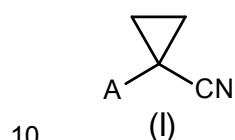


REIVINDICACIONES

Habiéndose descrito la invención como antecede, se reclama como propiedad lo contenido en las siguientes reivindicaciones:

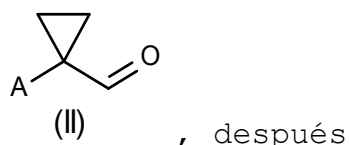
- 5 1. Un proceso para la preparación de ciclobutanamidas enantiomérica y diastereoméricamente enriquecidas que comprende

(a) reducir el resto nitrilo de un compuesto de fórmula (I) a un aldehído

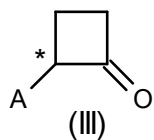


- en donde A se selecciona de arilo, heteroarilo, alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆ y cicloalquilo C₃-C₇, cuyos arilo, heteroarilo, alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆ y cicloalquilo C₃-C₇ no están sustituidos o
15 están sustituidos con uno o más sustituyentes alquilo C₁-C₆, 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,
20 haloalquilsulfonilo C₁-C₆, haloalquenilo C₂-C₆ y haloalquinilo C₂-C₆;

- 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 H₂ y
25 un catalizador metálico, seguido de la posterior hidrólisis al compuesto de fórmula (II)

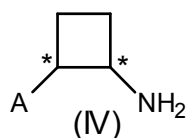


(b) hacer reaccionar el compuesto de fórmula (II) en presencia de un ácido de Lewis adecuado para obtener un compuesto de fórmula (III)

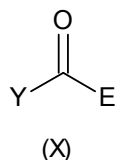


en donde * indica un estereocentro, después

- 5 (c) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (III) con una sal de amonio y H_2 en presencia de un catalizador de metal de transición quiral para obtener una amina enantiomérica y diastereoméricamente enriquecida de fórmula (IV)



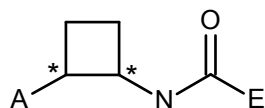
- 10 en donde * indica un estereocentro y después además haciendo reaccionar la amina de fórmula (IV) con un compuesto de fórmula (X)



- en donde Y es un grupo saliente adecuado tales como OH, OR o halógeno, preferentemente cloro, R es alquilo C_1-C_6 y E se selecciona de arilo, heteroarilo, hidrógeno, alquilo C_1-C_6 , alqueno C_2-C_6 , alquino C_2-C_6 y cicloalquilo C_3-C_7 , cuyos arilo, heteroarilo, alquilo C_1-C_6 , alqueno C_2-C_6 , alquino C_2-C_6 y cicloalquilo C_3-C_7 no están sustituidos o
- 20 están sustituidos con uno o más sustituyentes alquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , haloalcoxi C_1-C_6 , alqueno C_2-C_6 , alquino C_2-C_6 , alquilsulfanilo C_1-C_6 , haloalquilsulfanilo C_1-C_6 , alquilsulfinilo C_1-C_6 , haloalquilsulfinilo C_1-C_6 , alquilsulfonilo C_1-C_6 ,

haloalquilsulfonilo C_1-C_6 , haloalquenilo C_2-C_6 y haloalquinilo C_2-C_6 ;

de tal manera que se forme la amida enantiomérica y diastereoméricamente enriquecida de fórmula (VII)



5 (VII) .

2. El proceso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde A y E se seleccionan de arilo y heteroarilo, cuyos arilo y heteroarilo no están sustituidos o están sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de
10 halógeno, ciano, alquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 y haloalcoxi C_1-C_6 .

3. El proceso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde A es fenilo y E es heteroarilo, cuyos fenilo y heteroarilo no están sustituidos o están sustituidos con uno o más
15 sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, ciano, alquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 y haloalcoxi C_1-C_6 .

4. El proceso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 en donde
20 el compuesto de fórmula (II) se hace reaccionar en la etapa (b) en presencia de un ácido de Lewis seleccionado de $AlCl_3$ y $GaCl_3$, preferentemente $AlCl_3$.

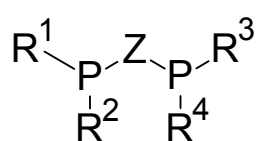
5. El proceso de acuerdo con la reivindicación 4, en donde el disolvente usado en la etapa (b) es un disolvente
25 hidrocarburo clorado o un aromático clorado, particularmente diclorometano, clorobenceno o diclorobenceno.

6. El proceso de acuerdo con la reivindicación 4 o 5, en donde

en la etapa (b) se añaden 1.0-1.5 moles equivalentes de AlCl_3 o GaCl_3 con respecto al compuesto de fórmula (II).

7. El proceso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 en donde

- 5 el catalizador de metal de transición quiral en la etapa (c) comprende un metal de transición seleccionado de Ru, Rh, Ir y Pd, preferentemente Ru, y un ligando quiral con un fósforo bidentado de fórmula general (VIII)



(VIII)

- 10 en donde Z es un grupo enlazante y R^1 , R^2 , R^3 y R^4 se seleccionan independientemente de arilo, heteroarilo, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ y cicloalquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, cada uno de los cuales no está sustituido o está sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo
- 15 $\text{C}_1\text{-C}_6$, alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_6$, haloalquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ y halógeno.

8. El proceso de acuerdo con la reivindicación 7, en donde el grupo enlazante Z se selecciona de (R y S)-1,1'-binaftilo, (R y S)-4,4'-bi-1,3-benzodioxol, (R y S)-2,2',6,6'-tetrametoxi-3,3'-bipiridina, (R y S)-6,6'-
- 20 dimetoxi-1,1'-bifenilo, (R y S)-4,4',6,6'-tetrametoxi-1,1'-bifenilo, 2,2'-bis-[(R)-cx-(dimetilamino)bencil]ferroceno, ferrocenil metilo, ferroceno, benceno y etilo, preferentemente (R y S)-1,1'-binaftilo.

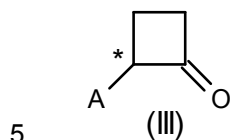
9. El proceso de acuerdo con la reivindicación 7 u 8, en
- 25 donde el ligando quiral se selecciona de

(R)-2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo,
 (R)-2,2'-bis(di-*p*-tolilfosfino)-1,1'-binaftilo,
 (R)-2,2'-bis[di(3,5-xilil)fosfino]-1,1'-binaftilo,
 (R)-5,5'-bis(difenilfosfino)-4,4'-bi-1,3-benzodioxol,

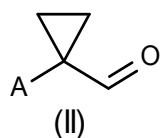
- (R)-5,5'-bis(di[3,5-xilil]fosfino)-4,4'-bi-1,3-benzodioxol,
 (R)-5,5'-bis[di(3,5-di-*terc*-butil-4-metoxifenil)fosfino]-
 4,4'-bi-1,3-benzodioxol,
 (S)-1,13-bis(difenilfosfino)-7,8-dihidro-6H-
 5 dibenzo[f,h][1,5]dioxina,
 (R)-2,2',6,6'-tetrametoxi-4,4'-bis(di(3,5-xilil)fosfino)-
 3,3'-bipiridina,
 (R)-2,2'-bis(difenilfosfino)-6,6'-dimetoxi-1,1'-bifenilo,
 (R)-2,2'-bis(difenilfosfino)-4,4',6,6'-tetrametoxi-1,1'-
 10 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,
 15 (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-
 20 xilil)fosfino]fenil]ferroceno,
 y
 (S)-1-[(S)-1-[bis[3,5-
 bis(trifluorometil)fenil]fosfino]etil]-2-[2-
 (difenilfosfino)fenil]ferroceno.
- 25 10. El proceso de acuerdo con la reivindicación 7 u 8, en
 donde
 el catalizador de metal de transición quiral se selecciona
 de [RuCl(p-cimeno)((S)-DM-SEGPPOS)]Cl, [RuCl(p-cimeno)((R)-
 DM-SEGPPOS)]Cl, [NH₂Me₂][(RuCl((R)-xilbinap))₂(u-Cl)₃],
 30 [NH₂Me₂][(RuCl((S)-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], $\text{RuCl}_2[(R)\text{-xilbinap}][(R,R)\text{-dpeno}]$, y $\text{RuCl}_2[(S)\text{-xilbinap}][(S,S)\text{-dpeno}]$.

11. Un proceso para la preparación de un compuesto de fórmula (III)



en donde A es como se ha definido en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 y * indica un estereocentro, que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula (II)



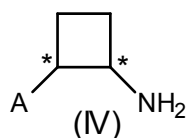
10 en presencia de un ácido de Lewis seleccionado de AlCl_3 y GaCl_3 , preferentemente AlCl_3 .

12. El proceso de acuerdo con la reivindicación 11, en donde se añaden 1.0-1.5 moles equivalentes de AlCl_3 o GaCl_3 con respecto al compuesto de fórmula (II).

15 13. El proceso de acuerdo con la reivindicación 11 y 12, en donde la reacción se lleva a cabo en un disolvente aromático clorado a una temperatura de 50-60 °C.

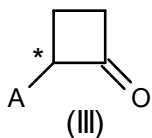
14. Un proceso para la preparación de una ciclobutanamina enantiomérica y diastereoméricamente enriquecida de fórmula (IV)

20



en donde * indica un estereocentro y en donde A es como se ha definido en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3,

25 que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula (III)

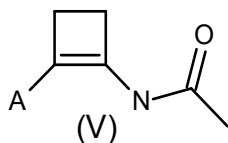


con una sal de amonio y H_2 en presencia de un catalizador de metal de transición quirál, en donde la cantidad de catalizador de metal de transición quirál añadido a la

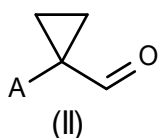
5 mezcla de reacción está entre 0.0001 y 0.1 moles equivalentes con respecto al compuesto de fórmula (III), preferentemente entre 0.0005 y 0.01 moles equivalentes con respecto al compuesto de fórmula (III) y en donde la mezcla de reacción se carga

- 10 (i) con 1-10 moles equivalentes de una sal de amonio preformada con respecto al compuesto de fórmula (III) seleccionada de acetato de amonio, 2-metoxipropionato de amonio, tetrahydrofuran-2-carboxilato de amonio, o-metoxibenzoato de amonio, p-metoxibenzoato de amonio,
- 15 cloroacetato de amonio, metoxiacetato de amonio, fenoxiacetato de amonio, p-clorofenoxi acetato de amonio, 4-terc-butilfenoxi acetato de amonio, furan-2-carboxilato de amonio y salicilato de amonio o
- (ii) con 1-10 moles equivalentes amoníaco y un ácido con
- 20 respecto al compuesto de fórmula (III) seleccionado de ácido acético, ácido metoxiacético, ácido 2-metoxipropiónico, ácido tetrahydrofuran-2-carboxílico, ácido o-metoxibenzoico, ácido p-metoxibenzoico, ácido fenoxi acético, ácido 2-furan-carboxílico, ácido p-
- 25 clorofenoxi acético, ácido salicílico, ácido 4-terc-butilfenoxiacético, ácido acético y ácido cloroacético, para formar la sal de amonio *in situ*.

15. Un proceso para preparar un compuesto de fórmula (V)

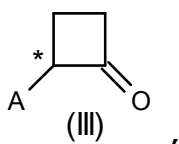


en donde A es como se ha definido en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula (II)



5

en presencia de un ácido de Lewis seleccionado de AlCl_3 y GaCl_3 , preferentemente AlCl_3 , para obtener un compuesto de fórmula (III)



10 y hacer reaccionar además el compuesto de fórmula (III) con acetonitrilo y un aditivo adecuado, en donde el aditivo se selecciona de cloruros de acilo, anhídridos o ésteres, preferentemente el aditivo se selecciona de cloruro de acetilo, acetato de isopropenilo, cloruro de 4-
15 metoxibenzoilo y anhídrido p-anísico.