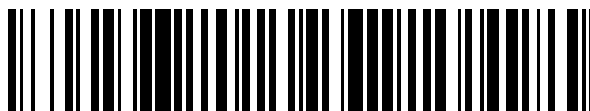


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 531 458**

51 Int. Cl.:

C07D 311/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **06.05.2009 E 09742906 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **31.12.2014 EP 2303855**

54 Título: **Proceso catalítico para hidrogenación asimétrica**

30 Prioridad:

06.05.2008 US 50754 P

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

16.03.2015

73 Titular/es:

**BIAL - PORTELA & CA., S.A. (100.0%)
À Av. da Siderurgia Nacional
4745-457 S. Mamede do Coronado , PT**

72 Inventor/es:

**BELIAEV, ALEXANDER y
LEARMONTH, DAVID ALEXANDER**

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

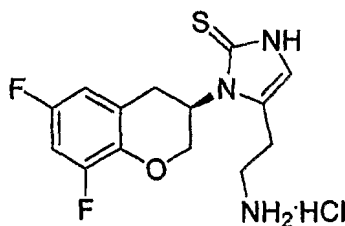
ES 2 531 458 T3

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

DESCRIPCIÓN

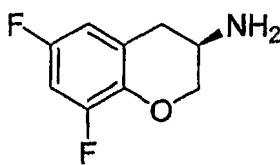
Proceso catalítico para hidrogenación asimétrica

- 5 La presente invención se refiere a un proceso catalítico mejorado para hidrogenación asimétrica. En particular, la presente invención se refiere a un proceso para la preparación de intermedios útiles en la síntesis de inhibidores periféricamente selectivos de dopamina- β -hidroxilasa (D β H), implicando el proceso la hidrogenación catalítica asimétrica.
- 10 El clorhidrato de (R)-5-(2-aminoetil)-1-(6,8-difluorocroman-3-il)-1,3-dihidroimidazol-2-tiona (el compuesto de fórmula P, a continuación) es un potente inhibidor periféricamente selectivo y no tóxico de D β H, que se puede usar para el tratamiento de determinados trastornos cardiovasculares. El compuesto P se divulga en el documento WO2004/033447, junto con procesos para su preparación.



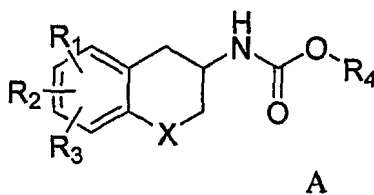
P

- 15 El proceso divulgado en el documento WO2004/033447 implica la reacción de clorhidrato de (R)-6,8-difluorocroman-3-ilamina (la estructura de (R)-6,8-difluorocroman-3-ilamina se muestra a continuación como compuesto Q), éster terc-butílico de ácido [4-(terc-butildimetilsilanilo)-3-oxobutil]carbámico y tiocianato de potasio.
- 20



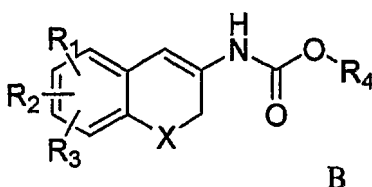
Q

- 25 La (R)-6,8-difluorocroman-3-ilamina (compuesto Q) es un intermedio clave en la síntesis del compuesto P. La estereoquímica en el átomo de carbono al cual está unida la amina proporciona la estequiometría del compuesto P, de manera que resulta ventajoso que el compuesto Q esté presente en una forma lo más pura posible. En otras palabras, el enantiómero R del compuesto Q debería ser predominante, con poco o nada de enantiómero S presente. De este modo, de manera ventajosa, el proceso para preparar el compuesto Q produce el compuesto Q con un exceso enantiomérico tan elevado como resulte posible (e.e.).
- 30 Ahora se ha descubierto un proceso ventajoso para preparar un precursor de, por ejemplo, el compuesto de fórmula Q. El proceso implica la hidrogenación catalítica asimétrica de un nuevo ene-carbamato correspondiente. El proceso también se puede emplear en la preparación de precursores similares útiles en la producción de otros inhibidores periféricamente selectivos de dopamina- β -hidroxilasa.
- 35 La hidrogenación de ene-carbamatos usando catalizadores de Ru-BINAP y Ru-DuPhos se describe en Dupau, P.; Bruneau, C.; Dixneuf, P.H. Tet. Asymm. 1999, 10, 3467-3471; y en Dupau, P.; Hay, A.-E; Bruneau, C.; Dixneuf, P. H. Tet. Asymm. 2001, 12, 863. Los valores máximos de e.e obtenidos con cualquier sistema son de hasta 76 (92 para un sustrato particular), usando una proporción de sustrato/catalizador de 100/1 y una presión de hidrógeno de 100 bar.
- 40 De acuerdo con un primer aspecto de la presente invención, se proporciona un proceso para preparar el enantiómero S o R de un compuesto de fórmula A,



comprendiendo el proceso someter un compuesto de fórmula B a hidrogenación asimétrica en presencia de un catalizador quiral y una fuente de hidrógeno,

5



en el que: X es CH₂, oxígeno o azufre; R₁, R₂ y R₃ son iguales o diferentes y significan hidrógenos, halógenos, grupo alquilo, alquiloxi, hidroxilo, nitro, alquilcarbonilamino, alquilamino o dialquilamino; y R₄ es alquilo o arilo, en el que: el término alquilo significa cadenas de hidrocarburos, lineales o ramificadas, que contienen de uno a seis átomos de carbono, opcionalmente sustituidos con grupos arilo, alcoxi, halógeno, alcocarbonilo o hidroxycarbonilo; el término arilo significa un grupo fenilo o naftilo, opcionalmente sustituido con un grupo alquilo, halógeno o nitro; y el término halógeno significa flúor, cloro, bromo o yodo como se indica en las reivindicaciones. El compuesto B se puede denominar como ene-carbamato. El catalizador quiral comprende un ligando que es el enantiómero S o R de TolBINAP y la reacción se lleva a cabo a una temperatura de por encima de 70 °C a 100 °C y en presencia de un ácido a una concentración de un 0,05 a un 0,2 %.

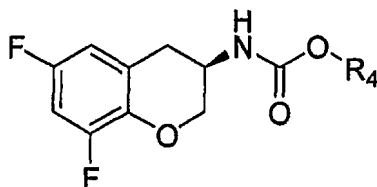
10

15

A lo largo de la memoria descriptiva, a menos que se indique lo contrario, los términos "alcoxi" y "alquilo" son equivalentes.

20

En una realización, X es O. En otra realización, al menos uno de R₁, R₂ y R₃ es flúor. De manera apropiada, el compuesto A tiene la siguiente fórmula:



25

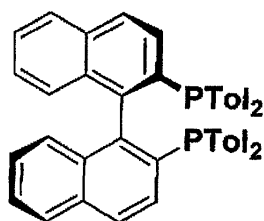
En una realización, R₄ es alquilo C₁ a C₄. Opcionalmente, R₄ es metilo (es decir, el ene-carbamato sustituido con metilo), etilo (es decir, ene-carbamato sustituido con etilo) o tBu (es decir, ene-carbamato sustituido con t-Bu). Preferentemente, R₄ es metilo. En una realización alternativa, R₄ es bencilo (es decir, ene-carbamato sustituido con bencilo).

30

Preferentemente, el catalizador quiral comprende un complejo de metal de transición que comprende el ligando TolBINAP. De manera apropiada, el catalizador tiene la fórmula [(TolBINAP)Ru(areno)X']Y, [(TolBINAP)Ru(L)₂] o [(TolBINAP)Ru(L')zX'₂], en la que X' es un ligando monodentado individual negativo, Y es un anión de compensación, L es un ligando de coordinación negativo monovalente y L' es un ligando monodentado no iónico.

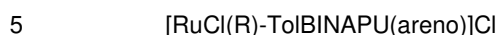
35

El ligando TolBINAP preferido a usar en la hidrogenación asimétrica de la presente invención se designa como R-TolBINAP en la presente memoria, y se muestra en la siguiente estructura:

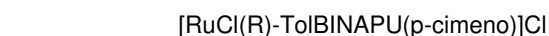


R-TolBINAP

El catalizador preferido tiene la fórmula:



Los catalizadores más preferidos son:



Un catalizador más preferido alternativo es $\text{Ru}((\text{R})\text{-TolBINAP})\text{Br}_2$.

15 Se puede preparar $[\text{RuCl}(\text{R})\text{-TolBINAPU}(\text{p-cimeno})]\text{Cl}$ a partir de (R)-TolBINAP y dicloro-(p-cimeno)-rutenio (II) dímero.

Se puede preparar $[\text{RuCl}(\text{R})\text{-TolBINAPU}(\text{C}_6\text{H}_6)]\text{Cl}$ a partir de $[\text{Ru}(\text{C}_6\text{H}_6)\text{Cl}_2]_2$ y (R)-TolBINAP en una mezcla de etanol-diclorometano 1:1.

20 Se puede preparar $\text{Ru}((\text{R})\text{-TolBINAP})\text{Br}_2$ a partir de $\text{Ru}(\text{2-metilalil})_2\text{COD}$, (R)-TolBINAP y HBr.

Preferentemente, el catalizador se produce *in situ*, es decir, el catalizador no se aísla antes de la reacción de hidrogenación sino que se forma a partir de sus ligandos precursores en el recipiente de reacción.

25 Preferentemente, la hidrogenación se lleva a cabo en presencia de un ácido. Opcionalmente, el ácido es HBF_4 , HCl, HBr, $\text{CF}_3\text{SO}_3\text{H}$, CH_3COOH o H_3PO_4 . En un aspecto particularmente ventajoso de la invención, el ácido es H_3PO_4 en una concentración de un 0,05 % a un 0,2 %, preferentemente de un 0,1 %. Los inventores han descubierto que se puede obtener una conversión y un valor de e.e. excelentes con el ácido dentro de este intervalo de concentración baja. Una concentración de un 0,1 % significa que el peso de ácido fosfórico en la mezcla es igual a un 0,1 % del peso de metanol (es decir, un 0,1 % en peso/peso).

30 En una realización, el ácido está presente en un disolvente. Por ejemplo, el disolvente ácido es agua. Preferentemente, el ácido es H_3PO_4 y el disolvente es un disolvente(s) inerte(s) tal como agua. De manera apropiada, la solución de ácido/disolvente es un H_3PO_4 al 85 % en agua.

35 En una realización, la proporción molar de compuesto B/ácido varía de 20/1 a 70/1. De manera apropiada, la proporción molar de compuesto B/ácido varía de 31/1 a 64/1. Preferentemente, la proporción molar de compuesto B/ácido varía de 50/1 a 64/1. Más preferentemente, la proporción molar de compuesto B/ácido es de 64/1.

40 Las mejoras en el proceso de acuerdo con la invención hacen posible obtener una conversión y un valor de e.e. aceptables usando una proporción molar de compuesto B/catalizador de 100/1 a 2000/1. Preferentemente, la proporción molar es de 250/1 o mayor, más preferentemente de 500/1 o mayor, todavía más preferentemente de 750/1 o mayor. Del modo más preferido, la proporción molar está dentro del intervalo de 1000/1 o mayor, por ejemplo de aproximadamente 2000/1.

45 La hidrogenación se puede llevar a cabo en presencia de un disolvente. Por ejemplo, el disolvente de hidrogenación está seleccionado entre un alcohol C_1 a C_6 de cadena lineal o ramificada, sustituido o no sustituido, un areno o sus mezclas. Opcionalmente, el disolvente está seleccionado entre MeOH, EtOH, iPrOH, 1-PrOH, 1-BuOH, 2-BuOH, $\text{CF}_3\text{CH}_2\text{OH}$, DCM (diclorometano), DCE (dicloroetano), THF (tetrahidrofurano), tolueno o una mezcla 1:1 de MeOH y DCM. Es particularmente preferido que la hidrogenación tenga lugar en un disolvente de metanol predestilado. En otras palabras, el metanol se destila antes de añadir el catalizador a la masa de reacción de hidrogenación. La destilación puede tener lugar bajo una lenta corriente de un gas inerte. Se piensa que la destilación de metanol, en lugar de desgasificar el metanol, retira oxígeno del recipiente de reacción.

55

La hidrogenación se puede llevar a cabo a una temperatura que varía de por encima de 70 °C a 100 °C. Preferentemente, la hidrogenación se lleva a cabo a una temperatura que varía de 75 °C a 90 °C, más preferentemente a una temperatura que varía de 75 °C a 85 °C, y del modo más preferido a una temperatura de aproximadamente 80 °C. Los inventores han descubierto que estos intervalos particulares de temperatura son importantes para obtener un rendimiento y un valor de e.e. elevados.

La hidrogenación se puede llevar a cabo a una presión que varía de 10 bares a 30 bares. De manera apropiada, la hidrogenación se lleva a cabo a una presión que varía de 20 bares a 30 bares. Preferentemente, la hidrogenación se lleva a cabo a una presión de 30 bares.

En una realización preferida el catalizador se forma *in situ*. Esto significa que el catalizador se forma a partir de sus ligandos y se usa en el proceso para convertir el compuesto B en el compuesto A sin una etapa de purificación intermedia. Se ha descubierto que la formación del catalizador en DCM/EtOH proporciona un catalizador que produce la mejor conversión y valor de e.e.

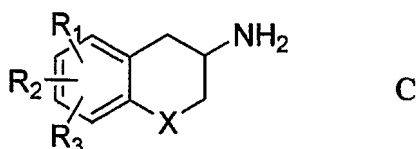
En otra realización de la invención, el proceso además comprende recrystalar de forma posterior el compuesto de fórmula A. Aunque se puede llevar a cabo la recrystalización en una mezcla de DCM/hexano, en un aspecto particularmente ventajoso de la invención, la recrystalización se lleva a cabo en una mezcla de 2-propanol/agua. De manera inesperada, los inventores han descubierto que la recrystalización en una mezcla de 2-propanol/agua posibilita la generación de un producto con un rendimiento y un valor de e.e. más elevados.

La recrystalización tiene como resultado un valor de e.e. que varía de un 95 a un 100 %, preferentemente de un 97 a un 100 %, más preferentemente de un 99 a un 100 %.

Preferentemente, la mezcla de 2-propanol/agua comprende un 40-50 % en volumen de 2-propanol y un 50-60 % en volumen de agua, del modo más preferido un 45 % en volumen de 2-propanol y un 55 % en volumen de agua. Preferentemente, se calienta a reflujo el compuesto de fórmula A con el disolvente, posteriormente se enfría hasta 25-35 °C, a continuación se enfría hasta aproximadamente 5-10 °C, preferentemente 5 °C. Tras el enfriamiento, se puede filtrar la suspensión y se lava la torta filtrante con un disolvente apropiado, por ejemplo una mezcla de 2-propanol/agua. Esta etapa de lavado resulta ventajosa para lograr elevada pureza óptica.

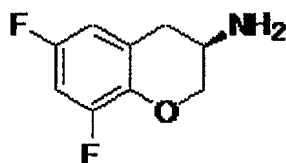
En una realización, el compuesto A está en forma de enantiómero S. En una realización alternativa, el compuesto A está en forma de enantiómero R.

En otra realización más, el proceso además comprende convertir el enantiómero R o S del compuesto A en el enantiómero R o S respectivo de un compuesto de fórmula C, o una de sus sales.



en la que: X es CH₂, oxígeno o azufre; R₁, R₂ y R₃ son iguales o diferentes y significan hidrógenos, halógenos, grupo alquilo, alquiloxi, hidroxilo, nitro, alquilcarbonilamino, alquilamino o dialquilamino; y R₄ es alquilo o arilo, en el que: el término alquilo significa cadenas de hidrocarburos, lineales o ramificadas, que contienen de uno a seis átomos de carbono, opcionalmente sustituidos con grupos arilo, alcoxi, halógeno, alcoxycarbonilo o hidroxycarbonilo; el término arilo significa grupo fenilo o naftilo, opcionalmente sustituido con grupo alquiloxi, halógeno o nitro; y el término halógeno significa flúor, cloro, bromo o yodo.

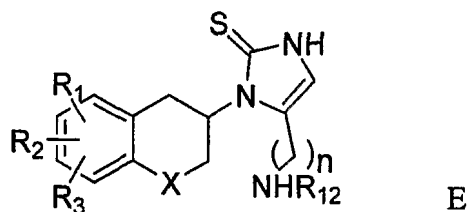
Preferentemente, X es O. En una realización adicional, al menos uno de R₁, R₂ y R₃ es flúor. Preferentemente, el compuesto de fórmula C es:



Por ejemplo, el enantiómero R o S del compuesto A se convierte en el enantiómero R o S respectivo del compuesto de fórmula C por hidrólisis. La hidrólisis se puede llevar a cabo usando hidróxido de potasio al 40 % en metanol, seguido de aislamiento de la amina bruta y cristalización de la amina en forma de sal con ácido L-tartárico.

Son posibles métodos alternativos para la conversión del compuesto A en C, dependiendo de la naturaleza de R₄. Por ejemplo, se pueden usar los siguientes procesos: escisión ácida moderada (en presencia de, por ejemplo, ácido trifluoroacético, HCl/EtOAc o HBr/AcOH), hidrólisis ácida (ácido fuerte acuoso con o sin disolvente), hidrogenolisis catalítica (Pd/C con una fuente de hidrógeno), etc. Se puede encontrar un listado exhaustivo de carbamatos y métodos para su escisión, por ejemplo, en Protective Groups in Organic Synthesis/Theodora W. Green y Peter G. M. Wuts, 2^a. ed., Wiley-Interscience 1991, p. 315-348.

En otra realización adicional, el proceso comprende además hacer reaccionar el enantiómero R o S del compuesto de fórmula C, o una de sus sales, para producir el enantiómero R o S respectivo de un compuesto de fórmula E o una de sus sales.

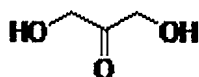


en la que: X es CH₂, oxígeno o azufre; R₁, R₂ y R₃ son iguales o diferentes y significan hidrógenos, halógenos, grupo alquilo, alquiloxi, hidroxilo, nitro, alquilcarbonilamino, alquilamino o dialquilamino; y R₁₂ significa hidrógeno, grupo alquilo o alquilarilo, en el que: el término alquilo significa cadenas de hidrocarburos, lineales o ramificadas, que contienen de uno a seis átomos de carbono, opcionalmente sustituidos con grupos arilo, alcoxi, halógeno, alcoxycarbonilo o hidroxycarbonilo; el término arilo significa grupo fenilo o naftilo, opcionalmente sustituido con grupo alquiloxi, halógeno o nitro; y el término halógeno significa flúor, cloro, bromo o yodo.

Preferentemente X es O. En una realización adicional, al menos uno de R₁, R₂ y R₃ es flúor.

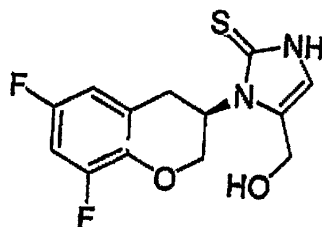
En líneas generales, el compuesto C se puede convertir en el compuesto E usando el compuesto C como componente amino para generar el resto N(1) del anillo imidazol-2-tiona sustituido del compuesto E. Más específicamente, el grupo amino del compuesto C se puede convertir en un anillo imidazol-2-tiona con sustitución-5, y el grupo sustituido en la posición 5 se puede convertir en el grupo -(CH₂)_n-NHR₁₂.

En una realización, el enantiómero R o S del compuesto de fórmula C, o una de sus sales, se hace reaccionar con un compuesto de fórmula D1



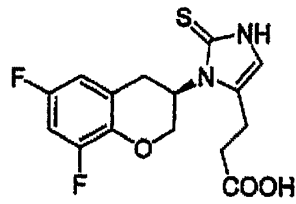
D1

para formar un compuesto de fórmula D3



D3

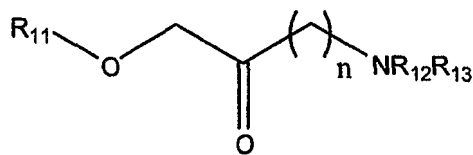
seguido de la reacción de D3 con un malonato de dialquilo y una base en presencia de un disolvente, para formar un compuesto de fórmula D4



D4

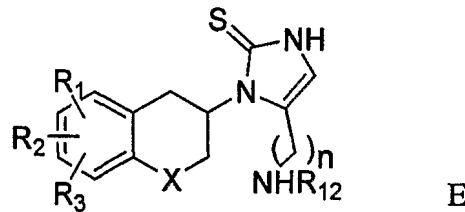
seguido de la reacción de D4 con una azida apropiada en presencia de un disolvente, y posteriormente reacción con ácido clorhídrico para formar un compuesto de fórmula E.

5 En una realización adicional, el enantiómero R o S del compuesto C se hace reaccionar con un compuesto de fórmula D2



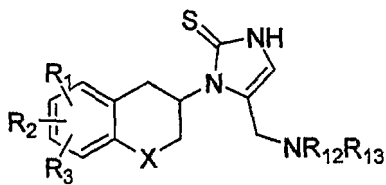
D2

10 para producir el enantiómero R o S respectivo de un compuesto de fórmula E o una de sus sales

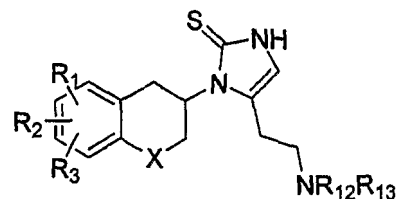


E

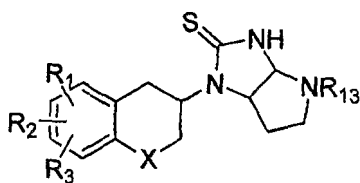
15 en la que R₁, R₂ y R₃ son iguales o diferentes y significan hidrógenos, halógenos, grupo alquilo, alquiloxi, hidroxilo, nitro, alquilcarbonilamino, alquilamino o dialquilamino; X es O, S o CH₂; n significa 1, 2 o 3; R₁₂ significa hidrógeno, grupo alquilo o alquilarilo, R₁₁ significa un grupo protector hidroxilo y R₁₃ significa un grupo protector amino, o R₁₁ se define como anteriormente pero R₁₂ y R₁₃ tomados juntos representan un grupo ftalimido; con una sal de tiocianato soluble en agua en presencia de un ácido orgánico en un disolvente sustancialmente inerte, seguido de la
20 desprotección posterior de los productos intermedios F a I:



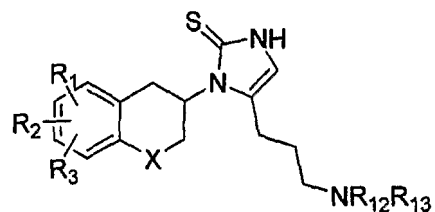
F



G



H



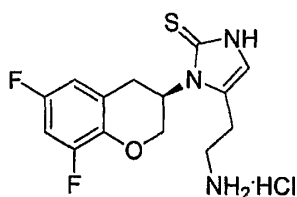
I

Preferentemente, la sal de tiocianato soluble en agua es una sal de tiocianato de metal alcalino o una sal de tiocianato de tetraalquilamonio. Preferentemente, el disolvente es un disolvente orgánico. Se pueden encontrar detalles adicionales, por ejemplo condiciones de reacción apropiadas, en el documento WO2004/033447.

5 En una realización, X es O. En otra realización, n es 2 o 3. Preferentemente, X es O y n es 2 o 3. En una realización adicional, al menos uno de R₁, R₂ y R₃ es flúor. Opcionalmente, el producto de reacción del enantiómero R o S el compuesto de fórmula C y el compuesto de fórmula D es (S)-5-(2-aminoetil)-1-(1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)-1,3-dihidroimidazol-2-tiona; (S)-5-(2-aminoetil)-1-(5,7-difluoro-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)-1,3-dihidroimidazol-2-tiona; (R)-5-(2-aminoetil)-1-croman-3-il-1,3-dihidroimidazol-2-tiona; (R)-5-(2-aminoetil)-1-(6-hidroxicroman-3-il)-1,3-dihidroimidazol-2-tiona; (R)-5-(2-aminoetil)-1-(8-hidroxicroman-3-il)-1,3-dihidroimidazol-2-tiona; (R)-5-(2-aminoetil)-1-(6-metoxicroman-3-il)-1,3-dihidroimidazol-2-tiona; (R)-5-(2-aminoetil)-1-(8-metoxicroman-3-il)-1,3-dihidroimidazol-2-tiona; (R)-5-(2-aminoetil)-1-(6-fluorocroman-3-il)-1,3-dihidroimidazol-2-tiona; (R)-5-(2-aminoetil)-1-(8-fluorocroman-3-il)-1,3-dihidroimidazol-2-tiona; (R)-5-(2-aminoetil)-1-(6,7-dihidrocroman-3-il)-1,3-dihidroimidazol-2-tiona; (R)-5-(2-aminoetil)-1-(6,8-difluorocroman-3-il)-1,3-dihidroimidazol-2-tiona; (S)-5-(2-aminoetil)-1-(b,8-difluorocroman-3-il)-1,3-dihidroimidazol-2-tiona; (R)-5-(2-aminoetil)-1-(6,7,8-trifluorocroman-3-il)-1,3-dihidroimidazol-2-tiona; (R)-5-(2-aminoetil)-1-(6-cloro-8-metoxicroman-3-il)-1,3-dihidroimidazol-2-tiona; (R)-5-(2-aminoetil)-1-(6-metoxi-8-clorocroman-3-il)-1,3-dihidroimidazol-2-tiona; (R)-5-(2-aminoetil)-1-(6-nitrocroman-3-il)-1,3-dihidroimidazol-2-tiona; (R)-5-(2-aminoetil)-1-(8-nitrocroman-3-il)-1,3-dihidroimidazol-2-tiona; (R)-5-(2-aminoetil)-1-[6-(acetilamino)croman-3-il]-1,3-dihidroimidazol-2-tiona; (R)-5-aminometil-1-croman-3-il-1,3-dihidroimidazol-2-tiona; (R)-5-aminometil-1-(6-hidroxicroman-3-il)-1,3-dihidroimidazol-2-tiona; (R)-5-(2-aminoetil)-1-(6-hidroxi-7-bencilcroman-3-il)-1,3-dihidroimidazol-2-tiona; (R)-5-aminometil-1-(6,8-difluorocroman-3-il)-1,3-dihidroimidazol-2-tiona; (R)-5-(3-aminopropil)-1-(6,8-difluorocroman-3-il)-1,3-dihidroimidazol-2-tiona; (S)-5-(3-aminopropil)-1-(5,7-difluoro-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)-1,3-dihidroimidazol-2-tiona; (R,S)-5-(2-aminoetil)-1-(6-hidroxitiocroman-3-il)-1,3-dihidroimidazol-2-tiona; (R,S)-5-(2-aminoetil)-1-(6-metoxitiocroman-3-il)-1,3-dihidroimidazol-2-tiona; (R)-5-(2-bencilaminoetil)-1-(6-metoxicroman-3-il)-1,3-dihidroimidazol-2-tiona; (R)-5-(2-bencilaminoetil)-1-(6-hidroxicroman-3-il)-1,3-dihidroimidazol-2-tiona; (R)-1-(6-hidroxicroman-3-il)-5(2-metilaminoetil)-1,3-dihidroimidazol-2-tiona; (R)-1-(6,8-difluorocroman-3-il)-5(2-metilaminoetil)-1,3-dihidroimidazol-2-tiona o (R)-1-croman-3-il-5(2-metilaminoetil)-1,3-dihidroimidazol-2-tiona.

30 El producto de reacción del enantiómero R o S del compuesto de fórmula C y el compuesto de fórmula D también pueden ser una sal de (S)-5-(2-aminoetil)-1-(1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)-1,3-dihidroimidazol-2-tiona; (S)-5-(2-aminoetil)-1(5,7-difluoro-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)-1,3-dihidroimidazol-2-tiona; (R)-5-(2-aminoetil)-1-croman-3-il-1,3-dihidroimidazol-2-tiona; (R)-5-(2-aminoetil)-1-(6-hidroxicroman-3-il)-1,3-dihidroimidazol-2-tiona; (R)-5-(2-aminoetil)-1-(8-hidrocroman-3-il)-1,3-dihidroimidazol-2-tiona; (R)-5-(2-aminoetil)-1-(6-metoxicroman-3-il)-1,3-dihidroimidazol-2-tiona; (R)-5-(2-aminoetil)-1-(8-metoxicroman-3-il)-1,3-dihidroimidazol-2-tiona; (R)-5-(2-aminoetil)-1-(6-fluorocroman-3-il)-1,3-dihidroimidazol-2-tiona; (R)-5-(2-aminoetil)-1-(8-fluorocroman-3-il)-1,3-dihidroimidazol-2-tiona; (R)-5-(2-aminoetil)-1-(6,7-difluorocroman-3-il)-1,3-dihidroimidazol-2-tiona; (R)-5-(2-aminoetil)-1-(6,8-difluorocroman-3-il)-1,3-dihidroimidazol-2-tiona; (S)-5-(2-aminoetil)-1-(6,8-difluorocroman-3-il)-1,3-dihidroimidazol-2-tiona; (R)-5-(2-aminoetil)-1-(6,7,8-trifluorocroman-3-il)-1,3-dihidroimidazol-2-tiona; (R)-5-(2-aminoetil)-1-(6-cloro-8-metoxicroman-3-il)-1,3-dihidroimidazol-2-tiona; (R)-5-(2-aminoetil)-1-(6-metoxi-8-clorocroman-3-il)-1,3-dihidroimidazol-2-tiona; (R)-5-(2-aminoetil)-1-(6-nitrocroman-3-il)-1,3-dihidroimidazol-2-tiona; (R)-5-(2-aminoetil)-1-(8-nitrocroman-3-il)-1,3-dihidroimidazol-2-tiona; (R)-5-(2-aminoetil)-1-[6-(acetilamino)croman-3-il]-1,3-dihidroimidazol-2-tiona; (R)-5-aminometil-1-croman-3-il-1,3-dihidroimidazol-2-tiona; (R)-5-aminometil-1-(6-hidroxicroman-3-il)-1,3-dihidroimidazol-2-tiona; (R)-5-(2-aminoetil)-1-(6-hidroxi-7-bencilcroman-3-il)-1,3-dihidroimidazol-2-tiona; (R)-5-aminometil-1-(6,8-difluorocroman-3-il)-1,3-dihidroimidazol-2-tiona; (R)-5-(3-aminopropil)-1-(6,8-difluorocroman-3-il)-1,3-dihidroimidazol-2-tiona; (S)-5-(3-aminopropil)-1-(5,7-difluoro-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)-1,3-dihidroimidazol-2-tiona; (R,S)-5-(2-aminoetil)-1-(6-hidroxitiocroman-3-il)-1,3-dihidroimidazol-2-tiona; (R,S)-5-(2-aminoetil)-1(6-metoxicroman-3-il)-1,3-dihidroimidazol-2-tiona; (R)-5-(2-bencilaminoetil)-1-(6-metoxicroman-3-il)-1,3-dihidroimidazol-2-tiona; (R)-5-(2-bencilaminoetil)-1-(6-hidroxicroman-3-il)-1,3-dihidroimidazol-2-tiona; (R)-1-(6-hidroxicroman-3-il)-5(2-metilaminoetil)-1,3-dihidroimidazol-2-tiona; (R)-1-(6,8-difluorocroman-3-il)-5(2-metilaminoetil)-1,3-dihidroimidazol-2-tiona o (R)-1-croman-3-il-5(2-metilaminoetil)-1,3-dihidroimidazol-2-tiona. Preferentemente la sal es la sal clorhidrato.

55 Alternativamente, el producto de la reacción del enantiómero R o S del compuesto de fórmula C y el compuesto de fórmula D es el enantiómero R o S respectivo del compuesto de fórmula P.



P

Ahora se describirá la invención con referencia a los siguientes ejemplos.

Ejemplos

5 Ejemplo 1

Con el fin de encontrar las mejores condiciones de hidrogenación, se han llevado a cabo los siguientes experimentos sobre una escala de 0,6 g de MeOH (destilado bajo corriente de Ar) a 80 °C y 30 bar de H₂, tiempo de reacción de 20 h:

Catalizador	S/C	Aditivo	Conversión, %	Ee, %
(R)-TolBINAP + [Ru(C ₆ H ₆)Cl ₂] ₂ (formado <i>in situ</i> en DMF)	1000	no	75	88
(R)-TolBINAP + [Ru(C ₆ H ₆)Cl ₂] ₂ (formado <i>in situ</i> en DMF)	1000	0,1 % p/p de H ₃ PO ₄	94	89
(R)-TolBINAP + [Ru(C ₆ H ₆)Cl ₂] ₂ (formado <i>in situ</i> en DCM-EtOH)	1000	no	89	89
(R)-TolBINAP + [Ru(C ₆ H ₆)Cl ₂] ₂ (formado <i>in situ</i> en DCM-EtOH)	1000	0,1 % p/p de H ₃ PO ₄	100	90
(R)-TolBINAP + [Ru(p-cimeno)Cl ₂] ₂ (formado <i>in situ</i> en DCM-EtOH)	1000	0,1 % p/p de H ₃ PO ₄	100	89
(R)-TolBINAP + [Ru(metilalilo) ₂ COD (formado <i>in situ</i> en acetona)	1000	no	98	90
(R)-TolBINAP + [Ru(metilalilo) ₂ COD (formado <i>in situ</i> en acetona)	1000	0,1 % p/p de H ₃ PO ₄	97	90

Estos resultados muestran que la presencia del aditivo de ácido a una concentración de un 0,1 % proporcionó una mejora significativa de la conversión y el e.e.

15 El experimento con (R)-TolBINAP + [Ru(p-cimeno)Cl₂]₂ formado *in situ* en DCM-EtOH fue el más prometedor y se repitió 3 veces para demostrar la reproducibilidad. Todos los experimentos proporcionaron un 100 % de conversión y un 89-89,4 % de ee.

20 Para estudiar la capacidad de escalado del proceso, se llevaron a cabo experimentos con 6 g y 24 g de sustrato, proporcionando ambos una conversión completa con un 90 % y un 91 % de ee respectivamente. Para el desarrollo de proceso adicional, los inventores usaron metanol procedente de almacén y lo desgasificaron por destilación de un 10 % del volumen de disolvente en un autoclave. El experimento resultó satisfactorio en una escala de 12 g, lo que posteriormente se repitió en escala de 24 g y 50 g con un aumento simultáneo de la concentración de sustrato desde 0,25 M hasta 0,5 M. Todos los experimentos con metanol no destilado proporcionaron un 100 % de conversión y un 91 % de ee. Los intentos para aumentar más la proporción de S/C de 2000:1 no proporcionaron la conversión completa aunque la conversión fue bastante elevada (99 %).

Ejemplo 2

30 Se recristalizó el producto de la reacción en una mezcla de 2-propanol-agua (45:55 v/v) y se encontró de manera inesperada que generaba un producto casi ópticamente puro (99,6-99,8 % ee) con un rendimiento de 88-89 %. A continuación se proporcionan algunos resultados representativos (todos los experimentos a 80 °C y 30 bar de hidrógeno, tiempo de reacción no optimizado de 20 h, concentración de sustrato de 0,5 M, 0,1 % p/p de H₃PO₄):

Peso de sustrato, g	S/C	Conversión, %	ee de mezcla de reacción, %	Rendimiento aislado, g (%)	ee de producto, %
50	1000	100	90,9	44,2 (88)	99,7
50	1800	99,6	91,0	44,5 (88)	99,7
40	2000	99,3	90,6	35,8 (89)	99,7

35 Ejemplo 3

Ahora se describirá un proceso para la producción de (R)-metil-6,8-difluorocroman-3-ilcarbamato.

40 (1) Preparación del catalizador

Se agitaron (R)-TolBINAP (0,152 g, 0,225 mmol) y dicloro(p-cimeno)rutenio (II) dímero (0,063 g, 0,104 mmol) en un aparato de tipo Schlenk (25 ml) en una mezcla de etanol (anhidro, desgasificado por borboteo de Ar durante 0,5 h) (8 ml) y DCM (anhidro, desgasificado por borboteo de Ar durante 0,5 h) (4 ml) a 45 °C (reflujo lento) bajo Ar durante 45 1,5 h, se enfrió hasta temperatura ambiente; se usó la solución directamente para hidrogenación.

(2) Reducción:

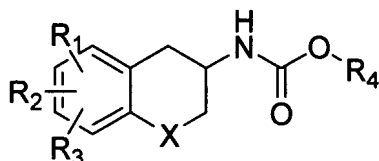
5 Se introdujeron el sustrato (50 g, 207 mmol) (éster metílico de ácido (6,8-difluoro-2H-cromen-3-il)carbámico) y MeOH (400 ml, no destilado) en un autoclave de acero inoxidable de 500 ml, se selló el autoclave y se destilaron 40 ml de metanol por un tubo de salida con agitación magnética. Se cerró la salida sin retirada de calor, se aplicó presión de hidrógeno (7 bar) y se permitió que la solución se enfriara hasta 25 °C con agitación. Se añadió H₃PO₄ al 1 % (p/p) en MeOH (40 ml, preparado a partir de H₃PO₄ ac al 85 %) mediante una jeringa con corriente lenta de hidrógeno. Se desgasificó la solución 5 veces por la aplicación y liberación de presión de hidrógeno (20 bar) con agitación a 20-25 °C y se añadió la solución de catalizador mediante una jeringa con una corriente lenta de hidrógeno. Se cerró el autoclave, se introdujo hidrógeno (30 bar) y se calentó hasta 80 °C (interno, termopar) con agitación magnética durante 20 h. Se liberó la presión tras el enfriamiento hasta 20-25 °C, se diluyeron 0,025 ml de la solución hasta 10 ml y se analizó la solución resultante directamente por HPLC quiral.

15 Se evaporó la solución hasta sequedad a presión reducida, se disolvió el residuo en la mezcla de 2-propanol y agua (45:55 v/v, 335 ml) con agitación magnética a reflujo, se enfrió la solución con agua hasta aproximadamente 30 °C (la cristalización ocurrió a 45 °C) con agitación magnética, posteriormente en hielo hasta 5 °C y se agitó durante 1 h a 5 °C. Se recogió el precipitado en un filtro de vidrio sinterizado del N° 2 (ocurrió filtración lenta cuando se usó papel de filtro), se lavó con la mezcla de 2-propanol y agua (45:55 v/v, 20-25 °C, aproximadamente 75 ml), se secó a vacío a 50 °C hasta peso constante para proporcionar 6,8-difluorocroman-3-ilcarbamato de (R)-metilo (44,2 g, 182 mmol, 88 % de rendimiento).

20 Se apreciará que la invención se puede modificar dentro del alcance de las reivindicaciones adjuntas.

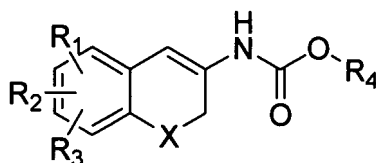
REIVINDICACIONES

1. Un proceso para preparar los enantiómeros R o S del compuesto de fórmula A



A

5 comprendiendo el proceso someter un compuesto de fórmula B a hidrogenación asimétrica en presencia de un catalizador quiral y una fuente de hidrógeno,



B

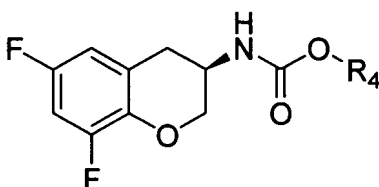
10 en la que: X es CH₂, oxígeno o azufre; R₁, R₂ y R₃ son iguales o diferentes y significan hidrógenos, halógenos, grupos alquilo, alquiloxi, hidroxilo, nitro, alquilcarbonilamino, alquilamino o dialquilamino; y R₄ es alquilo o arilo, en donde: el término alquilo significa cadenas de hidrocarburos, lineales o ramificadas, que contienen de uno a seis átomos de carbono, opcionalmente sustituidos con grupos arilo, alcoxi, halógeno, alcoxycarbonilo o hidroxycarbonilo;

15 el término arilo significa un grupo fenilo o naftilo, opcionalmente sustituido con grupos alquiloxi, halógeno o nitro; y el término halógeno significa flúor, cloro, bromo o yodo, en donde el catalizador quiral comprende un ligando que es el enantiómero R o S de TolBINAP y la reacción se lleva a cabo a una temperatura por encima de 70 °C a 100 °C y en presencia de un ácido a una concentración de un 0,05 a un 0,2 %.

20 2. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que X es O.

3. Un proceso de acuerdo con las reivindicaciones 1 o 2, en el que al menos uno de R₁, R₂ y R₃ es flúor.

25 4. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el compuesto A tiene la siguiente fórmula:



30 5. Un proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que R₄ es alquilo C₁ a C₄, preferentemente R₄ es metilo, etilo o ^tBu, más preferentemente R₄ es metilo.

6. Un proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que R₄ es bencilo.

35 7. Un proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el catalizador tiene la fórmula [(TolBINAP)Ru(areno)X']Y, [(TolBINAP)Ru(L)₂] o [(TolBINAP)Ru(L')₂X'₂], en la que X' es un ligando monodentado con una carga negativa, Y es un anión de compensación, L es un ligando bidentado doblemente negativo y L' es un ligando monodentado no iónico.

8. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 7, en el que el catalizador es [RuCl(R)-TolBINAP(areno)]Cl.

40 9. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 7, en el que el catalizador es [RuCl(R)-TolBINAP(p-cimeno)]Cl o [RuCl(R)-TolBINAP(C₆H₆)]Cl o Ru((R)-TolBINAP)Br₂.

10. Un proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el ácido es H₃PO₄.

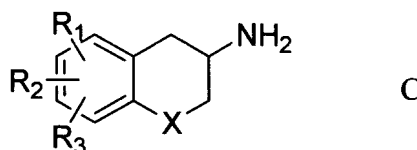
45 11. Un proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que comprende formar el catalizador a partir de sus ligandos componentes, posteriormente añadir el catalizador a la reacción de hidrogenación sin ninguna purificación intermedia del catalizador.

12. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 11, en el que los ligandos componentes son:

(R)-ToIBINAP y [dicloro-(p-cimeno)rutenio(II)]₂;
 (R)-ToIBINAP y bis(2-metilalil)(1,5-ciclooctadieno)rutenio(II); o
 (R)-ToIBINAP y [Ru(C₆H₆)Cl₂]₂.

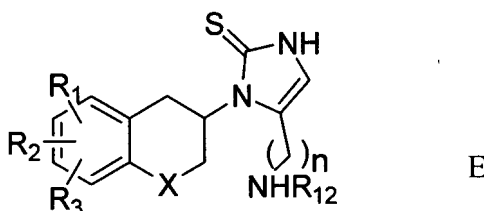
13. Un proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que comprende además purificar el compuesto de fórmula A, comprendiendo la purificación recristalizar el compuesto A en una mezcla de 2-propanol y agua para producir una forma enantioméricamente pura del compuesto A.

14. Un proceso para preparar el enantiómero R o S de un compuesto de fórmula C,



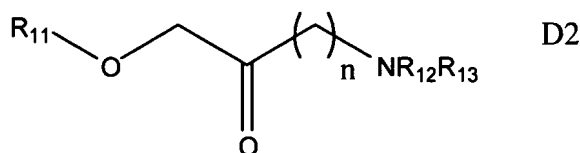
en la que: X es CH₂, oxígeno o azufre; R₁, R₂ y R₃ son iguales o diferentes y significan hidrógenos, halógenos, grupos alquilo, alquiloxi, hidroxilo, nitro, alquilcarbonilamino, alquilamino o dialquilamino; y R₄ es alquilo o arilo, en donde: el término alquilo significa cadenas de hidrocarburos, lineales o ramificadas, que contienen de uno a seis átomos de carbono, opcionalmente sustituidos con grupos arilo, alcoxi, halógeno, alcoxycarbonilo o hidroxycarbonilo; el término arilo significa grupos fenilo o naftilo, opcionalmente sustituidos con grupos alquiloxi, halógeno o nitro; y el término halógeno significa flúor, cloro, bromo o yodo, que comprende formar el enantiómero R o S de un compuesto de fórmula A por un proceso de acuerdo con cualquiera reivindicación anterior, seguido de la conversión del enantiómero R o S del compuesto A en el respectivo enantiómero R o S de un compuesto de fórmula C.

15. Un proceso para formar el enantiómero R o S de un compuesto de fórmula E o una de sus sales:

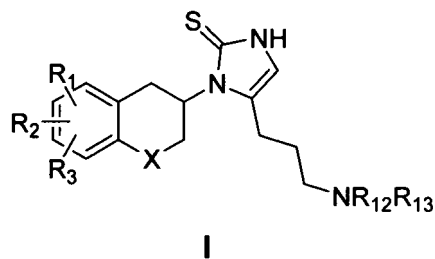
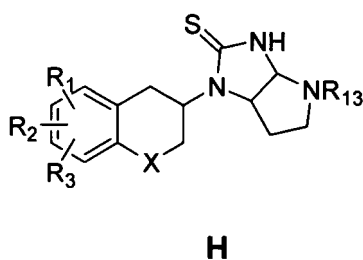
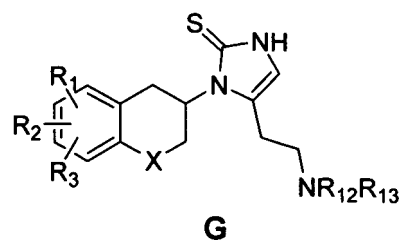
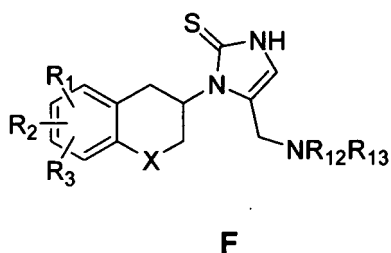


R₁, R₂ y R₃ son iguales o diferentes y significan hidrógenos, halógenos, grupos alquilo, alquiloxi, hidroxilo, nitro, alquilcarbonilamino, alquilamino o dialquilamino; X significa O, S o CH₂; n significa 1, 2 o 3; R₁₂ significa hidrógeno, grupos alquilo o alquilarilo, que comprende formar el enantiómero R o S de un compuesto de fórmula C de acuerdo con el proceso de la reivindicación 14 y convertir el enantiómero R o S del compuesto de fórmula C en el enantiómero R o S del compuesto de fórmula E.

16. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 15, que comprende hacer reaccionar el enantiómero R o S del compuesto de fórmula C con un compuesto de fórmula D2



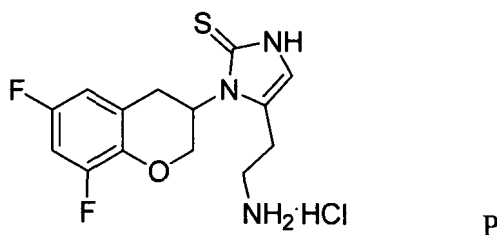
en la que n significa 1, 2 o 3; cuando n es 1 o 2, R₁₂ significa hidrógeno, grupos alquilo o alquilarilo; R₁₁ significa un grupo protector hidroxilo y R₁₃ significa un grupo protector amino; cuando n significa 3, R₁₁ significa un grupo protector hidroxilo pero R₁₂ y R₁₃ tomados juntos representan un grupo ftalimido; y con una sal de tiocianato soluble en agua en presencia de un ácido orgánico en un disolvente sustancialmente inerte, seguido de la desprotección posterior de los productos intermedios F a I:



17. El proceso de acuerdo con las reivindicaciones 15 o 16, en el que X es O.

- 5 18. Un proceso de acuerdo con las reivindicaciones 15 o 17, en el que el compuesto E es (S)-5-(2-aminometil)-1-(1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-il)-1,3-dihidroimidazol-2-tiona; (S)-5-(2-aminoetil)-1-(5,7-difluoro-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-il)-1,3-dihidroimidazol-2-tiona; (R)-5-(2-aminoetil)-1-croman-3-il-1,3-dihidroimidazol-2-tiona; (R)-5-(2-aminoetil)-1-(6-hidroxicroman-3-il)-1,3-dihidroimidazol-2-tiona; (R)-5-(2-aminoetil)-1-(8-hidroxicroman-3-il)-1,3-dihidroimidazol-2-tiona; (R)-5-(2-aminoetil)-1-(6-metoxicroman-3-il)-1,3-dihidroimidazol-2-tiona; (R)-5-(2-aminoetil)-1-(8-metoxicroman-3-il)-1,3-dihidroimidazol-2-tiona; (R)-5-(2-aminoetil)-1-(6-fluorocroman-3-il)-1,3-dihidroimidazol-2-tiona; (R)-5-(2-aminoetil)-1-(8-fluorocroman-3-il)-1,3-dihidroimidazol-2-tiona; (R)-5-(2-aminoetil)-1-(6,7-dihidrocroman-3-il)-1,3-dihidroimidazol-2-tiona; (R)-5-(2-aminoetil)-1-(6,8-difluorocroman-3-il)-1,3-dihidroimidazol-2-tiona; (S)-5-(2-aminoetil)-1-(6,8-difluorocroman-3-il)-1,3-dihidroimidazol-2-tiona; (R)-5-(2-aminoetil)-1-(6,7,8-trifluorocroman-3-il)-1,3-dihidroimidazol-2-tiona; (R)-5-(2-aminoetil)-1-(6-cloro-8-metoxicroman-3-il)-1,3-dihidroimidazol-2-tiona; (R)-5-(2-aminoetil)-1-(6-metoxi-8-clorocroman-3-il)-1,3-dihidroimidazol-2-tiona; (R)-5-(2-aminoetil)-1-(6-nitrocroman-3-il)-1,3-dihidroimidazol-2-tiona; (R)-5-(2-aminoetil)-1-(8-nitrocroman-3-il)-1,3-dihidroimidazol-2-tiona; (R)-5-(2-aminoetil)-1-[6-(acetilamino)croman-3-il]-1,3-dihidroimidazol-2-tiona; (R)-5-aminometil-1-croman-3-il-1,3-dihidroimidazol-2-tiona; (R)-5-aminometil-1-(6-hidroxicroman-3-il)-1,3-dihidroimidazol-2-tiona; (R)-5-(2-aminoetil)-1-(6-hidroxi-7-bencilcroman-3-il)-1,3-dihidroimidazol-2-tiona; (R)-5-aminometil-1-(6,8-difluorocroman-3-il)-1,3-dihidroimidazol-2-tiona; (R)-5-(3-aminopropil)-1-(6,8-difluorocroman-3-il)-1,3-dihidroimidazol-2-tiona; (S)-5-(3-aminopropil)-1-(5,7-difluoro-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-il)-1,3-dihidroimidazol-2-tiona; (R,S)-5-(2-aminoetil)-1-(6-hidroxitiocroman-3-il)-1,3-dihidroimidazol-2-tiona; (R,S)-5-(2-aminoetil)-1-(6-metoxitiocroman-3-il)-1,3-dihidroimidazol-2-tiona; (R)-5-(2-bencilaminoetil)-1-(6-metoxicroman-3-il)-1,3-dihidroimidazol-2-tiona; (R)-5-(2-bencilaminoetil)-1-(6-hidroxicroman-3-il)-1,3-dihidroimidazol-2-tiona; (R)-1-(6-hidroxicroman-3-il)-5(2-metilaminoetil)-1,3-dihidroimidazol-2-tiona; (R)-1-(6,8-difluorocroman-3-il)-5-(2-metilaminoetil)-1,3-dihidroimidazol-2-tiona o (R)-1-croman-3-il-5-(2-metilaminoetil)-1,3-dihidroimidazol-2-tiona, o una de sus sales, preferentemente las sal es sal clorhidrato.
- 10
15
20
25

19. Un proceso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 15 a 17, en el que el compuesto E es el enantiómero R o S respectivo del compuesto de fórmula P



30