

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 568 638**

51 Int. Cl.:

**C07D 231/14** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **13.02.2013 E 13703616 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **10.02.2016 EP 2814813**

54 Título: **Proceso para la preparación estereoselectiva de una pirazolcarboxamida**

30 Prioridad:

**15.02.2012 EP 12155526**

**26.06.2012 EP 12173642**

**24.07.2012 EP 12177606**

**03.09.2012 EP 12182799**

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

**03.05.2016**

73 Titular/es:

**SYNGENTA PARTICIPATIONS AG (100.0%)**

**Schwarzwaldallee 215**

**4058 Basel, CH**

72 Inventor/es:

**SMEJKAL, TOMAS**

74 Agente/Representante:

**LEHMANN NOVO, María Isabel**

**ES 2 568 638 T3**

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

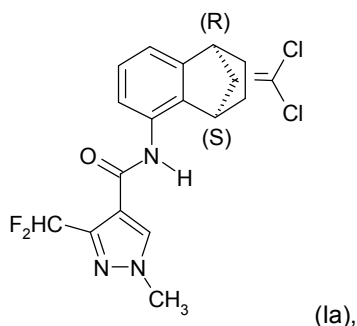
## DESCRIPCIÓN

Proceso para la preparación estereoselectiva de una pirazolcarboxamida

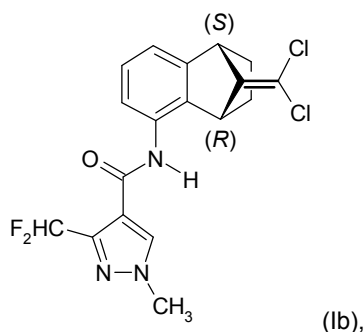
La presente invención se refiere a un proceso para la preparación estereoselectiva (enantioselectiva) de la ((1*S*,4*R*)-9-diclorometil-1,2,3,4-tetrahydro-1,4-metanonaftalen-5-il)amida del ácido 3-difluorometil-1-metil-1*H*-pirazol-4-carboxílico.

5 El compuesto (9-diclorometil-1,2,3,4-tetrahydro-1,4-metanonaftalen-5-il)amida del ácido 3-difluorometil-1-metil-1*H*-pirazol-4-carboxílico se describe, por ejemplo, en WO 2007/048556. Dicho compuesto presenta una excelente actividad fungicida y es eficaz, por ejemplo, para reducir la contaminación por micotoxinas en plantas. Las micotoxinas (aflatoxinas, ocratoxinas, patulina, fumonisinas, zearalenonas, tricotecenos, en particular deoxinivalenol) son producidas, por ejemplo, por diferentes especies de *Fusarium* y *Aspergillus*, *Penicillium* y *Alternaria* según se describe en WO 2012/072575.

Dicho compuesto puede existir en dos formas enantioméricas, la



cuya denominación química es ((1*R*,4*S*)-9-diclorometil-1,2,3,4-tetrahydro-1,4-metanonaftalen-5-il)amida del ácido 3-difluorometil-1-metil-1*H*-pirazol-4-carboxílico, y Ib

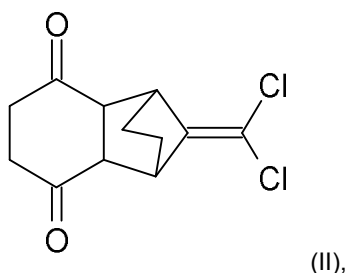


cuya denominación química es ((1*S*,4*R*)-9-diclorometil-1,2,3,4-tetrahydro-1,4-metanonaftalen-5-il)amida del ácido 3-difluorometil-1-metil-1*H*-pirazol-4-carboxílico.

20 El enantiómero de fórmula Ib presenta una actividad fungicida más prominente. Un fungicida con un exceso del enantiómero más activo como fungicida se puede aplicar en concentraciones menores con la misma eficacia que el racemato, lo cual resulta beneficioso desde el punto de vista económico. Por consiguiente, es muy deseable preparar selectivamente el enantiómero Ib de dicho compuesto.

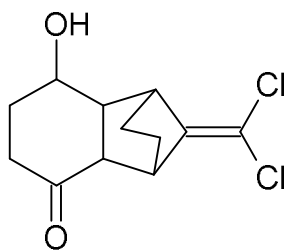
En WO 2011/015416 se describe la preparación de la forma racémica de la (9-diclorometil-1,2,3,4-tetrahydro-1,4-metanonaftalen-5-il)amida del ácido 3-difluorometil-1-metil-1*H*-pirazol-4-carboxílico, que consiste en

a) reducir el compuesto de fórmula II



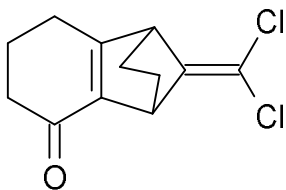
25

en presencia de un agente reductor para obtener el compuesto de fórmula III



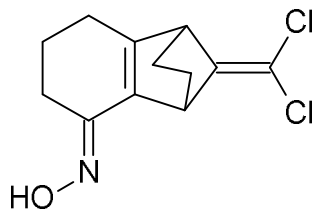
(III),

b) deshidratar el compuesto de fórmula III en presencia de un ácido para obtener el compuesto de fórmula IV



(IV),

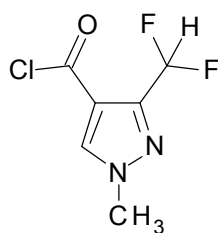
5 c) hacer reaccionar el compuesto de fórmula IV con hidroxilamina para obtener el compuesto de fórmula V



(V),

y

d) acilar el oxígeno de la oxima del compuesto de fórmula V en presencia de un disolvente y un agente acilante y finalmente hacer reaccionar el producto obtenido con el compuesto de fórmula VI



(VI), o

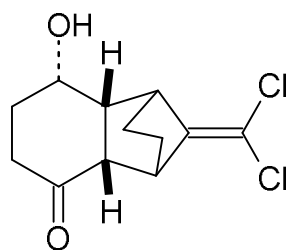
10

e) hacer reaccionar el compuesto de fórmula V con un exceso del compuesto de fórmula VI. El producto de este proceso es la (9-diclorometilen-1,2,3,4-tetrahidro-1,4-metanonaftalen-5-il)amida del ácido 3-difluorometil-1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico en forma de racemato.

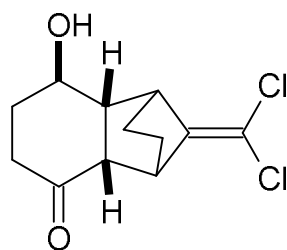
15

Los dos enantiómeros de la (9-diclorometilen-1,2,3,4-tetrahidro-1,4-metanonaftalen-5-il)amida del ácido 3-difluorometil-1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico se pueden separar, por ejemplo, por cromatografía quiral del racemato. Sin embargo, dicho método es costoso e inadecuado para la producción a gran escala de dicho compuesto.

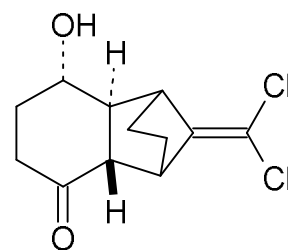
El compuesto de fórmula III se preparó de acuerdo con WO 2011/015416 en forma racémica como una mezcla de isómeros, según se muestra a continuación, como los compuestos IIIa, IIIb, IIIc y IIId:



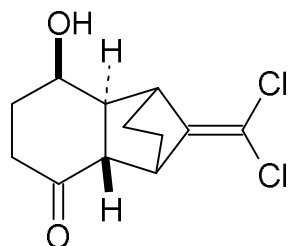
(IIIa),



(IIIb),

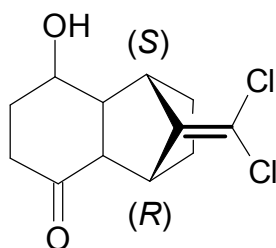


(IIIc),



(IIIId).

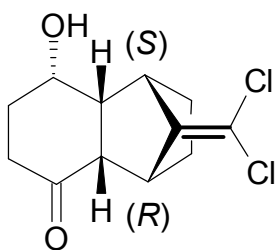
5 Se ha descubierto sorprendentemente que la ((1*S*,4*R*)-9-diclorometileno-1,2,3,4-tetrahidro-1,4-metanonaftalen-5-il)amida del ácido 3-difluorometil-1-metil-1*H*-pirazol-4-carboxílico (enantiómero de fórmula Ib) se puede producir mediante este proceso en exceso respecto a la ((1*R*,4*S*)-9-diclorometileno-1,2,3,4-tetrahidro-1,4-metanonaftalen-5-il)amida del ácido 3-difluorometil-1-metil-1*H*-pirazol-4-carboxílico (enantiómero de fórmula Ia) si el paso enantioselectivo es la síntesis enantioselectiva del compuesto de fórmula III, de manera que el enantiómero (1*S*,4*R*)-9-diclorometileno-8-hidroxiocetahidro-1,4-metanonaftalen-5-ona de fórmula IIIe



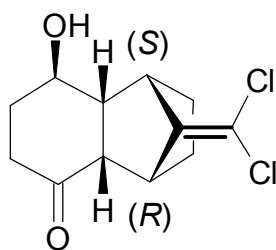
(IIIe),

10 se obtiene en exceso. La síntesis enantioselectiva del compuesto de fórmula III permite una preparación muy rentable del fungicida ((1*S*,4*R*)-9-diclorometileno-1,2,3,4-tetrahidro-1,4-metanonaftalen-5-il)amida del ácido 3-difluorometil-1-metil-1*H*-pirazol-4-carboxílico con rendimientos elevados.

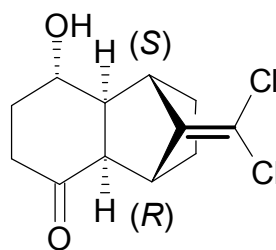
El compuesto de fórmula IIIe puede existir en forma de los siguientes isómeros de fórmulas IIIf-IIIk:



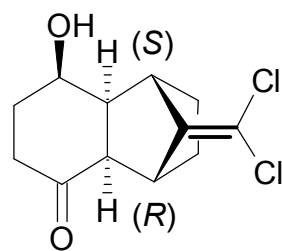
(IIIIf),



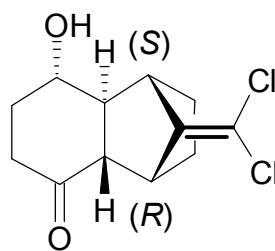
(IIIIg),



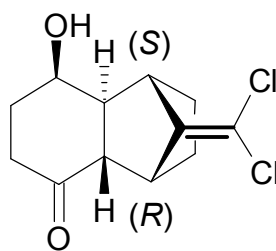
(IIIH),



(IIIi),

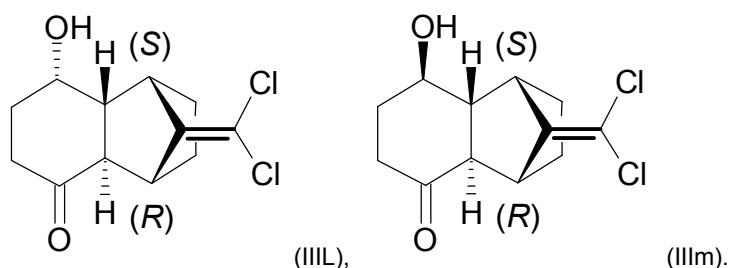


(IIIj),



(IIIk),

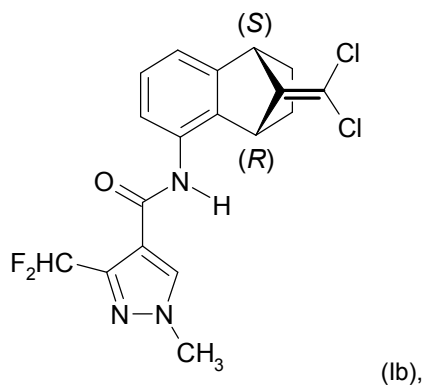
15



Esta invención engloba la preparación de todos los isómeros de fórmula IIIe.

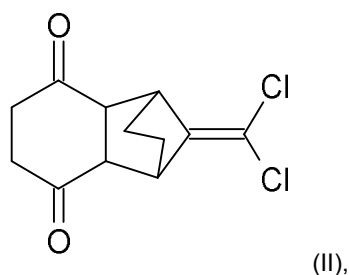
5 También se ha descubierto que la ((1*S*,4*R*)-9-diclorometilen-1,2,3,4-tetrahidro-1,4-metanonaftalen-5-il)amida del ácido 3-difluorometil-1-metil-1*H*-pirazol-4-carboxílico (enantiómero de fórmula Ib) se puede producir con rendimientos más elevados si el compuesto de fórmula IIIe se puede preparar selectivamente en forma de su isómero de fórmula IIIf. La preparación del compuesto de fórmula IIIf en forma enriquecida enantioméricamente, es decir, en un exceso respecto a los isómeros de fórmulas IIIg-IIIh, permite obtener un rendimiento más elevado en el paso de deshidratación, lo cual da como resultado un rendimiento más elevado del enantiómero de fórmula Ib.

10 Por consiguiente, el objetivo de la presente invención es proporcionar un proceso novedoso para la preparación enantioselectiva de la ((1*S*,4*R*)-9-diclorometilen-1,2,3,4-tetrahidro-1,4-metanonaftalen-5-il)amida del ácido 3-difluorometil-1-metil-1*H*-pirazol-4-carboxílico de fórmula Ib



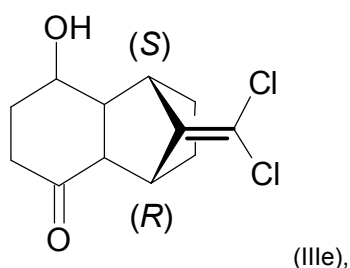
comprendiendo el proceso

a) reducir un compuesto de fórmula II

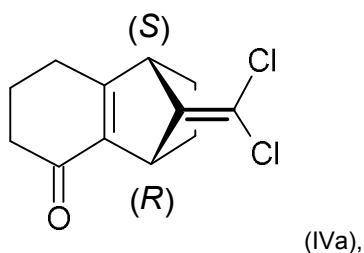


15

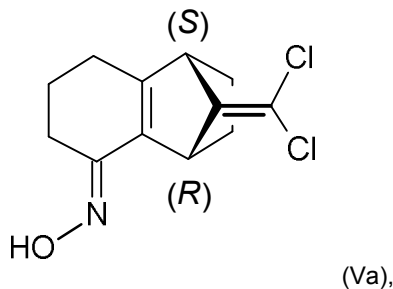
con un reactivo enantioselectivo para obtener un compuesto de fórmula IIIe



b) deshidratar el compuesto de fórmula IIIe en presencia de un ácido para obtener el compuesto de fórmula IVa

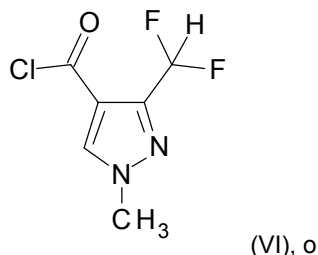


c) hacer reaccionar el compuesto de fórmula IVa con hidroxilamina para obtener el compuesto de fórmula Va



y

5 d) acilar el oxígeno de la oxima del compuesto de fórmula Va en presencia de un disolvente y un agente acilante y finalmente hacer reaccionar el producto obtenido con el compuesto de fórmula VI



e) hacer reaccionar el compuesto de fórmula V con un exceso del compuesto de fórmula VI.

10 El producto de este proceso es la (9-diclorometilen-1,2,3,4-tetrahydro-1,4-metanonaftalen-5-il)amida del ácido 3-difluorometil-1-metil-1*H*-pirazol-4-carboxílico I en forma de una mezcla de la fórmula Ia y Ib, donde la ((1*S*,4*R*)-9-diclorometilen-1,2,3,4-tetrahydro-1,4-metanonaftalen-5-il)amida del ácido 3-difluorometil-1-metil-1*H*-pirazol-4-carboxílico (Ib) está presente en la mezcla con un exceso de un 55 - 99% respecto al compuesto de fórmula Ia.

Los grupos alquilo presentes en las definiciones de los sustituyentes pueden ser de cadena lineal o ramificada y son, por ejemplo, metilo, etilo, *n*-propilo, *n*-butilo, *n*-pentilo, *n*-hexilo, isopropilo, *sec*-butilo, isobutilo o *tert*-butilo.

15 Los grupos alcoxi presentes en las definiciones de los sustituyentes pueden ser de cadena lineal o ramificada y son, por ejemplo, metoxi, etoxi, *n*-propoxi, *n*-butoxi, *n*-pentoxi, *n*-hexiloxi, isopropoxi, *n*-butoxi, *sec*-butoxi, isobutoxi o *tert*-butoxi.

20 De acuerdo con la presente invención, la preparación en forma enriquecida enantioméricamente o en exceso significa que la proporción molar del producto deseado (fórmula IIIe, fórmula IIIf y fórmula Ib) es superior a un 50% (por ejemplo, superior a un 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 96, 97, 98 o 99%) de la cantidad total de todos los isómeros presentes en la mezcla de reacción.

Paso de reacción a):

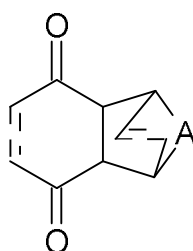
25 La reducción de compuestos carbonílicos para obtener alcoholes es una reacción de considerable interés práctico. Tanto desde el punto de vista económico como ecológico, los métodos catalíticos son más beneficiosos que los sistemas de reducción estequiométricos. Se han obtenido buenos resultados empleando sistemas catalíticos basados en metales de transición, p. ej., Ir, Rh, Pd, Ni y Ru. Además, con un catalizador quiral adecuado, se puede conseguir la hidrogenación enantioselectiva de compuestos carbonílicos con la formación de alcoholes ópticamente activos con excesos enantioméricos elevados (*Catalytic asymmetric synthesis*, Iwao Ojima, tercera edición, Wiley-VCH 2010, págs. 384-413 y la bibliografía citada en este). Al respecto, se ha demostrado que los derivados de rutenio de tipo [Ru(fosfina)<sub>2</sub>(amina o diamina)] en un entorno básico son catalizadores excelentes para la hidrogenación selectiva, en

fase homogénea, de varios tipos de cetonas. Las reacciones se llevan a cabo generalmente con hidrógeno a presión a temperaturas moderadas (R. Noyori, T. Ohkuma, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 2001, 40, 40-73).

5 Como alternativa, también se han establecido métodos de reducción catalítica basados en reacciones de transferencia de hidrógeno. En estos procesos, normalmente se utiliza 2-propanol o ácido fórmico como fuente de hidrógeno. Al respecto, se ha demostrado que los derivados de rutenio de tipo [Ru(areno)~(derivado diamínico)], así como también los derivados de rodio e iridio, son catalizadores excelentes para la hidrogenación selectiva, en fase homogénea, de varios tipos de cetonas (T. Ikariya, A. J. Blacker, *Acc. Chem. Res.* 2007, 40, 1300-1308).

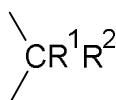
10 Tanto con relación a la hidrogenación como a la hidrogenación por transferencia, se ha descubierto que, sin embargo, no se puede utilizar un catalizador o una clase de catalizadores específicos en todas las hidrogenaciones y obtener los mismos resultados satisfactorios, sino que cada problema de reducción se debe investigar por separado con respecto al uso del catalizador y las condiciones. Esto sucede especialmente en el caso de hidrogenaciones que tienen lugar con catalizadores constituidos no solo por un ligando y un metal de transición, sino que, como se ha indicado en los casos anteriores, requieren dos ligandos diferentes y el metal de transición para que sean suficientemente activos.

Las meso-dicetonas de fórmula VII

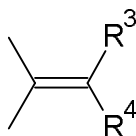


(VII)

15 donde A es un grupo metileno que puede estar sustituido, por ejemplo, A es el grupo

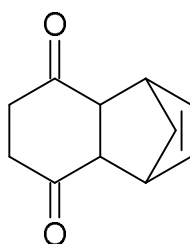


donde R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> son cada uno de ellos, independientemente uno de otro, hidrógeno, halo, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> o haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>; o A es el grupo



20 donde R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> son cada uno de ellos, independientemente uno de otro, hidrógeno, halo, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> o haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>; se preparan fácilmente a partir de aductos de Diels-Alder de *p*-benzoquinona y ciclopentadieno opcionalmente sustituido, y opcionalmente posterior reducción de los dobles enlaces.

25 En contraposición a la facilidad de obtención sintéticamente, existen tan solo algunos estudios sobre la reducción desimetrizante enantioselectiva del compuesto de fórmula VII. S. Bräse y colaboradores (C. F. Nising, U. K. Ohnemüller, S. Bräse, *Synthesis* 2006, 16, 2643-2645) describieron una desimetrización enantioselectiva del compuesto de fórmula VIIa utilizando una reducción de Corey-Bakshi-Shibata (CBS), pero la baja temperatura (de -30 a -78 °C) y el elevado costo del reactivo catecolborano limitan su uso práctico.

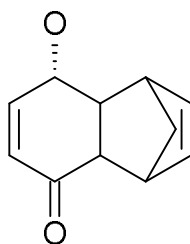


(VIIa)

Marchand y colaboradores (Marchand, A. P.; Xing, D.; Wang, Y.; Bott, S. G. *Tetrahedron: Asymmetry* 1995, 6, 2709-2714) desarrollaron la reducción asimétrica del compuesto de fórmula VIIa utilizando levadura de panadería, pero los tiempos de reacción extremadamente largos (60 h), el bajo rendimiento y el bajo rendimiento en volumen hacen que este método sea inadecuado para ser escalado. También cabe destacar que estos catalizadores en general no permiten acceder a ambos enantiómeros.

5

Noyori y colaboradores (S. Hashiguchi, A. Fujii, J.K. Haack, K. Matsumura, T. Ikariya, R. Noyori, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 1997, 36, 288-290) describieron una síntesis enantioselectiva de la hidroxicetona (VIII) por transferencia de hidrógeno catalizada con Ru, pero solo en la dirección de oxidación (partiendo del correspondiente meso-diol).

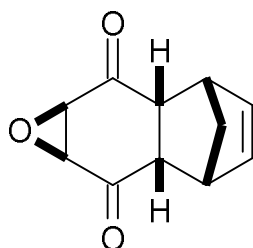


(VIII)

10 En el resumen: "Este método proporciona acceso a alcoholes que no se pueden obtener a partir de las cetonas correspondientes mediante reducción enantioselectiva estándar" y en el texto que hace referencia a la reducción enantioselectiva de cetonas proquirales utilizando 2-propanol como fuente de hidrógeno "... no es posible obtener una enantioselectividad elevada en la preparación de alcoholes que tienen un elevado potencial de reducción tales como 2,3-benzo-2-ciclenoles y 1-feniletanoles con un grupo electrodonador en el anillo aromático".

15 McIntosh y colaboradores (D. R. Clay, A. G. Rosenberg, M. C. McIntosh, *Tetrahedron: Asymmetry* 2011, 22, 713-716) describieron una hidrogenación por transferencia enantioselectiva y diastereoselectiva (no describen hidrogenación) de la epoxidicetona tetracíclica (XX). Sin embargo, un experto en la técnica se dará cuenta inmediatamente que el anillo de  $\alpha,\beta$ -epoxi provoca una alteración de las propiedades electrónicas y estéricas del resto carbonílico. Por consiguiente, no cabría esperar que un compuesto tricíclico sin el anillo de epoxi reaccionara de forma análoga en un modo estereoselectivo.

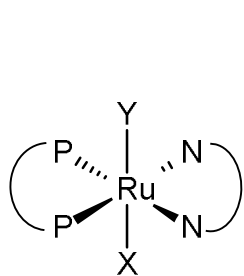
20



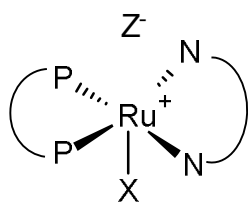
(XX)

Por consiguiente, teniendo en cuenta el contenido de las referencias mencionadas previamente, un experto en la técnica no esperaría que la reducción estereoselectiva de un compuesto de fórmula II mediante hidrogenación o hidrogenación por transferencia tuviera lugar con enantioselectividad y/o diastereoselectividad elevadas.

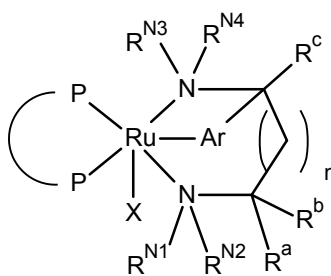
25 Los reactivos enantioselectivos preferidos son los complejos de rutenio seleccionados a partir del siguiente grupo constituido por los compuestos de fórmulas IX a XIV:



(IX),

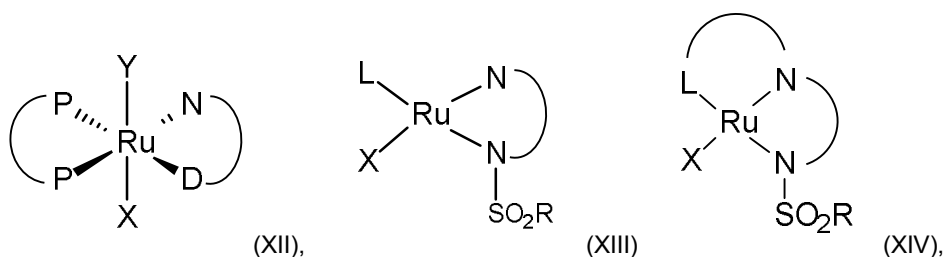


(X),



(XI),





donde

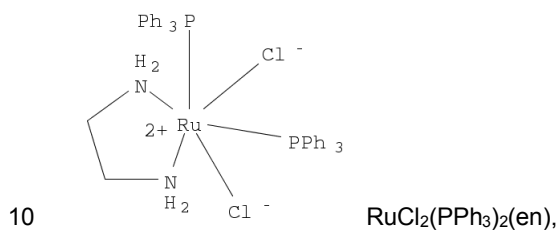
X e Y son iguales o diferentes y representan un halógeno, hidrógeno o un grupo aniónico, por ejemplo,  $\text{BH}_4^-$ ;

Z representa un anión, por ejemplo,  $\text{BF}_4^-$ ,  $[\text{B}(\text{C}_6\text{F}_5)_4]^-$ ,  $\text{TfO}^-$ ,  $\text{ClO}_4^-$ ,  $\text{SbF}_6^-$  o  $\text{PF}_6^-$ ;

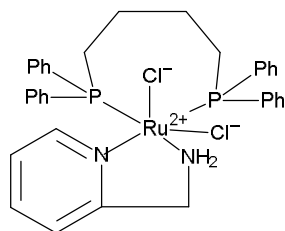
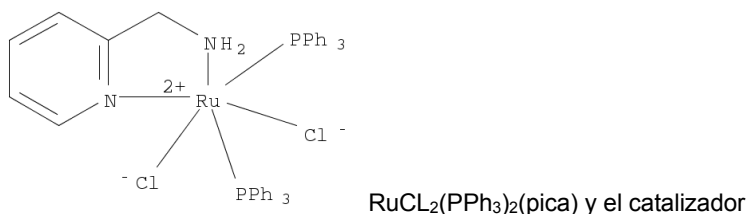
- 5 L representa un arilo, en particular un grupo fenilo, que puede estar sustituido con alquilo  $\text{C}_1\text{-C}_4$ , alcoxi  $\text{C}_1\text{-C}_4$  o trialquilsililo. Los ejemplos específicos incluyen, sin carácter limitante, benceno, *p*-cimeno, mesitileno y hexametilbenceno.

Los catalizadores de acuerdo con la invención han de ser quirales. Por ejemplo, los catalizadores aquirales como

$\text{RuCl}_2(\text{PPh}_3)_2(\text{en})$  (descrito, por ejemplo, en JP 11189600A2 y CN1680412, número CAS 212210-86-1 o 83438-00-0)



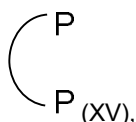
$\text{RuCl}_2(\text{PPh}_3)_2(\text{pica})$  (descrito, por ejemplo, en WO 2005/105819, número CAS 850346-91-7 o 850424-31-6)



(número CAS 850424-32-7, 850346-92-8 y 850424-33-8) producen productos

racémicos.

- 15 El grupo de fórmula (XV)



representa en los compuestos de fórmulas IX - XII un ligando que contiene fósforo, preferentemente un ligando que contiene fósforo quiral, más preferentemente un bifosfito o bifosfina quiral, o sus formas mixtas. Los ligandos que contienen fósforo quirales son conocidos en la técnica y se pueden emplear en la presente invención; se pueden consultar ejemplos en "Catalytic asymmetric synthesis", Iwao Ojima, tercera edición, Wiley-VCH 2010, págs. 344-357 y la bibliografía citada en este; y en el catálogo de STREM de compuestos y ligandos de fósforo:

20

<http://www.strem.com/uploads/resources/documents/phosphorusligands.pdf>

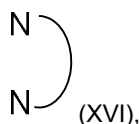
Los ligandos de tipo difosfina preferidos representados por la fórmula (XV) de la invención se seleccionan del grupo constituido por

- 2,2'-bis(difenilfosfino-1,1'-binaftilo (binap));
- 5 2,2'-bis[di(*p*-tolil)fosfino]- 1,1'-binaftilo (tolbinap);
- 2,2'-bis[di(3,5-xilil)fosfino]- 1,1'-binaftilo (xylbinap);
- 2,2'-bis[di(*p*-*t*-butilfenil)fosfino]- 1,1'-binaftilo;
- 2,2'-bis[di(*p*-metoxifenil)fosfino]- 1,1'-binaftilo;
- 2,2'-bis(difenilfosfino)-5,5', 6,6',7,7',8,8'-octahidro-1,1'-binaftilo;
- 10 2,2'-bis(di-*p*-tolilfosfino)-5,5', 6,6',7,7',8,8'-octahidro-1,1'-binaftilo;
- 2,2'-bis(di-3,5-xililfosfino)-5,5', 6,6',7,7',8,8'-octahidro-1,1'-binaftilo (xylyl-H8-binap);
- ((4,4'-bi-1,3-benzodioxol)-5,5'-diil)bis(difenilfosfina)(segphos);
- (4,4'-bi-1,3-benzodioxol)-5,5'-diil)bis(di(3,5-xilil)fosfina) (dm-segphos);
- (4,4'-bi-1,3-benzodioxol)-5,5'-diil)bis(di(3,5-di-*t*-butil-4-metoxifenil)fosfina);
- 15 2,2'-bis(difenilfosfino)-6,6'-dimetoxi-1,1'-bifenilo (MeO-biphep);
- 2,2'-bis(di-*p*-tolilfosfino)-6,6'-dimetoxi-1,1'-bifenilo (tolyl-MeO-biphep);
- 2,2'-bis(di-3,5-xililfosfino)-6,6'-dimetoxi-1,1'-bifenilo (xylyl-MeO-biphep);
- 2,2'-bis(difenilfosfino)-6,6'-dimetil-1,1'-bifenilo;
- 2,2'-bis(di-*o*-tolilfosfino)-6,6'-dimetil-1,1'-bifenilo;
- 20 2,2'-bis(di-*m*-fluorofenilfosfino)-6,6'-dimetil-1,1'-bifenilo;
- 2,2',6,6'-tetrametoxi-4,4'-bis(difenilfosfino)-3,3'-bipiridina (*p*-phos);
- 2,2',6,6'-tetrametoxi-4,4'-bis(di-*p*-tolilfosfino)-3,3'-bipiridina (*p*-tolyl-*p*-phos);
- 2,2',6,6'-tetrametoxi-4,4'-bis(di-*o*-tolilfosfino)-3,3'-bipiridina (*o*-tolyl-*p*-phos);
- 2,2',6,6'-tetrametoxi-4,4'-bis(di-3,5-xililfosfino)-3,3'-bipiridina (xylyl-*p*-phos);
- 25 4,12-bis(di-3,5-xililfosfino)-[2.2]-paraciclofano;
- 4,12-bis(difenilfosfino)-[2.2]-paraciclofano;
- 4,12-bis(di-*p*-tolilfosfino)-[2.2]-paraciclofano;
- 4,12-bis(di-*o*-tolilfosfino)-[2.2]-paraciclofano;
- N,N*-dimetil-1-[1',2-bis(difenilfosfino)ferrocenil]etilamina;
- 30 2,3-bis(difenilfosfino)butano (chiraphos);
- 1-ciclohexil- 1,2-bis(bisdifenilfosfino)etano;
- 2,3- *O*-isopropiliden-2,3-dihidroxi-1,4-bis(difenilfosfino)butano;
- 1,2-bis[*o*-metoxifenil]fenilfosfino]etano (dipamp);
- 1,2-bis(2,5-dimetilfosforano)etano;
- 35 *N,N'*-bis(difenilfosfino)-*N,N'*-bis(*l*-feniletíl)etilendamina;
- 1,2-bis(difenilfosfino)propano (prophos);
- 2,4-bis(difenilfosfino)pentano;

- ciclohexilanisilmetilfosfina;  
 2,3-bis(difenilfosfino)-5-norborneno;  
 3,4-bis(difenilfosfino)-1-bencilpirrolidina;  
 alcohol 1-[1',2-bis(difenilfosfino)ferrocenil]etilico;  
 5 4,5-bis(difenilfosfinometil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolano (diop);  
 4-(i-propil)-2-((S)-2-(difenilfosfino)ferrocenil)oxazolina;  
 3,4-bis(difenilfosfino)-1-bencilpirrolidina (deguphos);  
 2,3-bis(difenilfosfino)-bicyclo[2.2. 1]hepto-5-eno (NORPHOS);  
 1-*tert*-butoxicarbonil-4-difenilfosfino-2-(difenilfosfinometil)pirrolidina (BPPM);  
 10 2,3-bis(*tert*-butilmetilfosfino)quinoxalina (QuinoxP\*);  
 2,4-bis(difenilfosfino)pentano (SKEWPHOS);  
 2,4-bis(di(3,5-xilil)fosfino)pentano (XylSKEWPHOS);  
 4,4'-bis(difenilfosfino)-2,2',5,5'-tetrametil-3,3'-bitiofeno (TMBTP);  
 xylyl-C3-tunephos;  
 15 xylyl-synphos; ligandos de tipo Josiphos; ligandos de tipo Garphos; Deguphos; PhanePHOS; BDPP; Norphos;  
 ProPhos;  
 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno (DPPF);  
 éter bis(2-difenilfosfinofenílico) (DPEphos); bis(difenilfosfino)metano;  
 1,2-bis(difenilfosfino)etano; 1,3-bis(difenilfosfino)propano; 1,4-bis(difenilfosfino)butano; y 1,5-  
 20 bis(difenilfosfino)pentano.

La difosfina, según se ha ilustrado de forma específica anteriormente, puede ser una difosfina ópticamente activa.

El grupo de fórmula



- 25 representa en los compuestos de fórmulas IX - X un ligando que contiene grupos amino, preferentemente un ligando que contiene grupos amino quiral, más preferentemente un ligando de tipo diamina quiral. Los ligandos que contienen grupos amino quirales son conocidos en la técnica y se pueden emplear en la presente invención; se pueden consultar ejemplos en R. Noyor, T. Ohkuma, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* 2001, 40, 40-73; en WO2004/007506 y en el catálogo de STREM de otros ligandos:

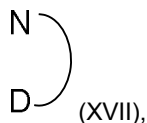
[http://www.strem.com/uploads/resources/documents/other\\_ligands.pdf](http://www.strem.com/uploads/resources/documents/other_ligands.pdf)

- 30 Los ejemplos específicos de ligandos de tipo diamina representados por la fórmula (XVI) de la invención incluyen
- 1,2-difeniletildiamina (DPEN);  
 1,2-bis(naftil)etilendiamina;  
 1,1-bis(4-metoxifenil)-3-metil-1,2-butandiamina (DAIPEN);  
 1,2-bis(2-metoxifenil)etan-1,2-diamina;  
 35 espiro[4.4]nonan-1,6-diamina;  
 éster 4-amino-2-(aminometil)-1,1-dimetiletílico del ácido 1-pirrolidincarboxílico;  
 1,3-difenil-1,3-propandiamina;

- 1,4-difenil-1,4-butandiamina;  
 1-fenil-1,2-etandiamina;  
 2-pirrolidinmetanamina;  
 3,4-O-isopropilidexan-2,5-diamina (IPHAN);  
 5 2,3-O-isopropilidexan-1,4-diamina (IPBAN);  
 1,2-ciclohexandiamina (DACH);  
 1,2-etandiamina (en);  
 1,2-propandiamina;  
 2,4-pentandiamina;  
 10 2,5-hexandiamina;  
 1,2-bencendiamina;  
 N1,N2-dimetil-1,2-etandiamina y  
 DMDPEN.

15 Los ligandos de tipo diamina, según se han ilustrado de forma específica anteriormente, pueden ser ópticamente activos.

El grupo de fórmula



representa en el compuesto de fórmula XII un ligando que contiene un grupo amino con un segundo grupo dador, D representa preferentemente un nitrógeno, azufre o fósforo. XVII es opcionalmente un ligando quiral.

20 En la técnica existe constancia de una gama de ligandos que contienen grupos amino quirales y se pueden emplear en la presente invención; se pueden consultar ejemplos en el catálogo de STREM de otros ligandos:

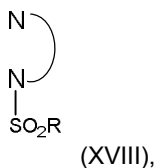
[http://www.strem.com/uploads/resources/documents/other\\_ligands.pdf](http://www.strem.com/uploads/resources/documents/other_ligands.pdf)

Los ejemplos específicos de ligandos que contienen grupos amino representados por la fórmula (XVII) de la invención incluyen

- 25 2-( $\alpha$ -metilmetanamino)-1*H*-bencimidazol (Me-BIMAH);  
 2-( $\alpha$ -(i-propil)metanamino)-1*H*-bencimidazol (i-Pr-BIMAH);  
 2-( $\alpha$ -(i-butil)metanamino)-1*H*-bencimidazol (i-Bu-BIMAH);  
 2-( $\alpha$ -(*t*-butil)metanamino)-1*H*-bencimidazol (*t*-Bu-BIMAH);  
 2-(di-i-propilfosfino)etanamina;  
 30 2-(difenilfosfino)etilamina;  
 2-piridinmetanamina (PICA);  
 1-(2-piridil)etanamina;  
 2-(difenilfosfino)-1,2-difeniletanamina;  
 2-amino-1-fenilpropildifenilfosfina y  
 35 3-(difenilfosfino)propilamina.

Los ligandos según se han ilustrado de forma específica anteriormente pueden ser ópticamente activos.

El grupo de fórmula

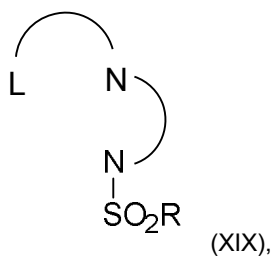


5 representa en el compuesto de fórmula XIII un ligando de tipo aminosulfonamida, más preferentemente un ligando de tipo aminosulfonamida quiral. En la técnica existe constancia de una gama de ligandos de tipo aminosulfonamida quirales y se pueden emplear en la presente invención; se pueden consultar ejemplos en T. Ikariya, A. J. Blacker, *Acc. Chem. Res.* 2007, 40, 1300-1308.

Los ejemplos específicos de ligandos de tipo aminosulfonamida representados por el compuesto de fórmula XVIII comprenden

- 10 *N*-(4-toluenosulfonyl)-1,2-difeniletildiamina (TsDPEN);  
*N*-(metanosulfonyl)-1,2-difeniletildiamina (MsDPEN) y  
*N*-pentafluorofenilsulfonyl-1,2-difeniletildiamina (FsDPEN).

El grupo de fórmula



15 representa en el compuesto de fórmula XIV un ligando de tipo arilaminosulfonamida, más preferentemente un ligando quiral que contiene L (definición anterior) y  $N \cap N-SO_2R$  (VIII, definición anterior), los cuales están conectados mediante un puente  $C_{1-6}$  que puede estar opcionalmente interrumpido por un heteroátomo.

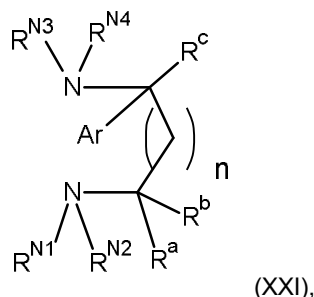
20 En la técnica existe constancia de una gama de ligandos de tipo arilaminosulfonamida quirales y se pueden emplear en la presente invención; se pueden consultar ejemplos en T. Touge, T. Hakamata, H. Nara, T. Kobayashi, N. Sayo, T. Saito, Y. Kayaki, T. Ikariya *J. Am. Chem. Soc.* 2011, 133, 14960-14963 y en Hannedouche, J.; Clarkson, G. J.; Wills, M. *J. Am. Chem. Soc.* 2004, 126, 986-987.

Los ejemplos específicos de ligandos de tipo arilaminosulfonamida representados por la fórmula (XIX) de la invención comprenden

- 25 *N*-[2-(fenetiloimetilamino)-1,2-difeniletil]bencenosulfonamida;  
*N*-[1,2-difenil-2-(3-fenilpropilamino)etil]bencenosulfonamida y  
*N*-[1,2-difenil-2-(4-fenilbutilamino)etil]bencenosulfonamida.

Los ligandos según se han ilustrado de forma específica anteriormente pueden ser ópticamente activos.

El grupo de fórmula



representa en el compuesto de fórmula XI un ligando de tipo diamina tridentado, más preferentemente un ligando de tipo diamina tridentado quiral.  $R^a$ ,  $R^b$  y  $R^c$  representan cada uno de ellos independientemente un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo  $C_1$ - $C_{20}$  opcionalmente sustituido, un grupo alqueno  $C_2$ - $C_{20}$  opcionalmente sustituido, un grupo cicloalquilo  $C_3$ - $C_8$  opcionalmente sustituido, un grupo aralquilo  $C_7$ - $C_{20}$  opcionalmente sustituido, un grupo arilo opcionalmente sustituido o un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido, y  $R^b$  y  $R^c$  pueden formar un grupo alqueno o un grupo alquilenodioxo;  $R^{N1}$ ,  $R^{N2}$ ,  $R^{N3}$  y  $R^{N4}$  representan cada uno de ellos independientemente un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo  $C_1$ - $C_{20}$  opcionalmente sustituido, un grupo alqueno  $C_2$ - $C_{20}$  opcionalmente sustituido, un grupo cicloalquilo  $C_3$ - $C_8$  opcionalmente sustituido, un grupo aralquilo  $C_7$ - $C_{20}$  opcionalmente sustituido, un grupo cicloalquilo  $C_3$ - $C_8$  opcionalmente sustituido, al menos uno de los grupos  $R^{N1}$ ,  $R^{N2}$ ,  $R^{N3}$  y  $R^{N4}$  representa un átomo de hidrógeno, y  $R^{N1}$  y  $R^a$  pueden formar un grupo alqueno;  $n$  representa un número entero de 0 a 3, y  $Ar$  representa un grupo arileno opcionalmente sustituido. Los sustituyentes opcionales preferidos se describen en WO 2011/135753. Existe constancia de una gama de ligandos de tipo diamina tridentados adecuados y los correspondientes complejos de rutenio (XI) y se pueden emplear en la presente invención; se pueden consultar ejemplos en WO2011/135753.

Un ligando de tipo diamina tridentado específico representado por la fórmula (XXI) de la invención es 1-(4-metoxifenil)-1'-(4-metoxifenil-kC)-3-metil-1,2-butandiamina.

Los ejemplos específicos de complejos de rutenio representados por la fórmula (IX) de la invención incluyen:

$RuCl_2[(R)\text{-xylbinap}][(R,R)\text{-dpen}]$  CAS = [220114-38-5]:

dicloro{(R)-(+)-2,2'-bis[di(3,5-xilil)fosfino]-1,1'-binaftil}[(1R,2R)-(+)-1,2-difeniletildiamina]rutenio(II); y

$RuCl_2[(R)\text{-xylbinap}][(R)\text{-daipen}]$  CAS = [220114-32-9]:

dicloro{(R)-(+)-2,2'-bis[di(3,5-xilil)fosfino]-1,1'-binaftil}[(2R)-(-)-1,1-bis(4-metoxifenil)-3-metil-1,2-butandiamina]rutenio(II);

$RuCl_2[(R)\text{-xylbinap}][(R,R)\text{-dpen}]$ , CAS = [220114-38-5]; y

$RuCl_2[(R)\text{-xyl-P-Phos}][(R)\text{-iphan}]$ , CAS = [832117-89-2].

Un ejemplo preferido de complejos de rutenio representados por la fórmula (IX) de la invención es

(R)-RUCY™-XylBINAP, catálogo Strem 44-0217,

cloro{(R)-(+)-2,2'-bis[di(3,5-xilil)fosfino]-1,1'-binaftil}[(2R)-(-)-1-(4-metoxifenil)-1'-(4-metoxifenil-kC)-3-metil-1,2-butandiamina]rutenio(II).

Un ejemplo preferido de complejos de rutenio representados por la fórmula (XII) de la invención es:

$RuCl_2[(S,S)\text{-DIOP}](S)\text{-Me-BIMAH}$  (N.º de catálogo STREM = 44-0955),

dicloro[(4S,5S)-(+)-4,5-bis(difenilfosfinometil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolano][(S)-(-)-2-( $\alpha$ -metilmetanamino)-1H-bencimidazol]rutenio(II).

Un ejemplo de complejos de rutenio representados por la fórmula (XIII) de la invención es  $RuCl[(S,S)\text{-Tsdpen}](p\text{-cimeno})$  CAS = [192139-90-5],

cloro{[(1S,2S)-(+)-2-amino-1,2-difeniletil](4-toluenosulfoil)amido}(p-cimeno)rutenio(II).

Un ejemplo de complejos de rutenio representados por la fórmula (XIV) de la invención es

(S,S)-Ts-DENEB™, CAS = [1384974-37-1], N-[(1S,2S)-1,2-difenil-2-(2-(4-metilbenciloxi)etilamino)etil]-4-metilbencenosulfonamida(cloro)rutenio(II).

Existe constancia de que las hidrogenaciones catalíticas enantioselectivas se pueden llevar a cabo mediante dos variantes del proceso que difieren en el principio (con hidrógeno molecular o mediante hidrogenación por transferencia). Además, el proceso en cuestión de la invención se puede llevar a cabo ya sea en presencia de hidrógeno molecular o por medio de hidrogenación por transferencia. Ambos tipos de procesos han sido evaluados en la técnica anterior y se pueden emplear de forma análoga (*Catalytic asymmetric synthesis*, Iwao Ojima, tercera edición, Wiley-VCH 2010, págs. 384-413).

Se ha descubierto que los residuos ácidos afectan a la presente reacción en el sentido que, por un lado, proporcionan un rendimiento bajo y, por el otro lado, proporcionan un enriquecimiento enantiomérico bajo de los productos. Por consiguiente, se ha demostrado que resulta beneficioso que haya una base presente en el paso de reacción a) de acuerdo con la invención. Las bases adecuadas son, por ejemplo, alcoholatos de metales alcalinos tales como, por ejemplo, metanolato de sodio, etanolato de sodio o *tert*-butilato de potasio o isopropilato de potasio, o carbonatos o hidróxidos de metales alcalinos o alcalinotérreos. También resultan beneficiosas las bases orgánicas que contienen nitrógeno tales como piridina, DMAP, trietilamina, base de Hunig, 1,2-etilendiamina, difenilendiamina, 1,2-di(4-anisil)-2-isobutil-1,2-etilendiamina y 1,2-di(4-anisil)-2-isopropil-1,2-etilendiamina. Una base particularmente preferida es el *tert*-butilato de potasio.

Un experto en la técnica es capaz de determinar un exceso de base debidamente adecuado. Un exceso molar de base respecto al catalizador utilizado de entre 1:1 y 1000:1 es beneficioso, siendo un exceso > 10:1 particularmente preferido y siendo un exceso > 2:1 el más particularmente preferido. Por consiguiente, una de las bases mencionadas previamente se añade al sustrato en una cantidad de un 0.1-50% mol, en particular preferentemente un 0.1-10%, de forma más particular preferentemente un 0.1-5% respecto al último.

Todos los disolventes inertes conocidos por los expertos en la técnica para estos efectos pueden ser utilizados, también se pueden utilizar mezclas de estos disolventes en cualquier composición. Las clases de disolventes preferidas incluyen alcoholes, éteres, ésteres, nitrilos, aminas, amidas, hidrocarburos, hidrocarburos aromáticos e hidrocarburos clorados. Los disolventes y mezclas de disolventes particularmente preferidos para la invención incluyen: metanol, etanol, isopropanol, *tert*-butanol, acetato de etilo, acetato de isopropilo, acetonitrilo, trietilamina, tetrahidrofurano, 2-metiltetrahidrofurano, tetrahidrofuran-2-ilmetanol, tolueno, xileno, clorobenceno, dimetilacetamida, dimetilformamida, *N*-metil-2-pirrolidona.

El catalizador de la hidrogenación o hidrogenación por transferencia se utiliza de forma beneficiosa con una concentración de un 0.001-5% mol respecto al sustrato que se ha de hidrogenar. Se prefiere particularmente utilizar el catalizador con una concentración lo menor posible, a la vez que se garantiza la tasa de conversión óptima posible. En particular, el catalizador se utiliza preferentemente con una concentración de un 0.01-1% mol.

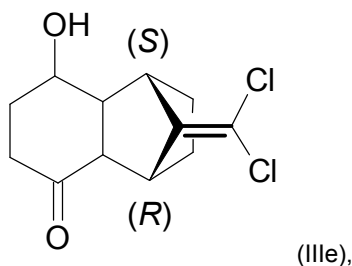
La temperatura durante la reacción de hidrogenación o hidrogenación por transferencia puede ser seleccionada, en principio, arbitrariamente por el experto en la técnica, siempre que se consiga una reacción suficientemente rápida y selectiva. Por consiguiente, la reacción se lleva a cabo preferentemente a temperaturas comprendidas entre -10 ° y 100 °C, más preferentemente entre 0 ° y 80 °C y en particular preferentemente entre 0 ° y 60 °C.

El tiempo de reacción de la hidrogenación o hidrogenación por transferencia está comprendido entre 10 minutos y 48 horas, preferentemente entre 30 minutos y 24 horas, de la forma más preferida entre 1 hora y 12 horas.

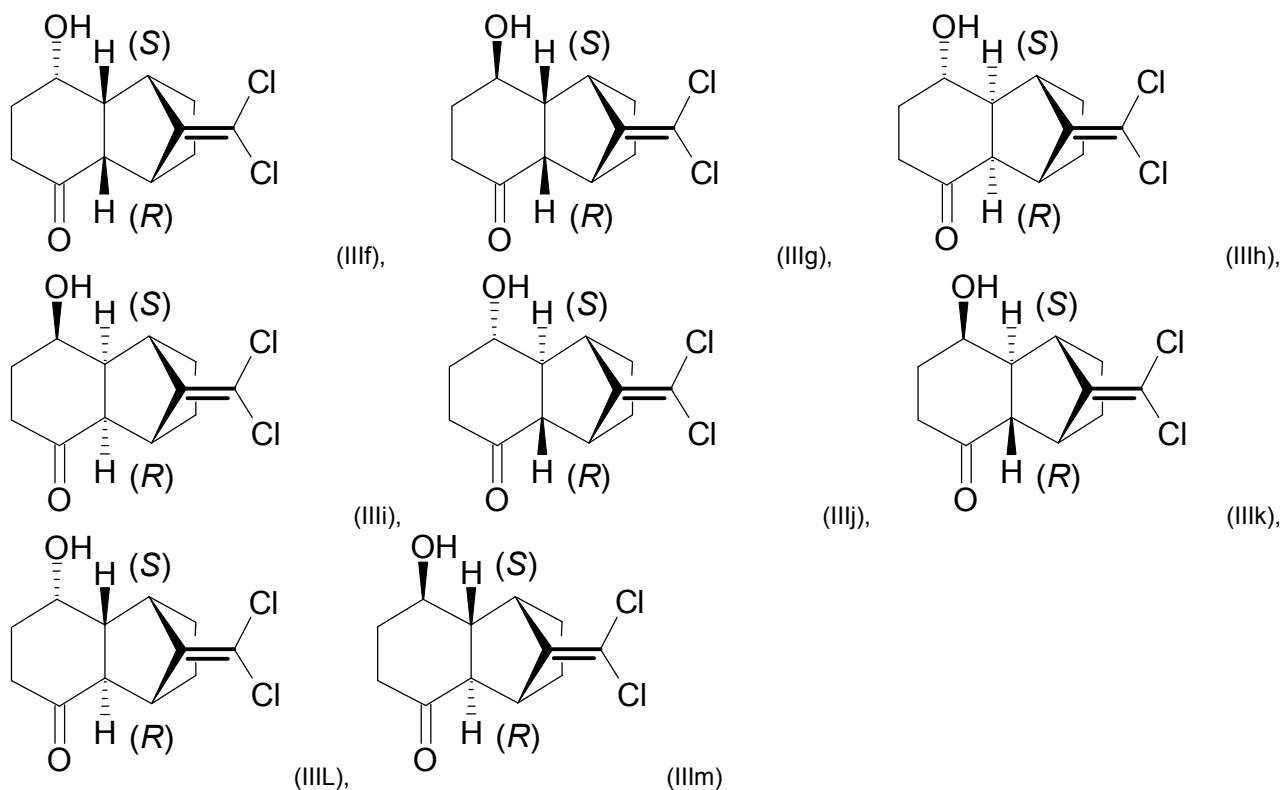
La hidrogenación de la presente invención se lleva a cabo en presencia de hidrógeno molecular, a continuación se debe ajustar una presión de hidrógeno de 0.1 - 20, preferentemente de 0.2 - 10 y en particular preferentemente de 1 - 8 MPa.

La hidrogenación por transferencia de la presente invención se lleva a cabo en presencia de un dador de hidrógeno tal como ácido fórmico o una de sus sales, o 2-propanol u otros alcoholes que tengan un átomo de hidrógeno en la posición  $\alpha$ . Entre las combinaciones del dador de hidrógeno y la base, cuando el dador de hidrógeno es ácido fórmico, es preferible utilizar una amina como base. En este caso, el ácido fórmico y la amina se pueden añadir por separado en el sistema de reacción, o también es aceptable utilizar una mezcla de ácido fórmico y una amina (p. ej., la mezcla azeotrópica de ácido fórmico y trietilamina) preparada por adelantado. Si el dador de hidrógeno es un líquido, se puede utilizar como disolvente de la reacción o codisolvente.

El compuesto de fórmula IIIe



y sus isómeros de fórmulas IIIf - IIIm



- 5 son novedosos y se han desarrollado especialmente para el proceso de acuerdo con la invención y, por consiguiente, constituyen un objeto adicional de la invención.

En una realización preferida de la presente invención, la reducción enantioselectiva del compuesto de fórmula II se realiza mediante hidrogenación en presencia de un catalizador de un metal de transición, preferentemente un catalizador de rutenio.

- 10 En otra realización preferida de la presente invención, la reducción enantioselectiva del compuesto de fórmula II se realiza mediante hidrogenación por transferencia en presencia de un catalizador de un metal de transición, preferentemente un catalizador de rutenio.

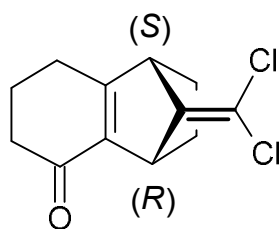
En una realización especialmente preferida de la presente invención, el reactivo enantioselectivo es cloro{(R)-(+)-2,2'-bis[di(3,5-xilil)fosfino]-1,1'-binaftil}[(2R)-(-)-1-(4-metoxifenil)-1'-(4-metoxifenil-kC)-3-metil-1,2-butandiamina]rutenio(II).

- 15 El paso de reacción b) se puede llevar a cabo como se describe en WO 2011/015416. Los ácidos adecuados para el paso de reacción b) son ácidos fuertes como ácido fosfórico, ácidos polifosfóricos, H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> concentrado, ácido metanosulfónico, ácido *p*-toluenosulfónico, ácidos inmovilizados (fijados sobre portadores poliméricos), p. ej., como Amberlyst™, preferentemente H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> concentrado. Dependiendo del ácido utilizado, la reacción se puede llevar a cabo a temperaturas comprendidas entre 10 °C y 150 °C. Un intervalo preferido de temperaturas para el uso de H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> concentrado como disolvente es de 10 a 25 °C. Para H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> concentrado, la proporción en peso de material de partida respecto a H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> concentrado está comprendida entre 1:0.2 y 1:10, preferentemente es de 1:1 o inferior, en cuyo caso se requiere un disolvente y el intervalo preferido de temperaturas es de 70-90 °C. El compuesto de fórmula IVa se añade al ácido en forma sólida o el ácido se añade a una solución del compuesto de fórmula IVa en un disolvente orgánico. La reacción se puede favorecer mediante la destilación azeotrópica del agua, opcionalmente a presión reducida, especialmente si se utiliza una cantidad catalítica de ácido.
- 20
- 25

- Los disolventes orgánicos adecuados para el paso de reacción b) son, por ejemplo, tolueno, xileno, metilciclohexano, clorobenceno o diclorobenceno, preferentemente tolueno. Como en el caso de cualquier eliminación, esta reacción se puede llevar a cabo convirtiendo el hidroxilo en un grupo saliente adecuado tal como, por ejemplo, halógeno (Br, Cl, por reacción, por ejemplo, con PCl<sub>5</sub>, PBr<sub>3</sub>, SOCl<sub>2</sub>) o sulfonato (por reacción, por ejemplo, con cloruro de metanosulfonilo en presencia de base) o acetato y a continuación realizando un tratamiento con una base, un ácido o un ácido de Lewis (por ejemplo, KOH, NaOH NaO<sup>t</sup>Bu, KO<sup>t</sup>Bu o aminas terciarias, incluidas las aromáticas tales como, por ejemplo, la piridina).
- 30

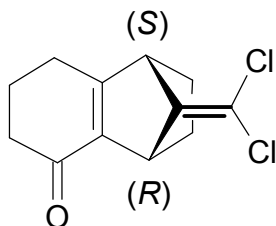
El compuesto de fórmula IVa



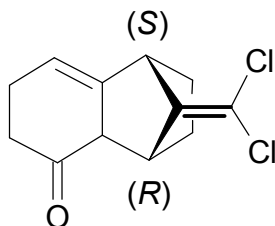


(IVa),

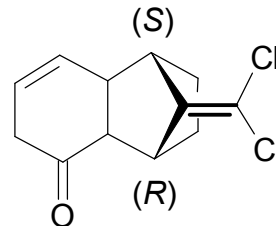
puede existir en forma de los siguientes isómeros o mezclas de estos:



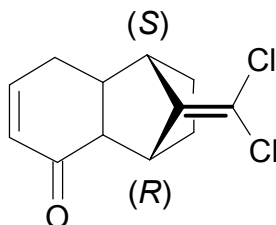
(IVa),



(IVb),



(IVc) y



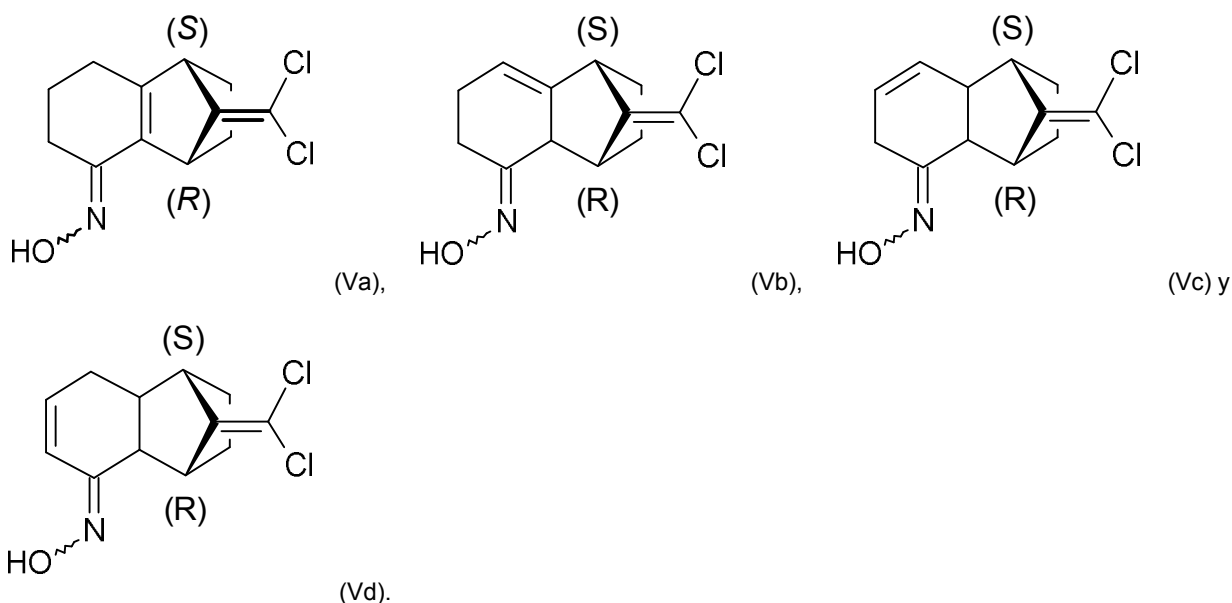
(IVd).

- 5 El aislamiento o purificación de un isómero específico o una mezcla de isómeros de fórmula IVa no es necesario. El compuesto de fórmula IVa y sus isómeros son novedosos y se han desarrollado especialmente para el proceso de acuerdo con la invención y, por consiguiente, constituyen un objeto adicional de la invención.

El paso de reacción c) se puede llevar a cabo como se describe en WO 2011/015416. La hidroxilamina se puede utilizar como base libre en agua (se puede adquirir de proveedores comerciales una solución al 50%) o se puede generar *in situ* a partir de sus sales tales como, por ejemplo, clorhidrato o sulfato por tratamiento con una base (por ejemplo, trietilamina, piridina, NaOH o KOH, acetato de sodio, carbonato de sodio o potasio). La hidroxilamina se utiliza preferentemente en forma de su sulfato o clorhidrato y en una cantidad de 1 a 2 equivalentes, en particular de 1.1 a 1.3 equivalentes, respecto al compuesto de fórmula IVa. Las bases adecuadas para este paso de reacción son, por ejemplo, piridina, aminas terciarias como la trietilamina, NaOH o KOH, acetato de sodio, carbonato de sodio o potasio. Se prefieren especialmente acetato de sodio y NaOH. La base se utiliza en una cantidad de 1 a 2 equivalentes, preferentemente 1-1.5 equivalentes respecto al compuesto de fórmula IVa. Los disolventes adecuados son alcoholes (preferentemente anhidros), dimetilformamida, *N*-metil-2-pirrolidona o CH<sub>3</sub>CN, en particular etanol anhidro o metanol anhidro. Un disolvente especialmente preferido es el etanol anhidro. El paso de reacción e) se puede llevar a cabo de forma beneficiosa a temperaturas comprendidas entre 10 y 40 °C, preferentemente a 25 °C o temperatura ambiente. La reacción también se puede llevar a cabo en un sistema bifásico (disolvente orgánico/agua, los disolventes orgánicos son, por ejemplo: tolueno, xileno, metilciclohexano) a temperaturas comprendidas entre 50 y 100 °C utilizando las fuentes de hidroxilamina y las bases mencionadas previamente en presencia de catalizadores de transferencia de fase seleccionados entre ácidos carboxílicos (por ejemplo, ácido acético, propiónico, isobutírico, pivalico, valérico, isovalérico, benzoico, 2-etilhexanoico), que se utilizan en una cantidad de un 2-50% mol. Una cantidad preferida de catalizador es de un 5-10% mol, una temperatura preferida es de 80-90 °C, los catalizadores preferidos son ácido benzoico y ácido 2-etilhexanoico.

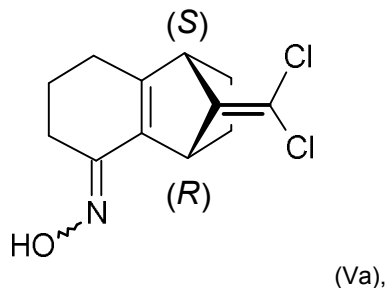
Con acetato de sodio como base, no se necesita catalizador de transferencia de fase. Esto es una realización preferida del proceso.

El compuesto de fórmula Va puede existir en forma de los siguientes isómeros o mezclas de estos:



5 El aislamiento o purificación de un isómero específico o una mezcla de isómeros de fórmula Va no es necesario. El compuesto de fórmula Va y sus isómeros son novedosos y se han desarrollado especialmente para el proceso de acuerdo con la invención y, por consiguiente, constituyen un objeto adicional de la invención.

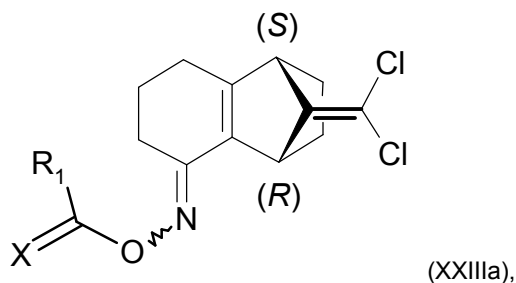
El paso de reacción d) se puede llevar a cabo como se describe en WO 2011/015416 o en WO2012/101139. Una realización preferida del paso de reacción d) comprende acilar el oxígeno de la oxima del compuesto de fórmula Va



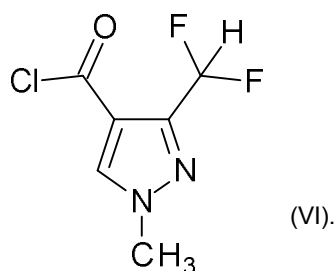
en presencia de un disolvente y un agente acilante de fórmula XXIIa

10  $R_1-C(X)-Cl$  (XXIIa),

donde X es oxígeno o azufre, preferentemente oxígeno;  $R_1$  es alcoxi  $C_1-C_6$ ,  $CH_3-C(=CH_2)-O-$ , fenoxi o triclorometoxi; preferentemente alcoxi  $C_1-C_6$ , fenoxi o triclorometoxi; y hacer reaccionar el producto obtenido de este modo de fórmula XXIIIa



15 donde X es oxígeno o azufre, preferentemente oxígeno,  $R_1$  es alcoxi  $C_1-C_6$ ,  $CH_3-C(=CH_2)-O-$ , fenoxi o triclorometoxi; con el compuesto de fórmula VI



Los agentes acilantes preferidos de fórmula XXIIa son aquellos en los que R<sub>1</sub> es metoxi, etoxi, isopropoxi, fenoxi o isopropeniloxi y X es oxígeno, más preferentemente R<sub>1</sub> es metoxi, etoxi, isopropoxi o fenoxi y X es oxígeno, en particular R<sub>1</sub> es etoxi.

- 5 Los compuestos de fórmula XXIIIa son novedosos, se han desarrollado especialmente para el proceso de acuerdo con la invención y, por consiguiente, constituyen un objeto adicional de la invención. Los compuestos preferidos de fórmula XXIIIa son aquellos en los que R<sub>1</sub> es metoxi, etoxi, isopropoxi, fenoxi o isopropeniloxi y X es oxígeno, más preferentemente R<sub>1</sub> es metoxi, etoxi, isopropoxi o fenoxi y X es oxígeno, en particular R<sub>1</sub> es etoxi.

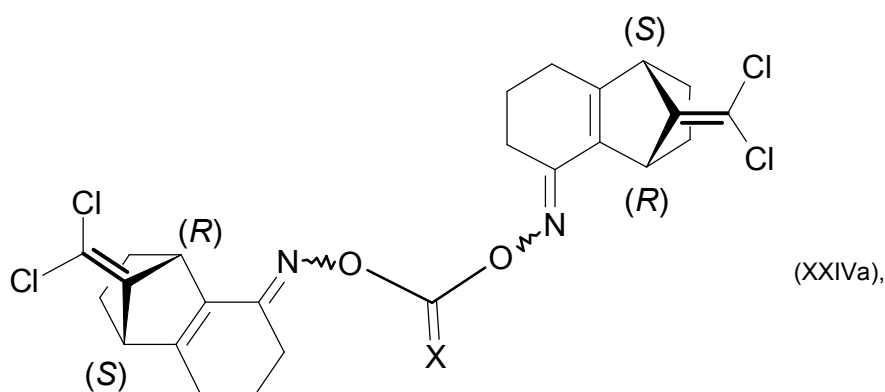
- 10 El proceso de acuerdo con la invención consiste en dos transformaciones químicas: la reacción del oxígeno de la oxima con el agente acilante seguida de la transformación *in situ* del derivado acilado en el compuesto de fórmula Ib por reacción con de 1.0 a 1.3 equivalentes, preferentemente 1.05 equivalentes, del compuesto de fórmula VI, de forma beneficiosa en presencia de un ácido (preferentemente HCl, H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> o CH<sub>3</sub>SO<sub>3</sub>H, de la forma más preferida CH<sub>3</sub>SO<sub>3</sub>H). La adición del ácido acelera la formación del compuesto de fórmula Ib y, por consiguiente, reduce significativamente el tiempo de reacción.

- 15 La acilación se lleva a cabo de forma beneficiosa en presencia de una base. La base se utiliza en una cantidad de 1 a 1.5 equivalentes respecto al compuesto de fórmula Va, en particular en una cantidad de 1.2 equivalentes. Las bases adecuadas para la acilación son la piridina o aminas terciarias como la trietilamina. Se prefiere especialmente la trietilamina como base. Las temperaturas de reacción preferidas para el proceso están comprendidas entre 60 y 150 °C, en particular 85-125 °C, de la forma más preferida entre 95 y 115 °C. En otra realización preferida de la presente invención, la reacción se lleva a cabo a una temperatura comprendida entre 130 y 135 °C con un agente de acilación de fórmula XXIIa, donde R<sub>1</sub> es etoxi y X es oxígeno.
- 20

Los disolventes adecuados son tolueno, dioxano, tetrahidrofurano, xileno, clorobenceno o acetonitrilo. El disolvente más preferido es el xileno.

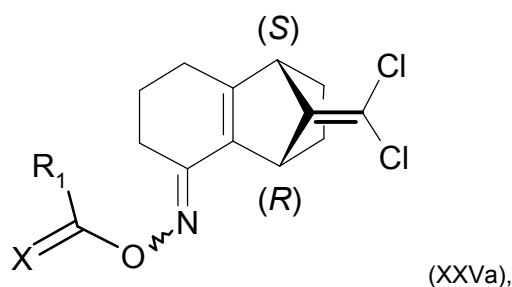
- 25 Si el agente acilante es fosgeno o tiofosgeno, la estructura del compuesto obtenido de la reacción de la oxima de fórmula Va con fosgeno o tiofosgeno depende del orden de adición de los reactivos.

Si el compuesto de fórmula XXIIa, donde R<sub>1</sub> es cloro y X es oxígeno o azufre, se añade al compuesto de fórmula Va, se obtiene el compuesto de fórmula XXIVa



donde X es oxígeno o azufre.

- 30 Si el compuesto de fórmula Va se añade al compuesto de fórmula XXIIa, donde R<sub>1</sub> es cloro y X es oxígeno o azufre, se obtiene el compuesto de fórmula XXVa



donde X es oxígeno o azufre y R<sub>1</sub> es cloro.

Para compuestos de fórmula XXIIIa, donde R<sub>1</sub> es alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, CH<sub>3</sub>-C(=CH<sub>2</sub>)-O-, fenoxi o triclorometoxi si X es oxígeno; se obtuvo el compuesto de fórmula XVIa independientemente del orden de adición de los reactivos.

- 5 Los compuestos de fórmula XXIVa y XXVa son novedosos, se han desarrollado especialmente para el proceso de acuerdo con la invención y, por consiguiente, constituyen un objeto adicional de la invención. En un compuesto preferido de fórmula XXVa, X es oxígeno.

También se ha descubierto que la adición de CH<sub>3</sub>SO<sub>3</sub>H acelera la formación del compuesto de fórmula Ib y, por consiguiente, reduce significativamente el tiempo de reacción.

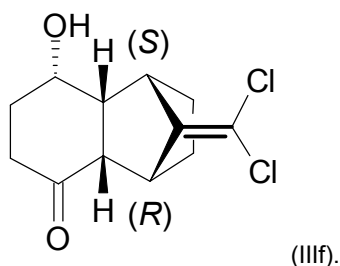
- 10 El compuesto de fórmula VI es conocido y se puede adquirir de proveedores comerciales. El compuesto se describe, por ejemplo, en US-5.093.347.

Ejemplos de preparaciones:

HPLC Waters Alliance 2695

Detector de UV Waters 996 DAD

- 15 Ejemplo P1: preparación de (1S, 4R)-9-diclorometilen-8-hidroxiocahido-1,4-metanonaftalen-5-ona de fórmula IIIf enriquecida enantioméricamente:



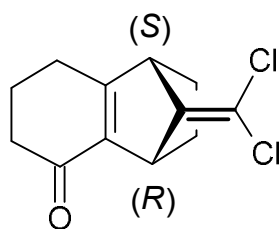
- 20 En un autoclave de Hastelloy de 100 ml provisto de una barra de agitación magnética en atmósfera de argón, una mezcla del compuesto de fórmula II (1.00 g, 3.86 mmol), cloro{(R)-(+)-2,2'-bis[di(3,5-xilil)fosfino]-1,1'-binaftil}[(2R)-(-)-1-(4-metoxifenil)-1'-(4-metoxifenil-kC)-3-metil-1,2-butandiamina]rutenio(II) ((R)-RUCY™-XylBINAP, catálogo Strem 44-0217) (0.0183 g, 0.0154 mmol), diclorometano (10.0 ml) e isopropanol (8.0 ml) se trató con *tert*-butóxido de potasio (0.0223 g, 0.193 mmol) disuelto en isopropanol (2.0 ml). El autoclave se purgó con 0.5 MPa de hidrógeno (3 veces), se presurizó con 5 MPa de hidrógeno y se agitó enérgicamente a 25-28 °C durante 22 horas. La mezcla de reacción cruda se evaporó y el producto se aisló mediante cromatografía en columna (sílice, gradiente de heptanos → 30% de acetato de etilo en heptanos) para obtener 900 mg de (1S, 4R)-9-diclorometilen-8-hidroxiocahido-1,4-metanonaftalen-5-ona en forma de un sólido blanco.

Análisis de HPLC quiral (Chiralpack ID, 0.46 cm x 25 cm, heptano:isopropanol = 90:10, 1 ml/min, detección: 220 nm): tiempo de retención 8.83 minutos (enantiómero mayoritario, 83.4%), 12.93 minutos (enantiómero minoritario, 16.6%). El signo de la rotación óptica en CHCl<sub>3</sub> es (+).

- 30 El análisis de <sup>1</sup>H RMN indicó que la pureza diastereomérica del producto (proporción del diastereoisómero III f mayoritario / suma de todos los diastereoisómeros (fórmulas III e - III m)) es de un 96%.

<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ (isómero mayoritario) 1.58 – 1.72 (m, 3H), 1.84 (sa, 1H), 2.04 (m, 2H), 2.20 – 2.35 (m, 2H), 2.48 – 2.55 (m, 1H), 2.74 (m, 2H), 3.12 (m, 1H), 3.28 (m, 1H), 4.41 (m, 1H).

Ejemplo P2: preparación del compuesto de fórmula IVa enriquecido enantioméricamente:



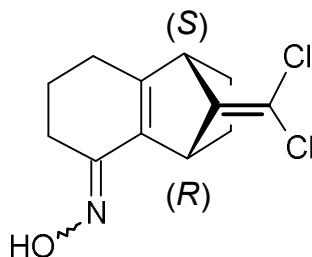
(IVa).

5 El compuesto de fórmula IIIf en forma de polvo fino (0.50 g, 1.915 mmol) se añadió a ácido sulfúrico al 96% agitado intensamente (2.5 ml) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó durante 10 min a la misma temperatura y a temperatura ambiente durante 1 hora (solución naranja). La mezcla de reacción se vertió sobre agua y se extrajo con diclorometano. La fase orgánica se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se evaporó al vacío para obtener 417 mg de un sólido marrón.

Análisis de HPLC quiral (Chiralpack ID, 0.46 cm x 25 cm, heptano:isopropanol = 90:10, 1 ml/min, detección: 240 nm): tiempo de retención 7.61 minutos (enantiómero minoritario, 14.5%), 8.16 minutos (enantiómero mayoritario, 85.5%).

<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 1.23 – 1.32 (m, 2H), 1.88 – 2.14 (m, 4H), 2.23 – 2.30 (m, 1H), 2.35 – 2.57 (m, 3H), 3.49 (m, 1H), 3.87 (m, 1H).

10 Ejemplo P3: preparación del compuesto de fórmula Va enriquecido enantioméricamente:

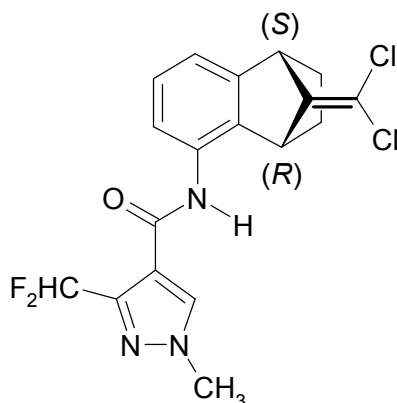


(Va).

Una mezcla del compuesto de fórmula IVa (0.385 g, 1.584 mmol), clorhidrato de hidroxilamina (0.132 g, 1.900 mmol), piridina (0.1879g, 2.376 mmol) y etanol absoluto (3.0 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 4.5 horas. Se añadió agua a la mezcla de reacción y el sólido formado se filtró y se secó para obtener 313 mg del producto deseado.

15 <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz,): δ 1.36-1.26 (m, 2H); 2.03-1.78 (m, 4H); 2.27-2.17 (m, 1H); 2.49-2.33 (m, 2H); 2.78-2.68 (m, 1H); 3.40 (d, 1H, J=2.6Hz); 3.80 (d, 1H, J=3.3Hz).

Ejemplo P4: preparación de la ((1S,4R)-9-diclorometilen-1,2,3,4-tetrahidro-1,4-metanonaftalen-5-il)amida del ácido 3-difluorometil-1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico de fórmula Ib enriquecida enantioméricamente:



(Ib).

20 A una solución agitada del compuesto de fórmula Va (0.100 g, 0.3874 mmol) en dioxano (0.5 ml), se añadió trietilamina (0.0392 g, 0.3874 mmol) y a continuación cloruro de 4-(difluorometil)-1-metilpirazol-3-carbonilo (0.1508 g, 0.775 mmol) lentamente. La mezcla de reacción se calentó lentamente hasta una temperatura de 82° y se mantuvo a esta temperatura durante 3 horas y a temperatura ambiente durante 18 horas. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, se eliminó la mayor parte del disolvente por evaporación rotatoria y el residuo se agitó con éter dietílico y agua. Se añadió una solución de NaOH (48 mg) en agua (0.2 ml) y la mezcla se agitó durante 10 min más. La fase acuosa se separó y la fase orgánica se extrajo con NaOH 1M, HCl 1M, agua, se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se evaporó al

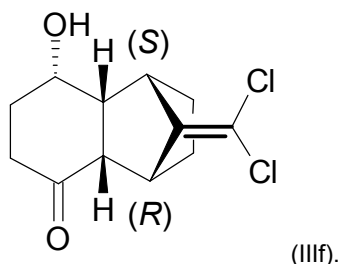
25

vacío. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna (sílice, heptanos/acetato de etilo 2:1 → 1:1) para obtener 75 mg del producto deseado como un sólido amarillo.

Análisis de HPLC quiral (Chiralpack ID, 0.46 cm x 25 cm, heptano:isopropanol = 90:10, 1 ml/min, detección: 260 nm): tiempo de retención 10.04 minutos (enantiómero mayoritario, 85.4%), 14.14 minutos (enantiómero minoritario, 14.6%). El signo de la rotación óptica en CHCl<sub>3</sub> es (-).

<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 1.37 (m, 1H), 1.49 (m, 1H), 2.09 (m, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.94 (m, 1H), 4.07 (m, 1H), 6.91 (t, *J*<sub>H-F</sub> = 54.2 Hz, 1H), 7.02 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 7.16 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.79 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 8.01 (s, 1H), 8.15 (m, 1H).

Ejemplo P5: preparación del enantiómero único de (1*S*, 4*R*)-9-diclorometilen-8-hidroxiocotahidro-1,4-metanonaftalen-5-ona de fórmula IIIf:



En un autoclave de Hastelloy de 500 ml, se introdujo el compuesto de fórmula II (20.00 g, 74.9 mmol). En atmósfera de argón, se añadió tolueno anhidro desgasificado (80.0 ml) y a continuación una solución desgasificada de dicloro[(4*S*,5*S*)-(-)-4,5-bis(difenilfosfinometil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolano][(*S*)-(+)-2-(α-metilmelanamino)-1*H*-bencimidazol]rutenio(II), min. 98%, catálogo Strem 44-0955 (0.05 g, 0.060 mmol) y trifetilfosfina (0.098 g, 0.375 mmol) en tolueno (11.0 ml) y una solución de *tert*-butóxido de potasio (0.433 g, 3.75 mmol) en isopropanol (10 ml). El autoclave se purgó con 0.5 MPa de hidrógeno (3 veces), se presurizó con 5 MPa de hidrógeno y se agitó energicamente a 25-28 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción cruda se evaporó, se disolvió en acetato de etilo, se filtró a través de un lecho de sílice y se evaporó para obtener 18.32 g de (1*S*, 4*R*)-9-diclorometilen-8-hidroxiocotahidro-1,4-metanonaftalen-5-ona como una goma marrón.

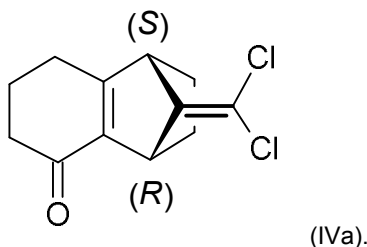
Análisis de HPLC quiral (Chiralpack ID, 0.46 cm x 25 cm, heptano:isopropanol = 90:10, 1 ml/min, detección: 220 nm): tiempo de retención 8.83 minutos (enantiómero mayoritario, 98.9%), 12.93 minutos (enantiómero minoritario, 1.1%). El signo de la rotación óptica en CHCl<sub>3</sub> es (+).

Además, el producto se recrystalizó en tolueno (35 ml) para obtener 15 g (77%) de IIIf como un sólido blanco.

Análisis de HPLC quiral (Chiralpack ID, 0.46 cm x 25 cm, heptano:isopropanol = 90:10, 1 ml/min, detección: 220 nm): tiempo de retención 8.83 minutos (enantiómero mayoritario, 100%), enantiómero minoritario no detectado (< 0.1%).

<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ (isómero mayoritario) 1.58 – 1.72 (m, 3H), 1.84 (sa, 1H), 2.04 (m, 2H), 2.20 – 2.35 (m, 2H), 2.48 – 2.55 (m, 1H), 2.74 (m, 2H), 3.12 (m, 1H), 3.28 (m, 1H), 4.41 (m, 1H).

Ejemplo P6: preparación del enantiómero único del compuesto de fórmula IVa:

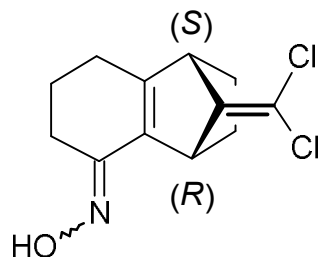


El compuesto de fórmula IIIf en forma de polvo fino (14 g, 53.6 mmol) se añadió a ácido sulfúrico al 96% agitado intensamente (50 ml) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó durante 10 min a la misma temperatura y a temperatura ambiente durante 1 hora (solución naranja). La mezcla de reacción se vertió sobre agua/hielo y se extrajo con éter *tert*-butil metílico. La fase orgánica se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se evaporó al vacío para obtener 12.7 g (84%) del compuesto del título como un sólido marrón.

Análisis de HPLC quiral (Chiralpack ID, 0.46 cm x 25 cm, heptano:isopropanol = 90:10, 1 ml/min, detección: 240 nm): tiempo de retención 7.61 minutos (enantiómero mayoritario, 100%), enantiómero minoritario no detectado (< 0.1%).

$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  1.23 – 1.32 (m, 2H), 1.88 – 2.14 (m, 4H), 2.23 – 2.30 (m, 1H), 2.35 – 2.57 (m, 3H), 3.49 (m, 1H), 3.87 (m, 1H).

Ejemplo P7: preparación del enantiómero único del compuesto de fórmula Va:

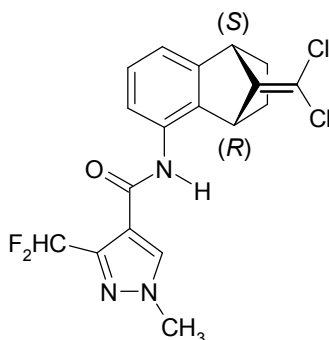


(Va).

5 Una mezcla del compuesto de fórmula IVa (10.7 g, 44.0 mmol), clorhidrato de hidroxilamina (3.67g, 52.8 mmol), piridina (5.22 g, 66.0 mmol) y etanol absoluto (80 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 3.5 horas. Se añadió agua/hielo a la mezcla de reacción y el sólido formado se filtró y se secó para obtener 10.75 g (95% de rendimiento) del compuesto del título.

10  $^1\text{H}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz,):  $\delta$  1.36-1.26 (m, 2H); 2.03-1.78 (m, 4H); 2.27-2.17 (m, 1H); 2.49-2.33 (m, 2H); 2.78-2.68 (m, 1H); 3.40 (d, 1H,  $J=2.6\text{Hz}$ ); 3.80 (d, 1H,  $J=3.3\text{Hz}$ ).

Ejemplo P8: preparación del enantiómero único de la ((1*S*,4*R*)-9-diclorometilen-1,2,3,4-tetrahydro-1,4-metanonaftalen-5-il)amida del ácido 3-difluorometil-1-metil-1*H*-pirazol-4-carboxílico de fórmula Ib:



(Ib).

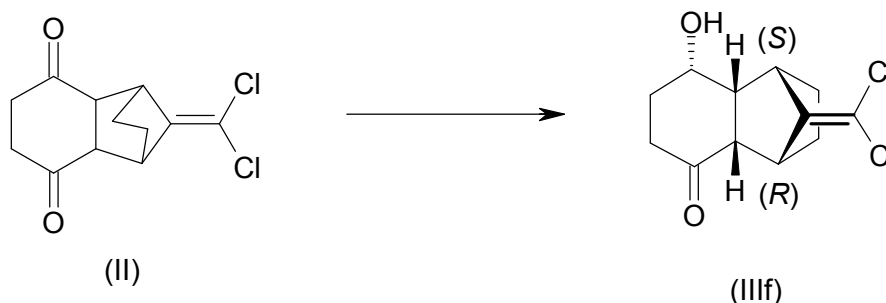
15 A una solución agitada del compuesto de fórmula Va (10.7 g, 41.5 mmol) en dioxano (50 ml), se añadió trietilamina (4.20 g, 41.5 mmol) y a continuación cloruro de 4-(difluorometil)-1-metilpirazol-3-carbonilo (16.1 g, 82.9 mmol) lentamente. La mezcla de reacción se calentó lentamente hasta una temperatura de 82° y se mantuvo a esta temperatura durante 3 horas. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, se eliminó la mayor parte del disolvente por evaporación rotatoria y el residuo se agitó con éter dietílico y agua. Se añadió una solución de NaOH (4.8 g) en agua (20 ml) y la mezcla se agitó durante 30 min más. La fase acuosa se separó y la fase orgánica se extrajo con NaOH 1M, HCl 1M, agua, se secó con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y se evaporó al vacío. El producto crudo se purificó por cristalización: el producto se agitó durante 2 horas en una mezcla de éter y pentano, a continuación se filtró y se lavó con éter frío para obtener 11 g (65%) del compuesto del título como un sólido blanco.

25 Análisis de HPLC quiral (Chiralpack ID, 0.46 cm x 25 cm, heptano:isopropanol = 90:10, 1 ml/min, detección: 260 nm): tiempo de retención 10.04 minutos (enantiómero mayoritario, 100%), enantiómero minoritario no detectado (< 0.1%). El signo de la rotación óptica en  $\text{CHCl}_3$  es (-).

$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  1.37 (m, 1H), 1.49 (m, 1H), 2.09 (m, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.94 (m, 1H), 4.07 (m, 1H), 6.91 (t,  $J_{\text{H-F}} = 54.2$  Hz, 1H), 7.02 (d,  $J = 7.3$  Hz, 1H), 7.16 (t,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 7.79 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1H), 8.01 (s, 1H), 8.15 (m, 1H).

P.f. = 146 °C.

30 Ejemplo P9: Reducción enantioselectiva del compuesto de fórmula II mediante hidrogenación:



5 Se añadió una mezcla del compuesto de fórmula II (0.1 g - 4.00 g), catalizador, base, aditivo y disolvente (1.3-3 ml/mmol) a un autoclave de Hastelloy de 100 ml provisto de una barra de agitación magnética en atmósfera de argón. El autoclave se purgó con 0.5 MPa de hidrógeno (3 veces), se presurizó con hidrógeno y se agitó enérgicamente en las condiciones especificadas en la tabla a continuación. Se evaporó la mezcla de reacción cruda y se analizó el producto crudo.

Análisis de HPLC quiral (Chiralpack ID, 0.46 cm x 25 cm, heptano:isopropanol = 90:10, 1 ml/min, detección: 220 nm): tiempo de retención 8.83 minutos (enantiómero mayoritario), 12.93 minutos (enantiómero minoritario). El signo de la rotación óptica para el enantiómero mayoritario en  $\text{CHCl}_3$  es (+).

10 La conversión y la selectividad (proporción del diastereoisómero mayoritario / suma de todos los diastereoisómeros y subproductos) se determinaron por análisis de  $^1\text{H}$  RMN.

Catalizador	Condiciones	Conversión / Selectividad	Proporción enantiómero mayoritario minoritario	de :
( <i>R</i> )-RUCY™-XylBINAP (0.4% mol)	50 bar de $\text{H}_2$ , temp. amb./20 h, KOtBu (0.05), IPA/DCM (1:1), escala de 1 g	100% /96%	83:17	
$\text{RuCl}_2$ [( <i>R</i> )-xylbinap][( <i>R</i> )-daipen (1% mol)	50 bar de $\text{H}_2$ , temp. amb./20 h, KOtBu (0.05), IPA/TOL (1:1), escala de 1 g	75% /100%	84:16	
$\text{RuCl}_2$ [( <i>R</i> )-xylbinap][( <i>R,R</i> )-dpen (1% mol)	50 bar de $\text{H}_2$ , temp. amb./3 h, KOtBu (0.1), IPA/DCM (1:1), escala de 100 mg	100% /87%	69:33	
$\text{RuCl}_2$ [( <i>R</i> )-xyl-P-Phos][( <i>R</i> )-iphan] (1% mol)	10 bar de $\text{H}_2$ , temp. amb./22 h, KOtBu (0.05), IPA/TOL (1:1), escala de 100 mg	100% /87%	94:6	
$\text{RuCl}_2$ [( <i>S,S</i> )-DIOP]( <i>S</i> )-Me-BIMAH (1% mol)	10 bar de $\text{H}_2$ , temp. amb./18 h, KOtBu (0.05), TOL/tBuOH (9:1), escala de 250 mg	100% /98%	96:4	
$\text{RuCl}_2$ [( <i>S,S</i> )-DIOP]( <i>S</i> )-Me-BIMAH (0.5% mol)	50 bar de $\text{H}_2$ , temp. amb./1 h, KOtBu (0.05), $\text{PPh}_3$ (1.5% mol), TOL/tBuOH (9:1), escala de 500 mg	98% /98%	97:3	
$\text{RuCl}_2$ [( <i>S,S</i> )-DIOP]( <i>S</i> )-Me-BIMAH (0.1% mol)	50 bar de $\text{H}_2$ , temp. amb./1 h, KOtBu (0.05), $\text{PPh}_3$ (0.5% mol), TOL/tBuOH (9:1), escala de 2 g	97% /98%	97:3	
$\text{RuCl}_2$ [( <i>S,S</i> )-DIOP]( <i>S</i> )-Me-BIMAH (0.05% mol)	50 bar de $\text{H}_2$ , temp. amb./16 h, KOtBu (0.05), $\text{PPh}_3$ (0.5% mol), TOL/tBuOH (9:1), escala de 4 g	100% /93%	98:2	



IPA = 2-propanol, DCM = diclorometano, TOL = tolueno

$\text{RuCl}_2[(R)\text{-xylbinap}][[(R,R)\text{-dpen}]$ , CAS = [220114-38-5]

$\text{RuCl}_2[(R)\text{-xylbinap}][[(R)\text{-daipen}]$ , CAS = [220114-32-9]

5  $(R)$ -RUCY™-XylBINAP (N.º de catálogo STREM = 44-0217)

Cloro{ $(R)$ -(+)-2,2'-bis[di(3,5-xilil)fosfino]-1,1'-binaftil}[ $(2R)$ -(-)-1-(4-metoxifenil)-1'-(4-metoxifenil-kC)-3-metil-1,2-butandiamina]rutenio(II)

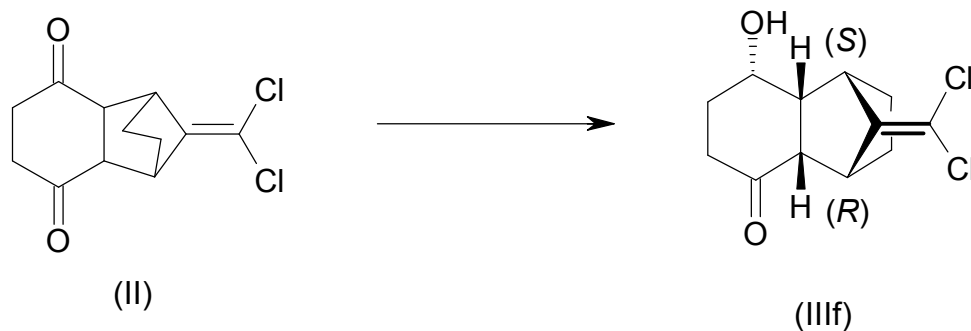
$\text{RuCl}_2[(R)\text{-xylbinap}][[(R,R)\text{-dpen}]$  CAS = [220114-38-5]

$\text{RuCl}_2[(R)\text{-xyl-P-Phos}][[(R)\text{-iphan}]$ , CAS = [832117-89-2]

10  $\text{RuCl}_2[(S,S)\text{-DIOP}](S)\text{-Me-BIMAH}$  (N.º de catálogo STREM = 44-0955)

Dicloro[(4S,5S)-(+)-4,5-bis(difenilfosfinometil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolano][ $(S)$ -(-)-2-( $\alpha$ -metilmetanamino)-1H-bencimidazol]rutenio(II).

Ejemplo P10: Reducción enantioselectiva del compuesto de fórmula II mediante hidrogenación por transferencia:



15 Se agitó enérgicamente una mezcla del compuesto de fórmula II (0.25 g) y catalizador (1% mol) en las condiciones especificadas en la tabla a continuación. Se evaporó la mezcla de reacción cruda y se analizó el producto crudo. La conversión y la selectividad (proporción del diastereoisómero mayoritario / suma de todos los diastereoisómeros y subproductos) se determinaron por análisis de  $^1\text{H}$  RMN.

20 Análisis de HPLC quiral (Chiralpack ID, 0.46 cm x 25 cm, heptano:isopropanol = 90:10, 1 ml/min, detección: 220 nm): tiempo de retención 8.83 minutos (enantiómero mayoritario), 12.93 minutos (enantiómero minoritario). El signo de la rotación óptica para el enantiómero mayoritario en  $\text{CHCl}_3$  es (+).

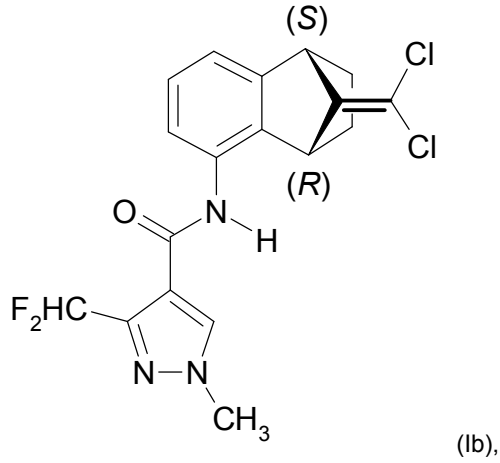
Catalizador	Condiciones	Conversión/Selectividad	Proporción de enantiómero mayoritario : minoritario
$(S,S)$ -TsDPEN-Ru-( <i>p</i> -cimeno)-Cl (1% mol)	KOtBu (0.025), IPA (0.2M), 60 °C/20 h	100% /71%	67:33
$(S,S)$ -Ts-DENEB™ (1% mol)	KOtBu (0.025), IPA (0.2M), 40°C/20 h	96% /97%	77:23
$(S,S)$ -Ts-DENEB™ (1% mol)	HCOOH (2.0), Et <sub>3</sub> N (1.7), acetonitrilo (8 ml), de 0 °C a temp. amb./16 h	99% /99%	92:8

$(S,S)$ -TsDPEN-Ru-(*p*-cimeno)-Cl, CAS = [192139-90-5]

$(S,S)$ -Ts-DENEB™, CAS = [1384974-37-1].

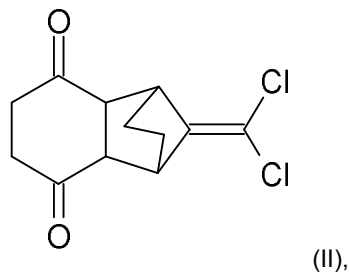
**REIVINDICACIONES**

1. Un proceso para la preparación enantioselectiva de la ((1*S*,4*R*)-9-diclorometilen-1,2,3,4-tetrahidro-1,4-metanonaftalen-5-il)amida del ácido 3-difluorometil-1-metil-1*H*-pirazol-4-carboxílico de fórmula Ib

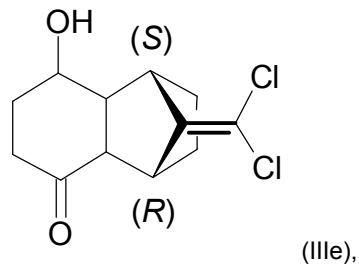


5 comprendiendo el proceso

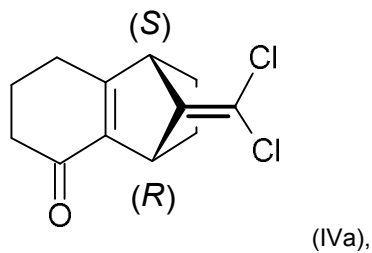
a) reducir un compuesto de fórmula II



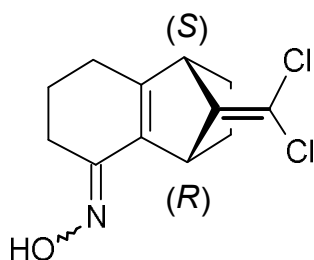
con un reactivo enantioselectivo para obtener un compuesto de fórmula IIIe



10 b) deshidratar el compuesto de fórmula IIIe en presencia de un ácido para obtener el compuesto de fórmula IVa



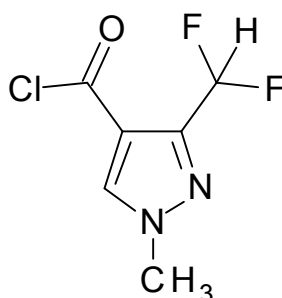
c) hacer reaccionar el compuesto de fórmula IVa con hidroxilamina para obtener el compuesto de fórmula Va



(Va),

y

d) acilar el oxígeno de la oxima del compuesto de fórmula Va en presencia de un disolvente y un agente acilante y finalmente hacer reaccionar el producto obtenido con el compuesto de fórmula VI



(VI), o

5

e) hacer reaccionar el compuesto de fórmula V con un exceso del compuesto de fórmula VI.

2. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 1, donde la reducción enantioselectiva del compuesto de fórmula II se realiza mediante hidrogenación en presencia de un catalizador de un metal de transición.

10 3. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 1, donde la reducción enantioselectiva del compuesto de fórmula II se realiza mediante hidrogenación por transferencia en presencia de un catalizador de un metal de transición.

4. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 1, donde el reactivo enantioselectivo es un catalizador de rutenio.

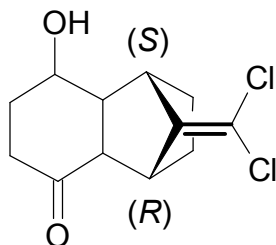
5. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 2, donde el reactivo enantioselectivo es un catalizador de rutenio.

6. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 3, donde el reactivo enantioselectivo es un catalizador de rutenio.

15 7. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 1, donde el reactivo enantioselectivo es cloro{(R)-(+)-2,2'-bis[di(3,5-xilil)fosfino]-1,1'-binaftil}[(2R)-(-)-1-(4-metoxifenil)-1'-(4-metoxifenil-kC)-3-metil-1,2-butandiamina]rutenio(II).

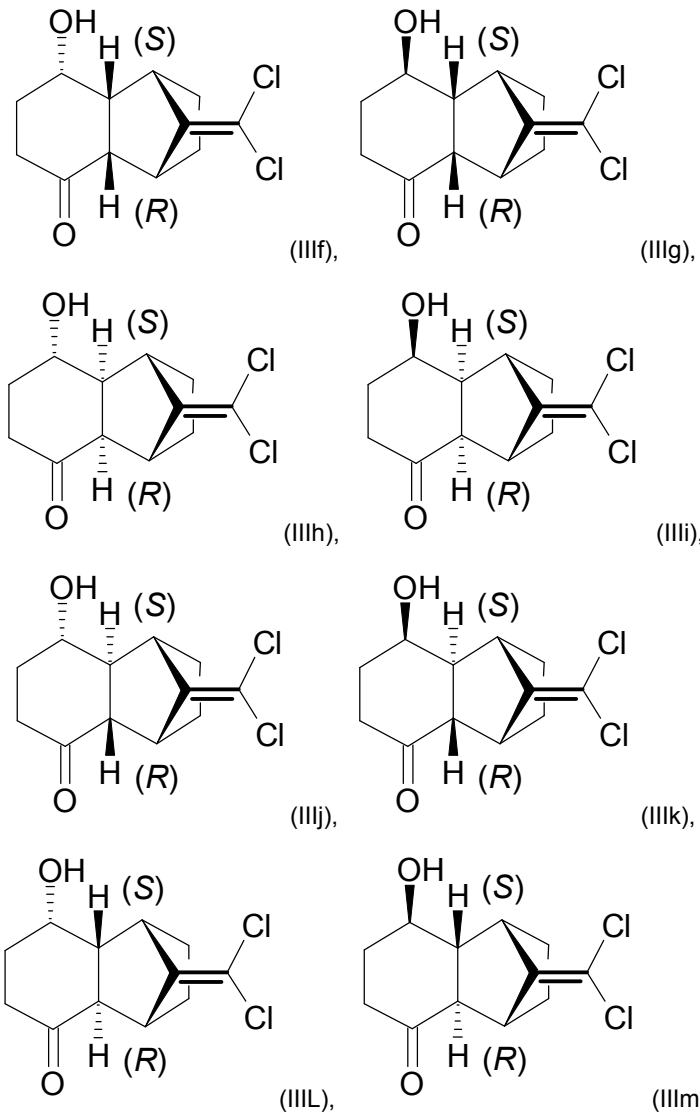
8. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 1, donde el reactivo enantioselectivo es dicloro[(4S,5S)-(+)-4,5-bis(difenilfosfinometil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolano][(S)-(-)-2-( $\alpha$ -metilmetanamino)-1H-bencimidazol]rutenio(II).

9. El compuesto (1S,4R)-9-diclorometilen-8-hidroxiocahidro-1,4-metanonaftalen-5-ona de fórmula IIIe

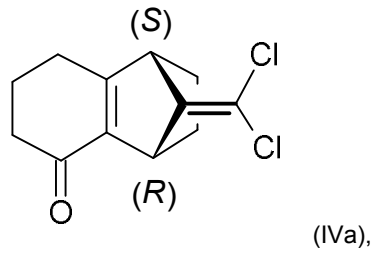


(IIIe),

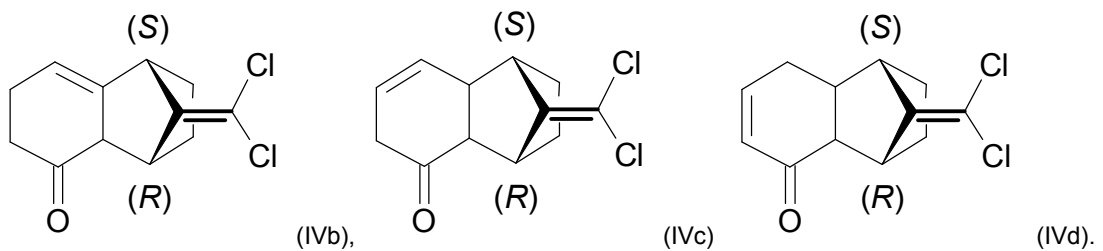
20 y sus isómeros de las fórmulas IIIf a IIIm:



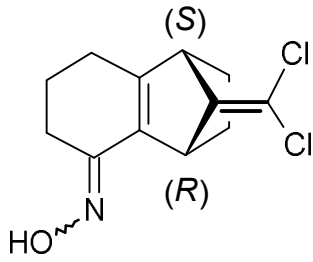
5 10. El compuesto (1*S*,4*R*)-9-diclorometilen-2,3,4,6,7,8-hexahidro-1*H*-1,4-metanonaftalen-5-ona de fórmula



y sus isómeros de las fórmulas IVb, IVc y IVd:

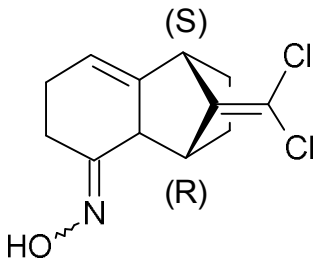


10 11. El compuesto oxima de la (1*S*,4*R*)-9-diclorometilen-2,3,4,6,7,8-hexahidro-1*H*-1,4-metanonaftalen-5-ona de fórmula

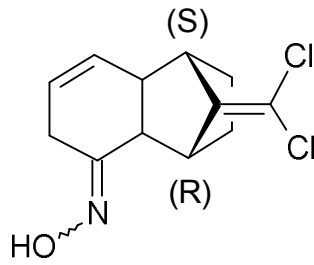


(Va),

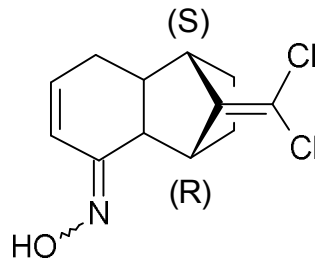
y sus isómeros de las formulas Vb, Vc y Vd:



(Vb),

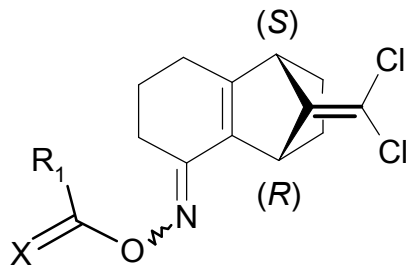


(Vc)



(Vd).

12. Un compuesto de fórmula XXIIIa

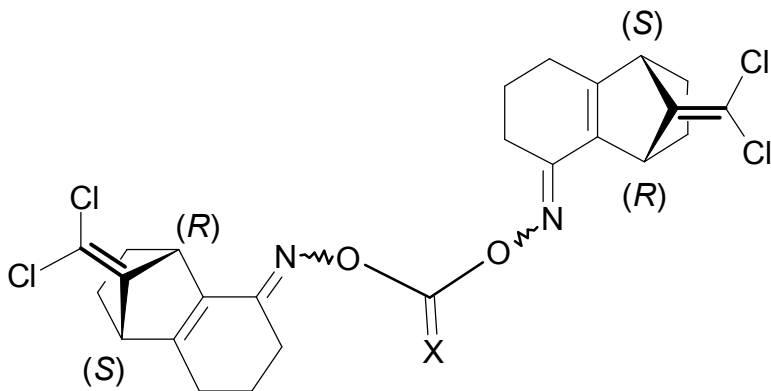


(XXIIIa),

5

donde X es oxígeno o azufre, R<sub>1</sub> es alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, CH<sub>3</sub>-C(=CH<sub>2</sub>)-O-, fenoxi o triclorometoxi.

13. Un compuesto de fórmula XXIVa



(XXIVa),

donde X es oxígeno o azufre.