

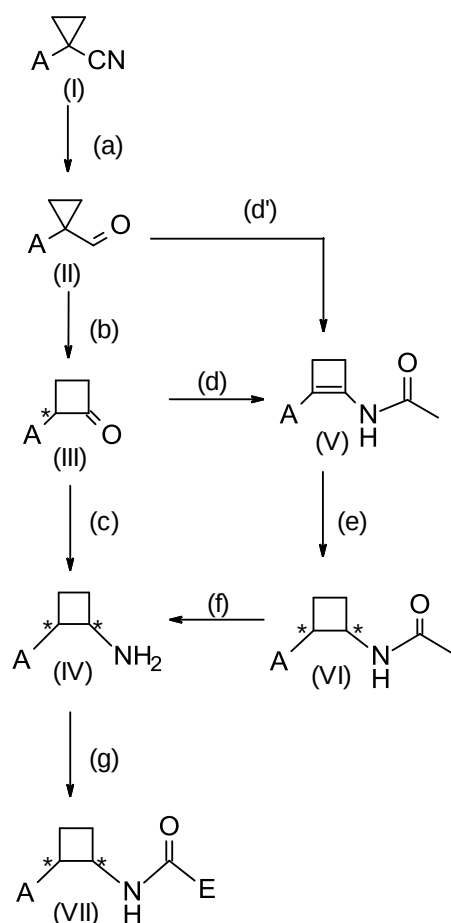
Proceso para la preparación de ciclobutan aminos y amidas enantiomérica y diastereoméricamente enriquecidas

La presente invención se refiere a un proceso para la preparación de ciclobutan aminos y amidas enantiomérica y diastereoméricamente enriquecidas haciendo reaccionar (a) 5 ciclopropilcarbonitrilo a un ciclopropilcarbaldehído, (b) hacer reaccionar adicionalmente a una ciclobutanona o (d') hacer reaccionar adicionalmente a una enamida, (c) hacer reaccionar adicionalmente a una ciclobutanamina enantiomérica y diastereoméricamente enriquecida o (d) 10 hacer reaccionar adicionalmente a una enamida y (e) a una ciclobutilamida enantiomérica y diastereoméricamente enriquecida para obtener (f) una ciclobutanamina enantiomérica y diastereoméricamente enriquecida y (g) 15 hacer reaccionar adicionalmente a una ciclobutanamida enantiomérica y diastereoméricamente enriquecida.

La presente invención se refiere a un proceso para la preparación de ciclobutan aminos y amidas enantiomérica y diastereoméricamente enriquecidas de acuerdo con el 20 siguiente Esquema 1.

Los métodos de preparación de compuestos de fórmula (VII) del Esquema 1 se han descrito en el documento WO2013/143811 y el documento WO2015/003951. La presente invención se refiere a métodos mejorados para preparar compuestos de 25 fórmula (VII), en particular a las etapas (a), (b), (c), (d), (d'), (e), (f) y (g) del método.

Esquema 1:



en donde A se selecciona de arilo, heteroarilo, alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆ y cicloalquilo C₃-C₇ cuyos arilo, heteroarilo, alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆ y cicloalquilo C₃-C₇ no están sustituidos o están sustituidos con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, ciano, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, alquilsulfanilo C₁-C₆, haloalquilsulfanilo C₁-C₆, alquilsulfinilo C₁-C₆, haloalquilsulfinilo C₁-C₆, alquilsulfonilo C₁-C₆, haloalquilsulfonilo C₁-C₆, haloalquenilo C₂-C₆ y haloalquinilo C₂-C₆; y en donde E se selecciona de arilo, heteroarilo, hidrógeno, alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆ y cicloalquilo C₃-C₇ cuyos arilo,

heteroarilo, alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆ y cicloalquilo C₃-C₇ no están sustituidos o están sustituidos con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, ciano, alquilo C₁-C₆,
5 haloalquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, alquilsulfanilo C₁-C₆, haloalquilsulfanilo C₁-C₆, alquilsulfinilo C₁-C₆, haloalquilsulfinilo C₁-C₆, alquilsulfonilo C₁-C₆, haloalquilsulfonilo C₁-C₆, haloalquenilo C₂-C₆ y
10 haloalquinilo C₂-C₆ y en donde un asterisco * indica un estereocentro.

Preferentemente, A y E en el Esquema 1 se seleccionan de arilo y heteroarilo, cuyos arilo y heteroarilo no están sustituidos o están sustituidos con uno o más sustituyentes
15 seleccionados independientemente de halógeno, ciano, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆ y haloalcoxi C₁-C₆. Más preferentemente, A es fenilo y E es heteroarilo, cuyo fenilo y heteroarilo no están sustituidos o están sustituidos con uno o más sustituyentes independientemente
20 seleccionados de halógeno, ciano, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆ y haloalcoxi C₁-C₆. Incluso más preferentemente, A es fenilo sustituido con uno o dos halógenos y E es un piridilo sustituido con un haloalquilo C₁-C₆, en particular A es fenilo sustituido con dos cloros
25 y E es 3-piridilo sustituido con trifluorometilo, más particularmente A es 2,4-diclorofenilo y E es (2-trifluorometilo)-pirid-3-ilo.

En un aspecto de la invención, se proporciona un proceso
(a) para la preparación de un compuesto de fórmula (II) que
30 comprende reducir el resto nitrilo de un compuesto de fórmula (I) a un aldehído en donde la reducción del resto nitrilo del compuesto de fórmula (I) se lleva a cabo a

través de hidrogenación parcial al intermedio correspondiente imina aplicando H_2 y un catalizador metálico o un hidruro metálico, seguido de la posterior hidrólisis al compuesto de fórmula (II) en donde A es como se define anteriormente en el Esquema 1. En particular el catalizador metálico se selecciona de Pd/C (paladio sobre carbono) (a1) y níquel Raney (Ra/Ni) (a2), el hidruro metálico se selecciona de DIBAL (hidruro de diisobutilaluminio) (a3) y REDAL (bis(2-metoxietoxi)aluminiohidruro sódico) (a4).

Los parámetros de reacción típicos para la reacción (a) son como sigue:

(a1) Transformación del compuesto de fórmula (I) en un compuesto de fórmula (II) usando Pd/C:

La transformación de un compuesto de fórmula (I) en un compuesto de fórmula (II) se lleva a cabo típicamente en presencia de H_2 , un catalizador tal como paladio sobre un soporte adecuado o un material vehículo, opcionalmente un disolvente, tales como un alcohol o un hidrocarburo, en particular MeOH (metanol), tolueno o metilciclohexano, un ácido orgánico o inorgánico, en particular HCl o ácido trifluoroacético y agua.

Los parámetros de reacción preferidos para el proceso (a1) del Esquema 1 son como sigue:

La reacción (a1) se lleva a cabo preferentemente a una temperatura entre $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ y $150\text{ }^{\circ}\text{C}$, más preferentemente entre 0 ° y $50\text{ }^{\circ}\text{C}$, incluso más preferentemente a aproximadamente $5\text{ }^{\circ}\text{C}$.

La presión de gas hidrógeno dentro del recipiente de reacción puede estar entre 10 y 10000 kPa (0.1 y 100 bar), preferentemente entre 10 y 2000 kPa (0.1 y 20 bar), más preferentemente entre 50 y 300 kPa (0.5 y 3 bar).

La mezcla de reacción se carga preferentemente con 1-35 moles equivalentes de agua con respecto al compuesto de fórmula (I), más preferentemente entre 2-16 moles equivalentes e incluso más preferentemente entre 3-6 moles equivalentes.

La mezcla de reacción se carga preferentemente con 1-50 moles equivalentes de ácido con respecto al compuesto de fórmula (I), más preferentemente entre 2-30 moles equivalentes e incluso más preferentemente entre 4-20 moles equivalentes.

Paladio sobre un soporte adecuado o un material vehículo: Particularmente, se añaden entre 0.001 y 1.0 moles equivalentes de Pd/C con respecto al compuesto de fórmula (I). Más particularmente, se añaden entre 0.001 y 0.01 moles equivalentes de Pd/C con respecto al compuesto de fórmula (I).

Las condiciones preferidas son de tal manera que la concentración del compuesto de fórmula (I) es el 1-30 % en peso de la mezcla total de reacción.

(a2) Transformación del compuesto de fórmula (I) en un compuesto de fórmula (II) usando níquel Raney (Ra/Ni):

La transformación de un compuesto de fórmula (I) en un compuesto de fórmula (II) se logra típicamente en presencia de H₂, un catalizador de níquel Raney, un ácido orgánico, en particular ácido acético o ácido trifluoroacético, opcionalmente un aditivo de desactivación de catalizador, en particular piridina o quinolina y agua.

Los parámetros de reacción preferidos para el proceso (a2) del Esquema 1 son como sigue:

La reacción (a2) se lleva a cabo preferentemente a una temperatura entre -10 °C y 150 °C, más preferentemente

entre 0 ° y 50 °C, incluso más preferentemente a aproximadamente 25 °C.

La presión de gas hidrógeno dentro del recipiente de reacción puede estar entre 10 y 10000 kPa (0.1 y 100 bar),
5 preferentemente entre 10 y 2000 kPa (0.1 y 20 bar), más preferentemente entre 50 y 300 kPa (0.5 y 3 bar).

La mezcla de reacción se carga preferentemente con 1-60 moles equivalentes de agua con respecto al compuesto de
10 fórmula (I), más preferentemente entre 2-40 moles equivalentes e incluso más preferentemente entre 5-12 moles equivalentes.

La mezcla de reacción se carga preferentemente con 1-66 moles equivalentes de ácido con respecto al compuesto de
15 fórmula (I).

La mezcla de reacción se carga opcionalmente con 0.1-25 moles equivalentes de un aditivo de desactivación de catalizador con respecto al compuesto de fórmula (I).

Ra/Ni: Particularmente, se añaden entre 0.01 y 1.0 moles equivalentes del catalizador Ra/Ni con respecto al
20 compuesto de fórmula (I), preferentemente 0.1-0.5 moles equivalentes.

Las condiciones preferidas son de tal manera que la concentración del compuesto de fórmula (I) es el 1-30 % en
25 peso de la mezcla de reacción.

(a3) Transformación del compuesto de fórmula (I) en un compuesto de fórmula (II) usando DIBAL:

La transformación de un compuesto de fórmula (I) en un compuesto de fórmula (II) se logra típicamente en presencia
30 de DIBAL y un disolvente orgánico, seguido de un tratamiento ácido.

Un disolvente adecuado para la reacción (a3) puede seleccionarse de las siguientes clases de disolventes: éteres o hidrocarburos clorados y no clorados o aromáticos. Los disolventes adecuados incluyen pero no se limitan a diclorometano, tetrahidrofurano, hexanos, heptano, xilenos, tolueno y ciclohexano. Los disolventes preferidos son tolueno y o-xileno.

Los parámetros de reacción preferidos para el proceso (a3) del Esquema 1 son como sigue:

La reacción (a3) se lleva a cabo preferentemente a una temperatura entre -20 °C y 100 °C, más preferentemente entre -10 ° y 20 °C, incluso más preferentemente a aproximadamente 0 °C.

La mezcla de reacción se carga preferentemente con 1-2 moles equivalentes de DIBAL con respecto al compuesto de fórmula (I).

Las condiciones de reacción preferidas son de tal manera que la concentración del compuesto de fórmula (I) es el 1-30 % en peso de la mezcla de reacción.

(a4) Transformación del compuesto de fórmula (I) en un compuesto de fórmula (II) usando REDAL:

La transformación de un compuesto de fórmula (I) en un compuesto de fórmula (II) se logra en presencia de REDAL, un disolvente orgánico, seguido preferentemente de un tratamiento ácido.

Un disolvente adecuado puede seleccionarse de las siguientes clases de disolventes: éteres o hidrocarburos no clorados o aromáticos. Los disolventes adecuados incluyen pero no se limitan a THF (tetrahidrofurano), xilenos y tolueno. Los disolventes preferidos son tolueno y THF.

Los parámetros de reacción preferidos para el proceso (a4) del Esquema 1 son como sigue:

La reacción (a4) se lleva a cabo preferentemente a una temperatura entre -20°C y 100°C , más preferentemente entre -10° y 25°C , incluso más preferentemente de $0-25^{\circ}\text{C}$.

- 5 La mezcla de reacción se carga preferentemente con 0.5-1.2 moles equivalentes de REDAL con respecto al compuesto de fórmula (I).

Las condiciones preferidas son de tal manera que la concentración del compuesto de fórmula (I) es el 1-35 % en peso de la mezcla de reacción.

Se apreciará que cualquiera de los rasgos preferidos para cada uno de los procesos (a1), (a2), (a3) y (a4) puede combinarse con uno o más otros rasgos preferidos de los procesos (a1), (a2), (a3) y (a4); respectivamente.

- 15 En un segundo aspecto de la invención, se proporciona un proceso (b) para la preparación de un compuesto de fórmula (III) que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula (II) en presencia de un ácido de Lewis adecuado y en donde A se define como anteriormente en el Esquema 1.

20 Particularmente, el ácido de Lewis se selecciona de AlCl_3 y GaCl_3 , preferentemente AlCl_3 . Preferentemente, el proceso (b) se lleva a cabo en condiciones inertes, tales como en gas nitrógeno, y en un disolvente adecuado.

Una persona experta en la materia entiende que la reacción (b) del Esquema 1 se lleva a cabo en un disolvente adecuado. Un disolvente adecuado puede seleccionarse de las siguientes clases de disolventes: hidrocarburos clorados o aromáticos clorados. Los disolventes adecuados incluyen pero no se limitan a diclorometano, clorobenceno o diclorobenceno. Los disolventes preferidos son disolventes aromáticos clorados, en particular diclorobenceno y clorobenceno.

Los parámetros de reacción preferidos para el proceso (b) del Esquema 1 son como sigue:

La reacción (b) se lleva a cabo preferentemente a una temperatura entre 0 °C y 100 °C, más preferentemente entre 5 20 ° y 80 °C, más preferentemente de 50-60 °C.

La mezcla de reacción se carga preferentemente con 1.0-1.5 moles equivalentes de AlCl_3 o GaCl_3 con respecto al compuesto de fórmula (II).

La concentración del compuesto de fórmula (II) es 10 preferentemente el 1-40 % en peso de la mezcla de reacción. Las condiciones de proceso para el proceso (b) han demostrado ser particularmente efectivas, es decir, dan lugar a rendimientos más altos de compuestos de fórmula (III).

15 Se apreciará que cualquiera de los rasgos preferidos para el proceso (b) puede combinarse con uno o más rasgos distintos preferidos para el proceso (b).

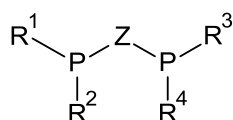
En un tercer aspecto de la invención, se proporciona un proceso (c) para la preparación de una ciclobutanamina 20 enantiomérica y diastereoméricamente enriquecida que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula (III) con una sal de amonio y H_2 en presencia de un catalizador de metal de transición quirral y en donde A se define como anteriormente en el Esquema 1. Opcionalmente, se añaden uno 25 o más aditivos a la mezcla de reacción.

El catalizador de metal de transición quirral comprende un metal de transición seleccionado de Ru, Rh, Ir y Pd y un ligando quirral.

Los ligandos quirales se conocen en la técnica y pueden 30 usarse en la presente invención, los ejemplos se dan en "Catalytic asymmetric synthesis", Iwao Ojima, tercera edición, Wiley-VCH 2010 y la bibliografía citada en el

mismo; las clases típicas que son conocidas por una persona experta en la materia incluyen pero no se limitan a TADDOL (1,3-dioxolan-4,5-dimetanol $\alpha,\alpha,\alpha',\alpha'$ -tetraaril-2,2-disustituido), DUPHOS (ligando fosfolano), BOX (ligando bis(oxazolina)), BINAP (2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo), BINOL (1,1'-Bi-2-naftol), DIOP (2,3-O-isopropiliden-2,3-dihidroxi-1,4-bis(difenilfosfino)butano), WALPHOS, TANIAPHOS, MANDYPHOS, CHENPHOS, JOSIPHOS, BIPHEMP, MeO-BIPHEP, SEGPPOS, CHIRAPHOS, PPHOS, TUNEPHOS y SYNPHOS.

Preferentemente, el ligando quiral es un fósforo bidentado que contiene el ligando de fórmula general (VIII)



(VIII)

en donde Z es un grupo enlazante y R^1 , R^2 , R^3 y R^4 se seleccionan independientemente de arilo, heteroarilo, alquilo C_1-C_6 y cicloalquilo C_1-C_6 , cada uno de los cuales está sustituido o no sustituido. Los sustituyentes típicos para R^1 , R^2 , R^3 y R^4 se seleccionan de alquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 y halógeno. Preferentemente, el grupo enlazante Z se selecciona de (R o S)-1,1'-binaftilo, (R o S)-4,4'-bi-1,3-benzodioxol, (R o S)-2,2',6,6'-tetrametoxi-3,3'-bipiridina, (R o S)-6,6'-dimetoxi-1,1'-bifenilo, (R o S)-4,4',6,6'-tetrametoxi-1,1'-bifenilo, 2,2'-bis-[(R o S)-cx-(dimetilamino)bencil]ferroceno, ferrocenil metilo, ferroceno, benceno y etilo. Más preferentemente, el ligando bidentado de fórmula (VIII) se selecciona de las clases de ligandos BINAP, WALPHOS, JOSIPHOS, TANIAPHOS, MANDYPHOS, CHENPHOS, MeO-BIPHEP, PPHOS, DUPHOS, TUNEPHOS, SYNPHOS y SEPGPHOS. Los ligandos

quirales adecuados en la presente invención incluyen pero no se limitan a

- (R)-2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo,
 (S)-2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo,
 5 (R)-2,2'-bis(di-p-tolilfosfino)-1,1'-binaftilo,
 (S)-2,2'-bis(di-p-tolilfosfino)-1,1'-binaftilo,
 (R)-2,2'-bis[di(3,5-xilil)fosfino]-1,1'-binaftilo,
 (S)-2,2'-bis[di(3,5-xilil)fosfino]-1,1'-binaftilo,
 (R)-5,5'-bis(difenilfosfino)-4,4'-bi-1,3-benzodioxol,
 10 (S)-5,5'-bis(difenilfosfino)-4,4'-bi-1,3-benzodioxol,
 (R)-5,5'-bis(di [3,5-xilil] fosfino)-4,4'-bi-1,3-benzodioxol,
 (S)-5,5'-bis(di [3,5-xilil] fosfino)-4,4'-bi-1,3-benzodioxol,
 15 (R)-1,13-bis(difenilfosfino)-7,8-dihidro-6H-dibenzo[f,h][1,5]dioxina,
 (S)-1,13-bis(difenilfosfino)-7,8-dihidro-6H-dibenzo[f,h][1,5]dioxina,
 (R)-2,2',6,6'-tetrametoxi-4,4'-bis(difenilfosfino)-3,3'-
 20 bipyridina,
 (S)-2,2',6,6'-tetrametoxi-4,4'-bis(difenilfosfino)-3,3'-bipyridina,
 (R)-2,2',6,6'-tetrametoxi-4,4'-bis(di(3,5-xilil)fosfino)-3,3'-bipyridina,
 25 (S)-2,2',6,6'-tetrametoxi-4,4'-bis(di(3,5-xilil)fosfino)-3,3'-bipyridina,
 (R)-2,2'-bis(difenilfosfino)-6,6'-dimetoxi-1,1'-bifenilo,
 (S)-2,2'-bis(difenilfosfino)-6,6'-dimetoxi-1,1'-bifenilo,
 (R)-bis(difenilfosfino)-4,4',6,6'-tetra metoxi-1,1'-
 30 bifenilo,
 (S)-bis(difenilfosfino)-4,4',6,6'-tetra metoxi-1,1'-bifenilo,

- (R)-6,6'-bis(difenilfosfino)-2,2',3,3'-tetra hidro-5,5'-bi-1,4-benzodioxina,
- (S)-6,6'-bis(difenilfosfino)-2,2',3,3'-tetra hidro-5,5'-bi-1,4-benzodioxina,
- 5 (R)-5,5'-bis(difenilfosfino)-2,2,2',2'-tetrafluoro-4,4'-bi-1,3-benzodioxol,
- (S)-5,5'-bis(difenilfosfino)-2,2,2',2'-tetrafluoro-4,4'-bi-1,3-benzodioxol,
- (R)-(-)-5,5'-bis[di(3,5-di-terc-butyl-4-
- 10 metoxifenil) fosfino]-4,4'-bi-1,3-benzodioxol,
- (S)-(+)-5,5'-bis[di(3,5-di-terc-butyl-4-metoxifenil) fosfino]-4,4'-bi-1,3-benzodioxol,
- (S,S) Fc-1,1'-Bis[bis(3,5-dimetilfenil) fosfino]-2,2'-bis[(S,S)C-(N,N-dimetilamino) fenilmetil] ferroceno,
- 15 (R,R) Fc-1,1'-Bis[bis(3,5-dimetilfenil) fosfino]-2,2'-bis[(R,R)C-(N,N-dimetilamino) fenilmetil] ferroceno,
- (R)-2,2'-bis[bis(3,5-diisopropil-4-dimetilaminofenil) fosfino]-6,6'-dimetoxi-1,1'-bifenilo,
- (S)-2,2'-bis[bis(3,5-diisopropil-4-dimetilaminofenil) fosfino]-6,6'-dimetoxi-1,1'-bifenilo,
- 20 (S)-2,2'-bis[bis(3,4,5-trimetoxifenil) fosfino]-4,4',5,5',6,6'-hexametoxi-1,1'-bifenilo,
- (R)-2,2'-bis[bis(3,4,5-trimetoxifenil) fosfino]-4,4',5,5',6,6'-hexametoxi-1,1'-bifenilo,
- 25 (R)-1-difenilfosfino-2-[(R)-(N,N-dimetilamino)[2-(difenilfosfino) fenil]metil] ferroceno,
- (S)-1-difenilfosfino-2-[(S)-(N,N-dimetilamino)[2-(difenilfosfino) fenil]metil] ferroceno,
- (R)-(+)-2,2'-Bis(difenilfosfino)-5,5',6,6',7,7',8,8'-
- 30 octahidro-1,1'-binaftilo,
- (S)-(-)-2,2'-Bis(difenilfosfino)-5,5',6,6',7,7',8,8'-octahidro-1,1'-binaftilo,

- (R)-1-[(R)-1-[bis(3,5-bis(trifluorometil)fenil]fosfino)etil]-2-[2-(difenilfosfino)fenil]ferroceno,
 (S)-1-[(S)-1-[bis(3,5-bis(trifluorometil)fenil]fosfino)etil]-2-[2-(difenilfosfino)fenil]ferroceno,
 5 (R)-2,2'-bis[bis(3,5-di-terc-butil-4-metoxifenil)fosfino]-6,6'-dimetoxi-1,1'-bifenilo,
 (S)-2,2'-bis[bis(3,5-di-terc-butil-4-metoxifenil)fosfino]-6,6'-dimetoxi-1,1'-bifenilo,
 10 (R)-2,2'-bis[di-3,5-xililfosfino]-6,6'-dimetoxi-1,1'-bifenilo,
 (S)-2,2'-bis[di-3,5-xililfosfino]-6,6'-dimetoxi-1,1'-bifenilo,
 15 (R)-1-[(R)-1-(Difenilfosfino)etil]-2-[2-(difenilfosfino)fenil]ferroceno,
 (S)-1-[(S)-1-(Difenilfosfino)etil]-2-[2-(difenilfosfino)fenil]ferroceno,
 (R)-2,2'-bis(di-p-dimetilaminofenilfosfino)-6,6'-dimetoxi-1,1'-bifenilo,
 20 (S)-2,2'-bis(di-p-dimetilaminofenilfosfino)-6,6'-dimetoxi-1,1'-bifenilo,
 (R)-2,2'-bis[bis(3,5-di-terc-butilfenil)fosfino]-6,6'-dimetoxi-1,1'-bifenilo,
 25 (S)-2,2'-bis[bis(3,5-di-terc-butilfenil)fosfino]-6,6'-dimetoxi-1,1'-bifenilo,
 (R)-1-[(R)-1-[di(3,5-xilil)fosfino]etil]-2-[2-[di(3,5-xilil)fosfino]fenil]ferroceno,
 (S)-1-[(R)-1-[di(3,5-xilil)fosfino]etil]-2-[2-[di(3,5-xilil)fosfino]fenil]ferroceno,
 30 (R)-2,2'-bis(di-m-dimetilaminofenilfosfino)-6,6'-dimetoxi-1,1'-bifenilo,

- (S)-2,2'-bis(di-m-dimetilaminofenilfosfino)-6,6'-dimetoxi-1,1'-bifenilo,
 (R)-2,2'-bis[bis(3,5-diisopropil-4-dimetoxifenil) fosfino]-6,6'-dimetoxi-1,1'-bifenilo,
 5 (S)-2,2'-bis[bis(3,5-diisopropil-4-dimetoxifenil) fosfino]-6,6'-dimetoxi-1,1'-bifenilo,
 (-)-1,2-bis[(2S,5S)-2,5-diisopropilfosfolano]benceno,
 (+)-1,2-bis[(2R,5R)-2,5-diisopropilfosfolano]benceno,
 (R)-2,2'-bis(di-p-tolilfosfino)-6,6'-dimetoxi-1,1'-
 10 bifenilo,
 (S)-2,2'-bis(di-p-tolilfosfino)-6,6'-dimetoxi-1,1'-bifenilo,
 (R)-2,2'-bis(di-6-metoxi-2-naftalenilfosfino)-6,6'-dimetoxi-1,1'-bifenilo,
 15 (S)-2,2'-bis(di-6-metoxi-2-naftalenilfosfino)-6,6'-dimetoxi-1,1'-bifenilo,
 (R)-2,2'-bis[bis(3,5-diisopropilfenil) fosfino]-6,6'-dimetoxi-1,1'-bifenilo,
 (S)-2,2'-bis[bis(3,5-diisopropilfenil) fosfino]-6,6'-
 20 dimetoxi-1,1'-bifenilo,
 1-Diciclohexilfosfino-1'-[(S)_P]-[(S)_{FC}-2-[(R)_C-1-(dimetilamino)etil]ferrocenil]fenilfosfino]ferroceno,
 1-Diciclohexilfosfino-1'-[(R)_P]-[(R)_{FC}-2-[(S)_C-1-(dimetilamino)etil]ferrocenil]fenilfosfino]ferroceno.
 25 Los ligandos quirales preferidos se seleccionan de
 (R)-2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo,
 (S)-2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo,
 (R)-2,2'-bis(di-p-tolilfosfino)-1,1'-binaftilo,
 (S)-2,2'-bis(di-p-tolilfosfino)-1,1'-binaftilo,
 30 (R)-2,2'-bis[di(3,5-xilil) fosfino]-1,1'-binaftilo,
 (S)-2,2'-bis[di(3,5-xilil) fosfino]-1,1'-binaftilo,
 (R)-5,5'-bis(difenilfosfino)-4,4'-bi-1,3-benzodioxol,

- (S)-5,5'-bis(difenilfosfino)-4,4'-bi-1,3-benzodioxol,
(R)-5,5'-bis(di[3,5-xilil]fosfino)-4,4'-bi-1,3-benzodioxol,
(S)-5,5'-bis(di[3,5-xilil]fosfino)-4,4'-bi-1,3-benzodioxol,
(R)-5,5'-bis(di[3,5-di-t-butyl-4-metoxifenil]fosfino)-4,4'-
5 bi-1,3-benzodioxol,
(S)-5,5'-bis(di[3,5-di-t-butyl-4-metoxifenil]fosfino)-4,4'-
bi-1,3-benzodioxol,
(R)-1,13-bis(difenilfosfino)-7,8-dihidro-6H-
dibenzo[f,h][1,5]dioxina,
10 (S)-1,13-bis(difenilfosfino)-7,8-dihidro-6H-
dibenzo[f,h][1,5]dioxina,
(R)-2,2',6,6'-tetrametoxi-4,4'-bis(difenilfosfino)-3,3'-
bipiridina,
(S)-2,2',6,6'-tetrametoxi-4,4'-bis(difenilfosfino)-3,3'-
15 bipiridina,
(R)-2,2',6,6'-tetrametoxi-4,4'-bis(di[3,5-xilil]fosfino)-
3,3'-bipiridina,
(S)-2,2',6,6'-tetrametoxi-4,4'-bis(di[3,5-xilil]fosfino)-
3,3'-bipiridina,
20 (R)-2,2'-bis(difenilfosfino)-6,6'-dimetoxi-1,1'-bifenilo,
(S)-2,2'-bis(difenilfosfino)-6,6'-dimetoxi-1,1'-bifenilo,
(R)-bis(difenilfosfino)-4,4',6,6'-tetrametoxi-1,1'-
bifenilo,
(S)-bis(difenilfosfino)-4,4',6,6'-tetrametoxi-1,1'-
25 bifenilo,
(R)-6,6'-bis(difenilfosfino)-2,2',3,3'-tetrahidro-5,5'-bi-
1,4-benzodioxina,
(S)-6,6'-bis(difenilfosfino)-2,2',3,3'-tetrahidro-5,5'-bi-
1,4-benzodioxina,
30 (R)-(+)-2,2'-Bis(difenilfosfino)-5,5',6,6',7,7',8,8'-
octahidro-1,1'-binaftilo,

- (S)-(-)-2,2'-Bis(difenilfosfino)-5,5',6,6',7,7',8,8'-octahidro-1,1'-binaftilo,
(R)-5,5'-bis(difenilfosfino)-2,2,2',2'-tetrafluoro-4,4'-bi-1,3-benzodioxol,
5 (S)-5,5'-bis(difenilfosfino)-2,2,2',2'-tetrafluoro-4,4'-bi-1,3-benzodioxol,
(R)-1-[(R)-1-[di(3,5-xilil)fosfino]etil]-2-[2-[di(3,5-xilil)fosfino]fenil]ferroceno,
(S)-1-[(S)-1-[di(3,5-xilil)fosfino]etil]-2-[2-[di(3,5-xilil)fosfino]fenil]ferroceno,
10 (R)-1-[(R)-1-[bis(3,5-bis(trifluorometil)fenil)fosfino]etil]-2-[2-(difenilfosfino)fenil]ferroceno y
(S)-1-[(S)-1-[bis(3,5-bis(trifluorometil)fenil)fosfino]etil]-2-[2-(difenilfosfino)fenil]ferroceno.
Más preferentemente, el ligando quiral se selecciona de
(R)-2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo,
(R)-2,2'-bis(di-p-tolilfosfino)-1,1'-binaftilo,
20 (R)-2,2'-bis[di(3,5-xilil)fosfino]-1,1'-binaftilo,
(R)-5,5'-bis(difenilfosfino)-4,4'-bi-1,3-benzodioxol,
(R)-5,5'-bis(di[3,5-xilil]fosfino)-4,4'-bi-1,3-benzodioxol,
(R)-5,5'-bis[di(3,5-di-terc-butyl-4-metoxifenil)fosfino]-4,4'-bi-1,3-benzodioxol,
25 (S)-1,13-bis(difenilfosfino)-7,8-dihidro-6H-dibenzo[f,h][1,5]dioxina,
(R)-2,2',6,6'-tetrametoxi-4,4'-bis(di(3,5-xilil)fosfino)-3,3'-bipiridina,
(R)-2,2'-bis(difenilfosfino)-6,6'-dimetoxi-1,1'-bifenilo,
30 (R)-2,2'-bis(difenilfosfino)-4,4',6,6'-tetrametoxi-1,1'-bifenilo,

(R)-6,6'-bis(difenilfosfino)-2,2',3,3'-tetrahidro-5,5'-bi-1,4-benzodioxina,

(R)-(+)-2,2'-bis(difenilfosfino)-5,5',6,6',7,7',8,8'-octahidro-1,1'-binaftilo,

5 (R)-(+)-2,2'-bis(di-3,5-xililfosfino)-5,5',6,6',7,7',8,8'-octahidro-1,1'-binaftilo,

(R)-5,5'-bis(difenilfosfino)-2,2,2',2'-tetrafluoro-4,4'-bi-1,3-benzodioxol,

(S)-1-[(S)-1-[di(3,5-xilil)fosfino]etil]-2-[2-[di(3,5-xilil)fosfino]fenil]ferroceno,

y

(S)-1-[(S)-1-[bis[3,5-bis(trifluorometil)fenil]fosfino]etil]-2-[2-(difenilfosfino)fenil]ferroceno.

15 Incluso más preferentemente, el ligando quiral es (R)-2,2'-bis[di(3,5-xilil)fosfino]-1,1'-binaftilo.

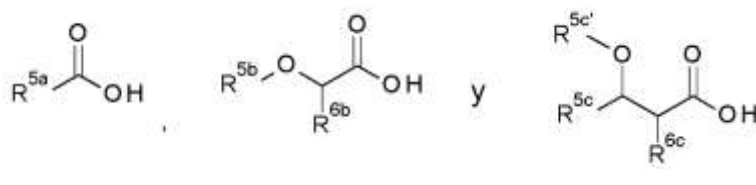
El catalizador de metal de transición puede consistir en un complejo preformado. Tales complejos preformados pueden formarse generalmente haciendo reaccionar el ligando quiral con un compuesto precursor de metal de transición adecuado. Los complejos obtenidos de esta manera pueden usarse después como el catalizador en el proceso (c) del Esquema 1. Los compuestos precursores de metales de transición comprenden al menos los metales de transición seleccionados de Ru, Rh, Ir y Pd y típicamente comprenden ligandos que se desplazan fácilmente por el ligando quiral o pueden comprender un ligando que se retira fácilmente por hidrogenación. Los catalizadores de metales de transición preferidos son complejos de Ru.

30 Los compuestos precursores de metales de transición adecuados incluyen pero no se limitan a RuCl_3 , $\text{RuCl}_3 \cdot n\text{H}_2\text{O}$, $[\text{RuCl}_2(\eta_6\text{-benceno})]_2$, $[\text{RuCl}_2(\eta_6\text{-cimeno})]_2$, $[\text{RuCl}_2(\eta_6\text{-$

mesitileno)]₂, [RuCl₂(η₆-hexametilbenceno)]₂, [RuBr₂(η₆-
 benceno)]₂, [RuI₂(η₆-benceno)]₂, trans-RuCl₂(DMSO)₄,
 RuCl₂(PPh₃)₃, RuCl₂(COD) (en el cual
 COD=1,5-ciclooctadieno), Ru(COD)(metilalilo)₂,
 5 Ru(COD)(trifluoroacetato)₂, [Ir(COD)Cl]₂,
 Rh(COD)Cl, Rh(COD)₂BF₄, Rh(COD)₂(OTf)₂, Ru(COD)(OAc)₂. Los
 compuestos precursores de metales de transición preferidos
 se seleccionan de [RuCl₂(η₆-benceno)]₂, [RuCl₂(η₆-cimeno)]₂,
 RuCl₂(COD), Ru(COD)(metilalilo)₂ y
 10 Ru(COD)(trifluoroacetato)₂.
 Los ejemplos de complejos de catalizador de Ru preformado
 incluyen pero no se limitan a [RuCl(p-cimeno)((S)-DM-
 SEGPHOS)]Cl, [RuCl(p-cimeno)((R)-DM-SEGPHOS)]Cl,
 [NH₂Me₂][(RuCl((R)-xilbinap))₂(u-Cl)₃], [NH₂Me₂][(RuCl((S)-
 15 xilbinap))₂(u-Cl)₃], Ru(OAc)₂[(R)-binap], Ru(OAc)₂[(S)-
 binap], Ru(OAc)₂[(R)-xilbinap], Ru(OAc)₂[(S)-xilbinap],
 RuCl₂[(R)-xilbinap][(R)-daipeno], RuCl₂[(S)-xilbinap][(S)-
 daipeno], RuCl₂[(R)-xilbinap][(R,R)-dpeno], RuCl₂[(S)-
 xilbinap][(S,S)-dpeno]. Los complejos de catalizador de Ru
 20 preferidos se seleccionan de [RuCl(p-cimeno)((R)-
 xilbinap)]Cl, [NH₂Me₂][(RuCl((R)-xilbinap))₂(u-Cl)₃],
 Ru(OAc)₂[(R)-xilbinap], [NH₂Me₂][(RuCl((R)-H8-binap))₂(u-
 Cl)₃], [RuCl(p-cimeno)((R)-H8-binap)]Cl, Ru(OAc)₂[(R)-H8-
 binap], [NH₂Me₂][(RuCl((R)-H8-xilbinap))₂(u-Cl)₃], [RuCl(p-
 25 cimeno)((R)-H8-xilbinap)]Cl, Ru(OAc)₂[(R)-H8-xilbinap],
 [NH₂Me₂][(RuCl((S)-1-[(S)-1-[bis[3,5-
 bis(trifluorometil)fenil]fosfino]etil]-2-[2-
 (difenilfosfino)fenil]ferroceno))₂(u-Cl)₃], [RuCl(p-
 cimeno)((S)-1-[(S)-1-[bis[3,5-
 30 bis(trifluorometil)fenil]fosfino]etil]-2-[2-
 (difenilfosfino)fenil]ferroceno)]Cl y (S)-1-[(S)-1-
 [bis[3,5-bis(trifluorometil)fenil]fosfino]etil]-2-[2-

(difenilfosfino)fenil]ferroceno]. Los complejos de catalizador de Ru más preferidos se seleccionan de $[\text{NH}_2\text{Me}_2][(\text{RuCl}((R)\text{-xilbinap}))_2(\text{u-Cl})_3]$ y $\text{Ru}(\text{OAc})_2[(R)\text{-xilbinap}]$.

- 5 Como se ha mencionado anteriormente, el proceso (c) en el Esquema 1 también requiere la presencia de una sal de amonio. Las sales de amonio pueden generarse *in situ* añadiendo amoníaco y el ácido apropiado. En particular, los ácidos se seleccionan de compuestos de fórmula



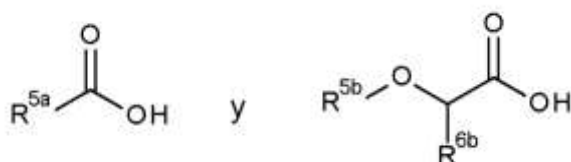
10

- en donde R^{5a} se selecciona de alquilo C_1-C_6 , $-(\text{alquil } C_0-C_3)\text{-cicloalquilo } C_3-C_6$, $-(\text{alquil } C_0-C_3)\text{-heterocicloalquilo } C_3-C_6$, $-(\text{alquil } C_0-C_3)\text{-NR}^{5a1}\text{R}^{5a2}$, $-(\text{alquil } C_0-C_3)\text{-arilo}$ y $-(\text{alquil } C_0-C_3)\text{-heteroarilo}$ cuyos alquilo C_1-C_6 , $-(\text{alquil } C_0-C_3)\text{-cicloalquilo } C_3-C_6$, $-(\text{alquil } C_0-C_3)\text{-heterocicloalquilo } C_3-C_6$, $-(\text{alquil } C_0-C_3)\text{-arilo}$ y $-(\text{alquil } C_0-C_3)\text{-heteroarilo}$ no están sustituidos o están sustituidos con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, OH, alquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 y haloalcoxi C_1-C_6 ;
- 15 R^{5a1} y R^{5a2} se seleccionan independientemente de hidrógeno y alquilo C_1-C_6 ;

- R^{5b} y $R^{5c'}$ se seleccionan de hidrógeno, alquilo C_1-C_6 , $-(\text{alquil } C_0-C_3)\text{-cicloalquilo } C_3-C_6$, $-(\text{alquil } C_0-C_3)\text{C(=O)OH}$, $-(\text{alquil } C_0-C_3)\text{-arilo}$ y $-(\text{alquil } C_0-C_3)\text{-heteroarilo}$ cuyos alquilo C_1-C_6 , $-(\text{alquil } C_0-C_3)\text{-cicloalquilo } C_3-C_6$, $-(\text{alquil } C_0-C_3)\text{-arilo}$ y $-(\text{alquil } C_0-C_3)\text{-heteroarilo}$ no están sustituidos o están sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, alquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 y haloalcoxi C_1-C_6 ;
- 20
- 25

R^{5c} , R^{6b} y R^{6c} se seleccionan de hidrógeno, halógeno, alquilo C_1-C_6 , $-(alquil\ C_0-C_3)-cicloalquilo\ C_3-C_6$, $-(alquil\ C_0-C_3)-arilo$ y $-(alquil\ C_0-C_3)-heteroarilo$ cuyos alquilo C_1-C_6 , $-(alquil\ C_0-C_3)-cicloalquilo\ C_3-C_6$, $-(alquil\ C_0-C_3)-arilo$ y $-(alquil\ C_0-C_3)-heteroarilo$ no están sustituidos o están sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, alquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 y haloalcoxi C_1-C_6 .

En particular, los ácidos se seleccionan de compuestos de fórmula



R^{5a} se selecciona de alquilo C_1-C_6 , $-(alquil\ C_0-C_3)-cicloalquilo\ C_3-C_6$, $-(alquil\ C_0-C_3)-heterocicloalquilo\ C_3-C_6$, $-(alquil\ C_0-C_3)-arilo$ y $-(alquil\ C_0-C_3)-heteroarilo$ cuyos alquilo C_1-C_6 , $-(alquil\ C_0-C_3)-cicloalquilo\ C_3-C_6$, $-(alquil\ C_0-C_3)-heterocicloalquilo\ C_3-C_6$, $-(alquil\ C_0-C_3)-arilo$ y $-(alquil\ C_0-C_3)-heteroarilo$ no están sustituidos o están sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, OH, alquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 y haloalcoxi C_1-C_6 ;

R^{5b} se selecciona de alquilo C_1-C_6 , $-(alquil\ C_0-C_3)-cicloalquilo\ C_3-C_6$, $-(alquil\ C_0-C_3)-arilo$ y $-(alquil\ C_0-C_3)-heteroarilo$ cuyos alquilo C_1-C_6 , $-(alquil\ C_0-C_3)-cicloalquilo\ C_3-C_6$, $-(alquil\ C_0-C_3)-arilo$ y $-(alquil\ C_0-C_3)-heteroarilo$ no están sustituidos o están sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, alquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 y haloalcoxi C_1-C_6 ;

R^{6b} se selecciona de hidrógeno, halógeno, alquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_6 , arilo y heteroarilo cuyos alquilo C_1-C_6 ,

cicloalquilo C₃-C₆, arilo y heteroarilo no están sustituidos o están sustituidos con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆ y haloalcoxi C₁-C₆.

5 Más particularmente, los ácidos se seleccionan de ácido acético, ácido metoxiacético, ácido 2-metoxipropiónico, ácido tetrahydrofuran-2-carboxílico, ácido o-metoxibenzoico, ácido p-metoxibenzoico, ácido fenoxiacético, ácido 2-furan-carboxílico, ácido p-clorofenoxiacético, ácido salicílico, ácido 4-terc-butilfenoxiacético,
10 ácido acético y ácido cloroacético, incluso más particularmente ácido fenoxiacético.

Las sales de amonio también pueden añadirse preformadas en la mezcla de reacción. En particular, las sales de amonio
15 se seleccionan de acetato de amonio, 2-metoxipropionato de amonio, tetrahydrofuran-2-carboxilato de amonio, o-metoxibenzoato de amonio, p-metoxibenzoato de amonio, cloroacetato de amonio, metoxiacetato de amonio, fenoxiacetato de amonio, p-clorofenoxiacetato de amonio,
20 4-terc-butilfenoxiacetato de amonio, furan-2-carboxilato de amonio y salicilato de amonio, más particularmente fenoxiacetato de amonio.

Una persona experta en la materia entiende que el proceso (c) del Esquema 1 se lleva a cabo en un disolvente
25 adecuado. Un disolvente adecuado puede seleccionarse de las siguientes clases de disolventes: alcoholes, éteres, ésteres, o hidrocarburos clorados o no clorados y aromáticos. Los disolventes adecuados incluyen pero no se limitan a metanol, etanol, 2,2,2-trifluoroetan-1-ol, diclorometano y tolueno. Los disolventes preferidos son
30 alcoholes, en particular metanol.

El proceso (c) del Esquema 1 se lleva a cabo en presencia de gas hidrógeno (H_2). La presión de gas hidrógeno dentro del recipiente de reacción puede estar entre 100 y 50000 kPa (1 y 500 bar), en particular entre 100 y 25000 kPa (1 y 250 bar), más particularmente entre 100 y 5000 kPa (1 y 50 bar), incluso más particularmente entre 500 y 3000 kPa (5 y 30 bar).

Típicamente, la temperatura de reacción (c) del Esquema 1 está entre 0 y 150 °C, preferentemente entre 30 y 120 °C, más preferentemente entre 50 y 100 °C, incluso más preferentemente entre 70 y 90 °C.

También pueden añadirse aditivos al proceso (c) del Esquema 1. Los aditivos adecuados pueden seleccionarse de sales de amonio, amoníaco, ácidos, agentes de secado tales como tamices moleculares y sulfato magnésico, yodo y alcoholes. Los ejemplos de aditivos que pueden añadirse incluyen pero no se limitan a ácido cloroacético, ácido trifluoroacético, ácido metoxiacético, ácido salicílico, ácido fenoxiacético, ácido furan-2-carboxílico, ácido 2-metoxibenzoico, N-metilglicina, ácido acético, bromuro de amonio, cloruro de amonio, yodo, 2,2,2-trifluoroetanol, sulfato magnésico, materiales de tamiz molecular. Los aditivos preferidos son sales de amonio o ácidos, por ejemplo, halógenos de amonio tales como NH_4Cl o ácidos carboxílicos tales como ácido fenoxiacético.

El experto en la materia entiende que el pH de la mezcla de reacción puede influir en el rendimiento de la reacción. Típicamente, el pH de la mezcla de reacción está entre 2 y 7, preferentemente entre 4 y 7 e incluso más preferentemente entre 6 y 7.

Los parámetros de proceso preferidos para la reacción (c) del Esquema 1 son como sigue:

El catalizador de metal de transición se añade a la mezcla de reacción en una cantidad de 0.0001 y 0.1 moles equivalentes con respecto al compuesto de fórmula (III). Particularmente, se añaden entre 0.0005 y 0.01 moles equivalentes con respecto al compuesto de fórmula (III).

Los catalizadores de metal de transición pueden pre-formarse o pueden formarse *in situ* añadiendo los ligandos quirales y los precursores de metal de transición en la mezcla de reacción. Un experto en la materia es muy consciente de la formación de catalizadores de metal de transición *in situ*, por ejemplo, como se desvela en el documento EP1153908A2.

La mezcla de reacción se carga preferentemente (i) con 1-10 moles equivalentes con respecto al compuesto de fórmula (III) de una sal de amonio pre-formada o (ii) se carga con 1-10 moles equivalentes con respecto al compuesto de fórmula (III) de amoníaco y el correspondiente ácido para formar la sal de amonio *in situ*.

La concentración del compuesto de fórmula (III) es preferentemente el 1-30 % en peso de la mezcla de reacción. Opcionalmente, se añaden a la mezcla de reacción 0.01-2 moles equivalentes de uno o más aditivos con respecto al compuesto de fórmula (III).

Preferentemente, el proceso (c) proporciona los estereoisómeros *cis* de compuestos de fórmula (IV) en un e.e. del 50 % o más, preferentemente del 75 % o más, más preferentemente del 80 % o más. Más preferentemente, el proceso (c) proporciona los estereoisómeros *cis* de compuestos de fórmula (IV) en un e.e. del 50 % o más, preferentemente del 75 % o más, más preferentemente del 80 % o más.

Se apreciará que cualquiera de los rasgos preferidos para el proceso (c) puede combinarse con uno o más rasgos distintos preferidos para el proceso (c).

En un cuarto aspecto de la invención, se proporciona un
5 proceso (d) para la preparación de un compuesto de fórmula (V) que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula (III) con acetonitrilo en presencia de un ácido de Lewis o un ácido de Broensted y un aditivo adecuado y en donde A se define como anteriormente en el Esquema 1.

10 El proceso (d) del Esquema 1 se lleva a cabo bien en acetonitrilo o bien un disolvente adecuado. Un disolvente adecuado puede seleccionarse de las siguientes clases de disolventes: hidrocarburos clorados o aromáticos. Los disolventes adecuados incluyen pero no se limitan a
15 diclorometano, clorobenceno o diclorobenceno. Los disolventes preferidos son aromáticos clorados, en particular 1,2-diclorobenceno.

Los ácidos de Lewis o ácidos de Broensted adecuados incluyen pero no se limitan a AlCl_3 , GaCl_3 , FeCl_3 , $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$,
20 $\text{HBF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$, ácido triflico, ácido nonáflico (ácido perfluorobutanossulfónico), MeSO_3H y reactivo de Eaton (pentóxido de fósforo al 7.7 % en peso en ácido metanosulfónico).

Los aditivos adecuados pueden ser cloruros de acilo, anhidridos o ésteres. Los ejemplos de aditivos que pueden
25 añadirse incluyen pero no se limitan a cloruro de acetilo, acetato de isopropenilo, cloruro de 4-metoxibenzoilo y anhídrido p-anísico.

Los parámetros de reacción preferidos para el proceso (d)
30 del Esquema 1 son como sigue:

Se prefiere una temperatura entre 0 °C y 100 °C para la reacción (d), más preferentemente entre 20 °C y 80 °C, incluso más preferentemente a aproximadamente 50 °C.

La mezcla de reacción se carga preferentemente con 1.0-2.5 moles equivalentes de un ácido de Lewis o un ácido de Broensted con respecto al compuesto de fórmula (III).

La mezcla de reacción se carga preferentemente con 1-10 moles equivalentes de acetonitrilo con respecto al compuesto de fórmula (III).

La mezcla de reacción se carga preferentemente con 0.25-2.0 moles equivalentes de un aditivo con respecto al compuesto de fórmula (III).

La concentración del compuesto de fórmula (III) es preferentemente el 1-30 % en peso de la mezcla de reacción.

Se apreciará que cualquiera de los rasgos preferidos para el proceso (d) puede combinarse con uno o más rasgos distintos preferidos para el proceso (d).

En un quinto aspecto de la invención, el compuesto de fórmula (V) puede prepararse a través del proceso (d') que es una combinación del proceso (b) y (d) con la diferencia de que el compuesto (III) no se aísla sino que se transforma directamente en el compuesto (V). La transformación de un compuesto (II) en un compuesto (III) se logra en presencia de un ácido de Lewis como se describe en el segundo aspecto de la invención. La posterior transformación de un compuesto (III) en un compuesto (V) se logra añadiendo acetonitrilo y un aditivo como se describe en el cuarto aspecto de la invención. Preferentemente, el proceso (d') se lleva a cabo en condiciones inertes, tales como en gas nitrógeno, y en un disolvente adecuado.

Una persona experta en la materia entiende que el proceso (d) y (d') del Esquema 1 se lleva a cabo en un disolvente

adecuado. Un disolvente adecuado puede seleccionarse de las siguientes clases de disolventes: hidrocarburos clorados o aromáticos. Los disolventes adecuados incluyen pero no se limitan a dicloroetano, clorobenceno o diclorobenceno. Los
5 disolventes preferidos son aromáticos clorados, en particular 1,2-diclorobenceno.

El catalizador adecuado/ ácido de Lewis incluyen pero no se limitan a AlCl_3 y GaCl_3 , preferentemente AlCl_3 .

Los aditivos adecuados pueden ser cloruros de acilo, anhidridos o ésteres. Los ejemplos de aditivos que pueden
10 añadirse incluyen pero no se limitan a cloruro de acetilo, acetato de isopropenilo, cloruro de 4-metoxibenzoilo o anhidrido p-anísico.

Los parámetros de reacción preferidos para el proceso (d')
15 del Esquema 1 corresponden a las condiciones de reacción preferidas ya descritas para la transformación de un compuesto (II) en un compuesto (III) (etapa b) y la transformación de un compuesto (III) en un compuesto (V) (etapa d) (segundo y cuarto aspectos de la invención).

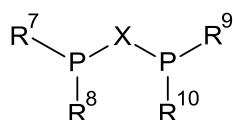
20 Se apreciará que cualquiera de los rasgos preferidos para el proceso (d) puede combinarse con uno o más rasgos distintos preferidos para los procesos (d') y (d).

En un sexto aspecto de la invención, se proporciona un proceso (e) para la preparación de un compuesto de fórmula
25 (VI) que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula (V) con H_2 en presencia de un catalizador quiral o enantioenriquecido en analogía a lo que se ha desvelado en el documento WO 2015/003951.

El catalizador de metal de transición quiral comprende un
30 metal de transición seleccionado de Ru y Rh y un ligando quiral.

Los ligandos quirales se conocen en la técnica y pueden usarse en la presente invención, los ejemplos se dan en "Catalytic asymmetric synthesis", Iwao Ojima, tercera edición, Wiley-VCH 2010 y la bibliografía citada en el mismo; las clases típicas que son conocidas por una persona experta en la materia incluyen pero no se limitan a TADDOL (1,3-dioxolan-4,5-dimetanol $\alpha,\alpha,\alpha',\alpha'$ -tetraaril-2,2-disustituido), DUPHOS (ligando fosfolano), BOX (ligando bis(oxazolina)), BINAP (2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo), BINOL (1,1'-Bi-2-naftol), DIOP (2,3-O-isopropiliden-2,3-dihidroxi-1,4-bis(difenilfosfino)butano), WALPHOS, TANIAPHOS, MANDYPHOS, CHENPHOS, JOSIPHOS, BIPHEMP, MeO-BIPHEP, SEGPPOS, CHIRAPHOS, PPHOS, QUINOX-P, NORPHOS, TUNEPHOS y SYNPHOS.

Preferentemente, el ligando quiral es un fósforo bidentado que contiene el ligando de fórmula general (IX)



(IX)

en donde X es un grupo enlazante y R^7 , R^8 , R^9 y R^{10} se seleccionan independientemente de arilo, heteroarilo, alquilo C_1-C_6 y cicloalquilo C_1-C_6 , cada uno de los cuales está sustituido o no sustituido. Preferentemente, el grupo enlazante X se selecciona de (R o S)-1,1'-binaftilo, (R o S)-4,4'-bi-1,3-benzodioxol, (R o S)-2,2',6,6'-tetrametoxi-3,3'-bipiridina, (R o S)-6,6'-dimetoxi-1,1'-bifenilo, (R o S)-4,4',6,6'-tetrametoxi-1,1'-bifenilo, 2,2'-bis-[(R o S)-cx-(dimetilamino)bencil]ferroceno, ferrocenil metilo, ferroceno, benceno y etilo. Más preferentemente, el ligando bidentado de fórmula (IX) se selecciona de las clases de

ligandos BINAP, MANDYPHOS, JOSIPHOS, MeO-BIPHEP, TANIAPHOS, CHENPHOS, QUINOX-P y DUPHOS.

Los ligandos quirales adecuados en la presente invención incluyen pero no se limitan a

- 5 (R)-1-[(S)-2-(Di-*terc*-butilfosfino)ferrocenil]etil-di-*o*-tolilfosfina,
- (R,R)_{FC}-1,1'-Bis[bis(4-metoxi-3,5-dimetilfenil)fosfino]-2,2'-bis[(S,S)_C-(N,N-dimetilamino)fenilmetil]ferroceno,
- (R)-1-[(S)-2-ciclohexilfosfino)ferrocenil]etil bis(2-metilfenil)-fosfina,
- 10 (S)-1-Difenilfosfino-2-[(S)-(N,N-dimetilamino)[2-(difenilfosfino)fenil]metil]ferroceno,
- (R,R)-(-)-2,3-Bis(*terc*-butilmetilfosfino)quinoxalina,
- (2S,3S)-(-)-2,3-Bis(difenilfosfino)biciclo[2.2.1]hept-5-eno,
- 15 (S)-2,2'-Bis(diisopropilfosfino)-6,6'-dimetoxi-1,1'-bifenilo,
- (2S,4S)-(-)-2,4-Bis(difenilfosfino)pentano,
- 1,1'-Bis[(R)_P-(R)_{FC}-2-[(S)_C-1-(dimetilamino)etil]ferrocenil]fenilfosfino]ferroceno,
- 20 1-Diciclohexilfosfino-1'-[(S)_P-(S)_{FC}-2-[(R)_C-1-(dimetilamino)etil]ferrocenil]fenilfosfino]ferroceno,
- (R)-1-[(S)-2-(Difenilfosfino)ferrocenil]etil-di(3,5-xilil)fosfina,
- 25 (R)_{FC}-1-[(S)_P-*terc*-Butilfosfinoil]-2-[(S)-1-(difenilfosfino)etil]ferroceno,
- (S)-1-[(R)-2-(Difenilfosfino)ferrocenil]etil-di-*terc*-butilfosfina,
- Aducto de etanol de (S)-1-[(R)-2-(Difenilfosfino)ferrocenil]etil-diciclohexilfosfina,
- 30 (R)-2,2'-Bis(difenilfosfino)-6,6'-dimetoxi-1,1'-bifenilo,
- (R)-(+)-1,2-Bis(difenilfosfino)propano,

- (R)-1-[(S)-2-[Di(1-naftil) fosfino]ferrocenil]etildi-terc-butilfosfina,
 (S)-1-[(R)-2-[Di(2-furil) fosfino]ferrocenil]etildi-terc-butilfosfina,
 5 (R)-1-[(S)-2-(Di-terc-butilfosfino)ferrocenil]etildifenilfosfina,
 (S)-1-[(R)-2-(Difenilfosfino)ferrocenil]etildi-terc-butilfosfina,
 (R)-1-[(S)-2-
 10 (Diciclohexilfosfino)ferrocenil]etildiciclohexilfosfina,
 (S)-1-[(R)-2-[Bis(4-metoxi-3,5-dimetilfenil) fosfino]ferrocenil]etildiciclohexilfosfina,
 (S)-1-[(R)-2-[Bis(4-metoxi-3,5-dimetilfenil) fosfino]ferrocenil]etildi-terc-butil-fosfina,
 15 (S)-(+)-2,2'-Bis[di(3,5-xilil) fosfino]-1,1'-binaftilo,
 (S)-2,2'-Bis[di-3,5-xililfosfino]-6,6'-dimetoxi-1,1'-bifenilo,
 (-)-1,2-Bis((2S,5S)-2,5-dietilfosfolano)benceno,
 (S,S)Fc-1,1'-Bis[bis(4-metoxi-3,5-dimetilfenil) fosfino]-
 20 2,2'-bis[(R,R)C-(N,N-dimetilamino)fenilmetil]ferroceno,
 (R)-1-Difenilfosfino-2-[(R)-(N,N-dimetilamino)[2-(difenilfosfino)fenil]metil]ferroceno,
 (R)-2,2'-Bis[bis(3,5-di-terc-butil-4-metoxifenil) fosfino]-6,6'-dimetoxi-1,1'-bifenilo,
 25 (S)-1-[(R)-2-(Difenilfosfino)ferrocenil]etildi(3,5-xilil)fosfina,
 (S,S)-(-)-2,3-Bis(terc-butilmetilfosfino)quinoxalina,
 (2S,3S)-(+)-2,3-Bis(difenilfosfino)butano,
 (S)-2,2'-Bis(difenilfosfino)-6,6'-dimetoxi-1,1'-bifenilo,
 30 (S)-(+)-1,2-Bis(difenilfosfino)propano,
 (S,S)-(+)-1,2-Bis(t-butilMetilfosfino)benceno,
 (-)-1,2-Bis[(2S,5S)-2,5-dimetilfosfolano]benceno,

(+)-1,2-Bis[(2S,5S)-2,5-dietilfosfolano]benceno,

(-)-1,2-Bis[(2R,5R)-2,5-dietilfosfolano]etano.

Los ligandos quirales preferidos en combinación con Rh se seleccionan de

5 (R)-1-[(S)-2-(Di-*terc*-butilfosfino)ferrocenil]etil-di-*o*-tolilfosfina,

(R)-1-[(S)-2-ciclohexilfosfino]ferrocenil]etil bis(2-metilfenil)-fosfina y

(R)-1-[(S)-2-(Di-*terc*-butilfosfino)ferrocenil]etildifenilfosfina.

Los ligandos quirales preferidos en combinación con Ru se seleccionan de

(S)-(+)-2,2'-Bis[di(3,5-xilil) fosfino]-1,1'-binaftilo,

(-)-1,2-Bis[(2S,5S)-2,5-dietilfosfolano]benceno,

15 (S,S)-(-)-2,3-Bis(*terc*-butilmetilfosfino)quinoxalina,

(S,S)-(+)-1,2-Bis(*t*-butilmetilfosfino)benceno,

(-)-1,2-Bis[(2S,5S)-2,5-dimetilfosfolano]benceno,

(+)-1,2-Bis[(2S,5S)-2,5-dietilfosfolano]benceno,

(S)-1-[(R)-2-[Bis(4-metoxi-3,5-dimetilfenil)fosfino]ferrocenil]etildi-*terc*-butil-fosfina y
20 (S)-1-[(R)-2-[Bis(4-metoxi-3,5-dimetilfenil)fosfino]ferrocenil]etildiciclohexilfosfina.

El catalizador de metal de transición puede consistir en un complejo preformado. Tales complejos preformados pueden
25 formarse generalmente haciendo reaccionar el ligando quiral con un compuesto precursor de metal de transición adecuado. Los complejos obtenidos de esta manera pueden usarse después como el catalizador en el proceso (e) del Esquema 1. Los compuestos precursores de metales de transición
30 comprenden al menos los metales de transición Ru y Rh y típicamente comprenden ligandos que se desplazan fácilmente

por el ligando quirál o pueden comprender un ligando que se retira fácilmente por hidrogenación.

Los compuestos precursores de metales de transición adecuados incluyen pero no se limitan a $[\text{Rh}(\text{COD})_2]\text{O}_3\text{SCF}_3$,
 5 $[\text{Rh}(\text{COD})_2]\text{BF}_4$, $[\text{Rh}(\text{COD})_2]\text{BARF}$ (en el cual BARF = tetraquis[3,5-bis(trifluorometil)fenil]borato),
 $[\text{Rh}(\text{nbd})_2]\text{BF}_4$ (en el cual nbd=norbornadieno), bis(2-metalil)(COD)rutenio, bis(COD)tetra[μ -trifluoroacetato]dirutenio (II) hidrato y $[\text{Ru}(\text{COD})(2\text{-metalilo})_2]$.
 10

Los ejemplos de catalizador de Rh preformado incluyen pero no se limitan a

$[\text{Rh}(\text{COD})((R)\text{-1-}[(S)\text{-2-(Di-terc-butilfosfino)ferrocenil}]\text{etil-di-o-tolilfosfina})]\text{BF}_4$,
 15 $[\text{Rh}(\text{COD})((R)\text{-1-}[(S)\text{-2-ciclohexilfosfino)ferrocenil}]\text{etil-bis(2-metilfenil)-fosfina})]\text{BF}_4$,
 $[\text{Rh}(\text{COD})((R)\text{-1-}[(S)\text{-2-(Di-terc-butilfosfino)ferrocenil}]\text{etil-difenilfosfina})]\text{BF}_4$,
 $[\text{Rh}(\text{COD})((R)\text{-1-}[(S)\text{-2-(Di-terc-butilfosfino)ferrocenil}]\text{etil-di-o-tolilfosfina})]\text{O}_3\text{SCF}_3$,
 20 $[\text{Rh}(\text{COD})((R)\text{-1-}[(S)\text{-2-ciclohexilfosfino)ferrocenil}]\text{etil-bis(2-metilfenil)-fosfina})]\text{O}_3\text{SCF}_3$ y
 $[\text{Rh}(\text{COD})((R)\text{-1-}[(S)\text{-2-(Di-terc-butilfosfino)ferrocenil}]\text{etil-difenilfosfina})]\text{O}_3\text{SCF}_3$.

25 Parámetros de reacción preferidos para el proceso (e) del Esquema 1:

Una persona experta en la materia entiende que el proceso (e) del Esquema 1 se lleva a cabo en un disolvente adecuado. Un disolvente adecuado puede seleccionarse de las
 30 siguientes clases de disolventes: alcoholes, éteres, ésteres, hidrocarburos clorados o no clorados o aromáticos. Los disolventes preferidos cuando se usa un catalizador de

Rh se seleccionan de metanol, isopropanol y 2,2,2-trifluoroetan-1-ol. Los disolventes preferidos son alcoholes, en particular trifluoroetanol e isopropanol. Los disolventes preferidos cuando se usa un catalizador de Ru se seleccionan de alcoholes, en particular isopropanol.

El proceso (e) del Esquema 1 se lleva a cabo en presencia de gas hidrógeno (H_2). La presión de gas hidrógeno dentro del recipiente de reacción puede estar entre 100 y 50000 kPa (1 y 500 bar), en particular entre 100 y 25000 kPa (1 y 250 bar), más particularmente entre 100 y 5000 kPa (1 y 50 bar), incluso más particularmente entre 500 y 3000 kPa (10 y 50 bar).

Típicamente, la temperatura del proceso (e) del Esquema 1 está entre 0 y 150 °C, preferentemente entre 30 y 120 °C, más preferentemente entre 20 y 100 °C, incluso más preferentemente entre 25 y 60 °C.

La cantidad de catalizador está entre 0.0001 y 0.1 moles equivalentes del catalizador de metal de transición que se añade con respecto al compuesto de fórmula (V). Particularmente, se añaden entre 0.0001 y 0.005 moles equivalentes del catalizador de metal de transición con respecto al compuesto de fórmula (V). Los catalizadores de metal de transición pueden preformarse o pueden formarse *in situ* añadiendo los ligandos quirales y los precursores de metal de transición en la mezcla de reacción.

La concentración del compuesto de fórmula (V) es preferentemente el 1-30 % en peso de la mezcla de reacción. Este proceso (e) proporciona amidas enantiomérica y diastereoméricamente enriquecidas de fórmula (VI) en un e.e. (exceso enantiomérico) del 75 % o más, preferentemente el 80 % o más. Preferentemente, el proceso (e) proporciona

los enantiómeros *cis* de compuestos de fórmula (IV) en un e.e. del 75 % o más, más preferentemente del 80 % o más.

Se apreciará que cualquiera de los rasgos preferidos para el proceso (e) puede combinarse con uno o más rasgos distintos preferidos para el proceso (e).

En un séptimo aspecto de la invención, se proporciona un proceso (f) para la preparación de un compuesto de fórmula (IV) que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula (VI) en condiciones ácidas o básicas, preferentemente en condiciones ácidas.

Los ácidos adecuados incluyen pero no se limitan a HCl, H₂SO₄, H₃PO₄, ácido metanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico y ácido trifluorometanosulfónico.

Una persona experta en la materia entiende que el proceso (f) del Esquema 1 se lleva a cabo en un disolvente adecuado. Un disolvente adecuado puede seleccionarse de las siguientes clases de disolventes: agua, alcoholes, éteres, ésteres, hidrocarburos clorados o no clorados o aromáticos. Los disolventes adecuados incluyen pero no se limitan a agua y tolueno. El disolvente preferido es agua.

Los parámetros de reacción típicos para el proceso (f) del Esquema 1 son como sigue:

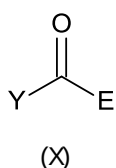
Las condiciones preferidas para la desacetilación son una temperatura entre 0 °C y 200 °C, más específicamente entre 100 °C y 180 °C, en particular en condiciones de reflujo para el sistema correspondiente.

Ácido: La aplicación de 1.0-7.0 moles equivalentes con respecto al compuesto de fórmula (VI) demostró ser favorable.

Volumen de reacción: Las condiciones típicas son de tal manera que la concentración del compuesto de fórmula (VI) es el 1-30 % en peso de la mezcla de reacción.

Se apreciará que cualquiera de los rasgos preferidos para el proceso (f) puede combinarse con uno o más rasgos distintos preferidos para el proceso (f).

En un octavo aspecto de la invención, se proporciona un
5 proceso (g) para la preparación de un compuesto de fórmula (VII) que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula (VI) con un compuesto de fórmula (X)



en donde Y es un grupo saliente adecuado tales como OH, OR
10 o halógeno, preferentemente cloro, R es alquilo C₁-C₆ y A y E son como se ha definido previamente para el Esquema 1.

La reacción de un compuesto de fórmula (IV) con un compuesto de fórmula (X) se lleva a cabo en condiciones típicas de formación de enlace amida que se conocen por una
15 persona experta en la materia. Por ejemplo, la reacción (g) incluye la adición de una base adecuada. Las bases adecuadas incluyen pero no se limitan a Et₃N, NaHCO₃ y NaOH.

Una persona experta en la materia entiende que la reacción
20 (g) del Esquema 1 se lleva a cabo en un disolvente adecuado. Un disolvente adecuado puede seleccionarse de las siguientes clases de disolventes: éteres, ésteres, hidrocarburos clorados o no clorados o aromáticos. Los disolventes adecuados incluyen pero no se limitan a
25 tolueno, xileno, THF, MeTHF (metil tetrahydrofurano) y acetonitrilo.

Los parámetros de reacción preferidos para el proceso (g) del Esquema 1 son como sigue:

La reacción (g) se lleva a cabo preferentemente a una
30 temperatura entre 0 °C y 200 °C, más preferentemente entre

100 ° y 180 °C, incluso más preferentemente entre 40 y 60 °C.

Se añaden preferentemente 1.0-3.0 moles equivalentes de base con respecto al compuesto de fórmula (IV).

5 Preferentemente se añaden a la mezcla de reacción 0-20 moles equivalentes de agua con respecto al compuesto de fórmula (IV).

La concentración del compuesto de fórmula (IV) es preferentemente el 1-30 % en peso de la mezcla de reacción.

10 Se apreciará que cualquiera de los rasgos preferidos para el proceso (g) puede combinarse con uno o más rasgos distintos preferidos para el proceso (g).

Definiciones:

El término "alquilo", tal como se utiliza en la presente, 15 aislado o como parte de un grupo químico, representa hidrocarburos ramificados o de cadena lineal, preferentemente con de 1 a 6 átomos de carbono, por ejemplo, metilo, etilo, *n*-propilo, isopropilo, *n*-butilo, isobutilo, *s*-butilo, *t*-butilo, pentilo, 1-metilbutilo, 2- 20 metilbutilo, 3-metilbutilo, 1,2-dimetilpropilo, 1,1-dimetilpropilo, 2,2-dimetilpropilo, 1-etilpropilo, hexilo, 1-metilpentilo, 2-metilpentilo, 3-metilpentilo, 4-metilpentilo, 1,2-dimetilpropilo, 1,3-dimetilbutilo, 1,4-dimetilbutilo, 2,3-dimetilbutilo, 1,1-dimetilbutilo, 2,2- 25 dimetilbutilo, 3,3-dimetilbutilo, 1,1,2-trimetilpropilo, 1,2,2-trimetilpropilo, 1-etilbutilo y 2-etilbutilo. Se prefieren grupos alquilo con de 1 a 4 átomos de carbono, por ejemplo, metilo, etilo, *n*-propilo, isopropilo, *n*-butilo, isobutilo, *s*-butilo o *t*-butilo.

30 El término "alqueniilo", aislado o como parte de un grupo químico, representa hidrocarburos ramificados o de cadena lineal, preferentemente con de 2 a 6 átomos de carbono y al

menos un doble enlace, por ejemplo, vinilo, 2-propenilo, 2-butenilo, 3-butenilo, 1-metil-2-propenilo, 2-metil-2-propenilo, 2-pentenilo, 3-pentenilo, 4-pentenilo, 1-metil-2-butenilo, 2-metil-2-butenilo, 3-metil-2-butenilo, 1-metil-3-butenilo, 2-metil-3-butenilo, 3-metil-3-butenilo, 1,1-dimetil-2-propenilo, 1,2-dimetil-2-propenilo, 1-etil-2-propenilo, 2-hexenilo, 3-hexenilo, 4-hexenilo, 5-hexenilo, 1-metil-2-pentenilo, 2-metil-2-pentenilo, 3-metil-2-pentenilo, 4-metil-2-pentenilo, 3-metil-3-pentenilo, 4-metil-3-pentenilo, 1-metil-4-pentenilo, 2-metil-4-pentenilo, 3-metil-4-pentenilo, 4-metil-4-pentenilo, 1,1-dimetil-2-butenilo, 1,1-dimetil-3-butenilo, 1,2-dimetil-2-butenilo, 1,2-dimetil-3-butenilo, 1,3-dimetil-2-butenilo, 2,2-dimetil-3-butenilo, 2,3-dimetil-2-butenilo, 2,3-dimetil-3-butenilo, 1-etil-2-butenilo, 1-etil-3-butenilo, 2-etil-2-butenilo, 2-etil-3-butenilo, 1,1,2-trimetil-2-propenilo, 1-etil-1-metil-2-propenilo y 1-etil-2-metil-2-propenilo. Se prefieren grupos alqueno con de 2 a 4 átomos de carbono, por ejemplo, 2-propenilo, 2-butenilo o 1-metil-2-propenilo.

El término "alquinilo", aislado o como parte de un grupo químico, representa hidrocarburos ramificados o de cadena lineal, preferiblemente con de 2 a 6 átomos de carbono y al menos un triple enlace, por ejemplo, 2-propinilo, 2-butinilo, 3-butinilo, 1-metil-2-propinilo, 2-pentinilo, 3-pentinilo, 4-pentinilo, 1-metil-3-butinilo, 2-metil-3-butinilo, 1-metil-2-butinilo, 1,1-dimetil-2-propinilo, 1-etil-2-propinilo, 2-hexinilo, 3-hexinilo, 4-hexinilo, 5-hexinilo, 1-metil-2-pentinilo, 1-metil-3-pentinilo, 1-metil-4-pentinilo, 2-metil-3-pentinilo, 2-metil-4-pentinilo, 3-metil-4-pentinilo, 4-metil-2-pentinilo, 1,1-dimetil-3-butinilo, 1,2-dimetil-3-butinilo, 2,2-dimetil-3-

butinilo, 1-etil-3-butinilo, 2-etil-3-butinilo, 1-etil-1-metilo,-2-propinilo y 2,5-hexadiinilo. Se prefieren alquinilos con de 2 a 4 átomos de carbono, por ejemplo, etinilo, 2-propinilo o 2-butinil-2-propenilo.

5 El término "cicloalquilo", aislado o como parte de un grupo químico, representa hidrocarburos mono-, bi- o tricíclicos saturados o parcialmente insaturados, preferentemente con de 3 a 10 átomos de carbono, por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo,
10 ciclooctilo, biciclo[2.2.1]heptilo, biciclo[2.2.2]octilo o adamantilo.

El término "heterociclilo - en aislamiento o como parte de un grupo químico - representa hidrocarburos mono-, bi- o tricíclicos saturados o parcialmente insaturados,
15 preferentemente de 3 a 10 átomos de carbono, que tienen al menos un átomo de carbono reemplazado por un heteroátomo seleccionado de O, N y S, por ejemplo, tetrahidrofurano, pirrolidina, tetrahidrotiofeno.

El término "arilo" representa un sistema aromático mono-,
20 bi- o policíclico con preferentemente de 6 a 14, más preferentemente de 6 a 10 átomos de carbono anulares, por ejemplo, fenilo, naftilo, antrilo, fenantrenilo, preferiblemente fenilo. "Arilo" también representa sistemas policíclicos, por ejemplo, tetrahidronaftilo, indenilo,
25 indanilo, fluorenilo, bifenilo. Los arilalquilos son ejemplos de arilos sustituidos, que pueden estar sustituidos adicionalmente con sustituyentes iguales o diferentes tanto en la parte arílica como alquílica. Bencilo y 1-feniletilo son ejemplos de tales arilalquilos.

30 El término "heteroarilo" representa grupos heteroaromáticos, es decir, grupos heterocíclicos aromáticos completamente insaturados, que se encuentran

dentro de la definición anterior de heterociclos. Los "heteroarilos" con anillos de 5 a 7 miembros con 1 a 3, preferentemente 1 o 2 heteroátomos iguales o diferentes seleccionados de N, O y S. Son ejemplos de "heteroarilos"

5 furilo, tienilo, pirazolilo, imidazolilo, 1,2,3- y 1,2,4-triazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, 1,2,3-, 1,3,4-, 1,2,4- y 1,2,5-oxadiazolilo, azepinilo, pirrolilo, piridilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, 1,3,5-, 1,2,4- y 1,2,3-triazinilo, 1,2,4-, 1,3,2-, 1,3,6- y 1,2,6-

10 oxazinilo, oxepinilo, tiepinilo, 1,2,4-triazolonilo y 1,2,4-diazepinilo.

El término "halógeno" o "halo" representa fluoro, cloro, bromo o yodo, particularmente fluoro, cloro o bromo. Los grupos químicos que están sustituidos con halógeno, por

15 ejemplo, haloalquilo, halocicloalquilo, haloalquiloxi, haloalquilsulfanilo, haloalquilsulfinilo o haloalquilsulfonilo están sustituidos con uno o hasta el número máximo de sustituyentes con halógeno. Si "alquilo", "alquenilo" o "alquinilo" están sustituidos con halógeno,

20 los átomos de halógeno pueden ser iguales o diferentes y pueden estar unidos al mismo átomo de carbono o diferentes átomos de carbono.

La frase "enantioméricamente enriquecido" significa que uno de los enantiómeros del compuesto está

25 presente en exceso en comparación con el otro enantiómero. Este exceso se denominará en lo sucesivo en el presente documento exceso enantiomérico o ee. El ee puede determinarse por análisis de GC o HPLC quiral. El ee es igual a la diferencia entre cantidades de enantiómeros

30 dividido entre la suma de las cantidades de los enantiómeros, cuyo cociente puede expresarse como un porcentaje después de la multiplicación por 100.

Parte experimental**Ejemplos**

Se pretende que los siguientes ejemplos ilustren la invención y no se debe interpretar que son limitaciones de esta.

Instrumentación**Métodos de HPLC***Método 1*

Aparato de HPLC: Thermo Electron Corporation;
 10 SpectraSystem P200,
 SpectraSystemAS1000 y
 SpectraSystem UV1000.

Columna: CHIRALPAK IA-3, 3 μ m, 4.6 mm x
 100 mm.

15 Temperatura: temperatura ambiente (ta.)

Fase móvil: EtOH+dietilamina al
 0.1/MeOH+dietilamina al 0.1 %
 (50/50).

Caudal: 1.0 ml/min.

20 Gradiente: isocrático.

Detección: 223 nm.

Tamaño de muestra: 10 μ l.

tR (tiempo de retención) (1S,2S)-2-(2,4-diclorofenil)ciclo-
 butanamina: 4.8 min.

25 tR (1R,2R)-2-(2,4-diclorofenil)ciclo-butanamina:
 3.0 min.

Método 2

Aparato de HPLC: Agilent Technologies 1260
 Infinity.

30 Columna: Agilent XDB-C18, 1.8 μ m, 4.6 x
 50 mm.

Temperatura: ta

Fase móvil: A: Acetonitrilo; B: MeOH; C: H₂O + H₃PO₄ al 0.1 %.

Caudal: 1.5 ml/min.

Gradiente:

Tiempo [min]	A [%]	B [%]	C [%]
0.00	5.0	82.5	12.5
0.50	5.0	82.5	12.5
7.00	85.0	2.5	12.5
9.00	5.0	82.5	12.5

5

Detección: 220 nm.

Tamaño de muestra: 1 µl.

t_R del isómero cis de 2-(2,4-diclorofenil)ciclobutanamina:
2.8 min.

10 Método 3

Aparato de HPLC: Agilent Technologies 1200 Series.

Columna: Phenomenex Kinetex XB C18, 2.6 µm, 4.6 x 150 mm.

Temperatura: 40 °C.

15 Fase móvil: A: H₂O + H₃PO₄ al 0.1 % (v/v); B: Acetonitrilo.

Caudal: 1.0 ml/min.

Gradiente:

Tiempo [min]	A [%]	B [%]
0.0	70	30
15.0	50	50
20.0	10	90
25.0	10	90
25.1	70	30
33.0	70	30

Detección: 223 nm.
Tamaño de muestra: 5 µl.
tR de los isómeros cis de N-[2-(2,4-diclorofenil)ciclobutil]acetamida: 9.2 min.

5 *Método 4*

Aparato de HPLC: Agilent Technologies 1200 Series.
Columna: CHIRALPAK IA-3, 3 µm, 4.6 mm x 100 mm.
Temperatura: ta
10 Fase móvil: n-hexano/etanol (98/2).
Caudal: 1.0 ml/min.
Gradiente: isocrático.
Detección: 223 nm.
Tamaño de muestra: 5 µl.
15 tR de N-[(1S,2S)-2-(2,4-diclorofenil)ciclobutil]acetamida: 12.4 min.
tR de N-[(1R,2R)-2-(2,4-diclorofenil)ciclobutil]acetamida: 15.6 min.

Primer aspecto:

20 ***Reacción (a1) del Esquema 1:***

Ejemplo 1.1:

1-(2,4-diclorofenil)ciclopropanocarbonitrilo (1.0 g, 4.61 mmol) y ácido trifluoroacético (6 ml) se añadieron a un matraz de dos bocas secado a la llama de 50 ml que se
25 equipó con una conexión de vacío, un globo de presión gemelo y una barra de agitación magnética. El matraz de reacción se desocupó y el vacío se liberó con nitrógeno dos veces. Después se añadieron paladio, al 5 % sobre carbono de turba, agua al 50 % (50 mg, 0.013 mmol) al matraz de
30 reacción y el matraz se purgó con nitrógeno antes de que se fijara el globo de hidrógeno. La mezcla de reacción se agitó a ta (temperatura ambiente) durante 2 a 4 h. El

hidrógeno se liberó y el matraz de reacción se purgó con nitrógeno una vez que la conversión era > 98 %. La masa de reacción se filtró en una atmósfera de nitrógeno. Se retiró por destilación el ácido trifluoroacético a presión reducida y el residuo se diluyó con MTBE y se lavó con agua. Las fases se separaron y la fase acuosa menor se extrajo dos veces con MTBE. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y se concentraron a presión reducida para obtener 1-(2,4-diclorofenil)ciclopropanocarbaldehído (1.1 g) como un aceite.

^1H RMN (400MHz, DMSO- d_6) δ 8.75 (s, 1 H), 7.60 (d, $J=1.90$ Hz, 1 H), 7.46 - 7.27 (m, 2 H), 1.80 - 1.61 (m, 2 H), 1.47 - 1.36 (m, 2 H).

Ejemplo 1.2:

1-(2,4-diclorofenil)ciclopropanocarbonitrilo (9.49 g, 44.0 mmol), ácido trifluoroacético (70 g), agua (4.7 g) y paladio, 5 % sobre carbono, agua al 50 % (300 mg, 0.15 % en mol) se añadieron a un reactor de 100 ml que se equipó con una conexión de vacío, una entrada de nitrógeno y una válvula conectada a una entrada de hidrógeno. El reactor se desocupó y el vacío se reemplazó con nitrógeno tres veces. El mismo procedimiento se repitió con H_2 y la mezcla de reacción se agitó después durante 2 horas a 5 °C en una presión de H_2 de 150 kPa (1.5 bar). Después de que se completara la conversión, se liberó el hidrógeno y el matraz se purgó con nitrógeno. La mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de celite (lavada con TFA) y el filtrado se concentró a presión reducida, se diluyó en tolueno y se lavó con agua dos veces. La capa orgánica resultante se concentró a presión reducida para proporcionar 1-(2,4-diclorofenil)ciclopropanocarbaldehído (4.2 g) como un aceite marrón transparente.

^1H RMN (400MHz, DMSO- d_6) δ 8.75 (s, 1 H), 7.60 (d, $J=1.90$ Hz, 1 H), 7.46 – 7.27 (m, 2 H), 1.80 – 1.61 (m, 2 H), 1.47 – 1.36 (m, 2 H).

Reacción (a2) del Esquema 1:

5 Ejemplo 2.1:

1-(2,4-diclorofenil)ciclopropanocarbonitrilo (1.0 g, 4.64 mmol), ácido acético (17.5 ml) y agua (5 ml) se añadieron a un matraz de dos bocas secado a la llama de 50 ml que se equipó con una conexión de vacío, un globo de presión gemelo y una barra de agitación magnética. El matraz de reacción se desocupó y el vacío se liberó con nitrógeno dos veces. Después, se añadieron Níquel Raney (fuerza del 50 % p/p) con agua al 50 % (201 mg, 0.71 mmol) al matraz de reacción y el matraz se purgó con nitrógeno antes de que se fijara el globo de hidrógeno. La mezcla de reacción se agitó a ta durante 6 a 10 h. El hidrógeno se liberó y el matraz de reacción se purgó con nitrógeno una vez que la conversión era > 98 %. La masa de reacción se filtró a través de un lecho de celite en una atmósfera de nitrógeno. El filtrado se acidificó con HCl acuoso concentrado a pH 1.0 y se diluyó con agua y acetato de etilo. La capa orgánica se extrajo con una solución acuosa de carbonato sódico al 15 % y posteriormente agua. El disolvente se retiró a presión reducida para obtener 1-(2,4-diclorofenil)ciclopropanocarbaldehído (0.81 g) como un aceite.

15 ^1H RMN (400MHz, DMSO- d_6) δ 8.75 (s, 1 H), 7.60 (d, $J=1.90$ Hz, 1 H), 7.46 – 7.27 (m, 2 H), 1.80 – 1.61 (m, 2 H), 1.47 – 1.36 (m, 2 H).

30 Ejemplo 2.2:

DCP-nitrilo (9.50 g, 44.0 mmol), ácido trifluoroacético (70 g), agua (7.0 g) y Níquel Raney (520 mg, 20 % en mol)

se añadieron a un reactor de 100 ml que se equipó con una conexión de vacío, una entrada de nitrógeno y una válvula conectada a una entrada de H₂. El reactor se desocupó y el vacío se reemplazó con nitrógeno tres veces. Después se aplicó una presión parcial de H₂ de 50 kPa (0.5 bar) y la mezcla de reacción se agitó a 20 °C. Después de que la conversión se completara, se liberó el H₂ y el matraz se purgó con nitrógeno. La mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de celite (lavada con TFA) y el filtrado se concentró a presión reducida, se diluyó en tolueno y se lavó con agua. La capa orgánica resultante se concentró a presión reducida para proporcionar DCP-aldehído (7.4 g) como un aceite ligeramente amarillo.

¹H RMN (400MHz, DMSO-d₆) δ 8.75 (s, 1 H), 7.60 (d, J=1.90 Hz, 1 H), 7.46 - 7.27 (m, 2 H), 1.80 - 1.61 (m, 2 H), 1.47 - 1.36 (m, 2 H).

Reacción (a3) del Esquema 1:

Ejemplo 3:

Una solución 1.2 M de DIBAL en tolueno (75.2 g, 105 mmol) se añadió a una solución de 1-(2,4-diclorofenil)ciclopropanocarbonitrilo (20 g, 91.5 mmol) en tolueno (40 g) de una manera tal que la temperatura se mantuvo entre -5 °C y 0 °C. Después de un periodo de agitación posterior a la adición de 30 minutos, se añadió una solución acuosa de HCl 2 M a la mezcla de reacción a -20 °C. Posteriormente, la mezcla de reacción se dejó alcanzar la temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se extrajo con agua. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo dos veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se extrajeron con agua y salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y los disolventes se retiraron a presión

reducida. Se aisló 1-(2,4-diclorofenil)ciclopropanocarbaldehído (20.1 g) como un aceite amarillo.

¹H RMN (400MHz, CDCl₃) δ 9.05 (s, 1H), 7.45 (m, 1H), 7.20 (m, 2H), 1.70 (m, 2H), 1.40 (m, 2H).

Reacción (a4) del Esquema 1:

Ejemplo 4.1:

Una solución de REDAL al 60 % en tolueno (87.6 g, 260 mmol) se dosificó durante 4 h a una solución de 1-(2,4-diclorofenil)ciclopropanocarbonitrilo (84.8 g, 400 mmol) en tolueno (212 g) a una temperatura de 0 °C. Después de un periodo de agitación posterior a la adición de 2 horas a 0 °C, la mezcla de reacción se dosificó sobre una solución acuosa de ácido acético al 50 % (384 g, 3.2 mol) de una manera tal que se mantenga la temperatura de la mezcla de reacción por debajo de < 25 °C. Posteriormente, se dosificó una solución de HCl acuosa al 32 % (137 g, 1.2 mol) a la mezcla. Las fases se separaron y la fase orgánica se extrajo dos veces con agua (75 g) antes de que el disolvente de la fase orgánica se retirara a presión reducida. Se aisló 1-(2,4-diclorofenil)ciclopropanocarbaldehído (81.0 g) como un aceite naranja.

¹H RMN (400MHz, DMSO-d₆) δ 8.75 (s, 1 H), 7.60 (d, J=1.90 Hz, 1 H), 7.46 - 7.27 (m, 2 H), 1.80 - 1.61 (m, 2 H), 1.47 - 1.36 (m, 2 H).

Ejemplo 4.2:

Una solución de REDAL al 70 % en tolueno (97.3 g, 0.34 mol) se dosificó durante 80 minutos a una solución de 1-(2,4-diclorofenil)ciclopropanocarbonitrilo (120.0 g, 0.54 mmol) en tolueno (182 g) a una temperatura de 20-25 °C. Después de un periodo de agitación posterior a la adición de 1 h a

20-25 °C, la mezcla de reacción se dosificó sobre una solución acuosa de ácido acético al 50 % (266.0 g, 2.19 mol) y una solución acuosa de HCl acuosa al 35 % (160.0 g, 1.54 mol) manteniendo la temperatura a 25 °C. Las
5 fases se separaron y la fase orgánica se extrajo dos veces con agua (60 g) antes de que el disolvente de la fase orgánica se retirara a presión reducida. Se aisló 1-(2,4-diclorofenil)ciclopropanocarbaldehído (118.4 g) como un aceite naranja oscuro.

10 ^1H RMN (400MHz, DMSO- d_6) δ 8.75 (s, 1 H), 7.60 (d, J=1.90 Hz, 1 H), 7.46 - 7.27 (m, 2 H), 1.80 - 1.61 (m, 2 H), 1.47 - 1.36 (m, 2 H).

Segundo aspecto:

Reacción (b) del Esquema 1:

15 Ejemplo 5.1:

A un matraz de dos bocas secado a la llama de 10 ml, equipado con un termómetro y un burbujeador, en argón, que contiene 1-(2,4-diclorofenil)ciclopropanocarbaldehído (1.4 g, 6.0 mmol), se añadió clorobenceno (6 ml), seguido
20 de AlCl_3 anhidro (1.2 g, 9.0 mmol). La suspensión resultante se calentó 1 h a 45 °C.

Después de enfriar a ta, la mezcla se vertió en HCl frío 1 N y se diluyó con acetato de etilo. La fase acuosa se extrajo dos veces con diclorometano. La fase orgánica
25 combinada se lavó una vez con HCl 1 N y una vez con salmuera, después se secó con Na_2SO_4 sólido, se filtró y se concentró al vacío. Se aisló 2-(2,4-diclorofenil)ciclobutanona (1.35 g) como un aceite marrón.

30 ^1H RMN (400MHz, CDCl_3) δ 7.40 (d, J=2.2Hz, 1H), 7.30 (d, J=8.1Hz, 1H), 7.21 (dd, J=2.2 y 8.4Hz, 1H), 4.76 (m, 1H), 3.25 (m, 1H), 3.10 (m, 1H), 2.63 (m, 1H), 2.12 (m, 1H).

Ejemplo 5.2:

Una solución de 1-(2,4-diclorofenil)ciclopropanocarbaldehído (109.9 g, 0.5 mol) en 1,2-diclorobenceno (64.8 g, 0.44 mol) se añadió durante 90 minutos a una suspensión de AlCl_3 (87.6 g, 0.65 mol) en 1,2-diclorobenceno (100.0 g, 0.68 mol) a $T_i = 50-55^\circ\text{C}$; la suspensión se purgó con un haz ligero de nitrógeno durante la dosificación y el periodo de agitación posterior a la adición. La conversión esencialmente completa se logró después de un periodo de agitación de 1 h a $T_i = 50-55^\circ\text{C}$. La mezcla de reacción se enfrió a t_a y después se dosificó sobre una solución acuosa de HCl al 14 % (352.7 g, 1.34 mol) de tal manera que la T_i se mantuvo por debajo de 40°C . La mezcla se agitó durante 45 minutos antes de que las fases se separaran. La fase orgánica se extrajo posteriormente dos veces con agua (83.3 g, 4.6 mol y 80.0 g, 4.4 mol) antes de que la fase orgánica se concentrara a presión reducida. Se aisló 2-(2,4-diclorofenil)ciclobutanona (110.6 g) como un aceite marrón. ^1H RMN (400MHz, CDCl_3) δ 7.40 (d, $J=2.2\text{Hz}$, 1H), 7.30 (d, $J=8.1\text{Hz}$, 1H), 7.21 (dd, $J=2.2$ y 8.4Hz , 1H), 4.76 (m, 1H), 3.25 (m, 1H), 3.10 (m, 1H), 2.63 (m, 1H), 2.12 (m, 1H).

Ejemplos 6-9:

Los siguientes compuestos se prepararon de una manera análoga al ejemplo 5:

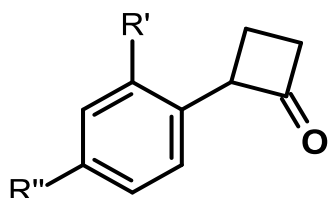


Tabla 1:

Ejemplo	R'	R''	^1H RMN (400 MHz, CDCl_3)
---------	----	-----	--

6	H	Cl	7.31-7.10 (m, 4H), 4.50 (m, 1H), 3.22 (m, 1H), 3.02 (m, 1H), 2.55 (m, 1H), 2.18 (m, 1H).
7	F	F	7.22 (m, 1H), 6.80 (m, 2H), 4.55 (m, 1H), 3.25 (m, 1H), 3.09 (m, 1H), 2.53 (m, 1H), 2.13 (m, 1H).
8	Br	Cl	7.35 (m, 2H), 6.95 (m, 1H), 4.75 (m, 1H), 3.25 (m, 1H), 3.06 (m, 1H), 2.63 (m, 1H), 2.06 (m, 1H).
9	Cl	F	7.30 (m, 1H), 7.10 (m, 1H), 6.90 (m, 1H), 4.69 (m, 1H), 3.19 (m, 1H), 2.98 (m, 1H), 2.53 (m, 1H), 2.06 (m, 1H).

Tercer aspecto

Reacción (c) del Esquema 1:

Ejemplos 10-18:

- 5 Un autoclave de presión se cargó con 2-(2,4-diclorofenil)ciclobutanona (0.5 mmol), [RuCl(p-cimeno)((S)-DM-SEGPPOS)]Cl (0.005 mmol), la sal de amonio correspondiente (0.5 mmol, véase la Tabla 2) y MeOH (5 ml). Se aplicó una presión de hidrógeno de 3000 kPa (30 bar) y
- 10 la mezcla de reacción se calentó a 80 °C. Después de un periodo de agitación de 22 h la mezcla de reacción se enfrió a ta y se analizó a través de HPLC quiral (método 1) y ¹H RMN.

Tabla 2:

Ejemplo	Sal de amonio	Rendimiento [%]	ee [%] (S,S)
10	Acetato de amonio	79	83
11	Benzoato de amonio	94	74
12	Salicilato de amonio	85	76
13	o-Clorobenzoato de	79	78

	amonio		
14	<i>m</i> -Clorobenzoato de amonio	>99	72
15	<i>p</i> -Metoxibenzoato de amonio	84	73
16	Cloroacetato de amonio	n.d.	83
17	Dicloroacetato de amonio	19	n.d.
18	Tricloroacetato de amonio	13	n.d.

n.d. = no determinado.

Ejemplos 19-24:

Un autoclave de presión se cargó con 2-(2,4-diclorofenil)ciclobutanona (0.5 mmol), [RuCl(*p*-cimeno)((*S*)-DM-SEGPPOS)]Cl (0.005 mmol), la sal de amonio correspondiente (0.6 mmol, véase la Tabla 3) y MeOH (2.5 ml). Se aplicó una presión de hidrógeno de 3000 kPa (30 bar) y la mezcla de reacción se calentó a 80 °C. La mezcla de reacción se enfrió a ta después de un periodo de agitación de 18.5 h y se añadieron H₂O (20 ml) y HCl (1 M, 2 ml). La mezcla se extrajo con MTBE (20 ml) y la capa orgánica se extrajo con una solución acuosa de HCl (2 ml de HCl 1 M y 20 ml de H₂O). La fase acuosa se basificó usando una solución acuosa de NaOH (5 M, 2 ml) y se extrajo con MTBE (3x20 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y el disolvente se retiró a presión reducida. El residuo se analizó a través de HPLC quiral (método 1) y ¹H RMN.

Tabla 3:

Ejemplo	Sal de amonio	Rendimiento [%]	ee [%] (<i>S,S</i>)
---------	---------------	-----------------	--------------------------

19	p-Clorobenzoato de amonio	58	70
20	Hidroxiacetato de amonio	58	86
21	Lactato de amonio	57	80
22	(S)-Lactato de amonio	40	80
23	Metoxiacetato de amonio	72	82
24	2-Acetoxiacetato de amonio	60	84

Ejemplo 25-26:

Una solución de amoníaco 7 N en MeOH (108 mmol) se añadió a una mezcla del ácido correspondiente (110 mmol) en MeOH (tanto como para conseguir una solución al 10 % de la sal de amonio) a ta. La mezcla se agitó durante aproximadamente 10 minutos y estaba lista para su uso en la etapa de aminación reductora asimétrica directa.

Aminación reductora asimétrica directa

Un autoclave a presión cargado con $[\text{NH}_2\text{Me}_2][(\text{RuCl}((\text{R})\text{-xilbinap}))_2(\mu\text{-Cl})_3]$ (0.135 mmol), la solución previamente preparada al 10 % de la sal de amonio correspondiente en MeOH (108 mmol, véase la Tabla 4) y MeOH (44 g). La mezcla de reacción se calentó hasta 80 °C y se aplicó una presión de hidrógeno de 3000 kPa (30 bar). Posteriormente, una solución de 2-(2,4-diclorofenil)ciclobutano (624 mmol) en MeOH (20 g) se añadió durante 4 h al autoclave. La mezcla de reacción se enfrió a ta después del periodo de agitación posterior a la adición de 2 h. Posteriormente, la mezcla de reacción se basificó y se analizó a través de HPLC quiral (método 1) y aquiral (método 2).

Tabla 4:

Ejemplo	Sal de amonio	Rendimiento [%]	ee [%] (S,S)
25	Fenoxiacetato de amonio	73	84
26	Furan-2-carboxilato de amonio	73	77

Ejemplos 27-46:

Se probaron diferentes aditivos en una plataforma de detección. El recipiente de reacción se cargó con 2-(2,4-diclorofenil)ciclobutanona (2.0 mmol), $[\text{NH}_2\text{Me}_2][(\text{RuCl}((\text{R})\text{-xilbinap}))_2(\text{u-Cl})_3]$ (0.25 % en mol), acetato de amonio (2.4 mmol), el aditivo correspondiente (véase la Tabla 5) y MeOH (2.5 ml). Se aplicó una presión de hidrógeno de 3000 kPa (30 bar) y la mezcla de reacción se calentó a 80 °C. Después de un periodo de agitación de 16 h la mezcla de reacción se enfrió a *ta* y se analizó a través de HPLC quiral (método 1) y aquiral (método 2).

Tabla 5.1:

Ejemplo	Aditivo	Aditivo [Eq]	Rendimiento [%]	ee [%] (S,S)
27	Ninguno	n.d.	68	73
28	Ácido cloroacético	1.0	67	70
29	Ácido cloroacético	0.1	77	74
30	Ácido trifluoroacético	1.0	36	74
31	Ácido trifluoroacético	0.1	76	71
32	Ácido metoxiacético	1.0	81	71

33	Ácido metoxiacético	0.1	77	74
34	Ácido salicílico	1.0	55	61
35	Ácido salicílico	0.1	74	75
36	Ácido 2-metoxibenzoico	1.0	46	67
37	Ácido 2-metoxibenzoico	0.1	71	74
38	N-metilglicina	1.0	33	80
39	N-metilglicina	0.1	67	76
40	HOAc	1.0	80	70
41	NH ₄ Br	0.1	75	77
42	Yodo	0.1	75	80
43	2,2,2-Trifluoroetanol	1.0	77	75
44	2,2,2-Trifluoroetanol	0.1	75	75
45	MgSO ₄		61	71
46	Tamiz molecular		73	75

Ejemplos 46.1, 46.2:

Un autoclave a presión se cargó con 2-(2,4-diclorofenil)ciclobutanona (93.0 mmol), [NH₂Me₂][(RuCl((R)-xilbinap))₂(u-Cl)₃] (0.1 % en mol), fenoxiacetato de amonio (158.4 mmol), el aditivo correspondiente (véase la Tabla 5.2) y MeOH (4.1 mol). Se aplicó una presión de hidrógeno de 3000 kPa (30 bar) y la mezcla de reacción se calentó a 80 °C. Después de un periodo de agitación de 17 h la mezcla de reacción se enfrió a ta y se analizó a través de HPLC quiral (método 1) y aquiral (método 2).

Tabla 5.2:

Ejemplo	Aditivo	Aditivo [Eq]	Rendimiento [%]	ee [%] (S,S)
46.1	NH ₄ Cl	0.1	69	82
46.2	Ácido fenoxiacético	0.25	71	83

Ejemplos 47-51:

Un autoclave de presión se cargó con 2-(2,4-diclorofenil)ciclobutanona (0.5 mmol), [RuCl(p-cimeno)((S)-DM-SEGPPOS)]Cl (0.005 mmol), acetato de amonio (0.6 mmol) y el disolvente correspondiente (5.0 ml). Se aplicó una presión de hidrógeno de 3000 kPa (30 bar) y la mezcla de reacción se calentó a 80 °C. La mezcla de reacción se enfrió a ta después de un periodo de agitación de 19 h y se añadieron H₂O (20 ml) y una solución acuosa de HCl 1 M (2 ml). La mezcla se extrajo con MTBE (20 ml) y la capa orgánica se extrajo con una solución acuosa de HCl (2 ml de HCl 1 M y 20 ml de H₂O). La fase acuosa se basificó usando una solución acuosa de NaOH 5 M (2 ml) y se extrajo con MTBE (3x20 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y el disolvente se retiró a presión reducida. El residuo se analizó a través de HPLC quirral (método 1) y ¹H RMN.

Tabla 6:

Ejemplo	Disolvente	Rendimiento [%]	ee [%] (S,S)
47	MeOH	67	81
48	CF ₃ CH ₂ OH	38	55
49	EtOH	61	74
50	CH ₂ Cl ₂	60	57
51	Tolueno	17	63

Ejemplos 52:

Un autoclave de presión se cargó con 2-(2,4-diclorofenil)ciclobutanona (1.4 mmol), [RuCl(p-cimeno)((S)-DM-SEGPPOS)]Cl (0.014 mmol), metaclorbenzoato de amonio (1.4 mmol) y el MeOH (13.8 ml). Se aplicó una presión de hidrógeno de 500 kPa (5 bar) y la mezcla de reacción se calentó a 80 °C. La mezcla de reacción se enfrió a ta después de un periodo de agitación de 16 h. Se añadieron H₂O (50 ml) y una solución acuosa de HCl 1 M (5 ml). La mezcla se extrajo con MTBE (50 ml) y la capa orgánica se extrajo con una solución acuosa de HCl (5 ml de HCl 1 M y 20 ml de H₂O). La fase acuosa se basificó usando una solución acuosa de NaOH 5 M (5 ml) y se extrajo con MTBE (3x50 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y el disolvente se retiró a presión reducida. El residuo se analizó a través de HPLC quirál (método 1) y ¹H RMN.

Ejemplos 53:

Un autoclave de presión se cargó con 2-(2,4-diclorofenil)ciclobutanona (0.5 mmol), [RuCl(p-cimeno)((S)-DM-SEGPPOS)]Cl (0.005 mmol), metaclorbenzoato de amonio (0.5 mmol) y el MeOH (5 ml). Se aplicó una presión de hidrógeno de 1000 kPa (10 bar) y la mezcla de reacción se calentó a 80 °C. La mezcla de reacción se enfrió a ta después de un periodo de agitación de 17 h y se analizó a través de HPLC quirál (método 1) y ¹H RMN.

Ejemplos 54:

Un autoclave de presión se cargó con 2-(2,4-diclorofenil)ciclobutanona (0.46 mmol), [RuCl(p-cimeno)((S)-DM-SEGPPOS)]Cl (0.0046 mmol), metaclorbenzoato de amonio (0.55 mmol) y el MeOH (2.3 ml). Se aplicó una presión de hidrógeno de 500 kPa (10 bar) y la mezcla de

reacción se calentó a 80 °C. La mezcla de reacción se enfrió a ta después de un periodo de agitación de 19 h. Se añadieron H₂O (20 ml) y una solución acuosa de HCl 1 M (2 ml). La mezcla se extrajo con MTBE (20 ml) y la capa orgánica se extrajo con una solución acuosa de HCl (2 ml de HCl 1 M y 20 ml de H₂O). La fase acuosa se basificó usando una solución acuosa de NaOH 2 M (5 ml) y se extrajo con MTBE (3x20 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y el disolvente se retiró a presión reducida. El residuo se analizó a través de HPLC quiral (método 1) y ¹H RMN.

Los resultados de los ejemplos 52-54 se resumen en la tabla 7.

Tabla 7:

Ejemplo	Presión de H ₂ [Bar]	Tiempo de reacción [h]	Rendimiento [%]	ee [%] (S,S)
52	5	16	70	70
53	10	17	73	71
54	30	19	69	69

Ejemplos 55-56:

Un autoclave de presión se cargó con 2-(2,4-diclorofenil)ciclobutanona (4.0 mmol), Ru(OAc)₂[(R)-xilbinap] (0.02 mmol), acetato de amonio (4.8 mmol), ácido acético (6.4 mmol) y MeOH (10 ml). Se aplicó una presión de hidrógeno de 3000 kPa (30 bar) y la mezcla de reacción se calentó a 80 °C. Después del periodo de agitación correspondiente la mezcla de reacción se enfrió a ta. La mezcla se diluyó con MTBE y se añadieron agua y una solución de HCl 1 M. La fase acuosa se extrajo dos veces con una solución de HCl 1 M. Las fases acuosas combinadas

se basificaron usando una solución acuosa de NaOH 5 M y se extrajo tres veces con MTBE. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y el disolvente se retiró a presión reducida. El residuo se analizó a través de HPLC quirál (método 1) y ¹H RMN.

Tabla 8:

Ejemplo	T [°C]	Tiempo de reacción [h]	Rendimiento [%]	ee [%] (S,S)
55	50	16	18	n.d.
56	80	4	76	75

Ejemplos 57-66:

Se probaron diferentes catalizadores de Ru preformados en una plataforma de detección. El recipiente de reacción se cargó con 2-(2,4-diclorofenil)ciclobutanona (2.0 mmol), el catalizador correspondiente (véase la Tabla 9), acetato de amonio (2.4 mmol) y el MeOH (2.5 ml). Se aplicó una presión de hidrógeno de 3000 kPa (30 bar) y la mezcla de reacción se calentó a 80 °C. Después de un periodo de agitación de 16 h la mezcla de reacción se enfrió a ta y se analizó a través de HPLC quirál (método 1) y aquiral (método 2).

Tabla 9:

Ejemplo	Catalizador	Carga de catalizador [% en mol]	Rendimiento [%]	ee [%] (S,S)
57	[NH ₂ Me ₂] [(RuCl ((R)-xilbinap)) ₂ (μ-Cl) ₃]	0.25	68	73
58	[NH ₂ Me ₂] [(RuCl ((R)-xilbinap)) ₂ (μ-Cl) ₃]	0.125	57	74
59	Ru(OAc) ₂ [(R)-xilbinap]	0.25	58	73

60	$\text{Ru}(\text{OAc})_2[(R)-\text{xilbinap}]$	0.125	20	72
61	$[\text{RuCl}(\text{p-cimeno})((R)-\text{xilbinap})]\text{Cl}$	0.25	70	75
62	$[\text{RuCl}(\text{p-cimeno})((R)-\text{xilbinap})]\text{Cl}$	0.125	53	74
63	$\text{RuCl}_2[(R)-\text{xilbinap}][(R)-\text{daipeno}]$	0.25	60	75
64	$\text{RuCl}_2[(R)-\text{xilbinap}][(R)-\text{daipeno}]$	0.125	20	73
65	$\text{RuCl}_2[(R)-\text{xilbinap}][(R,R)-\text{dpeno}]$	0.25	74	75
66	$\text{RuCl}_2[(R)-\text{xilbinap}][(R,R)-\text{dpeno}]$	0.125	58	74

Ejemplos 67-93:

Diferentes ligandos quirales en combinación con rutenio se probaron en una plataforma de detección. $[\text{Ru}(\text{Me-}$
5 $\text{alil})_2(\text{cod})]$ y el ligando correspondiente (véase la Tabla 10) se disolvieron en acetona (2.5 ml) y posteriormente se agitaron durante 1 h a 25 °C. La mezcla se evaporó a sequedad, se añadió MeOH y la solución de catalizador (0.25 % en mol) se transfirió en el autoclave junto con 2-
10 (2,4-diclorofenil)ciclobutanona (2.0 mmol), acetato de amonio (2.4 mmol) y MeOH (2.5 ml). Se aplicó una presión de hidrógeno de 3000 kPa (30 bar) y la mezcla de reacción se calentó a 80 °C. Después de un periodo de agitación de 16 h

la mezcla de reacción se enfrió a t_a y se analizó a través de HPLC quiral (método 1) y aquiral (método 2).

Tabla 10:

Ejemplo	Ligando	Rendimiento [%]	ee [%]
67	(R)-(-)-5,5'-bis[di(3,5-di- terc-butil-4- metoxifenil) fosfino]-4,4'-bi- 1,3-benzodioxol	27.0	66.5 (S,S)
68	(S)-1,13-Bis(difenilfosfino)- 7,8-dihidro-6H- dibenzo[f,h][1,5]dioxonina	20.4	64.2 (S,S)
69	(S,S)Fc-1,1'-Bis[bis(3,5- dimetilfenil) fosfino]-2,2'- bis[(R,R)C-(N,N- dimetilamino) fenilmetil]ferroceno	20.7	67.7 (S,S)
70	(R)-2,2'-Bis[bis(3,5- diisopropil-4- dimetilaminofenil) fosfino]- 6,6'-dimetoxi-1,1'-bifenilo	35.3	63.1 (S,S)
71	(S)-2,2'-Bis[bis(3,4,5- trimetoxifenil) fosfino]- 4,4',5,5',6,6'-hexametoxi- 1,1'-bifenilo	14.0	78.2 (R,R)
72	(R)-(+)-2,2'-Bis[di(3,5- xilil) fosfino]-1,1'-binaftilo	50.9	74.1 (S,S)
73	(R)-1-Difenilfosfino-2-[(R)- (N,N-dimetilamino)[2- (difenilfosfino) fenil]metil]ferroceno	32.9	16.6 (S,S)
74	(R)-(+)-2,2'- Bis(difenilfosfino)-	65.8	73.5 (S,S)

	5,5',6,6',7,7',8,8'-octahidro-1,1'-binaftilo		
75	(R)-1-[(R)-1-[Bis(3,5-bis(trifluorometil)fenil)fosfino]etil]-2-[2-(difenilfosfino)fenil]ferroceno	49.5	88.8 (R,R)
76	(R)-2,2'-Bis[bis(3,5-di-terc-butil-4-metoxifenil)fosfino]-6,6'-dimetoxi-1,1'-bifenilo	16.4	71.5 (S,S)
77	(S)-2,2'-Bis[di-3,5-xililfosfino]-6,6'-dimetoxi-1,1'-bifenilo	43.9	73.7 (R,R)
78	(R)-(+)-2,2',6,6'-Tetrametoxi-4,4'-bis(di(3,5-xilil)fosfino)-3,3'-bipiridina	47.3	76.7 (S,S)
79	(R)-1-[(R)-1-(Difenilfosfino)etil]-2-[2-(difenilfosfino)fenil]ferroceno	69.4	34.6 (R,R)
80	(S)-2,2'-Bis(di-p-dimetilaminofenilfosfino)-6,6'-dimetoxi-1,1'-bifenilo	17.3	46.5 (R,R)
81	(R)-2,2'-Bis[bis(3,5-di-terc-butilfenil)fosfino]-6,6'-dimetoxi-1,1'-bifenilo	26.2	70.8 (S,S)
82	(S)-(-)-6,6'-Bis(difenilfosfino)-2,2',3,3'-tetrahidro-5,5'-bi-1,4-benzodioxina	24.4	69.0 (R,R)
83	(R)-1-[(R)-1-[Di(3,5-	63.6	50.5

	xilil) fosfino]etil]-2-[2-[di (3,5-xilil) fosfino]fenil]ferroceno		(R,R)
84	(R)-2,2'-Bis(difenilfosfino)-6,6'-dimetoxi-1,1'-bifenilo	24.4	69.6 (S,S)
85	(S)-2,2'-Bis(di-m-dimetilaminofenilfosfino)-6,6'-dimetoxi-1,1'-bifenilo	39.2	63.8 (S,S)
86	(R)-2,2'-Bis[bis(3,5-diisopropil-4-dimetoxifenil) fosfino]-6,6'-dimetoxi-1,1'-bifenilo	19.4	68.2 (S,S)
87	(R)-(+)-5,5'-bis[di(3,5-xilil) fosfino]-4,4'-bi-1,3-benzodioxol	43.7	72.9 (S,S)
88	(+)-1,2-Bis[(2R,5R)-2,5-diisopropilfosfolano]benceno	71.9	11.2 (R,R)
89	(S)-2,2'-Bis(di-p-tolilfosfino)-6,6'-dimetoxi-1,1'-bifenilo	18.9	65.9 (R,R)
90	(S)-2,2'-Bis(di-6-metoxi-2-naftalenilfosfino)-6,6'-dimetoxi-1,1'-bifenilo	14.7	75.8 (R,R)
91	(R)-2,2'-Bis[bis(3,5-diisopropilfenil) fosfino]-6,6'-dimetoxi-1,1'-bifenilo	15.4	67.0 (S,S)
92	1-Diciclohexilfosfino-1'-[(S) _P]-[(S) _{FC}]-2-[(R) _C]-1-(dimetilamino)etil]ferrocenil]fenilfosfino]ferroceno	17.6	44.7 (S,S)
93	(S)-(-)-5,5'-bis(difenilfosfino)-2,2,2',2'-	15.6	75.2 (R,R)

	tetrafluoro-4,4'-bi-1,3-benzodioxol		
--	-------------------------------------	--	--

Ejemplo 94:

Una solución de metoxiacetato en MeOH (323 g, 301 mmol), metanol (123 g), diacetato((R)-(+)-2,2'-bis[di(3,5-xilil)fosfino]-1,1'-binaftil) rutenio (0.72 g, 0.75 mmol)

5 se cargaron en un reactor a presión. El reactor se selló y se llevaron a cabo 3 oscilaciones de presión a N₂ [600 kPa (6 bar)] sin agitación seguido de 3 oscilaciones de presión a H₂ [600 kPa (6 bar)] con agitación y la mezcla se calentó

10 a 55 °C. La presión se aumentó a 1000 kPa (10 bar) usando hidrógeno y el reactor se calentó a 80 °C. A 80 °C, la presión se aumentó a 3000 kPa (30 bar). Una solución de 2-(2,4-diclorofenil)ciclobutanona en MeOH (110 g, 249 mmol) se añadió al reactor durante 4 h. La mezcla de reacción se

15 agitó durante 8 h, hasta que la captación de hidrógeno se hubo detenido. La presión se liberó y se llevaron a cabo 3 oscilaciones de presión a N₂ [600 kPa (6 bar)]. La masa de reacción se concentró después al vacío (60 °C, 90 mbar) para dar un aceite marrón. Se añadieron agua (450 ml) y

20 acetato de etilo (300 ml) al producto bruto. Se añadió una solución acuosa de HCl al 32 % (37.5 g) para alcanzar pH 1 y las fases se dejaron separar. La fase acuosa inferior se retiró y la fase orgánica superior se lavó con una solución acuosa de HCl 1 M (50 ml) y las fases se dejaron separar.

25 La fase acuosa inferior se combinó con la fase acuosa previa y la fase orgánica superior se descartó. Se añadió tolueno (100 ml) a las fases acuosas combinadas y el sistema bifásico se enfrió a 10 °C. Se añadió una solución acuosa de NaOH al 30 % (80 g) para alcanzar pH 10,

30 manteniendo la temperatura por debajo de 20 °C. Las fases

se dejaron separar. La fase acuosa inferior se retiró y se lavó dos veces con tolueno (2 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas y tolueno se lavaron con agua (100 ml) y se concentraron a presión reducida para dar (1S,2S)-2-

5 (2,4-diclorofenil)ciclobutanamina (45.5 g) como un aceite.

^1H RMN (400MHz, DMSO- d_6) δ 7.54 (m, 1H), 7.41(d, J = 1 Hz, 2H); 3.85-3.75 (m, 2H), 2.40-2.24 (m, 2H), 2.11-2.02 (m, 1H), 1.61-1.53 (m, 1 H), 1.15 (s a, 2H).

Ejemplos 95-98:

10 Los siguientes compuestos en la Tabla 11 se prepararon de una manera análoga a los ejemplos 10-94.

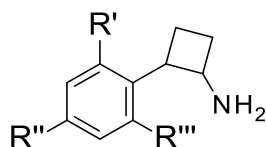


Tabla 11:

Entrada	R'	R'	R' ''	^1H RMN
95	F	F	H	^1H RMN (400MHz, CDCl_3) δ 7.30-7.20 (m, 1H), 6.93-6.86 (m, 1H), 6.84-6.76 (m, 1H), 3.88-3.80 (m, 2H), 2.46-2.35 (m, 1H), 2.29-2.11 (m, 2H), 1.77-1.66 (m, 1H).
96	CF_3	H	H	^1H RMN (400MHz, CDCl_3) δ 7.69 (d, J = 7.7Hz, 1H), 7.63-7.56 (m, 2H), 7.38-7.32 (m, 1H), 4.13-4.05 (m, 1H), 3.92-3-85 (m, 1H), 2.52-2.34 (m, 2H), 2.29-2.19 (m, 1H), 1.85-1.74 (m, 1H).
97	F	CF_2H	H	^{19}F RMN (400MHz, DMSO- d_6) δ -

				109.7, -114.1.
98	F	F	F	^{19}F RMN (400MHz, DMSO-d ₆) δ - 135.6 (d, J = 21Hz, 2F), - 164.3 (t, J = 21Hz, 1F).

Cuarto aspecto:**Reacción (d) del Esquema 1:**Ejemplo 99:

5 A una solución de 2-(2,4-diclorofenil)ciclobutanona (5.00 g, 23.2 mmol) en clorobenceno (23.2 ml) se añadieron a ta AlCl_3 (4.65 g, 34.9 mmol), CH_3CN (6.08 ml, 116 mmol) y AcCl (2.48 ml, 34.9 mmol). Se observó una ligera exoterma tras la adición de AcCl . La suspensión amarillenta
10 resultante se calentó a 50 °C durante 1 h. Después de enfriar a ta, la mezcla de reacción se añadió gota a gota a una solución acuosa fría a 0 °C de NaOH 4 N (116 ml) y 50 ml de tolueno. Se formó un precipitado amarillo pálido durante la adición. Después de la filtración, se obtuvo N-
15 [2-(2,4-diclorofenil)ciclobuten-1-il]acetamida (3.56 g) como un sólido blanco.

^1H RMN (400MHz, DMSO-d₆) δ 9.30 (s a, 1H); 7.51 (s, 1H), 7.47 (m, 2H), 2.85 (m, 2H), 2.68 (m, 2H), 1.92 (s, 3H).

Ejemplos 100-107:

20 Los siguientes compuestos en la Tabla 12 se prepararon de una manera análoga al ejemplo 99.

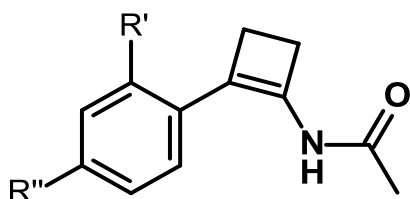


Tabla 12:

Ejemplo	R'	R''	^1H RMN
---------	----	-----	------------------

100	H	OCF ₃	¹ H RMN (400MHz, CDCl ₃) δ 7.30-7.13 (m, 5H), 3.05 (m, 2H), 2.57 (m, 2H), 2.1 (s, 3H).
101	H	OCHF ₂	¹ H RMN (400MHz, Acetona-d ₆) δ 9.05 (s a, 1H), 7.38 (d, J=8.8Hz, 2H), 7.13 (d, J=8.8Hz, 2H), 6.97 (t, J=74.5Hz, 1H), 3.01 (t, J=3.5Hz, 2H), 2.55 (t, J=3.5Hz, 2H), 2.06 (s, 3H).
102	CF ₃	H	¹ H RMN (400MHz, CDCl ₃) δ 7.66 (d, J=7.7Hz, 1H), 7.51 (t, J=7.3Hz, 1H), 7.38-7.30 (m, 2H), 3.05 (t, J=2.9Hz, 2H), 2.72 (t, J=2.9Hz, 2H), 2.01 (s, 3H).
103	CF ₃	F	¹ H RMN (400MHz, CDCl ₃) δ 7.40-7.30 (m, 2H), 7.22-7.09 (m, 2H), 3.05 (t, J=3Hz, 2H), 2.69 (s a, 2H), 2.02 (s, 3H).
104	Br	F	¹ H RMN (400MHz, CDCl ₃) δ 7.47 (s a, 1H), 7.30 (dd, J=8.4 y 2.6Hz, 1H), 7.19 (dd, J=8.6 y 6.1Hz, 1H), 7.02 (dt, J=2.6 y 8.3Hz, 1H), 3.03 (t, J=3.3Hz, 2H), 2.70 (t, J=3.3Hz, 2H), 2.06 (s, 3H).
105	Cl	Br	¹ H RMN (400MHz, CDCl ₃) δ 7.61 (s a, 1H), 7.50 (d, J=1.8Hz, 1H), 7.35 (dd, J=8.44 y 1.83Hz, 1H), 7.08 (d, J=8.4Hz, 1H), 3.04 (s a, 2H), 2.67 (s a, 2H), 2.07 (s, 3H).
106	Cl	F	¹ H RMN (400MHz, Acetona-d ₆) δ 8.94 (s a, 1H), 7.41 (dd, J=8.6 y 6.4Hz, 1H), 7.22 (dd, J=8.8 y 2.5Hz, 1H),

			7.09 (dt, J=2.5 y 8.4Hz, 1H), 2.99 (t, J=3.4Hz, 2H), 2.74 (t, J=3.3Hz, 2H), 2.02 (s, 3H).
107	F	F	¹ H RMN (400MHz, CDCl ₃) δ 7.73 (s a, 1H), 7.09 (dt, J=6.6 y 8.4Hz, 1H), 6.92-6.77 (m, 2H), 3.09 (t, J=3.3Hz, 2H), 2.56 (t, J=3.5Hz, 2H), 2.08 (s, 3H).

Ejemplos 108-119:

N-[2-(2,4-diclorofenil)ciclobuten-1-il]acetamida (un compuesto de fórmula (VI)) puede prepararse en analogía al ejemplo 99 aplicando los parámetros de reacción mencionados bajo los ejemplos 108-119:

Tabla 13:

Ejemplo	Ácido de Lewis/Brönsted (eq)	CH ₃ CN (eq)	Aditivo (eq)	T [°C]	t [h]	Disolvente	CC ^a [mol / l]	Rendimiento químico [%]
108	AlCl ₃ (1.5)	5	p-MeOC ₆ H ₄ COCl (0.25)	50	3	C ₆ H ₅ Cl	1	80%
109	FeCl ₃ (1)	5	AcCl (2)	25	1.25	DCE	0.33	42%
110	BF ₃ .Et ₂ O (1.5)	5	AcCl (2)	40	18	DCE	0.33	56%
111	HBf ₄ .Et ₂ O (1.5)	5	AcCl (2)	25	3.5	DCE	0.33	57%
112	HBf ₄ .Et ₂ O (1.5)	5	Anhídrido p-anísico (0.5)	50	18	C ₆ H ₅ Cl	0.5	46%
113	HBf ₄ .Et ₂ O	5	Acetato de	25	16	C ₆ H ₅ Cl	0.5	53%

	(1.5)		isopropenil o (0.5)					
114	Ácido triflico (1.5)	5	AcCl (2)	25	0.5	DCE	0.33	62%
115	Ácido nonáflico (1.5)	5	AcCl (1.5)	50	6	DCE	0.33	52%
116	MeSO ₃ H (5)	5	AcCl (2)	30	16	DCE	0.11	28%
117	MeSO ₃ H (2.5)	10	Anhídrido p-anísico (0.5)	25	1	ninguno	-	31%
118	Reactivo de Eaton (2.5)	5	AcCl (2)	25	23	C ₆ H ₅ Cl	0.5	33%
119	Reactivo de Eaton (2.5)	10	Acetato de isopropenil o (1)	25	1.5	ninguno	-	44%

^a Concentración con respecto al compuesto de fórmula (III).

Quinto aspecto:

Reacción (d') del Esquema 1:

Ejemplo 120:

5 A una solución de 1-(2,4-diclorofenil)ciclopropanocarbaldehído (2.1 g, 9.3 mmol) en clorobenceno (9 ml) se añadió a ta AlCl₃ (1.9 g, 14 mmol). La suspensión amarillenta resultante se calentó a 60 °C durante 30 min. Después de enfriar a 35 °C, se añadieron

10 CH₃CN (4.38 ml, 83.7 mmol) y AcCl (1.70 ml, 23.3 mmol). Se observó una ligera exoterma tras la adición de AcCl. La reacción se calentó hasta 50 °C durante 30 min, después, después de enfriar a 5 °C, la mezcla de reacción se añadió

15 (46 ml) y 50 ml de tolueno. Se formó un precipitado amarillo pálido durante la adición. La temperatura interna

se mantuvo entre 0 °C y 5 °C. La suspensión bifásica se transfirió a un embudo de separación de 250 ml que contenía 200 ml de tolueno. La fase acuosa se extrajo dos veces con tolueno (250 y 50 ml), las fases orgánicas combinadas se lavaron una vez con una solución acuosa de NaOH 1 N (50 ml) y con agua (2x50 ml, hasta que el pH de la fase acuosa fue neutro). Las orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ sólido, se filtraron y se concentraron a presión reducida. Se obtuvo N-[2-(2,4-diclorofenil)ciclobuten-1-il]acetamida (2.3 g) como un sólido amarillo.

¹H RMN (400MHz, DMSO-d₆) δ 9.30 (s a, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.47 (m, 2H), 2.85 (m, 2H), 2.68 (m, 2H), 1.92 (s, 3H).

Ejemplos 121-125:

Los siguientes compuestos de la Tabla 14 se prepararon de una manera análoga al ejemplo 120.

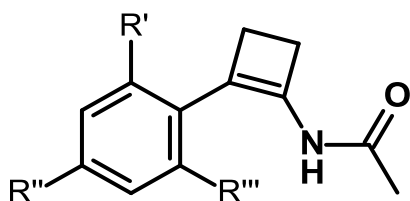


Tabla 14:

Ejemplo	R'	R''	R'''	¹ H RMN
121	F	F	F	¹ H RMN (400MHz, CDCl ₃) δ 7.51 (s a, 1H), 6.65 (m, 2H), 3.1 (s a, 2H), 2.76 (s a, 2H), 2.08 (s, 3H).
122	H	Cl	H	¹ H RMN (400MHz, DMSO-d ₆) δ 9.58 (s a, 1H), 7.36 (s, 4H), 2.88 (m, 2H), 2.46 (m, 2H), 2.02 (s, 3H).
123	Cl	H	H	¹ H RMN (400MHz, DMSO-d ₆) δ 9.76 (s a, 1H), 7.38 (m, 2H), 7.29 (t, J= 8Hz, 1H), 7.21 (t, J=8Hz, 1H), 2.87 (t, J=3.5Hz, 2H), 2.69 (t, J=3.5Hz, 2H),

				1.94 (s, 3H).
124	Cl	F	H	¹ H RMN (400MHz, Acetona-d ₆) δ 8.94 (s a, 1H), 7.41 (dd, J=8.62 y 6.4Hz, 1H), 7.22 (dd, J=8.8 y 2.6Hz, 1H), 7.09 (dt, J=2.6 y 8.4Hz, 1H), 2.99 (t, J=3.5Hz, 2H), 2.74 (t, J=3.3Hz, 2H), 2.02 (s, 3H).
125	F	F	H	¹ H RMN (400MHz, CDCl ₃) δ 7.73 (s a, 1H), 7.09 (dt, J=6.6 y 8.4Hz, 1H), 6.92-6.77 (m, 2H), 3.09 (t, J=3.3Hz, 2H), 2.56 (t, J=3.5Hz, 2H), 2.08 (s, 3H).

Sexto aspecto:

Reacción (e) del Esquema 1:

Ejemplos 126-131:

5 *Pre-formación del catalizador*

Se cargó un vial con precatalizador bis(COD)rodio(I)trifluorometanosulfonato (0.01 mmol) y (R)-1-[(S)-2-(Di-*terc*-butilfosfino)ferrocenil]etil-di-*o*-tolilfosfina (0.011 mmol) en una caja de manipulación con
 10 guantes. Posteriormente, se añadió el disolvente correspondiente (10.0 ml) y la solución se agitó durante 90 min a ta.

Hidrogenación asimétrica:

Un autoclave a presión se cargó con N-[2-(2,4-
 15 diclorofenil)ciclobuten-1-il]acetamida (0.97 mmol), el disolvente correspondiente (1.50 ml) y la solución catalizadora previamente preparada (1.00 ml). Se aplicó una presión de hidrógeno de 1000 kPa (10 bar) y la mezcla de reacción se calentó a 50 °C. La mezcla de reacción se
 20 enfrió a ta después de un periodo de agitación de 2 h a

50 °C.

La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se analizó por ^1H RMN y HPLC quiral (método 4).

Tabla 15:

Ejemplo	Disolvente	Conversión [%]	Selectividad [%]	ee [%] (<i>S,S</i>)
126	TFE	>99	>99	86
127	THF	67	>99	92
128	DCE	38	>99	90
129	EtOAc	50	>99	90
130	MeTHF	45	>99	88
131	Acetona	50	>99	86

5 TFE: 2,2,2-tetrafluoroetanol; DCE: 1,2-dicloroetano. El término "selectividad" como se usa en la tabla anterior se refiere a la selectividad de la reacción a los compuestos de fórmula (VI).

Ejemplos 132-133:

10 *Pre-formación del catalizador*

Se cargó un vial con precatalizador bis(COD)rodio(I)trifluorometanosulfonato (0.01 mmol) y (*R*)-1-[(*S*)-2-(Di-*terc*-butilfosfino)ferrocenil]etildi-*o*-tolilfosfina (0.011 mmol) en una caja de manipulación con
15 guantes. Posteriormente, se añadió MeOH (5.00 ml) y la solución se agitó durante 30 min a ta.

Hidrogenación asimétrica:

Un autoclave a presión se cargó con N-[2-(2,4-diclorofenil)ciclobuten-1-il]acetamida (0.98 mmol), MeOH
20 (4.00 ml) y la solución catalizadora previamente preparada (1.00 ml). Se aplicó la presión de hidrógeno correspondiente y la mezcla de reacción se calentó a 50 °C. La mezcla de reacción se enfrió a ta después de un periodo de agitación de 2 h a 50 °C.

La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se analizó por ^1H RMN y HPLC quiral (método 4).

Tabla 16:

Ejemplo	Presión de H_2 [Bar]	Conv. [%]	Selectividad [%]	ee [%] (S,S)
132	10	>99	>90	85
133	50	>99	>90	88

El término "selectividad" como se usa en la tabla anterior se refiere a la selectividad de la reacción a los compuestos de fórmula (VI).

Ejemplos 134-135:

Pre-formación del catalizador

Se cargó un vial con precatalizador bis(COD)rodio(I)trifluorometanosulfonato (0.01 mmol) y (R)-1-[(S)-2-(Di-*terc*-butilfosfino)ferrocenil]etildi-*o*-tolilfosfina (0.011 mmol) en una caja de manipulación con guantes. Posteriormente, se añadió MeOH (5.00 ml) y la solución se agitó durante 30 min a ta.

Hidrogenación asimétrica:

Un autoclave a presión se cargó con N-[2-(2,4-diclorofenil)ciclobuten-1-il]acetamida (0.98 mmol), MeOH (4.00 ml) y la solución catalizadora previamente preparada (1.00 ml). Se aplicó una presión de hidrógeno de 5000 kPa (50 bar) y la mezcla de reacción se calentó a la temperatura especificada en la tabla. La mezcla de reacción se enfrió a ta después de un periodo de agitación de 2 h a la temperatura especificada en la tabla.

La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se analizó por ^1H RMN y HPLC quiral (método 4).

Tabla 17:

Ejemplo	T [°C]	Conversión [%]	Selectividad [%]	ee [%] (S,S)
---------	--------	-------------------	---------------------	-----------------

134	TR	98	>90	88
135	50	100	>90	89

El término "selectividad" como se usa en la tabla anterior se refiere a la selectividad de la reacción a los compuestos de fórmula (VI).

Ejemplos 136-139:

5 *Pre-formación del catalizador*

Se cargó un vial con el precatalizador correspondiente (0.01 mmol) y (R)-1-[(S)-2-(Di-terc-butilfosfino)ferrocenil]etil-di-o-tolilfosfina (0.011 mmol) en una caja de manipulación con guantes. Posteriormente, se
10 añadió el disolvente correspondiente (10.0 ml) y la solución se agitó durante 90 min a ta.

Hidrogenación asimétrica:

Un autoclave a presión se cargó con N-[2-(2,4-diclorofenil)ciclobuten-1-il]acetamida (0.97 mmol), el
15 disolvente correspondiente (1.50 ml) y la solución catalizadora previamente preparada (1.00 ml). Se aplicó una presión de hidrógeno de 1000 kPa (10 bar) y la mezcla de reacción se calentó a 50 °C. La mezcla de reacción se enfrió a ta después de un periodo de agitación de 2 h a
20 50 °C.

La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se analizó por ¹H RMN y HPLC quiral (método 4).

Tabla 18:

Ejemplo	Precatalizador de Rh	Disolvente	Conversión [%]	Selectividad [%]	ee [%] (S, S)
136	[Rh(COD) ₂]O ₃ SCF ₃	THF	67	>99	88
137	[Rh(COD) ₂]BF ₄	THF	21	>99	88
138	[Rh(COD) ₂]BARF	THF	77	>99	90
139	[Rh(nbd) ₂]BF ₄	THF	63	>99	92

El término "selectividad" como se usa en la tabla anterior se refiere a la selectividad de la reacción a los compuestos de fórmula (VI).

Ejemplos 140-149:

- 5 Se probaron diferentes catalizadores de Rh preformados en una plataforma de detección. El recipiente de reacción se cargó con [2-(2,4-diclorofenil)ciclobuten-1-il]acetamida (31.7 μ mol), el catalizador correspondiente (0.158 μ mol) y el disolvente correspondiente (500 μ l). Se aplicó una
- 10 presión de hidrógeno de 5000 kPa (50 bar) y la mezcla de reacción se calentó a 50 °C. Después de un periodo de agitación de 16 h la mezcla de reacción se enfrió a ta y se analizó a través de HPLC aquiral (método 3) y quiral (método 4).

- 15 Tabla 19:

Ejemplo	Catalizador	Disolvente	Conversión [%]	Selectividad [%]	ee (S, S) [%]
140	[Rh(COD) ((1 <i>S</i> ,1' <i>S</i> ,2 <i>R</i> ,2' <i>R</i>)-2,2'-Di- <i>terc</i> -butil-2,3,2',3'-tetrahidro-1 <i>H</i> ,1' <i>H</i> (1,1')biisofosfindolil)]BF ₄	MeOH	47.6	55.8	6.1
141	[Rh(COD) ((1 <i>S</i> ,1' <i>S</i> ,2 <i>R</i> ,2' <i>R</i>)-2,2'-Di- <i>terc</i> -butil-2,3,2',3'-tetrahidro-1 <i>H</i> ,1' <i>H</i> (1,1')biisofosfindolil)]BF ₄	THF	52.6	41.3	5.5
142	[Rh(COD) ((<i>R</i> , <i>R</i>)-1,2-Bis[(2-metoxifenil)(fenilfosfino)]etano)]BF ₄	MeOH	93.2	82.1	0.9

143	[Rh(COD)((R,R)-1,2-Bis[(2-metoxifenil)(fenilfosfino)]etano)]BF ₄	THF	99.8	81.9	-14.7
144	[Rh(COD)((S)-terc-butylmetilfosfino-di-terc-butylfosfinometano)]BF ₄	MeOH	100.0	90.3	32.7
145	[Rh(COD)((S)-terc-butylmetilfosfino-di-terc-butylfosfinometano)]BF ₄	THF	100.0	90.2	28.4
146	[Rh(COD)((-)-1,2-Bis[(2R,5R)-2,5-dietilfosfolano]benceno)]O ₃ SCF ₃	MeOH	69.7	49.3	-1.3
147	[Rh(COD)((-)-1,2-Bis[(2R,5R)-2,5-dietilfosfolano]benceno)]O ₃ SCF ₃	THF	60.9	47.0	-7.2
148	[Rh(COD)(3,4-bis[(2R,5R)-2,5-dimetilfosfolan-1-il]furan-2,5-diona)]O ₃ SCF ₃	MeOH	70.7	55.2	0.5
149	[Rh(COD)(3,4-bis[(2R,5R)-2,5-dimetilfosfolan-1-il]furan-2,5-diona)]O ₃ SCF ₃	THF	72.2	57.2	7.0

El término "selectividad" como se usa en la tabla anterior se refiere a la selectividad de la reacción a los compuestos de fórmula (VI).

Ejemplos 150-166:

5 *Pre-formación del catalizador*

Se cargó un vial con [Rh(COD)₂]O₃SCF₃ (0.158 μmol) y el ligando quiral correspondiente (0.190 μmol) en una caja de

manipulación con guantes. Posteriormente, se añadió dicloroetano y la solución se agitó durante 30 minutos a ta antes de que el disolvente se evaporara a presión reducida.

Hidrogenación asimétrica:

- 5 Se añadieron N-[2-(2,4-diclorofenil)ciclobuten-1-il]acetamida (31.7 μmol) y MeOH (500 μl) al catalizador previamente preparado. Se aplicó una presión de hidrógeno de 5000 kPa (50 bar) y la mezcla de reacción se calentó a 50 °C. La mezcla de reacción se enfrió a ta después de un
10 periodo de agitación de 16 h a 50 °C.

La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se analizó a través de HPLC aquiral (método 3) y quiral (método 4).

Tabla 20:

15

Ejemplo	Ligando	Rendimiento [%]	Selectividad [%]	ee [%]
150	(R)-1-[(S)-2-(Di- <i>terc</i> -butilfosfino)ferrocenil]etil-di- <i>o</i> -tolilfosfina	100.0	89.9	93.7 (S,S)
151	(S,S) _{FC} -1,1'-Bis[bis(4-metoxi-3,5-dimetilfenil)fosfino]-2,2'-bis[(R,R) _C -(N,N-dimetilamino)fenilmetil]ferroceno,	100.0	90.2	22.4 (R,R)
152	(R)-1-[(S)-2-ciclohexilfosfino]ferrocenil]etil-bis(2-metilfenil)-fosfina	100.0	89.5	85.6 (S,S)
153	(R)-1-Difenilfosfino-2-[(R)-(N,N-dimetilamino)[2-(difenilfosfino)fenil]metil]ferroceno	100.0	91.8	5.9 (R,R)
154	(R,R)-(-)-2,3-Bis(<i>terc</i> -butilmetilfosfino)quinoxalina	94.5	73.4	24.1 (S,S)
155	(2R,3R)-(-)-2,3-	99.2	86.2	9.3

	Bis(difenilfosfino)biciclo [2.2.1]hept-5-eno			(R,R)
156	(S)-2,2'-Bis(diisopropilfosfino)- 6,6'-dimetoxi-1,1'-bifenilo	100.0	89.3	26.5 (S,S)
157	(2S,4S)-(-)-2,4- Bis(difenilfosfino)pentano	100.0	91.4	3.0 (S,S)
158	1,1'-Bis[(S) _P -[(S) _{FC} -2-[(R) _C -1- (dimetilamino)etil]ferrocenil] fenilfosfino]ferroceno	11.3	19.3	73.0 (R,R)
159	1-Diciclohexilfosfino-1'-[(S) _P - [(S) _{FC} -2-[(R) _C -1-(dimetilamino)etil] ferrocenil]fenilfosfino]ferroceno	97.1	87.6	68.8 (S,S)
160	(R)-1-[(S)-2- (Difenilfosfino)ferrocenil]etildi (3,5-xilil)fosfina	99.9	91.3	20.0 (S,S)
161	(S) _{FC} -1-[(R) _P - <i>terc</i> -Butilfosfinoil]- 2-[(R)-1- (difenilfosfino)etil]ferroceno	100.0	90.0	72.1 (R,R)
162	(R)-1-[(S)-2- (Difenilfosfino)ferrocenil] etildi- <i>terc</i> -butilfosfina	100.0	91.3	73.9 (R,R)
163	Aducto de etanol de (R)-1-[(S)-2- (difenilfosfino)ferrocenil] etildiciclohexilfosfina	100.0	89.6	70.3 (R,R)
164	(R)-2,2'-Bis(difenilfosfino)- 6,6'-dimetoxi-1,1'-bifenilo	98.1	84.5	7.2 (S,S)
165	(R)-(+)-1,2-Bis(difenilfosfino) propano	78.3	38.5	10.9 (S,S)
166	(R)-1-[(S)-2-[Di(1- naftil)fosfino]ferrocenil] etildi- <i>terc</i> -butilfosfina	100.0	85.5	22.3 (S,S)

El término "selectividad" como se usa en la tabla anterior se refiere a la selectividad de la reacción a los compuestos de fórmula (VI).

Ejemplos 167-172:

5 *Pre-formación del catalizador*

Se cargó un vial con $[\text{Rh}(\text{COD})_2]\text{O}_3\text{SCF}_3$ (4.52 mg, 0.0096 mmol) y el ligando quirál correspondiente (0.01208 mmol) en una caja de manipulación con guantes. Posteriormente, se añadió trifluoroetanol desgasificado con argón (10.0 ml) y la

5 solución se agitó durante 60 min a ta.

Hidrogenación asimétrica:

Un autoclave a presión se cargó con N-[2-(2,4-diclorofenil)ciclobuten-1-il]acetamida (250 mg, 0.966 mmol), trifluoroetanol (0.50 ml) y la solución

10 catalizadora previamente preparada (2.00 ml). Se aplicó una presión de hidrógeno de 1000 kPa (10 bar) y la mezcla de reacción se calentó a 50 °C. La mezcla de reacción se enfrió a ta después de un periodo de agitación de 2 h a 50 °C.

15 La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se analizó a través de HPLC aquiral (método 3) y quirál (método 4).

Tabla 21:

Ej.	Ligando	Conversión [%]	Selectividad [%]	ee [%]
167	(R)-1-[(S)-2-[Di(2-furil)fosfino]ferrocenil]etildi-terc-butilfosfina	>99	>99	64 (R,R)
168	(R)-1-[(S)-2-(Di-terc-butilfosfino)ferrocenil]etildifenilfosfina	>99	>99	86 (S,S)
169	(R)-1-[(S)-2-(Difenilfosfino)ferrocenil]etildi-terc-butilfosfina	>99	>99	68 (R,R)
170	(R)-1-[(S)-2-(Diciclohexilfosfino)ferrocenil]etildiciclohexilfosfina	>99	>99	0
171	(R)-1-[(S)-2-[Bis(4-metoxi-3,5-dimetilfenil)fosfino]ferrocenil]etildiciclohexilfosfina	>99	>99	44 (R,R)

	hexilfosfina			
172	(R)-1-[(S)-2-[Bis(4-metoxi-3,5-dimetilfenil)fosfino]ferrocenil]etil-di- terc-butyl-fosfina	>99	>99	58 (R,R)

El término "selectividad" como se usa en la tabla anterior se refiere a la selectividad de la reacción a los compuestos de fórmula (VI).

Ejemplo 173:

- 5 Una mezcla de Rh(COD)₂OTf (1.3 kg, 0.5 % en mol) y (R)-1-[(S)-2-(di-*terc*-butilfosfino)ferrocenil]etil-di-
tolilfosfina (2.1 kg, 0.7 % en mol) en TFE (174 kg, 1.74 kmol) se agita durante 90 minutos a 50 °C antes de que se añada a una suspensión de N-[2-(2,4-
10 diclorofenil)ciclobuten-1-il]acetamida (142 kg, 0.55 kmol) en IPA (alcohol isopropílico, 866 kg, 14.4 kmol). La hidrogenación se realiza a 50 °C y 1000 kPa (10 bar) de hidrógeno hasta que se logra la conversión completa. La solución de reacción (1176 kg; ee (S,S) 91 %) se transfiere
15 después a la siguiente etapa.

¹H RMN (400MHz, DMSO-d₆) δ 8.1 (s a, 1H), 7.6 (d, J= 4 Hz, 1H), 7.5 (m, 2H), 4.1 (m, 1H), 4.0 (m, 1H), 3.3 (s, 3H), 2.9 (quintet, J= 8 Hz, 1H), 2.5 (m, 1H), 2.2 (m, 1H), 1.8 (m, 1H).

20 **Reacción (e) del Esquema 1 usando catalizadores de Ru**

Ejemplos 174-180:

Pre-formación del catalizador:

- Se cargó un vial con precatalizador de bis(2-metalil)(COD)rutenio (3.72 mg) y (S,S)-(-)-2,3-bis(*terc*-
25 butilmetilfosfino)quinoxalina (4.26 mg) en una caja de manipulación con guantes. Posteriormente, se añadió diclorometano desgasificado con argón (3.0 ml) seguido de ácido metanosulfónico (1.2 mg). La solución se agitó durante 30 minutos a ta.

Hidrogenación asimétrica:

Un autoclave a presión se cargó con N-[2-(2,4-diclorofenil)ciclobuten-1-il]acetamida (0.25 g, 0.97 mmol), el disolvente desgasificado con argón correspondiente
 5 (2.0 ml) y una parte de la solución catalizadora previamente preparada (0.5 ml). Se aplicó una presión de hidrógeno de 5000 kPa (50 bar) y la mezcla de reacción se calentó a 50 °C. La mezcla de reacción se enfrió a ta después de un periodo de agitación de 2 h a 50 °C.
 10 La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se analizó por ¹H RMN y HPLC quiral (método 4).

Tabla 22:

Ejemplo	Disolvente	Conversión [%]	Selectividad [%]	ee [%] (S,S)
174	TFE	0	0	0
175	Acetona	94	98	95
176	iPrOH	100	100	94
177	DCE	91	97	94
178	THF	50	98	96
179	MeTHF	75	95	96
180	MeOH	100	100	97

El término "selectividad" como se usa en la tabla anterior se refiere a la selectividad de la reacción a los
 15 compuestos de fórmula (VI).

Ejemplos 181-182:*Pre-formación del catalizador:*

Se cargó un vial con bis(2-metalil)(COD)rutenio (6.2 mg) y (S,S)-(-)-2,3-bis(terc-butilmetilfosfino)quinoxalina
 20 (7.1 mg) en una caja de manipulación con guantes. Posteriormente, se añadió diclorometano desgasificado con argón (4.0 ml) seguido de complejo de ácido fluorobórico-éter dietílico (0.24 ml, 0.081 mmol/ml). La solución se

agitó durante 30 minutos a ta. El volumen en el vial se redujo burbujeando argón a través de la solución (volumen final: 1 ml) antes de que se añadiera MeOH desgasificado (9 ml).

5 *Hidrogenación asimétrica:*

Un autoclave a presión se cargó con N-[2-(2,4-diclorofenil)ciclobuten-1-il]acetamida (0.5 g, 1.933 mmol), MeOH desgasificado con argón (4.0 ml) y una parte de la solución catalizadora previamente preparada (1.0 ml). Se aplicó la presión de hidrógeno correspondiente y la mezcla de reacción se calentó a 50 °C. La mezcla de reacción se enfrió a ta después de un periodo de agitación de 2 h a 50 °C.

La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se analizó por ¹H RMN y HPLC quiral (método 4).

Tabla 23:

Ejemplo	Presión de H ₂ [bar]	Conversión [%]	Selectividad [%]	ee [%] (S,S)
181	10	67	>99	n.d.
182	50	>99	>99	96

El término "selectividad" como se usa en la tabla anterior se refiere a la selectividad de la reacción a los compuestos de fórmula (VI).

20 n.d. = no determinado.

Ejemplos 183:

Pre-formación del catalizador:

Se cargó un vial con bis(COD)tetra[μ-trifluoroacetato]dirutenio (II) hidrato (1.40 mg, 0.0015 mmol), (S,S)-(-)-2,3-bis(terc-butylmetilfosfino)quinoxalina (1.10 mg, 0.0032 mmol) y N-[2-(2,4-diclorofenil)ciclobuten-1-il]acetamida (0.40 g, 1.53 mmol). Posteriormente, los viales se inertizaron con

argón y se añadió MeOH desgasificado con argón (5.0 ml). Se aplicó una presión de hidrógeno de 5000 kPa (50 bar) y la mezcla de reacción se calentó a 50 °C. La mezcla de reacción se enfrió a ta después de un periodo de agitación de 2.5 h a 50 °C.

La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se analizó por ¹H RMN y HPLC quiral (método 4).

Tabla 24:

Ejemplo	Precatalizador de Rh	Conversión [%]	Selectividad [%]	ee [%] (S, S)
183	[Ru(cod)(CF ₃ CO ₂) ₂] ₂ x n H ₂ O	84	95	94

El término "selectividad" como se usa en la tabla anterior se refiere a la selectividad de la reacción a los compuestos de fórmula (VI).

Ejemplos 184-199:

Pre-formación del catalizador

Se cargó un vial con el precursor de catalizador correspondiente (0.158 µmol; cuando se aplicó [Ru(COD)(2-metalilo)₂] como el precursor de catalizador igualmente se cargó HBF₄ (0.316 µmol) al vial)) y el ligando quiral correspondiente (0.19 µmol) en una caja de manipulación con guantes. Posteriormente, se añadió dicloroetano y la solución se agitó durante 30 minutos a ta antes de que el disolvente se evaporara a presión reducida.

Hidrogenación asimétrica:

Se añadieron N-[2-(2,4-diclorofenil)ciclobuten-1-il]acetamida (31.7 µmol) y MeOH (500 µl) al catalizador previamente preparado. Se aplicó una presión de hidrógeno de 5000 kPa (50 bar) y la mezcla de reacción se calentó a 50 °C. La mezcla de reacción se enfrió a ta después de un periodo de agitación de 16 h a 50 °C.

La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se analizó a través de HPLC aquiral (método 3) y quiral (método 4).

Tabla 25:

Ej.	Precursor de catalizador	Ligando	Observación	Conv. [%]	Selec. [%]	ee [%]
184	[RuCl ₂ (p-cimeno)] ₂	(R)-(+)-2,2'-Bis[di(3,5-xilil)fosfino]-1,1'-binaftilo		100.0	48.6	80.2 (R,R)
185	[Ru(COD)(2-metalilo)] ₂	(R)-(+)-2,2'-Bis[di(3,5-xilil)fosfino]-1,1'-binaftilo	Complejo HBF ₄	100.0	54.8	85.2 (R,R)
186	[RuCl ₂ (p-cimeno)] ₂	(S)-2,2'-Bis[di(3,5-xililfosfino)-6,6'-dimetoxi-1,1'-bifenilo]		98.8	86.4	60.8 (S,S)
187	[Ru(COD)(OOC(CF ₃) ₂)]	(S)-2,2'-Bis[di(3,5-xililfosfino)-6,6'-dimetoxi-1,1'-bifenilo]		99.2	81.0	59.0 (S,S)
188	[Ru(COD)(2-metalilo)] ₂	(-)-1,2-Bis((2R,5R)-2,5-diisopropilfosfolano)benceno	Complejo HBF ₄	100.0	91.4	81.8 (R,R)
189	[Ru(COD)(OOC(CF ₃) ₂)]	(S,S) _{FC} -1,1'-Bis[bis(4-metoxi-3,5-dimetilfenil)fosfino]-2,2'-bis[(R,R) _C -(N,N-dimetilamino)fenilmetil]ferroceno,		100.0	75.6	34.1 (S,S)
190	[Ru(COD)(2-metalilo)] ₂	(R)-1-Difenilfosfino-2-[(R)-(N,N-dimetilamino)[2-(difenilfosfino)fenil]metil]ferroceno	Complejo HBF ₄	75.1	72.1	20.1 (S,S)
191	[RuCl ₂ (p-cimeno)] ₂	(S)-2,2'-Bis[bis(3,5-di-terc-butyl-4-metoxifenil)fosfino]-6,6'-dimetoxi-1,1'-bifenilo		95.7	60.7	28.8 (R,R)
192	[Ru(COD)(OOC(CF ₃) ₂)]	(S)-2,2'-Bis[bis(3,5-di-		100.0	70.8	25.8

	CF ₃) ₂]	terc-butyl-4-metoxifenil) fosfino]-6,6'-dimetoxi- 1,1'-bifenilo				(R,R)
193	[Ru(COD) (2- metalilo) ₂]	1-Diciclohexilfosfino-1'- [(S) _P]-[(S) _{PC} -2-[(R) _C -1- (dimetilamino)etil] ferrocenil]fenilfosfino] ferroceno	Complejo HBF ₄	99.9	61.4	26.1 (S,S)
194	[Ru(COD) (OOC CF ₃) ₂]	(R)-1-[(S)-2- (Difenilfosfino) ferrocenil] etil-di(3,5-xilil) fosfina		100.0	90.1	54.9 (R,R)
195	[Ru(COD) (2- metalilo) ₂]	(R,R)-(-)-2,3-Bis(terc- butilmetilfosfino) quinoxalina	Complejo HBF ₄	99.9	90.4	96.2 (R,R)
196	[Ru(COD) (OOC CF ₃) ₂]	(R)-1-[(S)-2- (Difenilfosfino) ferrocenil] etil-di-terc-butilfosfina		100.0	83.2	69.7 (R,R)
197	[Ru(COD) (2- metalilo) ₂]	(2R,3R)-(+)-2,3- Bis(difenilfosfino) butano	Complejo HBF ₄	100.0	85.3	24.8 (R,R)
198	[Ru(COD) (OOC CF ₃) ₂]	(R)-2,2'-Bis (difenilfosfino)-6,6'- dimetoxi-1,1'- bifenilo		99.2	82.6	65.7 (R,R)
199	[Ru(COD) (2- metalilo) ₂]	(R)-(+)-1,2- Bis(difenilfosfino) propano	Complejo HBF ₄	100.0	88.8	3.3 (R,R)

El término "selectividad" como se usa en la tabla anterior se refiere a la selectividad de la reacción a los compuestos de fórmula (VI).

Ejemplos 200-206:

5 Pre-formación del catalizador

Se cargó un vial con bis(2-metalil)(COD)rutenio (3.10 mg, 0.0097 mmol), el ligando quiral correspondiente

(0.0107 mmol) y complejo de ácido fluorobórico éter dietílico (1.72 mg, 0.0106 mmol) en una caja de manipulación con guantes. Posteriormente, se añadió diclorometano desgasificado con argón (2.5 ml) y la
 5 solución se agitó durante 30 minutos a ta.

Hidrogenación asimétrica:

Un autoclave a presión se cargó con N-[2-(2,4-diclorofenil)ciclobuten-1-il]acetamida (250 mg, 0.97 mmol), MeOH desgasificado con argón (2.0 ml) y la solución
 10 catalizadora previamente preparada (0.5 ml). Se aplicó una presión de hidrógeno de 5000 kPa (50 bar) y la mezcla de reacción se calentó a 50 °C. La mezcla de reacción se enfrió a ta después de un periodo de agitación de 2 h a 50 °C.

15 La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se analizó a través de HPLC aquiral (método 3) y quiral (método 4).

Tabla 26:

Ejemplo	Ligando	Conv. [%]	Selec. [%]	ee [%]
200	(S)-1-[(R)-2-(Difenilfosfino)ferrocenil]etilditerc-butilfosfina	90	95	72 (S,S)
201	(S)-1-[(R)-2-[Di(2-furil)fosfino]ferrocenil]etilditerc-butilfosfina	>99	>99	56 (S,S)
202	(R,R)-(+)-1,2-Bis(t-butilMetilfosfino)benceno	98	>99	94 (R,R)
203	(-)-1,2-Bis((2R,5R)-2,5-dimetilfosfolano)benceno	91	95	80 (R,R)
204	(+)-1,2-Bis[(2S,5S)-2,5-	>99	98	79

	dietilfosfolano]benceno			(S, S)
205	(-)-1,2-Bis((2S,5S)-2,5-dietilfosfolano)etano	83	87	76 (R, R)
206	(1S,1S',2R,2R')-1,1'-Di-terc-butyl-(2,2')-difosfolano	56	92	79 (R, R)

El término "selectividad" como se usa en la tabla anterior se refiere a la selectividad de la reacción a los compuestos de fórmula (VI).

Ejemplos 207-208:

5 *Pre-formación del catalizador*

Se cargó un vial con [bis(2-metallil)(COD)rutenio (3.72 mg, 0.0116 mmol) y el ligando quirral correspondiente (0.0127 mmol) en una caja de manipulación con guantes. Posteriormente se añadieron diclorometano desgasificado con argón (3.00 ml) y una solución 0.081 M de ácido metano sulfónico en diclorometano (0.16 ml, 0.0130 mmol) y la solución se agitó durante 30 minutos a ta.

Hidrogenación asimétrica:

Un autoclave a presión se cargó con N-[2-(2,4-diclorofenil)ciclobuten-1-il]acetamida (250 mg, 0.97 mmol), MeOH desgasificado con argón (2.0 ml) y la solución catalizadora previamente preparada (0.5 ml). Se aplicó una presión de hidrógeno de 5000 kPa (50 bar) y la mezcla de reacción se calentó a 50 °C. La mezcla de reacción se enfrió a ta después de un periodo de agitación de 2 h a 50 °C.

La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se analizó a través de HPLC aquiral y quirral.

Tabla 27:

Ejemplo	Ligando	Conv. [%]	Selec. [%]	ee [%]
207	(S)-1-[(R)-2-[Bis(4-metoxi-3,5-	>99	95	85 (S, S)

	dimetilfenil) fosfino]ferrocenil]etildi- terc-butil-fosfina			
208	(S)-1-[(R)-2-[Bis(4-metoxi-3,5- dimetilfenil) fosfino]ferrocenil] etildiciclohexilfosfina	95	98	86 (S,S)

El término "selectividad" como se usa en la tabla anterior se refiere a la selectividad de la reacción a los compuestos de fórmula (VI).

Séptimo aspecto:

5 **Reacción (f) del Esquema 1:**

Ejemplo 209:

Una mezcla de reacción que consiste en N-[(1S,2S)-2-(2,4-
diclorofenil)ciclobutil]acetamida en
isopropanol/trifluoroetanol (428 g, 153 mmol) y una
10 suspensión de aerosil-200 (23 mg) en isopropanol (0.5 g) se
calentó a una Ta = 130 °C. Una parte del isopropanol y el
trifluoroetanol (ca. 220 g) se retiró a una temperatura de
82 °C medido en la cabeza del equipo de destilación antes
de que se añadiera una solución acuosa de H₃PO₄ al 50 %
15 (150 g, 765 mmol). Se retiró más isopropanol y
trifluoroetanol hasta que la temperatura en la parte
superior de la columna de destilación alcanzó 100 °C.
Posteriormente, la masa de reacción se agitó a condiciones
de reflujo hasta que se logró una conversión del > 95 %
20 (tiempo de reacción: aproximadamente 20 h).

Se añadió agua (145 g, 8.1 mol) a la mezcla de reacción una
vez que se enfrió a Ti = 60 °C. La mezcla de reacción se
extrajo dos veces con tolueno (primero: 169 g, 1.8 mol;
segundo: 86 g, 0.9 mol) antes de que el pH de la solución
25 acuosa se ajustara a 8.0-8.5 usando una solución de
amoníaco acuosa al 25 % (117.5 g, 1.7 mol). La fase acuosa
básica se extrajo con tolueno (169 g, 1.8 mol).
Posteriormente, la capa orgánica se concentró a presión

reducida y se filtró para obtener una solución al 25.3 % de (1S,2S)-2-(2,4-diclorofenil)ciclobutanamina en tolueno (136 g).

¹H RMN (400MHz, CDCl₃) δ 7.54 (t, J = 4 Hz, 1H), 7.41 (d, J = 4 Hz, 2H); 3.86-3.75 (m, 2H), 2.41-2.24 (m, 2H), 2.13-2.00 (m, 1H), 1.60-1.53 (m, 1 H).

Ejemplo 210:

Una mezcla de reacción que consiste en N-[(1S,2S)-2-(2,4-diclorofenil)ciclobutil]acetamida (10 g, 35.8 mmol), ácido metano sulfónico (6.9 g, 71.5 mmol) y agua (6.4 g, 358 mmol) se calentó hasta 110 °C para lograr condiciones de reflujo. La masa de reacción se agitó en condiciones de reflujo durante 21 h antes de que se enfriara a ta. Se añadió agua (40 ml) a la mezcla de reacción y posteriormente se extrajo dos veces con tolueno (primero: 50 ml; segundo: 30 ml). El pH de la solución acuosa se ajustó a 8.9 usando una solución de amoníaco acuosa al 25 % (9.6 g, 141 mmol). La capa acuosa básica se extrajo con tolueno (50 ml) para obtener una solución al 11.9 % de (1S,2S)-2-(2,4-diclorofenil)ciclobutanamina en tolueno (59.8 g).

Ejemplo 211:

N-[(1S,2S)-2-(2,4-diclorofenil)ciclobutil]acetamida (5.0 g, 17.9 mmol) se añadió a una solución acuosa de H₂SO₄ al 60 % (17.5 g, 107 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 128 °C para lograr condiciones de reflujo. La masa de reacción se enfrió a 60 °C después de un periodo de agitación de 21 h en condiciones de reflujo. Se añadió agua (75 ml) a la mezcla de reacción y posteriormente se extrajo dos veces con tolueno (primero: 25 ml; segundo: 25 ml). El pH de la solución acuosa se ajustó a 8.8 usando una solución de amoníaco acuosa al 25 % (5.8 g, 85.1 mmol). La

fase acuosa básica se extrajo con tolueno (100 ml). Posteriormente, la capa orgánica se concentró a presión reducida para obtener una solución al 15.4 % de (1S,2S)-2-(2,4-diclorofenil)ciclobutanamina en tolueno (17.3 g).

5 Octavo aspecto:

Reacción (g) del Esquema 1:

Ejemplo 212:

Una solución de (1S,2S)-2-(2,4-diclorofenil)ciclobutanamina en tolueno (339 g, 0.40 mol) se añade a NaHCO₃ sólido
10 (47 g, 0.56 mol). Después se añade agua (140 g, 7.79 mol) a la mezcla de reacción y la mezcla se calienta a Ti = 50 °C. Posteriormente, se añade una solución de cloruro de 2-(trifluorometil)piridin-3-carbonilo en tolueno (247 g, 0.42 mol) durante 53 minutos a Ti = 50 °C a la mezcla de
15 reacción. Una vez que se logra la conversión completa la mezcla de reacción se calienta a Ti = 70 °C y se agita durante 20 minutos a esta temperatura. Después de la separación de fases la fase orgánica se extrae con agua (201 g, 11.1 mol) a Ti = 80 °C. Posterior a la separación
20 de fases la fase orgánica se concentra a una solución de MCH ca. 35 % MCH (140 g, 1.4 mol) después se añade durante 20 minutos a la fase orgánica concentrada a Ti = 80 °C. La mezcla de reacción se enfría después a Ti = 5 °C durante 2.5 h mientras que las semillas se añaden a t Ti = 72 °C
25 (la cristalización también funciona sin sembrar). La mezcla de reacción se agita durante 30 minutos una vez que la mezcla de reacción alcanzó una Ti de 5 °C antes de que la suspensión se filtre, se lava con MCH (200 g, 2.0 mol) y se seca a temperatura elevada a presión reducida para aislar
30 N-[(1S,2S)-2-(2,4-diclorofenil)ciclobutil]-2-(trifluorometil) piridin-3-carboxamida (141.6 g) como un hidrato.

FT-IR 3282, 3077, 2981, 2952, 1650, 1593, 1543, 1473, 1353, 1187, 1138, 1074, 1066, 1054 cm^{-1}

El anhidrato de N-[(1S,2S)-2-(2,4-diclorofenil)ciclobutil]-2-(trifluorometil) piridin-3-carboxamida (80 g) se disolvió en una mezcla de acetona (240 g, 4.1 mol) y agua (80 g, 4.4 mol) a $T_i = 55\text{ }^{\circ}\text{C}$. La mezcla se enfrió después a $T_i = 8\text{ }^{\circ}\text{C}$ y se añadieron cristales semilla a $T_i = 29\text{ }^{\circ}\text{C}$. Se añadió agua (86 g, 4.8 mol) durante 60 minutos a la mezcla de reacción una vez la mezcla de reacción alcanzó una temperatura $8\text{ }^{\circ}\text{C}$. La mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos después de añadir otra alícuota de agua (174 g, 9.7 mol) durante 1 h. Posteriormente, se añadió la alícuota final de agua (340 g, 18.9 mol) y la suspensión se agitó durante 80 minutos. La suspensión se filtró y la torta de filtro se lavó con agua (2 x 80 g, 4.) antes de que se secara a presión reducida a $35\text{ }^{\circ}\text{C}$ para producir el monohidrato de N-[(1S,2S)-2-(2,4-diclorofenil)ciclobutil]-2-(trifluorometil) piridin-3-carboxamida (94.6 g).

^1H RMN (400MHz, CDCl_3) δ 8.65 (dd, $J = 4.6\text{ Hz}$, $J = 1.2\text{ Hz}$, 1H), 7.60-7.58 (m, 1H), 7.47-7.44 (m, 1H), 7.41-7.40 (m, 1H), 7.33-7.25 (m, 2H), 5.54 (d a, $J = 7.8\text{ Hz}$, 1H), 5.03 (quin, $J = 7.3\text{ Hz}$, 1H), 4.24 (q, $J = 7.8\text{ Hz}$, 1H), 2.65-2.56 (m, 1H), 2.44-2.28 (m, 2H), 2.10-2.01 (m, 1 H).

FT-IR 3403, 3232, 3079, 2948, 1660, 1645, 1593, 1575, 1471, 1326, 1186, 1126, 1076, 1054 cm^{-1} .

Ejemplo 213:

Una mezcla bifásica de (1S,2S)-2-(2,4-diclorofenil)ciclobutanamina (20.0 g, 87.3 mmol) en tolueno (20 g) y agua (40 g) se enfrió a $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ y se añadieron cristales de semilla del producto en forma de hidrato (1.53 g). Una solución de cloruro de 2-(trifluorometil)piridin-3-carbonilo (19.7 g, 91.6 mmol) en

tolueno (60 g) se dosificó en paralelo a NaOH ac al 30 %
(14.0 g, 105 mmol) durante 2 h de tal manera que el pH se
mantiene entre 7-9. Después del final de la dosificación la
reacción se agitó durante 3 h adicionales. La suspensión
5 espesa resultante se filtró, la torta de filtro se lavó con
agua (2x25 g) y se secó a una presión de 15 kPa (150 mbar)
durante 16 h para producir N-[(1S,2S)-2-(2,4-
diclorofenil)ciclobutil]-2-(trifluorometil) piridin-3-
carboxamida (36.4 g, que contiene un 7 % de agua) como un
10 monohidrato.

FT-IR 3403, 3232, 3079, 2948, 1660, 1645, 1593, 1575, 1471,
1326, 1186, 1126, 1076, 1054 cm⁻¹.

Se hace constar que con relación a esta fecha, el mejor
método conocido por la solicitante para llevar a la
15 práctica la citada invención, es el que resulta claro de la
presente descripción de la invención.