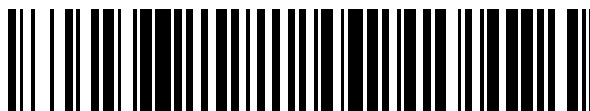


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 702 193**

51 Int. Cl.:

**C07D 453/04** (2006.01)

**C07D 261/08** (2006.01)

**B01J 31/02** (2006.01)

**C07B 53/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **04.08.2015 PCT/EP2015/067894**

87 Fecha y número de publicación internacional: **18.02.2016 WO16023787**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **04.08.2015 E 15744256 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **26.09.2018 EP 3180336**

54 Título: **Proceso para la preparación de compuestos de isoxazolina ópticamente activos**

30 Prioridad:

**11.08.2014 EP 14180467**  
**23.04.2015 EP 15164843**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**27.02.2019**

73 Titular/es:

**SYNGENTA PARTICIPATIONS AG (100.0%)**  
**Schwarzwaldallee 215**  
**4058 Basel, CH**

72 Inventor/es:

**SMEJKAL, TOMAS y**  
**SMITS, HELMARS**

74 Agente/Representante:

**LEHMANN NOVO, María Isabel**

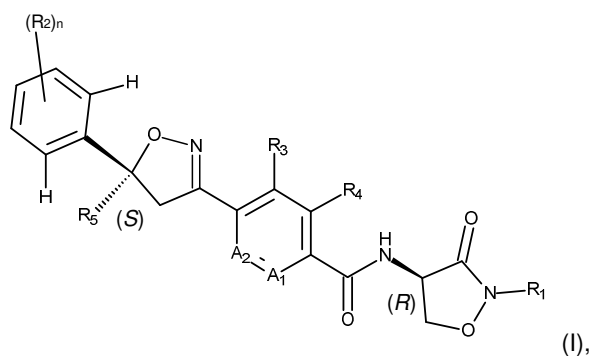
ES 2 702 193 T3

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

**DESCRIPCIÓN**

Proceso para la preparación de compuestos de isoxazolina ópticamente activos

5 La presente invención se refiere a un proceso para la preparación de compuestos de isoxazolina ópticamente activos con un sustituyente de cicloserina que son útiles como plaguicidas y como catalizadores para su uso en dicho proceso. Los procesos para la preparación de compuestos de isoxazolina ópticamente activos utilizando catalizadores quirales se describen, por ejemplo, en los documentos WO 2013/069731, WO2011/067272 y WO 2011/104089. El documento  
 10 WO 02/05953 divulga la síntesis asimétrica utilizando un catalizador de transferencia de fase quiral. Los compuestos de isoxazolina ópticamente activos con un sustituyente de cicloserina muestran dos estereocentros, cuya configuración es importante para la actividad biológica de los compuestos. Los catalizadores monoméricos de acuerdo con los documentos WO 2013/069731 y WO 2011/104089 se basan en alcaloides de la cincona, y muestran una elevada enantioselectividad para la formación de isoxazolina. Sin embargo, se puede observar una racemización significativa del estereocentro de la cicloserina, que reduce la selectividad de la reacción y, por tanto, el rendimiento del producto ópticamente activo deseado. Esto supone un importante inconveniente, especialmente en la producción a gran escala. Es, por tanto, el objeto de la presente invención proporcionar un proceso para la preparación de compuestos de isoxazolina ópticamente activos con un sustituyente de cicloserina; dicho proceso mejora la enantioselectividad del producto deseado mediante el uso de un catalizador innovador.  
 15 Por lo tanto, de acuerdo con la presente invención, se proporciona un proceso para la preparación de un compuesto de fórmula I



donde

A<sub>1</sub> y A<sub>2</sub> son C-H, o uno de los grupos A<sub>1</sub> y A<sub>2</sub> es C-H y el otro es N;

R<sub>1</sub> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> o cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>;

25 cada R<sub>2</sub> es independientemente bromo, cloro, flúor o trifluorometilo;

R<sub>3</sub> es hidrógeno;

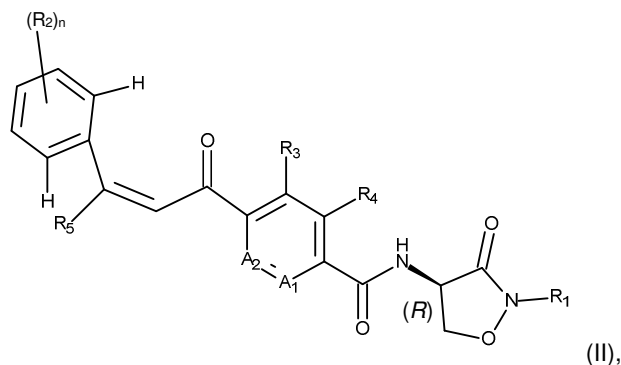
R<sub>4</sub> es hidrógeno, halógeno, metilo, halometilo o ciano;

o R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> juntos forman un grupo 1,3-butadieno que actúa como puente;

R<sub>5</sub> es clorodifluorometilo o trifluorometilo;

30 n es 2 o 3;

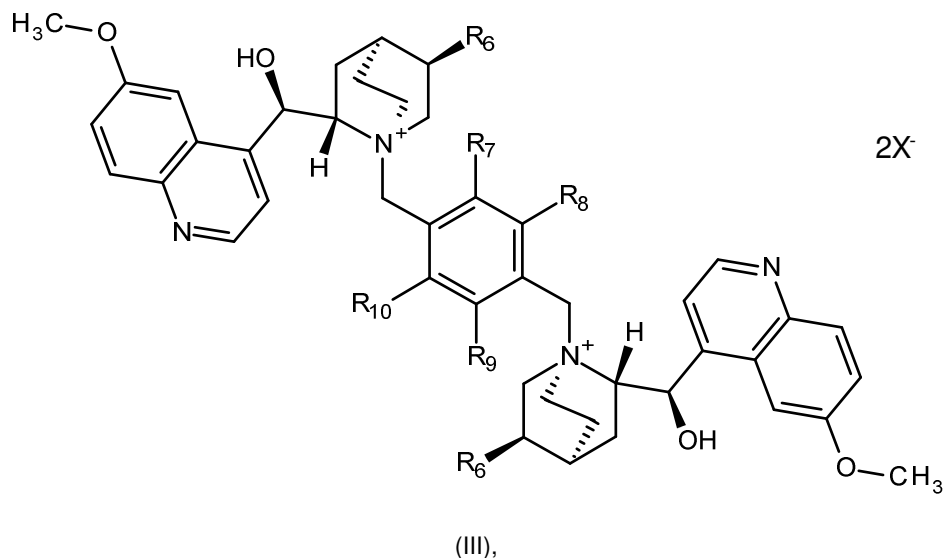
haciendo reaccionar un compuesto de fórmula II



donde

A<sub>1</sub>, A<sub>2</sub>, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub> y n son como se han definido para la fórmula I anterior,

con hidroxilamina, una base y un catalizador quiral, caracterizado por que el catalizador quiral es un catalizador dimérico quiral de fórmula III



5

donde

cada R<sub>6</sub> es etilo o vinilo;

10 R<sub>7</sub>, R<sub>8</sub>, R<sub>9</sub> y R<sub>10</sub> son halógeno, ciano, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquiltio C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquiltio C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquilsulfonilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o haloalquilsulfonilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>;

y X es un anión halógeno, BF<sub>4</sub><sup>-</sup>, PF<sub>6</sub><sup>-</sup>, HSO<sub>4</sub><sup>-</sup> o un alquilsulfonato C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, bencenosulfonato o metilbencenosulfonato.

15 Los grupos alquilo presentes en las definiciones de los sustituyentes pueden ser de cadena lineal o ramificada y son, por ejemplo, metilo, etilo, *n*-propilo, *n*-butilo, *n*-pentilo, *n*-hexilo, isopropilo, *n*-butilo, *sec*-butilo, *iso*-butilo o *terc*-butilo. Los radicales alcoxi, haloalquilo, haloalcoxi, alquilsulfonilo y haloalquilsulfonilo se derivan de los radicales alquilo mencionados.

Halógeno equivale generalmente a flúor, cloro, bromo o yodo, preferentemente flúor, bromo o cloro. Esto también se aplica, según corresponda, a un halógeno combinado con otros significados, tal como haloalquilo o haloalcoxi.

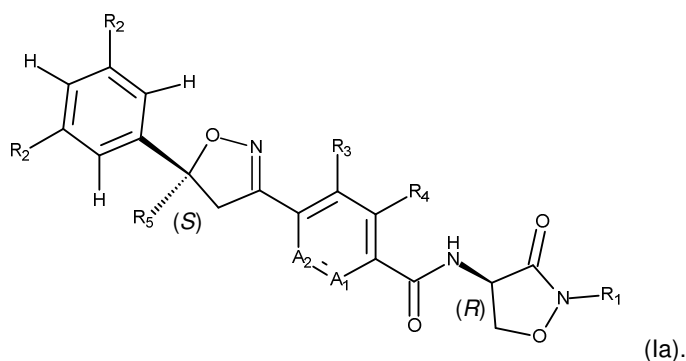
20 Los grupos haloalquilo tienen preferentemente una cadena con una longitud de 1 a 4 átomos de carbono. Haloalquilo equivale, por ejemplo, a fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, clorometilo, diclorometilo, triclorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 2-fluoroetilo, 2-cloroetilo, pentafluoroetilo, 1,1-difluoro-2,2,2-tricloroetilo, 2,2,3,3-tetrafluoroetilo y 2,2,2-tricloroetilo; preferentemente triclorometilo, difluoroclorometilo, difluorometilo, trifluorometilo y diclorofluorometilo.

25 Alcoxi equivale a, por ejemplo, metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, *n*-butoxi, isobutoxi, *sec*-butoxi y *terc*-butoxi; preferentemente metoxi y etoxi. Halogenalcoxi equivale a, por ejemplo, fluorometoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, 2,2,2-trifluoroetoxi, 1,1,2,2-tetrafluoroetoxi, 2-fluoroetoxi, 2-cloroetoxi, 2,2-difluoroetoxi y 2,2,2-tricloroetoxi; preferentemente difluoroetoxi, 2-cloroetoxi y trifluoroetoxi. Alquiltio equivale a, por ejemplo, metiltio, etiltio, propiltio, isopropiltio, *n*-butiltio, isobutiltio, *sec*-butiltio o *terc*-butiltio, preferentemente metiltio y etiltio.

En el proceso de la invención, se prefieren los compuestos de fórmula III, donde X es un anión halógeno, BF<sub>4</sub><sup>-</sup> o HSO<sub>4</sub><sup>-</sup>.

30 Los alquilsulfonatos C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> y metil-bencenosulfonatos preferidos son metanosulfonato, etanosulfonato, propanosulfonato, bencenosulfonato y 4-metilbencenosulfonato.

Si n es 2, los compuestos de fórmula I están representados preferentemente por los compuestos de fórmula Ia



El proceso de acuerdo con la invención es especialmente adecuado para la preparación de compuestos de fórmula I, donde

A<sub>1</sub> y A<sub>2</sub> son C-H;

5 R<sub>1</sub> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>;

cada R<sub>2</sub> es independientemente cloro, flúor o trifluorometilo; preferentemente cloro o flúor;

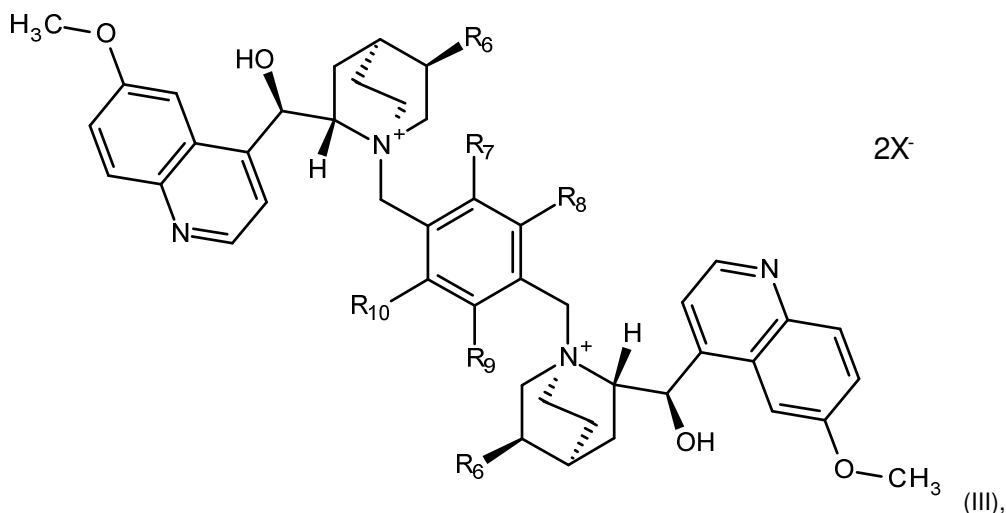
R<sub>3</sub> es hidrógeno;

R<sub>4</sub> es hidrógeno, halógeno, metilo, halometilo o ciano; preferentemente metilo;

R<sub>5</sub> es trifluorometilo; y

10 n es 2 o 3.

El catalizador dimérico quiral de fórmula III



donde

cada R<sub>6</sub> es etilo o vinilo;

15 R<sub>7</sub>, R<sub>8</sub>, R<sub>9</sub> y R<sub>10</sub> son halógeno, ciano, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquiltio C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquiltio C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquilsulfonilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o haloalquilsulfonilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>;

y

X es un anión halógeno, BF<sub>4</sub><sup>-</sup> o PF<sub>6</sub><sup>-</sup>; es novedoso y fue especialmente desarrollado para el proceso de acuerdo con la presente invención. El catalizador dimérico quiral de fórmula III representa, por tanto, un objeto adicional de la invención.

20

Los catalizadores preferidos de fórmula III son aquellos, donde

cada R<sub>6</sub> es vinilo;

cada uno de los sustituyentes  $R_7$ ,  $R_8$ ,  $R_9$  y  $R_{10}$  tiene el mismo significado y representan halógeno y X es cloruro, bromuro o  $BF_4^-$ , en particular cloruro o bromuro.

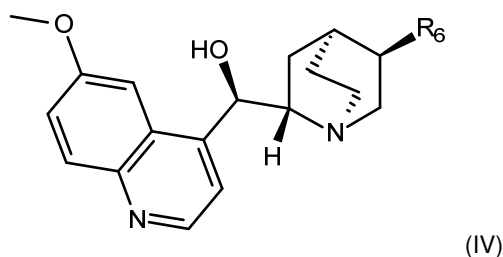
Los catalizadores de fórmula III especialmente preferidos son aquellos, donde

cada  $R_6$  es vinilo;

- 5 cada uno de los sustituyentes  $R_7$ ,  $R_8$ ,  $R_9$  y  $R_{10}$  tiene el mismo significado y representan flúor o cloro, especialmente flúor; y X es cloruro o bromuro.

Los catalizadores de fórmula III se pueden preparar

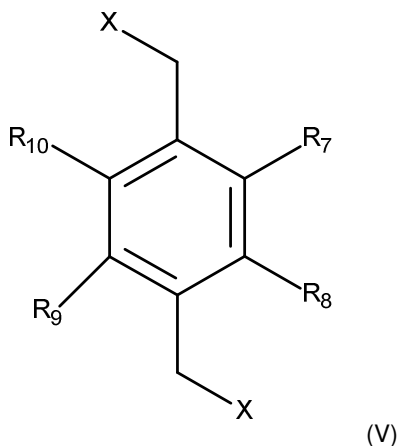
haciendo reaccionar un compuesto de fórmula IV



- 10 donde

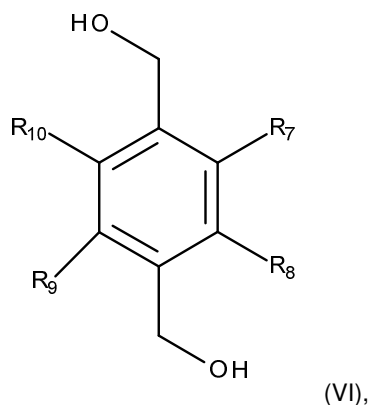
$R_6$  es etilo o vinilo;

con un compuesto de fórmula V



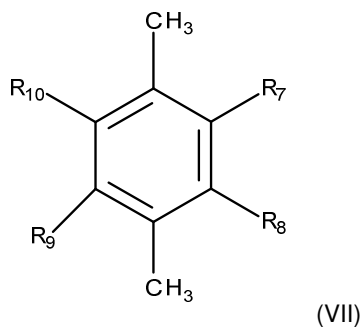
- 15 donde  $R_6$ ,  $R_7$ ,  $R_8$ ,  $R_9$ ,  $R_{10}$  y X son como se han definido para el compuesto de fórmula III anterior. El proceso se lleva a cabo preferentemente en un disolvente orgánico, por ejemplo tolueno o acetonitrilo o metanol. Los métodos de preparación de catalizadores quirales monoméricos se describen, por ejemplo, en el documento WO 2013/069731. Dichos métodos se pueden usar análogamente para preparar los catalizadores de fórmula III de acuerdo con la invención. Los compuestos de fórmula IV se conocen, y están comercialmente disponibles o se pueden preparar de acuerdo con métodos conocidos.

- 20 Los compuestos de fórmula V se pueden preparar, por ejemplo, haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (VI)



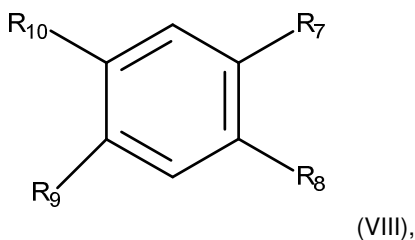
con reactivos de halogenación adecuados tales como  $\text{SOCl}_2$ ,  $\text{POCl}_3$ ,  $\text{SOBr}_2$ ,  $\text{POBr}_3$ ,  $\text{PBr}_3$ ,  $\text{PCl}_3$ ,  $\text{HBr}$  or  $\text{HCl}$ .

Además, los compuestos de fórmula V se pueden preparar, por ejemplo, haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (VII)



5 donde  $R_7$ ,  $R_8$ ,  $R_9$  y  $R_{10}$  son como se han definido para el compuesto de fórmula V anterior, con reactivos de halogenación adecuados tales como  $\text{Cl}_2$ ,  $\text{Br}_2$ ,  $\text{NCS}$  o  $\text{NBS}$ .

Además, los compuestos de fórmula V se pueden preparar, por ejemplo, haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (VIII)



10 donde  $R_7$ ,  $R_8$ ,  $R_9$  y  $R_{10}$  son como se han definido para el compuesto de fórmula V anterior, con un reactivo de halometilación adecuado tal como  $\text{CH}_2\text{O}/\text{HCl}$ ,  $\text{CH}_2\text{O}/\text{HCl}/\text{ZnCl}_2$ ,  $\text{CH}_2\text{O}/\text{HBr}$ .

Los compuestos de fórmula II se pueden preparar, por ejemplo, de acuerdo con el documento WO 2011/067272, en particular lo mostrada en el Esquema 3 de la página 18-19.

15 El proceso de acuerdo con la invención se lleva a cabo preferentemente en un disolvente orgánico adecuado, por ejemplo, diclorometano, 1,2-dicloroetano, tolueno, clorobenceno, cloroformo, terc-butil metil éter, *iso*-propanol, etanol, tetrahidrofurano, 2-metiltetrahidrofurano, acetonitrilo, propionitrilo, 2-metilpropionitrilo, butironitrilo preferentemente 1,2-dicloroetano, 2-metiltetrahidrofurano, acetonitrilo o diclorometano a una temperatura comprendida entre  $-78^\circ\text{C}$  y  $60^\circ\text{C}$ , preferentemente entre  $-20^\circ\text{C}$  y  $+20^\circ\text{C}$ , y a una dilución comprendida, por ejemplo, entre 0.1 M a 1 M. El tiempo de reacción está normalmente comprendido entre 30 minutos y 48 horas, preferentemente entre 1 y 4 horas. La cantidad de catalizador está normalmente comprendida entre 0.01 y 0.4 equivalentes molares, preferentemente de 0.02 a 0.2 equivalentes molares. La cantidad de hidroxilamina es de 1 a 10 equivalentes, preferentemente de 1.0 a 1.2 equivalentes. Estas reacciones normalmente se llevan a cabo en presencia de una base. Las bases adecuadas incluyen hidróxidos alcalinos tales como hidróxido de litio, hidróxido de sodio o hidróxido de potasio, preferentemente hidróxido de sodio, en cantidades usuales de entre 0.05 y 2 equivalentes. Preferentemente, la cantidad de base utilizada es de 0.05 a 1.0 equivalentes. La reacción se puede llevar a cabo en presencia de agua.

20  
25

Ejemplos preparatorios:

En esta sección se han utilizado las siguientes abreviaturas: s = singlete; sa = singlete ancho; d = doblete; dd = doble doblete; dt = doble triplete; t = triplete, tt = triple triplete, c = cuartete, sept = septete; m = multiplete; Me = metilo; Et = etilo; Pr = propilo; Bu = butilo; p.f. = punto de fusión; TR = tiempo de retención, M = masa molecular.

5 Para caracterizar los compuestos, se usaron los siguientes métodos de CL-EM:

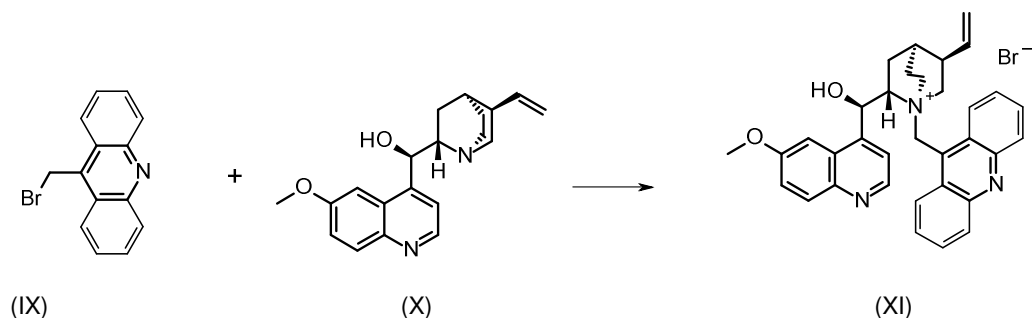
**Método A**

Los espectros se registraron en un espectrómetro de masas de Waters (espectrómetro de masas de cuadrupolo único SQD o ZQ) dotado de una fuente de electronebulización (polaridad: iones positivos o negativos, capilaridad: 3.00 kV, intervalo del cono: 30-60 V, extractor: 2.00 V, temperatura de la fuente: 150 °C, temperatura de desolvatación: 350 °C, flujo de gas del cono: 0 l/h, flujo del gas de desolvatación: 650 l/h; intervalo de masas: 100-900 Da) y un UPLC Acquity de Waters: bomba binaria, compartimento térmico para la columna y detector de haz de diodos. Desgasificador de disolventes, bomba binaria, compartimento térmico para la columna y detector de haz de diodos. Columna: Waters UPLC HSS T3, 1.8 μm, 30 x 2.1 mm, Temp.: 60 °C, intervalo de longitudes de onda del DAD (nm): de 210 a 500, gradiente de disolventes: A = agua + MeOH al 5 % + HCOOH al 0.05 %; B = acetonitrilo + HCOOH al 0.05 %; gradiente: 0 min, 0% de B, 100% de A; 1.2-1.5 min, 100% de B; flujo (ml/min): 0.85.

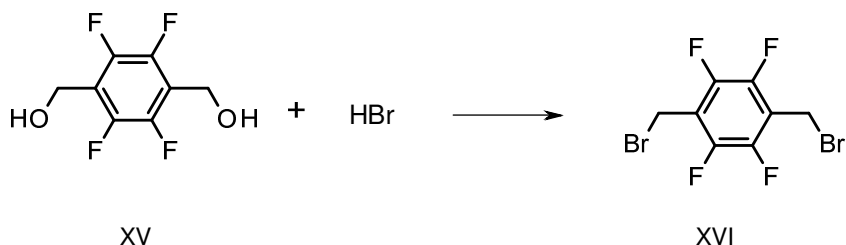
**Método B**

Los espectros se registraron en un espectrómetro de masas de Waters (espectrómetro de masas de cuadrupolo único SQD o ZQ) dotado de una fuente de electronebulización (polaridad: iones positivos o negativos, capilaridad: 3.00 kV, intervalo del cono: 30-60 V, extractor: 2.00 V, temperatura de la fuente: 150 °C, temperatura de desolvatación: 350 °C, flujo de gas del cono: 0 l/h, flujo del gas de desolvatación: 650 l/h; intervalo de masas: 100-900 Da) y un UPLC Acquity de Waters: bomba binaria, compartimento térmico para la columna y detector de haz de diodos. Desgasificador de disolventes, bomba binaria, compartimento térmico para la columna y detector de haz de diodos. Columna: Waters UPLC HSS T3, 1.8 μm, 30 x 2.1 mm, Temp.: 60 °C, intervalo de longitudes de onda del DAD (nm): de 210 a 500, gradiente de disolventes: A = agua + MeOH al 5 % + HCOOH al 0.05 %; B = acetonitrilo + HCOOH al 0.05 %; gradiente: 0 min 0% B, 100% A; 2.7-3.0 min 100% B; Flujo (ml/min) 0.85.

El HPLC quiral se llevó a cabo en un Waters UPLC – Hclass, DAD Detector Waters UPLC, con una columna Daicel CHIRALPAK® ID, 5 μl, 0.46 cm x 25 cm, Fase móvil: Hept/EtOAc 70/30, Caudal: 1.0 ml/min, detección: 265 nm, Concentración de la muestra: 1 mg/ml en DCM/iPrOH 50/50, Inyección: 2 μl. Los radicales libres representan grupos metilo.



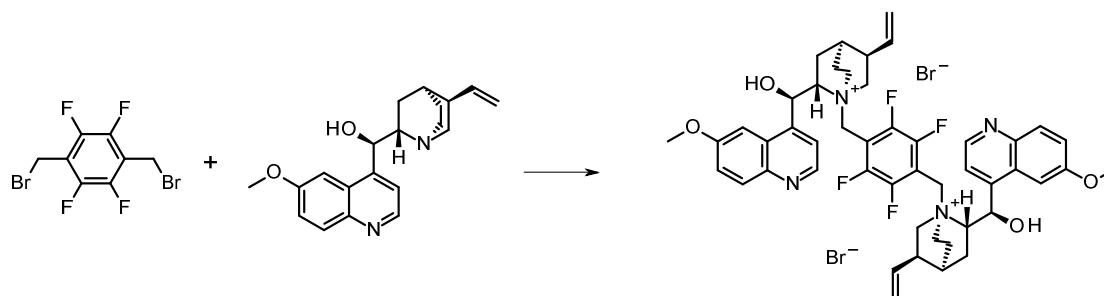
(XI) se preparó de acuerdo con el documento WO 2013/069731.



35 [2,3,5,6-tetrafluoro-4-(hidroximetil)fenil]metanol XV (5.0 g) se mezcló con HBr en ácido acético (5.7 mol/l, 41 ml). La solución resultante de color naranja se agitó durante 16 horas a temperatura ambiente. Se añadieron 10 ml de ácido acético, y la agitación continuó durante 20 horas más. Elaboración: La suspensión de color naranja se diluyó con acetato de etilo --> solución de color naranja. Esta solución se transfirió a un embudo adicional y se añadió gota a gota a una solución saturada fría de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (desprendimiento de gases). Al final de la adición, la mezcla de reacción se agitó durante 20 minutos más. A continuación, la capa acuosa (suspensión) se extrajo dos veces con acetato de etilo.

40 La capa orgánica se lavó dos veces con una solución saturada de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> y una vez con salmuera. A continuación se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se evaporó para obtener 7.5 g del producto XVI en forma de un sólido de color amarillento.

$^1\text{H}$  RMN (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 4.52 (s, 4H).  $^{19}\text{F}$  RMN (376MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 142.36.



XVI

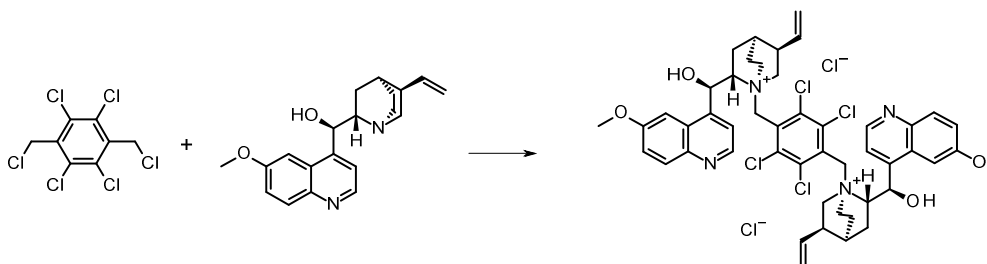
X

XVII

5 Se añadió acetonitrilo seco (200 ml) a una mezcla de quinina (6.5 g, Sigma Aldrich) y 1,4-bis(bromometil)-2,3,5,6-tetrafluoro-benceno (12.5 g) y se agitó a 40°C, bajo argón durante la noche. El sólido se filtró y se lavó dos veces con acetonitrilo y una vez con dietiléter. Se secó bajo presión reducida para dar 18.0 g del producto XVII en forma de un sólido de color beige.

10  $^1\text{H}$  RMN (400MHz, DMSO)  $\delta$  = 8.83 (d, 2H, J=4.4), 8.02 (d, 2H, J=8.3), 7.80-7.79 (m, 2H), 7.51 (d, 2H, J=4.9), 7.44 (s a, 2H), 6.81 (s a, 2H), 6.58 (s a, 2H), 5.82-5.76 (m, 2H), 5.62 (d, 2H, J=12.8), 5.13-5.03 (m, 4H), 4.83 (d, 2H, J=12.8), 4.20 (s a, 6H), 4.03 (s, 6H), 3.86 (s a, 2H), 3.68 (s a, 2H), 2.87 (s a, 2H), 2.24 (s a, 2H), 2.17 (s a, 2H), 2.05 (d, 2H), 1.89 (s a, 2H), 1.44 (t, 2H).

LC-MS (ES+): m/z = 413 (M-569) TR = 0.76 (Método A)



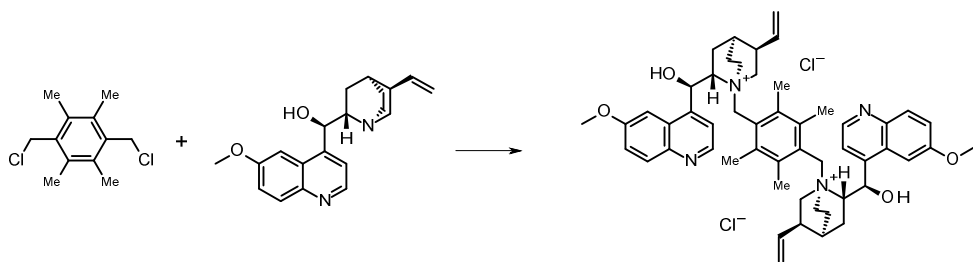
XVIII

X

XIX

15 1,2,4,5-tetracloro-3,6-bis(clorometil)benceno (482 mg) y quinina (1.0 g, Sigma Aldrich) se mezcló con acetonitrilo seco (15 ml). La mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente y 5 días a 65°C. A continuación, se filtró y el sólido se lavó dos veces con acetonitrilo frío para obtener 959 mg del producto XIX en forma de un sólido de color beige.

20  $^1\text{H}$  RMN (400MHz, DMSO)  $\delta$  = 8.83 (d, 2H, J=4.4), 8.02 (d, 2H, J=9.2), 7.80 (d, 2H, J=4.4), 7.50 (d, 2H), 7.40 (m, 2H), 6.99 (d, 2H), 6.60 (s a, 2H), 5.89-5.74 (m, 4H), 5.08-5.00 (m, 6H), 4.51-4.45 (m, 3H), 4.26-4.24 (m, 2H), 4.07-4.00 (m, 7H), 3.77 (s a, 2H), 2.78 (d, 2H), 2.17 (s a, 2H), 2.07 (m, 4H), 1.98 (s a, 2H), 1.84 (s a, 2H), 1.41-1.38 (m, 2H). LC-MS (ES-): m/z = 445 (M-513) TR = 0.83 (Método A)



XX

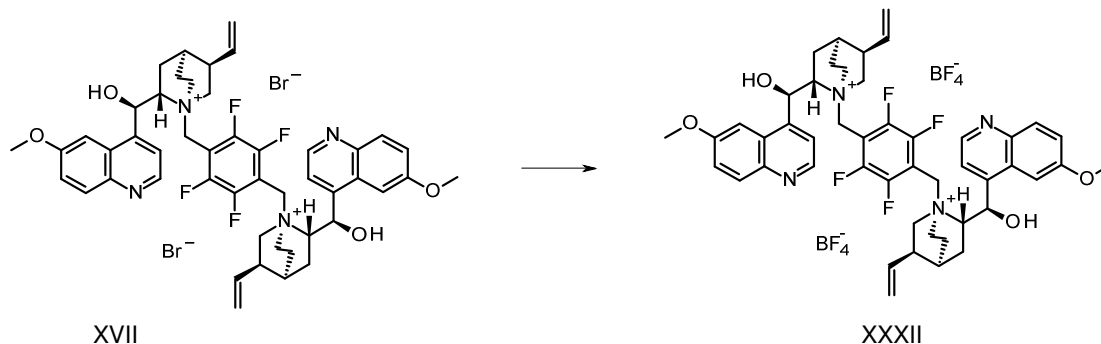
X

XXI

25 1,4-bis(clorometil)-2,3,5,6-tetrametilbenceno (428 mg) y quinina (1.2 g, Sigma Aldrich) se mezclaron con acetonitrilo seco (18.5 ml) bajo atmósfera de argón. Se agitó a temperatura ambiente durante la noche y durante 2 días a 55 °C. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se vertió lentamente sobre dietil éter. La suspensión se filtró para obtener 1.07 g de XXI en forma de un sólido de color marrón claro.

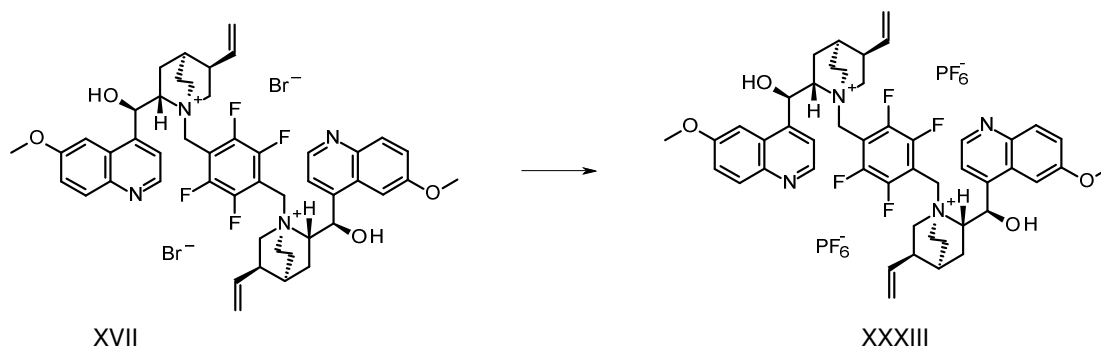


$^1\text{H}$  RMN (400MHz, DMSO)  $\delta$  = 8.85-8.83 (m, 2H), 8.02 (d, 3H, J=9.2), 7.82 (t, 2H, J=2x5.4), 7.52-7.49 (m, 4H), 7.04 (d, 1H, J=3.7), 6.98 (d, 1H, J=3.7), 6.78 (d, 2H, J=12.1), 5.81-5.72 (m, 4H), 5.09-5.00 (m, 5H), 4.86 (d, 2H, J=14.3), 4.23 (s a, 4H), 4.04 (d, 6H, J=12.1), 3.55 (d, 4H, J=9.9), 3.37-1.37 (m, 24 H). LC-MS (ES<sup>-</sup>): m/z = 484 (M-394) TR = 0.72 (Método A)



10 A una suspensión de XVII (500 mg, 0.508 mmol) en acetonitrilo (4 ml) se añadió  $\text{KBF}_4$  (0.320 g, 2.54 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2.5 días. Se añadió dietil éter a la mezcla de reacción. El precipitado resultante se eliminó por filtración, y se lavó con agua. El precipitado se disolvió en una mezcla de metanol y diclorometano y se evaporó a presión reducida para dar como resultado XXXII (474 mg) en forma de un sólido de color beige.

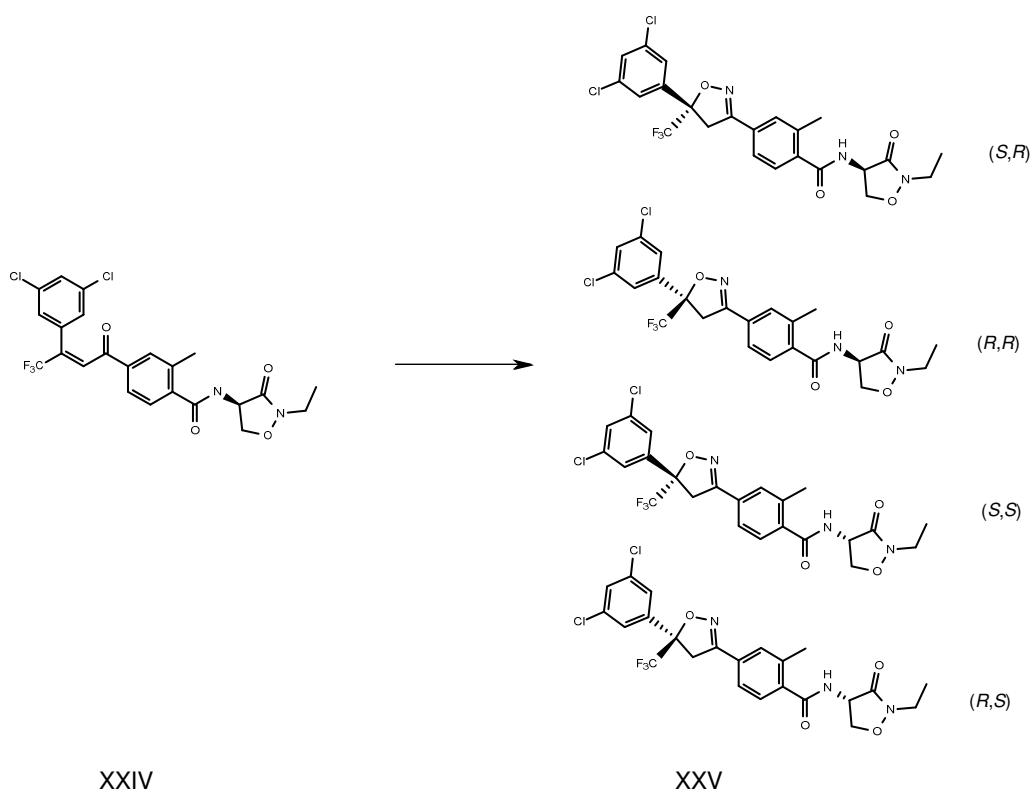
IR (película fina) 1621, 1496, 1292, 1241, 1025  $\text{cm}^{-1}$



15 A una suspensión del catalizador XVII (500 mg, 0.508 mmol) en acetonitrilo (4 ml) se añadió  $\text{KPF}_6$  (0.467 g, 2.54 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2.5 días. Se añadió dietil éter a la mezcla de reacción. El precipitado resultante se eliminó por filtración, y se lavó con agua. El precipitado se disolvió en una mezcla de metanol y diclorometano y se evaporó a presión reducida para dar como resultado XXXIII (433 mg) en forma de un sólido de color marrón.

20 IR (película fina) 1621, 1497, 1293, 1241, 1026, 928, 826  $\text{cm}^{-1}$

La selectividad de los catalizadores de acuerdo con la presente invención se comparó con catalizadores estructuralmente cercanos según la técnica anterior. Los resultados se presentan en la Tabla 1 siguiente (los radicales libres representan grupos metilo):



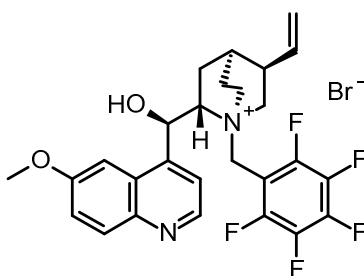
Procedimiento general (basado en el documento WO 2013/069731):

- 5 0.32 mmol de XXIV (E/Z >99:1, R/S = 99:1) se disolvió en 4 ml de diclorometano. Se añadió catalizador 0.06 mmol o 0.03 mmol (como se indica a continuación). La mezcla de reacción se enfrió a  $-20^{\circ}\text{C}$ , 0.7 mmol de solución al de hidróxido sódico 10 M, se añadieron sucesivamente 0.054 ml de agua y 0.64 mmol de una solución acuosa de hidroxilamina al 50%. La mezcla de reacción se agitó intensamente a  $-20^{\circ}\text{C}$  durante 20 h y se analizó mediante HPLC quiral (proporción de diastereoisómeros) y RMN  $^1\text{H}$  (conversión).

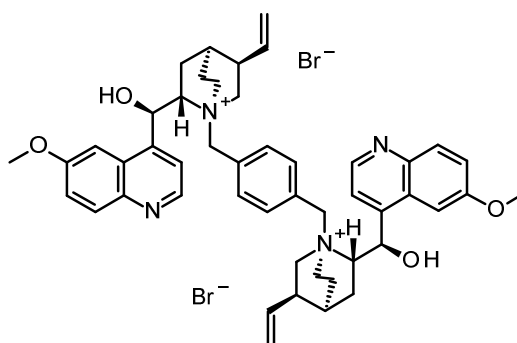
Tabla 1: datos comparativos con catalizadores conocidos de la técnica anterior:

Catalizador	Proporción HPLC de diastereoisómeros (S,S : R,S : S,R : R,R)
Compuesto XI de acuerdo con el documento WO 2013/069731 0.06 mmol	19 : 1 : 77 : 3
Compuesto XXX de acuerdo con los documentos WO 2011/104089 y WO 2011/067272 0.06 mmol	10 : 2 : 72 : 16
Compuesto XXXI de acuerdo con el documento WO 2002/05953	4 : 2 : 64 : 30 (*)
Compuesto XVII de acuerdo con la presente invención 0.06 mmol	3 : 0 : 94 : 3
Compuesto XVII de acuerdo con la presente invención 0.03 mmol	4 : 1 : 92 : 3
Compuesto XIX de acuerdo con la presente invención 0.06 mmol	5 : 1 : 90 : 4
Compuesto XIX de acuerdo con la presente invención 0.03 mmol	5 : 1 : 90 : 4

- 10 (\*) 86% de conversión del material de partida. Se observó en el resto de análisis más del >95% de conversión del material de partida.

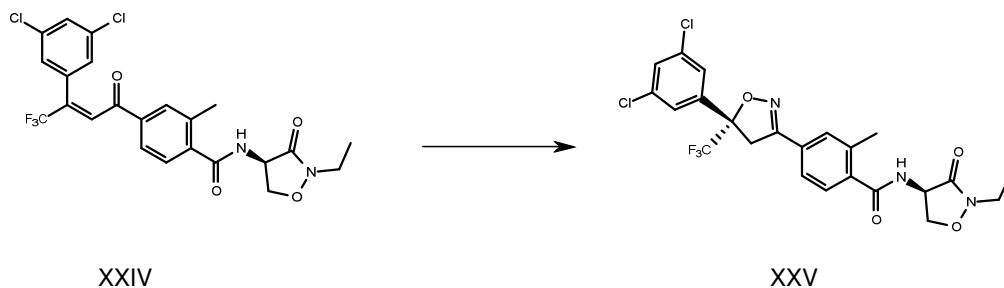


XXX de acuerdo con el documento WO 2011/104089 y WO 2011/067272



XXXI de acuerdo con el documento WO 2002/05953

5 Tabla 2: Ejemplos de catalizadores de acuerdo con la invención con diferentes condiciones de reacción



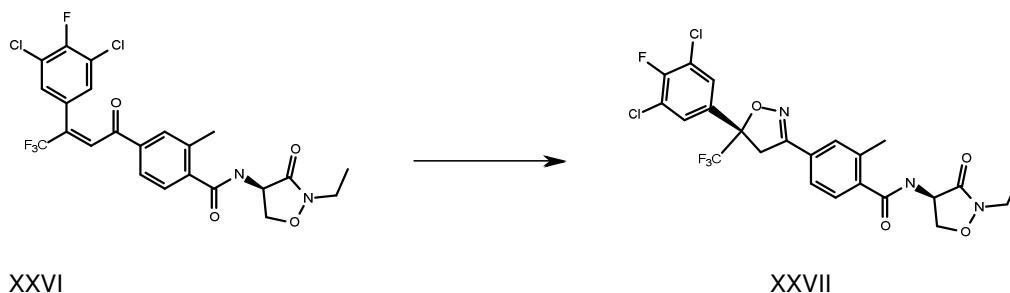
Procedimiento general:

10 0.32 mmol de XXIV (E/Z >99:1, R/S = 99:1) se disolvió en 4 ml de diclorometano. Se añadieron 0.06 mmol de catalizador. La mezcla de reacción se enfrió a -20°C, 0.7 mmol de solución al de hidróxido sódico 10 M, se añadieron sucesivamente 0.054 ml de agua y 0.64 mmol de una solución acuosa de hidroxilamina al 50%. La mezcla de reacción se agitó intensamente a -20°C durante 20 h y se analizó mediante HPLC quiral (proporción de diastereoisómeros) y 1H RMN (conversión).

Catalizador	Proporción HPLC de diastereoisómeros (S,S : R,S : S,R : R,R)
Compuesto XXI 0.06 mmol	10 : 5 : 59 : 26

Se observó en todos los análisis más del >95% de conversión del material de partida.

15 Tabla 3: Selectividad de catalizadores de acuerdo con la presente invención con diferentes condiciones de reacción:



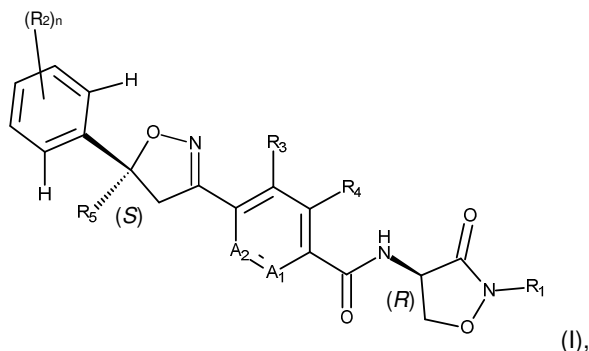
Procedimiento general:

- 5 XXVI (E/Z >99:1, R/S > 99:1) y catalizador XVII se agitaron en el disolvente dado a la temperatura de reacción. Se añadieron sucesivamente una solución acuosa 5-10 M de base y una solución acuosa de hidroxilamina al 50%. La mezcla de reacción se agitó intensamente a la temperatura dada. Se analizó mediante HPLC quiral (proporción de diastereoisómeros) y RMN <sup>1</sup>H usando 1,3,5-trimetoxibenceno como estándar (determinación del rendimiento).

Es cala	Carga de catalizador/ catalizador es [%]	Condicion es de reacción	Químico Rendimiento	Proporción HPLC de diastereo isómeros (S,S : R,S : S,R : R,R)
1g	Compuesto XVII 0.025 eq	1.1 eq de NH <sub>2</sub> OH, 0.16 eq de KOH, disolvente DCM, -10°C, 1.5 h	86%	1 : 0 : 89 : 9
10g	Compuesto XVII 0.05 eq	1.1 eq de NH <sub>2</sub> OH, 0.16 eq de NaOH, disolvente DCE, TR, 20 min	83%	7 : 1 : 85 : 7
1g	Compuesto XVII 0.10 eq	2 eq de NH <sub>2</sub> OH, 0.1 eq de KOH, disolvente iPrOH, 0°C, 3 h	60%	0 : 0 : 93 : 7
1g	Compuesto XXXII 0.05 eq	1.1 eq de NH <sub>2</sub> OH, 0.16 eq de NaOH, disolvente DCE, -10°C, 4.5 h	79%	3 : 0 : 92 : 5

REIVINDICACIONES

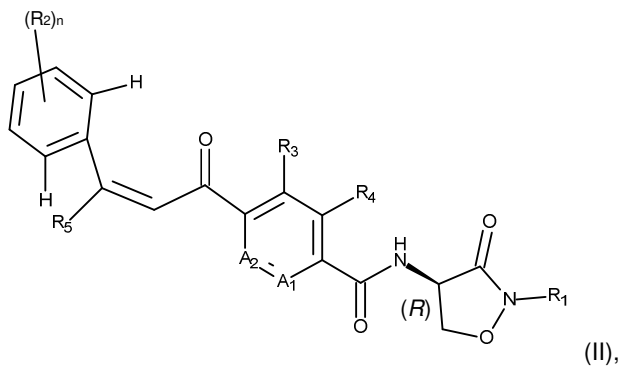
1. Un proceso para preparar un compuesto de fórmula I



donde

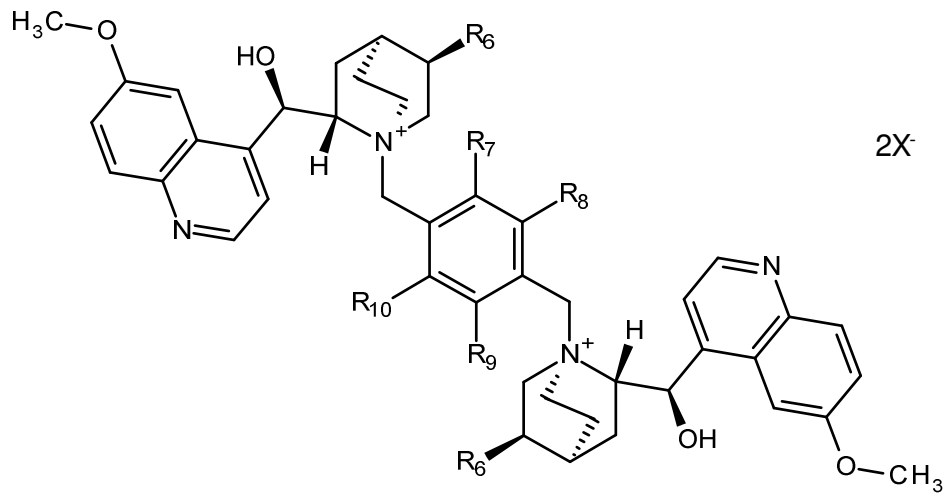
- 5  $A_1$  y  $A_2$  son C-H, o uno de los grupos  $A_1$  y  $A_2$  es C-H y el otro es N;  
 $R_1$  es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> o cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>;  
 cada  $R_2$  es independientemente bromo, cloro, flúor o trifluorometilo;  
 $R_3$  es hidrógeno;  
 $R_4$  es hidrógeno, halógeno, metilo, halometilo o ciano;
- 10 o  $R_3$  y  $R_4$  juntos forman un grupo 1,3-butadieno que actúa como puente;  
 $R_5$  es clorodifluorometilo o trifluorometilo;  
 n es 2 o 3;

haciendo reaccionar un compuesto de fórmula II



- 15 donde  
 $A_1$ ,  $A_2$ ,  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_5$  y n son como se han definido para la fórmula I anterior,

con hidroxilamina, una base y un catalizador quiral, caracterizado por que el catalizador quiral es un catalizador dimérico quiral de fórmula III



(III),

donde

cada  $R_6$  es etilo o vinilo;

- 5  $R_7$ ,  $R_8$ ,  $R_9$  y  $R_{10}$  son halógeno, ciano, alquilo  $C_1-C_6$ , haloalquilo  $C_1-C_6$ , alcoxi  $C_1-C_6$ , haloalcoxi  $C_1-C_6$ , alquiltio  $C_1-C_6$ , haloalquiltio  $C_1-C_6$ , alquilsulfonilo  $C_1-C_6$  o haloalquilsulfonilo  $C_1-C_6$ ; y

X es un anión halógeno o  $BF_4^-$ ,  $PF_6^-$ ,  $HSO_4^-$  o un alquilsulfonato  $C_1-C_3$ , benzenosulfonato o metilbenzenosulfonato.

2. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 1, donde en el catalizador de fórmula III

cada  $R_6$  es vinilo;

- 10 cada uno de los sustituyentes  $R_7$ ,  $R_8$ ,  $R_9$  y  $R_{10}$  tiene el mismo significado y representan halógeno y X es cloruro o bromuro o  $BF_4^-$  o  $PF_6^-$ .

3. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 1, donde en el catalizador de fórmula III

cada  $R_6$  es vinilo;

cada uno de los sustituyentes  $R_7$ ,  $R_8$ ,  $R_9$  y  $R_{10}$  tiene el mismo significado y representan flúor o cloro; y

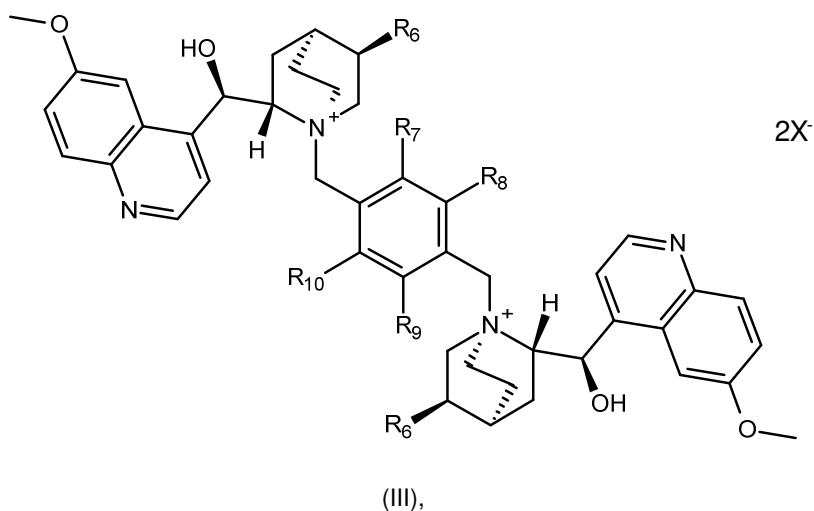
- 15 X es cloruro o bromuro.

4. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 1, donde la cantidad de hidroxilamina es de 1 a 10 equivalentes.

5. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 1, donde la cantidad de base es de 0.05 a 2 equivalentes.

6. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 1, donde la cantidad de catalizador es de 0.01 a 0.4 equivalentes

7. Un compuesto de fórmula III



donde

cada  $R_6$  es etilo o vinilo;

- 5  $R_7$ ,  $R_8$ ,  $R_9$  y  $R_{10}$  son halógeno, ciano, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquiltio C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquiltio C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquilsulfonilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o haloalquilsulfonilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>;

y X es un anión halógeno,  $BF_4^-$ ,  $PF_6^-$  o un alquilsulfonato C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, bencenosulfonato o metilbencenosulfonato.

8. Un compuesto de fórmula III de acuerdo con la reivindicación 7, donde

cada  $R_6$  es vinilo;

- 10 cada uno de los sustituyentes  $R_7$ ,  $R_8$ ,  $R_9$  y  $R_{10}$  tiene el mismo significado y representan halógeno; y

X es cloruro, bromuro o  $BF_4^-$ .

9. Un compuesto de fórmula III de acuerdo con la reivindicación 7, donde

cada  $R_6$  es vinilo;

- 15 cada uno de los sustituyentes  $R_7$ ,  $R_8$ ,  $R_9$  y  $R_{10}$  tiene el mismo significado y representan flúor o cloro; y X es cloruro o bromuro.