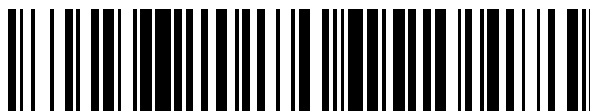


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 541 590**

51 Int. Cl.:  
**C07D 257/06** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **14.10.2009 E 09846577 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **06.05.2015 EP 2445890**

54 Título: **Método para la preparación de éster (R)-1-aril-2-tetrazolil-etílico de ácido carbámico**

30 Prioridad:

**22.06.2009 KR 20090055576**

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

**22.07.2015**

73 Titular/es:

**SK BIOPHARMACEUTICALS CO., LTD. (100.0%)  
99 Seorin-dong Jongro-gu  
Seoul 110-110, KR**

72 Inventor/es:

**LIM, SANG CHUL;  
UHM, MOO YONG;  
CHO, NAHM RYUNE;  
LEE, DAE WON;  
LEE, JU YOUNG;  
KIM, HUI HO;  
LEE, DONG HO;  
LEE, HYUN SEOK y  
LEE, SE II**

74 Agente/Representante:

**IZQUIERDO BLANCO, María Alicia**

**Observaciones :**

**Véase nota informativa (Remarks) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes**

**ES 2 541 590 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).

**Método para la preparación de éster (R)-1-aril-2-tetrazolil-etílico de ácido carbámico****Descripción****5 Campo Técnico**

La presente invención se refiere a un método para la preparación de éster (R)-1-aril-2-tetrazolil-etílico de ácido carbámico. Más particularmente, la presente invención se refiere a un método para preparar éster (R)-1-aril-2-tetrazolil-etílico de ácido carbámico, que comprende la reducción asimétrica de una arilcetona.

10

**Antecedentes de la Técnica**

Como se divulga en la Publicación de Solicitud de Patente W.S. Nº 2006/0258718 A1, los ésteres (R)-1-aril-2-tetrazolil-etílico de ácido carbámico (referidos en lo sucesivo como "los compuestos de carbamato") con actividad anticonvulsiva son útiles en el tratamiento de trastornos del sistema nervioso central, incluyendo especialmente, ansiedad, depresión, convulsiones, epilepsia, migrañas, trastorno bipolar, abuso de drogas, tabaquismo, TDAH, obesidad, trastornos del sueño, dolor neuropático, golpes, deterioro cognitivo, neurodegeneración, ictus y espasmos musculares.

15

20

Dependiendo de la posición de la N en el resto de tetrazol del mismo, los compuestos de carbamato se dividen en dos isómeros posicionales: tetrazol-1-il (referido en lo sucesivo como "1N tetrazol") y tetrazol-2-il (referido en lo sucesivo como "2N tetrazol"). La introducción del tetrazol en la preparación de compuestos de carbamato resulta en una mezcla 1:1 de los dos isómeros posicionales que se requieren para estar aislados individualmente para el uso farmacéutico.

25

Teniendo quiralidad, los compuestos de carbamato deben estar en una pureza óptica alta así como con pureza química ya que se utilizan como medicamentos.

30

A este respecto, la Publicación de Solicitud de Patente U.S. Nº 2006/0258718 A1 usa el enantiómero puro (R)-aril-oxirano como un material de partida que se convierte en un intermediario de alcohol a través de una reacción de apertura de anillos por el tetrazol en presencia de una base adecuada en un solvente, seguido por la introducción de un grupo carbamato en el intermediario de alcohol. Para el aislamiento y purificación de los isómeros posicionales 1N y 2N así producidos, se establece cromatografía en columna después de la formación de un intermediario de alcohol o carbamato.

35

**Divulgación de la Invención****Problema Técnico**

40

Para su uso en la preparación, el (R)-2-aril-oxirano se puede sintetizar de un material ópticamente activo, como derivados de ácido (R)-mandélico sustituidos, por varias vías o obtener por la reacción de formación de reducción de anillos asimétrica de  $\alpha$ -halo arilcetona o por la separación de la mezcla de 2-aril-oxirano racémica en sus dos enantiómeros individuales. Como tal, el (R)-2-aril-oxirano es un compuesto caro.

45

Además, la reacción de apertura de anillos de (R)-2-aril-oxirano con tetrazol se realiza a temperaturas relativamente altas debido a la nucleofilicidad baja del tetrazol. Sin embargo, la reacción de apertura de anillos incluye riesgo igualmente alto de una reacción descontrolada ya que los tetrazoles empiezan a degradarse espontáneamente a 110 ~ 120° C.

50

En términos de una selección de reacción, como hay dos sitios de reacción en cada (R)-2-aril-oxirano y tetrazol, la reacción de apertura de anillos entre ellos proporciona la sustitución del 1N- o 2N-tetrazol en la posición de bencilo o terminal, resultando en una mezcla de un total de 4 isómeros posicionales. Por lo tanto, los isómeros posicionales individuales son bajos en rendimiento de producción y difíciles de aislar y purificar.

55

**Solución al Problema**

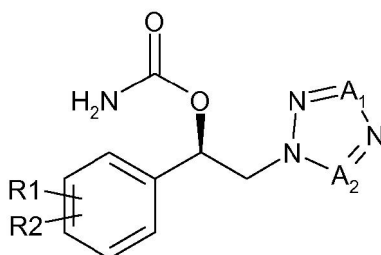
Por consiguiente, la presente invención se ha hecho teniendo en cuenta los problemas anteriores que tienen lugar en la técnica anterior, y un objeto de la presente invención es proporcionar un método nuevo para preparar éster (R)-1-aril-2-tetrazolil etílico nuevo.

60

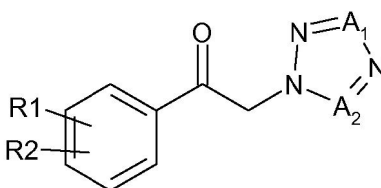
Para conseguir el objeto anterior, la presente invención proporciona un método para preparar éster (R)-1-aril-2-tetrazolil-etílico de ácido carbámico, representado por la Fórmula Química 1, que comprende: someter una arilcetona, representada por la Fórmula Química 2, a reducción asimétrica (R)-selectiva para formar un compuesto de alcohol de configuración(R), representado por la Fórmula Química 5; y carbamar dicho alcohol:

65

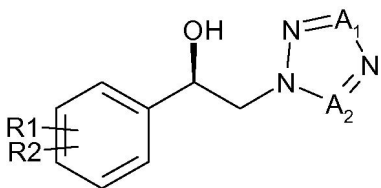
Fórmula Química 1



Fórmula Química 2



Fórmula Química 5



en donde,

$R_1$  y  $R_2$  son seleccionados independientemente de un grupo que consiste de hidrógeno, halógeno, perfluoroalquilo, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, tioalcoxi de 1 a 8 átomos de carbono, y alcoxi de 1 a 8 átomos de carbono; y

uno de  $A_1$  y  $A_2$  es CH con el otro siendo N;

y la reducción (R)-selectiva se consigue por

la reducción asimétrica biológica que se lleva a cabo en un tampón que contiene la arilcetona de la Fórmula Química 2, una cepa microbiana capaz de producir oxidoreductasa que se selecciona del grupo que consiste de *Candida parapsilosis*, *Pichia jadinii* y *Rhodotorula mucilaginosa*; y un cosustrato; o

la reducción asimétrica química que se consigue con reductor de borano quiral de (-)-*B*-clorodiisopinocanfeilborano o la hidrogenación por transferencia catalítica asimétrica que se lleva a cabo reaccionando la arilcetona de Fórmula Química 2 con trietilamina de ácido fórmico o base de isopropanol-inorgánica en presencia de cloro  $\{[(1S,2S)\text{-}(+)\text{-amino-1,2-difeniletil}]\text{(4-toluenosulfonil)amido}\}$ (*p*-cimeno)rutenio (II).

## 50 Efectos Ventajosos de la Invención

Se da una ventaja económica a la síntesis de la arilcetona de Fórmula Química 2 de los compuestos representados por las Fórmulas Químicas 8 y 9 ya que están disponibles comercialmente, son compuestos baratos. Además la reacción de sustitución se puede llevar a cabo en condiciones relativamente suaves, en comparación con la reacción de apertura de anillos entre (R)-2-aril-oxirano y tetrazol. El método de acuerdo con la presente invención es por lo tanto cierto respecto a la seguridad del proceso aunque se emplea tetrazol potencialmente explosivo, y asegura un rendimiento de producción alto y purificación fácil, con la no producción de isómeros posicionales innecesarios en las posiciones bencilo.

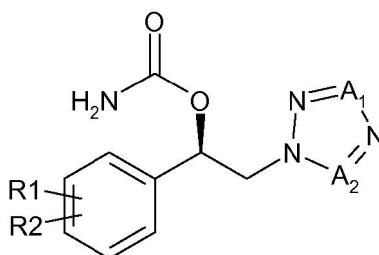
## 60 Mejor modo de Llevar a cabo la Invención

De acuerdo con una realización de la presente invención, se proporciona un método que comprende la reducción asimétrica (R)-selectiva de una arilcetona representada por la siguiente Fórmula Química 2 y la carbamación de un compuesto de alcohol representado por la siguiente Fórmula Química 5 para la preparación del éster (R)-1-aril-2-tetrazolil-etílico de ácido carbámico, representado por la siguiente Fórmula Química 1.

Fórmula Química 1

5

10

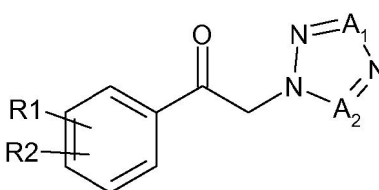


15

Fórmula Química 2

20

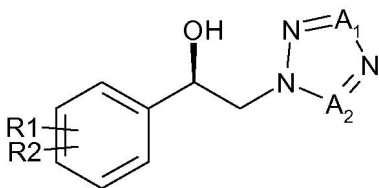
25



30

Fórmula Química 5

35



en donde,

40

R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> son seleccionados independientemente de un grupo que consiste de hidrógeno, halógeno, perfluoroalquilo, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, tioalcoxi de 1 a 8 átomos de carbono, y alcoxi de 1 a 8 átomos de carbono; y

45

uno de A<sub>1</sub> y A<sub>2</sub> es CH con el otro siendo N;

50

y la reducción (R)-selectiva se consigue por

la reducción asimétrica biológica que se lleva a cabo en un tampón que contiene la arilcetona de la Fórmula Química 2, una cepa microbiana capaz de producir oxidoreductasa que se selecciona del grupo que consiste de *Candida parapsilosis*, *Pichia jadinii* y *Rhodotorula mucilaginosa*; y un cosustrato; o

la reducción asimétrica química que se consigue con reductor de borano quiral de (-)-B-clorodiisopinocanfeilborano o la hidrogenación por transferencia catalítica asimétrica que se lleva a cabo reaccionando la arilcetona de Fórmula Química 2 con trietilamina de ácido fórmico o base inorgánica de isopropanol en presencia de cloro {[[(1S,2S)-(+)-amino-1,2-difeniletil](4-toluenosulfonil)amido}(p-cimeno)rutenio (II).

55

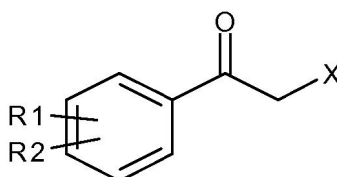
### Modo para la Invención

La arilcetona de Fórmula Química 2, útil como material de partida en el método de preparación de la presente invención, puede sintetizarse por, por ejemplo, una reacción de sustitución entre la arilcetona de Fórmula Química 8 y el tetrazol de Fórmula Química 9:

60

Fórmula Química 8

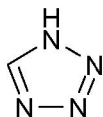
65



65

## Fórmula Química 9

5



en donde,

R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> son como se ha definido anteriormente; y

10 X es un grupo saliente como un haluro o sulfonato.

Se da una ventaja económica a la síntesis de la arilcetona de Fórmula Química 2 de los compuestos representados por las Fórmulas Químicas 8 y 9 ya que están disponibles comercialmente, son compuestos baratos. Además la reacción de sustitución se puede llevar a cabo en condiciones relativamente suaves, en comparación con la reacción de apertura de anillos entre (R)-2-aryl-oxirano y tetrazol. El método de acuerdo con la presente invención es por lo tanto cierto respecto a la seguridad del proceso aunque se emplea tetrazol potencialmente explosivo, y asegura un rendimiento de producción alto y purificación fácil, con la no producción de isómeros posicionales innecesarios en las posiciones bencilo.

15

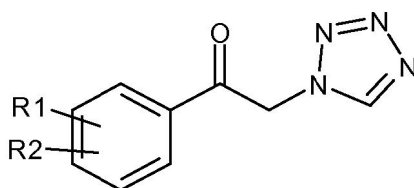
20

La arilcetona representada por la Fórmula Química 2 que puede sintetizarse por la reacción de sustitución con tetrazol puede estar en una mezcla de isómeros posicionales incluyendo 1N arilcetona de la siguiente Fórmula Química 3 y 2N arilcetona de la siguiente fórmula Química 4, que puede ser aislada y purificada a través de cristalización comercialmente disponible.

25

## Fórmula Química 3

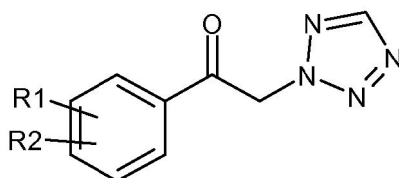
30



35

## Fórmula Química 4

40



45

La cristalización útil en la presente invención puede comprender añadir un agente solubilizante al producto de la reacción de sustitución, es decir, una mezcla de los isómeros posicionales, y después añadir un agente precipitante. Opcionalmente, la cristalización puede comprender además, después de la precipitación, filtrar el precipitado, concentrar el filtrado y añadir un agente precipitante adicional.

50

Los ejemplos ilustrativos, no limitativos del agente solubilizante incluyen acetona, acetonitrilo, tetrahidrofurano, acetato de etilo, diclorometano, cloroformo, 1,4-dioxano y alcoholes inferiores de 1 a 4 átomos de carbono, y una combinación de los mismos. El agente solubilizante puede usarse en una cantidad de 0 a 20 ml (v/p) en base al peso (g) de la mezcla de los isómeros posicionales. Como se usa en la presente, la adición del agente solubilizante en una cantidad de cero ml (v/p) se pretende que signifique añadir inmediatamente el aditivo posterior sin dilución del filtrado.

55

Los ejemplos de agentes precipitantes incluyen agua, alcohol inferior C1-C4, dietiléter, pentano, hexano, ciclohexano, heptano y una combinación de los mismos, pero no están limitados a los mismos. El agente precipitante puede añadirse lentamente en una cantidad de desde cero a 40 ml (v/p) en base al peso (g) de la mezcla de isómeros posicionales. Como se usa en la presente, la adición del agente precipitante en una cantidad de cero ml se pretende que signifique dejar o enfriar para producir precipitados sin la adición del agente precipitante.

60

La filtración de los precipitados así obtenidos por la adición del agente precipitante produce la 1N arilcetona

65

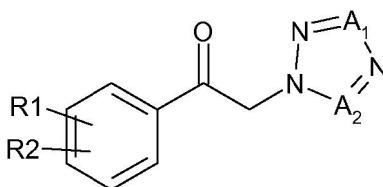
de Fórmula Química 3 como un cristal con alta pureza.

Por otro lado, el filtrado así obtenido después del paso de filtración puede concentrarse para aumentar la proporción del agente precipitante con el agente solubilizante, produciendo de esta manera la 2N arilcetona de Fórmula Química 4 con alta pureza. La proporción de concentración del filtrado puede ser determinada adecuadamente por los expertos en la técnica. Por ejemplo, la concentración se realiza hasta que el solvente se ha eliminado totalmente, después el agente solubilizante y el agente precipitante se añaden como se ha mencionado anteriormente.

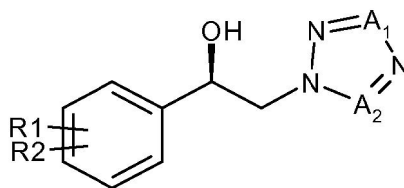
A diferencia de la cromatografía en columna, esta cristalización puede usarse comercialmente sin mucha dificultad.

La reducción asimétrica (R)-selectiva permite la conversión de la arilcetona de Fórmula Química 2 en el compuesto de alcohol con configuración (R), representado por la Fórmula Química 5.

Fórmula Química 2



Fórmula Química 5



en donde,

R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> son seleccionados independientemente de un grupo que consiste de hidrógeno, halógeno, perfluoroalquilo, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, un tioalcoxi de 1 a 8 átomos de carbono, y alcoxi de 1 a 8 átomos de carbono; y uno de A<sub>1</sub> y A<sub>2</sub> es CH con el otro siendo N;

La reducción asimétrica (R)-selectiva puede conseguirse, por ejemplo, biológicamente o químicamente.

En el método para preparar éster (R)-1-aril-2-tetrazolil-etílico de ácido carbámico de acuerdo con una realización de la presente invención, el compuesto de arilcetona de Fórmula Química 2 se convierte en un alcohol con configuración (R) de pureza ópticamente alta por reducción asimétrica biológica.

La reducción asimétrica biológica se consigue en un tampón que contiene una cepa microbiana capaz de producir oxidorreductasa, el compuesto de arilcetona de Fórmula Química 2 y un cosustrato a una temperatura apropiada. Como se divulga en la presente los ejemplos de cepa microbiana capaz de producir oxidorreductasa incluyen levadura del género *Candida*, como *Candida parapsilosis* o *Candida rugosa*, levadura del género *Pichia* como *Pichia anomala* o *Pichia jadinii*; levadura del género *Saccharomyces*, como levadura de Panadería, *Saccharomyces cerevisiae* o *Saccharomyces pastorianus*; otras levaduras como *Rhodotorula mucilaginosa* o *Tiigonopsis variabilis*; bacterias como *Klebsiella pneumonias*, *Enterobacter cloacae*, *Erwinia herbicola*, *Micrococcus luteus*, *Bacillus stenothermophilus*, *Rhodococcus erythropolis* o *Rhodococcus rhodochrous*; hongos, como *Mucor racemosus* o *Geotrichum candidum*, etc.

En esta invención, la cepa microbiana capaz de producir oxidorreductasa se selecciona del grupo consistente de *Candida parapsilosis*, *pichia jadinii* y *Rhodotorula mucilaginosa*.

La cepa microbiana capaz de producir oxidorreductasa se puede usar en una cantidad de desde alrededor de 0,1 a 10 g por gramo de arilcetona de Fórmula Química 2.

Para potenciar la tasa de reducción asimétrica biológica, se puede añadir una coenzima adicional como

nicotinamida adenina dinucleótido fosfato (NADP) o nicotinamida adenina dinucleótido (NAD) al tampón con una cantidad de uso de alrededor de 0,1 a 1 mg por gramo de la arilcetona de Fórmula Química 2.

5 La coenzima, NADP o NAD puede convertirse a su forma reducida, NADPH o NADH, respectivamente con la ayuda de oxidorreductasa, y/o cosustrato.

10 Ejemplos del cosustrato incluyen sacáridos como una glucosa, glicerol o sacarosa; y alcoholes como metanol, etanol, 1-propanol, isopropanol, 1-butanol, 2-butanol, 2-pentanol, 2-metilpentanol, 2-hexanol, 2-heptanol, 2-octanol, ciclopentanol, ciclohexanol, 2-metil 2-butanol, etc. Entre los alcoholes mencionados antes se prefieren metanol, 1-propanol, 1-butanol y 2-metil 2-butanol.

El tampón útil en la reducción asimétrica biológica puede ser PBS (solución salina tamponada con fosfato) o una solución de fosfato de sodio, fosfato de potasio o trietilamina en agua, por ejemplo, a un pH de 6 a 8.

15 La reducción asimétrica biológica puede llevarse a cabo a desde 10 a 45° C.

Además de ser económica y respetuosa con el medio ambiente, la reducción selectiva biológica permite enantioselectividad muy alta. Así, puede obtenerse un compuesto de alcohol con una configuración (R) de alta pureza óptica en presencia de la enzima bajo las condiciones de reacción anteriormente mencionadas.

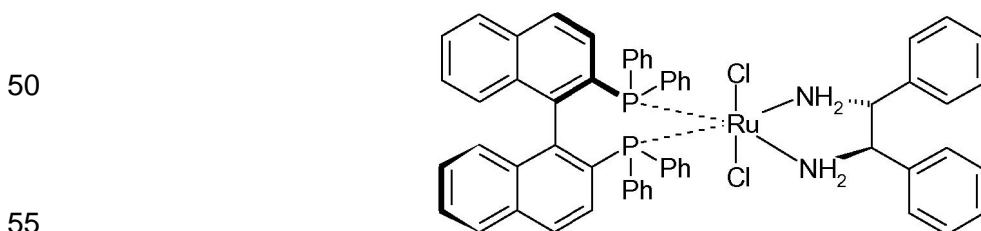
20 En el método para preparar éster (R)-1-aryl-2-tetrazolil-etílico de ácido carbámico de acuerdo con otra realización de la presente invención, el compuesto de arilcetona de Fórmula Química 2 se convierte químicamente en un compuesto de alcohol con configuración (R) de alta pureza óptica bajo condiciones asimétricas.

25 La reducción asimétrica química puede conseguirse, por ejemplo, con un reductor de borano quiral a una temperatura apropiada en un solvente orgánico, o por la hidrogenación catalítica asimétrica o la hidrogenación de transferencia catalítica asimétrica.

30 En lo que concierne al uso de un reductor de borano quiral, se añaden 1 a 4 equivalentes de (-)-B-clorodiisopinocampheylborano de sodio (referido en lo sucesivo como "(-)-DIP-Cl") o (R) -2-metil-CBS-oxazaborolidina/borano (referido en lo sucesivo como "(R)-CBS/BH<sub>3</sub>") a una solución de compuesto de arilcetona de Fórmula Química 2 en un solvente orgánico como dietiléter, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, acetonitrilo, diclorometano, cloroformo o una mezcla de los mismos, y la reacción se puede realizar a alrededor de -10 a alrededor de 60° C.

35 También se divulga hidrogenación catalítica asimétrica que puede realizarse de la manera siguientes (y se proporciona por referencia solamente): los equivalentes 0,0004 a 0,2 de una base orgánica se pueden añadir a una solución con de 0,0002 a 0,1 equivalentes de catalizador de complejo de diamina (R)-bifosfona-rutenio (II)-(R,R)-quiral disueltos en un solvente orgánico como isopropanol, metanol, etanol o t-butilalcohol. El compuesto de arilcetona de Fórmula Química 2 puede añadirse y la solución resultante puede mantenerse a alrededor de -10 a alrededor de 60° C bajo presión de hidrógeno de 1 a 20 atm. Un ejemplo de catalizador útil en la hidrogenación catalítica asimétrica es dicloro[(R)-(+)-2,2'-bis(difenilfosfona)1,1'-binaftil][(1R,2R)-(+)-1,2-difeniletilenediamina]rutenio(II) representado por la siguiente Fórmula Química 10.

45 Fórmula Química 10



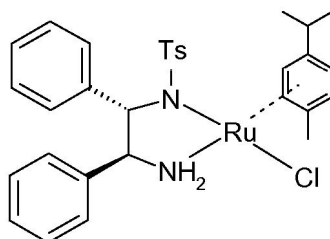
60 Volviendo a la hidrogenación de transferencia catalítica simétrica, se puede llevar a cabo añadiendo 0,001 ~ 0,1 equivalentes de catalizador de complejo de areno [S,S+-monosulfonatediamina-M(II) (en donde M es rutenio o rodio) a una solución de compuesto de arilcetona de Fórmula Química 2 en 5:2 ácido fórmico-azeótropo de trietilamina o isopropanol a alrededor de -10 a 60° C. En la presente invención, el catalizador usado para la hidrogenación de transferencia catalítica asimétrica es cloro [(1S,2S)-(+)-amino-1,2-difeniletil](4-toluenosulfonil)amido} (p-cimeno)rutenio(II), representado por la Fórmula Química 11.

65

## Fórmula Química 11

5

10



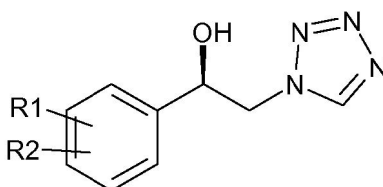
15

El compuesto de alcohol obtenido a través de la reducción asimétrica puede existir como una mezcla de isómeros posicionales de 1N alcohol de la Fórmula Química 6 y 2N alcohol de Fórmula Química 7 que se puede aislar y purificar en isómeros posicionales individuales de alta pureza por cristalización:

20

## Fórmula Química 6

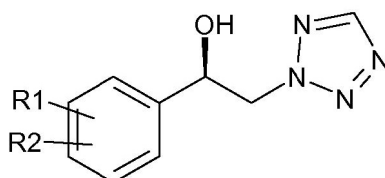
25



30

## Fórmula Química 7

35



40

La cristalización puede comprender añadir un agente solubilizante a la mezcla de isómeros posicionales resultante de la reducción asimétrica; y añadir un agente precipitante, y opcionalmente filtrar el precipitado; y concentrar el filtrado y añadir un agente precipitante adicional.

45

Ejemplos del agente solubilizante útil en la cristalización incluyen acetona, acetonitrilo, tetrahidrofurano, acetato de etilo, diclorometano, cloroformo, 1,4-dioxano, alcohol inferior de 1 a 4 átomos de carbono, y una mezcla de los mismos, pero no están limitados a los mismos. El agente solubilizante puede añadirse en una cantidad de cero a 20 ml (V/p) en base al peso (g) de la mezcla de isómeros posicionales.

50

Ejemplos no limitativos del agente precipitante incluyen agua, un alcohol inferior de 1 a 4 átomos de carbono, dietiléter, pentano, hexano, ciclohexano, heptano y una mezcla de los mismos. El agente precipitante puede añadirse lentamente en una cantidad de desde cero a 40 ml (v/p) en base al peso (g) de la mezcla de isómeros posicionales.

55

Después de la adición del agente precipitante, la filtración puede producir 1N alcohol (6) como un precipitado de alta pureza.

60

Además, se puede obtener 2N alcohol (7) como una forma cristalina de muy alta pureza concentrando el filtrado y aumentando la proporción del agente precipitante con el agente solubilizante.

Estos pasos de cristalización pueden omitirse cuando los isómeros posicionales de la arilcetona de Fórmula Química 2 están ya aislados y purificados.

65

La introducción de un resto de carbomoiil en el compuesto de alcohol con configuración (R) de Fórmula

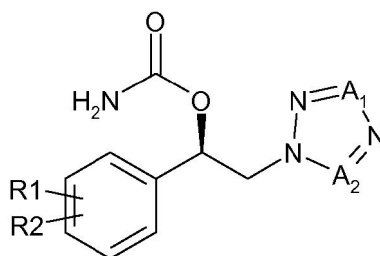


Química 5 lleva a carbamato con configuración (R), representado por la Fórmula Química 1:

Fórmula Química 5



Fórmula Química 1



en donde

$R_1$  y  $R_2$  son seleccionados independientemente de un grupo que consiste de hidrógeno, halógeno, perfluoroalquilo, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, un tioalcoxi de 1 a 8 átomos de carbono, y un alcoxi de 1 a 8 átomos de carbono; y uno de  $A_1$  y  $A_2$  es CH con el otro siendo N;

En el paso de carbamación, por ejemplo, se pueden emplear cianato inorgánico-ácido orgánico, isocianato-agua, o compuesto de carbonilo-amoniaco para introducir el resto de carbamoil.

Para la carbamación con cianato inorgánico-ácido orgánico, el compuesto de alcohol con configuración (R) de Fórmula Química 5 se disuelve en un solvente orgánico, por ejemplo, dietiléter, tetrahidrofurano, 1,4-dioxona, acetonitrilo, diclorometano, cloroformo o una mezcla de los mismos, y se mezcla con 1 a 4 equivalentes de cianato inorgánico como cianato de sodio y ácido orgánico, como ácido metanosulfónico o ácido acético, seguido por la reacción a alrededor de  $-10$  a  $70^\circ\text{C}$ .

Con respecto al uso de isocianato-agua, se añaden de 1 a 4 equivalentes de isocianato, por ejemplo, isocianato clorosulfónico, isocianato de tricloroacetilo, isocianato de trimetilsililo, a una solución del compuesto de alcohol con configuración (R) de Fórmula Química 5 en un solvente orgánico, por ejemplo, dietiléter, tetrahidrofurano, 1,4-dioxona, acetonitrilo, diclorometano, cloroformo o una mezcla de los mismos, y se reacciona a alrededor de  $-50$  a  $40^\circ\text{C}$ . Posteriormente, sin purificación, se añadieron de 1 a 20 equivalentes de agua para inducir la hidrólisis.

Con respecto al uso de compuesto de carbonilo-amoniaco, se añaden de 1 a 4 equivalentes de un compuesto de carbonilo, por ejemplo, 1,1'-carbonildiimidazol, cloruro de carbamoil, carbonato de disuccinilo, fosgeno, trifosgeno, o cloroformiato, a una solución del compuesto de alcohol con configuración (R) de Fórmula Química 5 en un solvente orgánico, por ejemplo, dietiléter, tetrahidrofurano, 1,4-dioxona, acetonitrilo, diclorometano, cloroformo o una mezcla de los mismos y se reaccionan a alrededor de  $-10$  a  $70^\circ\text{C}$ , seguido por la adición de de 1 a 10 equivalentes de amoniaco sin purificación.

Después de la carbamación, el compuesto de carbamato de Fórmula Química 1 así obtenido puede purificarse para una pureza química y óptica más lata a través de la siguiente cristalización. La cristalización comprende añadir un agente solubilizante al producto de la carbamación; y después añadir un agente precipitante, y opcionalmente filtrar el precipitado y añadir un agente precipitante adicional. Para el uso farmacéutico, es preferible que haya siempre una purificación final del producto de carbamato antes del uso, pero que pueda haber un paso de cristalización antes en el proceso.

Ejemplos no limitativos del agente solubilizante incluyen, acetona, acetonitrilo, tetrahidrofurano, acetato de etilo, diclorometano, cloroformo, 1,4-dioxano, alcohol inferior de 1 a 4 átomos de carbono, y una mezcla de los mismos. En base al peso (g) del producto de la reacción, el agente solubilizante puede usarse en una cantidad desde cero a 20 ml (v/p).

5

Ejemplos no limitativos del agente precipitante incluyen agua, alcoholes inferiores de 1 a 4 átomos de carbono, dietiléter, pentano, hexano, ciclohexano, heptano y una mezcla de los mismos. En base al peso (g) del producto de la reacción, el agente precipitante puede ser añadido lentamente en una cantidad de desde cero a 40 ml (v/p). Comprendiendo reducción asimétrica biológica o química, el método de la presente invención puede proporcionar compuestos de carbamato ópticamente de alta pureza. Además, las condiciones de reacción suaves que requiere el método de la presente invención aseguran la seguridad del proceso. Además, el paso de cristalización es aplicable a la producción a gran escala antes o después de la reducción asimétrica o después de los resultados en una pureza química de los compuestos de carbamato.

10

15

Como se demuestra en los siguientes ejemplos, los compuestos de carbamato preparados de acuerdo con la presente invención son muy útiles en el tratamientos del SNC como las convulsiones.

20

Se puede obtener una mejor comprensión de la presente invención a través de los siguientes ejemplos que se exponen para ilustrar la presente invención. Los ejemplos que no entran dentro del ámbito de las reivindicaciones se proporcionan solamente por referencia.

#### EJEMPLOS

25

#### Preparación de Arilacetonas de Tetrazol

Ejemplo de Preparación 1: Preparación de 1-(2-clorofenil)-2-(1,2,3,4-tetrazol-1-il)etan-1-ona

30

A una suspensión de 2-bromo-2'-cloroacetofenona (228,3 g, 0,978 mol) y carbonato potásico (161,6 g, 1,170 mol) en acetonitrilo (2000 ml) se le añadió un 35 p/p% de solución de 1H-tetrazol dimetilformamida (215,1 g, 1,080 mol) a temperatura ambiente. Estos reactantes se agitaron durante 2 h a 45° C y se destilaron bajo presión reducida para eliminar alrededor de 1500 ml del solvente. El concentrado se diluyó en acetato de etilo (2000 ml) y se lavó con un 10% de salmuera (3 x 2000 ml). La capa orgánica así separada se destiló bajo presión reducida para proporcionar 216,4 g de un residuo sólido aceitoso. A una solución del residuo sólido en acetato de etilo (432 ml) se le añadió lentamente heptano (600 ml). El precipitado así formado se filtró a temperatura ambiente y se lavó para proporcionar 90,1 g (0,405 mol) de 1-(2-clorofenil)-2-(1,2,3,4-tetrazol-1-il)etan-1-ona (referido en lo sucesivo como "1N cetona").

35

<sup>1</sup>H-NMR(CDCI<sub>3</sub>) δ8.87(s, 1H), δ7.77(d, 1H), δ7.39-7.62(m, 3H), δ5.98(s, 2H)

40

Ejemplo de Preparación 2: Preparación de 1-(2-clorofenil)-2-(1,2,3,4-tetrazol-2-il)etan-1-ona

45

Después de la filtración del Ejemplo de Preparación 1, el filtrado se concentró y disolvió en isopropanol (100 ml), y al que después se le añadió heptano (400 ml) para completar la cristalización. El filtrado y el lavado a 5° C proporcionaron 1-(2-clorofenil)-2-(1,2,3,4-tetrazol-2-il)etan-1-ona (referido en lo sucesivo como "2N cetona") como un sólido. 94,7 g (0,425 mol).

<sup>1</sup>H-NMR(CDCI<sub>3</sub>) δ8.62(s, 1H), δ7.72(d, 1H), δ7.35-7.55(m, 3H), δ6.17(s, 2H)

50

#### Preparación del Compuesto de Alcohol de Configuración (R) por Reducción Asimétrica Biológica

55

Una cepa que expresa oxidorreductasa es adecuada para su uso en reducción asimétrica biológica. Como la levadura de panadería (Jenico), una cepa comercialmente disponible en una forma liofilizada se puede pesar adecuadamente para la reacción. Como otras cepas microbianas, la cepa almacenada en un congelador (revco) se puede esparcir en medio de placas LB (Bactotripton: 1%, extracto de levadura: 0,5%, NaCl: 0,5%, glucosa: 0,1%, agar: 1,5%) para formar colonias. Una de las cuales es inoculada entonces en 3 ml de un medio LB en un tubo y se pre-incuba a 30° C durante 1 día. Después de la finalización de la pre-incubación, se redujo hasta 300 ml de medio LB en un matraz Erlenmeyer de 1l, seguido por la incubación a 30° C durante 2 días. La centrifugación precipita la cepa en un pellet que se cuantifica para usarlo en la reacción.

60

Ejemplo de Preparación 3: Preparación de 1N alcohol con *Rhodotorula mucilaginosa*

65

Se incubó a temperatura ambiente 1-(2-clorofenil)-2-(1,2,3,4-tetrazol-1-il)etan-1-ona (100 mg, 0,449 mmol), preparado en el Ejemplo de Preparación 1 durante 4 días con nicotinamida adenina dinucleótido (NAD, 0,5 mg) en presencia de *Rhodotorula mucilaginosa* KCTC7117 (500 mg), una cepa microbiana que produce oxidorreductasa, en PBS (10 ml, pH 7.0) que contiene un 5% (p/v) de glicerol, después de lo cual la extracción con acetato de etilo (1 ml)

dio un alcohol de configuración R, es decir, (R)-1-(2-clorofenil)-2-(1,2,3,4,-tetrazol-1-il)etan-1-ol (referido en lo sucesivo como "1N alcohol"). Las tasas de conversión y purezas ópticas de los productos se enumeran en la Tabla 1 a continuación. Las tasas de conversión (%), purezas (%) y purezas ópticas de los productos se midieron usando HPLC y se calcularon usando las siguientes ecuaciones.

5 
$$\text{Tasa de Conversión (\%)} = [(\text{Área del Producto})/(\text{Área del Reactante} + \text{Área del Producto})] \times 100$$

$$\text{Pureza (\%)} = (\text{Área del Producto})/\text{Área de todos los Picos en HPLC}] \times 100$$

10 
$$\text{Pureza Óptica (5)} = [(\text{Área de Configuración R} - \text{Área de Configuración S})/(\text{Área de Configuración R} + \text{Área de Configuración S})] \times 100$$

<sup>1</sup>H-NMR(CDCI<sub>3</sub>) δ8.74(s, 1H), δ7.21-7.63(m, 4H), δ5.57(m, 1H), δ4.90(d, 1H), δ4.50(d, 1H), δ3.18(d, 1H)

15 Ejemplo de Preparación 4: Preparación de 2N Alcohol con *Rhodotorula mucilaginosa*

Se repitió el mismo procedimiento que en el Ejemplo de Preparación 3, con la excepción de que se usó 1-(2-clorofenil)-2-(1,2,3,4-tetrazol-2-il)etan-1-ona, preparada en el Ejemplo de Preparación 2, en lugar de 1-(2-clorofenil)-2-(1,2,3,4-tetrazol-1-il)etan-1-ona, para proporcionar (R)-1-(2-clorofenil)-2-(1,2,3,4-tetrazol-2-il)etan-1-ol (referido en lo sucesivo como "2N alcohol"). La tasa de conversión y la pureza óptica del producto se dan en la Tabla 1, a continuación.

<sup>1</sup>H-NMR(CDCI<sub>3</sub>) δ8.55(s, 1H), δ7.28-7.66(m, 4H), δ5.73(d, 1H), δ4.98(d, 1H), δ4.83(d, 1H), δ3.38(br, 1H)

25 Ejemplo de Preparación 5: Preparación de 1N alcohol con *Trigonopsis variabilis*

Se repitió el mismo procedimiento que en el Ejemplo de Preparación 3, con la excepción de que se usó *Trigonopsis variabilis* KCTC7263 como una cepa productora de oxidorreductasa, en lugar de *Rhodotorula mucilaginosa* KCTC7117, para proporcionar 1N alcohol de configuración R. Su tasa de conversión y pureza óptica se dan en la Tabla 1 a continuación.

Ejemplo de Preparación 6: Preparación de 2N Alcohol con *Trigonopsis variabilis*

35 Se repitió el mismo procedimiento que en el Ejemplo de Preparación 4, con la excepción de que se usó *Trigonopsis variabilis* KCTC7263 como una cepa productora de oxidorreductasa, en lugar de *Rhodotorula mucilaginosa* KCTC7117, para proporcionar 2N alcohol de configuración R. Su tasa de conversión y pureza óptica se dan en la Tabla 1 a continuación.

[Tabla 1]

Ejemplo No.	Cepa	Producto	Tasa de Conversión [%]	Pureza Óptica [%]
3	<i>Rhodotorula mucilaginosa</i> KCTC 7117	1N Alcohol	54.1	98.9
4	<i>Rhodotorula mucilaginosa</i> KCTC 7117	2N Alcohol	78.5	97.4
5	<i>Trigonopsis variabilis</i> KCTC 7263	1N Alcohol	11.9	99.9
6	<i>Trigonopsis variabilis</i> KCTC 7263	2N Alcohol	28.3	99.9

50 Ejemplos de Preparación 7 y 8: Preparación de 1N Alcohol con Levaduras del Género Candida

Se repitió el mismo procedimiento que en el Ejemplo de Preparación 3, con la excepción de que se usó *Candida parapsilosis* ATCC20179 o *Candida rugosa* KCTC7292 como una cepa productora de oxidorreductasa, en lugar de *Rhodotorula mucilaginosa* KCTC7117, para proporcionar 1N alcohol de configuración R. Su tasa de conversión y pureza óptica se dan en la Tabla 2, a continuación.

Ejemplos de Preparación 9 y 10: Preparación de 2N Alcohol con Levaduras del Género Candida

60 Se repitió el mismo procedimiento que en el Ejemplo de Preparación 4, con la excepción de que se usó *Candida parapsilosis* ATCC20179 o *Candida rugosa* KCTC7292 como una cepa productora de oxidorreductasa, en lugar de *Rhodotorula mucilaginosa* KCTC7117, para proporcionar 2N alcohol de configuración R. Su tasa de conversión y pureza óptica se dan en la Tabla 2, a continuación.

65

[Tabla 2]

Ejemplo No.	Cepa	Producto	Tasa de Conversión [%]	Pureza Óptica [%]
7	<i>Candida parapsilosis</i> ATCC 20179	1N Alcohol	46.5	98.5
8	<i>Candida rugosa</i> KCTC 7292	1N Alcohol	27.6	99
9	<i>Candida parapsilosis</i> ATCC 20179	2N Alcohol	70.1	97.9
10	<i>Candida rugosa</i> KCTC 7292	2N Alcohol	65.4	99

Ejemplos de Preparación 11 y 12: Preparación de 1N Alcohol con Levaduras de Género *Pichia*

Se repitió el mismo procedimiento que en el Ejemplo de Preparación 3, con la excepción de que se usó *Pichia anomala* KCTC1206 o *Pichia jadinii* KCTC7008 como una cepa productora de oxidoreductasa, en lugar de *Rhodotorula mucilaginosa* KCTC7117, para proporcionar 1N alcohol de configuración R. Su tasa de conversión y pureza óptica se dan en la Tabla 3, a continuación.

Ejemplos de Preparación 13 y 14: Preparación de 2N Alcohol con Levaduras del Género *Pichia*

Se repitió el mismo procedimiento que en el Ejemplo de Preparación 4, con la excepción de que se usó *Pichia anomala* KCTC1206 o *Pichia jadinii* KCTC7008 como una cepa productora de oxidoreductasa, en lugar de *Rhodotorula mucilaginosa* KCTC7117, para proporcionar 2N alcohol de configuración R. Su tasa de conversión y pureza óptica se dan en la Tabla 3, a continuación.

[Tabla 3]

Ejemplo No.	Cepa	Producto	Tasa de Conversión [%]	Pureza Óptica [%]
11	<i>Pichia anomala</i> KCTC 1206	1N Alcohol	23.8	99.9
12	<i>Pichia jadinii</i> KCTC 7008	1N Alcohol	56.1	99.9
13	<i>Pichia anomala</i> KCTC 1206	2N Alcohol	53.8	98.2
14	<i>Pichia jadinii</i> KCTC 7008	2N Alcohol	78.3	98.9

Ejemplos de Preparación 15 a 20: Preparación de 1N Alcohol con Levadura del Género *Saccharomyces*

Se repitió el mismo procedimiento que en el Ejemplo de Preparación 4, con la excepción de que se usó levadura de Panadería, *Saccharomyces cerevisiae* KCTC7108, *Saccharomyces cerevisiae* KCTC1205, *Saccharomyces cerevisiae* KCTC7107, *Saccharomyces cerevisiae* KCTC1552 o *Saccharomyces pastorianus* KCTC1218 como una cepa productora de oxidoreductasa, en lugar de *Rhodotorula mucilaginosa* KCTC7117, para proporcionar 2N alcohol de configuración R. Su tasa de conversión y pureza óptica se dan en la Tabla 4, a continuación.

[Tabla 4]

Ejemplo No.	Cepa	Producto	Tasa de Conversión [%]	Pureza Óptica [%]	
5	15	Levadura de Panadería	1N Alcohol	74.6	99.9
	16	<i>Saccharomyces cerevisiae</i> KCTC 7108	1N Alcohol	32.7	93.8
	17	<i>Saccharomyces cerevisiae</i> KCTC 1205	1N Alcohol	36.6	89.9
10	18	<i>Saccharomyces cerevisiae</i> KCTC7107	1N Alcohol	18.2	94.6
	19	<i>Saccharomyces cerevisiae</i> KCTC 1552	1N Alcohol	19.8	91.8
	20	<i>Saccharomyces pastorianus</i> KCTC 1218	1N Alcohol	20.4	92.5
15	21	Levadura de Panadería	2N Alcohol	85.1	98.1
	22	<i>Saccharomyces cerevisiae</i> KCTC 7108	2N Alcohol	57.4	90.5
	23	<i>Saccharomyces cerevisiae</i> KCTC 1205	2N Alcohol	64.8	86.5
20	24	<i>Saccharomyces cerevisiae</i> KCTC7107	2N Alcohol	36	87.7
	25	<i>Saccharomyces cerevisiae</i> KCTC 1552	2N Alcohol	38.5	83.3
25	26	<i>Saccharomyces pastorianus</i> KCTC 1218	2N Alcohol	33.8	77.2

Ejemplos de Preparación 27 a 30: Preparación de 1N Alcohol con Bacterias

30 Se repitió el mismo procedimiento que en el Ejemplo de Preparación 3, con la excepción de que se usó *Klebsiella pneumoniae* IFO3319, *Bacillus stearothermophilus* KCTC1752, *Rhodococcus erythropolis* KCCM40452 o *Rhodococcus rhodochrous* ATCC21197 como una cepa productora de oxidoreductasa, en lugar de *Rhodotorula mucilaginosa* KCTC7117, para proporcionar 1N alcohol de configuración R. Su tasa de conversión y pureza óptica se dan en la Tabla 5, a continuación.

35 Ejemplos de Preparación 31 a 37: Preparación de 2N Alcohol con Bacteria

40 Se repitió el mismo procedimiento que en el Ejemplo de Preparación 4, con la excepción de que se usó *Klebsiella pneumoniae* IFO3319, *Enterobacter cloacae* KCTC2361, *Erwinia herbicola* KCTC2104, *Micrococcus luteus* KCTC1071, *Bacillus stearothermophilus* KCTC1752, *Rhodococcus erythropolis* KCCM40452 o *Rhodococcus rhodochrous* ATCC21197 como una cepa productora de oxidoreductasa, en lugar de *Rhodotorula mucilaginosa* KCTC7117, para proporcionar 2N alcohol de configuración R. Su tasa de conversión y pureza óptica se dan en la Tabla 5, a continuación.

[Tabla 5]

Ejemplo No.	Cepa	Producto	Tasa de Conversión [%]	Pureza Óptica [%]	
45	27	<i>Klebsiella pneumoniae</i> IFO 3319	1N Alcohol	1.3	99.9
	28	<i>Bacillus stearothermophilus</i> KCTC 1752	1N Alcohol	14	94.9
50	29	<i>Rhodococcus erythropolis</i> KCCM 40452	1N Alcohol	42	90.1
	30	<i>Rhodococcus rhodochrous</i> ATCC 21197	1N Alcohol	14.1	92.9
	31	<i>Klebsiella pneumoniae</i> IFO 3319	2N Alcohol	3.4	99.9
	32	<i>Enterobacter cloacae</i> KCTC 2361	2N Alcohol	11.8	89.2
	33	<i>Erwinia herbicola</i> KCTC 2104	2N Alcohol	6	87.7
	34	<i>Micrococcus luteus</i> KCTC1071	2N Alcohol	13.3	92.6
60	35	<i>Bacillus stearothermophilus</i> KCTC 1752	2N Alcohol	40.1	88.2
	36	<i>Rhodococcus erythropolis</i> KCCM 40452	2N Alcohol	69.8	80.6
65	37	<i>Rhodococcus rhodochrous</i> ATCC 21197	2N Alcohol	25.4	74.8

Ejemplos de Preparación 38 y 39: Preparación de 1N Alcohol con Hongos

Se repitió el mismo procedimiento que en el Ejemplo de Preparación 3, con la excepción de que se usó *Mucor racemosus* KCTC6119, *Geotrichum candidum* KCTC6195, *Geotrichum candidum* IFO5767 o *Geotrichum candidum* IFO4597 como una cepa productora de oxidorreductasa, en lugar de *Rhodotorula mucilaginosa* KCTC7117, para proporcionar 1N alcohol de configuración R. Su tasa de conversión y pureza óptica se dan en la Tabla 6, a continuación.

Ejemplos de Preparación 40 a 42: Preparación de 2N Alcohol con Hongos

Se repitió el mismo procedimiento que en el Ejemplo de Preparación 4, con la excepción de que se usó *Mucor racemosus* KCTC6119, *Geotrichum candidum* KCTC6195, *Geotrichum candidum* IFO5767 o *Geotrichum candidum* IFO4597 como una cepa productora de oxidorreductasa, en lugar de *Rhodotorula mucilaginosa* KCTC7117, para proporcionar 2N alcohol de configuración R. Su tasa de conversión y pureza óptica se dan en la Tabla 6, a continuación.

[Tabla 6]

Ejemplo No.	Cepa	Producto	Tasa de Conversión [%]	Pureza Óptica [%]
38	<i>Mucor racemosus</i> KCTC 6119	1N Alcohol	10.2	97.1
39	<i>Geotrichum candidum</i> IFO 4597	1N Alcohol	18.2	99.9
40	<i>Mucor racemosus</i> KCTC 6119	2N Alcohol	32.7	95.1
41	<i>Geotrichum candidum</i> KCTC 6195	2N Alcohol	25.3	96.3
42	<i>Geotrichum candidum</i> IFO 4597	2N Alcohol	32	96.3

Preparación de Compuesto de Alcohol de Configuración (R) por Reducción Asimétrica Química

Ejemplos de Preparación 43 y 44: Preparación de 1N Alcohol con Reductor de Borano Quiral

A una solución de 1N cetona (100 mg, 0,449 mmol), preparada en el Ejemplo de Preparación 1, en tetrahidrofurano (1 ml) se le añadieron 2 equivalentes de un reductor de borano quiral, como (-)-*B*-clorodiisopinocampheilborano o (R)-2-metil-CBS-oxazaborolidina/borano, a 0° C. Se agitó a temperatura ambiente durante 24 h y siguió extracción con acetato de etilo (1 ml) para dar los resultados de la Tabla 7, a continuación.

Ejemplos de Preparación 45 y 46: Preparación de 2N Alcohol con Reductor de Borano Quiral

A una solución de 2N cetona (100 mg, 0,449 mmol), preparada en el Ejemplo de Preparación 2, en tetrahidrofurano (1 ml) se le añadieron 2 equivalentes de un reductor de borano quiral, como (-)-*B*-clorodiisopinocampheilborano o (R)-2-metil-CBS-oxazaborolidina/borano, a 0° C. Se agitó a temperatura ambiente durante 24 h y siguió extracción con acetato de etilo (1 ml) para dar los resultados de la Tabla 7, a continuación.

[Tabla 7]

Ejemplo No.	Reductor de Borano Quiral	Producto	Tasa de Conversión [%]	Pureza Óptica [%]
43	(-)- <i>B</i> -clorodiisopinocampheilborano	1N Alcohol	99.0	83.0
44	(R)-2-metil-CBS-oxazaborolidina/borano	1N Alcohol	99.0	14.1
45	((-)- <i>B</i> -clorodiisopinocampheilborano	2N Alcohol	99.0	84.6
46	(R)-2-metil-CBS-oxazaborolidina/borano	2N Alcohol	99.0	31.5

Ejemplos de Preparación 47 y 48: Preparación de 1N y 2N Alcoholes con Hidrogenación por Transferencia Catalítica Asimétrica

La 1N cetona preparada en el Ejemplo de Preparación 1 o la 2N cetona preparada en el Ejemplo de Preparación 2 (222 mg, 1,0 mmol) se disolvió en un azeótropo de ácido fórmico-trietilamina 5:2 (1,4 ml) y se sometió a una ambiente de argón. Después de que la solución se hubo enfriado a 0° C en el ambiente de argón, se añadió a la misma cloro-[[[(1*S*,2*S*)-(+)-amino-1,2-difeniletil](4-toluenesulfonil)amido} (p-cimeno)rutenio(II) (2 mg, 0,003 mmol)

de Fórmula Química 11. Se agitó a temperatura ambiente durante 48 h y siguió extracción con acetato de etilo (2 ml) para dar los resultados de la Tabla 8, a continuación.

5

[Tabla 8]

10

Ejemplo No.	Reactante	Producto	Tasa de Conversión [%]	Pureza Óptica [%]
47	1N Cetona	1N Alcohol	99.0	91.4
48	2N Cetona	2N Alcohol	99.0	87.8

## Preparación de Carbamato

15 Ejemplo de Preparación 49: Preparación de Acido Carbámico

## Éster (R)-1-(2-Clorofenil)-2-(tetrazol-1-il)etilico

20

25

30

A PBS (1000 ml, pH 7.0) que contenía un 5% (p/v) de glicerol se le añadió levadura de panadería (50 g) y 1N cetona (10 g, 44,9 mmol) preparada en el ejemplo de preparación 1, junto con nicotinamida adenina dinucleótido (NAD, 1 mg). La suspensión de la reacción resultante se agitó a 30° C durante 4 días y se mezcló con acetato de etilo (500 ml). Después de ser separada, la capa orgánica así formada se lavó con un 10% de salmuera (3 x 500 ml). A la capa orgánica se le añadió sulfato de magnesio, seguido por la filtración de la suspensión resultante. El filtrado se destiló bajo presión reducida para proporcionar 8,5 g de un residuo sólido que se disolvió después a 45° C en acetato de etilo (10 ml) y se enfrió a temperatura ambiente. La adición lenta de heptano (20 ml) llevó a la cristalización. El precipitado así formado se filtró y lavó para dar 7,32 g (32,6 mmol) de 1-(2-clorofenil)-2-(1,2,3,4-tetrazol-1-il)etan-1-ol (pureza óptica 99,9%). El precipitado se disolvió en diclorometano (73 ml) al que se le añadió ácido metanosulfónico (5,5 ml, 84,7 mmol) a 10° C, seguido por la adición lenta de cianato de sodio (4,24 g, 65,2 mmol). La mezcla del reactante se agitó a 10° C durante 12 h y se lavó con un 10% de salmuera (3 x 100 ml). La capa orgánica así formada se concentró bajo presión reducida y el concentrado se disolvió en isopropanol (14 ml). Calentar la solución a 45° C y enfriarla a temperatura ambiente llevo a la finalización de la cristalización. El precipitado así obtenido se filtró y lavó para proporcionar 7,84 g (29,3 mmol) de éster (R)-1-(2-clorofenil)-2-(1,2,3,4-tetrazol-1-il)etilico de ácido carbámico (pureza >99,0%, pureza óptica >99,0%).

35

<sup>1</sup>H-NMR(Acetona-d<sub>6</sub>) δ9.14(s, 1H), δ7.31-7.59(m, 4H), δ6.42(m, 1H), δ6.0-6.75(Br, 2H), δ4.90(d, 1H), δ5.03(m, 2H)

## Ejemplo de Preparación 50: Preparación del Ácido Carbámico

40

## Éster (R)-1(2-Clorofenil)-2-(tetrazol-2-il)etilico

45

50

55

La 2N cetona (15,5 g, 69,6 mmol), preparada en el Ejemplo de Preparación 2, se disolvió en un azeótropo de ácido fórmico-trietilamina (60 ml) y se sometió a un ambiente de argón. A esta solución se le añadió cloro {[[(1S,2S)-(+)-amino-1,2-difeniletil][4-toluenosulfonil]amido}(p-cimeno)rutenio (II) de Fórmula Química 11 (140 mg, 0,220 mmol), seguido por agitación a temperatura ambiente durante 48 h. La solución se diluyó en acetato de etilo (200 ml) y se lavó con un 10% de salmuera (3 x 100 ml). La capa orgánica así formada se secó sobre sulfato de magnesio y se filtró y el filtrado se destiló bajo presión reducida para dar 14,8 g (65,9 mmol) de 1-(2-clorofenil)-2-(1,2,3,4-tetrazol-2-il)etan-1-ol (pureza óptica 87,8%) como un residuo aceitoso. A esto se le añadió tetrahidrofurano (150 ml). Después de enfriarse a -15° C, se añadió lentamente isocianato de clorosulfonilo (6,9 ml, 79,2 mmol) y se agitó a -10° C durante 2 h. La adición lenta de agua (10 ml) indujo la terminación del reacción. La solución resultante se concentró bajo presión reducida hasta que se hubo eliminado alrededor de 100 ml del solvente. El concentrado se diluyó en acetato de etilo (200 ml) y se lavó con un 10% de salmuera (3 x 150 ml). La capa orgánica se concentró bajo presión reducida y el concentrado se disolvió en isopropanol (30 ml) al que se añadió lentamente heptano (90 ml), llevando a la finalización de la cristalización. El precipitado así obtenido se filtró y lavó para proporcionar 15,4 g (57,5 mmol) de éster (R)-1-(2-clorofenil)-2-(1,2,3,4-tetrazol-2-il)etilico de ácido carbámico (pureza >99,0%, pureza óptica >99,0%).

<sup>1</sup>H-NMR(Acetona-d<sub>6</sub>) δ8.74(s, 1H), δ7.38-7.54(m, 4H), δ6.59(m, 1H), δ6.16(Br, 2H), δ4.90(d, 1H), δ5.09(m, 2H)

60

Como se ha descrito hasta ahora, los compuestos de carbamato con alta pureza óptica y química pueden producirse con una beneficio económico de acuerdo con la presente invención.

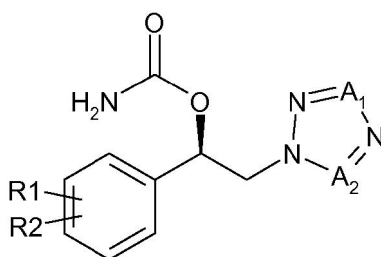
65

## Reivindicaciones

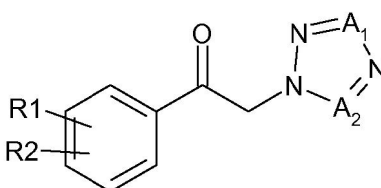
1. Un método para preparar éster 1-aril-2-tetrazolil etílico de ácido carbámico, representado por la Fórmula Química 1, que comprende:

someter una arilcetona, representada por la Fórmula Química 2, a reducción asimétrica (R)-selectiva para formar un compuesto de alcohol de configuración (R), representado por la Fórmula Química 5; y carbamar dicho alcohol:

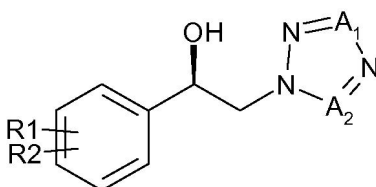
Fórmula Química 1



Fórmula Química 2



Fórmula Química 5



en donde,

R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> son seleccionados independientemente de un grupo que consiste de hidrógeno, halógeno, perfluoroalquilo, un alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, un tioalcoxi de 1 a 8 átomos de carbono, y un alcoxi de 1 a 8 átomos de carbono; y

uno de A<sub>1</sub> y A<sub>2</sub> es CH con el otro siendo N; y

la reducción (R)-selectiva se consigue por

la reducción asimétrica biológica que se lleva a cabo en un tampón que contiene la arilcetona de la Fórmula Química 2, una cepa microbiana capaz de producir oxidorreductasa que se selecciona del grupo que consiste de *Candida parapsilosis*, *Pichia jadinii* y *Rhodotorula mucilaginosa*; y un cosustrato; o

la reducción asimétrica química que se consigue con reductor de borano quiral de (-)-*B*-clorodiisopinocanfeilborano o la hidrogenación por transferencia catalítica asimétrica que se lleva a cabo reaccionando la arilcetona de Fórmula Química 2 con trietilamina de ácido fórmico o base de isopropanol-inorgánica en presencia de cloro  $\{[(1S,2S)\text{-}(+)\text{-amino-1,2-difeniletil}]\text{(4-toluenosulfonil)amido}\}$ (*p*-cimeno)rutenio (II).

2. El método de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el paso de carbamación se lleva a cabo reaccionando el compuesto de alcohol de configuración (R) de Fórmula Química 5 con cianato inorgánico y un ácido orgánico.

3. El método de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el paso de carbamación se lleva a cabo hidrolizando un producto resultante de la reacción entre el compuesto de alcohol de configuración (R) de Fórmula Química 5 y un



compuesto de isocianato seleccionado del grupo que consiste de isocianato clorosulfónico, isocianato de tricloroacetilo e isocianato de trimetilsililo.

5 4. El método de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el paso de carbamación se lleva a cabo introduciendo amoníaco en un producto resultante de la reacción entre el compuesto de alcohol de configuración (R) de Fórmula Química 5 y un compuesto de carbonilo que comprende 1,1'-carbonildiimidazol, haluro de carbamoil, carbonato de disuccinilo, fosgeno, trifosgeno, o cloroformiato.

10 5. El método de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende además un paso de cristalización después de al menos uno del paso de reducción asimétrica (R)-selectiva y el paso de carbamación.

6. El método de acuerdo con la reivindicación 5, en donde el paso de cristalización comprende:

15 añadir a un producto de la reacción un agente solubilizante seleccionado del grupo consistente de acetona, acetonitrilo, tetrahidrofurano, acetato de etilo, diclorometano, cloroformo, 1,4-dioxano y alcoholes inferiores de 1 a 4 átomos de carbono, y una mezcla de los mismos; y  
añadir un agente precipitante al mismo seleccionado del grupo consistente de agua, un alcohol inferior de 1 a 4 átomos de carbono, dietiléter, pentano, hexano, ciclohexano, heptano y una mezcla de los mismos.

20 7. El método de acuerdo con la reivindicación 1, que incluye adicionalmente el paso de preparar la arilcetona de Fórmula Química 2 que se prepara por reacción de sustitución entre una arilcetona de la siguiente Fórmula Química 8 con un tetrazol de la siguiente Fórmula Química 9:

25 Fórmula Química 8



35 Fórmula Química 9



en donde,

R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> son como se ha definido en la reivindicación 1; y

X es un grupo saliente seleccionado de un haluro y un sulfonato.

45 8. Un método de acuerdo con la reivindicación 7, que comprende además un paso de cristalización que comprende:

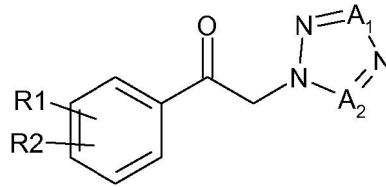
50 añadir un agente solubilizante seleccionado del grupo consistente de acetona, acetonitrilo, tetrahidrofurano, acetato de etilo, diclorometano, cloroformo, 1,4-dioxano, un alcohol inferior de 1 a 4 átomos de carbono y una mezcla de los mismos a un producto obtenido por la reacción de sustitución; y  
añadir un agente precipitante seleccionado del grupo consistente de agua, un alcohol inferior de 1 a 4 átomos de carbono, dietiléter, pentano, hexano, ciclohexano, heptanos y una combinación de los mismos.

55 9. Un método para preparar un compuesto de alcohol, representado por la siguiente Fórmula Química 5, a través de una reducción asimétrica (R)-selectiva de una arilcetona, representada por la siguiente Fórmula Química 2, en donde la reducción asimétrica (R)-selectiva se logra por reducción asimétrica biológica o reducción asimétrica química:

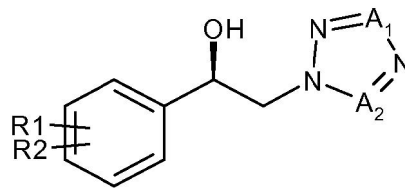
60

65

Fórmula Química 2



Fórmula Química 5



25 en donde,

30  $R_1$  y  $R_2$  son seleccionados independientemente del grupo que consiste de hidrógeno, halógeno, perfluoroalquilo, un alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, un tioalcoxi de 1 a 8 átomos de carbono, y un alcoxi de 1 a 8 átomos de carbono; y

uno de  $A_1$  y  $A_2$  es CH con el otro siendo N;

35 la reducción asimétrica biológica se lleva a cabo en un tampón que contiene la arilcetona de la Fórmula Química 2, una cepa microbiana capaz de producir oxidoreductasa que se selecciona del grupo que consiste de *Candida parapsilosis*, *Pichia jadinii* y *Rhodotorula mucilaginosa*; y un cosustrato; y

la reducción asimétrica química se consigue con un reductor de borano quiral de (-)-*B*-clorodiisopinocanfeilborano o la hidrogenación por transferencia catalítica asimétrica que se lleva a cabo reaccionando la arilcetona de Fórmula Química 2 con trietilamina de ácido fórmico o base de isopropanol-inorgánica en presencia de cloro {[[(1*S*,2*S*)-(+)-amino-1,2-difeniletil](4-toluenosulfonil)amido}(p-cimeno)rutenio (II).

40

45

50

55

60

65