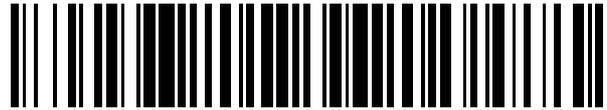


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 548 502**

51 Int. Cl.:

C07D 413/12 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **19.03.2010 E 10709535 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **05.08.2015 EP 2411385**

54 Título: **Proceso para la obtención de derivados de ácido propiónico**

30 Prioridad:

24.03.2009 EP 09156074
07.12.2009 EP 09178220

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
19.10.2015

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

PUENTENER, KURT y
SCALONE, MICHELANGELO

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

ES 2 548 502 T3

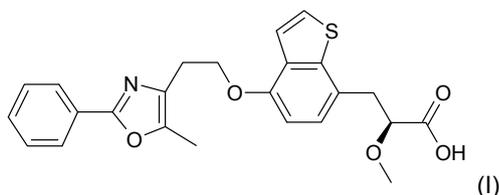
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar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

DESCRIPCIÓN

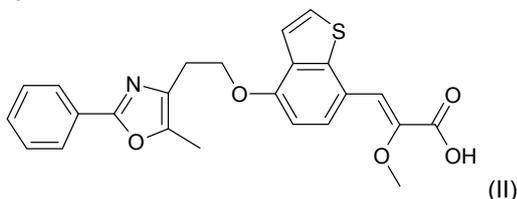
Proceso para la obtención de derivados de ácido propiónico

- 5 La presente invención se refiere a un nuevo proceso para la obtención del ácido (S)-2-metoxi-3-{4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-benzo[b]tiofen-7-il}-propiónico o una sal del mismo.

Se describe un proceso para la obtención de un compuesto de la fórmula (I)

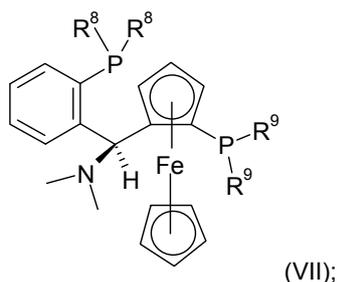
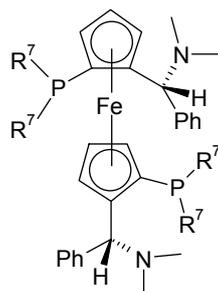
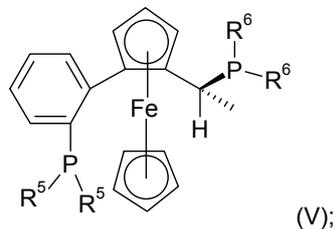
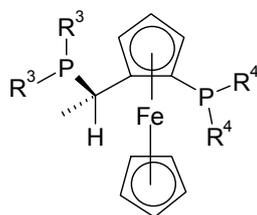


- 10 o una sal del mismo, en el que se hidrogena un compuesto de la fórmula (II)



o una sal del mismo

- 15 (a) en presencia de un catalizador que contiene iridio; o
(b) en presencia de un catalizador que contiene rutenio y un compuesto de la fórmula (IV), (V), (VI) o (VII)



en las que

- 20 R³ es alquilo, cicloalquilo o arilo;
R⁴ es cicloalquilo, arilo o heteroarilo;
R⁵ es cicloalquilo o arilo;
R⁶ es cicloalquilo o arilo;
R⁷ es cicloalquilo o arilo;
25 R⁸ es cicloalquilo o arilo; y
R⁹ es cicloalquilo o arilo.

El compuesto de la fórmula (I) ya es conocido en la técnica y se ha descrito por ejemplo en la solicitud internacional WO 02/092084. Es especialmente útil para la profilaxis y/o el tratamiento de la diabetes mellitus de tipo I y II.

- 30 Información adicional de antecedentes puede encontrarse en la WO 2005/030764, que cita las preparaciones de derivados de ácido propiónico quiral.

El proceso según la invención permite la síntesis del compuesto de la fórmula (I) con un alto exceso enantiomérico. Se realiza en diclorometano y puede evitarse el uso de mezclas complejas de disolventes. El proceso con el catalizador que contiene iridio proporciona un rendimiento especialmente alto y un alto exceso enantiomérico del compuesto de la fórmula (I). Además, se obtiene el compuesto de la fórmula (I) ópticamente puro sin tener que recurrir a la cristalización múltiple de las sales diastereoméricas.

El término “catalizador” indica un complejo de rutenio y de iridio, respectivamente, con un ligando quiral. En tales complejos de rutenio, el rutenio está caracterizado con preferencia por el número de oxidación II. En tales complejos de iridio, el iridio está caracterizado con preferencia por el número de oxidación I.

El término “alquilo” indica un resto alquilo monovalente, de cadena lineal o ramificada, que tiene de uno a ocho átomos de carbono, con preferencia de uno a cuatro átomos de carbono. Además, este término se ejemplifica con resto del tipo metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo, iso-butilo, n-butilo, tert-butilo y similares, siendo preferidos el metilo, tert-butilo e iso-propilo.

El término “alcoxi” indica un grupo alquil-O-. Un grupo alcoxi preferido es el metoxi.

El término “cicloalquilo” indica un resto carbocíclico monovalente de 3 a 10 átomos de carbono, con preferencia de 3 a 6 átomos de carbono, por ejemplo el ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo. El ciclohexilo es un cicloalquilo preferido.

El término “arilo” indica un resto fenilo o naftilo, con preferencia el resto fenilo, que puede estar opcionalmente mono- o polisustituido, en especial mono-, di- o tri-sustituido por halógeno, hidroxilo, CN, CF₃, NO₂, NH₂, N(H, alquilo), N(alquilo)₂, carboxi, aminocarbonilo, alquilo, alcoxi, fenilo y/o feniloxi. Los sustituyentes preferidos son halógeno, alquilo, CF₃ y alcoxi, en especial alquilo, CF₃ y alcoxi.

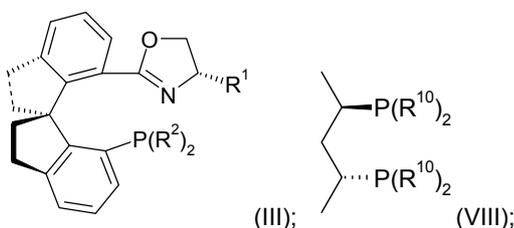
El término “heteroarilo” indica un anillo aromático de 5 ó 6 eslabones, que puede contener 1, 2 ó 3 átomos elegidos entre nitrógeno, oxígeno y/o azufre, por ejemplo el furilo, piridilo, 1,2-, 1,3- y 1,4-diazinilo, tienilo, isoxazolilo, oxazolilo, imidazolilo o pirrolilo. El término “heteroarilo” indica también restos aromáticos bicíclicos, que contienen dos anillos de 5 ó 6 eslabones, en los que uno o ambos anillos pueden contener 1, 2 ó 3 átomos elegidos entre nitrógeno, oxígeno y azufre, p.ej. indol o quinolina, o restos aromáticos bicíclicos parcialmente hidrogenados, p.ej. el indolinilo. Un resto heteroarilo puede tener un modelo de sustitución ya descrito antes con ocasión del término “arilo”. Los restos heteroarilo preferidos son el 2-tienilo y 2-furilo. Es especialmente preferido el 2-furilo.

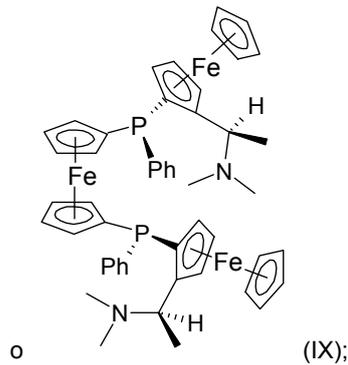
El término “haluro” indica un átomo de halógeno que lleva carga negativa, por ejemplo el fluoruro, cloruro, bromuro o yoduro.

El término “sales farmacéuticamente aceptables” abarca las sales del compuesto de la fórmula (I) con bases farmacéuticamente aceptables, por ejemplo sales alcalinas, p.ej. sales Na y K, sales alcalinotérreas, p.ej. sales Ca y Mg, y sales amónicas o sales de amonio sustituido por alquilo, p.ej. sales de trimetilamonio. Una sal farmacéuticamente aceptable preferida del compuesto de la fórmula (I) es la sal sódica.

El término “ η^5 ” significa eta5 y se emplea normalmente en la química de coordinación. Indica el número de electrones compartidos entre el centro metálico y el ligando de un compuesto o complejo de coordinación.

Un proceso preferido es un proceso según la invención, en el que el catalizador contiene iridio y un compuesto de la fórmula (III), (VIII) o (IX)

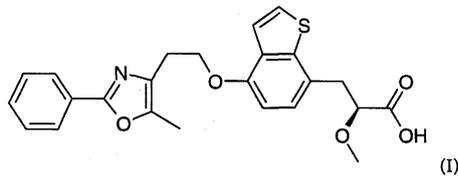




en donde
 R^1 es hidrógeno, alquilo, arilo o arilalquilo;
 R^2 es arilo; y
 R^{10} es arilo.

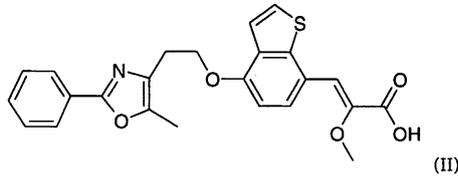
5

El invento se refiere por tanto a un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (I)



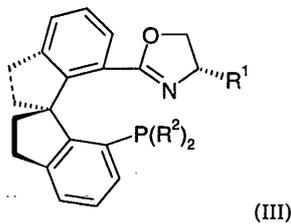
o una sal respectiva, en donde un compuesto de fórmula (II)

10



o una sal respectiva se hidrogena en presencia de un catalizador que comprende iridio;

en donde el catalizador comprende iridio y un compuesto de fórmula (III)



15 en donde

R^1 es hidrógeno, iso-propilo o bencilo; y

R^2 es fenilo, 3,5-di-metilfenilo o 3,5-di-ter-butil-fenilo.

Se describe también un procedimiento como se ha definido antes en donde R^{10} es 3,5-di-metil-fenilo.

20 El compuesto de fórmula (IX) es (S,R,R)-1,1'-bis-(((1-N,N-dimetilamino)-etilferrocenil)(fenilfosfino))ferroceno. La (S,S)-[1,3-dimetil-1,3-propandiil]bis[di-(3,5-dimetilfenil)fosfina] se describe aquí como un compuesto de fórmula(VIII).

Es especialmente preferido un proceso según la invención, en el que el compuesto de la fórmula (III) es:

- (S_a,S)-7-[4,5-dihidro-4-benciloxazol-2-il]-7'-difenilfosfino-1,1'-espirobiindano;
 (S_a,S)-7-[4,5-dihidro-4-benciloxazol-2-il]-7'-di(3,5-di-metilfenil)fosfino-1,1'-espirobiindano;
 (S_a,S)-7-[4,5-dihidro-4-benciloxazol-2-il]-7'-di(3,5-di-tert-butilfenil)fosfino-1,1'-espirobiindano;
 5 (S_a,S)-7-[4,5-dihidro-4-feniloxazol-2-il]-7'-di(3,5-di-tert-butilfenil)fosfino-1,1'-espirobiindano;
 (S_a,S)-7-[4,5-dihidro-4-isopropiloxazol-2-il]-7'-di(3,5-di-tert-butilfenil)fosfino-1,1'-espirobiindano; o
 (S_a)-7-[4,5-dihidrooxazol-2-il]-7'-di(3,5-di-tert-butil-fenil)fosfino-1,1'-espirobiindano.

Es también preferido un proceso según la invención, en el que el compuesto de la fórmula (III) es:

- 10 (S_a,S)-7-[4,5-dihidro-4-benciloxazol-2-il]-7'-di(3,5-di-tert-butilfenil) fosfino-1,1'-espirobiindano;
 (S_a,S)-7-[4,5-dihidro-4-isopropiloxazol-2-il]-7'-di(3,5-di-tert-butilfenil) fosfino-1,1'-espirobiindano; o
 (S_a)-7-[4,5-dihidrooxazol-2-il]-7'-di(3,5-di-tert-butil-fenil)fosfino-1,1'-espirobiindano.

Además es preferido un proceso ya definido antes, en el que el catalizador es Ir(L¹)(L²)_nY

en el que

L¹ es un compuesto de la fórmula (III) ya definidas antes;

L² es cicloocteno, 1,5-ciclooctadieno, etileno, 1,5-hexadieno o norbornadieno;

Y es cloruro, yoduro, bromuro, fluoruro, trifluoracetato, tetrafluorborato, tetrakis[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-borato, tetrafenilborato, hexafluorantimoniato, hexafluorofosfato, triflato, mesilato, perclorato, perbromato, peryodato, nitrato, hidrogenosulfato o acetilacetato; y

n es el número 1 ó 2.

Y es con preferencia cloruro, tetrafluorborato, hexafluorofosfato o tetrakis[3,5-bis(trifluorometil)fenil]borato, con mayor preferencia tetrafluorborato o tetrakis[3,5-bis-(trifluorometil)fenil]borato.

n es con preferencia el número 1.

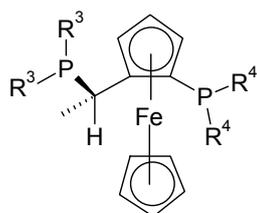
Es especialmente preferido un proceso según la invención, en el que el catalizador es:

[Ir((S,S)-7-[4,5-dihidro-4-benciloxazol-2-il]-7'-di(3,5-di-tert-butilfenil) fosfino-1,1'-espirobiindano)(1,5-ciclo-
 octadieno)][tetrakis[3,5-bis(trifluorometil)fenil]borato];

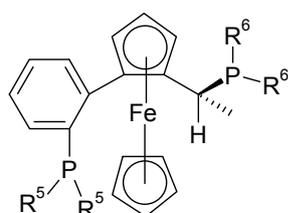
30 [Ir((S,S)-7-[4,5-dihidro-4-isopropiloxazol-2-il]-7'-di(3,5-di-tert-butilfenil) fosfino-1,1'-espirobiindano)(1,5-ciclo-
 octadieno)][tetrakis[3,5-bis(trifluorometil)fenil]borato]; o

[Ir((S)-7-[4,5-dihidrooxazol-2-il]-7'-di(3,5-di-tert-butil-fenil)fosfino-1,1'-espirobiindano)(1,5-ciclooctadieno)]-
 [tetrakis[3,5-bis(trifluorometil)fenil]borato].

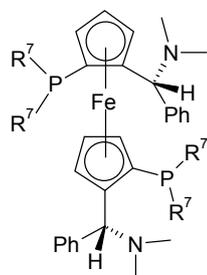
35 Se describe también un proceso como se ha definido antes, en el que el catalizador contiene rutenio y un compuesto de la fórmula (IV), (V), (VI) o (VII)



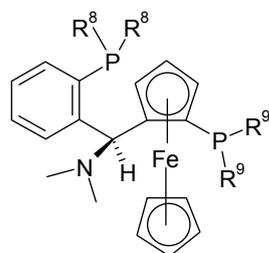
(IV);



(V);



(VI); o



(VII);

en los que de R³ a R⁹ tienen los significados definidos anteriormente;

R³ puede ser alquilo, ciclohexilo, fenilo, alquilfenilo o dialquilfenilo.

En particular en el proceso, ya definido antes, R³ puede ser tert-butilo, ciclohexilo, fenilo, 2-metil-fenilo o 3,5-di-metil-fenilo.

Además, R⁴ puede ser alquilo, ciclohexilo, fenilo, naftilo, furilo o fenilo sustituido de una a tres veces por sustituyentes elegidos con independencia entre trifluorometilo, alquilo y alcoxi.

Se describe también un proceso como se ha definido antes, en el que R^4 es tert-butilo, ciclohexilo, fenilo, 3,5-di-trifluorometil-fenilo, 4-trifluorometil-fenilo, 3,5-di-metil-4-metoxi-fenilo, 1-naftilo o 2-furilo.

5 R^5 puede ser con preferencia ciclohexilo, fenilo o fenilo sustituido de una a tres veces por sustituyentes elegidos con independencia entre alquilo y alcoxi.

Además se describe también un proceso en el que R^5 es fenilo, ciclohexilo, 3,5-di-metil-4-metoxi-fenilo o 3,5-di-metil-fenilo.

10 R^6 puede ser ciclohexilo, norbornilo, fenilo o fenilo sustituido de una a tres veces por sustituyentes elegidos con independencia entre alquilo y trifluorometilo.

15 Además se describe un proceso ya definido antes, en el que R^6 es fenilo, ciclohexilo, 3,5-di-metil-fenilo, 3,5-di-trifluorometil-fenilo o norbornilo.

R^7 puede ser ciclohexilo, fenilo o fenilo sustituido de una a tres veces por sustituyentes elegidos con independencia entre alquilo, trifluorometilo y alcoxi.

20 Se describe también proceso como se ha definido antes, en el que R^7 es ciclohexilo, fenilo, 3,5-di-metil-fenilo, 3,5-di-trifluorometil-fenilo, 3,5-di-metil-4-metoxi-fenilo o 2-metil-fenilo.

Se describe también un proceso como se ha definido antes en el que R^8 es ciclohexilo o fenilo.

25 Se describe también un proceso como se ha definido antes en el que R^9 es ciclohexilo o fenilo.

Además se describe un proceso como se ha definido antes en el que el compuesto de la fórmula (IV), (V), (VI), (VII) o (VIII) es:

30 (S)-1-[(R)-2-(difenilfosfino)ferrocenil]etil-di-tert-butil-fosfina;
 (S)-1-[(R)-2-(dicrolohexilfosfino)ferrocenil]etil-di-tert-butilfosfina;
 (S)-1-[(R)-2-(di-(4-trifluorometilfenil)fosfino)ferrocenil]-etil-di-tert-butil-fosfina;
 (S)-1-[(R)-2-(di-(3,5-dimetil-4-metoxifenil)fosfino)-ferrocenil]etil-di-tert-butilfosfina;
 (S)-1-[(R)-2-(di-2-furilfosfino)ferrocenil]etil-di-tert-butilfosfina;
 35 (α R, α R)-2,2'-bis(α -N,N-dimetilaminofenilmetil)-(S,S)-1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno;
 (α R, α R)-2,2'-bis(α -N,N-dimetilaminofenilmetil)-(S,S)-1,1'-bis[di(3,5-dimetil-4-metoxifenil)fosfino]ferroceno;
 (R)-1-difenilfosfino-2-[(S)- α -(N,N-dimetilamino)-o-difenil-fosfinofenil]metil]ferroceno;
 (S)-1-[(S)-2-(2'-difenilfosfinofenil)ferrocenil]etil-di(bis-3,5-trifluorometilo fenil)fosfina;
 (R)-1-[(R)-2-(2'-dicrolohexilfosfinofenil)ferrocenil]etil-di-(bis-3,5-trifluorometilfenil)fosfina; o
 (R)-1-[(R)-2-(2'-difenilfosfinofenil)ferrocenil]etil-di-(2-norbornil)fosfina.

40 Además es también preferido un proceso según la invención, en el que el compuesto de la fórmula (IV), (V), (VI) o (VII) es:

(S)-1-[(R)-2-(difenilfosfino)ferrocenil]etil-di-tert-butil-fosfina; o
 (S)-1-[(R)-2-(di-(3,5-dimetil-4-metoxifenil)fosfino)-ferrocenil]etil-di-tert-butilfosfina.

45 En particular se describe un proceso, ya definido antes, en el que el catalizador es $Ru(L^3)(L^4)(L^5)_mY_p$ en el que:

50 L^3 es un compuesto de la fórmula (IV), (V), (VI) o (VII) ya definidas anteriormente;
 L^4 es η^5 -2,4-dimetilpentadienilo, ciclo-pentadienilo o η^5 -2,3,4-trimetilpentadienilo;
 L^5 es haluro, acetonitrilo, éter de dietilo, agua, acetona, tetrahydrofurano, dioxano, piridina, imidazol o tiofeno;
 Y es tetrakis[3,5-bis(trifluorometil)fenil]borato, tetrafluorborato, tetrafenilborato, hexafluorantimoniato, hexafluorofosfato, triflato, mesilato, hidrogenosulfato o perclorato;
 m es el número 0 ó 1; y
 p es el número 0 ó 1;
 55 L^5 puede ser yodo.
 m puede ser el número 1;

Se describe un proceso ya definido antes, en el que el catalizador es:

60 $[Ru(\eta^5$ -2,4-dimetilpentadienil)((S)-1-[(R)-2-(difenilfosfino)-ferrocenil]etil-di-tert-butilfosfina)(acetonitrilo)]-[tetrafluorborato];
 $[Ru(\eta^5$ -2,4-dimetilpentadienil)((S)-1-[(R)-2-(dicrolohexil-fosfino)ferrocenil]etil-di-tert-butilfosfina)(acetonitrilo)]-[tetrafluorborato];
 $[Ru(\eta^5$ -2,4-dimetilpentadienil)((S)-1-[(R)-2-(di-(4-trifluor-metilfenil)fosfino)ferrocenil]etil-di-tert-butilfosfina)-(acetonitrilo)]-[tetrafluorborato];
 65 $[Ru(\eta^5$ -2,4-dimetilpentadienil)((S)-1-[(R)-2-(di-(3,5-dimetil-4-metoxifenil)fosfino)ferrocenil]etil-di-tert-butilfosfina)-(acetonitrilo)]-[tetrafluorborato];

[Ru(η^5 -2,4-dimetilpentadienil)((S)-1-[(R)-2-(di-2-furil-fosfino)ferrocenil]etildi-tert-butilfosfina)(acetonitrilo)-[tetrafluorborato];

[Ru(η^5 -2,4-dimetilpentadienil)((α R, α R)-2,2'-bis(α -N,N-di-metilaminofenilmetil)-(S,S)-1,1'-bis(difenilfosfino)-ferroceno)(acetonitrilo)][tetrafluorborato];

5 [Ru(η^5 -2,4-dimetilpentadienil)((α R, α R)-2,2'-bis(α -N,N-di-metilaminofenilmetil)-(S,S)-1,1'-bis[di(3,5-dimetil-4-metoxifenil)fosfino]ferroceno)(acetonitrilo)-[tetrafluorborato];

[Ru(η^5 -2,4-dimetilpentadienil)((R)-1-difenilfosfino-2-[(S)- α -(N,N-dimetilamino)-o-difenilfosfinofenil]metil]ferroceno)];

[Ru(η^5 -2,4-dimetilpentadienil)((S)-1-[(S)-2-(2'-difenil-fosfinofenil)ferrocenil]etildi(bis-3,5-trifluormetilfenil)-fosfina)(acetonitrilo)][tetrafluorborato];

10 [Ru(η^5 -2,4-dimetilpentadienil)((R)-1-[(R)-2-(2'-diciclohexil-fosfinofenil)ferrocenil]etildi(bis-3,5-trifluormetilfenil)-fosfina)(acetonitrilo)][tetrafluorborato]; o

[Ru(η^5 -2,4-dimetilpentadienil)((R)-1-[(R)-2-(2'-difenil-fosfinofenil)ferrocenil]etildi-(2-norbornil)fosfina)(acetonitrilo)][tetrafluorborato].

15 Se describe un procedimiento como se ha definido antes en el que el catalizador es:

[Ru(η^5 -2,4-dimetilpentadienil)((S)-1-[(R)-2-(difenilfosfino)-ferrocenil]etildi-tert-butilfosfina)(acetonitrilo)][tetrafluorborato]; o

[Ru(η^5 -2,4-dimetilpentadienil)((S)-1-[(R)-2-(di-(3,5-dimetil-4-metoxifenil)fosfino)ferrocenil]etildi-tert-butilfosfina)(acetonitrilo)][tetrafluorborato].

20

El compuesto de la fórmula (II) puede hidrogenarse con presión de gas hidrógeno.

Si se emplea un catalizador de iridio, el proceso se lleva a cabo con preferencia a una temperatura de 10 a 120°C, con mayor preferencia de 40 a 100°C, con preferencia especial de 60 a 80°C.

25

Si se emplea un catalizador que contiene iridio, el proceso se lleva a cabo con preferencia en un disolvente elegido entre alcoholes, alcoholes fluorados, tetrahidrofurano, metil-tetrahidrofurano, diclorometano, éteres de dialquilo, disolventes aromáticos, por ejemplo benceno, tolueno, CF₃-C₆H₅, disolventes aromáticos mono- o poli-fluorados y mezclas de los mismos, con mayor preferencia en metanol, tetrahidrofurano, diclorometano y mezclas de los mismos, con preferencia especial en una mezcla 3:2 de metanol/tetrahidrofurano.

30

Si se emplea un catalizador que contiene iridio, el proceso se lleva a cabo con preferencia con una presión de hidrógeno comprendida entre 1 y 200 bares, con mayor preferencia entre 10 y 100 bares, con preferencia especial entre 40 y 60 bares.

35

Si se emplea un catalizador que contiene iridio, la relación (mol/moles) entre sustrato y catalizador se sitúa con preferencia entre 10 y 50000, con mayor preferencia entre 100 y 10000, con preferencia especial entre 1000 y 5000.

40

Si se emplea un catalizador que contiene rutenio, el proceso se lleva a cabo con preferencia a una temperatura de 10 a 120°C, con mayor preferencia de 20 a 80°C, con preferencia especial de 30 a 50°C.

45

Si se emplea un catalizador que contiene rutenio, el proceso se lleva a cabo con preferencia en un disolvente elegido entre alcoholes, tetrahidrofurano, diclorometano, alcoholes fluorados, metil-tetrahidrofurano, éteres y mezclas de los mismos, con preferencia metanol, tetrahidrofurano, diclorometano y mezclas de los mismos, con mayor preferencia en una mezcla 1:1 de diclorometano/tetrahidrofurano o en diclorometano y con preferencia especial en diclorometano.

50

Si se emplea un catalizador que contiene rutenio, el proceso se lleva a cabo con preferencia con una presión de hidrógeno de 1 a 200 bares, con mayor preferencia de 10 a 100 bares, con preferencia especial de 40 a 60 bares.

Si se emplea un catalizador que contiene rutenio, la relación (mol/moles) entre sustrato y catalizador se sitúa con preferencia entre 10 y 50000, con mayor preferencia entre 100 y 10000, con preferencia especial entre 1000 y 5000.

55

La configuración (S) preferida del compuesto de la fórmula (I) se ha obtenido con los ligandos recogidos en las tablas de la parte experimental. Si un ligando quiral o catalizador proporciona con preferencia el compuesto de la fórmula (I) con la configuración (R), está claro que debería emplearse el ligando o catalizador de la configuración opuesta para obtener el compuesto de la fórmula (I) con la configuración (S). Ambos enantiómeros de los ligandos quirales son accesibles con igual facilidad.

60

La invención se refiere también al uso de un catalizador ya definido antes para la obtención de un compuesto de la fórmula (I) ya definida antes.

65

Los catalizadores para emplear en el proceso de la presente invención pueden obtenerse por reacción de un compuesto de la fórmula [Ir(L)Cl]₂, [Ir(L)₂] BARF o [Ir(L)₂]BF₄ en las que L indica un ligando neutro, p.ej. COD, con el ligando deseado de la fórmula (III), (IX), (X) o (XI) p.ej. (S,S)-3,5-Xyl-Skewphos o (S,R,R)-TRIFER, en un disolvente apropiado, p.ej. diclorometano o metanol. El catalizador puede emplearse después de aislarlo previamente o bien

puede obtenerse "in situ". Los ligandos de la fórmula (III), (IX), (X) u (XI) pueden prepararse con métodos de por sí conocidos, por ejemplo, los compuestos $[\text{Ir}(\text{COD})\text{Cl}]_2$ y $[\text{Ir}^+(\text{COD})_2]\text{BF}_4$ son productos comerciales, p.ej. de Strem Chemicals Inc., Newburgport, Mass., EE.UU., o compuestos que pueden obtenerse con arreglo a métodos de por sí conocidos, p.ej. J. Herde y col., Inorg. Syn. 18-20, 1974; o M. Green y col., J. Chem. Soc. 2334-2337, 1971.

El término "ligando neutro" se emplea aquí para indicar un ligando fácilmente intercambiable, por ejemplo una olefina del tipo etileno, propileno, cicloocteno, 1,5-hexadieno, norbornadieno, 1,5-ciclooctadieno, un nitrilo del tipo acetonitrilo o benzonitrilo, o también un disolvente del tipo tetrahidrofurano, tolueno, etc. Cuando están presentes más de un ligando de este tipo, los ligandos presentes podrán ser diferentes entre sí. Un ligando neutro preferido es el ciclooctadieno.

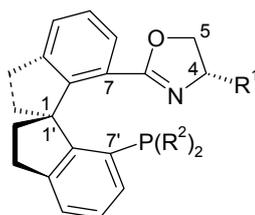
Ejemplos

Abreviaturas

η^5 -2,4-DMP = η^5 -2,4-dimetilpentadienilo,
 THF = tetrahidrofurano,
 NCMe = acetonitrilo,
 TFA = ácido trifluoroacético,
 COD = 1,5-ciclooctadieno,
 BARF = tetrakis[3,5-bis(trifluorometil)fenil]borato,
 r.t. = t.amb. = temperatura ambiente,
 S/C = relación (mol/moles) entre sustrato y catalizador,
 HPLC = cromatografía de líquidos de alta eficacia,
 ee = exceso enantiomérico = $[(S)-(R)]/[(S)+(R)]$.

Todos los ligandos de ferrocenil-difosfina son productos comerciales de Solvias AG, CH-4002 Basilea. Los complejos de rutenio son productos comerciales de Umicore AG, D-63457 Hanau-Wolfgang o compuestos que pueden obtenerse con arreglo a O. Briel y col. en "Catalysis of Organic Reactions", 2009, 203, CRC Press, Boca Raton. Los ligandos de oxazolina-mono-fosfina (ligandos SIPHOX) y sus correspondientes complejos de iridio son productos comerciales de Nankai University, Tianjin 300071, China o compuestos que pueden obtenerse con arreglo a Q.L. Zhou y col., J. Am. Chem. Soc. 130, 8584, 2008. El Xyl-Skewphos y 3,5-tBu-MeOBIPHEP son productos comerciales de Solvias AG, CH-4002 Basilea. El TRIFER es un producto comercial de Phoenix Chemicals, 34 Thursby Rod., Bromborough, Wirral CH62, 3PW, Reino Unido (UK) o un compuesto que puede obtenerse con arreglo a P. McCormack y col., Angew. Chem. Int. Ed. 46, 4141-44, 2007.

La numeración de los átomos de los ligandos SIPHOX se indica a continuación:



Ligandos de fósforo quirales

Acrónimos	Nombre químico
Ph-Bn-SIPHOX	7-[4,5-dihidro-4-benciloxazol-2-il]-7'-difenilfosfino-1,1'-espirobiindano
Xyl-Bn-SIPHOX	7-[4,5-dihidro-4-benciloxazol-2-il]-7'-di(3,5-di-metilfenil)-fosfino-1,1'-espirobiindano
DBT-Bn-SIPHOX	7-[4,5-dihidro-4-benciloxazol-2-il]-7'-di(3,5-di-tert-butil-fenil)-fosfino-1,1'-espirobiindano
DBT-Ph-SIPHOX	7-[4,5-dihidro-4-feniloxazol-2-il]-7'-di(3,5-di-tert-butilfenil)-fosfino-1,1'-espirobiindano
DBT-iPr-SIPHOX	7-[4,5-dihidro-4-isopropiloxazol-2-il]-7'-di(3,5-di-tert-butil-fenil)fosfino-1,1'-espirobiindano
DBT-H-SIPHOX	7-[4,5-dihidrooxazol-2-il]-7'-di(3,5-di-tert-butilfenil)fosfino-1,1'-espirobiindano
TRIFER	1,1'-bis-[[[(1-N,N-dimetilamino)etilferrocenil](fenilfosfino)]-ferroceno
Xyl-Skewphos	[1,3-dimetil-1,3-propanodiol]bis[di-(3,5-dimetilfenil)fosfina]
PPF-PtBu ₂	1-[2-(difenilfosfino)ferrocenil]etil-di-tert-butilfosfina
Cy ₂ PF-PtBu ₂	1-[2-(díciclohexilfosfino)ferrocenil]etil-di-tert-butilfosfina
(4-CF ₃ Ph) ₂ PF-PtBu ₂	1-[2-(di-(4-trifluorometilfenil)fosfino)ferrocenil]etil-di-tert-butilfosfina

Acrónimos	Nombre químico
(3,5-Me ₂ -4-MeOPh) ₂ PF-PtBu ₂	1-[2-(di-(3,5-dimetil-4-metoxi-fenil)fosfino)ferrocenil]etilidi-tert-butilfosfina
2-Fur ₂ PF-PtBu ₂	1-[2-(di-2-furilfosfino)ferrocenil]etilidi-tert-butilfosfina
NMe ₂ -PPh ₂ -Mandyphos	2,2'-bis(α-N,N-dimetilaminofenilmetil)-1,1'-bis(difenil-fosfino)ferroceno
NMe ₂ -P(3,5-Me-4-MeOPh) ₂ -Mandyphos	2,2'-bis(α-N,N-dimetilaminofenilmetil)-1,1'-bis[di(3,5-dimetil-4-metoxifenil)fosfino]ferroceno
PPPhCHNMe ₂ -F-PP	1-difenilfosfino-2-[α-(N,N-dimetilamino)-o-difenilfosfino-fenil]metil]ferroceno
PPPhFCHCH ₃ -P(3,5-CF ₃ Ph) ₂	1-[2-(2'-difenilfosfinofenil)ferrocenil]-etilidi(bis-3,5-trifluor-metilfenil)fosfina
Cy ₂ PPPhFCHH ₃ P(3,5-CF ₃ Ph) ₂	1-[2-(2'-dicrohexilfosfinofenil)ferrocenil]etilidi(bis-3,5-trifluormetilfenil)fosfina
PPPhFCHCH ₃ -P(norbornilo) ₂	1-[2-(2'-difenilfosfinofenil)ferrocenil]etilidi-(2-norbornil)-fosfina

Síntesis de complejos metálicos de iridio: ejemplos 1a-1h

Ejemplo 1.a

5 Obtención del [Ir((S,S)-Xyl-Skewphos)(COD)]BF₄

En un tubo de Schlenk de 25 ml se introducen 100 mg de (S,S)-Xyl-Skewphos (0,18 mmoles), 60 mg de [Ir(COD)Cl]₂ (0,09 mmoles) y 5 ml de diclorometano. A la solución de color rojo oscuro formada se le añaden en dos porciones 35 mg de tetrafluorborato de plata (0,18 mmoles) y se agita la suspensión resultante a t.amb. durante 2 horas. Se filtra la mezcla reaccionante a través de Dicalite speedex y se lava la torta del filtro con 6 ml de diclorometano. Se concentran los líquidos filtrados en el evaporador rotatorio hasta sequedad (50°C/5 mbares). Se lava el producto formado en bruto con 8 ml de hexano y se seca con alto vacío, obteniéndose 563 mg (85%) del [Ir((S,S)-Xyl-Skewphos)(COD)]BF₄ en forma de sólido rojo. FT-EM: 853,4 m/z [Ir((S,S)-Xyl-Skewphos)(COD)]⁺, RMN-P³¹ (CDCl₃): 14,6 ppm (s).

Ejemplo 1.b

Obtención del [Ir((S,R,R)-Trifer)(COD)]BARF

En un tubo Schlenk de 100 ml se introducen 400 mg de (S,R,R)-TRIFER (0,44 mmoles), 584 mg de Ir(COD)₂]BARF (0,46 mmoles) y 40 ml de metanol. Se agita la solución formada de color anaranjado a t.amb. durante 5 horas. Se añaden 12 ml de agua y se separan por filtración los cristales formados. Se lava la torta del filtro con 32 ml de una mezcla de metanol/agua (4:1) y se seca con alto vacío, obteniéndose 804 mg (88%) del [Ir((S,R,R)-TRIFER)(COD)]BARF en forma de cristales anaranjados. FT-EM: 1213,2 m/z [Ir((S,R,R)-TRIFER)(COD)]⁺. RMN-P³¹ (CDCl₃): 6,2 ppm (s).

Síntesis de 2-metoxi-3-{4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]benzo[b]tiofen-7-il}-propionico vía hidrogenación asimétrica de (Z)-2-metoxi-3-{4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]benzo[b]tiofen-7-il}-a crílico: Ejemplos 2-19 y Ejemplo Comparativo A.

Ejemplo 2

En una vitrina accesible a través de guantes (contenido de O₂ ≤ 2 ppm) se introducen en un autoclave de acero inoxidable de 185 ml 2,00 g del ácido (Z)-2-metoxi-3-{4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]benzo[b]tiofen-7-il}-acrílico (4,59 mmoles), 35,9 mg de [Ir((S,S)-DBT-Bn-SIPHOX)(COD)]BARF (0,018 mmoles, S/C 250), 24 ml de metanol, 16 ml de tetrahidrofurano y 0,12 ml de (S)-1-feniletilamina (0,93 mmoles). Se sella el autoclave y se efectúa la hidrogenación a 60°C con 30 bares de hidrógeno. Pasadas 16 h se abre el autoclave y se concentra la solución amarillenta en el evaporador rotatorio hasta sequedad (50°C/5 mbares), obteniéndose el ácido (S)-2-metoxi-3-{4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]benzo[b]tiofen-7-il}-propiónico en bruto (ácido I) en forma de sólido blanco con una pureza química del 99,6 % (conversión >99,9%) y una pureza enantiomérica del 99,5%.

Método HPLC para determinar la pureza química (% de área, sin incluir la (S)-feniletilamina): YMC-Pack Pro C18, 150 x 4,6 mm; fase móvil A: fase móvil A: agua con 0,1% de TFA, B: NCMc con 0,1% de TFA, 22°C, 2 ml/min, isocrático A/B 51/49% durante 10 min, gradiente desde 51/49% a 5/95% durante 10 min y 5 min a 5/95%, 285 nm. Tiempos de retención: 11,2 min: ácido (S)- y (R)-2-metoxi-3-{4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]benzo[b]tiofen-7-il}-propiónico; 12,4 min: ácido (E)-2-metoxi-3-{4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]benzo[b]tiofen-7-il}-acrílico; 14,0 min: ácido (Z)-2-metoxi-3-{4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]benzo[b]tiofen-7-il}-acrílico.

Método HPLC para la determinación del ee (% de áreas): columna Chiralpak-ADH, 25 cm x 4,6 mm, 85% de heptano/10% de etanol con 0,4% de ácido trifluoracético, caudal = 0,7 ml/min, 30°C, 270 nm. Tiempos de retención:

22,4 min: ácido (R)-2-metoxi-3-{4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-benzo[b]tiofen-7-il}-propiónico; 26,3 min: ácido (S)-2-metoxi-3-{4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-benzo[b]tiofen-7-il}-propiónico.

Ejemplos 3.1-3.4

De manera similar al ejemplo 2 se efectúan las siguientes hidrogenaciones a 60°C con 30 bares de hidrógeno (tiempo de reacción = 16 h) empleando como catalizadores complejos de iridio de la fórmula general [Ir(ligando de fósforo)-(COD)]BARF, obteniéndose el ácido 2-metoxi-3-{4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-benzo[b]tiofen-7-il}-propiónico (ácido I) que se recogen en la tabla 1.

Tabla 1

ej. nº	ligando de fósforo	conversión [%]	ácido I pureza [%]	ácido I ee [%]/configuración
3.1	(S,S)-Xyl-Bn-SIPHOX	99,8	97,6	88,9/S
3.2	(S,S)-DBT-Ph-SIPHOX	99,9	99,4	98,0/S
3.3	(S,S)-DBT-iPr-SIPHOX	>99,9	99,3	99,3/S
3.4	(S)-DBT-H-SIPHOX	>99,9	98,3	99,3/S

Ejemplo 4

En una vitrina accesible a través de guantes (contenido de O₂ ≤ 2 ppm), se introducen en un autoclave de acero inoxidable de 185 ml 2,00 g del ácido (Z)-2-metoxi-3-{4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-benzo[b]tiofen-7-il}-acrílico (4,59 mmoles), 8,96 mg de [Ir((S,S)-DBT-Bn-SIPHOX)-(COD)]BARF (0,0046 mmoles, S/C 1'000), 24 ml de metanol, 16 ml de tetrahidrofurano y 0,12 ml de (S)-1-feniletilamina (0,93 mmoles). Se sella el autoclave y se efectúa la hidrogenación a 60°C con 30 bares de hidrógeno. Pasadas 16 h se abre el autoclave y se concentra la solución amarillenta en el evaporador rotatorio hasta sequedad (50°C/5 mbares), obteniéndose el ácido (S)-2-metoxi-3-{4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-benzo[b]tiofen-7-il}-propiónico en bruto (ácido I) en forma de sólido blanco con una pureza química del 99,2 % (conversión = 99,8%) y una pureza enantiomérica del 99,3%.

Ejemplos 5.1-5.2

De manera similar al ejemplo 4 se efectúan las siguientes hidrogenaciones a 60°C con 30 bares de hidrógeno (tiempo de reacción = 16 h) empleando como catalizadores complejos de iridio de la fórmula general [Ir(ligando de fósforo)-(COD)]BARF, obteniéndose el ácido 2-metoxi-3-{4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-benzo[b]tiofen-7-il}-propiónico en bruto (ácido I) que se recogen en la tabla 2.

Tabla 2

ej. nº	ligando de fósforo	conversión [%]	ácido I pureza [%]	ácido I ee [%]/configuración
5.1	(S,S)-DBT-iPr-SIPHOX	99,9	99,5	98,7/S
5.2	(S)-DBT-H-SIPHOX	99,9	98,1	99,3/S

Ejemplo 6

En una vitrina accesible a través de guantes (contenido de O₂ ≤ 2 ppm), se introducen en un autoclave de acero inoxidable de 185 ml 2,00 g del ácido (Z)-2-metoxi-3-{4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-benzo[b]tiofen-7-il}-acrílico (4,59 mmoles), 4,48 mg de [Ir((S,S)-DBT-Bn-SIPHOX)-(COD)]BARF (0,0023 mmoles, S/C 2'000), 24 ml de metanol, 16 ml de tetrahidrofurano y 0,12 ml de (S)-1-feniletilamina (0,93 mmoles). Se sella el autoclave y se efectúa la hidrogenación a 60°C durante 20 h y después a 80°C durante 2 h con 30 bares de hidrógeno. Se abre el autoclave y se concentra la solución amarillenta en el evaporador rotatorio hasta sequedad (50°C/5 mbares), obteniéndose el ácido (S)-2-metoxi-3-{4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-benzo[b]tiofen-7-il}-propiónico en bruto (ácido I) en forma de sólido blanco con una pureza química del 99,2 % (conversión >99,9%) y una pureza enantiomérica del 99,4%.

Ejemplo 7

En una vitrina accesible a través de guantes (contenido de $O_2 \leq 2$ ppm), se introducen en un autoclave de acero inoxidable de 185 ml 2,00 g del ácido (Z)-2-metoxi-3-{4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-benzo[b]tiofen-7-il}-acrílico (4,59 mmoles), 8,96 mg de $[Ir((S,S)\text{-DBT-Bn-SIPHON})(COD)]BARF$ (0,0046 mmoles, S/C 1'000), 24 ml de metanol, 16 ml de tetrahidrofurano y 0,12 ml de (S)-1-fenil-etilamina (0,93 mmoles). Se sella el autoclave y se efectúa la hidrogenación a 60°C durante 8 h y después a 80°C durante 2 h con 30 bares de hidrógeno. Se abre el autoclave y se concentra la solución amarillenta en el evaporador rotatorio hasta sequedad (50°C/5 mbares), obteniéndose 2,24 g del ácido (S)-2-metoxi-3-{4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-benzo[b]tiofen-7-il}-propiónico en bruto (ácido I) en forma de sólido blanco con una pureza química del 99,2 % (conversión >99,9%) y una pureza enantiomérica del 99,2%. Se disuelve el producto en bruto en 50 ml de acetato de etilo. Se le añaden 10 ml de agua y 3 ml de HCl acuoso 2M y se agita la mezcla bifásica a 55°C durante 15 min. Se separa la fase orgánica, se extrae la fase acuosa con 20 ml de acetato de etilo, se reúnen las fases orgánicas, se agitan a t.amb. durante 30 min con 0,5 g de carbón (Darko KB). Después de filtrar a través de Celite, se seca la solución incolora con 3 g de sulfato sódico y se concentra a sequedad (40°C/10 mbares). Se disuelve el producto en bruto en 50 ml de acetato de isopropilo a reflujo (temperatura del baño de aceite = 100°C) y se deja enfriar a temperatura ambiente, con lo cual la cristalización se inicia espontáneamente. Se separan por filtración los cristales formados, se lavan con 10 ml de acetato de isopropilo y se secan a 60°C/10 mbares durante 2 h, obteniéndose 1,40 g (70%) del ácido (S)-2-metoxi-3-{4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-benzo[b]tiofen-7-il}-propiónico puro (ácido I) en forma de cristales blancos con una pureza química del 99,8 % y una pureza enantiomérica de >99,9% ee.

Ejemplo 8

En una vitrina accesible a través de guantes (contenido de $O_2 \leq 2$ ppm), se introducen en un autoclave de acero inoxidable de 185 ml 2,00 g del ácido (Z)-2-metoxi-3-{4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-benzo[b]tiofen-7-il}-acrílico (4,59 mmoles), 4,48 mg de $[Ir((S,S)\text{-DBT-Bn-SIPHON})(COD)]BARF$ (0,0023 mmoles, S/C 2'000), 24 ml de metanol, 16 ml de tetrahidrofurano y 0,12 ml de (S)-1-feniletilamina (0,93 mmoles). Se sella el autoclave y se efectúa la hidrogenación a 60°C durante 20 h y después a 80°C durante 2 h con 10 bares de hidrógeno. Se abre el autoclave y se concentra la solución amarillenta en el evaporador rotatorio hasta sequedad (50°C/5 mbares), obteniéndose el ácido (S)-2-metoxi-3-{4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-benzo[b]tiofen-7-il}-propiónico en bruto (ácido I) en forma de sólido blanco con una pureza química del 98,9% (conversión >99,9) y una pureza enantiomérica del 99,6%.

Ejemplo 9 de referencia

De manera similar al ejemplo 4 se efectúa la siguiente hidrogenación a 40°C con 30 bares de hidrógeno (tiempo de reacción = 16 h) empleando como catalizador el $[Ir((S,S)\text{-Xyl-Skewphos})(COD)]BF_4$ (S/C 1'000), obteniéndose el ácido (S)-2-metoxi-3-{4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-benzo[b]tiofen-7-il}-propiónico en bruto (ácido I) en forma de sólido blanco con una pureza química del 98,8 % (conversión = 99,4%) y una pureza enantiomérica del 85%.

Ejemplo 10 de referencia

De manera similar al ejemplo 2 se efectúa la siguiente hidrogenación a 60°C con 30 bares de hidrógeno (tiempo de reacción = 16 h) empleando como catalizador el $[Ir((S,R,R)\text{-Trifer})(COD)]BARF$ (S/C 250), obteniéndose el ácido (R)-2-metoxi-3-{4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-benzo[b]tiofen-7-il}-propiónico en bruto (ácido I) en forma de sólido blanco con una pureza química del 98,0 % (conversión >99,9%) y una pureza enantiomérica del 86%.

Ejemplo 11 de referencia

En una vitrina accesible a través de guantes (contenido de $O_2 \leq 2$ ppm), se introducen en un autoclave de acero inoxidable de 50 ml 1,00 g del ácido (Z)-2-metoxi-3-{4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-benzo[b]tiofen-7-il}-acrílico (2,30 mmoles), 1,99 mg de $[Ru(\eta^5\text{-2,4-DMP})(R)\text{-}(S)\text{-PPF-PtBu}_2)(NCMe)]BF_4$ (0,0023 mmoles, S/C 1'000), 12 ml de metanol, 8 ml de diclorometano y 0,06 ml de (S)-1-feniletilamina (0,47 mmoles). Se sella el autoclave y se efectúa la hidrogenación a 40°C con 30 bares de hidrógeno. Pasadas 16 h se abre el autoclave y se concentra la solución amarillenta en el evaporador rotatorio hasta sequedad (50°C/5 mbares), obteniéndose el ácido (R)-2-metoxi-3-{4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-benzo[b]tiofen-7-il}-propiónico en bruto (ácido I) en forma de sólido blanco con una pureza química del 99,6 % (conversión >99,9%) y una pureza enantiomérica del 89%.

Método HPLC para determinar la pureza química (% de áreas, sin incluir la (S)-feniletilamina): YMC-Pack Pro C18, 150 x 4,6 mm; fase móvil A: fase móvil A: agua con 0,1% de TFA, B: NCMe con 0,1% de TFA, 22°C, 2 ml/min, isocrático A/B 51/49% durante 10 min, gradiente de 51/49% a 5/95% durante 10 min y 5 min a 5/95%, 285 nm. Tiempos de retención: 11,2 min: ácido (S)- y (R)-2-metoxi-3-{4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-benzo[b]tiofen-7-il}-propiónico; 12,4 min: ácido (E)-2-metoxi-3-{4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-benzo[b]tiofen-7-il}-acrílico; 14,0 min: ácido (Z)-2-metoxi-3-{4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-benzo[b]tiofen-7-il}-acrílico.

Método HPLC para determinar el ee (% de áreas): columna Chiralpak-ADH, 25 cm x 4,6 mm, 90% heptano/10% etanol con 0,5% ácido trifluoroacético, caudal: 0,7 ml/min, 30°C, 270 nm. Tiempos de retención: 22,1 min: ácido (R)-2-

metoxi-3-{4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-benzo[b]tiofen-7-il}-propiónico; 26,0 min: ácido (S)-2-metoxi-3-{4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-benzo[b]tiofen-7-il}-propiónico.

Ejemplos 12.1-12.5 de referencia

- 5 De manera similar al ejemplo 11 se efectúan las siguientes hidrogenaciones a 40°C con 30 bares de hidrógeno (tiempo de reacción = 16 h) empleando como catalizadores complejos de rutenio de la fórmula general $[\text{Ru}(\eta^5\text{-2,4-DMP})\text{-(ligando de fósforo)}(\text{NCMe})]\text{BF}_4$, obteniéndose el ácido 2-metoxi-3-{4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-benzo[b]tiofen-7-il}-propiónico en bruto (ácido I) que se recogen en la tabla 3.

10 Tabla 3

ej. nº	ligando de fósforo	conversión [%]	ácido I pureza [%]	ácido I ee [%]/configuración
12.1	(R)-(R)-PPPhFCHCH ₃ -P(norbornilo) ₂	>99,9	97,1	69/S
12.2	(R)-(R)-Cy ₂ PPhFCH-CH ₃ P(3,5-CF ₃ Ph) ₂	>99,9	99,4	79/S
12.3	(R)-(S)-NMe ₂ -PPh ₂ -Mandyphos	99,6	99,1	69/S
12.4	(R)-(S)-NMe ₂ -P(3,5-Me-4-MeOPh) ₂ -Mandyphos	99,3	98,8	70/S
12.5	(R)-(R)-PPPhFCHCH ₃ -P(3,5-CF ₃ Ph) ₂	>99,9	99,6	58/R

Ejemplo de referencia 13

- 15 De manera similar al ejemplo 11 se efectúan las siguientes hidrogenaciones a 40°C con 30 bares de hidrógeno (tiempo de reacción = 16 h) empleando como catalizadores complejos de rutenio $[\text{Ru}(\eta^5\text{-2,4-DMP})\text{((S)-(R)-PPPhCHNMe}_2\text{F-PP)}]$, obteniéndose el ácido (S)-2-metoxi-3-{4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-benzo[b]tiofen-7-il}-propiónico en bruto (ácido I) en forma de sólido blanco con una pureza química del 98,7 % (conversión = 99,2%) y una pureza enantiomérica del 46%.

20 Ejemplo de referencia 14

- 25 En una vitrina accesible a través de guantes (contenido de O₂ ≤ 2 ppm), se introducen en un autoclave de acero inoxidable de 50 ml 2,26 mg de $[\text{Ru}(\eta^5\text{-2,4-DMP})\text{((S)-(R)-(3,5-Me}_2\text{-4-MeOPh)}_2\text{PF-PtBu}_2)\text{(NCMe)}]\text{BF}_4$ (0,0023 mmoles, S/C 1'000) y 6 ml de diclorometano. Se agita la solución violeta resultante a t.amb. durante 2 h. Después se añaden 1,00 g del ácido (Z)-2-metoxi-3-{4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-benzo[b]tiofen-7-il}-acrílico (2,30 mmoles), 4 ml de diclorometano, 10 ml de THF y 0,06 ml de (S)-1-feniletilamina (0,47 mmoles). Se sella el autoclave y se efectúa la hidrogenación con agitación a 40°C y 30 bares de hidrógeno. Pasadas 16 h se abre el autoclave y se concentra la solución amarillenta en el evaporador rotatorio a sequedad (50°C/5 mbares), obteniéndose el ácido (S)-2-metoxi-3-{4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-benzo[b]tiofen-7-il}-propiónico en bruto (ácido I) en forma de sólido blanco con una pureza química del 99,5 % (conversión >99,9%) y una pureza enantiomérica del 87%.

Ejemplo de referencia 15

- 35 De manera similar al ejemplo 14 se efectúan las siguientes hidrogenaciones a 40°C con 30 bares de hidrógeno (tiempo de reacción = 16 h) empleando como catalizadores complejos de rutenio $[\text{Ru}(\eta^5\text{-2,4-DMP})\text{((S)-(R)-2-Fur2PF-PtBu}_2)\text{(NCMe)}]\text{BF}_4$, obteniéndose el ácido (S)-2-metoxi-3-{4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-benzo[b]tiofen-7-il}-propiónico en bruto (ácido I) en forma de sólido blanco con una pureza química del 99,3 % (conversión >99,9%) y una pureza enantiomérica del 73%.

40 Ejemplo 16 de referencia

En una vitrina accesible a través de guantes (contenido de O₂ ≤ 2 ppm), se introducen en un autoclave de acero inoxidable de 50 ml 1,99 mg de $[\text{Ru}(\eta^5\text{-2,4-DMP})\text{((R)-(S)-PPF-PtBu}_2)\text{(NCMe)}]\text{BF}_4$ (0,0023 mmoles, S/C 1'000) y 5 ml

de diclorometano. Se agita la solución violeta resultante a t.amb. durante 2 h. Después se añaden 1,00 g del ácido (Z)-2-metoxi-3-{4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-benzo[b]tiofen-7-il}-acrílico (2,30 mmoles), 2,5 ml de diclorometano, 7,5 ml de THF y 0,06 ml de (S)-1-feniletilamina (0,47 mmoles). Se sella el autoclave y se efectúa la hidrogenación con agitación a 40°C y 30 bares de hidrógeno. Pasadas 16 h se abre el autoclave y se concentra la solución amarillenta en el evaporador rotatorio hasta sequedad (50°C/5 mbares), obteniéndose el ácido (R)-2-metoxi-3-{4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-benzo[b]tiofen-7-il}-propiónico (ácido I) en forma de sólido blanco con una pureza química del 99,2 % (conversión >99,9%) y una pureza enantiomérica del 90%.

Ejemplos 17.1-17.2 de referencia

De manera similar al ejemplo 16 se efectúan las siguientes hidrogenaciones a 40°C con 30 bares de hidrógeno (tiempo de reacción = 16 h) empleando como catalizadores complejos de rutenio de la fórmula general $[Ru(\eta^5-2,4-DMP)(\text{ligando de fósforo})(NCMe)]BF_4$, obteniéndose el ácido 2-metoxi-3-{4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-benzo[b]tiofen-7-il}-propiónico en bruto (ácido I) que se recogen en la tabla 4.

Tabla 4

ej. nº	ligando de fósforo	conversión [%]	ácido I pureza [%]	ácido I ee [%]/configuración
17.1	(S)-(R)-Cy ₂ PF-PtBu ₂	98,7	98,6	74/S
17.2	(S)-(R)-(4-CF ₃ Ph) ₂ PF-PtBu ₂	99,9	99,6	84/S

Ejemplo 18 de referencia

En una vitrina accesible a través de guantes (contenido de O₂ ≤ 2 ppm), se introducen en un autoclave de acero inoxidable de 50 ml 0,66 mg de $[Ru(\eta^5-2,4-DMP)((R)-(S)-PPF-PtBu_2)-(NCMe)]BF_4$ (0,0008 mmoles, S/C 3'000) y 5 ml de diclorometano. Se agita la solución violeta resultante a t.amb. durante 2 h. Después se añaden 1,00 g del ácido (Z)-2-metoxi-3-{4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-benzo[b]tiofen-7-il}-acrílico (2,30 mmoles), 2,5 ml de diclorometano, 7,5 ml de THF y 0,06 ml de (S)-1-feniletilamina (0,47 mmoles). Se sella el autoclave y se efectúa la hidrogenación con agitación a 40°C y 30 bares de hidrógeno. Pasadas 16 h se abre el autoclave y se concentra la solución amarillenta en el evaporador rotatorio hasta sequedad (50°C/5 mbares), obteniéndose el ácido (R)-2-metoxi-3-{4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-benzo[b]tiofen-7-il}-propiónico (ácido I) en forma de sólido blanco con una pureza química del 99,5 % (conversión =99,9%) y una pureza enantiomérica del 89%.

Ejemplo 19 de referencia

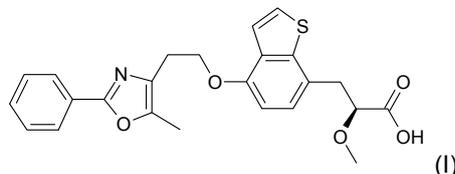
En una vitrina accesible a través de guantes (contenido de O₂ ≤ 2 ppm), se introducen en un autoclave de acero inoxidable de 50 ml 0,66 mg de $[Ru(\eta^5-2,4-DMP)((R)-(S)-PPF-PtBu_2)-(NCMe)]BF_4$ (0,0008 mmoles, S/C 3'000) y 5 ml de diclorometano. Se agita la solución violeta resultante a t.amb. durante 2 h. Después se añaden 1,00 g del ácido (Z)-2-metoxi-3-{4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-benzo[b]tiofen-7-il}-acrílico (2,30 mmoles), 10 ml de diclorometano y 0,06 ml de (S)-1-feniletilamina (0,47 mmoles). Se sella el autoclave y se efectúa la hidrogenación con agitación a 40°C y 30 bares de hidrógeno. Pasadas 16 h se abre el autoclave y se concentra la solución amarillenta en el evaporador rotatorio hasta sequedad (50°C/5 mbares), obteniéndose el ácido (R)-2-metoxi-3-{4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-benzo[b]tiofen-7-il}-propiónico (ácido I) en forma de sólido blanco con una pureza química del 99,5 % (conversión =99,9%) y una pureza enantiomérica del 90%.

Ejemplo comparativo A

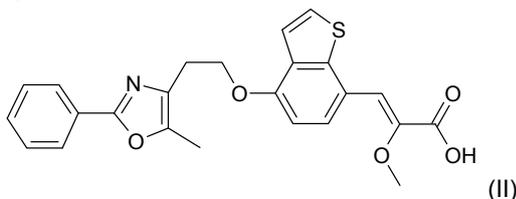
En una vitrina accesible a través de guantes (contenido de O₂ ≤ 2 ppm), se introducen en un autoclave de acero inoxidable de 50 ml 0,62 mg de $[Ru(OAc)_2((S)-TMBTP)]$ (0,0008 mmoles, S/C 3'000) (obtenido con arreglo a EP 1,670,792 B1; TMBTP = 2,2',5,5'-tetrametil-4,4'-bis(difenilfosfino)-3,3'-bitiofeno) y 5 ml de metanol. Se agita la solución anaranjada resultante a t.amb. durante 2 h. Después se añaden 1,00 g del ácido (Z)-2-metoxi-3-{4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-benzo[b]tiofen-7-il}-acrílico (2,30 mmoles), 4 ml de metanol, 6 ml de THF y 0,06 ml de (S)-1-feniletilamina (0,47 mmoles). Se sella el autoclave y se efectúa la hidrogenación con agitación a 40°C y 30 bares de hidrógeno. Pasadas 16 h se abre el autoclave y se concentra la solución amarillenta en el evaporador rotatorio hasta sequedad (50°C/5 mbares), obteniéndose el ácido (S)-2-metoxi-3-{4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-benzo[b]tiofen-7-il}-propiónico en bruto (ácido I) en forma de sólido blanco con una pureza química del 99,7 % (conversión = 99,9%) y una pureza enantiomérica del 89%.

REIVINDICACIONES

1. Un proceso para la obtención de un compuesto de la fórmula (I)



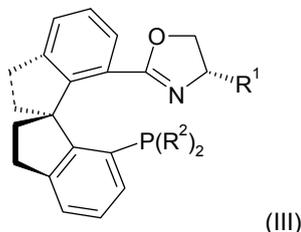
5 o una sal del mismo, en el que se hidrogena un compuesto de la fórmula (II)



o una sal del mismo

en presencia de un catalizador que contiene iridio;

en el que el catalizador contiene iridio y un compuesto de la fórmula (III)



10

en donde

R¹ es hidrógeno, iso-propilo, fenilo o bencilo; y

en donde R² es fenilo, 3,5-di-metilfenilo o 3,5-di-tert-butil-fenilo

15

2. Un proceso según la reivindicación 1, en el que el compuesto de la fórmula (III) es:

(S_a,S)-7-[4,5-dihidro-4-benciloxazol-2-il]-7'-di(fenil)fosfino-1,1'-espirobiindano;

(S_a,S)-7-[4,5-dihidro-4-benciloxazol-2-il]-7'-di(3,5-di-metilfenil)fosfino-1,1'-espirobiindano;

(S_a,S)-7-[4,5-dihidro-4-benciloxazol-2-il]-7'-di(3,5-di-tert-butilfenil)fosfino-1,1'-espirobiindano;

20 (S_a,S)-7-[4,5-dihidro-4-feniloxazol-2-il]-7'-di(3,5-di-tert-butilfenil)fosfino-1,1'-espirobiindano;

(S_a,S)-7-[4,5-dihidro-4-isopropiloxazol-2-il]-7'-di(3,5-di-tert-butilfenil)fosfino-1,1'-espirobiindano; o

(S_a)-7-[4,5-dihidrooxazol-2-il]-7'-di(3,5-di-tert-butil-fenil)fosfino-1,1'-espirobiindano.

25

3. Un proceso según la reivindicación 1 o 2, en el que el compuesto de la fórmula (III) es:

(S_a,S)-7-[4,5-dihidro-4-benciloxazol-2-il]-7'-di(3,5-di-tert-butilfenil)fosfino-1,1'-espirobiindano;

25 (S_a,S)-7-[4,5-dihidro-4-isopropiloxazol-2-il]-7'-di(3,5-di-tert-butilfenil)fosfino-1,1'-espirobiindano; o

(S_a)-7-[4,5-dihidrooxazol-2-il]-7'-di(3,5-di-tert-butil-fenil)fosfino-1,1'-espirobiindano.

30

4. Un proceso según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 3, en el que el catalizador es Ir(L¹)(L²)_nY

en el que:

30 L¹ es un compuesto de la fórmula (III), como se define en una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 3;

L² es cicloocteno, 1,5-ciclooctadieno, etileno, 1,5-hexadieno o norbornadieno;

Y es cloruro, yoduro, bromuro, fluoruro, trifluoracetato, tetrafluorborato, tetrakis[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-borato, tetrafenilborato, hexafluorantimoniato, hexafluorofosfato, triflato, mesilato, perclorato, perbromato, peryodato, nitrato, hidrogenosulfato o acetilacetato; y

35 n es el número 1 ó 2.

40

5. Un proceso según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 4, en el que el catalizador es:

[Ir((S,S)-7-[4,5-dihidro-4-benciloxazol-2-il]-7'-di(3,5-di-tert-butilfenil)fosfino-1,1'-espirobiindano)(1,5-ciclooctadieno)][tetrakis[3,5-bis(trifluorometil)fenil]borato];

40 [Ir((S,S)-7-[4,5-dihidro-4-isopropiloxazol-2-il]-7'-di(3,5-di-tert-butilfenil)fosfino-1,1'-espirobiindano)(1,5-ciclooctadieno)][tetrakis[3,5-bis(trifluorometil)fenil]borato]; o

[Ir((S)-7-[4,5-dihidrooxazol-2-il]-7'-di(3,5-di-tert-butil-fenil)fosfino-1,1'-espirobiindano)(1,5-ciclooctadieno)]-

[tetrakis[3,5-bis(trifluorometil)fenil]borato].

45

6. El uso de un catalizador definido en una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 5 para la obtención de un compuesto de la fórmula (I) definida en la reivindicación 1.