

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 643 602**

51 Int. Cl.:

C07C 211/42 (2006.01)

A61K 31/135 (2006.01)

A61P 25/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **30.03.2007 E 14179931 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **02.08.2017 EP 2816024**

54 Título: **Aminas y quirales**

30 Prioridad:

31.03.2006 US 787837 P

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

23.11.2017

73 Titular/es:

**SUNOVION PHARMACEUTICALS INC. (100.0%)
84 Waterford Drive
Marlborough, MA 01752-7010, US**

72 Inventor/es:

**ZHAO, HANG;
KOENIG, STEFAN, G;
VANDENBOSSCHE, CHARLES, P;
SINGH, SURENDRA, P;
WILKINSON, SCOTT, H y
BAKALE, ROGER, P**

74 Agente/Representante:

SÁEZ MAESO, Ana

ES 2 643 602 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

Aminas y quirales

5 Campo de la invención

Esta invención se refiere a procesos adecuados para la preparación a gran escala de amidas y aminas quirales enriquecidas enantiomérica o diastereoméricamente preparadas por estos procesos.

10 Antecedentes de la invención

Las aminas primarias enriquecidas enantioméricamente se usan comúnmente como agentes de resolución de ácidos racémicos, como auxiliares quirales para síntesis asimétricas y como ligandos para catalizadores de metales de transición usados en catálisis asimétrica. Además, muchos productos farmacéuticos, tales como sertralina, contienen unidades estructurales de amina quiral. Los métodos eficaces para preparar tales compuestos son de gran interés para la industria farmacéutica. Particularmente valiosos son los procesos que permiten la preparación de cada enantiómero o diastereómero, en exceso enantiomérico o diastereomérico, según sea adecuado, a partir de materiales de partida proquirales o quirales.

El documento WO200424669 describe el tratamiento de trastornos del CNS con trans 4-(3,4-diclorofenil)-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftalenamina y su formamida.

Los métodos están disponibles para la preparación de aminas enriquecidas enantioméricamente. Por ejemplo, la adición de reactivos organometálicos a iminas o sus derivados se reporta por Watanabe y otros, *Tetrahedron Asymm.* (1995)6:1531; Denmark y otros, *J. Am. Chem. Soc.* (1987) 109:2224; Takahashi y otros, *Chem. Pharm. Bull.* (1982) 30:3160; y la adición de reactivos organometálicos a oxazolidinas quirales se revela en Mokhallalati y otros, *Tetrahedron Lett.* (1994) 35:4267. Aunque algunos de estos métodos se emplean ampliamente, pocos son susceptibles a la producción a gran escala de aminas.

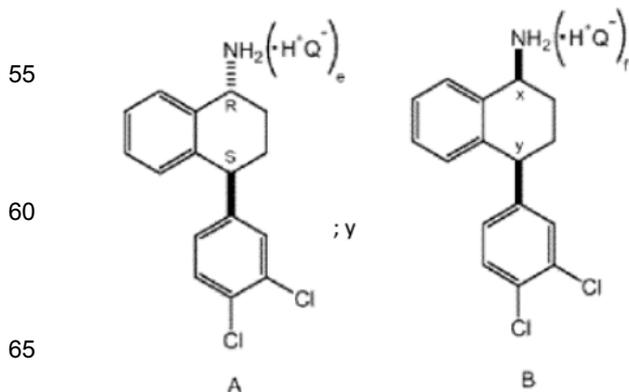
Otros enfoques implican la resolución óptica de un único enantiómero o diastereómero de una mezcla. La resolución se puede llevar a cabo a través de biotransformaciones estereoselectivas o por la formación de sales diastereoméricas que se separan por cristalización. La utilidad y aplicabilidad de los métodos de resolución depende de la recristalización selectiva por lo general se limitan por la falta de disponibilidad de auxiliares quirales adecuados. Además, los procesos de resolución de mezclas racémicas proporcionan un rendimiento máximo de 50 % para cualquier estereoisómero. Por lo tanto, la resolución de mezclas racémicas generalmente se considera como un proceso ineficiente.

Se ha descrito la preparación de una amina enriquecida enantioméricamente a través de la conversión de un precursor oxima a la correspondiente enamida, que se convierte posteriormente a la amina a través de hidrogenación asimétrica y desprotección, (WO 99/18065 de Johnson y otros). Sin embargo, los procesos, no son de aplicación general para un rango amplio de sustratos. Además, muchos de los procesos reconocidos requieren un amplio exceso de reactivo metálico para realizar la conversión. El resultado es la generación de cantidades significantes de residuos de metal sólido, un rango que es indeseable para los procesos de producción a gran escala.

Por lo tanto, se necesita un método escalable y rentable para la conversión de las oximas a las correspondientes enamidas, que no se basa en un reactivo metálico. La fácil, conversión de alto rendimiento de oximas de fácil acceso a las enamidas correspondientes sin el uso de reactivos metálicos sería una etapa importante hacia la síntesis a gran escala de amidas quirales y aminas. La presente invención aborda esta y otras necesidades.

Resumen de la invención

50 En un primer aspecto la presente invención proporciona una mezcla que consiste en:



en donde:

Q^- es un anión;

los índices e y f son independientemente 0 o 1;

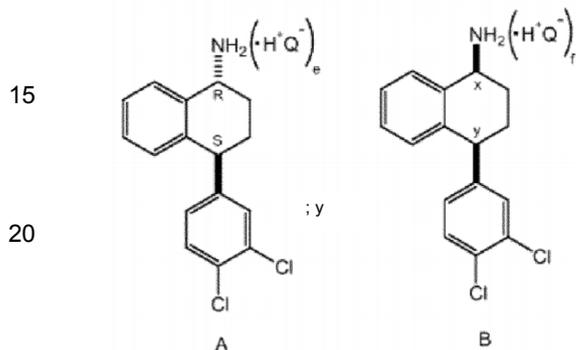
5 en donde

(A) cuando x es (S), y es (S); o

(B) cuando x es (R), y es (R);

y en donde A está presente en la mezcla en un exceso diastereomérico de al menos 90 % con relación a B.

10 En un segundo aspecto, la presente invención proporciona un producto que es una mezcla que consiste en:



25

en donde:

Q^- es un anión;

los índices e y f son independientemente 0 o 1 ;

en donde

30 (A) cuando x es (S), y es (S); o

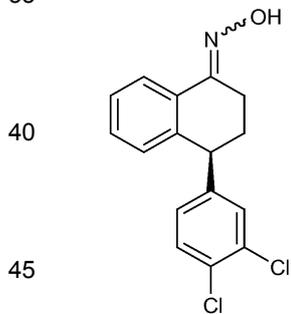
(B) cuando x es (R), y es (R);

y en donde A está presente en la mezcla en un exceso diastereomérico de al menos 90 % con relación a B;

obtenido por el proceso de

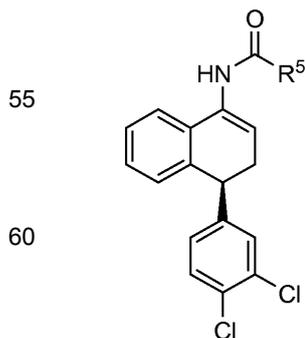
(a) hacer reaccionar una oxima que tiene la fórmula:

35



50 con una fosfina y un donador de acilo de fórmula $R^6-C(O)-O-C(O)-R^5$, en donde tanto R^5 y R^6 se seleccionan independientemente de restos sustituidos o no sustituidos de C_1-C_4 , bajo condiciones adecuadas para convertir dicha oxima en una enamida de fórmula

50



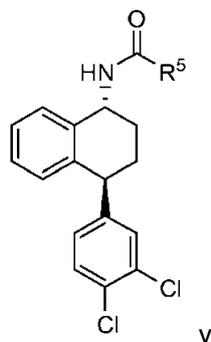
65

(b) poner en contacto dicha enamida que se formó en la etapa (a) con un catalizador de hidrogenación e hidrógeno o un reactivo de transferencia de hidrógeno bajo condiciones apropiadas para hidrogenar un doble enlace carbono carbono de dicha enamida, convirtiendo de ese modo dicha enamida en una amida de fórmula:

5

10

15

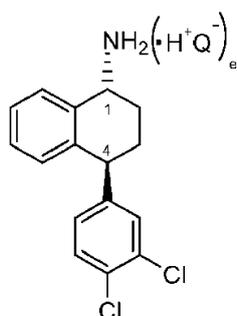


20

(c) poner en contacto dicha amida con un reactivo desacilante bajo condiciones apropiadas para desacilar $-HNC(O)R^5$ de dicha amida, formando de este modo una amina cuyo isómero predominante tiene la fórmula:

25

30



35

en donde
 Q^- es un anión; y
 e es 0 o 1;
 f es 0 o 1.

40

En un tercer aspecto, la presente invención proporciona una formulación farmacéutica que incluye una mezcla o producto de la invención.

45

En un cuarto aspecto, la invención proporciona una mezcla de la invención, un producto de la invención o una formulación farmacéutica de la invención útil en el tratamiento de ADD/ADHD, trastornos depresivos, trastorno bipolar, trastorno bipolar I, trastorno bipolar II y trastornos de la función cerebral.

Descripción detallada de la invención

Abreviaturas

50

Como se usa en la presente descripción, "COD" significa 1,5-ciclooctadieno.

Definiciones

55

Cuando los grupos sustituyentes se especifican por sus fórmulas químicas convencionales, escritas de izquierda a derecha, se incluye igualmente los sustituyentes químicamente idénticos, que pueden resultar de la escritura de la estructura de derecha a izquierda, por ejemplo, $-CH_2O-$ se pretende mencionar preferentemente como $-OCH_2-$.

60

El término "alquilo," por sí mismo o como parte de otro sustituyente, significa, a menos que se indique de cualquier otra forma, una cadena lineal o ramificada, o radical hidrocarburo cíclico, o combinación de estos, que pueden ser completamente saturado, mono- o poliinsaturado y puede incluir radicales mono, di- y polivalentes, que tienen el número de átomos de carbono designado (es decir, C_1-C_{10} significa uno a diez carbonos). Los ejemplos de radicales de hidrocarburo saturados incluyen, pero sin limitarse a, grupos tales como metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, t-butilo, isobutilo, sec-butilo, ciclohexilo, (ciclohexilo) metilo, ciclopropilmetilo, homólogos e isómeros de, por ejemplo, n-pentilo, n-hexilo, n-heptilo, n-octilo, y similares. Un grupo alquilo insaturado es uno que tiene uno o más enlaces dobles o triples. Los ejemplos de grupos alquilo insaturados incluyen, pero sin limitar a, vinilo, 2-propenilo, crotilo, 2-isopentilo,

65

2-(butadienilo), 2,4-pentadienilo, 3-(1,4-pentadienilo), etinilo, 1- y 3-propinilo, 3-butenilo, y los homólogos e isómeros superiores. El término "alquilo," a menos que se indique de cualquier otra forma, se entiende además que incluye los derivados de alquilo definidos con más detalle más abajo, como "heteroalquilo. Los grupos alquilo que se limitan a grupos de hidrocarburo se denominan "homoalquilo". El término "alquilo", tal como se usa aquí, se refiere a restos de alquilo, alqueno y alquino, cada uno de los cuales pueden ser especies mono, di o polivalentes. Los grupos alquilo son preferentemente sustituidos, por ejemplo, con uno o más grupos que se mencionan a continuación como un "sustituyente del grupo alquilo".

El término "alquileo" por sí mismo o como parte de otro sustituyente significa un radical divalente derivado a partir de un alcano, como se ejemplifica, pero no se limita, por $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$, y además incluye los grupos descritos a continuación como "heteroalquileo". Por lo general, un grupo alquilo (o alquileo) tendrá de 1 a 24 átomos de carbono, siendo preferidos los grupos que tienen 10 o menos átomos de carbono en la presente invención. Un "alquilo inferior" o "alquileo inferior" es un grupo alquilo o alquileo de cadena más corta, que generalmente tiene ocho o menos átomos de carbono.

Los términos "alcoxi," "alquilamino" y "alquiltio" (o tioalcoxi) se usan en su sentido convencional, y se refiere a los grupos alquilo unidos al resto de la molécula a través de un átomo de oxígeno, un grupo amino, o un átomo de azufre, respectivamente.

El término "heteroalquilo," por sí mismo o en combinación con otro término, significa, a menos que se indique lo contrario, una cadena lineal o ramificada estable, o radical alquilo cíclico que consiste en el número indicado de átomos de carbono y al menos un heteroátomo seleccionado entre el grupo que consiste en B, O, N, Si y S, en donde el heteroátomo opcionalmente se puede oxidar y el átomo de nitrógeno opcionalmente puede ser cuaternizado. El(los) heteroátomo(s) se pueden colocar en cualquier posición interna del grupo heteroalquilo o en un terminal de la cadena, por ejemplo, la posición a través de la cual el grupo alquilo se une al resto de la molécula. Ejemplos de grupos "heteroalquilo" incluyen, pero no se limitan a, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_2-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2$, $-\text{S}(\text{O})-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{S}(\text{O})_2-\text{CH}_3$, $-\text{CH}=\text{CH}-\text{O}-\text{CH}_3$, $-\text{Si}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{N}-\text{OCH}_3$, y $-\text{CH}=\text{CH}-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{CH}_3$. Dos o más heteroátomos pueden ser consecutivos, tal como, por ejemplo, $-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{OCH}_3$ y $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{Si}(\text{CH}_3)_3$. Del mismo modo, el término "heteroalquileo" por sí mismo o como parte de otro sustituyente se refiere a un radical heteroalquilo divalente sustituido o no sustituido, como se ejemplifica, pero no se limita por, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{SCH}_2-\text{CH}_2-$ y $-\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{CH}_2-$. Para los grupos heteroalquileo, los heteroátomos también pueden ocupar cualquiera o ambos extremos de la cadena (por ejemplo, alquilenooxi, alquilenodioxo, alquileoamino, alquilenodiamino, y similares). Aún más, para los grupos de unión alquileo y heteroalquileo, ninguna orientación del grupo de unión se implica por la dirección en la cual se escribe la fórmula del grupo de unión. Por ejemplo, la fórmula $-\text{C}(\text{O})_2\text{R}'$ representa $-\text{C}(\text{O})_2\text{R}'$ y, preferentemente, $-\text{R}'\text{C}(\text{O})_2-$.

Los términos "cicloalquilo" y "heterocicloalquilo", por sí mismos o en combinación con otros términos, representan, a menos que se indique lo contrario, versiones cíclicas de "alquilo" y "heteroalquilo", respectivamente. Adicionalmente, para heterocicloalquilo, un heteroátomo puede ocupar la posición en la que el heterociclo se une al resto de la molécula. Ejemplos de cicloalquilo incluyen, pero no se limitan a, ciclopentilo, ciclohexilo, 1-ciclohexenilo, 3-ciclohexenilo, cicloheptilo, y similares. Ejemplos de heterocicloalquilo incluyen, pero no se limitan a, 1-(1,2,5,6-tetrahidropiridilo), 1-piperidinilo, 2-piperidinilo, 3-piperidinilo, 4-morfolinilo, 3-morfolinilo, tetrahidrofuran-2-ilo, tetrahidrofuran-3-ilo, tetrahidrotien-2-ilo, tetrahidrotien- 3-ilo, 1-piperazinilo, 2-piperazinilo, y similares.

Los términos "halo" o "halógeno", por sí mismos o como parte de otro sustituyente, significan, a menos que se indique lo contrario, un átomo de flúor, cloro, bromo, o yodo. Adicionalmente, se entiende que los términos tal como "haloalquilo", incluyen monohaloalquilo y polihaloalquilo. Por ejemplo, el término "haloalquilo(C₁-C₄)" se entiende que incluye, pero no se limita a, trifluorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 4-clorobutilo, 3-bromopropilo, y similares.

El término "arilo" significa, a menos que se indique lo contrario, un sustituyente aromático, poliinsaturado que puede ser un solo anillo o múltiples anillos (preferentemente de 1 a 3 anillos, uno o más de los cuales es opcionalmente un cicloalquilo o heterocicloalquilo), que se fusionan juntos o se unen covalentemente. El término "heteroarilo" se refiere a grupos arilo (o anillos) que contienen de uno a cuatro heteroátomos seleccionados entre N, O, y S, en donde los átomos de nitrógeno y azufre están opcionalmente oxidados, y el(los) átomo(s) de nitrógeno están opcionalmente cuaternizados. Un grupo heteroarilo puede estar unido al resto de la molécula a través de un heteroátomo. Ejemplos no limitantes de grupos arilo y heteroarilo incluyen fenilo, 1-naftilo, 2-naftilo, 4-bifenilo, 1-pirrolilo, 2-pirrolilo, 3-pirrolilo, 3-pirazolilo, 2-imidazolilo, 4-imidazolilo, pirazinilo, 2-oxazolilo, 4-oxazolilo, 2-fenil-4-oxazolilo, 5-oxazolilo, 3-isoxazolilo, 4-isoxazolilo, 5-isoxazolilo, 2-tiazolilo, 4-tiazolilo, 5-tiazolilo, 2-furilo, 3- furilo, 2-tienilo, 3-tienilo, 2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo, 2-pirimidilo, 4-pirimidilo, 5-benzotiazolilo, purinilo, 2-bencimidazolilo, 5-indolilo, 1- isoquinolilo, 5- isoquinolilo, 2-quinoxalinilo, 5-quinoxalinilo, 3-quinolilo, y 6-quinolilo. Los sustituyentes para cada uno de los sistemas de anillos arilo y heteroarilo indicados anteriormente se seleccionan entre el grupo de "sustituyentes del grupo arilo" descritos a continuación.

Para ser breves, el término "arilo" cuando se usa en combinación con otros términos (por ejemplo, ariloxi, ariltioxi, arilalquilo) incluye preferentemente ambos anillos homoarilo y heteroarilo como se definió anteriormente. Por lo tanto, el término "arilalquilo" opcionalmente incluye aquellos radicales en los cuales un grupo arilo se une a un grupo alquilo (por

ejemplo, bencilo, fenetilo, piridilmetilo y similares) incluyendo aquellos grupos alquilo en los que un átomo de carbono (por ejemplo, un grupo metileno) ha sido sustituido por, por ejemplo, un átomo de oxígeno (por ejemplo, fenoximetilo, 2-piridiloximetilo, 3-(1-naftiloxi) propilo, y similares).

5 Los sustituyentes para los radicales alquilo y heteroalquilo (incluyendo aquellos grupos por lo general denominados como alquileno, alquenilo, heteroalquileno, heteroalquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, cicloalquenilo, y heterocicloalquenilo) se denominan genéricamente como "sustituyentes del grupo alquilo", y pueden ser uno o más de una variedad de grupos seleccionados de, pero no se limitan a $:-OR'$, $=O$, $=NR'$, $=N-OR'$, $-NR'R''$, $-SR'$, $-halógeno$, $-SiR'R''R'''$, $-OC(O)R'$, $-C(O)R'$, $-CO_2R'$, $-CONR'R''$, $-OC(O)NR'R''$, $-NR''C(O)R'$, $-NR''C(O)NR'R'''$, $-NR''C(O)_2R'$, $-NR-C(NR'R''R''')=NR''''$, $-NR-C(NR'R''R''')=NR''''$, $-S(O)R'$, $-S(O)_2R'$, $-S(O)_2NR'R''$, $-NRSO_2R'$, $-CN$ y $-NO_2$ en un número que oscila desde cero a $(2m'+1)$, donde m' es el número total de átomos de carbono en dicho radical. R' , R'' , R''' y R'''' cada preferentemente de forma independiente se refiere a hidrógeno, heteroalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, por ejemplo, arilo sustituido con 1-3 halógenos, alquilo sustituido o no sustituido, grupos alcoxi o tioalcoxi, o grupos arilalquilo. Cuando un compuesto de la invención incluye más de un grupo R, por ejemplo, cada uno de los grupos R se selecciona de forma independiente como son cada uno de los grupos R' , R'' , R''' y R'''' cuando más de uno de estos grupos está presente. Cuando R' y R'' están unidos al mismo átomo de nitrógeno, se pueden combinar con el átomo de nitrógeno para formar un anillo de 5-, 6-, o 7-miembros. Por ejemplo, se entiende que $-NR'R''$ incluye, pero no se limita a, 1-pirrolidinilo y 4-morfolinilo. De la discusión anterior de los sustituyentes, un experto en el arte entenderá que el término "alquilo" incluye grupos con átomos de carbono unidos a grupos diferentes de hidrógeno, tal como haloalquilo (por ejemplo, $-CF_3$ y $-CH_2CF_3$) y acilo (por ejemplo, $-C(O)CH_3$, $-C(O)CF_3$, $-C(O)CH_2OCH_3$, y similares).

Similar a los sustituyentes descritos para el radical alquilo, los sustituyentes para los grupos arilo y heteroarilo se denominan genéricamente "sustituyentes de grupos arilo". Los sustituyentes se seleccionan de, por ejemplo $:halógeno$, $-OR'$, $=O$, $=NR'$, $=NOR'$, $-NR'R''$, $-SR'$, $-SiR'R''R'''$, $-OC(O)R'$, $-C(O)R'$, $-CO_2R'$, $-CONR'R''$, $-OC(O)NR'R''$, $-NR''C(O)R'$, $-NR''C(O)NR'R'''$, $-NR''C(O)_2R'$, $-NR-C(NR'R''R''')=NR''''$, $-NR-C(NR'R''R''')=NR''''$, $-S(O)R'$, $-S(O)_2R'$, $-S(O)_2NR'R''$, $-NRSO_2R'$, $-CN$ y $-NO_2$, $-R'$, $-N_3$, $-CH(Ph)_2$, fluoro-alcoxi (C_1-C_4), y fluoro-alquilo (C_1-C_4), en un número que oscila desde cero al número total de valencias abiertas en el sistema de anillo aromático; y donde R' , R'' , R''' y R'''' son preferentemente de forma independiente seleccionados entre hidrógeno, alquilo sustituido o no sustituido, heteroalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido y heteroarilo sustituido o no sustituido. Cuando un compuesto de la invención incluye más de un grupo R, por ejemplo, cada uno de los grupos R se selecciona independientemente como son cada uno de los grupos R' , R'' , R''' y R'''' cuando más de uno de estos grupos está presente.

Dos de los sustituyentes en los átomos adyacentes del anillo de arilo o heteroarilo pueden estar opcionalmente sustituidos con un sustituyente de la fórmula $-T-C(O)-(CRR')_q-U-$, en donde T y U son independientemente $-NR-$, $-O-$, $-CRR'-$ o un enlace sencillo, y q es un número entero desde 0 a 3. Alternativamente, dos de los sustituyentes en los átomos adyacentes del anillo de arilo o heteroarilo se pueden reemplazar opcionalmente por un sustituyente de fórmula $-A-(CH_2)_r-B-$, en donde A y B son independientemente $-CRR'-$, $-O-$, $-NR-$, $-S-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$, $-S(O)_2NR'-$ o un enlace sencillo, y r es un número entero de 1 a 4. Uno de los enlaces sencillos del nuevo anillo así formado puede estar opcionalmente sustituido por un doble enlace. Alternativamente, dos de los sustituyentes en los átomos adyacentes del anillo de arilo o heteroarilo puede estar opcionalmente sustituido con un sustituyente de la fórmula $-(CRR')_s-X-(CR''R''')_d-$, donde s y d son independientemente números enteros desde 0 a 3, y X es $-O-$, $-NR'-$, $-S-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$, o $-S(O)_2NR'-$. Los sustituyentes R, R' , R'' y R'''' son preferentemente independientemente seleccionados entre hidrógeno o alquilo (C_1-C_6) sustituido o no sustituido.

45 Como se usa en la presente descripción, el término "heteroátomo" incluye oxígeno (O), nitrógeno (N), azufre (S) y silicio (Si).

El símbolo "R" es una abreviatura general que representa un grupo sustituyente que se selecciona entre alquilo sustituido o no sustituido, heteroalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, y grupos heterocíclico sustituidos o no sustituidos.

El término "sal(es)" incluye las sales de los compuestos que se preparan con ácidos o bases relativamente no tóxicos, dependiendo de los sustituyentes particulares encontrados en los compuestos descritos en la presente descripción. Cuando los compuestos de la presente invención contienen funciones relativamente ácidas, se pueden obtener sales de adición de base poniendo en contacto la forma neutra de tales compuestos con una cantidad suficiente de la base deseada, ya sea pura o en un solvente inerte adecuado. Ejemplos de sales de adición de base incluyen sodio, potasio, calcio, amonio, amino orgánico, o sal de magnesio, o una sal similar. Cuando los compuestos de la presente invención contienen funciones relativamente básicas, se pueden obtener sales de adición de ácido poniendo en contacto la forma neutra de tales compuestos con una cantidad suficiente del ácido deseado, ya sea puro o en un solvente inerte adecuado. Ejemplos de sales de adición de ácido incluyen las derivadas de ácidos inorgánicos como ácidos clorhídrico, bromhídrico, nítrico, carbónico, monohidrogenocarbónico, fosfórico, monohidrogenofosfórico, dihidrogenofosfórico, sulfúrico, monohidrogenosulfúrico, yodhídrico, o fosfórico, y similares, así como las sales derivadas a partir de ácidos orgánicos relativamente no tóxicos como acético, propiónico, isobutírico, butírico, maleico, málico, malónico, benzoico, succínico, subérico, fumárico, láctico, mandélico, ftálico, bencenosulfónico, p-tolilsulfónico, cítrico, tartárico, metanosulfónico, y similares. También se incluyen sales de aminoácidos tales como arginato y similares, y sales de ácidos orgánicos como ácidos glucurónico o galacturónico y similares (véase, por ejemplo, Berge y otros, *Journal of*

Pharmaceutical Science, 66: 1-19 (1977)). Ciertos compuestos específicos de la presente invención contienen funcionalidades tanto básicas como ácidas que permiten que los compuestos se conviertan en sales de adición ya sea de base o de ácido. Los hidratos de las sales también están incluidos.

- 5 Cuando el compuesto preparado por un método de la invención es un agente farmacológico, la sal es preferentemente una sal farmacéuticamente aceptable. Ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables se presentan a continuación, y por lo general se conocen en el arte. Ver, por ejemplo, Wermuth, C., PHARMACEUTICAL SALTS: PROPERTIES, SELECTION AND USE- A HANDBOOK, Verlag Helvetica Chimica Acta (2002).
- 10 Las formas neutras de los compuestos son regeneradas preferentemente poniendo en contacto la sal con una base o ácido y aislando el compuesto original de la manera convencional. La forma original del compuesto difiere de las diversas formas de sal en ciertas propiedades físicas, tales como la solubilidad en solventes polares, pero por lo demás las sales son equivalentes a la forma original del compuesto para los fines de la presente invención.
- 15 Como se usa en la presente descripción, y a menos que se indique lo contrario, el término "profármaco" significa un derivado de un compuesto que puede hidrolizar, oxidar, o de otra manera reaccionar bajo condiciones biológicas (*in vitro* o *in vivo*) para proveer el compuesto. Ejemplos de profármacos incluyen, pero no se limitan a, compuestos que comprenden unidades estructurales biohidrolizables tales como análogos de amidas biohidrolizables, ésteres biohidrolizables, carbamatos biohidrolizables, carbonatos biohidrolizables, ureidos biohidrolizables, y fosfato biohidrolizables. Otros ejemplos de profármacos incluyen compuestos que comprenden unidades estructurales NO, NO₂, -ONO, o -ONO₂. El término "profármaco" se concede un significado en esta descripción de tal manera que los profármacos no abarcan el compuesto original del profármaco. Cuando se usa para describir un compuesto de la invención, el término "profármaco" también se puede interpretar en el sentido de excluir a otros compuestos de la invención.
- 25 Como se usa en la presente descripción, y a menos que se indique lo contrario, los términos "carbamato biohidrolizable", "carbonato biohidrolizable", "ureido biohidrolizable" y "fosfato biohidrolizable" significan un carbamato, carbonato, ureido y fosfato, respectivamente, de un compuesto que, ya sea: 1) no interfiere con la actividad biológica del compuesto pero puede conferir en este compuesto las propiedades ventajosas *in vivo*, tales como absorción, duración de la acción, o inicio de acción; o 2) es biológicamente inactivo pero se convierte *in vivo* en el compuesto biológicamente activo. Los ejemplos de carbamatos biohidrolizables incluyen, pero no se limitan a, alquilaminas inferiores, etilendiaminas sustituidas, aminoácidos, hidroxialquilaminas, heterocíclico y aminas heteroaromáticas, y aminas de poliéter.
- 30 Como se usa en la presente descripción, y a menos que se indique lo contrario, el término "éster biohidrolizable" significa un éster de un compuesto que, o bien: 1) no interfiere con la actividad biológica del compuesto, pero puede conferir en este compuesto las propiedades ventajosas *in vivo*, tales como absorción, duración de la acción, o inicio de acción; o 2) es biológicamente inactivo, pero se convierte *in vivo* en el compuesto biológicamente activo. Los ejemplos de ésteres biohidrolizables incluyen, pero no se limitan a, ésteres de alquilo inferior, ésteres de alcoxiaciloxi, ésteres de alquilo acilamino alquilo y ésteres de colina.
- 35 Como se usa en la presente descripción, y a menos que se indique lo contrario, el término "amida biohidrolizable" significa una amida de un compuesto que, o bien: 1) no interfiere con la actividad biológica del compuesto, pero puede conferir en este compuesto las propiedades ventajosas *in vivo*, tales como absorción, duración de la acción, o inicio de acción; o 2) es biológicamente inactivo, pero se convierte *in vivo* en el compuesto biológicamente activo. Los ejemplos de amidas biohidrolizables incluyen, pero no se limitan a, amidas de alquilo inferior, amidas de α -aminoácidos, amidas de alcoxiacilo y amidas de alquilaminoalquilcarbonilo.
- 40 Ciertos compuestos de la presente invención pueden existir en formas no solvatadas, así como en formas solvatadas, incluyendo formas hidratadas. En general, las formas solvatadas son equivalentes a las formas no solvatadas y están abarcadas dentro del alcance de la presente invención. Ciertos compuestos de la presente invención pueden existir en múltiples formas cristalinas o amorfas. En general, todas las formas físicas son equivalentes para los usos contemplados por la presente invención y están destinadas a estar dentro del alcance de la presente invención.
- 45 Como se usa en la presente descripción, y a menos que se indique lo contrario, una composición que es "sustancialmente libre" de un compuesto significa que la composición contiene menos de aproximadamente 20 % en peso, más preferentemente menos de aproximadamente 10% en peso, incluso más preferentemente menos de aproximadamente el 5 % en peso, y más preferentemente menos de aproximadamente 3 % en peso del compuesto.
- 50 Como se usa en la presente descripción, el término "sustancialmente libre de su estereoisómero *cis*" significa que una mezcla de un compuesto se compone de una proporción significativamente mayor de su estereoisómero *trans*, que de su antípoda óptico. En una modalidad preferida de la invención, el término "sustancialmente libre de su estereoisómero *cis*" significa que el compuesto se compone de al menos aproximadamente 90 % en peso de su estereoisómero *trans* y aproximadamente 10% en peso o menos de su estereoisómero *cis*. En una realización más preferida de la invención, el
- 55 término "sustancialmente libre de su estereoisómero *cis*" significa que el compuesto se compone de al menos aproximadamente 95 % en peso de su estereoisómero *trans* y aproximadamente 5 % en peso o menos de su

estereoisómero *cis*. En una realización aún más preferida, el término "sustancialmente libre de su estereoisómero *cis*" significa que el compuesto se compone de al menos aproximadamente 99 % en peso de su estereoisómero *trans* y aproximadamente 1% o menos de su estereoisómero *cis*.

5 Las representaciones gráficas de los compuestos racémicos, ambiescalémicos y escalémicos o enantioméricamente puros utilizados en la presente memoria se toman de Maehr, *J. Chem. Ed.*, **62**: 114-120 (1985): las cuñas sólidas y quebradas se usan para indicar la configuración absoluta de un elemento quiral; las líneas onduladas indican la negación de cualquier implicación estereoquímica que el enlace que representa podría generar; líneas en negrita sólidas y quebradas son descriptores geométricos que indican la configuración relativa mostrada pero no implican ninguna estereoquímica absoluta; y contornos de cuña y líneas de puntos o discontinuas denotan compuestos enantioméricamente puros de configuración absoluta indeterminada.

15 Los términos "exceso enantiomérico" y "exceso diastereomérico" se utilizan indistintamente en este documento. Los compuestos con un solo estereocentro se conocen como que están presentes en "exceso enantiomérico". Aquellos con al menos dos estereocentros se conocen como que están presentes en "exceso diastereomérico."

20 Los compuestos de la presente invención también pueden contener proporciones no naturales de isótopos atómicos en uno o más de los átomos que constituyen tales compuestos. Por ejemplo, los compuestos pueden ser radiomarcados con isótopos radiactivos, por ejemplo, tritio (^3H), yodo-125 (^{125}I) o carbono-14 (^{14}C). Todas las variaciones isotópicas de los compuestos de la presente invención, ya sea radiactivo o no, están destinadas a ser abarcadas dentro del alcance de la presente invención.

Introducción

25 La presente descripción provee un método mediado por un no-metal para la conversión de las oximas correspondientes en enamidas. Las enamidas se forman con altos rendimientos y purezas, haciéndolas sustratos adecuados para la hidrogenación asimétrica homogénea, un proceso que proporciona amidas enriquecidas enantioméricamente. Las amidas se pueden desproteger para proveer aminas enriquecidas enantioméricamente. Por este método se puede obtener cualquier enantiómero de la amina. De este modo, las cetonas y aldehídos se pueden transformar en aminas quirales enriquecidas enantioméricamente. El proceso es susceptible a la producción a gran escala.

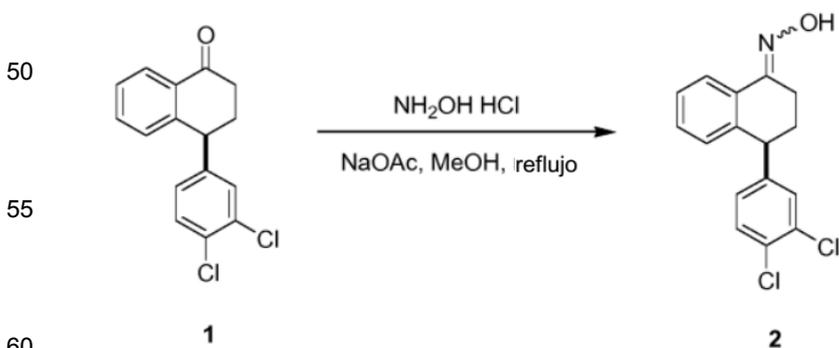
Métodos

A. Oxima a enamida

35 La presente descripción provee un método para la conversión de una oxima en una enamida. El método incluye poner en contacto la oxima con una fosfina y un donador de acilo, en condiciones apropiadas para convertir la oxima en la enamida. Las condiciones ilustrativas se establecen en la presente descripción.

40 La preparación de oximas es una técnica bien conocida y se conocen una amplia gama de métodos fácilmente practicados por los expertos en la técnica. Típicamente, las oximas se preparan por reacción de cetonas o aldehídos con hidroxilamina (o alquinoxilamina) bajo una o una variedad de condiciones. Ver, por ejemplo., Sandler and Karo, "ORGANIC FUNCTIONAL GROUP PREPARATIONS," Vol.3, páginas 372-381, Academic Press, NuevaYork, 1972.

45 En una modalidad ilustrativa, la tetralona ópticamente pura se convierte en la oxima correspondiente de acuerdo con el Esquema 1.



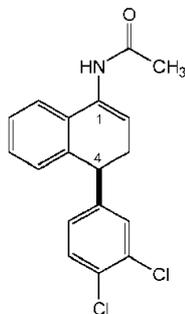
Esquema 1

65 En el Esquema 1, la tetralona 1, ópticamente pura, se trata con hidrocloreto de hidroxilamina y acetato de sodio en metanol para producir la oxima 2. El compuesto 2 puede aislarse o puede llevarse adelante como una solución en un

disolvente adecuado a la siguiente etapa. En otro método, una cetona se convierte en la oxima correspondiente en un disolvente de hidrocarburo aromático, por ejemplo, tolueno.

En una modalidad ilustrativa, el C-4 de la cetona, la oxima y la enamida son de configuración (S).

En una modalidad preferida, la enamida tiene la fórmula:



C-4 tiene una configuración seleccionada entre (R) y (S), y en una modalidad preferida, C-4 es de configuración (S). En otra modalidad, el método proporciona una mezcla de enamida que incluye los enantiómeros (S) y (R).

Donador de acilo

Un ejemplo de donador de acilo tiene la fórmula:



en la que Z tiene la fórmula:



en la que R^5 y R^6 son restos sustituidos o no sustituidos de C_1-C_4 independientemente seleccionados.

En otra modalidad, el donador de acilo es un anhídrido, preferiblemente anhídrido acético (Ac_2O).

El donador de acilo puede estar presente en cualquier cantidad útil y la selección de esta cantidad está dentro de las capacidades de los expertos en la técnica. En una modalidad ilustrativa, el donador de acilo se usa en una cantidad de aproximadamente de 1 a cerca de 3 equivalentes, preferiblemente de aproximadamente de 1 a cerca de 2 equivalentes y, mejor aún de aproximadamente de 1 a cerca de 1,5 equivalentes con respecto al sustrato de oxima.

Fosfina

Los reactivos de fósforo, tales como fosfinas, de cualquier estructura son de utilidad en la práctica de la presente invención. Por ejemplo, en general, las fosfinas tienen la fórmula:



en el que cada Q se selecciona independientemente entre H, alquilo sustituido o no sustituido y arilo sustituido o no sustituido.

En una modalidad ilustrativa, cada Q es un miembro seleccionado independientemente de alquilo C_1-C_6 sustituido o no sustituido y fenilo sustituido o no sustituido. Los reactivos de fósforo actualmente preferidos incluyen, pero no se limitan a, difenilfosfina (Ph_2PH), trifenilfosfina (Ph_3P), tri-n-butilfosfina ($n-Bu_3P$), trietilfosfina (Et_3P), tri-n-propilfosfina ($n-Pr_3P$), 1,2-bisdifenilfosfinoetano ($Ph_2PCH_2CH_2PPh_2$), fosfito de dietilo ($Et_2OP(O)H$), fosfito de trifenilo ($(PhO)_3P$), P-clorodifenilfosfina (Ph_2PCl), bromuro de metiltrifenilfosfonio ($MePh_3PBr$), y cloruro de benciltrifenilfosfonio ($BnPh_3PCl$).

El reactivo de fósforo, como la fosfina, se incorpora en la mezcla de reacción sustancialmente en cualquier cantidad útil. Ejemplos de reacciones de la invención utilizan aproximadamente de 0,5 equivalentes a cerca de 5 equivalentes, preferiblemente de aproximadamente 1 equivalente a cerca de 3 equivalentes y, mejor aún, de aproximadamente 1,1 equivalentes a cerca de 2 equivalentes del reactivo de fósforo con respecto al sustrato que contiene carbonilo.

Disolvente

En una modalidad ilustrativa, la oxima se pone en contacto con los reactivos de fósforo (por ejemplo, fosfina) y el donador de acilo en presencia de un disolvente orgánico. El disolvente puede ser prótico o aprótico. En algunas realizaciones preferidas, el disolvente es polar aprótico. En una modalidad preferida adicional, el disolvente aprótico es un disolvente aromático (por ejemplo, tolueno, xileno y combinaciones de los mismos).

En una modalidad ilustrativa, en la que la oxima es el compuesto 3, el disolvente es preferiblemente tolueno.

10 B. Enamida a amida

La descripción proporciona un método para convertir una enamida en una amida. El método incluye, poner en contacto la enamida con un catalizador de hidrogenación e hidrógeno o un reactivo de transferencia de hidrógeno bajo condiciones apropiadas para hidrogenar un doble enlace carbono-carbono de la enamida, convirtiendo de este modo la enamida en una amida.

A continuación se exponen ejemplos de reactivos y condiciones de reacción para la conversión de la enamida en amida.

20 Catalizador

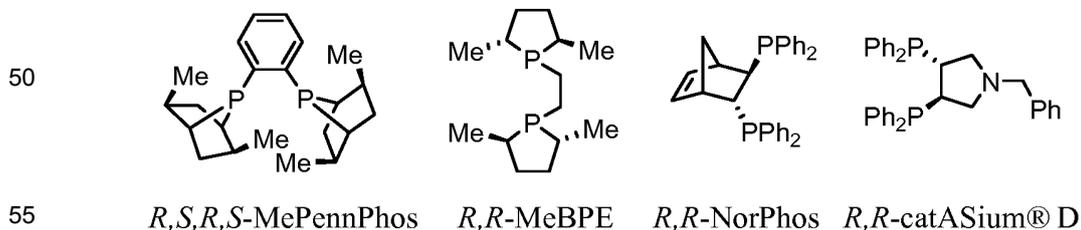
Los dobles enlaces carbono-carbono de las enamidas se reducen mediante procesos tales como transferencia de hidrógeno, en los que se utiliza un donador de hidrógeno tal como un alcohol secundario, y en particular isopropanol; y la hidrogenación, en la que se utiliza hidrógeno molecular. Tanto los procesos de transferencia de hidrógeno como los de hidrogenación requieren un catalizador o sistema catalítico para activar el agente reductor, es decir, un alcohol o hidrógeno molecular, respectivamente.

En modalidades seleccionadas de la presente invención, el sustrato de enamida es quiral o proquiral y la reducción, transferencia de hidrógeno o hidrogenación se realizan de una manera estereoselectiva. En esta modalidad, se prefiere generalmente que el catalizador sea un catalizador quiral. También se prefiere que la catálisis quiral sea una catálisis de transición de metal.

Se han publicado numerosos informes sobre catalizadores quirales del complejo de transición de metal utilizados en reacciones de hidrogenación asimétrica catalítica. Entre estos, se ha descrito que los complejos de metales de transición de rutenio, iridio, rodio, paladio, níquel o similares, que contienen fosfinas ópticamente activas como ligandos, presentan excelente rendimiento como catalizadores para reacciones de síntesis asimétricas, y algunos de ellos ya se utilizan en aplicaciones industriales. Ver, por ejemplo, ASYMMETRIC CATALYSIS IN ORGANIC SYNTHESIS, Ed., R. Noyori, Wiley & Sons (1994); y G. Franciò, y otros, *Angewandte Chemie. Int. Ed.*, 39:1428-1430 (2000)

En una modalidad preferida, el metal en la catálisis es rodio (Rh), rutenio (Ru) o iridio (Ir).

En una modalidad ilustrativa, el catalizador de hidrogenación utilizado en los presentes métodos es un complejo quiral de un metal de transición con un ligando de fosfina quiral, que incluye ligandos monodentados y bidentados. Por ejemplo, los ligandos bidentados preferidos incluyen 1,2-bis(2,5-dimetilfosfolano)etano (MeBPE), P,P-1,2-phenylenebis{(2,5-endo-dimetil)-7-fosfabiciclo[2.2.1]heptano} (MePennPhos), 5,6-bis(difenilfosfino) biciclo[2.2.1]hept-2-ene (NorPhos) y 3,4-bis(difenilfosfino) N-bencil pirrolidina (comercialmente disponible como catASium® D).



En una modalidad para preparar la amida derivada de tetralonas, el catalizador quiral es (*R,S,R,S*)-MePennPhos(COD)RhBF₄, (*R,R*)-MeBPE(COD)RhBF₄, (*R,R*)-NorPhos(COD)RhBF₄ (Brunner y otros, *Angewandte Chemie* 91(8): 655-6 (1979)), o (*R,R*)-catASium®D(COD)RhBF₄ (Nagel y otros, *Chemische Berichte* 119(11): 3326-43 (1986)).

El catalizador está presente en la mezcla de reacción en cualquier cantidad útil. Determinar una estructura de catalizador apropiada y una cantidad eficaz de este catalizador está dentro de las capacidades de los expertos en la técnica. En una modalidad ilustrativa, el catalizador está presente en una cantidad de aproximadamente 0,005 % en

moles a aproximadamente 1 % en moles. En general, se prefiere que el catalizador esté presente en una cantidad de aproximadamente 0,01 % en moles a aproximadamente 0,5 % en moles e incluso mejor aún, desde aproximadamente 0,02 % en moles a aproximadamente 0,2 % en moles.

- 5 En una modalidad ilustrativa, la enamida se hidrogena a la correspondiente amida en presencia de aproximadamente 0,02 a aproximadamente 0,3 % en moles, preferiblemente de aproximadamente 0,03 a aproximadamente 0,2% en moles, e incluso mejor aún, de aproximadamente 0,03 a aproximadamente 0,1% en moles, de un catalizador Rh - MeBPE.
- 10 En otra modalidad a modo de ejemplo, la enamida se hidrogena para obtener la amida en presencia de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 1,0% en moles, preferiblemente de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 0,5% en moles e, incluso mejor aún de aproximadamente 0,3 % en moles de un catalizador Rh-PennPhos.
- 15 En otra modalidad a modo de ejemplo, la enamida se hidrogena para obtener la amida en presencia de aproximadamente 0,005 a aproximadamente 1,0 % en moles, preferiblemente de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 0,5 % en moles e, incluso mejor aún de aproximadamente 0,02 a aproximadamente 0,1 % en moles del catalizador de(*R,R*)-NorPhos(COD)RhBF₄.
- 20 Un catalizador actualmente preferido de uso en la descripción proporciona la amida con un alto rendimiento de al menos 85%, preferiblemente al menos 90% y mucho mejor aún al menos 95% de rendimiento de la enamida. Un catalizador generalmente preferido es uno que proporciona altos rendimientos de amidas cuando la síntesis es a gran escala de al menos 300 gramos, preferiblemente al menos 500 gramos, mejor aún de al menos 750 gramos e incluso mucho mejor aún de al menos 1,000 g. Los catalizadores preferidos, expuestos anteriormente, proporcionan las amidas con un alto rendimiento cuando la reacción se lleva a cabo a gran escala, también expuesta anteriormente. Un ejemplo de catalizador que tiene estas propiedades deseables es (*R,R*)-NorPhos(COD)RhBF₄.
- 25

Presión de hidrógeno

- 30 Cuando la conversión del doble enlace carbono carbono de la enamida al correspondiente simple enlace carbono-carbono se efectúa por hidrogenación, la presión del hidrógeno en el recipiente de reacción puede ajustarse para optimizar el rendimiento de la reacción y estereoselectividad. Los métodos de la descripción se practican con cualquier presión de hidrógeno útil, y los expertos en la técnica entenderán cómo ajustar la presión de hidrógeno para optimizar el resultado deseado.
- 35 En una modalidad ilustrativa, la enamida se hidrogena, para proporcionar la amida, a una presión de hidrógeno de aproximadamente 2 a aproximadamente 10 bares, preferiblemente de aproximadamente 4 a aproximadamente 8 bares e, incluso mejor aún, de aproximadamente 5 a aproximadamente 6 bares.

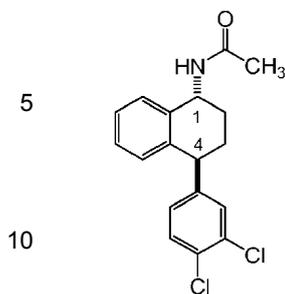
Disolvente

- Los procedimientos de la descripción no se limitan a practicar con cualquier disolvente o cualquier clase de disolventes, por ejemplo, prótico, aprótico, aromático o alifático. La elección de un disolvente apropiado para una reacción particular está dentro de las capacidades de los expertos en la técnica.
- 45 En una modalidad ilustrativa, la enamida se convierte en amida en presencia de un disolvente, que es un disolvente prótico, un disolvente aprótico, o una mezcla de estos. En una modalidad preferida, el disolvente es un disolvente prótico, el cual es un alcohol, preferiblemente un alcohol C₁ a C₄. En otras realizaciones preferidas, el alcohol es metanol, etanol, n-propanol, isopropanol, n-butanol, 2 butanol o 2,2,2-trifluoroetanol (CF₃CH₂OH). En una modalidad actualmente preferida, el alcohol es isopropanol.
- 50 En otra modalidad a modo de ejemplo, el disolvente aprótico es un disolvente aromático, un disolvente no aromático o una mezcla de estos. Ejemplos de disolventes aromáticos de uso en la presente invención incluyen tolueno, benceno y xileno, y preferiblemente disolventes aromáticos menos tóxicos tales como tolueno y xileno. Ejemplos de disolventes no aromáticos de uso en los métodos de la invención incluyen tetrahidrofurano (THF), diclorometano (CH₂Cl₂), acetato de etilo (EtOAc), y acetonitrilo (CH₃CN).
- 55

- El disolvente y el sustrato están presentes esencialmente en cualquier proporción útil. En una modalidad ilustrativa, el disolvente y el sustrato están presentes en cantidades que proporcionan una solución de sustrato de aproximadamente 0,05 M a aproximadamente 0,5 M, preferiblemente de aproximadamente 0,1 M a aproximadamente 0,3 M y con mayor preferencia, de aproximadamente 0,12 M a aproximadamente 0,34 M.
- 60

Amida

- 65 En una modalidad preferida, la amida tiene la fórmula:



15 En cada una de las fórmulas de amidas anteriores, C-1 y C-4 tienen una configuración independientemente seleccionada entre (*R*) y (*S*), y en una modalidad preferida, C-1 es de configuración (*R*), y C-4 es de configuración (*S*).

Exceso enantiomérico o diastereomérico

20 En una modalidad preferida, el exceso enantiomérico (ee) de un enantiómero deseado o el exceso diastereomérico (des) de un diastereómero deseado producido por el presente método es de aproximadamente 90% ee/de a aproximadamente 99% ee/de.

25 En otra modalidad, la descripción proporciona una amida que tiene un exceso enantiomérico o diastereomérico de al menos aproximadamente 99%, preferiblemente, de al menos cerca de 99,4% y con mayor preferencia, al menos aproximadamente 99,8%. Las amidas que están esencialmente libres de sus antípodas ópticas son accesibles a través de los métodos de la invención.

30 Cuando se usan sistemas catalizadores de rodio basados en ligandos bidentados quirales, tales como los derivados de ligandos 1,2-bis (fosfolano) etano (BPE), ligandos P, P-1,2-fenilenebis (7-fosfabiciclo [2.2.1] heptano) (PennPhos), ligandos de 5,6-bis (fosfino) biciclo [2.2.1] hept-2-eno (NorPhos) o ligandos 3,4-bis (fosfino) pirrolidina (comercialmente disponible como catASium® D), la pureza diastereomérica de la *trans* amida derivada de la enamida correspondiente es sorprendentemente alta.

35 En una modalidad, cuando la amida incluye la subunidad 1,2,3,4-tetrahidro-N-alkil-1-naftalenamina o 1,2,3,4-tetrahidro-1-naftalenamina, el método proporciona (*1R,4S*)-*trans* amida, que está sustancialmente libre de su isómero *cis*.

40 En una modalidad ilustrativa, la enamida se hidrogena a una presión de hidrógeno de aproximadamente de 4 a aproximadamente 6 bares usando aproximadamente de 0,03 a aproximadamente 0,05 % en moles de un catalizador Rh-Me-BPE, en isopropanol para obtener el *trans N*-acetil amida en aproximadamente 80 a aproximadamente 99 % de, y preferiblemente al menos hasta 99 % de.

45 En otra modalidad ilustrativa, la enamida se hidrogena a una presión de hidrógeno de aproximadamente 4 a aproximadamente 5 bares, usando aproximadamente 0,2 a aproximadamente 0,5 % en moles de un catalizador Rh-PennPhos en isopropanol, para obtener el *trans N*-acetil amida en aproximadamente 80 a aproximadamente 99 % de, preferentemente al menos 95% de, y con mayor preferencia al menos 99% de.

50 En otra modalidad ilustrativa, la enamida se hidrogena a una presión de hidrógeno de aproximadamente 5 a aproximadamente 8 bares, utilizando aproximadamente 0,01 a aproximadamente 0,05 % en moles del catalizador (*R,R*)NorPhos(COD)RhBF₄ en isopropanol para obtener el *trans N*-acetil amida en aproximadamente 80-99 % de, preferentemente hasta al menos 95 % de, y con mayor preferencia al menos 99% de.

En una modalidad, la hidrogenación se lleva a cabo a una concentración de enamida de aproximadamente 0,1 M a aproximadamente 0,3 M.

55 En otra modalidad ilustrativa, la amida enriquecida estereoisoméricamente se purifica, o se enriquece adicionalmente, mediante cristalización selectiva. En otra modalidad ilustrativa, la amida se purifica, o se enriquece, hasta una pureza enantiomérica o diastereomérica de aproximadamente 90 hasta cerca del 99 % ee/de. En otra modalidad ilustrativa, la amida se purifica, o se enriquece, hasta una pureza enantiomérica o diastereomérica de aproximadamente 95 hasta cerca del 99% ee/de.

60 El producto de la hidrogenación o la transferencia de hidrógeno se enriquece enantioméricamente o diastereoméricamente por métodos conocidos en la técnica, por ejemplo, cromatografía quiral, cristalización selectiva y similares. Se prefiere generalmente que el enriquecimiento proporcione un producto en el cual al menos aproximadamente 95 % es un estereoisómero único. Más preferentemente, al menos el 97 %, y aún con mayor preferencia al menos 99% es un estereoisómero único.

65

En una modalidad, la *trans* amida enriquecida se purifica, o se enriquece, mediante cristalización selectiva, proporcionando el isómero *trans* deseado en aproximadamente 99% de.

5 C. Amida a amina

La presente descripción proporciona métodos para convertir una amida formada a partir de la enamida correspondiente en una amina. En una modalidad ilustrativa, el método incluye poner en contacto la amida con un reactivo desacilante bajo condiciones apropiadas para desacilar la amida, formando de este modo una amina.

10

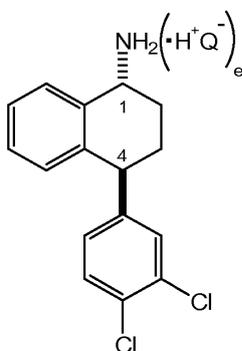
El exceso enantiomérico (ee) de un enantiómero deseado o el exceso diastereomérico (de) de un diastereómero deseado producido por el presente método es de aproximadamente 90 % ee/de a aproximadamente 99 % ee/de.

15

En otra modalidad, la descripción proporciona una amina que tiene un exceso enantiomérico o diastereomérico de al menos aproximadamente 99 %, preferentemente de al menos aproximadamente 99,4 % y con mayor preferencia, al menos aproximadamente 99,8 %. Las aminas que están esencialmente libres de sus antípodas ópticas son accesibles a través de los procedimientos de la invención.

20

En una modalidad preferida, la amina tiene la fórmula:



25

30

35

en donde Q⁻ y e son como se describieron anteriormente.

C-1 y C-4 tienen una configuración seleccionada independientemente de (*R*) y (*S*). Preferentemente C-1 es de configuración (*R*), y C-4 es de configuración (*S*).

40

En otra modalidad preferida, la amina está en la configuración *trans* y está sustancialmente libre del isómero *cis*.

La amida se desacila por cualquier procedimiento adecuado. Se conocen en la técnica muchos métodos de desacilación de amidas a las correspondientes aminas. En una modalidad ilustrativa, el reactivo desacilante es una enzima. Ejemplos de enzimas usadas en este procedimiento incluyen las de la clase EC 3.5.1 (por ejemplo, amidasa, aminoacilasa) y EC 3.4.19.

45

En otra modalidad, el reactivo desacilante es un ácido o una base. El ácido o base puede ser ya sea inorgánico u orgánico. También son útiles, las mezclas de ácidos o mezclas de bases. Cuando el reactivo desacilante es un ácido, se prefiere generalmente que el ácido se seleccione de modo que la hidrólisis ácida produzca un producto que tenga una forma de la amina. En una realización de ejemplo, el ácido es ácido clorhídrico (HCl).

50

Otras condiciones de desacilación, de uso en la presente invención incluyen, pero no se limitan a, complejo de ácido metanosulfónico/HBr en solventes alcohólicos, trifenilfosfito/halógeno (por ejemplo, bromo, cloro) y una secuencia hidróxido de dicarbonato/litio di-*t*-butilo.

55

En una modalidad preferida, la amida es desacilada, mediante el tratamiento con un agente de activación, por ejemplo, anhídrido trifluorometanosulfónico, fosgeno, y de preferencia, cloruro de oxalilo/piridina. La reacción se inactivó con un alcohol, preferentemente un glicol, por ejemplo, propilenglicol.

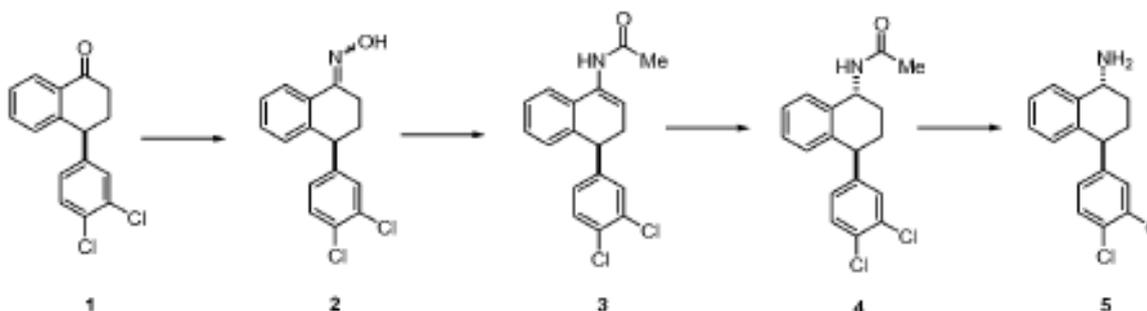
60

Cuando la amida incluye la 1,2,3,4-tetrahydro-N-alquilo-1-naftalenamina o la subestructura 1,2,3,4-tetrahydro-1-naftalenamina, las condiciones de desacilación se seleccionan preferentemente de tal manera que la formación de cualquiera de los productos secundarios dihidronaftaleno se reduzcan al mínimo.

65

La amina puede ser aislada o enriquecida. Un método actualmente preferido para aislar o enriquecer la amina, incluye al menos una etapa de cristalización selectiva.

La descripción proporciona un método adecuado para la preparación a gran escala de *trans* 4-(3,4-diclorofenil)-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftalenamina 5 y formas de sal de la misma. En una realización de ejemplo, el proceso implica la síntesis de una enamida, por ejemplo, enamida 3, a partir de (4S)-tetralona 1 ópticamente pura a través de la oxima 2, y sometiendo la enamida 3 a hidrogenación asimétrica catalítica para proveer la amida 4, que tras la N-desacilación proporciona la *trans* 4-(3,4-diclorofenil)-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftalenamina 5, o una sal de la misma (Esquema 2).



Esquema 2

En una modalidad preferida, el compuesto preparado por la ruta del esquema 2 es la (1*R*,4*S*)-*trans* 4-(3,4-diclorofenil)-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftalenamina. Aún más preferida es la preparación del compuesto sustancialmente libre de su isómero *cis*.

Los compuestos de acuerdo con la fórmula 5 incluyen estereoisómeros de desmetilsertralina. El análogo N-metilo de 5 es un estereoisómero de la sertralina.

El uso clínico primario de sertralina está en el tratamiento de la depresión. Además, la Patente de los Estados Unidos No. 4,981,870 revela y reivindica el uso de sertralina y los compuestos relacionados para el tratamiento de psicosis, psoriasis, artritis reumatoide y la inflamación.

(1*R*,4*S*)-*trans* 4-(3,4-diclorofenil)-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftalenamina y (1*S*,4*R*)-*trans* 4-(3,4-diclorofenil)-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftalenamina son útiles en el tratamiento de trastornos relacionados con CNS que son modulados por la actividad de la monoamina (Solicitud de la Patente de los Estados Unidos No. 2004/0092605 para Jerussi et al.; referencias citadas). Los trastornos relacionados con CNS incluyen trastornos de la columna (por ejemplo, depresión), trastornos de ansiedad (por ejemplo, OCD), trastornos del comportamiento (por ejemplo, ADD y ADHD), trastornos de la alimentación, trastornos de abuso de sustancias y trastornos de la función sexual. Potencialmente, estas moléculas producen efectos secundarios disminuidos en comparación con los estándares actuales de tratamiento. Los compuestos también son útiles para la profilaxis de la migraña.

IV. Composiciones

Las mezclas expuestas anteriormente son de uso en formulaciones farmacéuticas. Por lo general se reconoce que los estereoisómeros de compuestos bioactivos pueden tener diferentes propiedades. Por ejemplo, se conoce que el enantiómero-*S* del agente de bloqueo beta-adrenérgico, propanolol, es 100 veces más potente que el enantiómero-*R*. Sin embargo, la potencia no es la única preocupación en el campo de los productos farmacéuticos. La pureza óptica es importante ya que ciertos isómeros pueden realmente ser perjudiciales en vez de simplemente inertes. Las mezclas de diastereómeros se combinan de manera efectiva y modulan las propiedades de cada uno de los diastereómeros puros. Así, la invención provee mezclas de compuestos diastereoméricos A y B.

De acuerdo con la presente invención, una cantidad terapéuticamente efectiva de A o B, que puede ser un isómero puro o una mezcla de cualquiera A y B, también se pueden administrar a una persona con necesidad de terapia.

Los trastornos tratables con los compuestos preparados por los métodos de la presente descripción incluyen, pero no se limitan a, depresión, trastorno depresivo mayor, trastorno bipolar, trastorno de fatiga crónica, trastorno afectivo estacional, agorafobia, trastorno de ansiedad generalizada, ansiedad fóbica, trastorno obsesivo compulsivo (TOC), trastorno de pánico, trastorno de estrés agudo, fobia social, fibromialgia, dolor neuropático, el trastorno de estrés postraumático, síndrome premenstrual, la menopausia, la perimenopausia y la menopausia masculina.

Además de sus efectos terapéuticos beneficiosos, los compuestos preparados por los métodos de la presente descripción pueden proporcionar el beneficio adicional de evitar o reducir uno o más de los efectos adversos asociados con tratamientos de trastorno del estado de ánimo convencionales. Tales efectos secundarios incluyen, por ejemplo, insomnio, dolor de pecho, aumento de peso, síntomas extrapiramidales, los niveles elevados de prolactina en suero y la disfunción sexual (incluyendo disminución de la libido, disfunción de la eyaculación y anorgasmia).

5 Los compuestos (y sus mezclas) preparadas por los métodos de la presente descripción también son efectivos para el tratamiento de trastornos del comportamiento disruptivo, tal como el trastorno por déficit de atención (ADD) y trastorno de déficit de atención/hiperactividad (ADHD), que está en conformidad con su significado aceptado en la técnica, según lo dispuesto en el DSM-IV-TR™. Estos trastornos se definen como que afecta el comportamiento de alguien que resulta en acciones inapropiadas en el aprendizaje y situaciones sociales. Aunque se producen con mayor frecuencia durante la infancia, los trastornos de comportamiento perturbador también pueden ocurrir en la edad adulta.

10 El término "tratar" cuando se utiliza en relación con los trastornos anteriores significa mejora, prevención o alivio de los síntomas y/o efectos asociados con estos trastornos e incluye la administración profiláctica de un compuesto de fórmula A o B, una mezcla de los mismos, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera, para disminuir sustancialmente la probabilidad o gravedad de la condición.

15 Los compuestos puros y mezclas preparados por los métodos de la presente descripción también son efectivos para el tratamiento de trastornos de la alimentación. Los trastornos de la alimentación se definen como un trastorno de hábitos de alimentación o apetito personal o de visualización de somatotipo inadecuado. Los trastornos de la alimentación incluyen, pero no se limitan a, anorexia nerviosa; bulimia nerviosa, obesidad y caquexia.

20 Los trastornos del estado de ánimo, tales como los trastornos depresivos, por ejemplo, el trastorno distímico o trastorno depresivo mayor; trastornos bipolares, por ejemplo, trastorno bipolar I, trastorno bipolar II y trastorno ciclotímico; trastorno del estado de ánimo debido a una condición médica general con características depresivas, y/o de manía; y el trastorno del estado de ánimo inducido por sustancias, pueden ser tratados con compuestos y mezclas de la invención.

25 Los trastornos de ansiedad, tales como el trastorno de estrés agudo, agorafobia sin historia de trastorno de pánico, trastorno de ansiedad debido a enfermedad médica, el trastorno de ansiedad generalizada, trastorno obsesivo-compulsivo, trastorno de pánico con agorafobia, trastorno de pánico sin agorafobia, trastorno de estrés postraumático, fobia específica, fobia social, y trastorno de ansiedad inducido por sustancias son tratables con los compuestos y las mezclas de la invención.

30 Los compuestos y mezclas preparados por métodos de la descripción también son efectivos para el tratamiento trastornos de la función cerebral. El término trastorno de la función cerebral, como se utiliza en este documento, incluye trastornos de la función cerebral que implican déficits intelectuales, y puede ser ejemplificado por la demencia senil, demencia de tipo Alzheimer, pérdida de memoria, amnesia/síndrome amnésico, epilepsia, trastornos de la conciencia, coma, disminución de la atención, trastornos del habla, enfermedad de Parkinson y autismo.

35 También, los compuestos y mezclas son de uso para tratar la esquizofrenia y otros trastornos psicóticos, tales como esquizofrenia catatónica, desorganizada, paranoica, residual o diferenciada; trastorno esquizofreniforme; trastorno esquizoafectivo; trastorno delirante; trastorno psicótico breve; trastorno psicótico compartido; trastorno psicótico debido a una enfermedad médica con delirios y/o alucinaciones.

40 Los compuestos de las fórmulas A y B también son efectivos para el tratamiento de la disfunción sexual en hombres y mujeres. Los trastornos de este tipo incluyen, por ejemplo, la disfunción eréctil y la disfunción orgásmica relacionada con trastornos del clítoris.

45 Los compuestos y mezclas preparados por los métodos de la presente descripción también son útiles en el tratamiento de abuso de sustancias, incluyendo, por ejemplo, la adicción a la cocaína, la heroína, nicotina, alcohol, ansiolíticos y fármacos hipnóticos, cannabis (marihuana), amfetaminas, alucinógenos, fenilciclidina, solventes volátiles, y nitritos volátiles. La adicción a la nicotina incluye la adicción de nicotina de todas las formas conocidas, tales como, por ejemplo, adicción a la nicotina resultante de fumar cigarrillo, cigarro y/o pipa, así como la adicción como resultado de mascar tabaco. A este respecto, debido a su actividad como inhibidores de la absorción de norepinefrina y dopamina, los compuestos de la presente invención pueden funcionar para reducir el ansia por el estímulo de la nicotina. El bupropión (ZYBAN®, GlaxoSmithKline, Research Triangle Park, N.C., USA) es un compuesto que tiene actividad en los receptores tanto norepinefrina como dopamina, y se encuentra actualmente disponible en los Estados Unidos como una ayuda para el tratamiento para dejar de fumar. Como un beneficio más allá de la actividad terapéutica de bupropión, sin embargo, los compuestos de la presente invención proveen un componente serotoninérgico adicional.

55 Los compuestos puros y mezclas preparados por los métodos de la presente descripción también son efectivos en la profilaxis de la migraña.

60 Los compuestos y mezclas preparados por los métodos de la presente descripción también son útiles en el tratamiento de trastornos de dolor, incluyendo por ejemplo la fibromialgia, dolor crónico, y dolor neuropático. El término "fibromialgia" describe varios trastornos, todos caracterizados por dolor y rigidez adolorido en los tejidos blandos, incluyendo músculos, tendones y ligamentos. Varios términos alternativos para los trastornos de la fibromialgia se han utilizado en el pasado, incluyendo la fibromialgia generalizada, síndrome de fibromialgia primaria, síndrome de fibromialgia secundaria, la fibromialgia localizada, y síndrome de dolor miofascial. Anteriormente, estos trastornos se denominan colectivamente síndromes de fibrositis o fibromiositis. Se cree que los trastornos de dolor neuropático son causados por

anormalidades en los nervios, la médula espinal o el cerebro, e incluyen, pero no se limitan a: ardor y sensaciones de hormigueo, hipersensibilidad al tacto y frío, dolor miembro fantasma, neuralgia postterpética, y síndrome de dolor crónico (incluyendo, por ejemplo, la distrofia simpática refleja y causalgia).

5 La magnitud de una dosis profiláctica o terapéutica de un compuesto de las fórmulas A, B o mezclas de los mismos variará con la naturaleza y gravedad de la afección a tratar y la ruta de administración. La dosis, y quizás la frecuencia de dosis, también variarán de acuerdo con la edad, peso corporal y respuesta del paciente individual. En general, los rangos de dosis diarias totales de los compuestos de la presente invención serán desde aproximadamente 1 mg por día a aproximadamente 500 mg por día, preferentemente aproximadamente 1 mg por día a aproximadamente 200 mg por día, En dosis únicas o divididas. Las dosificaciones de menos de 1 mg por día de los compuestos de la invención también están dentro del alcance de la presente invención.

15 Se puede emplear cualquier ruta de administración apropiada. Por ejemplo, se pueden emplear ruta oral, rectal, intranasal, y parenteral (incluyendo subcutánea, intramuscular, e intravenosa). Las formas de dosificación pueden incluir comprimidos, comprimidos medicinales, dispersiones, suspensiones, soluciones, cápsulas y parches.

20 Las composiciones farmacéuticas de la presente invención incluyen como ingrediente activo una mezcla de compuestos, de fórmula A o B, o una sal farmacéuticamente aceptable de A o B, junto con un portador farmacéuticamente aceptable y, opcionalmente, con otros ingredientes terapéuticos.

25 El portador farmacéuticamente aceptable puede tomar una amplia variedad de formas, dependiendo de la ruta deseada de la administración, por ejemplo, oral o parenteral (incluyendo intravenosa). En la preparación de la composición para la forma de dosificación oral, cualquiera de los medios farmacéuticos usuales puede ser empleado, tal como, por ejemplo, agua, glicoles, aceites, alcoholes, agentes aromatizantes, conservantes y agentes colorantes en el caso de la preparación líquida oral, incluyendo la suspensión, elixires y soluciones. Los portadores tales como almidones, azúcares, celulosa microcristalina, diluyentes, agentes de granulación, lubricantes, aglutinantes y agentes disgregantes se pueden utilizar en el caso de preparaciones sólidas orales tales como polvos, cápsulas y comprimidos oblongos, siendo preferida la preparación oral sólida sobre las preparaciones líquidas. Las preparaciones orales sólidas preferidas son comprimidos o cápsulas, debido a su facilidad de administración. Si se desea, los comprimidos pueden recubrirse por técnicas acuosas o no acuosas estándar. También se pueden utilizar las formas de dosificación de liberación sostenida oral y parenteral.

35 Las formulaciones de ejemplo, son bien conocidas para los expertos en el arte, y los métodos generales para su preparación se encuentran en cualquier libro de texto de la escuela de farmacia estándar, por ejemplo, Remington, The Science and Practice of Pharmacy, 21ra Ed., Lippincott.

Ejemplos

40 Ejemplo 1: Síntesis de N-((S)-4-(3,4-diclorofenil)-3,4-dihidronaftalen-1-ilo)acetamida (3)

1.1. Síntesis de Oxima 2

45 Una suspensión formada de una mezcla de (S)-tetralona 1 (56.0 g, 0.192 mol), clorhidrato de hidroxilamina (14.7 g, 0.212 mol), y acetato de sodio (17.4 g, 0.212 mol) en metanol (168 mL) se calentó a reflujo, durante 1 a 5 horas bajo una atmósfera de N₂. El progreso de la reacción se controló por HPLC. Después de que la reacción se completó, la mezcla de reacción se concentró *in vacuo*. El residuo se diluyó con tolueno (400 mL) y 200 mL de agua. La capa orgánica se separó y se lavó con 200 mL adicionales de agua. La capa orgánica se concentró y se secó para dar un sólido en bruto oxima 2 (58.9 g, 100%), punto de fusión 117-120 °C.

50 ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 9.17 (br, 1H, OH), 7.98 (m, 1H), 7.36 (d, 1H, J = 8.0 Hz), 7.29 (m, 2H), 7.20 (d, 1H, J = 2.4 Hz), 6.91 (m, 2H), 4.11 (dd, 1H, J = 7.2 Hz, 4.4 Hz), 2.82 (m, 2H), 2.21 (m, 1H), 2.08 (m, 1H). ¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃) δ 154.94, 144.41, 140.40, 132.83, 130.92, 130.82, 130.68, 130.64, 129.98, 129.38, 128.12, 127.64, 124.48, 44.52, 29.51, 21.27.

55 1.2. Síntesis de Enamida 3

60 La solución de la oxima en bruto 2 (59 g, 0.193 mol) en tolueno (500 mL) se purgó con N₂ durante 30 min. Se cargó Et₃P (25 g, 0.212 mol). Después de agitar, durante 10 min, se adicionó anhídrido acético (21.6 g, 20 mL, 0.212 mol). La mezcla de reacción se sometió a reflujo, durante 8 a 13 h. El progreso de la reacción se controló por HPLC. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente. Se adicionaron NaOH 6N (acuoso) (86 mL, 0.516 mol) y 1.0 M (n-Bu)₄NOH en metanol (1.0 mL). La hidrólisis se completó en aproximadamente 2 a 4h. La capa orgánica se separó y se diluyó con EtOAc (300 mL) y 2-BuOH (30 mL). La solución orgánica diluida se lavó con solución al 1% de HOAc (acuosa) (300 mL) y DI agua (3 x 300 mL) y se concentró a aproximadamente 350 mL de una lechada *in vacuo*. La lechada se diluyó con heptano (100 mL) y 2-BuOH (4 mL) y se calentó a reflujo para formar una solución clara. Se 65 adicionó lentamente heptano (50 a 200 mL) hasta que se formó una solución turbia. La suspensión se enfrió lentamente a temperatura ambiente. El producto se separó por filtración, se lavó con 30% de tolueno y 70% heptano (3 x 100 mL)

solución y se secó en un horno a vacío para dar 56.9 g del sólido de color blanco (enamida 3, 89% de rendimiento), punto de fusión 167-168 °C.

5 (S)-Tetralona **1** (50.0g, 0.172 mol) se suspendió en metanol (150 mL) con clorhidrato de hidroxilamina (13.1 g, 0.189 mol) y acetato de sodio (15.5 g, 0.189 mol). La suspensión resultante se calentó a reflujo, durante 2 a 6h bajo una atmósfera inerte controlando el progreso con HPLC. Al finalizar, la mezcla se enfrió a 25 °C, se diluyó con tolueno (300 mL) y se inactivó con NaOH 1.7 N (100 mL). La mezcla se concentró *in vacuo* bajo presión reducida, la capa acuosa se eliminó y la capa orgánica se lavó adicionalmente con agua DI (100 mL). Además, se cargó tolueno (300 mL) en el recipiente y el agua se eliminó por destilación azeotrópica. Una vez a temperatura ambiente, se cargó *n*-Bu₃P (47.1 mL, 10 0.183 mol) en el reactor, seguido por anhídrido acético (32.5 mL, 0.344 mol). La reacción se calentó a reflujo y se controló por HPLC. Después de 20 - 24h, la reacción se enfrió a temperatura ambiente y se inactivó con NaOH 6 N (120 mL). Esta mezcla se dejó reaccionar, por 2 a 6h antes se eliminó la capa acuosa. La fase orgánica se lavó con agua DI (100 mL). La concentración de la mezcla *in vacuo*, el enfriamiento a temperatura ambiente y la dilución con isopropanol (50 mL) se llevó a cabo antes de la adición de heptano para ayudar a la cristalización. Una carga inicial de heptano (50 mL) fue seguida por un adicional de 650 mL. La maduración de la lechada seguida por la filtración, lavado (4 x 100 mL heptano) y el secado produjeron un sólido de color amarillo claro (enamida **3**, 44.1 g, 77%).

1H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7.35 (d, 1H, *J* = 8.4 Hz), 7.26 (m, 3H), 7.17 (m, 1H), 7.05 (dd, 1H, *J* = 8.0, 1.6 Hz), 7.00 (br, 1H), 6.87 (m, 0.82H, 82% de rotámero de NH), 6.80 (br, 0.18H, 18% de rotámero de NH), 6.31 (t, 0.82H, *J* = 4.8 Hz, 82% de rotámero de H), 5.91 (br, 0.18H, 18% de rotámero de H), 4.12 (br, 0.18H, 18% de rotámero de H), 4.03 (t, 0.82H, *J* = 8.0 Hz, 82% de rotámero de H), 2.72 (m, 1H), 2.61 (ddd, 1H, *J* = 16.8, 8.0, 4.8 Hz), 2.17 (s, 2.46H, 82% de rotámero de CH₃), 1.95 (s, 0.54H, 18% de rotámero de CH₃). 100 MHz 13C RMN (CDCl₃) δ 169.3, 143.8, 137.7, 132.3, 131.8, 131.4, 130.5, 130.3, 130.2, 128.8, 128.1, 127.8, 127.2, 123.8, 122.5, 121.2, 117.5, 42.6, 30.3, 24.1.

25 Ejemplo 2: Síntesis de N-((1*R*,4*S*)-4-(3,4-diclorofenil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-ilo)acetamida (4)

La enamida **3** (24 g, 72 mmol) se suspendió en isopropanol desgasificado (200 mL). La lechada resultante se transfirió al reactor adecuado. Antes de la adición de la solución del catalizador, el contenido del reactor se purgó con nitrógeno. Una solución del catalizador (*R,R*)-MeBPE(COD)RhBF₄ (20.1 mg, 0.036 mmol, 0.05 % molar) en isopropanol (IPA) (100 mL) se adicionó en el reactor. El contenido se enfrió a 0 °C y se purgó con nitrógeno tres veces. A continuación, el reactor se purgó con hidrógeno y se presurizó a 90 psi. La reacción se maduró con agitación a 0 °C, durante 7.5 h y la conversión se controló por la absorción de hidrógeno. A continuación, el contenido se calentó a temperatura ambiente y se purgó con hidrógeno. Después de la purga con nitrógeno, los contenidos se secaron. La mezcla de reacción se calentó a 50 °C y se filtró a través de una almohadilla de Celite. La solución de color naranja clara se concentró a ~50% de volumen (150 mL) y se diluyó con tolueno (5.9 g, 5 % en peso). La suspensión se calentó a 65 °C y se adicionó gota a gota agua (14.7 mL) para formar una solución turbia. La lechada se enfrió lentamente a -10 °C y se maduró, durante 30 minutos. El sólido se filtró y se lavó con IPA frío (2 x 45 mL). La torta se secó a vacío a 45 °C durante la noche para proveer 20.0g (83% de rendimiento) de *trans* acetamida 4 (>99 % de).

40 1H RMN (CDCl₃) 400 MHz δ 7.34 (dd, 2H, *J* = 7.9, 2.4 Hz), 7.23 (t, 1H, *J* = 7.5 Hz), 7.15 (m, 2H), 6.85 (dd, 1H, *J* = 8.2, 2.0 Hz), 6.82 (d, 1H, *J* = 7.7 Hz), 5.72 (d, 1H, *J* = 8.4 Hz), 5.31 (dd, 1H, *J* = 13.2, 8.1 Hz), 4.10 (dd, 1H, *J* = 7.0, 5.9Hz), 2.17 (m, 2H), 2.06 (s, 3H), 1.87 (m, 1H), 1.72 (m, 1H); 13C RMN (CDCl₃) 100 MHz δ 169.7, 146.9, 138.8, 137.7, 132.6, 130.8, 130.6, 130.5, 130.3, 128.4, 128.3, 127.9, 127.4, 47.9, 44.9, 30.5, 28.4, 23.8.

45 Ejemplo 3: Síntesis de (1*R*,4*S*)-4-(3,4-diclorofenil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-amina clorhidrato (5)

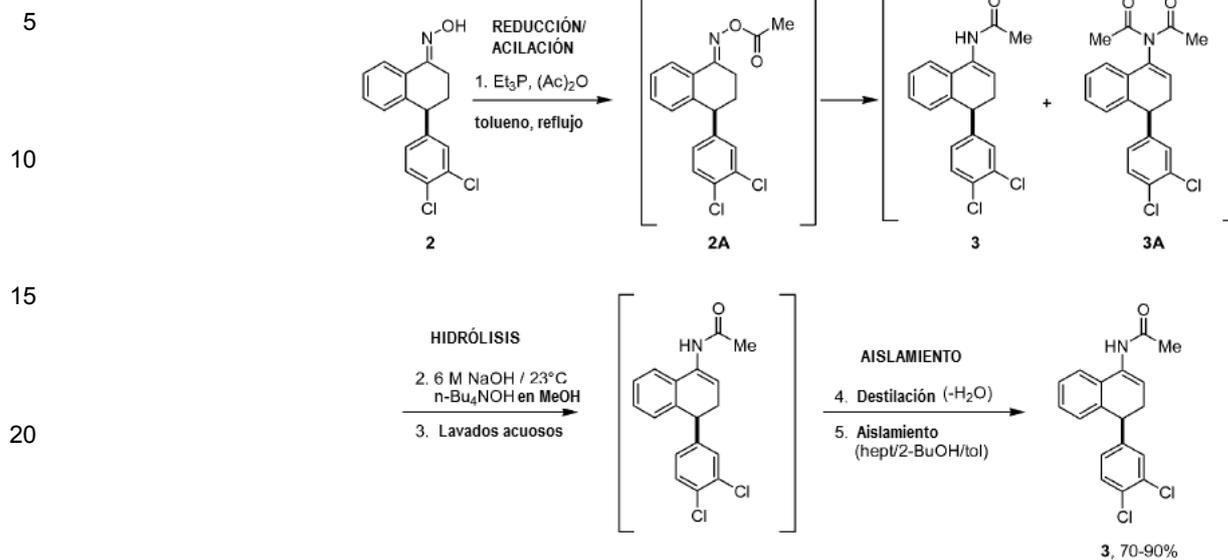
Una solución de *trans*-acetamida 4 (9.0 g, 26.9 mmol), *n*-propanol (45 mL) y ácido clorhídrico 5M (45 mL) se sometió a reflujo, durante aproximadamente 48 h (90-93 °C). Durante este tiempo, la temperatura de reacción se mantuvo a ≥90 °C mediante la recolección periódica del destilado hasta que la temperatura de reacción fue >92 °C. Se adicionó periódicamente *n*-propanol adicional para mantener la solución en su volumen original. Después, la hidrólisis se completó, la solución se enfrió lentamente a 0 °C, dando lugar a una lechada, que se maduró por una hora a 0 °C. La mezcla de reacción se filtró, y la torta se lavó con metanol/agua 1:1 (20 mL), seguido por metil *t*-butil éter (20 mL). La torta húmeda se secó a vacío a 45 a 50 °C, para proveer 7.0 g de la amina clorhidrato 5 (80% de rendimiento).

55 1H RMN (DMSO-*d*₆) δ 1.81 - 1.93 (m, 2H), 2.12 - 2.21 (m, 1H), 2.28 - 2.36 (m, 1H), 4.28 (t, 1H, *J* = 6.8), 4.59 (br.s, 1H), 6.84 (d, 1H, *J* = 7.6), 7.05 (dd, 1H, *J* = 8.4, 1.6), 7.25 (t, 1H, *J* = 7.6), 7.32 (t, 1H, *J* = 7.6), 7.37 (d, 1H, *J* = 1.6), 7.56 (d, 1H, *J* = 8.4), 7.76 (d, 1H, *J* = 7.2), 8.80 (br.s, 3H); 13C RMN (DMSO-*d*₆) 147.4, 138.9, 133.6, 131.0, 130.5, 130.4, 130.1, 129.0, 128.9, 128.4, 128.2, 126.8, 47.9, 43.1, 27.8, 25.2.

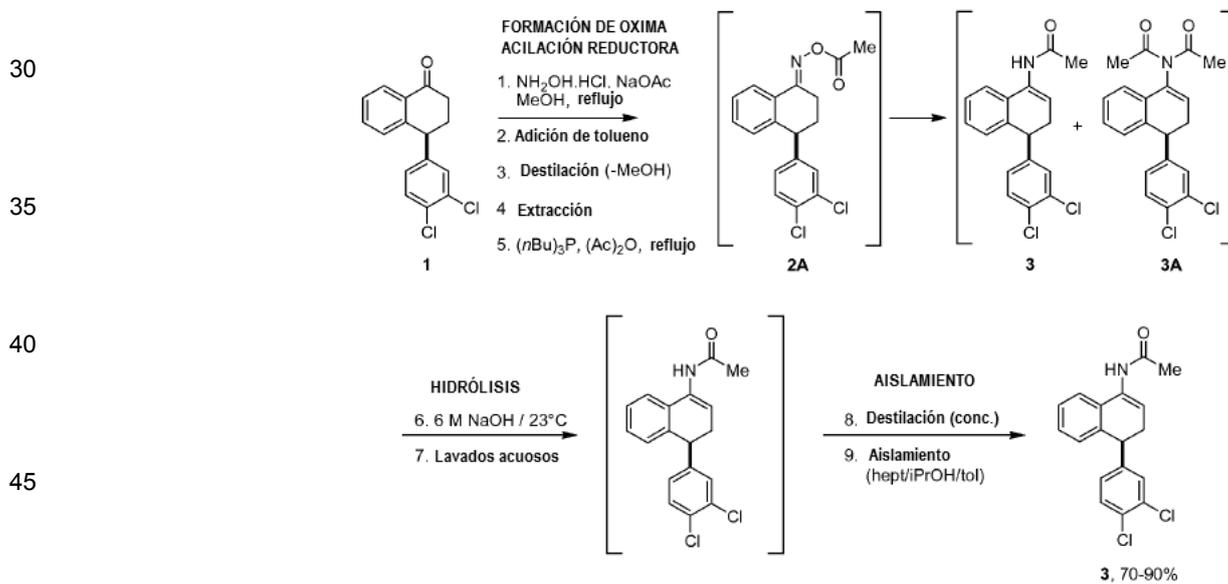
60 Ejemplo 4: Formación *in situ*/Acilación de la oxima

La oxima **2** fue acilada *in situ* para proveer el intermedio **2A**, que se somete a acilación reductora para proveer una mezcla de la enamida acilada **3** y el análogo diacilado **3A**. La reacción se llevó a cabo tanto en tolueno como en *o*-xileno a reflujo. A continuación, la mezcla de **3** y **3A** se trató con una solución acuosa de una base tal como hidróxido de sodio o carbonato de sodio, con o sin un catalizador de transferencia de fase (por ejemplo, sulfato/hidróxido de

tetrabutilamonio hidrógeno), para convertir el intermedio 3A en la enamida deseada 3. Las condiciones de reacción de ejemplo para la conversión de la oxima de 2 en una enamida 3 se muestran en los Esquemas 3a y 3 b.



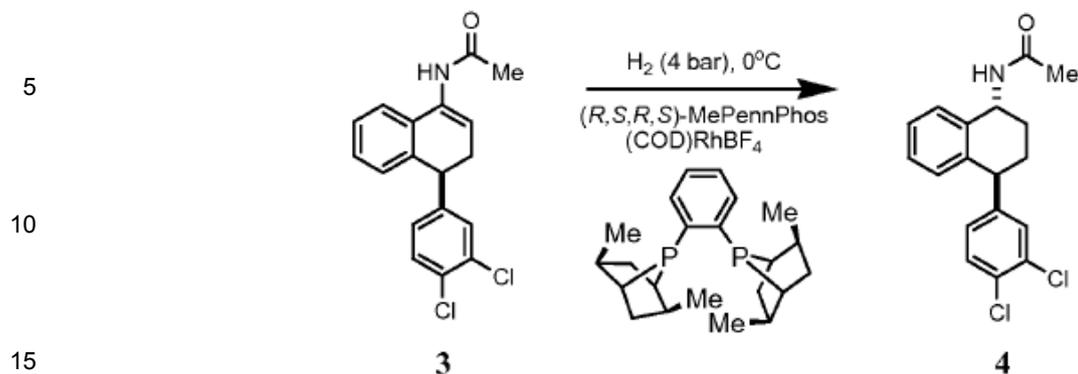
Esquema 3a



Esquema 3b

55 Ejemplo 5: Hidrogenación asimétrica catalítica de la enamida 3, utilizando (*R,S,R,S*)-MePenn Phos(COD)RhBF₄ como el catalizador

60 Como se muestra en el esquema 4, la enamida 3 se sometió a hidrogenación asimétrica catalítica homogénea en presencia de un catalizador quiral, H₂, y un solvente. En este ejemplo, el catalizador se derivó del complejo del metal de transición, rodio con el ligando de fosfina quiral, (1*R*,2*S*,4*R*,5*S*)-*P,P*-1,2-fenileno-bis{(2,5-*endo*-dimetil)-7-fosfabiciclo[2.2.1]heptano}(*R,S,R,S*-MePennPhos). Las hidrogenaciones se realizaron a una concentración de sustrato de aproximadamente 0.12 M a aproximadamente 0.24 M del compuesto 3.



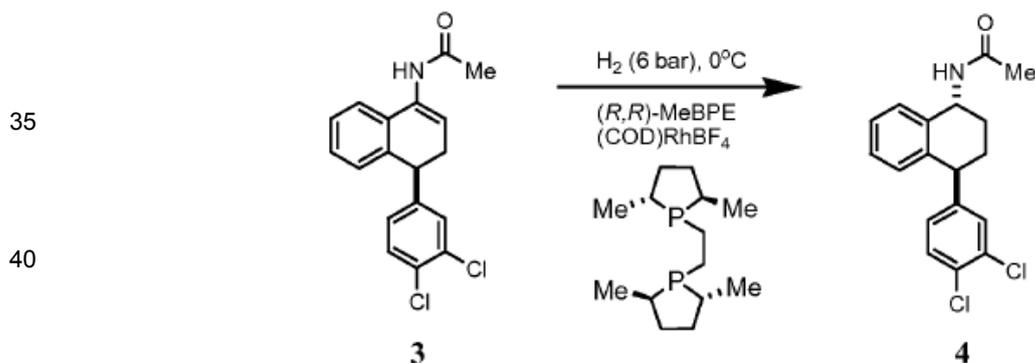
Esquema 4

20

Ejemplo 6: Hidrogenación asimétrica catalítica de la enamida 3, utilizando (R,R) -MeBPE $\text{Rh}(\text{COD})\text{BF}_4$ como el catalizador

25 Como se muestra en el esquema 5, la enamida 3 se sometió a hidrogenación asimétrica catalítica homogénea en presencia de un catalizador quiral, H_2 , y un solvente. En este ejemplo, el catalizador se derivó a partir del complejo del metal de transición rodio con el ligando de fosfina quiral, (R,R) -1,2-bis(2,5-dimetilfosfolano)etano (R,R -MeBPE). Las hidrogenaciones se llevaron a cabo en el intervalo de concentración de aproximadamente 0.12 M a aproximadamente 0.24 M con respecto al sustrato 3.

30



Esquema 5

50 Ejemplo 7: Hidrogenación asimétrica catalizada por (R,R) -Norphos $(\text{COD})\text{RH}-\text{BF}_4$

Una lechada de la (S) -enacetamida, N - (S) -4-(3,4-diclorofenil)-3,4-dihidronaftalen-1-il)acetamida (60.4 g, 0.18 mol), en isopropanol (595.0 g) se purgó de oxígeno con ciclos de vacío/nitrógeno. Se adicionó el precursor de catalizador homogéneo (denominado como un "catalizador"), (R,R) -Norphos $(\text{COD})\text{RH}-\text{BF}_4$ como una solución en metanol (34.6 mg, 0.025 % molar, 0.53 mL). Después de purgar el sistema con hidrógeno varias veces, el recipiente se llenó con hidrógeno a la presión de reacción deseada (aproximadamente 7 bar). La mezcla se agitó a 25 °C y el progreso de reacción se controló por absorción de hidrógeno. Una vez que se juzgó que la reacción se completa (absorción de hidrógeno y HPLC), se liberó la presión y el sistema se purgó varias veces con nitrógeno. La lechada de color amarillo claro se diluyó con isopropanol (194.7 g), se calentó hasta disolución (65 °C) y se filtró con pulimento. La mezcla se calentó a reflujo para disolver todos los sólidos. La solución se enfrió lentamente a 60-65 °C en cuyo momento el producto se cristalizó. El antisolvente, agua (262 g), se adicionó a aproximadamente 60-65 °C, después la mezcla se enfrió a 0 °C, durante dos horas y se mantuvo a esa temperatura durante la maduración. La filtración del sólido de color ligero fue seguida por lavado con isopropanol frío (2 x 61 g). El secado del sólido de color blanco bajo presión reducida a 50-55 °C proporcionó la $(1R,4S)$ -acetamida en 99% de (56.6 g, 93% de rendimiento).

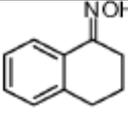
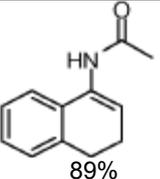
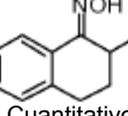
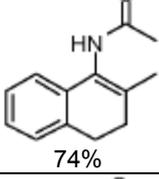
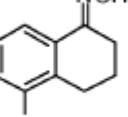
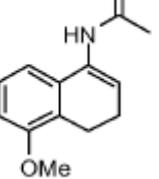
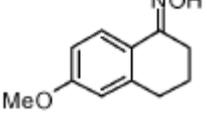
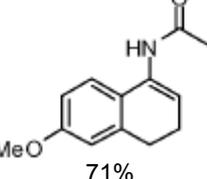
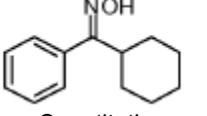
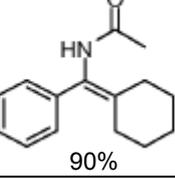
65

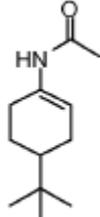
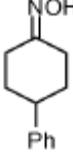
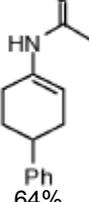
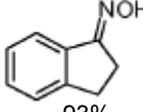
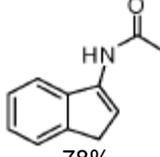
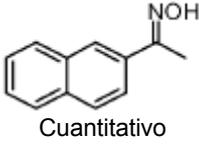
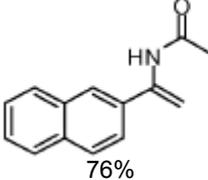
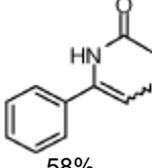
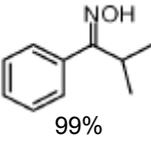
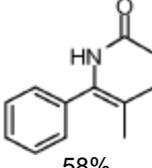
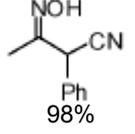
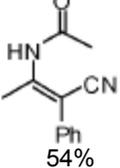
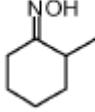
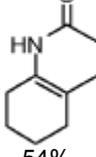
Ejemplo 8: Formación de oxima y enamida

(4S)-tetralona quiral (100.0 g, 0.34 mol) se hizo reaccionar con clorhidrato de hidroxilamina (28.7 g, 0.41 mol) y acetato de sodio (33.8 g, 0.41 mol) en tolueno (1.37 L), durante aproximadamente 2h a 103 °C. Se eliminó el agua de la mezcla de reacción por destilación azeotrópica. La reacción fue extinguida a 25 °C con hidróxido de sodio 2 N (167.0 g). La fase acuosa se separó y la fase orgánica se lavó una vez con agua (400.0 g). Se adicionó tolueno (700.0 g) y la solución orgánica resultante, que contiene la oxima, se secó por destilación azeotrópica a presión reducida a la concentración de reacción deseada. Se adicionó trietilfosfina (89.0 g, 0.38 mol, 50 % en peso en tolueno), seguido por la adición de anhídrido acético (38.5 g, 0.38 mol), que proporcionó el intermedio acetato de oxima. La mezcla de reacción se dejó reaccionar a reflujo (112-113 °C) hasta que el acetato de oxima restante es <2% del producto, como se determina por HPLC. La mezcla de reacción se enfrió a 20-25 °C y el subproducto menor la enimida se hidrolizó (a enacetamida) utilizando hidróxido de sodio 6 N (210 g), junto con el reactivo de transferencia de fase, hidróxido de tert-butilamonio (5.0 g). La mezcla bifásica se dejó para la separación de fases y la fase acuosa se descartó. La fase orgánica se lavó con una solución de 0.5% de ácido acético acuoso (67 °C, 600.0 g). La fase acuosa se eliminó y la fase orgánica se lavó una vez con agua (67 °C, 600.0 g) para eliminar las sales inorgánicas. La fase orgánica se concentró y la solución caliente fue filtrada con pulimento para eliminar las sales inorgánicas adicionales. Se adicionaron heptanos (150 g) y 2-butanol (7.0 g) y la lechada se calentó a 100 °C con el fin de lograr la disolución. La solución se enfrió a aproximadamente 85 °C para iniciar la cristalización. Se adicionaron heptanos adicionales (190 g) a la suspensión a 85 °C, y después la mezcla se enfrió a 0 °C. La suspensión se maduró a 0 °C durante 15 min., luego se filtró y se lavó tres veces con una solución que consiste en una mezcla de heptano y tolueno (125 g). El producto se secó al vacío a 35-45 °C. Se recuperaron 17.8 g (rendimiento 89%) de un sólido cristalino blanco, (S)-enacetamida.

El método de acuerdo con este ejemplo se aplicó a una serie de sustratos, cuyos resultados se exponen en la Tabla 1.

Tabla 1: Oximas y enamidas producidas (ejemplos de referencia)

Entrada	Rendimiento, oxima	Tiempo de reacción de enamida	Enamida, rendimiento
1	 Cuantitativo	16.5h	 89%
2	 Cuantitativo	22h	 74%
3	 97%	23h	 77%
4	 96%	19h	 71%
5	 Cuantitativo	24h	 90%

Entrada	Rendimiento, oxima	Tiempo de reacción de enamida	Enamida, rendimiento
5 6	 99.8% 99.8%	21.5h	 71%
10 7	 99%	21.5h	 64%
15 8	 93%	5.3h	 78%
20 9	 Cuantitativo	10h	 76%
25 10	 Cuantitativo	10h	 58%
30 11	 99%	22.5h	 58%
35 12	 98%	28h	 54%
40 13	 Cuantitativo	<22h	 54%

Ejemplo 9: Desprotección de amida

5 Una solución de (1*R*,4*S*)-acetamida en THF seco (212.7 g, 239.3 mL) se trató con piridina seca (8.7 g, 8.9 mL, 110 mmol). La solución clara, incolora resultante se enfrió a aproximadamente 0 °C. Se adicionó gota a gota cloruro de oxalilo (12.9 g, 8.9 mL, 101.6 mmol) a la solución agitada, con cuidado para controlar la reacción exotérmica y la efervescencia de CO y CO₂. La adición del reactivo de activación fue acompañada por la formación de una lechada. La lechada se dejó agitar en frío durante un período corto (aprox. 15 min) antes del muestreo para la evaluación de la conversión. Una vez que la reacción se había completado, se adicionó propilenglicol seco a la reacción, dando como resultado una exotermia menor. La reacción se calentó a 25 ° C, tiempo durante el cual la lechada cambió de color y consistencia. El análisis por HPLC de una segunda muestra mostró la terminación antes de la adición de 1-propanol (96.9 g, 120.5 mL). Se adicionó HCl 6N (128.0 g, 120.0 mL). La mezcla se calentó para efectuar la disolución y la mezcla resultante se filtró con pulimento. Se eliminó THF por destilación atmosférica. Después de la concentración de la mezcla, se enfrió lentamente a 3 °C. La lechada de color claro resultante se filtró para producir una torta de color blanco crema. La torta se lavó primero con 17% en peso de n-PrOH en agua desionizada (72.6 g, 75 mL total) y luego con MTBE frío (55.5 g, 75 mL). La torta húmeda de color blanco crema se secó a vacío a 45-50 °C. El producto se recuperó en forma de un sólido de color blanco crema a blanco (24.8 g, 84.1 % rendimiento) con excelente pureza (>99% de pureza por HPLC).

10

15

20

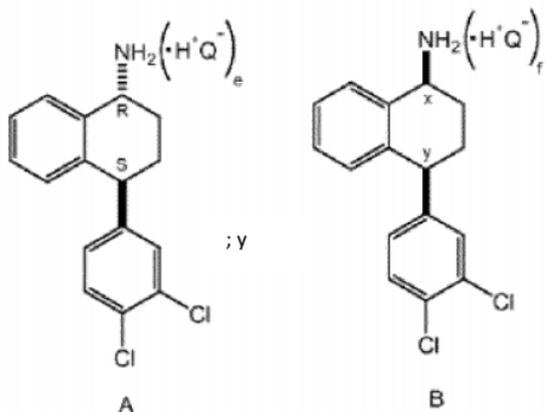
Reivindicaciones

1. Una mezcla que consiste en:

5

10

15



en donde:

Q^- es un anión;

20

los índices e y f son independientemente 0 o 1;

en donde

(A) cuando x es (S), y es (S); o

(B) cuando x es (R), y es (R);

y en donde A está presente en la mezcla en un exceso diastereomérico de al menos 90 % con relación a B.

25

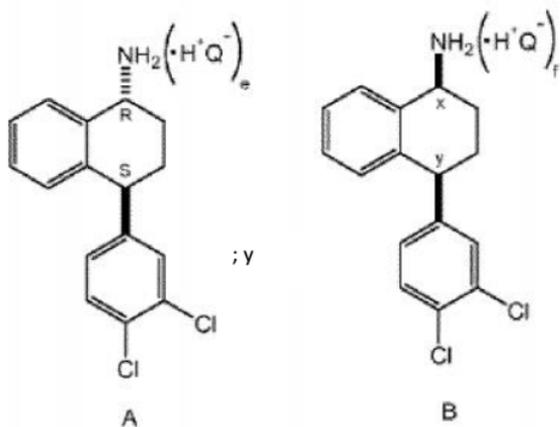
2. La mezcla de acuerdo con la reivindicación 1, en donde A está presente en la mezcla en un exceso diastereomérico de 90 % ee/de a 99 % ee/de.
3. La mezcla de acuerdo con la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en donde A está presente en la mezcla en un exceso diastereomérico de al menos 98 % con relación a B.
4. Un producto, que es una mezcla que consiste en:

30

35

40

45



en donde:

Q^- es un anión;

50

los índices e y f son independientemente 0 o 1;

en donde

(A) cuando x es (S), y es (S); o

(B) cuando x es (R), y es (R);

y en donde A está presente en la mezcla en un exceso diastereomérico de al menos 90 % con relación a B,

que puede obtener mediante el proceso de

55

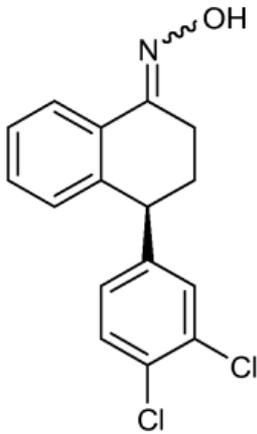
(a) hacer reaccionar una oxima que tiene la fórmula:

5

10

15

20



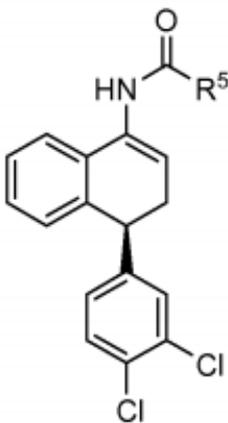
25

con una fosfina y un donador de acilo de fórmula $R^6-C(O)-O-C(O)-R^5$, en donde tanto R^5 como R^6 se seleccionan independientemente de restos sustituidos o no sustituidos de C_1-C_4 , bajo condiciones adecuadas para convertir dicha oxima en una enamida de fórmula

30

35

40



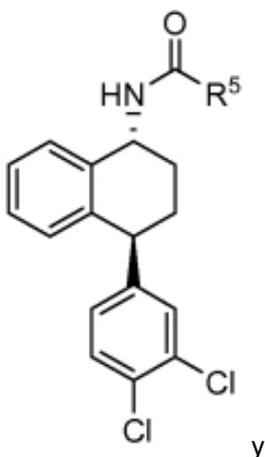
45

(b) poner en contacto dicha enamida que se formó en la etapa (a) con un catalizador de hidrogenación e hidrógeno o un reactivo de transferencia de hidrógeno bajo condiciones apropiadas para hidrogenar un doble enlace carbono carbono de dicha enamida, convirtiendo de ese modo dicha enamida en una amida de fórmula:

50

55

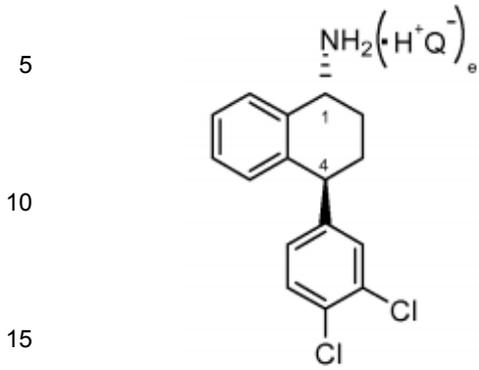
60



y

65

(c) poner en contacto dicha amida con un reactivo desacilante bajo condiciones apropiadas para desacilar - $HNC(O)R^5$ de dicha amida, formando de este modo una amina cuyo isómero predominante tiene la fórmula:



20 en donde
 Q^- es un anión; y
 e es 0 o 1;
 f es 0 o 1.

- 25
- 30
- 35
5. El producto de acuerdo con la reivindicación 4, en donde A está presente en la mezcla en un exceso diastereomérico de 90 % ee/de a 99 % ee/de.
 6. El producto de acuerdo con la reivindicación 4 o la reivindicación 5, en donde A está presente en la mezcla en un exceso diastereomérico de al menos 98 % con relación a B.
 7. Una formulación farmacéutica que incluye la mezcla de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 o el producto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 4 a 6.
 8. Una mezcla de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 o el producto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 4 a 6 o una formulación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 7 para usar en el tratamiento de ADD/ADHD, trastornos depresivos, trastorno bipolar, trastorno bipolar I, trastorno bipolar II y trastornos de la función cerebral.