, un compuesto fenol o un compuesto tiofenol. La reacción de la etapa 4 puede llevarse a cabo bajo condiciones de solvente aprótico polar utilizando NMP o un solvente similar.

5 El compuesto cetona cíclica g se trata con cianuro en la etapa 5, proporcionando un compuesto carbonitrilo dihidronaftaleno h . La reacción de la etapa 5 puede llevarse a cabo en un solvente no polar tal como tolueno. Puede utilizarse cianuro de trimetilsililo (TMSCN) como una fuente de cianato para la etapa 5. Esta reacción puede llevarse a cabo en presencia de $AlCl_3$. No resulta necesario aislar el compuesto carbonitrilo h en determinadas realizaciones, y de esta manera se muestra el compuesto h entre paréntesis.

10 En la etapa 6, el compuesto carbonitrilo dihidronaftaleno h se hidroliza formando el compuesto amida dihidronaftaleno i correspondiente. La hidrólisis puede conseguirse utilizando ácido sulfúrico bajo condiciones acuosas. Tal como se ha indicado anteriormente, en determinadas realizaciones, no resulta necesario aislar el compuesto nitrilo h y los sucesos de las etapas 5 y 6 pueden producirse en el mismo recipiente de reacción.

15 En la etapa 7, se reduce el compuesto amida dihidronaftaleno i utilizando los catalizadores quirales de rutenio j_1 ó j_2 , en presencia de gas hidrógeno, proporcionando el compuesto amida tetralina k_1 ó k_2 , según la configuración del catalizador j_1 ó j_2 . Pueden utilizarse varios catalizadores quirales de rutenio j_1 , j_2 en esta etapa y se describen en detalle posteriormente. La utilización del catalizador enantiómero (S) j_1 ó j_2 en la reducción de la etapa 7 resulta principalmente en (R) k_1 como producto, mientras que la utilización de catalizador enantiómero (R) j_1 ó j_2 resulta principalmente en (S) k_2 . En muchas realizaciones se utiliza un catalizador enantiómero (S) j_1 ó j_2 para producir el producto enantiómero (R) k_1 .

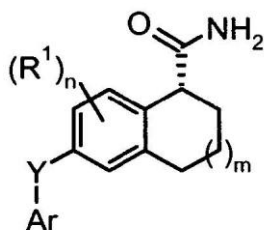
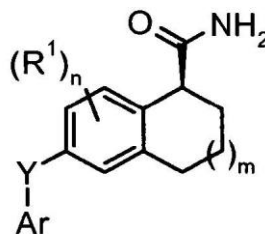
25 Un catalizador preferente j_1 para la preparación de enantiómero (R) k_1 es $[Ru(OAc)_2(S)3,3'$ -difeníl-6,6'-dimetoxibifenil-2,2'-di-il)-bis-difenilfosfina], también conocido como $[Ru(OAc)_2(S)$ -MeOBIPHEP]. La reducción de la etapa 7 puede llevarse a cabo en un solvente polar aprótico tal como tetrahidrofurano (THF). En determinadas realizaciones, el compuesto amida k_1 ó k_2 no requiere aislamiento y la etapa 8 puede llevarse a cabo directamente en el mismo recipiente de reacción utilizado en la etapa 6.

30 En la etapa 8, se lleva a cabo una reducción adicional para convertir el compuesto amida quiral tetralina k_1 ó k_2 en el compuesto quiral metilamino tetralina m_1 ó m_2 . La reducción de la etapa 8 puede llevarse a cabo, por ejemplo, utilizando borano en un solvente aprótico polar, tal como THF. Se conserva la configuración del compuesto k_1 ó k_2 en el producto reducido correspondiente m_1 ó m_2 .

35 En la etapa 9, se trata el compuesto aminometiltetralina m_1 ó m_2 con reactivo n , proporcionando el compuesto tetralina o_1 ó o_2 . El reactivo n puede comprender, por ejemplo, un haluro de ácido, un haluro de acetilo u otro cloruro de ácido carboxílico- C_{1-6} , una urea, un anhídrido de acilo, tal como anhídrido acético u otro anhídrido de ácido carboxílico- C_{1-6} , o un haluro de sulfonilo, tal como cloruro de metanosulfonilo. La reacción de la etapa 9 puede llevarse a cabo en solventes tales como agua o NMP. La configuración del compuesto m_1 ó m_2 se conserva en el compuesto producto o_1 ó o_2 .

40 En realizaciones de la invención en las que Y es azufre, puede llevarse a cabo una oxidación opcional en la etapa 10, en la que el compuesto o_1 ó o_2 se trata con perácido, peróxido de hidrógeno o agente oxidante similar, proporcionando el compuesto sulfonilo p_1 ó p_2 . La configuración del compuesto o_1 ó o_2 se conserva en el compuesto producto p_1 ó p_2 .

De acuerdo con lo anteriormente expuesto, la invención proporciona un método para producir una amida tetralina o indano de fórmula k_1 ó k_2 :

 k_1 ; k_2 ;

50 en la que:

m es 0 ó 1,

55 n es un número entre 0 y 3,

Ar es arilo o heteroarilo, cada uno de los cuales puede sustituirse opcionalmente con: halo, alquilo-C₁₋₆, alcoxi-C₁₋₆, ciano, hidroxilo, alquil-C₁₋₆-sulfonilo o haloalquilo-C₁₋₆,

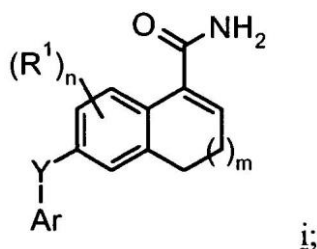
5 Y es -O-, -S(O)_p- o -N-R^a, en el que p es un número entre 0 y 2 y R^a es hidrógeno o alquilo-C₁₋₆, y

R¹ es halo, alquilo-C₁₋₆, alcoxi-C₁₋₆ o haloalquilo-C₁₋₆,

comprendiendo el método:

10

reducir un compuesto amida de dihidronaftaleno de fórmula i:



15 con gas hidrógeno en presencia de un catalizador de rutenio de fórmula j1 ó j2

Ru(Z)₂(L) j1,

Ru(E)(E')(L)(D) j2

20

en las que:

D es una diamina opcionalmente quirál,

E y E' son ambos halo, o E es hidrógeno y E' es BH₄,

25

L es un ligando difosfina quirál, y

Z es halo o R^b-CO₂ (carboxilato), en el que R^b es: alquilo-C₁₋₆, halo-alquilo-C₁₋₆, alcoxi-C₁₋₆, arilo opcionalmente sustituido con halo, o heteroarilo opcionalmente sustituido con halo.

En determinadas realizaciones de la invención, m es 1.

30

En determinadas realizaciones, m es 0.

En determinadas realizaciones, n es 0 ó 1.

35 En determinadas realizaciones, n es 0.

En determinadas realizaciones, n es 1.

40 En determinadas realizaciones, Ar es fenilo sustituido opcionalmente con: halo, alquilo-C₁₋₆, alcoxi-C₁₋₆, ciano, hidroxilo, alquil-C₁₋₆-sulfonilo o haloalquilo-C₁₋₆.

En determinadas realizaciones, Ar es fenilo sustituido opcionalmente con: fluoro, metilo, metoxi, ciano, hidroxilo, metanosulfonilo o trifluorometilo.

45 En determinadas realizaciones, Ar es fenilo sustituido opcionalmente con fluoro.

En determinadas realizaciones, Ar es: heteroarilo seleccionado de entre: indolilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo y bencimidazolilo, cada uno sustituido opcionalmente con halo, preferentemente fluoro.

50 En determinadas realizaciones, Ar es: heteroarilo seleccionado de entre: indol-3-ilo, 5-fluoro-indol-3-ilo, pirrol-3-ilo, 1-metil-pirrol-3-ilo, pirazol-4-ilo, 1-metil-imidazol-2-ilo y 5-fluoro-bencimidazol-7-ilo.

En determinadas realizaciones, Y es S.

55 En determinadas realizaciones, Z es acetato (CH₃COO⁻).

En determinadas realizaciones, el catalizador es j1.

En determinadas realizaciones, el catalizador es j2.

5 En determinadas realizaciones, la difosfina quiral L se selecciona de entre el grupo que consiste de enantiómeros (R) o (S) de:

10 MeOBIPHEP,
 (2-Furil)-MeOBIPHEP,
 pTol-MeOBIPHEP,
 3,5-Me,4-MeO-MeOBIPHEP,
 3,5-iPr,4-MeO-MeOBIPHEP,
 3,5-tBu-MeOBIPHEP,
 15 3,5-tBu,4-MeO-MeOBIPHEP,
 3,5-TMS-MeOBIPHEP,
 TriMeOBIPHEP,
 iPr-MeOBIPHEP,
 Ci-MeOBIPHEP,
 20 BenzoilOBIPHEP,
 BITIANP,
 BIPHEMP,
 (2-Furil)-BIPHEMP,
 Et-Duphos,
 25 BICP y
 PPF-P(tBu)₂.

En determinadas realizaciones, la difosfina quiral L se selecciona de entre el grupo que consiste de

30 enantiómeros (R) o (S) de:
 p-Fenil-MeOBIPHEP,
 2-(Tienil)-MeOBIPHEP,
 2-Naftil)-MeOBIPHEP,
 6-MeO-2-Naftil)-MeOBIPHEP,
 35 3,5-Xil-MeOBIPHEP,
 3,5-Xil-4-MeO-MeOBIPHEP,
 pAn-MeOBIPHEP,
 iPrOBIPHEP,
 BnOBIPHEP,
 40 tButilCOOBIPHEP,
 3,5-Xil-BIPHEMP,
 pTol-BIPHEMP,
 BINAP,
 PHANEPHOS,
 45 TMBTP y
 (R,R,S,S)-Mandyphos.

En determinadas realizaciones, la difosfina quiral L es (S)-MeOBIPHEP.

50 En determinadas realizaciones, la difosfina quiral L es (R)-MeOBIPHEP.

En determinadas realizaciones, L es (6,6'-dimetoxibifenil-2,2'-diil)bis(difenilfosfina) (MeOBIPHEP).

En determinadas realizaciones, L es (S)-3,5-Xil-MeOBIPHEP.

55 En determinadas realizaciones, D es 1,2-bis-difenil-etilendiamina (DPEN).

En determinadas realizaciones, el catalizador j1 es [Ru(OAc)₂((S)-(6,6'-dimetoxibifenil-2,2'-diil)bis(difenilfosfina))] y se produce el compuesto amida tetralina o indano de fórmula k1.

60 En determinadas realizaciones, el catalizador j2 es [Ru(OAc)₂((S)-3,5-Xil-MeOBIPHEP)((R,R)-DPEN)] y se produce el compuesto amida tetralina o indano de fórmula k1.

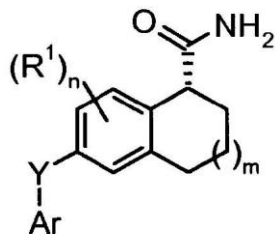
En determinadas realizaciones, el catalizador j_2 es [Ru(OAc)₂((S)-MeOBIPHEP)].

En determinadas realizaciones, el catalizador j_2 es [Ru(OAc)₂((R)-MeOBIPHEP)].

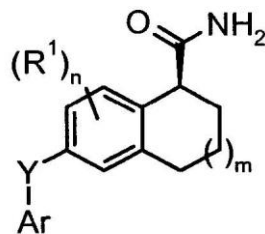
5

El método de la invención comprende además:

reducir un compuesto de fórmula k_1 ó k_2 :



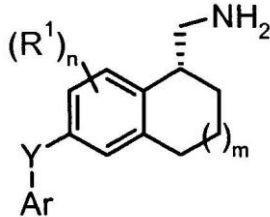
k_1 ;



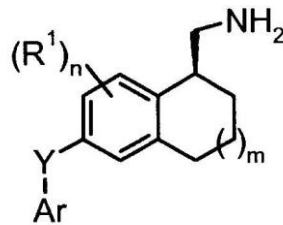
k_2 ;

10

proporcionando un compuesto de fórmula m_1 ó m_2 :



m_1 ;



m_2 ;

15

en las que m, n, Y, Ar y R¹ son tal como se define en la presente memoria.

En determinadas realizaciones, se reduce un compuesto de fórmula k_1 para formar un compuesto de fórmula m_1 .

En determinadas realizaciones, se reduce un compuesto de fórmula k_2 para formar un compuesto de fórmula m_2 .

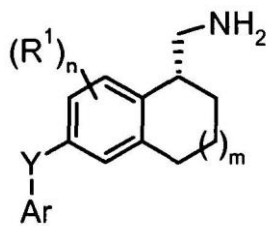
20

En determinadas realizaciones, la reducción del compuesto de fórmula k_1 ó k_2 se lleva a cabo utilizando borano.

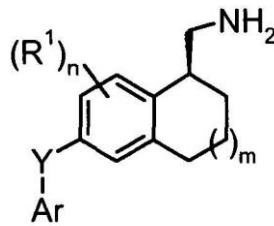
El método de la invención puede comprender además:

25

hace reaccionar un compuesto de fórmula m_1 ó m_2 :



m_1 ;



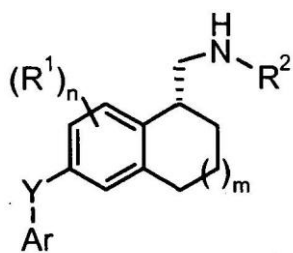
m_2 ;

30

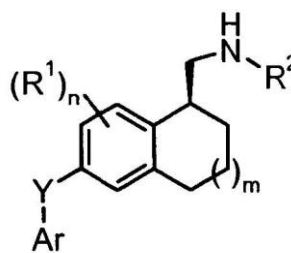
con un reactivo de fórmula n :



formando un compuesto de fórmula o_1 ó o_2 :



o1;



o2;

en la que:

5 X es un grupo saliente,
 R² es -C(O)-R^c o -SO₂-R^c, en el que R^c es alquilo-C₁₋₆ o -NR^dR^e, en el que R^d y R^e son, cada uno independientemente, hidrógeno o alquilo-C₁₋₆, y
 m, n, Y, Ar y R¹ son tal como se define en la presente memoria.

10 En determinadas realizaciones, se hace reaccionar un compuesto de fórmula m1 con un compuesto de fórmula n para formar un compuesto de fórmula o1.

15 En determinadas realizaciones, se hace reaccionar un compuesto de fórmula m2 con un compuesto de fórmula n para formar un compuesto de fórmula o2.

En determinadas realizaciones, el grupo saliente X es halo.

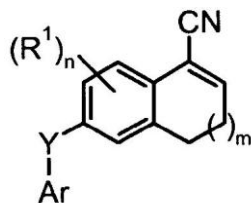
En determinadas realizaciones, el compuesto de fórmula n es cloruro de acetilo.

20 En determinadas realizaciones, el compuesto de fórmula n es urea.

En determinadas realizaciones, el compuesto de fórmula n es anhídrido acético.

25 En determinadas realizaciones, el compuesto de fórmula n es cloruro de metanosulfonilo.

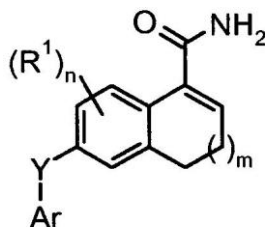
El método puede comprender además la hidrólisis de un compuesto carbonitrilo dihidronaftaleno h,



h;

formando el compuesto de fórmula i:

30

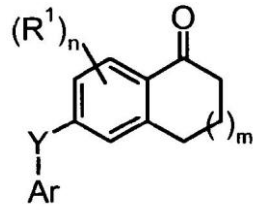


i;

en las que m, n, Y, Ar y R¹ son tal como se define en la presente memoria.

En otras realizaciones, el método puede comprender el tratamiento de un compuesto de fórmula g:

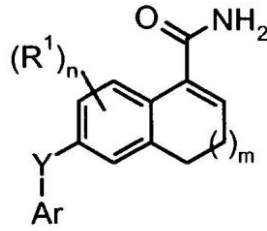
35



g;

con cianato, seguido del tratamiento con ácido sulfúrico, formando el compuesto de fórmula i:

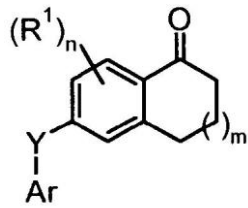
5



i;

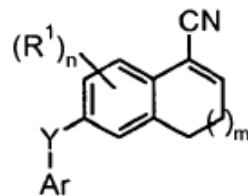
en las que m, n, Y, Ar y R¹ son tal como se define en la presente memoria.

10 El método puede comprender además hacer reaccionar un compuesto de fórmula g:



g;

con cianato, proporcionando el compuesto de fórmula h:



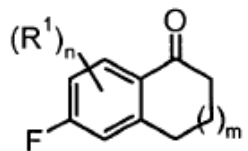
h;

15

en las que m, n, Y, Ar y R¹ son tal como se define en la presente memoria.

20 El método puede comprender además hacer reaccionar un compuesto de fórmula e:

20



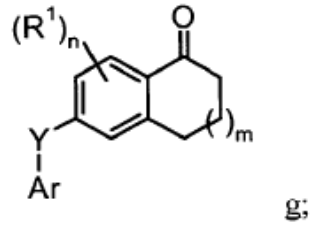
e;

con un compuesto de fórmula f:

Ar-YH f,

25

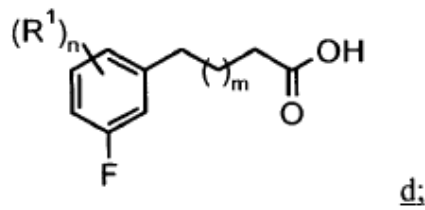
formando el compuesto de fórmula g:



en las que m, n, Y, Ar y R¹ son tal como se define en la presente memoria.

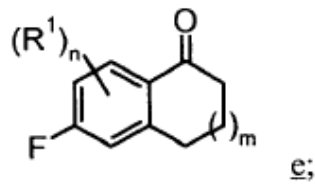
5

El método puede comprender además ciclizar un compuesto de fórmula d:



formando el compuesto de fórmula e:

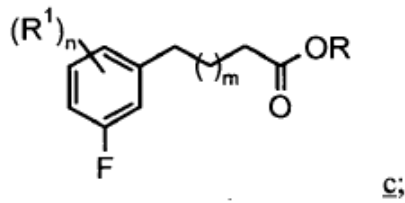
10



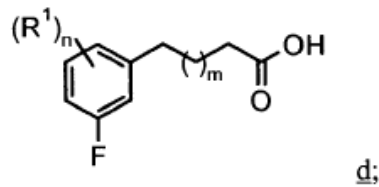
en la que m, n y R¹ son tal como se define en la presente memoria.

El método puede comprender además hidrolizar un compuesto de fórmula c:

15



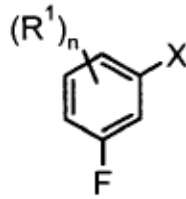
formando el compuesto de fórmula d:



en la que m, n, R y R¹ son tal como se define en la presente memoria.

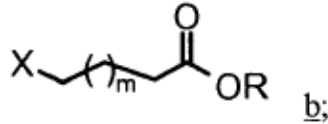
20

El método puede comprender además hacer reaccionar un compuesto de fórmula a:



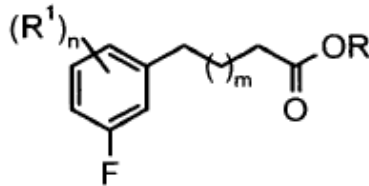
a;

con un compuesto de fórmula b:



b;

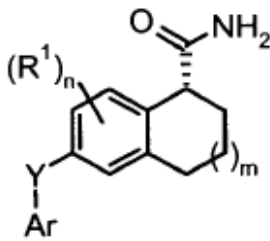
5 formando el compuesto de fórmula c:



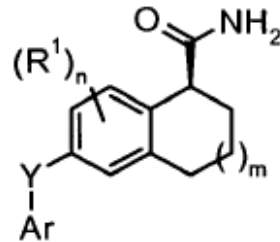
c;

en la que m, n, X, R y R¹ son tal como se define en la presente memoria.

10 La invención proporciona además un compuesto de fórmula k1 ó k2:



k1;

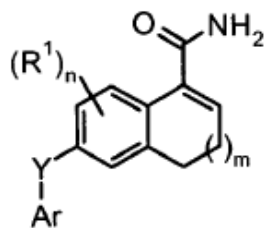


k2;

en la que:

- 15 m es 0 ó 1, n es un número entre 0 y 3, Ar es arilo o heteroarilo, cada uno de los cuales puede sustituirse opcionalmente con: halo, alquilo-C₁₋₆, alcoxi-C₁₋₆, ciano, hidroxilo, alquil-C₁₋₆-sulfonilo o haloalquilo-C₁₋₆,
 Y es -O-, -S(O)_p- o -N-R^a, en el que p es un número entre 0 y 2 y R^a es hidrógeno o alquilo-C₁₋₆, y
 20 R¹ es halo, alquilo-C₁₋₆, alcoxi-C₁₋₆ o haloalquilo-C₁₋₆.

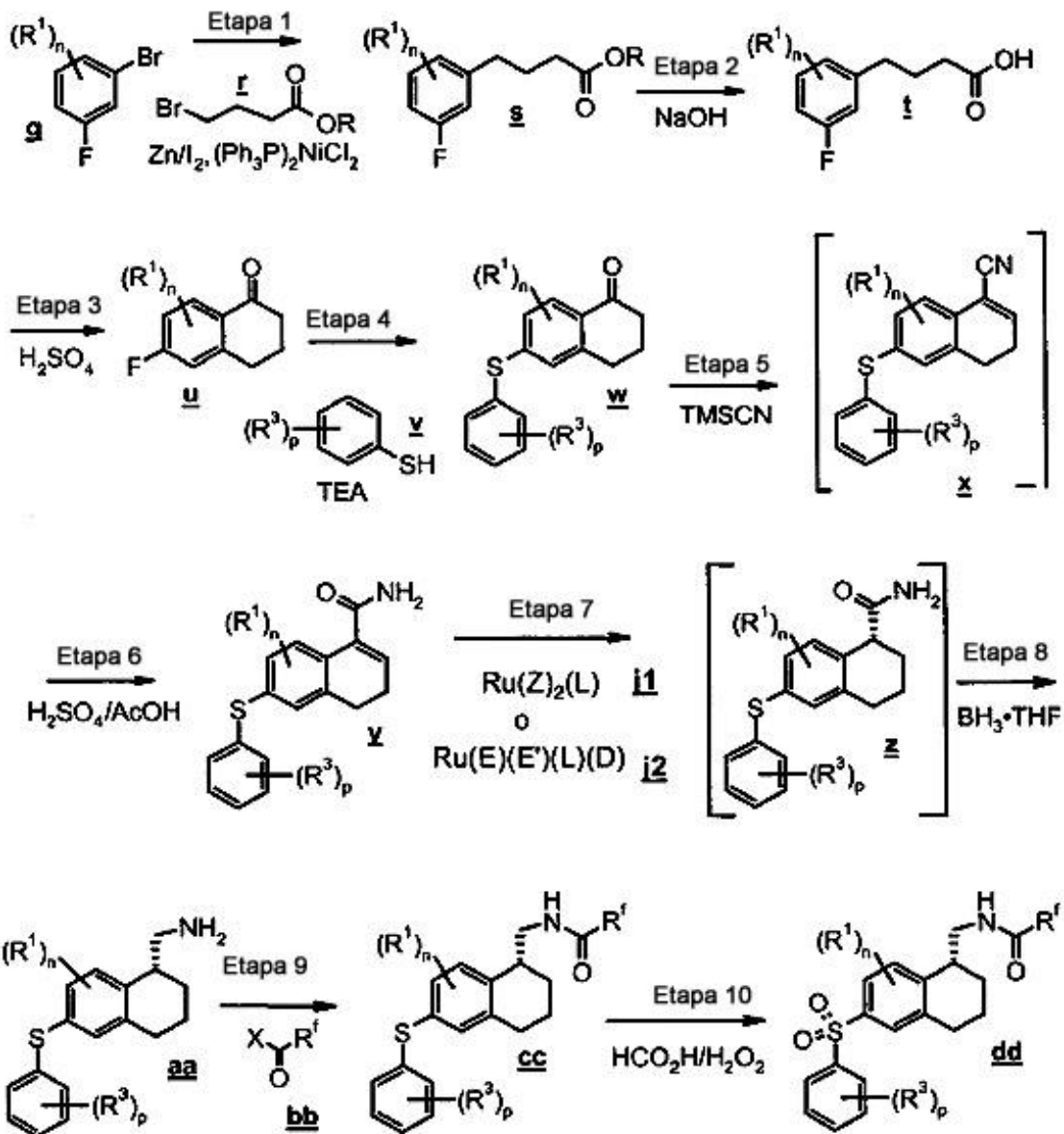
La invención proporciona además un compuesto de fórmula i:



i;

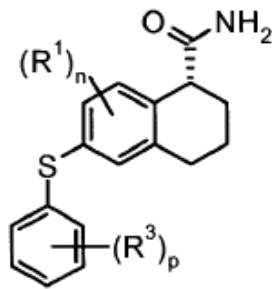
en la que:

- m es 0 ó 1, n es un número entre 0 y 3, Ar es arilo o heteroarilo, cada uno de los cuales puede sustituirse opcionalmente con: halo, alquilo-C₁₋₆, alcoxi-C₁₋₆, ciano, hidroxilo, alquil-C₁₋₆-sulfonilo o haloalquilo-C₁₋₆,
 5 Y es -O-, -S(O)_p- o -N-R^a, en el que p es un número entre 0 y 2 y R^a es hidrógeno o alquilo-C₁₋₆, y
 R1 es halo, alquilo-C₁₋₆, alcoxi-C₁₋₆ o haloalquilo-C₁₋₆. El Esquema B, posteriormente, ilustra una ruta sintética para formar algunos compuestos preferentes de la invención, en la que:
 X es un grupo saliente,
 10 P es un número entre 1 y 3,
 R³ es: halo, alquilo-C₁₋₆, alcoxi-C₁₋₆, ciano, hidroxilo, alquilsulfonilo-C₁₋₆ o halo-alquilo-C₁₋₆,
 R^f es alquilo-C₁₋₆ o -NR^dR^e, en el que R^d y R^e son, cada uno independientemente, hidrógeno o alquilo-C₁₋₆, y
 D, E, L, Z, n, R y R¹ son tal como se define en la presente memoria.



ESQUEMA B

- 5 En la etapa 1 del Esquema B, se hace reaccionar el compuesto bromofluorofenilo g con un compuesto γ -bromo-butirato t, proporcionando el compuesto γ -fenil-butirato s. Esta reacción de alquilación puede llevarse a cabo, por ejemplo, bajo condiciones de solvente aprótico polar, tal como en solución con NMP (N-metil-pirrolidiona). La reacción se lleva a cabo en presencia de cinc y yodo, de manera que se forma un intermediario cincato (no mostrado). La reacción además se lleva a cabo en presencia de un catalizador fosfinil-Ni(II), tal como cloruro de bis(trifenilfosfina)Ni(II).
- 10 En la etapa 2, el compuesto butirato s se somete a hidrólisis, proporcionando el compuesto ácido fenil-butil-carboxílico t. La hidrólisis puede llevarse a cabo bajo condiciones acuosas en presencia de NaOH, formando el carboxilato correspondiente (no mostrado), que seguidamente puede tratarse con ácido para proporcionar el ácido carboxílico correspondiente t.
- 15 En la etapa 3 se lleva a cabo una reacción de ciclización en la que el compuesto ácido carboxílico t se somete a cierre interno de anillos bajo condiciones anhidras o deshidratantes, formando el compuesto cetona cíclica u. La reacción de la etapa 3 puede, en muchas realizaciones, llevarse a cabo en H₂SO₄ concentrado.
- 20 En la etapa 4, el compuesto tetralona u se hace reaccionar con compuesto tiofenol v, rindiendo fenil-sulfanil-cetona cíclica w. La reacción de la etapa 4 puede llevarse a cabo en presencia de una amina, tal como trietilamina, y bajo condiciones de solvente polar aprótico utilizando NMP o un solvente similar.
- 25 En la etapa 5, el compuesto cetona cíclica w se trata con cianato de trimetilsililo, proporcionando el compuesto carbonitrilo dihidronaftaleno x. La reacción de la etapa 5 puede llevarse a cabo en un solvente no polar, tal como tolueno y preferentemente se lleva a cabo en presencia de AlCl₃. No resulta necesario aislar el compuesto carbonitrilo x en determinadas realizaciones, y de esta manera se muestra el compuesto x entre paréntesis.
- 30 En la etapa 6, el compuesto carbonitrilo dihidronaftaleno x se hidroliza, proporcionando el compuesto amida dihidronaftaleno y. La hidrólisis en esta etapa puede conseguirse utilizando ácido sulfúrico bajo condiciones acuosas. Tal como se ha indicado anteriormente, en determinadas realizaciones, no resulta necesario aislar el compuesto nitrilo x y los sucesos de las etapas 5 y 6 pueden producirse en el mismo recipiente de reacción.
- 35 En la etapa 7, se reduce el compuesto amida dihidronaftaleno y utilizando el catalizador quiral de rutenio j1 ó j2 en presencia de gas hidrógeno, proporcionando el compuesto amida tetralina z. Tal como se ha indicado anteriormente, pueden utilizarse varios catalizadores quirales de rutenio j1, j2 para la reducción asimétrica de la etapa 7. La utilización del catalizador enantiómero (S) j1 ó j2 en la reducción de la etapa 7 resulta principalmente en el producto (R) z, tal como se muestra. La utilización del catalizador enantiómero (R) j1 ó j2 resulta principalmente en el isómero (R) correspondiente (no mostrado). Un catalizador preferente j1 para la preparación de compuesto z es [Ru(OAc)₂(S)-6,6'-dimetoxibifenil-2,2'-diil)-bis-(difenilfosfina)], también conocido como [Ru(OAc)₂((S)-MeOBIPHEP)]. La reducción de la etapa 7 puede llevarse a cabo en un solvente polar aprótico tal como tetrahidrofurano (THF).
- 40 En la etapa 8, se lleva a cabo una reducción adicional para convertir el compuesto amida quiral tetralina z en el compuesto quiral metilamino tetralina aa. Esta reducción puede conseguirse utilizando borano en un solvente aprótico polar, tal como THF. Se conserva la configuración del compuesto z en el producto reducido aa. En determinadas realizaciones no resulta necesario aislar el compuesto amida quiral z de la etapa 7 y puede reducirse *in situ* en la etapa 8.
- 45 En la etapa 9, se trata el compuesto metilamino tetralina aa con reactivo bb, proporcionando el compuesto tetralina cc. El reactivo bb puede comprender, por ejemplo, un haluro de ácido, tal como cloruro de acetilo u otro cloruro de ácido carboxílico-C₁₋₆, una urea, un anhídrido de acilo, tal como anhídrido acético u otro anhídrido de ácido carboxílico-C₁₋₆. La reacción de la etapa 9 puede llevarse a cabo en un solvente aprótico polar, tal como NMP. Se conserva la configuración del compuesto aa en el compuesto de producto cc.
- 50 En la etapa 10, se trata el compuesto cc con perácido, peróxido de hidrógeno o agente oxidante similar, proporcionando el compuesto sulfonilo dd. Se conserva la configuración del compuesto cc en el compuesto de producto dd.
- 55 De acuerdo con lo anteriormente expuesto, la invención proporciona un método para producir un compuesto de fórmula z:



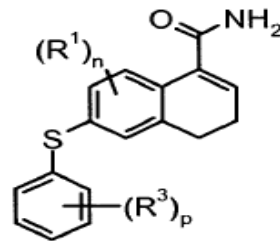
Z;

en la que:

- 5 n es un número entre 0 y 3,
 p es un número entre 0 y 1,
 R¹ es halo, alquilo-C₁₋₆, alcoxi-C₁₋₆ o haloalquilo-C₁₋₆, y
 10 R³ es halo, alquilo-C₁₋₆, alcoxi-C₁₋₆, ciano, hidroxilo, alquil-C₁₋₆-sulfonilo o haloalquilo-C₁₋₆,

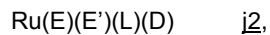
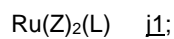
comprendiendo el método:

- 15 reducir un compuesto de fórmula Y:



Y;

- 20 con gas hidrógeno en presencia de un catalizador de fórmula i1 ó i2:



- 25 en la que:

- 30 D es una diamina opcionalmente quiral, E y E' son ambos halo, o E es hidrógeno y E' es BH₄, L es un ligando difosfina quiral, y Z es halo o R^b-CO₂ (carboxilato), en el que R^b es: alquilo-C₁₋₆, haloalquilo-C₁₋₆, alcoxi-C₁₋₆, arilo opcionalmente sustituido con halo, o heteroarilo opcionalmente sustituido con halo.

En determinadas realizaciones, n es 0 ó 1.

En determinadas realizaciones, n es 0.

- 35 En determinadas realizaciones, n es 1.

En determinadas realizaciones, p es 0 ó 1.

- 40 En determinadas realizaciones, p es 0.

En determinadas realizaciones, p es 1.

En determinadas realizaciones, R¹ es: fluoro, metilo, metoxi, ciano, hidroxilo, metanosulfonilo o trifluorometilo.

En determinadas realizaciones, R¹ es fluoro.

5 En determinadas realizaciones, R³ es: fluoro, metilo, metoxi, ciano, hidroxilo, metanosulfonilo o trifluorometilo.

En determinadas realizaciones, R³ es fluoro.

10 En determinadas realizaciones, se utiliza el catalizador 1.

En determinadas realizaciones, se utiliza el catalizador 2.

En determinadas realizaciones, Z es acetato (CH₃COO⁻).

15 En determinadas realizaciones, la difosfina quiral L se selecciona de entre el grupo que consiste de enantiómeros (S) de:

20 MeOBIPHEP,
(2-Furyl)-MeOBIPHEP,
pTol-MeOBIPHEP,
3,5-Me,4-MeO-MeOBIPHEP,
3,5-iPr,4-MeO-MeOBIPHEP,
3,5-tBu-MeOBIPHEP,
25 3,5-tBu,4-MeO-MeOBIPHEP,
3,5-TMS-MeOBIPHEP,
TriMeOBIPHEP,
iPr-MeOBIPHEP,
Ci-MeOBIPHEP,
30 BenzoilOBIPHEP,
BITIANP,
BIPHEMP,
(2-Furyl)-BIPHEMP,
Et-Duphos,
BICP y
35 PPF-P(tBu)₂.

En determinadas realizaciones, la difosfina quiral L se selecciona de entre el grupo que consiste de enantiómeros (S) de:

40 p-Fenil-MeOBIPHEP,
2-(Tienil)-MeOBIPHEP,
2-Naftil-MeOBIPHEP,
6-MeO-2-Naftil-MeOBIPHEP,
45 3,5-Xil-MeOBIPHEP,
3,5-Xil-4-MeO-MeOBIPHEP,
pAn-MeOBIPHEP,
iPrOBIPHEP,
BnOBIPHEP,
50 tButilCOOBIPHEP,
3,5-Xil-BIPHEMP,
pTol-BIPHEMP,
BINAP,
PHANEPHOS,
55 TMBTP y
(R,R,S,S)-Mandyphos.

En determinadas realizaciones, la difosfina quiral L es (S)-MeOBIPHEP.

60 En determinadas realizaciones, la difosfina quiral L es (R)-MeOBIPHEP.

En determinadas realizaciones, L es (S)-(6,6'-dimetoxibifenil-2,2'-diil)bis(difenilfosfina).

En determinadas realizaciones, L es (S)-3,5-Xil-MeOBIPHEP.

En determinadas realizaciones, D es 1,2-bis-difenil-etilendiamina (DPEN).

En determinadas realizaciones, el catalizador 1 es [Ru(OAc)₂((S)-(6,6'-dimetoxibifenil-2,2'-diil)bis(difenilfosfina))].

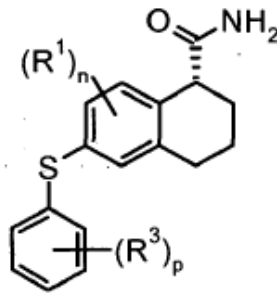
5 En determinadas realizaciones, el catalizador 2 es [Ru(OAc)₂((S)-3,5-Xil-MeOBIPHEP)((R,R)-DPEN)] y se produce el compuesto amida tetralina de fórmula z.

En determinadas realizaciones, el catalizador 2 es [Ru(OAc)₂((S)-MeOBIPHEP)].

10 En determinadas realizaciones, el catalizador 2 es [Ru(OAc)₂((R)-MeOBIPHEP)].

El método de la invención comprende además:

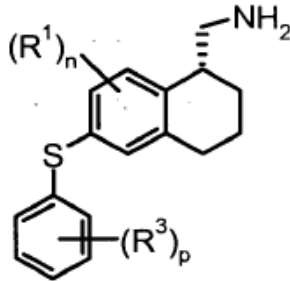
15 reducir un compuesto de fórmula z:



z;

proporcionando un compuesto de fórmula aa:

20



aa;

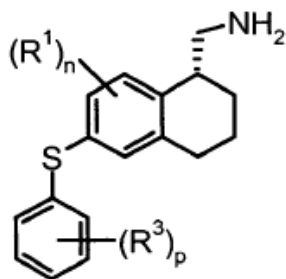
en la que n, p, R¹ y R³ son tal como se define en la presente memoria.

25 En determinadas realizaciones, la reducción del compuesto de fórmula z se lleva a cabo utilizando borano.

El método de la invención puede comprender además:

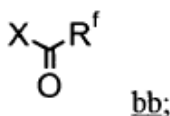
hacer reaccionar un compuesto de fórmula aa:

30



aa;

con un reactivo de fórmula bb:

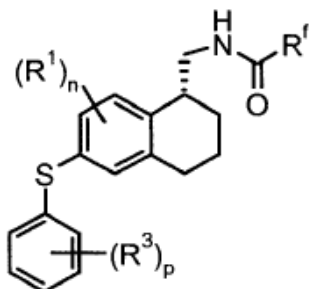


bb;

5

en la que:

- 10 X es un grupo saliente, y
R^f es alquilo-C₁₋₆ o -NR^dR^e, en el que R^d y R^e son, cada uno independientemente, hidrógeno o alquilo-C₁₋₆, y formar un compuesto de fórmula cc:



cc;

- 15 en la que n, p, R¹ y R³ son tal como se define en la presente memoria.

En determinadas realizaciones, el grupo saliente X es halo.

- 20 En determinadas realizaciones, el compuesto de fórmula bb es cloruro de acetilo.

En determinadas realizaciones, el compuesto de fórmula bb es urea.

En determinadas realizaciones, el compuesto de fórmula bb es anhídrido acético.

- 25 En determinadas realizaciones, R^f es alquilo-C₁₋₆.

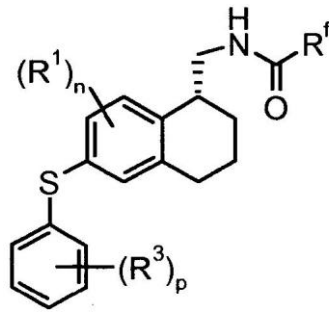
En determinadas realizaciones, R^f es NR^dR^e, en el que R^d y R^e son, cada uno independientemente, hidrógeno o alquilo-C₁₋₆.

- 30 En determinadas realizaciones, R^f es -NH₂.

En determinadas realizaciones, R^f es metilo.

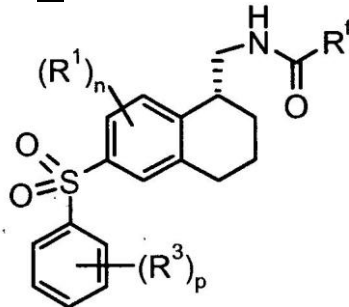
El método puede comprender además:

- 35 oxidar un compuesto de fórmula cc:



cc;

para formar un compuesto de fórmula dd:



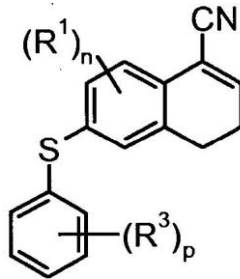
dd;

5

en la que n, p, R¹, R³ y R^f son tal como se define en la presente memoria.

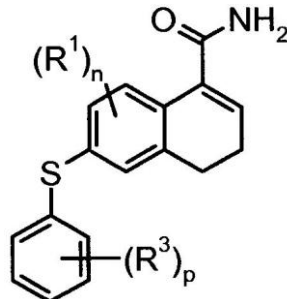
El método puede comprender además la hidrólisis de un compuesto carbonitrilo dihidronaftaleno x.

10



x

formando el compuesto de fórmula y:



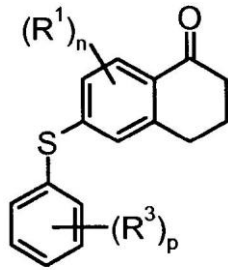
y;

15

en la que n, p, R¹ y R³ son tal como se define en la presente memoria.

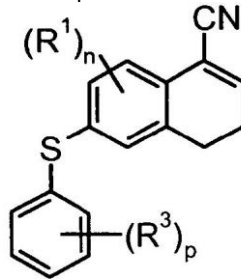
El método puede comprender además hacer reaccionar un compuesto de fórmula w:

20



w;

con cianuro de trimetilsililo, proporcionando el compuesto de fórmula x:

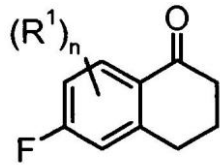


x;

5

en la que n, p, R¹ y R² son tal como se define en la presente memoria.

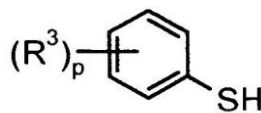
El método puede comprender además hacer reaccionar un compuesto de fórmula e:



e;

10

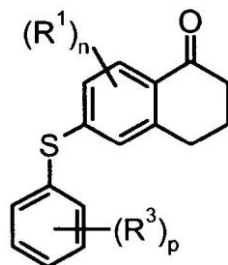
con un compuesto de fórmula y:



y;

15

formando el compuesto de fórmula w:

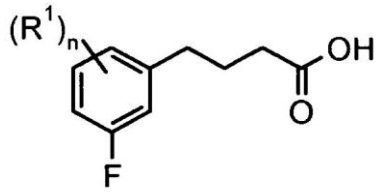


w;

20

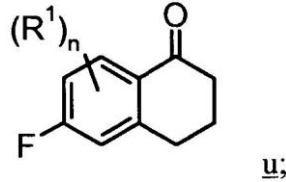
en la que n, p, R¹ y R² son tal como se define en la presente memoria.

El método puede comprender además ciclizar un compuesto de fórmula t:



t;

formando el compuesto de fórmula u:



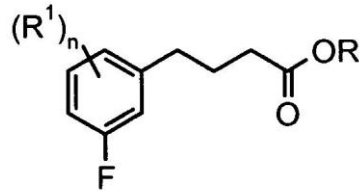
u;

5

en la que n y R¹ son tal como se define en la presente memoria.

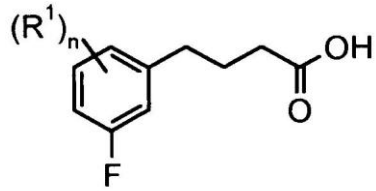
El método puede comprender además hidrolizar un compuesto de fórmula c:

10



s;

formando el compuesto de fórmula t:



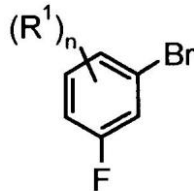
t;

15

en la que n, R y R¹ son tal como se define en la presente memoria.

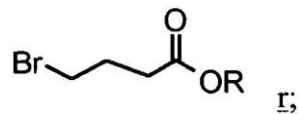
El método puede comprender además hacer reaccionar un compuesto de fórmula q:

20



q;

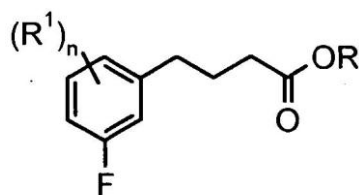
con un compuesto de fórmula r:



r;

25

formando el compuesto de fórmula s:

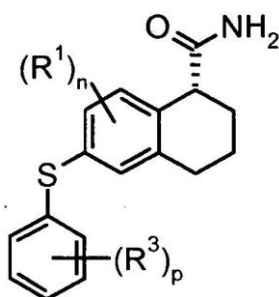


s;

en la que n, R y R¹ son tal como se define en la presente memoria.

5

La invención proporciona además un compuesto de fórmula z:



z;

10 en la que:

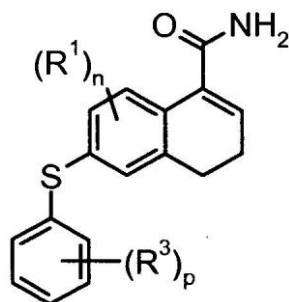
n es un número entre 0 y 3,

p es un número entre 1 y 3,

R¹ es: halo, alquilo-C₁₋₆, alcoxi-C₁₋₆ o haloalquilo-C₁₋₆, y

15 R³ es: halo, alquilo-C₁₋₆, alcoxi-C₁₋₆, ciano, hidroxilo, alquil-C₁₋₆-sulfonilo o haloalquilo-C₁₋₆.

La invención proporciona además un compuesto de fórmula y:



y;

20

en la que:

n es un número entre 0 y 3,

25 p es un número entre 1 y 3,

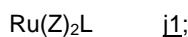
R¹ es: halo, alquilo-C₁₋₆, alcoxi-C₁₋₆ o haloalquilo-C₁₋₆, y

30 R³ es: halo, alquilo-C₁₋₆, alcoxi-C₁₋₆, ciano, hidroxilo, alquil-C₁₋₆-sulfonilo o haloalquilo-C₁₋₆.

Se describen detalles específicos de los métodos de la invención en la sección de Ejemplos, posteriormente.

Los catalizadores de rutenio adecuados para la utilización con los métodos de la invención pueden representarse con la fórmula j₁:

35



en la que:

5 Z es halo o $\text{R}^b\text{-CO}_2^-$, en la que R^b es: alquilo- C_{1-6} , halo-alquilo- C_{1-6} , alcoxi- C_{1-6} , arilo opcionalmente sustituido con halo, o heteroarilo opcionalmente sustituido con halo, y

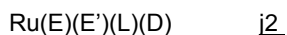
L es un ligando difosfina quiral.

10 Los catalizadores de complejo de rutenio se caracterizan por el número de oxidación II. Dichos complejos de rutenio opcionalmente pueden comprender ligandos adicionales, neutros o aniónicos. Son ejemplos de dichos ligandos neutros, por ejemplo, olefinas, por ejemplo etileno, propileno, cicloocteno, 1,3-hexadieno, norbomadieno, 1,5-ciclooctadieno, benceno, hexametilbenceno, 1,3,5-trimetilbenceno, p-cimeno o también solventes tales como, por ejemplo, tetrahidrofurano, dimetilformamida, acetonitrilo, benzonitrilo, acetona y metanol. Son ejemplos de dichos ligandos aniónicos, CH_3COO^- , CF_3COO^- o haluros. En el caso de que el complejo de rutenio presente carga, también se encuentran presentes aniones no coordinantes, tales como haluros, BF_4^- , ClO_4^- , SbF_6^- , PF_6^- , $\text{B}(\text{fenilo})_4^-$, $\text{B}(3,5\text{-di-trifluorometilfenilo})_4^-$, CF_3SO_3^- o $\text{C}_6\text{H}_5\text{SO}_3^-$.

20 Los catalizadores de complejo de rutenio pueden prepararse, por ejemplo, de la manera descrita en: N. Feiken *et al.*, *Organometallics* 16:537, 1997; M.P. Fleming *et al.*, patente US nº 6.545.165 (preparación y aislamiento de complejos quirales de difosfina dicarboxilato de rutenio); B. Heiser *et al.*, *Tetrahedron: Asymmetry* 2:51, 1991 (preparación *in situ* de los mismos complejos carboxilato), o J.-P. Genet, *Acc. Chem. Res.* 336:908, 2003, las descripciones de los cuales se incorporan como referencia en la presente memoria. La patente US nº 6.545.165, en particular, ilustra la preparación de difosfinas dicarboxilato de rutenio quirales.

25 Los catalizadores de complejo de rutenio pueden prepararse *in situ*, es decir, inmediatamente antes de la utilización y sin aislamiento. La solución en la que se prepara dicho catalizador ya puede contener el sustrato para la hidrogenación enantioselectiva o la solución puede mezclarse con el sustrato inmediatamente antes de iniciar la reacción de hidrogenación.

30 Inesperadamente se ha encontrado que también pueden utilizarse complejos de fosfina de rutenio de fórmula j2 con la invención:

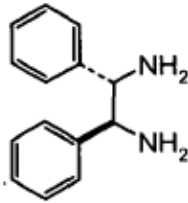


35 en la que E y E' son ambos halo o E es hidrógeno y E' es BH_4^- ; L es un ligando difosfina quiral y D es una diamina opcionalmente quiral.

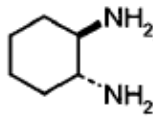
40 Los complejos de tipo j2 pueden prepararse, aislarse y caracterizarse específicamente de manera análoga a los métodos descritos en *Angew. Chem. Int. Ed.* 37:1703-1707, 1998, y en las referencias citadas en la misma, o pueden prepararse "*in situ*" a partir de los componentes indicados en la referencia anteriormente mencionada, y pueden utilizarse sin aislamiento de intermediarios en la hidrogenación asimétrica catalítica. En el caso de que los complejos de tipo j2 se preparen "*in situ*", la cantidad del ligando difosfina quiral (L) utilizada en la reacción puede variar entre 0,5 y 2,5 equivalentes respecto al rutenio, preferentemente entre

45 0,8 y 1,2 equivalentes. Análogamente, la cantidad de la diamina quiral puede variar entre 0,5 y 2,5 equivalentes, basándose en la cantidad del complejo de rutenio, preferentemente entre 1 y 2 equivalentes.

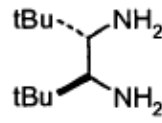
La reacción puede llevarse a cabo en presencia de diaminas quirales tal como se ilustra a continuación:



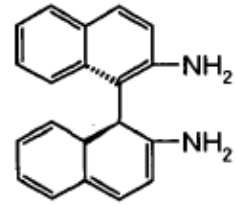
V, DPEN



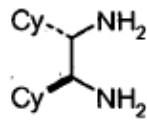
VI, DACH



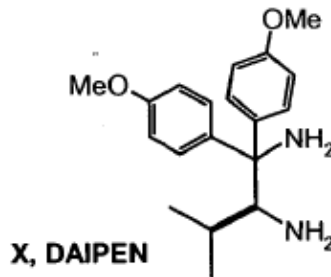
VII, DTBEN



VIII, DABN



IX, DCEN

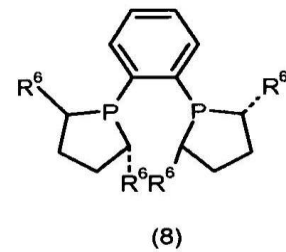
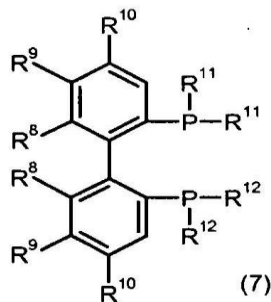
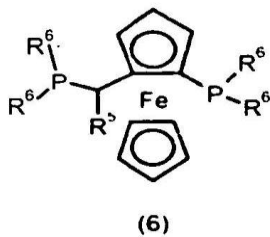
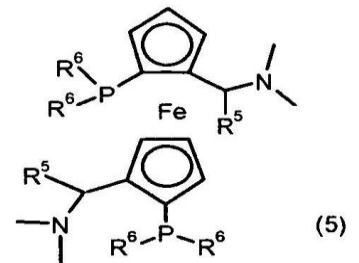
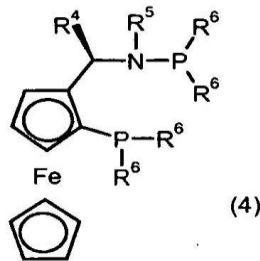
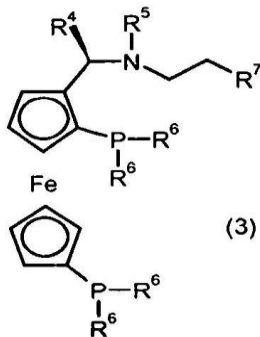


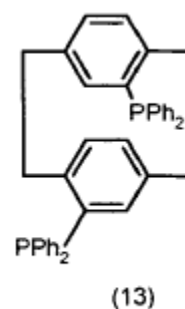
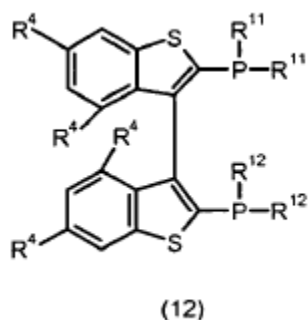
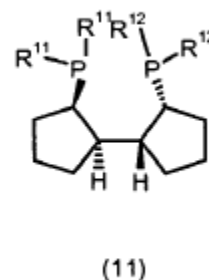
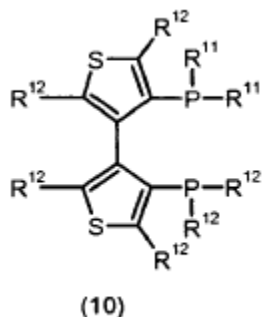
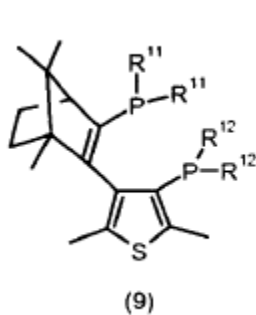
X, DAIPEN

Son diaminas quirales adecuadas adicionales las propanodiaminas y las butanodiaminas. Una diamina quiral especialmente preferente es DPEN (V), (R,R) ó (S,S)-1,2-difenil-etilendiamina. Las diaminas quirales se encuentran disponibles comercialmente o pueden prepararse según métodos conocidos.

5

En determinadas realizaciones, el ligando difosfina quiral L del catalizador 1, 2 puede caracterizarse mediante una de las fórmulas (3), (4), (5), (6), (7), (8), (9), (10), (11), (12) ó (13):





en el que:

- 5 R^4 es alquilo-C₁₋₆,
- R^5 es alquilo-C₁₋₆,
- 10 R^6 es, independientemente en cada aparición, arilo, heteroarilo, cicloalquilo-C₃₋₆ o alquilo-C₁₋₆,
- R^7 es -N(alquilo-C₁₋₆)₂ o piperidinilo,
- 15 R^8 es alquilo-C₁₋₆, alcoxi-C₁₋₆, hidroxilo o alquil-C₁₋₆-C(O)O-, o los dos sustituyentes R^8 pueden unirse mediante un puente -O(CH₂)_n-O-, en el que n=2 a 5,
- 20 R^9 y R^{10} son, independientemente, hidrógeno, alquilo-C₁₋₆, alcoxi-C₁₋₆ o di(alquil-C₁₋₆)amino, o los cuales se encuentran unidos al mismo grupo fenilo, o R^9 y R^{10} , unidos al mismo grupo fenilo, o ambos R^9 , conjuntamente, con -A-(CH₂)_n-E-, en el que A es -O- o -C(O)O-, E es -O- o -N(alquilo-C₁₋₆)- y n es un número entero entre 1 y 6, o un grupo CF₂, o
- 25 R^8 y R^9 , o R^9 y R^{10} , conjuntamente con los átomos de carbono a los que se encuentran unidos pueden formar un anillo naftilo, tetrahidronaftilo o dibenzofurano,
- 30 R^{11} y R^{12} cada uno independientemente es alquilo-C₁₋₆, cicloalquilo-C₃₋₆, fenilo, naftilo o heteroarilo, sustituido con 0 a 3 sustituyentes, seleccionados independientemente de entre el grupo que consiste de alquilo-C₁₋₆, alcoxi-C₁₋₆, di(alquil-C₁₋₆)amino, morfolino, fenilo y tri(alquil-C₁₋₆)sililo,
- En el caso de que R^{11} sea fenilo, se sustituye con 0 a 3 sustituyentes de entre los indicados anteriormente.

En determinadas realizaciones, el ligando difosfina quiral L se caracteriza por la fórmula (7), (9), (10) o (12) y en la que Z es CH₃COO, CF₃COO o un halogenuro.

- 35 En determinadas realizaciones, la difosfina quiral L se selecciona de entre el grupo que consiste de enantiómeros (R) o (S) de:

5 MeOBIPHEP,
 (2-Furil)-MeOBIPHEP,
 pTol-MeOBIPHEP,
 3,5-Me,4-MeO-MeOBIPHEP,
 3,5-iPr,4-MeO-MeOBIPHEP,
 3,5-tBu-MeOBIPHEP,
 3,5-tBu,4-MeO-MeOBIPHEP,
 3,5-TMS-MeOBIPHEP,
 10 TriMeOBIPHEP,
 iPr-MeOBIPHEP,
 Ci-MeOBIPHEP,
 BenzoilOBIPHEP,
 BITIANP,
 BIPHEMP,
 15 (2-Furil)-BIPHEMP,
 (R,R)-Et-Duphos,
 (todos-S)-BICP y
 ((S,R)-PPF-P(tBu)₂).

20 En determinadas realizaciones, la difosfina quiral L se selecciona de entre el grupo que consiste de enantiómeros (R) o (S) de:

25 p-Fenil-MeOBIPHEP,
 2-(Tienil)-MeOBIPHEP,
 2-Naftil)-MeOBIPHEP,
 6-MeO-2-Naftil)-MeOBIPHEP,
 3,5-Xil-MeOBIPHEP,
 3,5-Xil-4-MeO-MeOBIPHEP,
 pAn-MeOBIPHEP,
 30 iPrOBIPHEP,
 BnOBIPHEP,
 tButilCOOBIPHEP,
 3,5-Xil-BIPHEMP,
 pTol-BIPHEMP,
 35 BINAP,
 PHANEPHOS,
 TMBTP y
 (R,R,S,S)-Mandyphos.

40 Más preferentemente, la disfosfina quiral se selecciona de entre:

45 MeOBIPHEP,
 pTol-MeOBIPHEP,
 3,5-iPr,4-MeO-MeOBIPHEP y
 3,5-tBu,4-MeO-MeOBIPHEP.

En determinadas realizaciones, la difosfina quiral L es (S)-MeOBIPHEP.

En determinadas realizaciones, la difosfina quiral L es (R)-MeOBIPHEP.

50 Las definiciones para las abreviaturas anteriormente indicadas que se utilizan para los ligandos, así como las referencias a las fuentes de la literatura y fuentes comerciales, se proporcionan en la Tabla 1, a continuación.

TABLA 1

Nº	Abreviatura	Ligando	Refs.
1	MeOBIPHEP	(6,6'-Dimetoxibifenil-2,2'-di-il)bis (difenilfosfina)	1-4. 11
2	2-Furil-MeOBIPHEP	(6,6'-Dimetoxibifenil-2,2'-di-il)bis(di-2-furilfosfina)	1-4, 11.21
3	pTol-MeOBIPHEP	(6,6'-Dimetoxibifenil-2,2'-di-il)bis(di(p-tolil)fosfina)	1-4. 21
4	3,5-Me,4-MeO-MeOBIPHEP	(6,6'-Dimetoxibifenil-2,2'-di-il)bis(bis(3,5-dimetil-4-metoxifenil)fosfina)	1-4
5	3,5-iPr,4-MeO-MeOBIPHEP	(6,6'-Dimetoxibifenil-2,2'-di-il)bis(bis(3,5-di-iso-propil-4-	8.10.12

		metoxifenil)fosfina)	
6	3,5-tBu-MeOBIPHEP	(6,6'-Dimetoxibifenil-2,2'-di-il)bis(bis(3,5-di- <i>terc</i> -butil-fenil)fosfina)	1-4, 21
7	3,5-tBu,4-MeO-MeOBIPHEP	(6,6'-Dimetoxibifenil-2,2'-di-il)bis(bis(3,5-di- <i>terc</i> -butil-4-metoxifenil)fosfina)	8.21
8	3,5-TMS-MeOBIPHEP	(6,6'-Dimetoxibifenil-2,2'-di-il)bis(bis(3,5-bis-trimetilsilil-fenil)fosfina)	5.8
9	TriMeOBIPHEP	(4,4',5,5',6,6'-hexametoxibifenil-2,2'-di-il)bis (difenilfosfina)	1-4, 11
10	iPr-MeOBIPHEP	(2,2'-Bis-(diisopropilfosfino)-6,6'-Dimetoxi-1,1'-bifenilo)	20, 21
11	Ci-MeOBIPHEP	(2,2'-Bis-(dicrohexilfosfino)-6,6'-Dimetoxi-1,1'-bifenilo)	20
12	BenzoilBIPHEP	(6,6'-Dibenzoiloxibifenil-2,2'-di-il)bis(difenilfosfina)	17
13	BITIANP	3,3'-bis-difenilfosfanil-1H, 1'H-[4,4']-biisothiochromenilo	19
14	BIPHEMP	(6,6'-Dimetilbifenil-2,2'-di-il)bis (difenilfosfina)	1-4, 6.11
15	2-Furil-BIPHEMP	(6,6'-Dimetilbifenil-2,2'-di-il)bis(di-2-furilfosfina)	1-4, 9
16	Et-Duphos	1,2-is((2,5-dietilfosfolano)bencono	21
17	BICP	2,2'-bis(difenilfosfino)-(1S,1'S,2S,2'S)-1,1'-biciclopetilo	23
18	PPF-P(tBu) ₂	1[[(2-Difenilfosfino)ferrocenil]etil-di- <i>terc</i> -butilfosfina	22
19	p-Fenil-MeOBIPHEP	(6,6'-Dimetoxibifenil-2,2'-di-il)bis(bis-bifenil-4il-fosfina)	1-4, 11
20	2-Tienil-MeOBIPHEP	(6,6'-Dimetoxibifenil-2,2'-di-il)bis(di-2-tienilfosfina)	4, 5, 15
21	2-Naftil-MeOBIPHEP	(6,6'-Dimetoxibifenil-2,2'-di-il)bis(di-2-naftilfosfina)	12
22	6-MeO-2-Naftil-MeOBIPHEP	(6,6'-Dimetoxibifenil-2,2'-di-il)bis(bis(6-metoxi-2-naftilfenil)fosfina)	14
23	3,5-Xil-MeOBIPHEP	(6,6'-Dimetoxibifenil-2,2'-di-il)bis(bis(3,5-dimetilfenil)fosfina)	21
24	3,5-Xil-4-MeO-MeOBIPHEP	(6,6'-Dimetoxibifenil-2,2'-di-il)bis(bis(3,5-di-(3,5-dimetilfenil)-4-metoxifenil)fosfina)	13, 14, 16
25	pAn-MeOBIPHEP	(6,6'-Dimetoxibifenil-2,2'-di-il)bis(bis(4-metoxifenil)-fosfina)	1-4, 11
26	iPrOBIPHEP	(6,6'-Diisopropoxibifenil-2,2'-di-il)bis(difenilfosfina)	15, 16
27	BnOBIPHEP	(6,6'-Dibenziloxibifenil-2,2'-di-il)bis(difenilfosfina)	15
28	tButilCOOBIPHEP	(6,6'-Di(<i>terc</i> -pentoiloxi)bifenil-2,2'-di-il)bis(difenilfosfina)	15, 16
29	3,5-Xil-BIPHEMP	(6,6'-Dimetilbifenil-2,2'-di-il)bis(bis(3,5-dimetilfenil)fosfina)	15
30	pTol-BIPHEMP	(6,6'-Dimetilbifenil-2,2'-di-il)bis(di-(p-tolil)fosfina)	1-4, 6, 7, 11
31	BINAP	(1,1'-Binaphthil-2,2'-di-il)bis-(difenilfosfina)	1-4, 6, 11, 21
32	PHANEPHOS	4,12-Bis(difenilfosfino)-[2.2]-paraciclofano	21
33	TMBTP	2,2',5,5'-Tetrametil-4,4'-bis(difenilfosfino)-3,3'-bitiofeno	18
34	(R,R,S,S)-Mandyphos	2,2'-Bis[(N,N-dimetilamino)(fenil)metil]-1,1'-bis(dicrohexilfosfino)ferroceno	21, 22

¹ EP104375
² EP398132
³ EP530335
⁴ EP530336
⁵ EP565975
⁶ EP580336
⁷ EP582692
⁸ EP643052
⁹ EP647648
¹⁰ EP749953
¹¹ EP802190
¹² EP974590
¹³ EP1127886
¹⁴ EP1255747
¹⁵ EP1670792
¹⁶ EP2029541
¹⁷ EP1305324
¹⁸ Benincori, T. *et al.*, J. Org. Chem. 65:2043-2047, 2000.
¹⁹ Benincori, T. *et al.*, J. Org. Chem. 61:6244, 1996.
²⁰ Schmid *et al.*, Pure and Applied Chemistry 68(1):131-8, 1996.
²¹ Sigma-Aldrich, P O Box 14508, St. Louis, MO, 63178, USA.
²² Solvias AG, Klybeckstrasse 191, 4057 Basel, Suiza.
²³ Chiral Quest Inc., Princeton Corporate Plaza, Monmouth Jct., NJ08852, USA.

La hidrogenación preferentemente se lleva a cabo en un solvente orgánico que es inerte bajo las condiciones de reacción. Entre este tipo de solventes pueden mencionarse, en particular, alcoholes inferiores tales como, por

ejemplo, metanol, etanol o isopropanol, trifluoroetanol; éteres tales como, por ejemplo, éter dietílico, tetrahidrofurano o dioxano, o mezclas de dichos alcoholes con hidrocarburos halogenados, tales como cloruro de metileno, cloroformo, hexafluorobenceno y similares, o con éteres tales como éter dietílico, tetrahidrofurano o dioxano. Son solventes preferentes para la reacción los alcoholes inferiores, resultando especialmente preferente el metanol, o los éteres, resultando especialmente preferente el tetrahidrofurano. La reacción se lleva a cabo a una concentración de entre aproximadamente 1% y 50%, idealmente de aproximadamente 5% a 30%.

La proporción de sustrato/catalizador (proporción S/C) es de entre 100 y 100.000, preferentemente de entre 500 y 30.000. La hidrogenación se lleva a cabo a una presión de entre 1 y 300 bar, idealmente a una presión de entre aproximadamente 1 y 50 bar y a una temperatura de entre aproximadamente 0°C y aproximadamente 150°C, idealmente de entre 20°C y 100°C.

Las hidrogenaciones asimétricas pueden llevarse a cabo por lotes o de una manera continua.

Los métodos y compuestos de la invención resultan útiles para la preparación de compuestos que, a su vez, resultan potencialmente útiles para en el tratamiento de enfermedades, condiciones y trastornos del sistema nervioso central, incluyendo la enfermedad de Parkinson, la enfermedad de Huntington, la ansiedad, la depresión, el síndrome maniaco-depresivo, las psicosis, la epilepsia, los trastornos obsesivo-compulsivos, los trastornos del humor, la migraña, la enfermedad de Alzheimer (incremento de la memoria cognitiva), los trastornos del sueño, los trastornos de la alimentación tales como la anorexia, la bulimia y la obesidad, los ataques de pánico, la acatisia, el trastorno de hiperactividad y déficit de atención (THDA), el trastorno de déficit de atención (TDA), la abstinencia del abuso de sustancias tales como la cocaína, el etanol, la nicotina y las benzodiazepinas, la esquizofrenia, y también trastornos asociados a traumatismos espinales y/o lesiones en la cabeza, tales como la hidrocefalia. Los métodos resultan particularmente útiles para la preparación de compuestos para el tratamiento de trastornos de la memoria, para mejorar la cognición y para mejorar la cognición en los pacientes de enfermedad de Alzheimer.

Los ejemplos siguientes se proporcionan para una comprensión más clara y para la puesta en práctica de la presente invención por parte del experto en la materia.

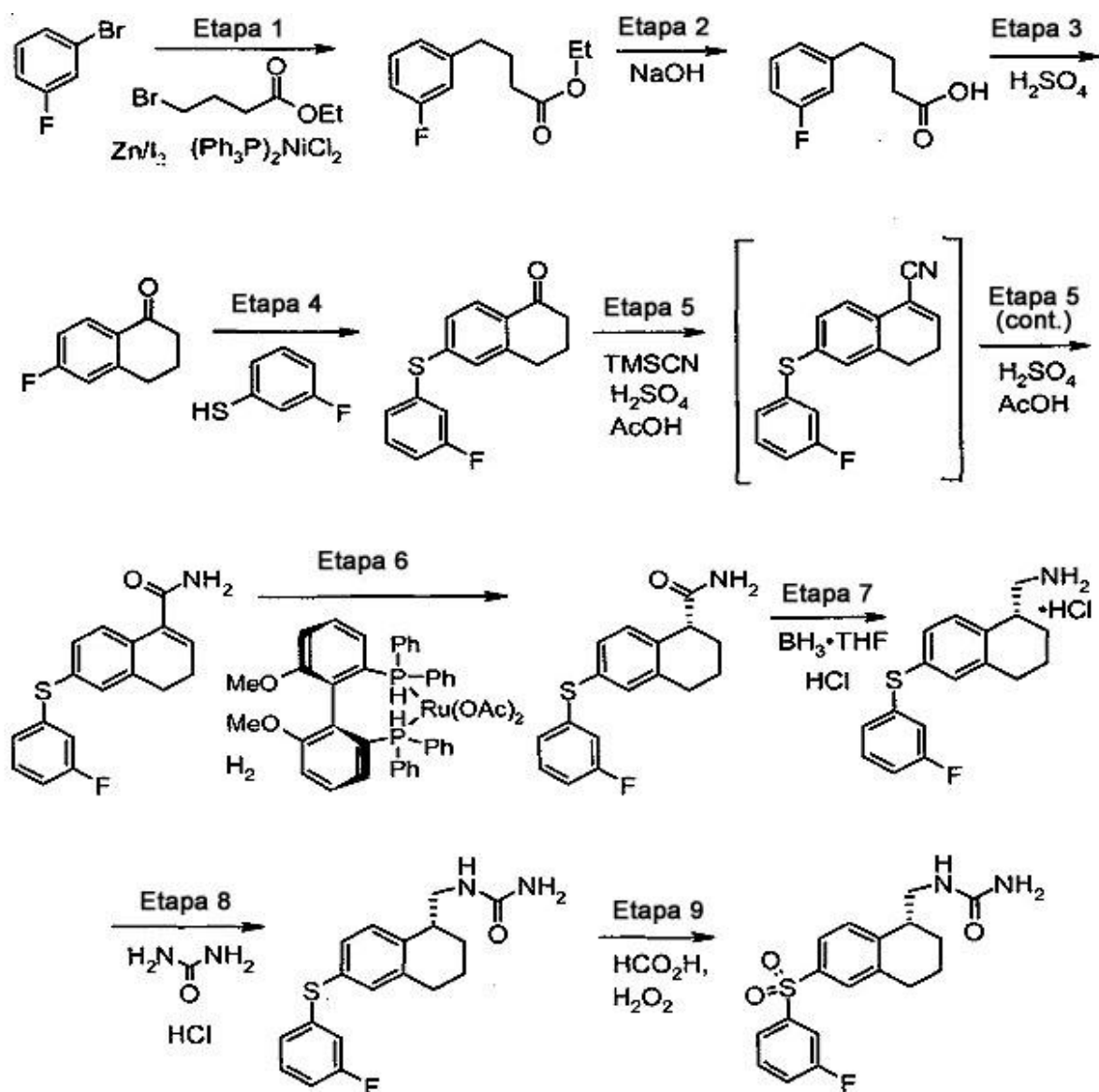
No deben considerarse limitativos del alcance de la invención, sino meramente representativos de la misma.

Pueden utilizarse las abreviaturas siguientes en los ejemplos:

DABN	2,2'-Diamino-1,1'-binaftaleno
DACH	trans-1,2-Diaminociclohexano
DAIPEN	1,1-Di(p-metoxifenil)-2-isopropiletildiamina
DCEN	1,2-Diciclohexano-etildiamina
DCM	diclorometano / cloruro de metileno
DMAP	4-dimetilaminopiridina
DMF	N,N-dimetilformamida
DPEN	1,2-Difeniletildiamina
DTBEN	1,2-Di- <i>tert</i> -butiletildiamina
Et ₂ O	éter dietílico
EtOAc	acetato de etilo
EtOH	etanol
CG	cromatografía de gases
HMPA	hexametilfosforamida
HPLC	cromatografía líquida de alto rendimiento
IPA	isopropanol
LDA	diisopropilamina de litio
mCPBA	ácido <i>m</i> -cloroperbenzoico
MeCN	acetonitrilo
MeOH	metanol
MTBE	éter metil- <i>tert</i> -butílico
NMP	N-metilpirrolidinona
S/C	Proporción molar de sustrato a catalizador
TEA	triethylamina
THF	tetrahidrofurano
CCF	cromatografía de capa fina
TMSCN	cianato de trimetilsililo

Ejemplo 1 [(R)-6-(3-Fluoro-fenilsulfonil)-1,2,3,4-tetrahidro-naftalén-1-ilmetil]-urea

El procedimiento sintético utilizado en el presente Ejemplo se describe de manera general en el Esquema C.



ESQUEMA C

Etapa 1 Etil-éster de ácido 4-(3-fluoro-fenil)-butírico

- 5 Una suspensión de cinc en polvo (1,44 kg, 1,2 eq., malla de 100) en 1-metil-2-pirrolidinona anhidra (7,3 kg) se trató con yodo (226 g) en un reactor químico. Se produjo una exoterma a aproximadamente 40°C y desapareció el color de yodo. Bajo agitación vigorosa la temperatura se elevó a aproximadamente 60°C y se cargó 4-bromobutirato de etilo (4,2 kg), mientras simultáneamente se realizaba un seguimiento para una exoterma a una temperatura superior a la temperatura de la camisa del reactor. La reacción se inició mediante la adición de un kg de 4-bromobutirato de etilo y el calentamiento de la camisa a aproximadamente 55°C. Se detectó el inicio de la reacción a
- 10 aproximadamente 55°C. La temperatura de reacción se controló de manera gradual de 60°C a aproximadamente 95°C mediante la adición lenta de los 3,2 kg restantes de 4-bromobutirato de etilo. Al final de la adición, la mezcla de reacción se calentó hasta aproximadamente 95°C, hasta completarse la reacción (aproximadamente 2% del material de partida según la CG). La formación del intermediario cincato (no mostrado en el Esquema C) se confirmó mediante análisis de CG (se apagó una alícuota de muestra en ácido hidrocórico 4 N y se extrajo con MTBE). La mezcla de reacción se enfrió a aproximadamente 25°C y se añadieron 45,8 g de bis(trifenilfosfina)níquel (II). A continuación, la mezcla de reacción se calentó a aproximadamente 40°C y se añadió 1-bromo-3-fluorobenceno (3,23 kg) durante un periodo de aproximadamente 6 horas. La temperatura de reacción se mantuvo entre 35°C y 45°C mediante el control de la tasa de adición de 1-bromo-3-fluorobenceno. Se realizó un seguimiento de la exoterma a
- 15

partir del diferencial de temperatura entre la camisa y la sonda interna del reactor. Tras completar la adición, la mezcla de reacción se calentó durante 24 horas a 40°C. La reacción se enfrió a 15°C y se apagó con agua (4,5 litros), se acidificó con ácido hidrocórico acuoso 6 N (14 litros) y se agitó hasta cesar toda la producción de gas y la disolución de todas las sales. La mezcla de reacción cruda se filtró a través de un lecho de Celite. El lecho de Celite se lavó a través de MTBE (10 litros) y se cargó en un extractor de rodamiento. El extractor de rodamiento se cargó con MTBE fresco adicional (5 litros) y la mezcla de reacción acuosa filtrada se extrajo en partes y se separó. La capa orgánica en el extractor de rodamiento se lavó tres veces con agua (5 litros cada vez). Se separó la capa orgánica y se concentró al vacío y el etil-éster de ácido 4-(3-fluorofenil)-butírico crudo resultante (10,5 kg), aislado en forma de aceite, se utilizó sin purificación adicional en la etapa siguiente: EM (M+1) = 210; RMN-H¹ (300 MHz): δ ppm (CDCl₃): 1,25(3H, t, J=7,16 Hz), 1,94(2H, dp), 2,31(2H, t, J=7,54 Hz), 2,65(2H, t, J=7,54 Hz), 4,12(2H, q, J=7,16), 6,84-6,96(2H, m), 7,19-7,26(2H, m).

Etapa 2 Ácido 4-(3-fluoro-fenil)-butírico

Se cargaron etil-éster de ácido 4-(3-fluorofenil)butírico crudo (10,5 kg), agua (15,8 l) y NaOH al 50% (12,0 kg) en un reactor y se agitaron a 50°C durante 2 horas. La hidrólisis generó una exoterma suave a 55°C. La mezcla bifásica se tornó monofásica. Se confirmó que se había completado la hidrólisis mediante CL. La mezcla de reacción se enfrió a 20°C y se lavó con 15 kg de hexanos (que contenían el agente antiestático "ASA 3") para eliminar la impureza 3,3-difluorobifenilo generada en la etapa anterior. Tras la separación de fases, la capa acuosa se acidificó con HCl concentrado al 37% (16,7 kg), manteniendo la exoterma inferior a 40°C. Tras el enfriamiento, la capa acuosa se extrajo con MTBE (15 kg en tres extracciones de 5 kg). Se eliminó el solvente mediante destilación al vacío y se eliminó el exceso de MTBE mediante arrastre con hexano. El ácido 4-(3-fluorofenil)-butírico resultante (8,83 kg) se eliminó del reactor en forma de aceite y se utilizó sin purificación adicional: EM (M+1) = 182; RMN-H¹ (300 MHz): δ ppm (CDCl₃): 1,965(2H, p, J=4,9, 2,47 Hz), 2,37(2H, t, J=2,47 Hz), 2,66(2H, t, J=2,45), 6,87(2H, m), 6,95(1H, d, J=2,63), 7,22(1H, m) 11,2(0,2H, bs).

Etapa 3 6-Fluoro-3,4-dihidro-2H-naftalén-1-ona

Se añadió ácido 4-(3-fluorofenil)butírico crudo (8,83 kg) a ácido sulfúrico concentrado (30 kg) en un reactor químico a velocidad suficiente para que la temperatura del depósito se mantuviese entre 40°C y 60°C (no resultó necesario el calentamiento de la camisa). La reacción se agitó a 45°C durante 3 horas y se confirmó que se había completado la reacción mediante CL. La mezcla de reacción se enfrió y se apagó con agua (16 l) y después se extrajo con THF al 35% en cloruro de metileno (25,8 kg). Se separó la capa orgánica y se lavó con agua (16 l), NaHCO₃ acuoso saturado (16,9 kg) y después con una mezcla de agua (16,1 kg)/solución hipersalina (4,7 kg). Se concentró la capa orgánica bajo vacío y se realizó una nueva desorción con ayuda de hexano para eliminar el agua, proporcionando 6-fluoro-3,4-dihidro-2H-naftalén-1-ona en forma de un aceite (5,88 kg): EM (M+1) = 165; RMN-H¹ (300 MHz): δ ppm (CDCl₃): 2,14(2H, m, J=6,03, 5,75 Hz), 2,64(2H, dd, J=6,03, 5,75 Hz); 2,94(2H, t, J=6,03), 6,9-7,0(2H, m, J=2,26, 2,64, 6,03 Hz), 8,02-8,07(1H, dd, J=6,03).

Etapa 4 6-(3-Fluorofenilsulfanil)-3,4-dihidro-2H-naftalén-1-ona

Una solución de 6-fluoro-3,4-dihidro-2H-naftalén-1-ona (3,64 kg) y 3-fluorotiofenol (2,80 g) en NMP anhidro (7,7 kg) se trató con trietilamina (2,26 kg). Tras ceder una exoterma suave, la mezcla se calentó durante 20 horas a 90°C. La mezcla se enfrió hasta aproximadamente 25°C y se diluyó con agua (30 l) y heptano (10 kg). La mezcla se agitó durante 12 horas y se después se filtró. La torta de filtración se lavó con agua y se secó a 60°C bajo vacío, proporcionando 6-(3-fluorofenilsulfanil)-3,4-dihidro-2H-naftalén-1-ona (5,52 kg): PF = 66,2-66,7 °C; EM (M+1) = 273; RMN-H¹ (300 MHz): δ ppm (CDCl₃): 2,10(2H, m, J=6,03, 6,40 Hz), 2,62(2H, dd, J=6,03, 5,75 Hz) 2,87(2H, t, J=6,03), 7,03 (1H, tdd, J=1,13, 2,64, 8,29 Hz), 7,08-7,16(2H, m), 7,22(1H, dt, J= 1,13, 8,29 Hz), 7,31(1H, q, 8,29 Hz), 7,35(1H, dd, J= 5,65, 7,91 Hz) 7,92(1H, d, J=7,91 Hz).

Etapa 5 Amida de ácido 6-(3-fluorofenilsulfanil)-3,4-dihidro-naftalén-1-carboxílico

Se disolvió 6-(3-fluoro-fenilsulfanil)-3,4-dihidro-2H-naftalén-1-ona (4,78 kg) en tolueno (50 kg) y la mezcla resultante se destiló azeotrópicamente bajo vacío a una temperatura de entre 50°C y 55°C hasta quedar aproximadamente 10 l de tolueno. La solución se enfrió a 25°C y se añadió AlCl₃ (52 g). Se añadió TMSCN (1,85 kg) a velocidad suficiente para mantener la temperatura de reacción entre 20°C y 50°C. Se realizó un seguimiento de la completitud de la reacción mediante CCF (hexanos/EtOAc 4:1). Se aisló 6-(3-fluoro-fenilsulfanil)-3,4-dihidro-naftalén-1-carbonitrilo resultante a partir de la mezcla de reacción. Tras completar la reacción, se enfrió a 5°C y se añadió ácido sulfúrico (4,06 kg) lentamente para mantener una temperatura interna inferior a 30°C. A continuación, la reacción se diluyó con ácido acético (24 kg), ácido sulfúrico (18 kg) y agua (2,4 kg). La mezcla de reacción se calentó a 105°C durante tres horas, después se enfrió a 25°C y se apagó con agua (48 kg). Se filtró el producto y se lavó por completo con agua (28 kg) y MTBE (10,6 kg) y se secó bajo vacío mediante purga con nitrógeno, proporcionando amida de ácido 6-(3-fluoro-fenilsulfanil)-3,4-dihidronaftalén-1-carboxílico en forma de un sólido blanco (4,59 kg): PF = 167,9-169,7 °C;

EM (M+1) = 300; RMN-H¹ (300 MHz): δ ppm (DMSO): 2,31(2H, m, J=4,29, 8,29 Hz), 2,72(1H, t, J=7,91), 3,64(0,5H, s, NH), 6,54(1H, t, J=4,52 Hz), 7,02-7,12(3H, m), 7,22(-0,5H, bs, NH), 7,25-7,30 (2H, m), 7,35-7,42(2H, m), 7,52(1H, d, J=8,67), 7,67(1H, bs, NH).

5 Etapa 6 Amida de ácido 6-(R)-6-(3-fluorofenilsulfanil)-1,2,3,4-tetrahidro-naftalén-1-carboxílico

Una suspensión de amida de ácido 6-(3-fluorofenilsulfanil)-3,4-dihidronaftalén-1-carboxílico (2,3 kg) y [Ru(OAc)₂((S)-MeOBIPHEP)] (1,36 g) en THF (25 kg) se hidrogenó a 40°C y con 160 psi (11 bar) de hidrógeno durante 36 horas, proporcionando una solución de amida de ácido (R)-6-(3-fluorofenilsulfanil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalén-1-carboxílico en THF, que se utilizó directamente en la etapa siguiente. El análisis de una alícuota de la solución en THF proporcionó los datos siguientes:

PF = 131,9-132,6°C; EM (M+1) = 302; RMN-H¹ (300 MHz): δ ppm (DMSO): 1,61(1H, m), 1,92(2H, m), 2,70(2H, m), 3,63(1H, t, J=6,78 Hz), 6,97-7,10(4H, m), 7,13-7,22(3H, m), 7,33-7,40(1H, m), 7,50(1H, NH); $[\alpha]_D = 4,0^\circ$ (MeOH). Ensayo quiral (Area Norm): columna: ChiralCel OD-H (250X4,6mm), fase móvil 90/10 hexano/etanol (isocrática), caudal: 0,7 ml/min, 25°C, uv a 230nm: isómero (R) 98,59/isómero (S) 1,41.

20 Etapa 7 Hidrocloruro de [(R)-6-(3-fluoro-fenilsulfanil)-1,2,3,4-tetrahidro-naftalén-1-il]-metilamina

Una solución de amida de ácido (R)-6-(3-fluorofenilsulfanil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalén-1-carboxílico (aproximadamente 4,63 kg) en THF se concentró hasta aproximadamente 4 volúmenes mediante destilación atmosférica. A la solución resultante a temperatura ambiente se añadió BH₃·THF (solución en THF 1,0 M, 67,5 kg), permitiendo el escape de hidrógeno a través de un supresor de llama. Tras completar la adición, la mezcla de reacción se calentó a 55°C y se agitó durante 40 horas. La mezcla de reacción se apagó mediante la adición inversa a H₂SO₄ acuoso al 10% frío (5°C) (13 kg) en un recipiente de apagado, manteniendo la temperatura del recipiente inferior a 20°C. A continuación, el contenido del recipiente de apagado se calentó a 25°C y se agitó durante 12 horas, después se enfrió a 5°C y se ajustó el pH de la mezcla de reacción a 9-10 mediante adición de hidróxido amónico acuoso (23,4 kg). A continuación, la mezcla de reacción se calentó a 40°C y se separaron las capas. Se concentró la fase orgánica hasta aproximadamente 4 volúmenes mediante destilación atmosférica y se añadió acetato de isopropilo (94,8 kg). Se lavó la fase orgánica con solución hipersalina diluida (20,9 kg) y se acidificó mediante adición de HCl 6 N en IPA (5,25 kg). La destilación del THF e IPA restantes provocó la precipitación del producto. Tras enfriar a 0°C, el producto se aisló mediante filtración, se lavó con acetato de isopropilo y se secó bajo vacío a 60°C, proporcionando hidrocloruro de C-[(R)-6-(3-fluoro-fenilsulfanil)-1,2,3,4-tetrahidro-naftalén-1-il]-metilamina (4,64 kg): PF = 195,7-196,2°C; RMN-H¹ (300 MHz): δ ppm (DMSO): 1,59-1,99(3H, m), 2,6-2,80(2H, m), 2,92(1H, dd, J=12,81, 12,43), 3,06(1H, dd, J=3,77, 12,81 Hz), 3,24(1H, m), 6,99-7,12(3H, m), 7,19-7,25(2H, m), 7,33-7,43(2H, m), 8,45(2H, bs, NH); $[\alpha]_D = -0,3^\circ$ (MeOH). Ensayo quiral (Area Norm): columna: Chiralpak IA (150X4,6mm), fase móvil 80/20 hexano/etanol (isocrática), caudal: 1,0 ml/min, 25°C, uv a 230nm: isómero (R) 99,17/isómero (S) 0,83.

40 Etapa 8 [(R)-6-(3-Fluoro-fenilsulfanil)-1,2,3,4-tetrahidro-naftalén-1-ilmetil]-urea

Se suspendieron sal hidrocloruro de (R)-6-(3-fluorofenilsulfanil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalén-1-metilamina (4,6 kg) y urea (3,4 kg) en NMP fresco (9,5 kg). Se añadió HCl acuoso concentrado al 37% (0,15 kg) y la mezcla de reacción se calentó a 100°C durante tres horas. Tras completarse la reacción (confirmado mediante HPLC), la mezcla de reacción se enfrió a 60°C y se añadió agua (45 kg). La suspensión resultante se agitó vigorosamente, enfriando simultáneamente a 20°C, y se dejó la mezcla en reposo durante 24 horas. El sólido resultante se filtró y se lavó con agua. La torta de filtración húmeda se introdujo en tolueno (23,6 kg) y se calentó a 80°C, y después se lavó con agua (dos veces con 13,5 l) y la mezcla de reacción se enfrió a 40°C. Cristalizó [(R)-6-(3-fluoro-fenilsulfanil)-1,2,3,4-tetrahidro-naftalén-1-ilmetil]-urea tras añadir n-heptano (7,8 kg). El producto se filtró y se secó bajo presión reducida a 50°C, proporcionando 3,78 kg de [(R)-6-(3-fluoro-fenilsulfanil)-1,2,3,4-tetrahidro-naftalén-1-ilmetil]-urea: PF = 115,1-116,0 °C; EM (M+1) = 288; RMN-H¹ (300 MHz): δ ppm (DMSO): 1,59-1,84(3H, m), 2,59-2,78(2H, m), 2,86(1H, m), 3,10(1H, ddd, J=6,03, 9,04 Hz), 3,28(1H, ddd, J=5,65, 6,03), 3,34(1H, s), 5,46(2H, s, NH), 6,11(1H, t, J=6,03 Hz), 6,96-7,09(3H, m), 7,17-7,23(2H, m), 7,26-7,31(1H, m), 7,32-7,41(1H, m); $[\alpha]_D = 25,5^\circ$ (MeOH). Ensayo quiral (Area Norm): columna: Chiralpak AS-H(150X4,6mm), fase móvil 80/20 hexano/etanol (isocrática), caudal 0,7 ml/min, 25°C, uv a 230nm: isómero (R) 99,03/isómero (S) 0,97.

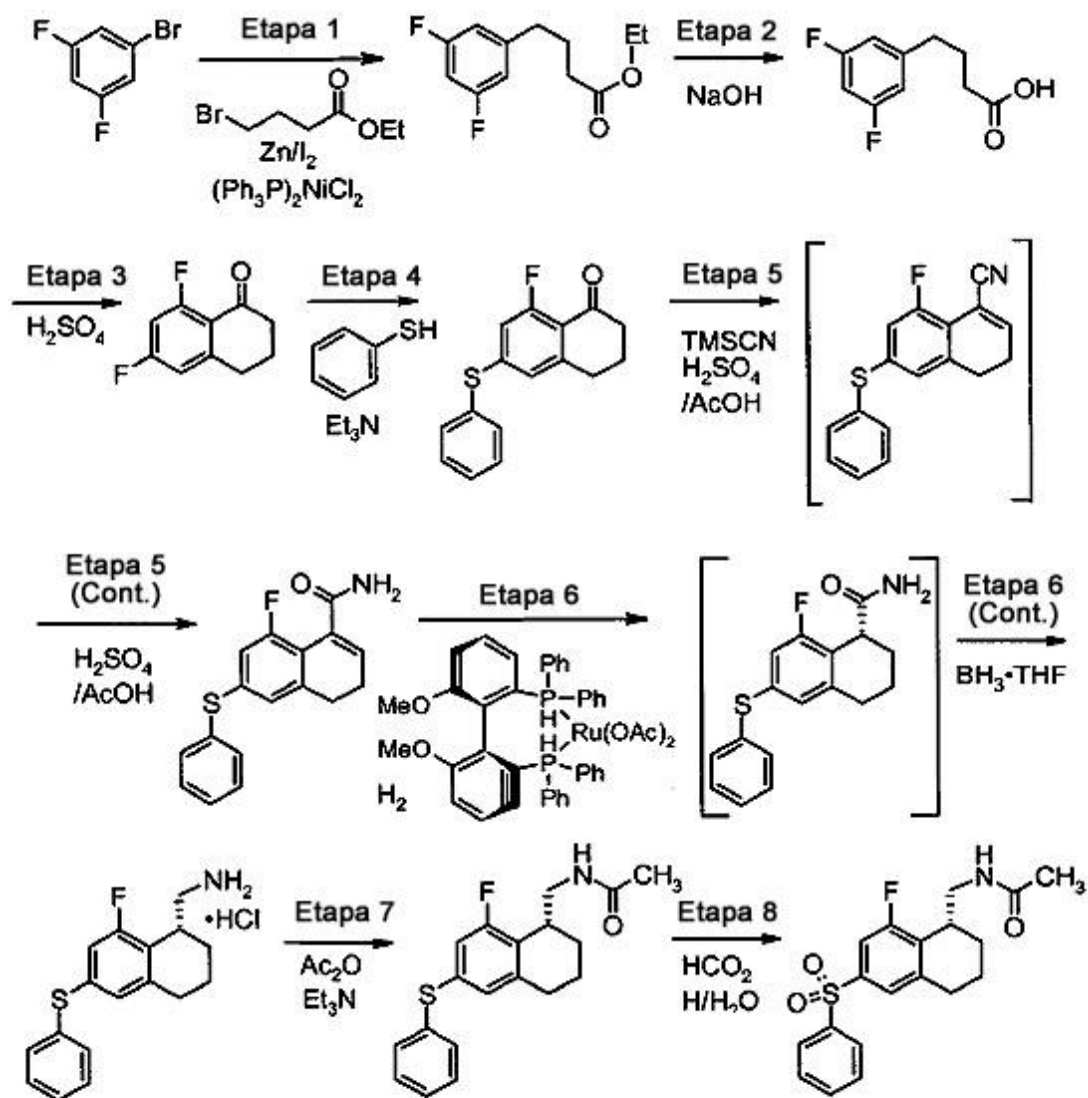
60 Etapa 9 [(R)-6-(3-Fluoro-fenilsulfonil)-1,2,3,4-tetrahidroftalén-1-ilmetil]-urea

Una suspensión de [(R)-6-(3-fluorofenilsulfanil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalén-1-il-metil]urea (3,76 kg) en cloruro de metileno (71 kg) se trató con ácido fórmico al 98% (1,31 kg) y peróxido de hidrógeno acuoso al 30% (6,63 kg). La mezcla de reacción bifásica se agitó a 35°C durante 48 horas y después se añadió agua (12 l). Se separaron las fases, dejando la capa acuosa de peróxido en el reactor original para el tratamiento con hidróxido-bisulfito sódico. La capa orgánica se lavó con bicarbonato sódico acuoso saturado (30 kg), agua (30 l) y cloruro sódico acuoso saturado

(38 kg). Se comprobó el contenido de peróxido de la capa orgánica y después se eliminó mediante destilación la capa de cloruro de metileno y se sustituyó por metanol. El metanol se redujo a aproximadamente 9 litros bajo presión reducida y la solución resultante se filtró en caliente a un reactor limpio y se enfrió a 25°C. Se añadió lentamente agua (4 l) hasta el punto de turbidez y la mezcla se agitó durante tres horas hasta producirse la cristalización y seguidamente se añadieron 6 litros adicionales de agua. El producto se filtró y se lavó con metanol-agua estéril filtrados y enfriados para la irrigación (50:50). La torta húmeda se secó a 40°C en un horno de vacío con una purga de nitrógeno hasta que el peso se mantuvo constante, proporcionando 3,95 kg de [(R)-6-(3-fluorofenilsulfonil)-1,2,3,4-tetrahidro-naftalén-1-ilmetil]-urea: PF = 154,9-156,1 °C; EM (M+1) = 362; RMN-¹H (300 MHz): δ ppm (DMSO): 1,6-1,82(3H, m), 2,67-2,83(1H, m), 2,83-2,96(1H, m), 3,04-3,14(1H,ddd, J=5,65, 6,03, 8,67 Hz), 3,21-3,3(1H, ddd, J=4,90,6,03,8,67 Hz), 3,34(1H, s), 5,46(2H, s, NH), 6,10(1H, t, J=5,65 Hz), 7,43-7,47(1H, m), 7,52-7,59 (1H, ddt, J=1,13, 2,64, 8,67Hz), 7,64-7,76(3H, m), 7,79-7,85(2H, m); [α]_D = 25,9 ° (MeOH). Ensayo quiral (Area Norm): columna: Chiralpak IA (150X4,6mm), fase móvil etanol (isocrática), caudal: 1,0 ml/min, 25°C, uv a 230nm: isómero (R) 99,33/isómero (S) 0,67.

15 Ejemplo 2 N-((R)-6-Bncenosulfonil)-8-fluoro-1,2,3,4-tetrahidro-naftalén-1-ilmetil]-acetamida

El procedimiento sintético utilizado en el presente Ejemplo se describe de manera general en el Esquema D.



ESQUEMA D

Etapa 1 Propil-éster de ácido 4-(3,5-difluoro-fenil)-butírico

Una suspensión de cinc en polvo (1,37 kg, 1,5 eq.) en 1-metil-2-pirrolidinona anhidra (7,38 kg) se trató con yodo (210 g). Se produjo una exoterma aproximadamente entre 20°C y 27°C y desapareció el color de yodo. Bajo agitación vigorosa la temperatura se elevó a 60°C. Se cargó gradualmente 4-bromobutirato de etilo (4,07 kg), llevando la temperatura de reacción a 88°C (sin calentamiento) y se mantuvo a 90°C mediante la adición constante del 4-bromobutirato de etilo restante. Tras completar la adición, la mezcla de reacción se calentó a 90°C (hasta completar la adición de cinc). La formación del intermediario cincato (no mostrado) se confirmó mediante análisis de CG (las muestras se apagaron en ácido hidroclicórico 4 N y se extrajeron con MTBE). La mezcla de reacción se enfrió a 20°C y se añadió cloruro de bis(trifenilfosfina)níquel (II) (80,2 g). A continuación, la mezcla de reacción se calentó a 50°C y se añadió 1-bromo-3,5-difluorobenceno (2,71 kg) durante un periodo de 6 horas. La temperatura de reacción se mantuvo a 50°C mediante la adición constante de 1-bromo-3,5-difluorobenceno. Se realizó un seguimiento de la exoterma a partir del diferencial de temperatura entre la camisa y la sonda interna. Tras completar la adición, la mezcla de reacción se calentó durante 24 horas a 40°C. La reacción se enfrió a 15°C y se apagó con agua (4,8 litros), se acidificó con ácido hidroclicórico acuoso 6 N (14,2 kg) y se agitó hasta cesar toda la producción de gas y la disolución de todas las sales. La capa acuosa se lavó con MTBE (8,04 kg) y se separaron las fases. La capa orgánica se lavó con agua (9,75 kg). La capa orgánica se seapró y se concentró al vacío, proporcionando 3,3 kg de propil-éster de ácido 4-(3,5-difluorofenil)butírico en forma de un aceite con una pureza de 76,2% según la HPLC: EM (M+1) = 228; RMN-¹H (300 MHz): δ (CDCl₃): 1,26(3H, t, J= 7,16 Hz), 1,94(2H, p, J=7,54 Hz), 2,32(2H, t, J=7,54 Hz), 2,64(2H, t, J=7,54 Hz), 4,14(2H, q, J=7,16 Hz), 6,62(1H, tt, J=2,26, 9,04 Hz), 6,70(2H, m, J=1,88, 2,26, 6,4 Hz).

Etapa 2 Ácido 4-(3,5-difluoro-fenil)-butírico

Una mezcla de propil-éster de ácido 4-(3,5-difluoro-fenil)-butírico crudo (3,3 kg), agua (4,4 kg) e hidróxido sódico al 50% (3,35 kg) se agitó a 50°C durante 1 hora. Se realizó un seguimiento de la hidrólisis mediante HPLC. La solución resultante se lavó con hexano (4,2 kg) para eliminar las impurezas orgánicas. La capa acuosa se acidificó con HCl conc. (4,73 kg) y se extrajo con MTBE (4,23 kg). La solución se concentró y se eliminó el MTBE residual mediante intercambio de solventes con n-heptano (4,0 litros), proporcionando ácido 4-(3,5-difluorofenil)-butírico crudo (2,8 kg) en forma de un aceite: RMN-¹H (300 MHz): δ (CDCl₃): 1,94(2H, p, J=7,54 Hz), 2,38(2H, t, J=7,54 Hz), 2,65(2H, t, J=7,54 Hz), 6,63(1H, tt, J=2,26, 9,04 Hz), 6,7(2H, m, J=2,26, 6,4 Hz), 11,70(1H, bs, COOH)

Etapa 3 6,8-Difluoro-3,4-dihidro-2H-naftalén-1-ona

Una mezcla de ácido sulfúrico concentrado (10,21 kg) y ácido 4-(3,5-difluorofenil)-butírico crudo (2,8 kg) se agitó a 45°C hasta completar la reacción de ciclización según la HPLC. La mezcla de reacción se diluyó con agua (6,15 kg) y el producto se extrajo con una mezcla de THF/cloruro de metileno (2,71/7,33 kg). La capa orgánica se lavó secuencialmente con agua (4 litros), bicarbonato sódico acuoso saturado (2,64 kg), agua (3,0 kg) y solución hipersalina diluida al 50% (8,4 kg). La eliminación de los solventes proporcionó 1,64 kg (rendimiento: 62%) de 6,8-difluoro-3,4-dihidro-2H-naftalén-1-ona en forma de sólido amarillo pálido (pureza de 92,75% según la HPLC): PF = 58,1-58,8 °C; EM (M+1) = 183; RMN-¹H (300 MHz): δ (DMSO): 2,00(2H, p, J=6,4 Hz), 2,57(2H, t, J=6,40 Hz), 2,96(2H, t, J=6,40 Hz), 7,08-7,20(2H, m, J=2,26 Hz).

Etapa 4 8-fluoro-6-fenilsulfanil-3,4-dihidro-2H-naftalén-1-ona

Una solución de 6,8-difluoro-3,4-dihidro-2H-naftalén-1-ona (1,58 kg) en N,N-dimetilacetamida (4,65 litros) se trató con trietilamina (877 g) y tiofenol (954,9 g) a 20°C y la mezcla de reacción se agitó durante 19 horas. La mezcla de reacción se trató con heptano (2,38 litros), seguido de agua (9,5 litros) y el precipitado se aisló mediante filtración y la suspensión resultante se lavó dos veces con heptano (790 ml cada vez), tres veces con agua (1,0 litro cada vez) y cinco veces con ciclohexano (1,0 litro, cada vez). La suspensión se secó, proporcionando 8-fluoro-6-fenilsulfanil-3,4-dihidro-2H-naftalén-1-ona (1,86 kg, rendimiento: 79%) con una pureza de 96,2% mediante HPLC, conjuntamente con un rendimiento de 3,6% del isómero 6-fluoro-8-fenilsulfanil-3,4-dihidro-2H-naftalén-1-ona: PF = 111,7-112,7°C; EM (M+1) = 273; RMN-¹H (300 MHz): δ (DMSO): 1,96(2H, p, J= 6,4 Hz), 2,53(2H, t, J=6,03 Hz), 2,84(2H, t, J=6,03 Hz), 6,69(1H, dd, J=1,51, 12,06 Hz), 6,91(1H, d, J=1,13 Hz), 7,5-7,61(5H, m, fenilo).

Etapa 5 Amida de ácido 8-fluoro-6-fenilsulfanil-3,4-dihidro-naftalén-1-carboxílico

Se disolvió 8-fluoro-6-fenilsulfanil-3,4-dihidro-2H-naftalén-1-ona (1,855 kg, 6,793 moles) de la etapa 4 en tolueno (3,2 kg) y la mezcla resultante se destiló bajo vacío a una temperatura de entre 50°C y 55°C hasta eliminar aproximadamente 2 kg de tolueno. La solución restante se enfrió a 20°C y se añadió AlCl₃ (37 g). Se añadió TMSCN (al 96%, 0,7 kg, 1,0 equiv.) durante una hora a una tasa suficiente para mantener la temperatura de reacción entre 20°C y 50°C. Se realizó un seguimiento de la completitud de la reacción mediante CCF (hexanos/EtOAc 4:1), confirmando la formación de 8-fluoro-6-fenilsulfanil-3,4-dihidro-naftalén-1-carbonitrilo, que no se aisló.

A continuación, la mezcla de reacción se enfrió a 5°C y se añadió ácido sulfúrico (1,7 kg) lentamente para mantener una temperatura interna inferior a 30°C. Tras 10 minutos, la reacción se diluyó con ácido acético (9,25 kg, 5,0 vol.), ácido sulfúrico (6,8 kg, 2,0 vol.) y agua (0,93 kg, 0,5 vol.). Seguidamente, la mezcla de reacción se calentó a 105°C, realizando un seguimiento del progreso de la reacción mediante HPLC. Tras completarse (2,0 horas) la reacción, ésta se enfrió y se añadió agua (10 vol.). Se filtró el producto y se lavó dos veces con agua (5,5 kg cada vez) y después se trituró en un reactor con EtOAc (17 kg) bajo reflujo durante 1 hora. La suspensión resultante se enfrió, se filtró y se enjuagó dos veces con EtOAc (1,7 kg cada vez). El producto se secó a 35°C bajo vacío, proporcionando 1,56 kg de amida de ácido 8-fluoro-6-fenilsulfanil-3,4-dihidro-naftalén-1-carboxílico (al 77%, pureza de 98,3% según la HPLC): PF = 223,6-225,9°C; EM (M+1) = 300; RMN-H¹ (300 MHz): δ (DMSO): 2,22(2H, dt, J=7,54 Hz), 2,64(2H, t, J=7,54 Hz), 6,47(1H, t, J=4,90 Hz), 6,83(1H, dd, J=1,88, 10,93 Hz), 7,0(1H, m), 7,08 (1H, bs, NH), 7,35-7,45(5H, m, Phenyl), 7,55(1H, bs, NH).

Etapa 6 Hidrocloruro de ((R)-8-fluoro-6-fenilsulfanil-1,2,3,4-tetrahidro-naftalén-1-il)-metilamina

Se agrupó una suspensión de amida de ácido 8-fluoro-6-fenilsulfanil-3,4-dihidro-naftalén-1-carboxílico (1,46 kg) en metanol (23,2 g) y [Ru(OAc)₂(S)-MeOBIPHEP] (1,83 g) en metanol (1,5 litros) y se sometió a hidrogenación a 40°C y 150 psig (10,3 bar). Se realizó un seguimiento mediante HPLC de la completitud de la reacción de formación de amida de ácido (R)-8-fluoro-6-fenilsulfanil-1,2,3,4-tetrahidronaftalén-1-carboxílico (no aislado). La solución de reacción resultante se destiló y el solvente se intercambió de metanol por THF (7,6 kg). El análisis de una alícuota de la solución en THF proporcionó los datos siguientes: PF = 167,4-168,2 °C; EM (M+1) = 302; RMN-H¹ (300 MHz): δ (DMSO): 1,56-1,84(2H, m), 1,91(2H, m), 2,66(2H, m), 3,67(1H, t, J=5,65 Hz), 6,80(1H, dd, J=1,88, 10,17 Hz), 6,88(1H, bs, NH), 6,92(1H, m), 7,32-7,44(6H, m, fenilo, NH); [α]_D = 30,5 ° (MeOH). Ensayo quiral (Area Norm): columna: ChiralCel OD-H (250X4,6mm), fase móvil 85/15 hexano/etanol (isocrática), caudal: 0,7 ml/min, 25°C, uv a 230nm: isómero (R) 99,32/isómero (S) 0,68.

La solución en THF se trató con complejo de borano-THF (solución en THF 1,0 M, 22,3 kg) y la mezcla de reacción resultante se calentó a 55°C a 5 psig durante 20 horas. A continuación, la mezcla de reacción se cargó lentamente en una solución acuosa al 10% de ácido sulfúrico (24,3 kg), manteniendo la temperatura entre 5°C y 10°C. La solución resultante se trató con solución acuosa al 28% de hidróxido amónico (7,05 kg) para ajustar el pH a aproximadamente 10 y después se calentó a 40°C. El sistema bifásico se separó y la capa orgánica se destiló atmosféricamente para eliminar el solvente THF, que seguidamente se sustituyó por acetato de isopropilo (12,8 kg). La solución se lavó secuencialmente con agua (4,0 kg) y solución hipersalina (5,1 kg). A continuación, la solución se enfrió a 5°C y se trató con HCl 6 N en isopropanol (1,69 kg). La mezcla se calentó y se destiló atmosféricamente y el solvente se destiló a 90°C y se sustituyó por acetato de isopropilo. Se aisló el sólido resultante mediante filtración, se lavó con acetato de isopropilo frío (3,84 kg) y se secó bajo vacío, proporcionando hidrocloruro de C-((R)-8-fluoro-6-fenilsulfanil-1,2,3,4-tetrahidro-naftalén-1-il)-metilamina (1,38 kg), rendimiento de 87,8%, pureza de 99,5% según la HPLC. HPLC quiral 96,88% ee: PF = 232,5-233,8 °C; EM (M+1) = 288; RMN-H¹ (300 MHz): δ (DMSO): 1,55-1,78(3H, m), 2,08(1H, bd), 2,55-2,80(2H, m), 2,89(2H, bs), 3,31(1H, bt), 6,85(1H, dd J=1,51, 10,55 Hz), 6,91(1H, s), 7,33-7,46(5H, m), 8,37(2H, bs, NH₂); [α]_D = 31,8 ° (MeOH). Ensayo quiral (Area Norm): columna: Chiralpak AD-H(150X4,6mm), fase móvil 95/5 hexano/etanol con isopropilamina al 0,1% (isocrática), caudal: 0,7 ml/min, 25°C, uv a 230nm: isómero (R) 98,44/isómero (S) 1,56.

Etapa 7 N-((R)-8-Fluoro-6-fenilsulfanil-1,2,3,4-tetrahidro-naftalén-1-ilmetil)-acetamida

Una mezcla de hidrocloruro de C-((R)-8-fluoro-6-fenilsulfanil-1,2,3,4-tetrahidronaftalén-1-il)-metilamina (1,36 kg), DMAP (10 g), acetonitrilo (8,6 l), trietilamina (1,27 l) y anhídrido acético (0,41 l) se agitó a 25°C. Tras treinta minutos se añadió agua (17,5 l). La suspensión resultante se agitó durante 30 minutos a 25°C. El producto se aisló mediante filtración y se lavó con 7,5 l de agua. El secado durante la noche a 50°C proporcionó 1,34 kg de N-((R)-8-fluoro-6-fenilsulfanil-1,2,3,4-tetrahidro-naftalén-1-ilmetil)-acetamida (rendimiento: 97,4%, pureza de 99,66% mediante HPLC, 98,08% ee): PF = 94,6-95,9°C; EM (M+1) = 330; RMN-H¹ (300 MHz): δ (DMSO): 1,44-1,91(4H, m), 1,83(3H, s), 2,54-2,79(2H, m), 3,06(1H, m), 3,16(2H, m), 6,83(1H, dd, =1,51, 10,17 Hz), 6,90(1H, bs), 7,30-7,45(5H, m, phenyl), 8,01(1H, bt, J=5,65 Hz, NH); [α]_D = 7,4 ° (MeOH). Ensayo quiral (Area Norm): columna: Chiralpak AD-H(150X4,6mm), fase móvil 88/12 hexano/etanol (isocrática), caudal 0,7 ml/min, 25°C, uv a 230nm: isómero (R) 99,04/isómero (S) 0,96.

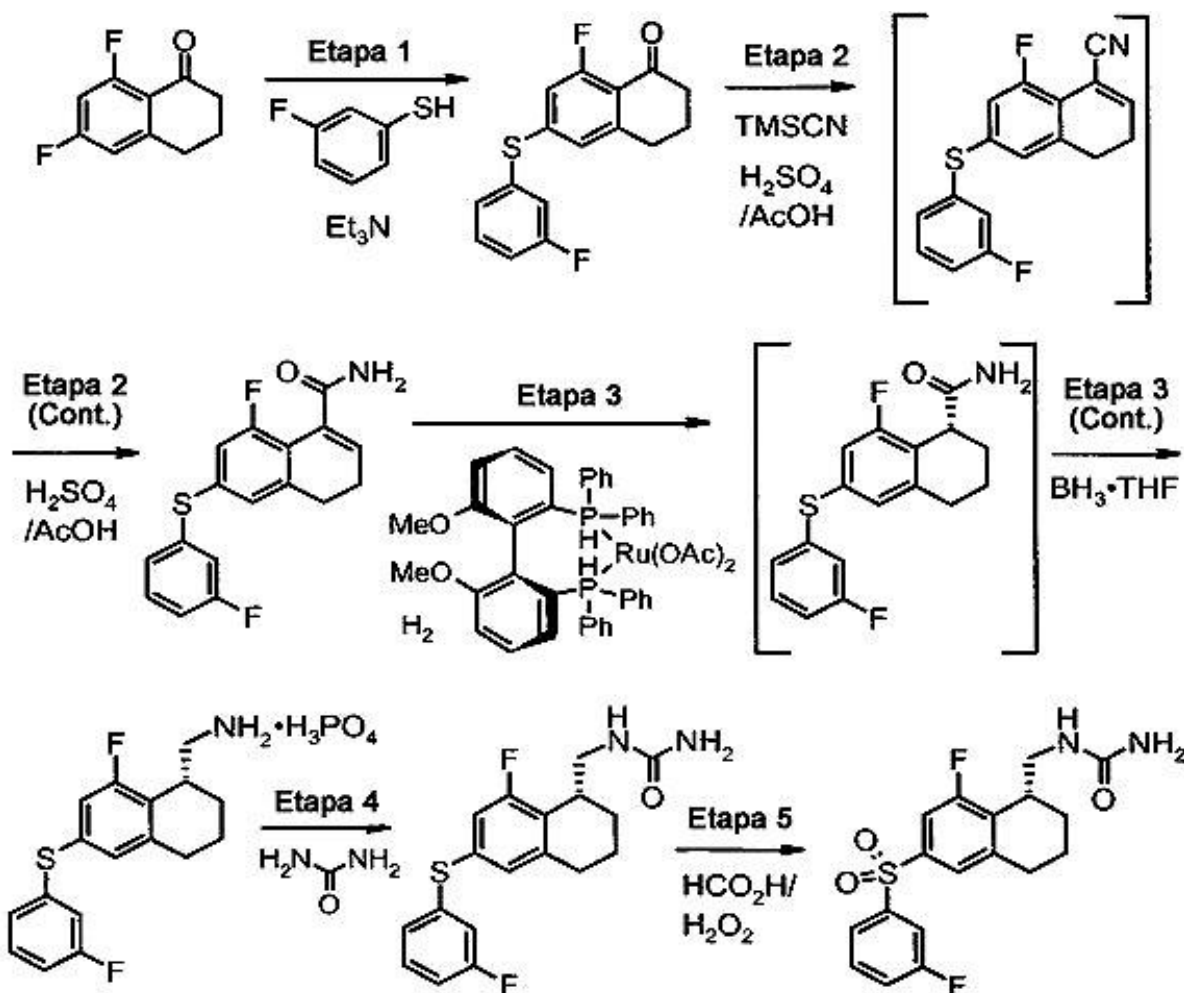
Etapa 8 N-((R)-8-Fluoro-6-fenilsulfonil-1,2,3,4-tetrahidro-naftalén-1-ilmetil)-acetamida

Se suspendió N-((R)-8-fluoro-6-fenilsulfanil-1,2,3,4-tetrahidronaftalén-1-ilmetil)-acetamida (1,32 kg) en cloruro de metileno (8 litros) y se trató con ácido fórmico al 98% (455 g). La solución resultante se trató con peróxido de hidrógeno al 30% (2,38 kg) en dos partes. Se realizó un seguimiento de la temperatura tras la adición de la primera parte del peróxido y tras estabilizarse la temperatura se añadió la segunda parte. La mezcla de reacción se agitó durante 23 horas. Se añadió una nueva carga de ácido fórmico (230 g) y peróxido de hidrógeno (1,32 kg) y la mezcla de reacción se agitó durante 12 horas adicionales. Tras completarse la reacción según la HPLC, se añadió agua (1,8

litros) y se separaron las fases. Se lavó la capa de cloruro de metileno con solución saturada de bicarbonato sódico (5 kg), agua (tres veces 5 litros cada vez) hasta que el resultado del ensayo de la capa acuosa para el contenido de peróxido fuese nulo. Se lavó la capa de cloruro de metileno con solución hipersalina (6,54 kg) y se concentró bajo presión reducida. Se sustituyó el solvente por metanol. Se ajustó el peso del metanol residual para que correspondiese al de introducción inicial (1,3 kg). La solución resultante se filtró y la solución se trató hasta el punto de turbidez con agua estéril, para permitir que se produjese la cristalización durante cuatro horas. Se añadió más agua estéril para la irrigación hasta añadir un total de 3,38 kg y la mezcla se agitó hasta retornar a la temperatura ambiente. Se filtró el producto y se lavó con metanol/agua estéril (1:2) y se secó en el horno de vacío a 50°C hasta alcanzar un peso constante, proporcionando N-((R)-8-fluoro-6-fenilsulfonil-1,2,3,4-tetrahidronaftalén-1-ilmetil)-acetamida (1,4 kg), pureza de 99,8% según HPLC, ensayo quiral: 98,54% ee isómero R: PF = 152,5-153,8°C; EM (M+1) = 362; RMN- ^1H (300 MHz): δ (DMSO): 1,45-1,93(4H, m), 1,84(3H, s), 2,74(1H, dq, J=6,03, 10,55 Hz), 2,91(1H, bdt), 3,17(3H, m), 7,54-7,75 (5H, m, phenyl), 8,01(1H, dd, J=1,88, 7,53 Hz), 8,06(1H, bt, NH); $[\alpha]_D = 39,7^\circ$ (MeOH). Ensayo quiral (Area Norm): columna: Chiralpak IA(150X4,6mm), fase móvil 20/40 hexano/etanol/metanol (isocrática), caudal: 0,7 ml/min, 25°C, uv a 230nm: isómero (R) 99,27/isómero (S) 0,73.

Ejemplo 3 [(R)-8-Fluoro-6-(3-fluorobencenosulfonil)-1,2,3,4-tetrahidro-naftalén-1-ilmetil]-urea

El procedimiento sintético utilizado en el presente Ejemplo se describe de manera general en el Esquema E.



ESQUEMA E

20

Etapa 1 8-Fluoro-6-(3-fluorofenilsulfonil)-3,4-dihidro-2H-naftalén-1-ona

Una solución de 6,8-difluoro-3,4-dihidro-2H-naftalén-1-ona (50 g) en N,N-dimetilacetamida (100 ml) se trató con trietilamina (38,2 ml), seguido de fluorotiofenol (28,2 ml), manteniendo una temperatura inferior a 20°C. Se dejó la

mezcla de reacción bajo agitación a temperatura ambiente durante 18 horas. La reacción se diluyó con MTBE (70 ml) y se enfrió en un baño de hielo. Se añadió lentamente agua (300 ml) (manteniendo una temperatura inferior a 25°C) y se envejeció la mezcla durante 1 hora. Se recogió el producto mediante filtración y se lavó con agua y ciclohexano, y se secó, proporcionando 8-fluoro-6-(3-fluorofenilsulfanil)-3,4-dihidro-2H-naftalén-1-ona en forma de sólido amarillo pálido (53,5 g, pureza de 95% según la HPLC): PF = 126,0-126,9°C; EM (M+1) = 291; RMN-H¹ (300 MHz): δ (DMSO): 1,97(2H, pen, J=6,03 Hz), 2,55(2H, t, J=6,03 Hz), 2,88(2H, t, J=6,03), 6,84(1H,dd,J=1,88, 12,06 Hz) 7,01(1H, d, J=1,03 Hz), 7,31-7,44(3H, m), 7,52-7,59(1H, dd/d, J=6,03, 6,41 Hz).

Etapa 2 Amida de ácido 8-fluoro-6-(3-fluorofenilsulfanil)-3,4-dihidro-naftalén-1-carboxílico

Se disolvió 8-fluoro-6-(3-fluoro-fenilsulfanil)-3,4-dihidro-2H-naftalén-1-ona (50 g, 0,17 moles) en tolueno (100 ml) y la mezcla resultante se destiló azeotrópicamente bajo vacío a una temperatura de entre 50°C y 55°C hasta eliminar un total de aproximadamente 50 ml de tolueno. La suspensión restante se enfrió a 25°C y se añadió AlCl₃ (1g, al 2,0% p/p). A continuación, se añadió TMSCN (al 96%, 24 ml, 0,17 moles) a una tasa suficiente para mantener la temperatura de reacción entre 20°C y 50°C. Se realizó un seguimiento de la reacción para la formación de 8-fluoro-6-(3-fluorofenilsulfanil)-3,4-dihidronaftalén-1-carbonitrilo (que no se aisló) mediante CCF (hexanos/EtOAc 4:1). Tras completarse la reacción, se enfrió a 5°C y se añadió ácido sulfúrico (25 ml) lentamente para mantener una temperatura interna inferior a 30°C. Se agitó la mezcla reacción y se realizó un seguimiento mediante CCF (hexanos/EtOAc 4:1). Tras completarse la reacción, se diluyó con ácido acético (250 ml), ácido sulfúrico (100 ml) y agua (25 ml). La mezcla de reacción se calentó a 105°C para eliminar los volátiles mediante destilación. Se mantuvo la temperatura de reacción entre 100°C y 105°C, mientras se realiza un seguimiento de la reacción mediante HPLC. Tras completarse la reacción, se enfrió a 40°C y se apagó con agua (500 ml) durante una hora a una temperatura de entre 40°C y 45°C. La mezcla de reacción se enfrió a 20°C, se filtró en un embudo de filtración de vidrio y se lavó por completo con agua, se trituró a partir de EtOAc (500 ml) bajo reflujo durante una hora, y después se enfrió lentamente hasta 20°C, se filtró en un embudo de filtración de vidrio y se enjuagó con EtOAc. El producto se transfirió a un horno de vacío de secado y se secó a 45°C bajo vacío con purga de nitrógeno hasta un peso constante, proporcionando amida de ácido 8-fluoro-6-(3-fluoro-fenilsulfanil)-3,4-dihidro-naftalén-1-carboxílico en forma de un sólido amarillo (43,1 g), rendimiento de 79%, pureza de 99% según la HPLC: PF = 212,9-213,7°C; EM (M+1) = 318; RMN-H¹ (300 MHz): δ (DMSO): 2,25(2H, m,J=7,91/7,16 Hz), 2,68(2H, t, J=7,16/7,91Hz), 6,52(1H, t, J=4,7 Hz), 7,01(1H, dd, J=1,51,10,55 Hz), 7,11(1H, bs, NH)7,14-7,23(4H, m), 7,4-7,49 (1H, m), 7,57(1H, bs, NH).

Etapa 3 Sal [(R)-8-fluoro-6-(3-fluoro-fenilsulfanil)-1,2,3,4-tetrahidro-naftalén-1-il]-metilamina de ácido fosfórico

A una solución desgasificada de 8-fluoro-6-(3-fluorofenilsulfanil)-3,4-dihidronaftalén-1-carboxamida (42 g) en tetrahydrofurano (420 ml) se añadió una solución desgasificada de [Ru(OAc)₂((S)-MeOBIPHEP)] (120 mg) en tetrahydrofurano (50 ml). La mezcla de reacción se sometió a gas hidrógeno a 40°C y 150 psi (10,3 bar) durante 20 horas. Se realizó un seguimiento de la completitud de la hidrogenación de la olefina mediante HPLC. Se eliminó el solvente bajo presión reducida de la solución de intermediario amida de ácido (R)-8-fluoro-6-(3-fluorofenilsulfanil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalén-1-carboxílico (no aislado) y el líquido restante se trató con BH₃-THF (1 solución molar en THF, 660 ml). Se selló el reactor y se calentó a 60°C y se agitó durante 36 horas. La mezcla de reacción se apagó en ácido sulfúrico acuoso al 10% (650 ml) a 5°C. El pH de la solución se ajustó con hidróxido amónico acuoso al 28% a 9,4 y se separaron las capas bifásicas. Se redujo el volumen de la capa orgánica a aproximadamente 600 ml, se trató con ácido fosfórico (18,3 g) e isopropanol (60 ml). El tetrahydrofurano restante se destiló atmosféricamente y se sustituyó por isopropanol. Se enfrió la solución a 5°C y la suspensión resultante se envejeció y se filtró. El producto se secó a 60°C bajo vacío con una purga de nitrógeno, proporcionando 50 g de sal [(R)-8-fluoro-6-(3-fluoro-fenilsulfanil)-1,2,3,4-tetrahidro-naftalén-1-ilmetil]-metilamina de ácido fosfórico (rendimiento: 94%, pureza de 100% según la HPLC): PF = 197,5-199,2°C; EM (M+1) = 306; RMN-H¹ (300 MHz): δ (DMSO): 1,58-1,85(3H, m), 2,05-2,16(1H, m), 2,58-2,78(2H, m), 2,8(1H, dd, J=12,43 Hz) 2,94(1H, dd, J=3,77, 12,81 Hz), 3,21-3,31(1H, m), 6,90(1H, dd, J=1,51, 10,17Hz), 6,97(1H, s), 7,06-7,17(3H, m), 7,36-7,44(1H, m), 7,92(5H, bs, NH/H₃PO₄); [α]_D = 20,9° (MeOH).

Ejemplo 4 [(R)-8-Fluoro-6-(3-fluoro-fenilsulfanil)-1,2,3,4-tetrahidro-naftalén-1-ilmetil]-urea

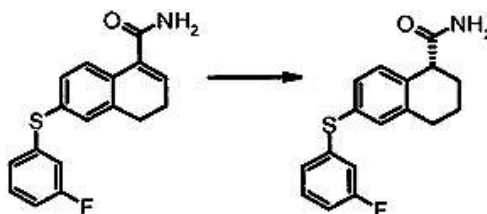
Se trató sal fosfato de (R)-8-fluoro-6-(3-fluorofenilsulfanil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalén-1-metilamina (27,5 g) en N-metilpirrolidinona anhidra (140 ml) a 100°C durante 18 horas. La reacción se enfrió a 70°C y se añadió agua (360 ml) gota a gota, dejando que la temperatura cayese gradualmente hasta la temperatura ambiente. Se recogieron los sólidos resultantes y se lavaron con agua. La torta de filtración cruda (46 g) se recristalizó a partir de tolueno (160 ml) y n-heptano (60 ml), proporcionando [(R)-8-fluoro-6-(3-fluoro-fenilsulfanil)-1,2,3,4-tetrahidro-naftalén-1-ilmetil]-urea (37,27 g) con un rendimiento de 93,8%, pureza de 99,8% según la HPLC; PF = 130,7-132,4°C; EM (M+1) = 349; RMN-H¹ (300 MHz): δ (DMSO): 1,49-1,99(4H, m), 2,57-2,83(2H, dt/m), 3,99-3,27(3H, m), 5,43(2H, bs, NH), 6,20(1H, bt, J=6,03), 6,96-7,04 (2H, m), 7,1-7,17(3H, m), 7,37-7,47(1H, m); [α]_D = 24,2° (MeOH).

Ejemplo 5 [(R)-8-Fluoro-6-(3-fluoro-bencenosulfonil)-1,2,3,4-tetrahidro-naftalén-1-ilmetil]-urea

Se trató (R)-8-fluoro-6-(3-fluorofenilsulfanil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalén-1-ilmetilurea (36 g) en diclorometano con ácido fórmico (11,9 g) y peróxido de hidrógeno acuoso al 30% bajo agitación durante 18 horas. La mezcla de reacción se diluyó con cloruro de metileno (1 litro) y agua (200 ml) para disolver los sólidos resultantes. Se separaron las capas y la capa orgánica se lavó secuencialmente con bicarbonato sódico acuoso saturado (200 ml), agua (tres veces con 200 ml) hasta que la capa orgánica se encontró libre de peróxido. La capa de cloruro de metileno se filtró y se destiló hasta un volumen mínimo y se recogieron los sólidos resultantes. El producto crudo se recrystalizó a partir de metanol (720 ml), se filtró y se secó en un horno de vacío a 50°C, proporcionando [(R)-8-fluoro-6-(3-fluorobencenosulfonil)-1,2,3,4-tetrahidro-naftalén-1-ilmetil]-urea (37 g) con un rendimiento de 95%), 99,7% y 99,8% quiral según la HPLC: PF = 193,5-194,4°C; EM (M+1) = 381; RMN-H¹ (300 MHz): δ (DMSO): 1,46-1,96(4H, m), 2,66-2,80(1H, ddd, J=6,40, 10,55 Hz), 2,84-2,96(1H, dt), 3,00-3,22(3H, m), 5,40(2H, bs, NH₂), 6,20(1H, bt, J=6,40 Hz, NH) 7,57(1H, dd, J=1,13, 8,29 Hz), 7,62(1H, s/m), 7,64-7,74(2H, ddd, J=5,27, 5,65, 8,29 Hz), 7,83-7,93(2H, ddt, J=1,88, 2,26, 7,54, 8,29 Hz); [α]_D = 25,7° (MeOH). Ensayo quiral (Area Norm): columna: Chiralpak IA (150X4,6mm), fase móvil etanol (isocrática), caudal: 0,7ml/min, 25°C, uv a 247 nm: isómero (R) 99,94/isómero (S) 0,06.

15 Ejemplo 4 Comparación entre catalizadores quirales: Amida de ácido (R)- y (S)-6-(3-fluorofenilsulfanil)-1,2,3,4-tetrahidro-naftalén-1-carboxílico

El procedimiento sintético utilizado en el presente Ejemplo se describe de manera general en el Esquema F.



ESQUEMA F

20 En una caja de manipulación con guantes (contenido de O₂ ≤ 2 ppm) se introdujo un autoclave de 6 ml dotado de un inserto de vidrio y una barra de agitación magnética con 50 mg (0,167 mmoles) de amida de ácido 6-(3-fluorofenilsulfanil)-3,4-dihidro-naftalén-1-carboxílico, 6,45 mg (0,00668 mmoles) de [Ru(trifluoroacetato)₂((S)-pTol-MeOBIPHEP)](S/C 25) y 1 ml de metanol. La hidrogenación asimétrica se llevó a cabo durante 19,5 horas a 40°C bajo 40 bar de hidrógeno. Tras enfriar hasta la temperatura ambiente, se liberó la presión del autoclave, se filtró la solución de metanol a través de una almohadilla de silicagel y se evaporó al vacío, proporcionando amida de ácido (R)-6-(3-fluorofenilsulfanil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalén-1-carboxílico con rendimiento cuantitativo y con una proporción enantiomérica de 99:1. La conversión fue de ≥99,9%.

30 Se determinó la proporción enantiomérica mediante HPLC utilizando una columna Chiralcel-AS-H, 25 cm*4,6 mm. Eluyentes: 40% de n-heptano, 50% de etanol y 10% de heptano con dietilamina al 0,1%. Caudal: 1 ml/min, 40°C, 1 µl. Volumen de inyección: 210 nm. Tiempos de retención: amida de ácido (R)-6-(3-fluorofenilsulfanil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalén-1-carboxílico: 7,3 minutos; amida de ácido 6-(3-fluoro-fenilsulfanil)-3,4-dihidro-naftalén-1-carboxílico: 8,3 minutos; amida de ácido (S)-6-(3-fluoro-fenilsulfanil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalén-1-carboxílico: 9,7 minutos.

40 Se repitió el procedimiento anteriormente indicado, utilizando diferentes catalizadores quirales de rutenio con el fin de producir los isómeros (R) y (S) correspondientes de la amida de ácido 6-(3-fluorofenilsulfanil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalén-1-carboxílico. Se muestran los resultados en la Tabla 2, conjuntamente con el catalizador, el tiempo, el % de conversión y la proporción enantiomérica. La escala de la reacción en todos los experimentos fue de 50 mg, la temperatura fue de 40°C. Los Ejemplos 4.6 a 4.23 se llevaron a cabo a una S/C de 50.

Tabla 2:

Ej.	Catalizador	Tiempo (horas)	Conversión (%)	Proporción R:S
4.1	[Ru(OAc) ₂ ((R)-iPr-MeOBIPHEP)]	19,5	>99,9	3:97
4.2	[RuCl((R,R)-Et-Duphos)(p-cimeno)]Cl	19,5	20	67:33
4.3	[Ru(OAc) ₂ ((S)-(3,5-iPr,4-MeO)-MeOBIPHEP)]	19,5	99,8	99:1
4.3	Ru(OAc) ₂ ((todos-S)-BICP)	19,5	99,7	75:25
4.5	[Ru(OAc) ₂ 1((S,R)-PPF-P(tBu) ₂)a]	19,5	99,6	95:5
4.6	[Ru(OAc) ₂ ((R)-BIPHEMP)]	22,5	100	2:98
4.7	[Ru(trifluoroacetato) ₂ ((S)-TriMeOPHEP)]	22,5	100	99:1

4.8	[Ru(OAc) ₂ ((R)-(2-Furil)-MeOBIPHEP)]	22,5	99,8	3:97
4.9	[Ru(OAc) ₂ ((R)-Ci-MeOPHEP)]	22,5	100	2:98
4.10	[Ru(OAc) ₂ ((S)-3,5-tBu-MeOBIPHEP)]	22,5	100	99:1
4.11	[Ru(OAc) ₂ ((S)-3,5-tBu,4-MeO-MeOBIPHEP)]	22,5	100	98:2
4.12	[Ru(OAc) ₂ ((S)-3,5-TMS-MeOBIPHEP)]	22,5	100	>99:1
4.13	[Ru(OAc) ₂ ((S)-3,5-Me,4-MeO-MeOBIPHEP)]	22,5	100	98:2
4.14	[Ru(OAc) ₂ ((S)-3,5-iPr,4-MeO-MeOBIPHEP)]	22,5	100	99:1
4.15	[Ru(OAc) ₂ ((R)-(2-Furil)-BIPHEMP)]	22,5	100	8:92
4.16	[RuI((S)-MeOBIPHEP)(p-cimeno)] ^{b)}	22,5	100	99:1
4.17	[RuCl((S)-MeOBIPHEP)(benceno)]Cl ^{b)}	22,5	100	99:1
4.18	[Ru(OAc) ₂ ((R)-BITIANP)]	22,5	100	3:97
4.19	[Ru(OAc) ₂ ((R)-BenzoilOBIPHEP)]	22,5	100	2:98
4.20	[RuCl ₂ ((S)-3,5-Xil-MeOBIPHEP)((S,S)-DPEN)]	22,5	100	98:2
4.21	[RuCl ₂ ((S)-3,5-Xil-MeOBIPHEP)((R,R)-DPEN)]	22,5	100	99:1
4.22	[RuCl ₂ ((S)-3,5-tBu-MeOBIPHEP)((rac)-DPEN)]	22,5	100	99:1
4.23	[Ru((S)-(3,5-tBu-MeOBIPHEP)(DMF) ₄)] [BF ₄] ^{b)}	22,5	100	>99:1
^{a)} Preparado <i>in situ</i> a partir de [Ru(OAc) ₂ (ciclooctadieno)] y difosfina.				
^{b)} Preparado mediante adición de 2 equivalentes molares de HBF ₄ a [Ru(OAc) ₂ ((S)-(3,5-tBu-MeOBIPHEP))] en DMF.				

Se utilizó el procedimiento anteriormente indicado con varios catalizadores quirales de rutenio, aunque sustituyendo el solvente metanol por trifluoroetanol. Se muestran los resultados del trifluoroetanol en la Tabla 3.

5

Tabla 3:

Ej.	Catalizador	Tiempo (horas)	Conversión (%)	Proporción R:S
4.24	[Ru(trifluoroacetato) ₂ ((S)-pTol-MeOBIPHEP)]	20	>99,9	90:10
4.25	[Ru(OAc) ₂ ((R)-iPr-MeOBIPHEP)]	20	>99,9	38:62
4.26	[RuCl((R,R)-Et-Duphos)(p-cimeno)]Cl	20	1,5	
4.27	[Ru(OAc) ₂ ((S)-(3,5-iPr,4-MeO)-MeOBIPHEP)]	20	99,9	81:19
4.28	[Ru(OAc) ₂ (<i>todos-S</i>)-BICP)]	20	99,7	32:68
4.29	[Ru(OAc) ₂ ((S,R)-PPF-P(tBu) ₂)] ^{a)}	20	99,7	90:10
^{a)} Preparado <i>in situ</i> a partir de [Ru(OAc) ₂ (ciclooctadieno)] y difosfina.				

10

Tal como puede observarse a partir de las Tablas 2 y 3, la reducción asimétrica en metanol produjo una enantioselectividad mejor (más específica) que la reacción correspondiente en trifluoroetanol. [RuCl((R,R)-Et-Duphos)(p-cimeno)]Cl era el peor catalizador en metanol en términos de rendimiento y enantioselectividad y era esencialmente no reactivo en trifluoroetanol. [Ru(OAc)₂(iPr-MeOBIPHEP)] y [Ru(OAc)₂(PPF-P(tBu)₂)] proporcionaron una enantioselectividad elevada tanto para el enantiómero (R) como el enantiómero (S).

Ejemplo 5 Comparación entre catalizadores quirales:

15

Amida de ácido (R)- y (S)-6-(3-fluorofenilsulfanil)-1,2,3,4-tetrahidro-naftalén-1-carboxílico bajo condiciones ácidas

20

En una caja de manipulación con guantes (contenido de O₂ ≤ 2 ppm) se preparó una solución de catalizador en el inserto de vidrio de un autoclave de 6 ml mediante la reacción de una solución de 6,45 mg (0,00668 mmoles) de [Ru(trifluoroacetato)₂((S)-pTol-MeOBIPHEP)] (S/C: 25) en 0,5 ml de metanol con 0,5 ml de metanol que contenía 0,020 mmoles de HCl y agitación durante 2 horas a temperatura ambiente. Tras la adición de 50 mg (0,167 mmoles) de amida de ácido 6-(3-fluoro-fenilsulfanil)-3,4-dihidronaftalén-1-carboxílico, se llevó a cabo la hidrogenación asimétrica durante 18 horas a 40°C bajo 40 bar de hidrógeno. Tras enfriar hasta la temperatura ambiente, se liberó la presión del autoclave, se filtró la solución de metanol a través de una almohadilla de silicagel y se evaporó al vacío, proporcionando amida de ácido (R)-6-(3-fluorofenilsulfanil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalén-1-carboxílico con rendimiento cuantitativo y con una proporción enantiomérica de 98,8:1,2. La conversión fue de >=99,9%.

25

Se repitió la reacción con otros catalizadores según el procedimiento anteriormente indicado, y se muestran los resultados en la Tabla 4. La escala de reacción era en todos los experimentos de 50 mg; la temperatura era de 40°C.

30

Tabla 4:

Ej.	Catalizador	Tiempo (horas)	Conversión (%)	Proporción R:S
5.1	[Ru(OAc) ₂ ((R)-iPr-MeOBIPHEP)] + 3HCl	18	13	15:85
5.2	[Ru(OAc) ₂ ((R,R)-Et-Duphos)] + 3HCl	18	27	63:37
5.3	[Ru(OAc) ₂ ((S)-(3,5-iPr,4-MeO)-MeOBIPHEP)] + 3 HCl	18	99.6	99:1
5.4	[Ru(OAc) ₂ (<i>todos-S</i>)-BICP)] + 3 HCl	18	99.8	82:18
5.5	[Ru(OAc) ₂ ((S,R)-PPF-P(tBu) ₂)a)] + 3 HCl	18	99.9	99:1

^{a)} Preparado *in situ* a partir de [Ru(OAc)₂(ciclooctadieno)] y difosfina.

Etapas 6 Amida de ácido 6 (R)-6-(3-fluorofenilsulfanil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalén-1-carboxílico

5 En una caja de manipulación con guantes (contenido de O₂ ≤ 2 ppm) se introdujo un autoclave de 35 ml dotado de un inserto de vidrio y una barra de agitación magnética con 250 mg (0,835 mmoles) de amida de ácido 6-(3-fluorofenilsulfanil)-3,4-dihidronaftalén-1-carboxílico, 4,03 mg (0,00418 mmoles) de [Ru(trifluoroacetato)₂((S)-pTol-MeOBIPHEP)] (S/C: 200) y 3 ml de metanol. La hidrogenación asimétrica se llevó a cabo durante 24 horas a 40°C bajo 40 bar de hidrógeno. Tras enfriar hasta la temperatura ambiente, se liberó la presión del autoclave, y se evaporó la solución de metanol al vacío. El residuo se disolvió en 4 ml de diclorometano y se filtró a través de una almohadilla de silicagel, que se lavó con un total de 6 ml de diclorometano. La evaporación del filtrado y el secado (50°C/10 mbar/2 horas) proporcionó 232 mg de amida de ácido (R)-6-(3-fluorofenilsulfanil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalén-1-carboxílico en forma de un sólido amarillo pálido con una proporción enantiomérica de 99:1. La conversión fue de >=99,9%.

Etapas 7 Amida de ácido 6 (R)-6-(3-fluorofenilsulfanil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalén-1-carboxílico

20 En una caja de manipulación con guantes (contenido de O₂ ≤ 2 ppm) se introdujo un autoclave de 35 ml dotado de un inserto de vidrio y una barra de agitación magnética con 0,40 g (1,336 mmoles) de amida de ácido 6-(3-fluorofenilsulfanil)-3,4-dihidronaftalén-1-carboxílico, 1,29 mg (0,00134 mmoles) de [Ru(trifluoroacetato)₂((S)-pTol-MeOBIPHEP)] (S/C: 1.000) y 4 ml de metanol. La hidrogenación asimétrica se llevó a cabo durante 24 horas a 40°C bajo 40 bar de hidrógeno. Tras enfriar hasta la temperatura ambiente, se liberó la presión del autoclave, y se evaporó la solución de metanol al vacío. El aislamiento tal como se describe en el Ejemplo 4 proporcionó tras el secado 405 mg de amida de ácido (R)-6-(3-fluorofenilsulfanil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalén-1-carboxílico en forma de un sólido amarillo pálido con una proporción enantiomérica de 99:1. La conversión fue de >=99,9%.

25 Se repitió la reacción con otros catalizadores según el procedimiento anteriormente indicado, y se muestran los resultados en la Tabla 5. La escala de reacción era en todos los experimentos de 0,40 g; la temperatura era de 40°C; la presión de hidrógeno en los Ejemplo 7.3 y 7.5, de 10 bar.

30 Tabla 5:

Ej.	Catalizador	Tiempo (horas)	Conversión (%)	Proporción R:S
7.1	[Ru(trifluoroacetato) ₂ ((S)-pTol-MeOBIPHEP)]	24	99,9	99:1
7.2	[Ru(OAc) ₂ ((S)-pTol-MeOBIPHEP)]	24	99,9	99:1
7.3	[Ru(OAc) ₂ ((S)-pTol-MeOBIPHEP)]	24	99,7	99:1
7.4	[Ru(OAc) ₂ ((S)-MeOBIPHEP)]	24	99,7	99:1
7.5	[Ru(OAc) ₂ ((S)-MeOBIPHEP)]	24	99,7	99:1

Etapas 8 Amida de ácido 6 (R)-6-(3-fluorofenilsulfanil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalén-1-carboxílico

35 En una caja de manipulación con guantes (contenido de O₂ ≤ 2 ppm) se introdujo un autoclave de 50 ml dotado de un agitador mecánico y se cargó con 4,00 g (13,36 mmoles) de amida de ácido 6-(3-fluorofenilsulfanil)-3,4-dihidronaftalén-1-carboxílico, 1,07 mg (0,00134 mmoles) de [Ru(OAc)₂((S)-MeOBIPHEP)] (S/C: 10.000) y 28 ml de metanol. La hidrogenación asimétrica se llevó a cabo durante 18 horas a 40°C bajo 9 bar de hidrógeno. Tras enfriar hasta la temperatura ambiente, se liberó la presión del autoclave, y se evaporó la solución de metanol al vacío. El aislamiento tal como se describe en el Ejemplo 4 proporcionó tras el secado, amida de ácido (R)-6-(3-fluorofenilsulfanil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalén-1-carboxílico con rendimiento cuantitativo en forma de un sólido blanquecino con una proporción enantiomérica de 99:1. La conversión fue de >=99,8%.

45 Se repitió la reacción con otros catalizadores según el procedimiento anteriormente indicado y se muestran los resultados en la Tabla 6. La escala de reacción en los experimentos 8.1 a 8.4 fue de 4,00 g; en los experimentos 8.5 a 8.01 fue de 2 g.

Tabla 6:

Ej.	Catalizador	T (°C)	Tiempo (horas)	Conversión (%)	Proporción R:S
8.1	[Ru(OAc) ₂ ((S)-pTol-MeOBIPHEP)]	40	18	99,7	99:1
8.2	[Ru(trifluoroacetato) ₂ ((S)-MeOBIPHEP)]	40	18	100	99:1
8.3	[Ru(OAc) ₂ ((S)-MeOBIPHEP)] + 5 HBF ₄	40	18	99,1	99:1
8.4	[RuCl((S)-MeOBIPHEP)(p-cimeno)]Cl	40	18	100	98:2
8.5	[Ru(OAc) ₂ ((S)-MeOBIPHEP)]	20	19	67	99:1
8.6	[Ru(OAc) ₂ ((S)-MeOBIPHEP)]	60	3,5	100	98:2
8.7	[Ru(OAc) ₂ ((S)-MeOBIPHEP)]	80	2,5	100	97:3
8.8	[Ru(trifluoroacetato) ₂ ((S)-MeOBIPHEP)]	20	22	87	99:1
8.9	[Ru(trifluoroacetato) ₂ ((S)-MeOBIPHEP)]	60	3,5	100	98:2
8.10	[Ru(trifluoroacetato) ₂ ((S)-MeOBIPHEP)]	80	2	100	97:3
8.11 ^{a)}	[Ru(OAc) ₂ ((S)-MeOBIPHEP)]	40	20	100	99:1

^{a)}El presente experimento se llevó a cabo a una escala de 20 g bajo 40 bar de hidrógeno.

Etapa 9 Amida de ácido 6 (R)-6-(3-fluorofenilsulfanil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalén-1-carboxílico

- 5 En una caja de manipulación con guantes (contenido de O₂ ≤ 2 ppm) se cargó un autoclave de 35 ml dotado de un inserto de vidrio y una barra de agitación magnética con 0,40 g (1,336 mmoles) de amida de ácido 6-(3-fluorofenilsulfanil)-3,4-dihidronaftalén-1-carboxílico, 2,36 mg (0,00267 mmoles) de [Ru(OAc)₂((S)-MeOBIPHEP)] (S/C: 500) y 4 ml de etanol. Se llevó a cabo la hidrogenación asimétrica durante aproximadamente 16 horas a 40°C bajo 40 bar de hidrógeno. Tras enfriar hasta la temperatura ambiente, se liberó la presión del autoclave, y se evaporó la solución de etanol al vacío. El aislamiento tal como se describe en el Ejemplo 4 proporcionó tras el secado, amida de ácido (R)-6-(3-fluorofenilsulfanil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalén-1-carboxílico con rendimiento virtualmente cuantitativo en forma de un sólido amarillo pálido con una proporción enantiomérica de 99:1. La conversión fue de >=99,9%.

- 10 Se repitió la reacción en otros solventes según el procedimiento anteriormente indicado, y se muestran los resultados en la Tabla 7. La escala de reacción era en todos los experimentos de 0,40 g; la temperatura era de 40°C y la presión de hidrógeno era de 40 bar.

Tabla 7:

Ej.	Solvente (v/v)	Tiempo (horas)	Conversión (%)	Proporción R:S
9.1	MeOH	16,5	100	99:1
9.2	i-PrOH	16,5	100	98:2
9.3	CH ₂ Cl ₂	16,5	48	97:3
9.4	CH ₂ Cl ₂ /MeOH (2/2)	21	100	99:1
9.5	THF/MeOH (2/2)	18,5	100	99:1
9.6	THF/toluene (2/2)	18,5	92	98:2

20 Ejemplo 10 Estudios de unión de ligando radioactivo

El presente ejemplo ilustra los estudios *in vitro* de unión de ligando radioactivo del compuesto de fórmula I.

- 25 Se determinó la actividad de unión de los compuestos de la presente invención *in vitro* de la manera siguiente. Se llevaron a cabo determinaciones por duplicado de la afinidad de ligando de 5-HT₆ mediante competición para la unión de [³H]LSD en membranas de celulares derivadas de células HEK293 que expresaban establemente receptor de 5-HT₆ humano recombinante. Se llevaron a cabo determinaciones por duplicado de la afinidad de ligando de 5-HT_{2A} mediante competición para la unión de [³H]ketanserina (3-(2-(4-(4-fluorobenzil)piperidinol)etil)-2,4(1H,3H9-quinazolindiona) en membranas celulares derivadas de células CHO-K1 que expresaban establemente receptor de 5-HT_{2A} humano recombinante. Las membranas se prepararon a partir de líneas de células HEK293 mediante el método descrito por Monsma *et al.*, Molecular Pharmacology 43: 320-327, 1993, y de líneas de células CHO-K1 tal como describen Bonhaus *et al.*, Br. J. Pharmacol. 115(4):622-8, junio de 1995).

- 35 Para la estimación de la afinidad para el receptor de 5-HT₆, todas las determinaciones se llevaron a cabo en tampón de ensayo que contenía Tris-HCl 50 mM, MgSO₄ 10 mM, EDTA 0,5 mM, ácido ascórbico 1 mM, pH 7,4 a 37°C, en un volumen de reacción de 250 microlitros. Para la estimación de la afinidad para el receptor de 5-HT₆, todas las determinaciones se llevaron a cabo en tampón de ensayo que contenía Tris-HCl 50 mM, MgSO₄ 5 mM, EDTA 0,5 mM, ácido ascórbico 1 mM, pH 7,4 a 37°C, en un volumen de reacción de 250 microlitros.

5 Los tubos de ensayo que contenían [³H]LSD o [³H]quetanserina (5 nM), ligando de competición y membranas se incubaron en un baño de agua bajo agitación durante 75 minutos a 37°C (para 5-HT₆) o durante 60 minutos a 32°C (para 5-HT_{2A}), se filtraron a través de placas Packard GF-B (preenjuagadas con PEI al 0,3%) utilizando un recolector celular Packard de 96 pocillos y se lavaron 3 veces en Tris-HCl 50 mM helado. Se determinó [³H]LSD o [³H]quetanserina unidos como pulsos radioactivos por minuto utilizando Packard TopCount.

10 El desplazamiento de [³H]LSD o de [³H]quetanserina de los sitios de unión se cuantificó mediante el ajuste de datos de concentración-unión a una ecuación logística de 4 parámetros:

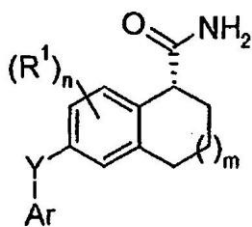
$$\text{unión} = \text{basal} + \left(\frac{\text{Bmax} - \text{basal}}{1 + 10^{-\text{Hill}(\log[\text{ligando}] - \log \text{IC}_{50})}} \right)$$

15 en la que Hill es la pendiente de Hill, [ligando] es la concentración de ligando radioactivo de competición e IC₅₀ es la concentración de ligando radioactivo que produce la mitad de la unión específica máxima del ligando radioactivo. La ventana de unión específica es la diferencia entre Bmax y los parámetros basales.

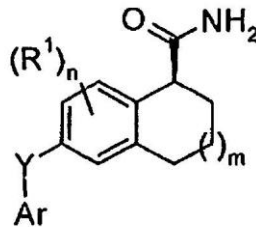
20 Utilizando los procedimientos del presente Ejemplo, los compuestos (R)-[6-(3-fluorobencenosulfonyl)-1,2,3,4-tetrahidronaftalén-1-ilmetil]-urea, [(R)-8-fluoro-6-(3-fluorobencenosulfonyl)-1,2,3,4-tetrahidronaftalén-1-ilmetil]-urea y (R)-N-(6-bencenosulfonyl-8-fluoro-1,2,3,4-tetrahidronaftalén-1-ilmetil)-acetamida mostraron una pKi para 5-HT₆ de 10,0, 9,8 y 9,75, respectivamente.

REIVINDICACIONES

1. Método de producción de un compuesto de fórmula k1 ó k2:



k1;



k2;

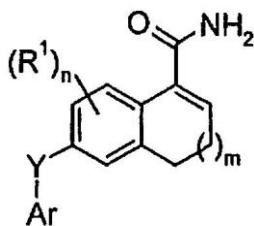
5

en las que:

- 10 m es 0 ó 1,
 n es un número entre 0 y 3,
 Ar es: arilo o heteroarilo, cada uno de los cuales puede sustituirse opcionalmente con: halo, alquilo-C₁₋₆, alcoxi-C₁₋₆, ciano, hidroxilo, alquil-C₁₋₆-sulfonilo o haloalquilo-C₁₋₆,
 Y es -O-, -S(O)_p- o -N-R^a, en el que p es un número entre 0 y 2, y R^a es hidrógeno o alquilo-C₁₋₆, y
 15 R¹ es: halo, alquilo-C₁₋₆, alcoxi-C₁₋₆ o haloalquilo-C₁₋₆,

comprendiendo el método:

20 reducir un compuesto amida de dihidronaftaleno de fórmula i:



i;

20

con gas hidrógeno en presencia de un catalizador de fórmula i1 ó i2:

25 Ru(Z)₂(L) i1,

Ru(E)(E')(L)(D) i2,

30 en la que:

- D es una diamina opcionalmente quiral,
 E y E' son ambos halo, o E es hidrógeno y E' es BH₄,
 L es un ligando difosfina quiral, y
 35 Z es: halo o R^b-CO₂⁻ (carboxilato), en el que R^b es: alquilo-C₁₋₆, halo-alquilo-C₁₋₆, alcoxi-C₁₋₆, arilo opcionalmente sustituido con halo, o heteroarilo opcionalmente sustituido con halo.

2. Método según la reivindicación 1, en el que m es 1.

3. Método según la reivindicación 1, en el que n es 0.

40

4. Método según la reivindicación 1, en el que n es 1.

5. Método según la reivindicación 1, en el que Ar es fenilo sustituido opcionalmente con: fluoro, metilo, metoxi, ciano, hidroxilo, metanosulfonilo o trifluorometilo.

45

6. Método según la reivindicación 1, en el que Ar es: heteroarilo seleccionado de entre: indol-3-ilo, 5-fluoro-indol-3-

ilo, pirrol-3-ilo, 1-metil-pirrol-3-ilo, pirazol-4-ilo, 1-metil-imidazol-2-ilo y 5-fluoro-bencimidazol-7-ilo.

7. Método según la reivindicación 1, en el que Y es S.

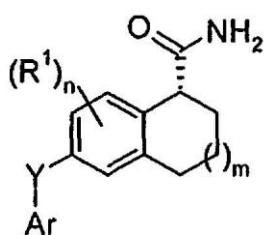
5 8. Método según la reivindicación 1, en el que Z es acetato.

9. Método según la reivindicación 1, en el que L es (6,6'-dimetoxibifenil-2,2'-di-il)bis(difenilfosfina).

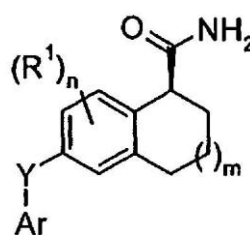
10 10. Método según la reivindicación 1, en el que el catalizador $\underline{j1}$ es $[Ru(OAc)_2((6,6'\text{-dimetoxibifenil-2,2'\text{-di-il)bis(difenilfosfina)})]$.

11. Método según la reivindicación 1, que comprende además:

15 reducir un compuesto de fórmula $\underline{k1}$ ó $\underline{k2}$

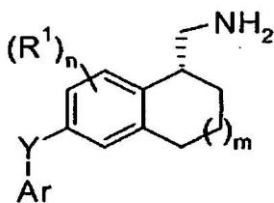


$\underline{k1}$;



$\underline{k2}$;

20 proporcionando un compuesto de fórmula $\underline{m1}$ ó $\underline{m2}$:



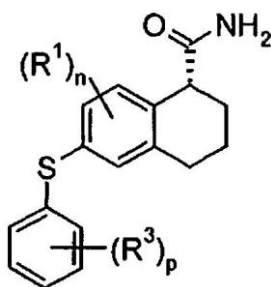
$\underline{m1}$;



$\underline{m2}$;

en las que m, n, Y, Ar y R^1 son tal como se indica en la reivindicación 1.

25 12. Método según la reivindicación 1, para producir un compuesto de fórmula \underline{z} :



\underline{z} ;

30 en la que:

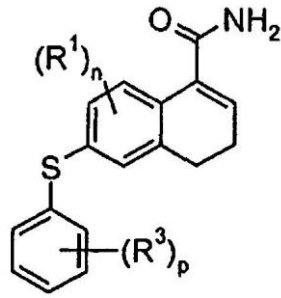
n es un número entre 0 y 3,

p es un número entre 0 y 1,

R^1 es: halo, alquilo- C_{1-6} , alcoxi- C_{1-6} o haloalquilo- C_{1-6} , y

R^3 es: halo, alquilo- C_{1-6} , alcoxi- C_{1-6} , ciano, hidroxilo, alquilsulfonilo- C_{1-6} o halo-alquilo- C_{1-6} ,

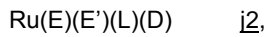
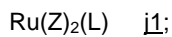
35 comprendiendo el método:
reducir un compuesto de fórmula \underline{y} :



Y;

con gas hidrógeno en presencia de un catalizador de fórmula i1 ó i2:

5



10

en la que:

D es una diamina opcionalmente quiral,
E y E' son ambos halo, o E es hidrógeno y E' es BH₄,
L es un ligando difosfina quiral, y

15

Z es: halo o R^b-CO₂⁻ (carboxilato), en el que R^b es: alquilo-C₁₋₆, halo-alquilo-C₁₋₆, alcoxi-C₁₋₆, arilo opcionalmente sustituido con halo, o heteroarilo opcionalmente sustituido con halo.

13. Método según la reivindicación 12, en el que R³ es fluoro.

20

14. Método según la reivindicación 12, en el que D es (S)-MeOBIPHEP.

15. Método según la reivindicación 12, en el que el catalizador i2 es [Ru(OAc)₂((S)-MeOBIPHEP)].

25