



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



(11) Número de publicación: **2 328 235**

(51) Int. Cl.:

C07C 213/00 (2006.01) **C07C 231/18** (2006.01)
C07C 51/347 (2006.01) **C07C 67/00** (2006.01)
C07C 215/30 (2006.01) **C07C 235/34** (2006.01)
C07C 59/48 (2006.01) **C07C 69/732** (2006.01)
C07D 333/20 (2006.01)

(12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(96) Número de solicitud europea: **03004920 .9**

(96) Fecha de presentación : **07.03.2003**

(97) Número de publicación de la solicitud: **1346977**

(97) Fecha de publicación de la solicitud: **24.09.2003**

(54) Título: **Procedimiento para la preparación de aril-aminopropanoles.**

(30) Prioridad: **20.03.2002 DE 102 12 301**

(73) Titular/es: **Saltigo GmbH**
Business-Park Katzberg Katzbergstrasse 1
40764 Langenfeld, DE

(45) Fecha de publicación de la mención BOPI:
11.11.2009

(72) Inventor/es: **Eckert, Markus;**
Dreisbach, Claus;
Bosch, Boris y
Stolle, Andreas

(45) Fecha de la publicación del folleto de la patente:
11.11.2009

(74) Agente: **Carpintero López, Mario**

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

DESCRIPCIÓN

Procedimiento para la preparación de aril-aminopropanoles.

5 La invención se refiere a un procedimiento para la preparación de aril-aminopropanoles enantioméricamente enriquecidos y a su uso así como a productos intermedios.

10 Los 1-aryl-3-aminopropan-1-oles han adquirido cierta importancia técnica en especial como productos intermedios para la fabricación de medicamentos. Así, algunos 1-aryl-3-aminopropan-1-oles sirven por ejemplo como substancias precursoras para la preparación de inhibidores de la absorción de serotonina o noradrenalina. En algunos de estos inhibidores ha podido comprobarse que determinados enantiómeros no son solamente inactivos o menos activos, sino que incluso pueden presentar efectos secundarios no deseados (documento US-A 5,104,899).

15 Corey y Reichard (Tetrahedron Letters, 39, 5207, 1989) describen un procedimiento para la preparación de S-fluoxetina en el que en un paso importante se reduce asimétricamente 3-cloropropiofenona con un borano quiral a S-3-cloro-1-fenil-1-propanol.

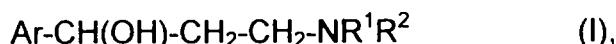
20 Tras reacción con yoduro sódico y metilamina se obtiene entonces (S)-3-(metilamino)-1-fenil-propan-1-ol, que puede hacerse reaccionar ulteriormente hasta el producto final. Es un inconveniente en este procedimiento que deben utilizarse reactivos caros y que el rendimiento total se encuentra solamente entre 77 y 82%.

25 En Chirality 2000, 12, 26-29 se describe un procedimiento para la preparación de (1S)-3-(metilamino)-1-(2-tiofen-il)-1-propanol enantioméricamente enriquecido a partir de 1-(2-tiofen-il)-3-cloropropan-1-ona. Tras la reducción al 3-cloro-1-(2-tienil)-1-propanol racémico el racemato se separa enzimáticamente y el enantiómero (S) se hace reaccionar ulteriormente con NaI y metilamina obteniéndose (S)-3-(metilamino)-1-(2-tiofen-il)-propan-1-ol. Este método tiene el inconveniente de que en las separaciones enzimáticas de racematos por principio solo puede obtenerse 50% del enantiómero deseado y el rendimiento total no es por consiguiente económicamente aceptable.

30 Una ruta de síntesis similar se describe en J. Lab. Comp. Radiopharm. 1995, 36, 213-223 en la que se reduce asimétricamente 1-(2-tiofen-il)-3-cloropropan-1-ona con borano y una oxazaborolidina. El rendimiento en este paso asciende solamente al 61%, lo que hace el procedimiento total poco económico.

35 Existía por consiguiente la necesidad de un procedimiento eficiente y ampliamente utilizable para la preparación de aril-aminopropanoles enantioméricamente enriquecidos que partiera de productos de partida fácilmente obtenibles.

39 Se ha encontrado ahora un procedimiento para la preparación de compuestos de fórmula (I) enantioméricamente enriquecidos



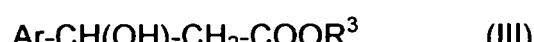
en la que

45 Ar representa un resto 2-tiofen-ilo o 3-tiofen-ilo substituido o no substituido y

49 R¹ y R² representan respectivamente independientemente entre sí hidrógeno, alquilo C₁-C₂₀, arilo C₄-C₁₄ o arilalquilo C₅-C₁₅ o los dos restos R¹ y R² representan juntos alquileno C₃-C₁₂,

50 que está caracterizado porque

54 a) se transforman compuestos de fórmula (II) en compuestos de fórmula (III) enantioméricamente enriquecidos o compuestos de fórmula (IV) en compuestos de fórmula (V) enantioméricamente enriquecidos



ES 2 328 235 T3

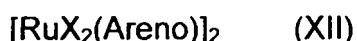
en las que

Ar posee el significado indicado para la fórmula (I) y

5 R¹ y R² poseen el significado indicado para la fórmula (I) y

R³ representa hidrógeno, alquilo C₁-C₂₀, arilo C₄-C₁₄ o arilalquilo C₅-C₁₅, y en el que la transformación

10 i) se realiza en presencia de un catalizador que contiene complejos de rutenio, pudiéndose obtener los complejos de rutenio por reacción de compuestos de fórmula (XII) con compuestos de fórmula (XIII), o complejos de fórmula (XIV), en la que en los compuestos de fórmula (XII)



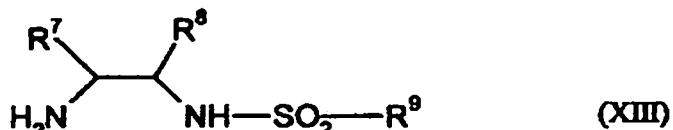
15

Areno representa un compuesto aromático coordinado con 6 a 12 átomos de carbono de anillo, que además puede estar substituido con hasta 6 restos que están respectivamente independientemente seleccionados entre sí del grupo de alquilo C₁-C₈, bencilo y fenilo y

20

X representa cloro, bromo o yodo,

y en donde en la fórmula (XIII)



25

R⁷ y R⁸ representan respectivamente independientemente entre sí por ejemplo alquilo C₁-C₂₀, arilo C₄-C₁₅ o arilalquilo C₅-C₁₆ o R⁷ y R⁸ representan conjuntamente un resto alquíleno C₃-C₁₂ de cadena lineal o ramificado y

30

R⁹ representa alquilo C₁-C₂₀, fluoroalquilo C₁-C₂₀ o arilo C₄-C₁₅,

y en donde en la fórmula (XIV)

35



40

Areno y X poseen respectivamente el significado indicado para la fórmula (XII) y (XIII) representa compuestos de la fórmula (XIII) con el significado ahí indicado,

45

ii) en presencia de al menos una amina que está presente al menos parcialmente en forma protonada,

iii) con ácido fórmico, formiatos o mezclas de los mismos,

y

50

b) en el caso de que para el paso a) se hubieran utilizado compuestos de fórmula (II) se hacen reaccionar los compuestos de fórmula (III) enantioméricamente enriquecidos con aminas de fórmula (VI)

55



en la que R¹ y R² poseen el significado indicado en la fórmula (I),

60

para obtener compuestos de fórmula (V) enantioméricamente enriquecidos con el significado anteriormente indicado y

65

c) los compuestos de fórmula (V) enantioméricamente enriquecidos se transforman por reducción en compuestos de fórmula (I) enantioméricamente enriquecidos con el significado anteriormente indicado.

Con especial preferencia Ar representa un resto 2-tiофено.

ES 2 328 235 T3

Es de señalar que también están comprendidas por el alcance de la invención combinaciones discretionales de los intervalos e intervalos de preferencia indicados para cada característica.

Enantioméricamente enriquecido en el sentido de la invención significa compuestos enantioméricamente puros o mezclas de enantiómeros de un compuesto en las que un enantiómero está presente en un exceso enantiomérico, a continuación también indicado como ee (exceso enantiomérico), en comparación con el otro enantiómero. Preferiblemente este exceso enantiomérico asciende a 10 a 100% de ee, con especial preferencia 60 a 100% de ee y con muy especial preferencia a 85 a 100% de ee.

Enantioméricamente enriquecido en el sentido de la invención se refiere en especial a la configuración del átomo de carbono adyacente al resto Ar.

Preferiblemente en las fórmulas (I), (IV), (V) y (VI) R¹ y R² representan respectivamente independientemente hidrógeno, metilo, etilo, isopropilo, fenilo o bencilo.

Con especial preferencia en las fórmulas (I), (IV) y (V) NR¹R² representa como un todo metilamino, etilamino e isopropilamino, o en la fórmula (VI) HNR¹R² metilamina, etilamina e isopropilamina.

Con muy especial preferencia en las fórmulas (I), (IV) y (V) NR¹R² representa como un todo metilamino o en la fórmula (VI) HNR¹R² metilamina.

Preferiblemente en las fórmulas (I) y (III) R³ representa respectivamente hidrógeno, metilo, etilo, isopropilo, n-propilo, terc-butilo, n-butilo, iso-butilo, fenilo o bencilo, siendo metilo y etilo especialmente preferidos y metilo muy especialmente preferido.

Para el procedimiento conforme a la invención son compuestos de fórmula (II) preferidos:

3-Oxo-3-(2-tiofen-il)propanoato de metilo, 3-oxo-3-(2-tiofen-il)propanoato de etilo, 3-oxo-3-(2-tiofen-il)propanoato de isopropilo, 3-oxo-3-(2-tiofen-il)propanoato de terc-butilo, 3-oxo-3-(2-tiofen-il)propanoato de 2-ethylhexilo.

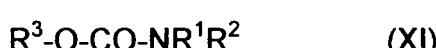
Para el procedimiento conforme a la invención son compuestos de fórmula (IV) preferidos:

3-Oxo-3-(2-tiofen-il)propanamida, N-metil-3-oxo-3-(2-tiofen-il)propanamida y N-bencil-3-oxo-3-(2-tiofen-il)propanamida.

Para el procedimiento conforme a la invención es preferida la utilización de compuestos de fórmula (II) en el paso a) con los significados e intervalos de preferencia anteriormente indicados.

Para el procedimiento conforme a la invención es especialmente preferida la utilización de compuestos de fórmula (II) en el paso a) con los significados e intervalos de preferencia anteriormente indicados para Ar y R¹ y en el paso b) la reacción con metilamina.

Los compuestos de fórmula (IV) que pueden utilizarse para el procedimiento conforme a la invención pueden obtenerse análogamente a los compuestos de fórmula (II) por ejemplo por reacción catalizada con bases de compuestos de fórmula (IX) con compuestos de fórmula (XI)



en la que los restos R¹, R² y R³ respectivamente independientemente entre sí, preferiblemente idénticos, poseen el mismo significado e intervalos de preferencia indicados para las fórmulas (II) y (IV).

Por ejemplo son de mencionar como compuestos de fórmula (XI):

Metilcarbamato de N-metilo, etilcarbamato de N-metilo, metilcarbamato de N-metilo, etilcarbamato de N-metilo, metilcarbamato de N,N-dimetilo y etilcarbamato de N,N-dimetilo.

Una reacción semejante se describe p.ej. en Tetrahedron Lett. 1998, 39, 4995 y puede utilizarse por ejemplo análogamente para la reacción de 2-acetiltifeno con metilcarbamato de N-metilo o etilcarbamato de N-metilo.

Los compuestos de fórmula (IV) que pueden utilizarse para el procedimiento conforme a la invención pueden obtenerse igualmente por reacción catalizada con bases de los compuestos de fórmula general (IX) con isocianatos, como se describe en Synth. Commun. 1987, 17, 13-18. Como ejemplo es de mencionar la reacción de 2-acetiltifeno con metilisocianato, etilisocianato o bencilisocianato.

ES 2 328 235 T3

Arilo representa en el marco de la invención por ejemplo y preferiblemente restos aromáticos carbocíclicos o restos heteroaromáticos que contienen ninguno, uno, dos o tres heteroátomos por ciclo, en el resto heteroaromático completo, sin embargo al menos un heteroátomo seleccionado del grupo de nitrógeno, azufre u oxígeno. Además los restos aromáticos carbocíclicos o restos heteroaromáticos pueden estar substituidos con hasta cinco substituyentes por 5 ciclo seleccionados respectivamente independientemente entre sí por ejemplo y preferiblemente del grupo de hidroxi, alquilo C₁-C₁₂, ciano, COOH, COOM, en el que M representa un ion de metal alcalino o un semiequivalente de un ion de metal alcalinotérreo, COO-(alquilo C₁-C₁₂), COO-(arilo C₄-C₁₀), CO-(alquilo C₁-C₁₂), CO-(arilo C₄-C₁₀), O-(alquilo C₁-C₁₂), O-(arilo C₄-C₁₀), N(alquilo C₁-C₁₂)₂, NH-(alquilo C₁-C₁₂), flúor, cloro, bromo, fluoroalquilo C₁-C₁₂, representando fluoroalquilo un resto alquilo sustituido una vez, varias veces o totalmente con flúor conforme a 10 la definición anterior, CONH₂, CONH-(alquilo C₁-C₁₂), NHCOO-(alquilo C₁-C₁₂). Lo mismo es válido para la parte arilo de un resto arilalquilo.

Alquilo o alquieno significa en el marco de la invención respectivamente independientemente un resto alquilo o 15 alquieno de cadena lineal, cíclico, ramificado o no ramificado que dado el caso puede estar substituido además con restos alcoxi C₁-C₄. Lo mismo es válido para la parte alquilo de un resto arilalquilo.

Por ejemplo, en todos los contextos alquilo C₁-C₆ representa preferiblemente metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, terc-butilo, n-pentilo, ciclohexilo y n-hexilo, alquilo C₁-C₈ además por ejemplo n-heptilo, n-octilo o iso-octilo, alquilo C₁-C₁₂ más allá p.ej. n-deciilo y n-dodeciilo y alquilo C₁-C₂₀ aún más allá n-hexadecilo y n-octadecilo.

20 Por ejemplo, alquieno C₁-C₄ en todos los contextos representa preferiblemente metileno, 1,1-etileno, 1,2-etileno, 1,1-propileno, 1,2-propileno, 1,3-propileno, 1,1-butileno, 1,2-butileno, 2,3-butileno y 1,4-butileno, alquieno C₁-C₈ además 1,5-pentileno, 1,6-hexileno, 1,1-ciclohexileno, 1,4-ciclohexileno, 1,2-ciclohexileno y 1,8-octileno.

25 La denominación general de arilo como substituyente comprende restos carbocíclicos y restos heteroaromáticos en los que ninguno, uno, dos o tres átomos del esqueleto por ciclo, en todo el resto sin embargo al menos un átomo del esqueleto, son heteroátomos seleccionados del grupo de nitrógeno, azufre u oxígeno. Arilo C₅-C₁₀ representa por ejemplo y preferiblemente fenilo, piridilo, o-, m- o p-tolilo, arilo C₅-C₁₄ además antracenilo.

30 Lo mismo es válido para la parte arilo de un resto arilalquilo. Arilalquilo C₆-C₁₅ representa por ejemplo y preferiblemente bencilo.

Fluoroalquilo significa en el marco de la invención respectivamente independientemente un resto alquilo de cadena lineal, cíclico, ramificado o no ramificado que puede estar substituido con uno, varios o totalmente con átomos de flúor.

35 Por ejemplo y preferiblemente fluoroalquilo C₁-C₈ representa en todos los contextos preferiblemente trifluorometilo, triclorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo, pentafluoroetilo y nonafluorobutilo, fluoroalquilo C₁-C₈ trifluorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo, pentafluoroetilo y nonafluorobutilo.

40 En el paso a) del procedimiento conforme a la invención se transforman en presencia de un catalizador de metal de transición los compuestos de fórmula (II) en compuestos de fórmula (III) enantioméricamente enriquecidos o compuestos de fórmula (IV) en compuestos de fórmula (V) enantioméricamente enriquecidos, realizándose la reacción

- 45 iii) en presencia de un catalizador que contiene complejos de rutenio y
- iv) en presencia de al menos una amina que está presente al menos parcialmente en forma protonada,
- iii) con ácido fórmico, formiatos o mezclas de los mismos.

50 La reducción catalítica de cetonas a alcoholes secundarios enantioméricamente enriquecidos es básicamente conocida. Como reductores se utilizan a este respecto habitualmente hidrógeno molecular o en las llamadas hidrogenaciones de transferencia compuestos que transfieren hidrógeno, como por ejemplo ácido fórmico o isopropanol.

55 Por ejemplo, en Tetrahedron 1995, 27, 4801 u Org. and Organomet. Synth. 1999, 2, 175 se describe la hidrogenación asimétrica de aril-β-cetoésteres con catalizadores de Ru-fosfina. Un artículo de recapitulación se encuentra en Asimmetry 1997, 8, 3327. En especial los catalizadores de rutenio son adecuados para la hidrogenación asimétrica con ligandos de binaftil- o bifenilfosfina, como describen los documentos EP 529 444, EP 643 065, EP 749 973 y EP 764 652.

60 Se utilizan aquellos catalizadores que contienen complejos de rutenio. Son complejos de rutenio aquellos que pueden obtenerse por reacción de compuestos de fórmula (XII) con compuestos de fórmula (XIII), o complejos de la fórmula (XIV). Con especial preferencia se utilizan aquellos complejos de rutenio que pueden obtenerse por reacción de compuestos de fórmula (XII) con compuestos de fórmula (XIII). En una forma de realización preferida a este 65 respecto la relación molar entre compuestos de fórmula (XII) y compuestos de fórmula (II) asciende a 2:1 a 3:1, con especial preferencia a 2,01:1 a 2,4:1.

ES 2 328 235 T3

Ventajosamente se mezclan compuestos de fórmula (XIII) y compuestos de fórmula (XII) y la mezcla se recoge en disolventes orgánicos. La mezcla resultante puede además mezclarse ventajosamente antes de la adición a la mezcla de reacción con una base, preferiblemente una amina terciaria, y, por ejemplo y preferiblemente, agitarse durante 10 a 30 min, ascendiendo la cantidad molar de amina terciaria por ejemplo y preferiblemente a 1:1 a 3:1, con especial preferencia a 1:1 a 2:1, referida a compuestos de fórmula (XIII).

Para disolventes orgánicos y aminas son válidos los mismos datos e intervalos de preferencia que se describen más adelante detalladamente.

- 10 En los compuestos de fórmula (XII)



- 15 Areo representa un compuesto aromático coordinado con 6 a 12 átomos de carbono de anillo que además puede estar substituido con hasta 6 restos que se seleccionan respectivamente independientemente entre sí del grupo de alquilo C₁-C₈, bencilo y fenilo, y

20 X representa cloro, bromo o yodo, con especial preferencia cloro.

Preferiblemente arenó representá benceno o naftaleno, que puede estar substituído con hasta 6 restos que se seleccionan respectivamente independientemente entre sí del grupo de metilo, etilo, n-propilo, isopropilo y terc-butilo.

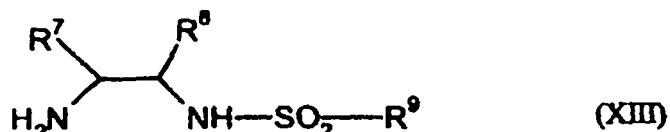
- 25 Areo representa preferiblemente mesitileno, cumeno o benceno

Son compuestos de fórmula (XII) especialmente preferidos:

- ³⁰ Dímero de bencenodiclororruteno, dímero de mesitilenodiclororruteno y dímero de cumenodiclororruteno, siendo aún más preferido el dímero de cumenodiclororruteno.

En la fórmula (XIII)

35



- 45 representan

R⁷ y R⁸ respectivamente independientemente entre sí alquilo C₁-C₂₀, arilo C₄-C₁₅ o arilalquilo C₅-C₁₆ o R⁷ y R⁸ juntos un resto de alquíleno C₃-C₁₂ de cadena lineal o ramificado y

50 R⁹ alquilo C₁-C₂₀, fluoroalquilo C₁-C₂₀ o arilo C₄-C₁₅.

Preferiblemente R⁷ y R⁸ representan respectivamente idénticamente fenilo o juntos alquíleno C₃-C₁₂ de cadena lineal como por ejemplo 1,3-propileno o 1,4-butileno, con especial preferencia R⁷ y R⁸ representan respectivamente idénticamente fenilo.

55 R⁹ representa preferiblemente alquilo C₁-C₄, fluoroalquilo C₁-C₄, fenilo o naftilo, que puede estar substituido además con ninguno, uno, dos, tres, cuatro o cinco restos seleccionados del grupo de alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, fluoroalquilo C₁-C₄, flúor y cloro.

60 R⁹ representa con especial preferencia metilo, trifluorometilo, pentafluoroetilo, nonafluorobutilo, fenilo, p-tolilo, p-etilfenilo, p-anisilo, p-etoxifenilo, p-clorofenilo, 2,4,6-trimetilfenilo, 2,4,6-triisopropilfenilo, p-fluorofenilo, pentafluorofenilo y naftilo.

65 R⁹ representa con muy especial preferencia p-tolilo, fenilo, naftilo.

R⁹ representa aún más preferiblemente p-tolilo.

ES 2 328 235 T3

Preferiblemente los compuestos de fórmula (XIII) presentan una pureza estereoquímica de 90% o más, con especial preferencia de 95% o más y con muy especial preferencia de 98,5% o más.

Como compuestos de fórmula (XIII) son de mencionar:

- 5 N-[(1R,2R) y (1S,2S)-2-amino-1,2-difeniletil]-p-tolilsulfonamida, N-[(1R,2R) y (1S,2S)-2-amino-1,2-difeniletil]-o-tolilsulfonamida, N-[(1R,2R) y (1S,2S)-2-amino-1,2-difeniletil]-m-tolilsulfonamida, N-[(1R,2R) y (1S,2S)-2-amino-1,2-difeniletil]-fenilsulfonamida, N-[(1R,2R) y (1S,2S)-2-amino-1,2-difeniletil]-4-etilfenilsulfonamida, N-[(1R,2R) y (1S,2S)-2-amino-1,2-difeniletil]-3-etilfenilsulfonamida, N-[(1R,2R) y (1S,2S)-2-amino-1,2-difeniletil]-2-etilfenilsulfonamida, N-[(1R,2R) y (1S,2S)-2-amino-1,2-difeniletil]-2,4,6-trimetilfenilsulfonamida, N-[(1R,2R) y (1S,2S)-2-amino-1,2-difeniletil]-2,4,6-triisopropilfenilsulfonamida, N-[(1R,2R) y (1S,2S)-2-amino-1,2-difeniletil]-4-clorofenilsulfonamida, N-[(1R,2R) y (1S,2S)-2-amino-1,2-difeniletil]-3-clorofenilsulfonamida, N-[(1R,2R) y (1S,2S)-2-amino-1,2-difeniletil]-2-clorofenilsulfonamida, N-[(1R,2R) y (1S,2S)-2-amino-1,2-difeniletil]-4-fluorofenilsulfonamida, N-[(1R,2R) y (1S,2S)-2-amino-1,2-difeniletil]-3-fluorofenilsulfonamida, N-[(1R,2R) y (1S,2S)-2-amino-1,2-difeniletil]-2-fluorofenilsulfonamida, N-[(1R,2R) y (1S,2S)-2-amino-1,2-difeniletil]-4-metoxifenilsulfonamida, N-[(1R,2R) y (1S,2S)-2-amino-1,2-difeniletil]-3-metoxifenilsulfonamida, N-[(1R,2R) y (1S,2S)-2-amino-1,2-difeniletil]-1-naftilsulfonamida, N-[(1R,2R) y (1S,2S)-2-amino-1,2-difeniletil]-pentafluorofenilsulfonamida, N-[(1R,2R) y (1S,2S)-2-amino-1,2-difeniletil]-metanosulfonamida, N-[(1R,2R) y (1S,2S)-2-amino-1,2-difeniletil]-trifluorometanosulfonamida, N-[(1R,2R) y (1S,2S)-2-aminociclohexil]-p-tolilsulfonamida, N-[(1R,2R) y (1S,2S)-2-aminociclohexil]-o-tolilsulfonamida, N-[(1R,2R) y (1S,2S)-2-aminociclohexil]-m-tolilsulfonamida, N-[(1R,2R) y (1S,2S)-2-aminociclohexil]-fenilsulfonamida, N-[(1R,2R) y (1S,2S)-2-aminociclohexil]-4-etilfenilsulfonamida, N-[(1R,2R) y (1S,2S)-2-aminociclohexil]-2-naftilsulfonamida, N-[(1R,2R) y (1S,2S)-2-aminociclohexil]-pentafluorofenilsulfonamida, N-[(1R,2R) y (1S,2S)-2-amino-1,2-difeniletil]-trifluorometanosulfonamida, N-[(1R,2R) y (1S,2S)-2-aminociclohexil]-2,4,6-trimetilfenilsulfonamida, N-[(1R,2R) y (1S,2S)-2-aminociclohexil]-2,4,6-triisopropilfenilsulfonamida, N-[(1R,2R) y (1S,2S)-2-aminociclohexil]-4-clorofenilsulfonamida, N-[(1R,2R) y (1S,2S)-2-aminociclohexil]-3-clorofenilsulfonamida, N-[(1R,2R) y (1S,2S)-2-aminociclohexil]-2-clorofenilsulfonamida, N-[(1R,2R) y (1S,2S)-2-aminociclohexil]-4-fluorofenilsulfonamida, N-[(1R,2R) y (1S,2S)-2-aminociclohexil]-3-fluorofenilsulfonamida, N-[(1R,2R) y (1S,2S)-2-aminociclohexil]-2-fluorofenilsulfonamida, N-[(1R,2R) y (1S,2S)-2-aminociclohexil]-4-metoxifenilsulfonamida, N-[(1R,2R) y (1S,2S)-2-aminociclohexil]-2-metoxifenilsulfonamida, N-[(1R,2R) y (1S,2S)-2-aminociclohexil]-1-naftilsulfonamida, N-[(1R,2R) y (1S,2S)-2-aminociclohexil]-2-naftilsulfonamida, N-[(1R,2R) y (1S,2S)-2-aminociclohexil]-pentafluorofenilsulfonamida, N-[(1R,2R) y (1S,2S)-2-aminociclohexil]-metanosulfonamida, N-[(1R,2R) y (1S,2S)-2-aminociclohexil]-trifluorometanosulfonamida, N-[(1R,2R) y (1S,2S)-2-aminociclohexil]-p-tolilsulfonamida, N-[(1R,2R) y (1S,2S)-2-aminociclopentil]-o-tolilsulfonamida, N-[(1R,2R) y (1S,2S)-2-aminociclopentil]-m-tolilsulfonamida, N-[(1R,2R) y (1S,2S)-2-aminociclopentil]-4-etilfenilsulfonamida, N-[(1R,2R) y (1S,2S)-2-aminociclopentil]-3-etylfenilsulfonamida, N-[(1R,2R) y (1S,2S)-2-aminociclopentil]-2-etylfenilsulfonamida, N-[(1R,2R) y (1S,2S)-2-aminociclopentil]-2,4,6-trimetilfenilsulfonamida, N-[(1R,2R) y (1S,2S)-2-aminociclopentil]-4-clorofenilsulfonamida, N-[(1R,2R) y (1S,2S)-2-aminociclopentil]-3-metoxifenilsulfonamida, N-[(1R,2R) y (1S,2S)-2-aminociclopentil]-2-metoxifenilsulfonamida, N-[(1R,2R) y (1S,2S)-2-aminociclopentil]-1-naftilsulfonamida, N-[(1R,2R) y (1S,2S)-2-aminociclopentil]-2-naftilsulfonamida, N-[(1R,2R) y (1S,2S)-2-aminociclopentil]-pentafluorofenilsulfonamida, N-[(1R,2R) y (1S,2S)-2-aminociclopentil]-metanosulfonamida, N-[(1R,2R) y (1S,2S)-2-aminociclopentil]-trifluorometanosulfonamida.

- 50 En la fórmula (XIV)



55

Areno y X poseen respectivamente el significado indicado en la fórmula (XII), (XIII) representa compuestos de la fórmula (XIII) con el significado e intervalos de preferencia ahí indicados.

Como compuestos de fórmula (XIV) son de mencionar:

- 60 [N-[(1R,2R) y 1S,2S)-2-(amino- κ N)-1,2-difeniletil]-p-tolilsulfonamido- κ N]cloro-[(η^6) -cumeno]-rutenio(II)
[N-[(1R,2R) y 1S,2S)-2-(amino- κ N)-1,2-difeniletil]-o-tolilsulfonamido- κ N]-cloro[(η^6) -cumeno]-rutenio(II)
65 [N-[(1R,2R) y 1S,2S)-2-(amino- κ N)-1,2-difeniletil]-m-tolilsulfonamido- κ N]-cloro[(η^6) -cumeno]-rutenio(II)
[N-[(1R,2R) y 1S,2S)-2-(amino- κ N)-1,2-difeniletil]-fenilsulfonamido- κ N]-cloro[(η^6) -cumeno]-rutenio(II)

ES 2 328 235 T3

[N-[(1R,2R y 1S,2S)-2-(amino- κ N)-1,2-difeniletil]-4-etilfenilsulfonamido- κ N]cloro[(η^6) -cumeno]-rutenio(II)
[N-[(1R,2R y 1S,2S)-2-(amino- κ N)-1,2-difeniletil]-3-etilfenilsulfonamido- κ N]cloro[(η^6) -cumeno]-rutenio(II)
5 [N-[(1R,2R y 1S,2S)-2-(amino- κ N)-1,2-difeniletil]-2-etilfenilsulfonamido- κ N]cloro[(η^6) -cumeno]-rutenio(II)
[N-[(1R,2R y 1S,2S)-2-(amino- κ N)-1,2-difeniletil]-2,4,6-trimetilfenilsulfonamido- κ N]cloro[(η^6) -cumeno]-rute-
nio(II)
10 [N-[(1R,2R y 1S,2S)-2-(amino- κ N)-1,2-difeniletil]-2,4,6-trisopropilfenilsulfonamido- κ N]cloro[(η^6) -cumeno]-
rutenio(II)
[N-[(1R,2R y 1S,2S)-2-(amino- κ N)-1,2-difeniletil]-4-clorofenilsulfonamido- κ N]cloro[(η^6) -cumeno]-rutenio(II)
15 [N-[(1R,2R y 1S,2S)-2-(amino- κ N)-1,2-difeniletil]-3-clorofenilsulfonamido- κ N]cloro[(η^6) -cumeno]-rutenio(II)
[N-[(1R,2R y 1S,2S)-2-(amino- κ N)-1,2-difeniletil]-2-clorofenilsulfonamido- κ N]cloro[(η^6) -cumeno]-rutenio(II)
20 [N-[(1R,2R y 1S,2S)-2-(amino- κ N)-1,2-difeniletil]-4-fluorofenilsulfonamido- κ N]cloro[(η^6) -cumeno]-rutenio(II)
[N-[(1R,2R y 1S,2S)-2-(amino- κ N)-1,2-difeniletil]-3-fluorofenilsulfonamido- κ N]cloro[(η^6) -cumeno]-rutenio(II)
25 [N-[(1R,2R y 1S,2S)-2-(amino- κ N)-1,2-difeniletil]-2-fluorofenilsulfonamido- κ N]cloro[(η^6) -cumeno]-rutenio(II)
[N-[(1R,2R y 1S,2S)-2-(amino- κ N)-1,2-difeniletil]-4-metoxifenilsulfonamido- κ N]cloro[(η^6) -cumeno]-rutenio
(II)
30 [N-[(1R,2R y 1S,2S)-2-(amino- κ N)-1,2-difeniletil]-3-metoxifenilsulfonamido- κ N]cloro[(η^6) -cumeno]-rutenio
(II)
[N-[(1R,2R y 1S,2S)-2-(amino- κ N)-1,2-difeniletil]-2-metoxifenilsulfonamido- κ N]cloro[(η^6) -cumeno]-rutenio
(II)
35 [N-[(1R,2R y 1S,2S)-2-(amino- κ N)-1,2-difeniletil]-1-naftilsulfonamido- κ N]cloro[(η^6) -cumeno]-rutenio(II)
[N-[(1R,2R y 1S,2S)-2-(amino- κ N)-1,2-difeniletil]-2-naftilsulfonamido- κ N]cloro[(η^6) -cumeno]-rutenio(II)
40 [N-[(1R,2R y 1S,2S)-2-(amino- κ N)-1,2-difeniletil]-pentafluorofenilsulfonamido- κ N]cloro[(η^6) -cumeno]-rutenio
(II)
[N-[(1R,2R y 1S,2S)-2-(amino- κ N)-1,2-difeniletil]-metanosulfonamido- κ N]cloro[(η^6) -cumeno]-rutenio(II)
45 [N-[(1R,2R y 1S,2S)-2-(amino- κ N)-1,2-difeniletil]-trifluorometanosulfonamido- κ N]cloro[(η^6) -cumeno]-rutenio
(II)
[N-[(1R,2R y 1S,2S)-2-(amino- κ N)-1,2-difeniletil]-p-tolilsulfonamido- κ N]cloro[(η^6) -1,3,5-trimetilbenceno]-
rutenio(II)
50 [N-[(1R,2R y 1S,2S)-2-(amino- κ N)-1,2-difeniletil]-o-tolilsulfonamido- κ N]cloro[(η^6) -1,3,5-trimetilbenceno]-
rutenio(II)
[N-[(1R,2R y 1S,2S)-2-(amino- κ N)-1,2-difeniletil]-m-tolilsulfonamido- κ N]cloro[(η^6) -1,3,5-trimetilbenceno]-
rutenio(II)
55 [N-[(1R,2R y 1S,2S)-2-(amino- κ N)-1,2-difeniletil]-fenilsulfonamido- κ N]cloro[(η^6) -1,3,5-trimetilbenceno]-ru-
tenio(II)
[N-[(1R,2R y 1S,2S)-2-(amino- κ N)-1,2-difeniletil]-4-etilfenilsulfonamido- κ N]cloro[(η^6) -1,3,5-trimetilbence-
no]-rutenio(II)
60 [N-[(1R,2R y 1S,2S)-2-(amino- κ N)-1,2-difeniletil]-3-etilfenilsulfonamido- κ N]cloro[(η^6) -1,3,5-trimetilbence-
no]-rutenio(II)
[N-[(1R,2R y 1S,2S)-2-(amino- κ N)-1,2-difeniletil]-2-etilfenilsulfonamido- κ N]cloro[(η^6) -1,3,5-trimetilbence-
no]-rutenio(II)
65 [N-[(1R,2R y 1S,2S)-2-(amino- κ N)-1,2-difeniletil]-2,4,6-trimetilfenilsulfonamido- κ N]cloro[(η^6) -1,3,5-trimetil-
benceno]-rutenio(II)

ES 2 328 235 T3

- [N-[(1R,2R y 1S,2S)-2-(amino- κ N)-1,2-difeniletil]-2,4,6-triisopropilfenilsulfonamidato- κ N]cloro[(η^6)-1,3,5-trimetilbenceno]-rutenio(II)
- 5 [N-[(1R,2R y 1S,2S)-2-(amino- κ N)-1,2-difeniletil]-4-clorofenilsulfonamidato- κ N]cloro[(η^6)-1,3,5-trimetilbenceno]-rutenio(II)
- [N-[(1R,2R y 1S,2S)-2-(amino- κ N)-1,2-difeniletil]-3-clorofenilsulfonamidato- κ N]cloro[(η^6)-1,3,5-trimetilbenceno]-rutenio(II)
- 10 [N-[(1R,2R y 1S,2S)-2-(amino- κ N)-1,2-difeniletil]-2-clorofenilsulfonamidato- κ N]cloro[(η^6)-1,3,5-trimetilbenceno]-rutenio(II)
- 15 [N-[(1R,2R y 1S,2S)-2-(amino- κ N)-1,2-difeniletil]-4-fluorofenilsulfonamidato- κ N]cloro[(η^6)-1,3,5-trimetilbenceno]-rutenio(II)
- [N-[(1R,2R y 1S,2S)-2-(amino- κ N)-1,2-difeniletil]-3-fluorofenilsulfonamidato- κ N]cloro[(η^6)-1,3,5-trimetilbenceno]-rutenio(II)
- 20 [N-[(1R,2R y 1S,2S)-2-(amino- κ N)-1,2-difeniletil]-2-fluorofenilsulfonamidato- κ N]cloro[(η^6)-1,3,5-trimetilbenceno]-rutenio(II)
- [N-[(1R,2R y 1S,2S)-2-(amino- κ N)-1,2-difeniletil]-4-metoxifenilsulfonamidato- κ N]cloro[(η^6)-1,3,5-trimetilbenceno]-rutenio(II)
- 25 [N-[(1R,2R y 1S,2S)-2-(amino- κ N)-1,2-difeniletil]-3-metoxifenilsulfonamidato- κ N]cloro[(η^6)-1,3,5-trimetilbenceno]-rutenio(II)
- [N-[(1R,2R y 1S,2S)-2-(amino- κ N)-1,2-difeniletil]-2-metoxifenilsulfonamidato- κ N]cloro[(η^6)-1,3,5-trimetilbenceno]-rutenio(II)ato- κ N]cloro[(η^6)-1,3,5-trimetilbenceno]-rutenio(II)
- 30 [N-[(1R,2R y 1S,2S)-2-(amino- κ N)-1,2-difeniletil]-1-naftilsulfonamidato- κ N]cloro[(η^6)-1,3,5-trimetilbenceno]-rutenio(II)
- [N-[(1R,2R y 1S,2S)-2-(amino- κ N)-1,2-difeniletil]-2-naftilsulfonamidato- κ N]cloro[(η^6)-1,3,5-trimetilbenceno]-rutenio(II)
- 35 [N-[(1R,2R y 1S,2S)-2-(amino- κ N)-1,2-difeniletil]-pentafluorofenilsulfonamidato- κ N]cloro[(η^6)-1,3,5-trimetilbenceno]-rutenio(II)
- [N-[(1R,2R y 1S,2S)-2-(amino- κ N)-1,2-difeniletil]-metanosulfonamidato- κ N]cloro[(η^6)-1,3,5-trimetilbenceno]-rutenio(II)
- 40 1-[(1R,2R y 1S,2S)-2-(amino- κ N)-1,2-difeniletil]-trifluorometanosulfonamidato- κ N]cloro[(η^6)-1,3,5-trimetilbenceno]-rutenio(II)
- [N-[(1R,2R y 1S,2S)-2-(amino- κ N)-1,2-difeniletil]-p-tolilsulfonamidato- κ N]cloro[(η^6)-benceno]-rutenio(II)
- [N-[(1R,2R y 1S,2S)-2-(amino- κ N)-1,2-difeniletil]-o-tolilsulfonamidato- κ N]cloro[(η^6)-benceno]-rutenio(II)
- 45 [N-[(1R,2R y 1S,2S)-2-(amino- κ N)-1,2-difeniletil]-m-tolilsulfonamidato- κ N]cloro[(η^6)-benceno]-rutenio(II)
- [N-[(1R,2R y 1S,2S)-2-(amino- κ N)-1,2-difeniletil]-fenilsulfonamidato- κ N]cloro[(η^6)-benceno]-rutenio(II)
- 50 [N-[(1R,2R y 1S,2S)-2-(amino- κ N)-1,2-difeniletil]-4-etilfenilsulfonamidato- κ N]cloro[(η^6)-benceno]-rutenio(II)
- [N-[(1R,2R y 1S,2S)-2-(amino- κ N)-1,2-difeniletil]-3-etilfenilsulfonamidato- κ N]cloro[(η^6)-benceno]-rutenio(II)
- 55 [N-[(1R,2R y 1S,2S)-2-(amino- κ N)-1,2-difeniletil]-2-etilfenilsulfonamidato- κ N]cloro[(η^6)-benceno]-rutenio(II)
- [N-[(1R,2R y 1S,2S)-2-(amino- κ N)-1,2-difeniletil]-2,4,6-trimetilfenilsulfonamidato- κ N]cloro[(η^6)-benceno]-rutenio(II)
- 60 [N-[(1R,2R y 1S,2S)-2-(amino- κ N)-1,2-difeniletil]-4-clorofenilsulfonamidato- κ N]cloro[(η^6)-benceno]-rutenio(II)
- [N-[(1R,2R y 1S,2S)-2-(amino- κ N)-1,2-difeniletil]-3-clorofenilsulfonamidato- κ N]cloro[(η^6)-benceno]-rutenio(II)
- 65 [N-[(1R,2R y 1S,2S)-2-(amino- κ N)-1,2-difeniletil]-2-fluorofenilsulfonamidato- κ N]cloro[(η^6)-benceno]-rutenio(II)

ES 2 328 235 T3

[N-[(1R,2R y 1S,2S)-2-(amino- κ N)-1,2-difeniletil]-2-clorofenilsulfonamidato- κ N]cloro[(η^6) -benceno]-rutenio(II)
[N-[(1R,2R y 1S,2S)-2-(amino- κ N)-1,2-difeniletil]-4-fluorofenilsulfonamidato- κ N]cloro[(η^6) -benceno]-rutenio
5 (II)
[N-[(1R,2R y 1S,2S)-2-(amino- κ N)-1,2-difeniletil]-3-fluorofenilsulfonamidato- κ N]cloro[(η^6) -benceno]-rutenio
10 (II)
[N-[(1R,2R y 1S,2S)-2-(amino- κ N)-1,2-difeniletil]-2-fluorofenilsulfonamidato- κ N]cloro[(η^6) -benceno]-rutenio
15 (II)
[N-[(1R,2R y 1S,2S)-2-(amino- κ N)-1,2-difeniletil]-4-metoxifenilsulfonamidato- κ N]cloro[(η^6) -benceno]-rutenio
20 (II)
[N-[(1R,2R y 1S,2S)-2-(amino- κ N)-1,2-difeniletil]-3-metoxifenilsulfonamidato- κ N]cloro[(η^6) -benceno]-rutenio
25 (II)
[N-[(1R,2R y 1S,2S)-2-(amino- κ N)-1,2-difeniletil]-2-metoxifenilsulfonamidato- κ N]cloro[(η^6) -benceno]-rutenio
30 (II)
[N-[(1R,2R y 1S,2S)-2-(amino- κ N)-1,2-difeniletil]-1-naftilsulfonamidato- κ N]cloro[(η^6) -benceno]-rutenio(II)
[N-[(1R,2R y 1S,2S)-2-(amino- κ N)-1,2-difeniletil]-2-naftilsulfonamidato- κ N]cloro[(η^6) -benceno]-rutenio(II)
35 [N-[(1R,2R y 1S,2S)-2-(amino- κ N)-1,2-difeniletil]-pentafluorofenilsulfonamidato- κ N]cloro[(η^6) -benceno]-rute-
nio(II)
[N-[(1R,2R y 1S,2S)-2-(amino- κ N)-1,2-difeniletil]-metanosulfonamidato- κ N]cloro[(η^6) -benceno]-rutenio(II)
40 [N-[(1R,2R y 1S,2S)-2-(amino- κ N)-1,2-difeniletil]-trifluorometanosulfonamidato- κ N]cloro[(η^6) -benceno]-rutenio
45 (II)
[N-[(1R,2R y 1S,2S)-2-(amino- κ N)-ciclohexil]-p-tolilsulfonamidato- κ N]cloro[(η^6) -benceno]-rutenio(II)
[N-[(1R,2R y 1S,2S)-2-(amino- κ N)-ciclohexil]-m-tolilsulfonamidato- κ N]cloro[(η^6) -benceno]-rutenio(II)
50 [N-[(1R,2R y 1S,2S)-2-(amino- κ N)-ciclohexil]-fenilsulfonamidato- κ N]cloro[(η^6) -benceno]-rutenio(II)
[N-[(1R,2R y 1S,2S)-2-(amino- κ N)-ciclohexil]-4-etilfenilsulfonamidato- κ N]cloro-[(η^6) -benceno]-rutenio(II)
55 [N-[(1R,2R y 1S,2S)-2-(amino- κ N)-ciclohexil]-2,4,6-trimetilfenilsulfonamidato- κ N]cloro[(η^6) -benceno]-rutenio
60 (II)
[N-[(1R,2R y 1S,2S)-2-(amino- κ N)-ciclohexil]-4-clorofenilsulfonamidato- κ N]cloro[(η^6) -benceno]-rutenio(II)
[N-[(1R,2R y 1S,2S)-2-(amino- κ N)-ciclohexil]-3-clorofenilsulfonamidato- κ N]cloro[(η^6) -benceno]-rutenio(II)
[N-[(1R,2R y 1S,2S)-2-(amino- κ N)-ciclohexil]-4-fluorofenilsulfonamidato- κ N]cloro[(η^6) -benceno]-rutenio(II)
65 [N-[(1R,2R y 1S,2S)-2-(amino- κ N)-ciclohexil]-3-fluorofenilsulfonamidato- κ N]cloro[(η^6) -benceno]-rutenio(II)
[N-[(1R,2R y 1S,2S)-2-(amino- κ N)-ciclohexil]-4-metoxifenilsulfonamidato- κ N]cloro[(η^6) -benceno]-rutenio(II)
[N-[(1R,2R y 1S,2S)-2-(amino- κ N)-ciclohexil]-3-metoxifenilsulfonamidato- κ N]cloro[(η^6) -benceno]-rutenio(II)
[N-[(1R,2R y 1S,2S)-2-(amino- κ N)-ciclohexil]-1-naftilsulfonamidato- κ N]cloro[(η^6) -benceno]-rutenio(II)
[N-[(1R,2R y 1S,2S)-2-(amino- κ N)-ciclohexil]-2-naftilsulfonamidato- κ N]cloro[(η^6) -benceno]-rutenio(II)
70 [N-[(1R,2R y 1S,2S)-2-(amino- κ N)-ciclohexil]-metanosulfonamidato- κ N]cloro[(η^6) -benceno]-rutenio(II)
[N-[(1R,2R y 1S,2S)-2-(amino- κ N)-ciclohexil]-trifluorometanosulfonamidato- κ N]cloro-[(η^6) -benceno]-rutenio(II)
[N-[(1R,2R y 1S,2S)-2-(amino- κ N)-ciclohexil]-p-tolilsulfonamidato- κ N]cloro[(η^6) -cumeno]-rutenio(II)
[N-[(1R,2R y 1S,2S)-2-(amino- κ N)-ciclohexil]-m-tolilsulfonamidato- κ N]cloro[(η^6) -cumeno]-rutenio(II)
75 [N-[(1R,2R y 1S,2S)-2-(amino- κ N)-ciclohexil]-fenilsulfonamidato- κ N]cloro[(η^6) -cumeno]-rutenio(II)

ES 2 328 235 T3

[N-[(1R,2R y 1S,2S)-2-(amino- κ N)-ciclohexil]-4-etilfenilsulfonamidato- κ N]cloro-[(η^6) -cumeno]-rutenio(II)
[N-[(1R,2R y 1S,2S)-2-(amino- κ N)-ciclohexil]-2,4,6-trimetilfenilsulfonamidato- κ N]cloro[(η^6) -cumeno]-rutenio
(II)
[N-[(1R,2R y 1S,2S)-2-(amino- κ N)-ciclohexil]-4-clorofenilsulfonamidato- κ N]-cloro[(η^6) -cumeno]-rutenio(II)
[N-[(1R,2R y 1S,2S)-2-(amino- κ N)-ciclohexil]-3-clorofenilsulfonamidato- κ N]-cloro[(η^6) -cumeno]-rutenio(II)
[N-[(1R,2R y 1S,2S)-2-(amino- κ N)-ciclohexil]-4-fluorofenilsulfonamidato- κ N]-cloro[(η^6) -cumeno]-rutenio(II)
[N-[(1R,2R y 1S,2S)-2-(amino- κ N)-ciclohexil]-3-fluorofenilsulfonamidato- κ N]-cloro[(η^6) -cumeno]-rutenio(II)
[N-[(1R,2R y 1S,2S)-2-(amino- κ N)-ciclohexil]-4-metoxifenilsulfonamidato- κ N]-cloro[(η^6) -cumeno]-rutenio(II)
[N-[(1R,2R y 1S,2S)-2-(amino- κ N)-ciclohexil]-3-metoxifenilsulfonamidato- κ N]-cloro[(η^6) -cumeno]-rutenio(II)
[N-[(1R,2R y 1S,2S)-2-(amino- κ N)-ciclohexil]-1-naftilsulfonamidato- κ N]cloro[(η^6) -cumeno]-rutenio(II)
[N-[(1R,2R y 1S,2S)-2-(amino- κ N)-ciclohexil]-2-naftilsulfonamidato- κ N]cloro[(η^6) -cumeno]-rutenio(II)
[N-[(1R,2R y 1S,2S)-2-(amino- κ N)-ciclohexil]-metanosulfonamidato- κ N]cloro[(η^6) -cumeno]-rutenio(II)
[N-[(1R,2R y 1S,2S)-2-(amino- κ N)-ciclohexil]-trifluorometanosulfonamidato- κ N]-cloro[(η^6) -cumeno]-rutenio(II)
[N-[(1R,2R y 1S,2S)-2-(amino- κ N)-ciclohexil]-p-tolilsulfonamidato- κ N]cloro[(η^6) -1,3,5-trimetilbenceno]-rutenio
(II)
[N-[(1R,2R y 1S,2S)-2-(amino- κ N)-ciclohexil]-m-tolilsulfonamidato- κ N]cloro[(η^6) -1,3,5-trimetilbenceno]-rute-
nio(II)
[N-[(1R,2R y 1S,2S)-2-(amino- κ N)-ciclohexil]-fenilsulfonamidato- κ N]cloro[(η^6) -1,3,5-trimetilbenceno]-rutenio
(II)
[N-[(1R,2R y 1S,2S)-2-(amino- κ N)-ciclohexil]-4-etilfenilsulfonamidato- κ N]-cloro[(η^6) -1,3,5-trimetilbenceno]-ru-
tenio(II)
[N-[(1R,2R y 1S,2S)-2-(amino- κ N)-ciclohexil]-2,4,6-trimetilfenilsulfonamidato- κ N]cloro[(η^6) -1,3,5-trimetilben-
ceno]-rutenio(II)
[N-[(1R,2R y 1S,2S)-2-(amino- κ N)-ciclohexil]-4-clorofenilsulfonamidato- κ N]-cloro[(η^6) -1,3,5-trimetilbenceno]-
rutenio(II)
[N-[(1R,2R y 1S,2S)-2-(amino- κ N)-ciclohexil]-3-clorofenilsulfonamidato- κ N]-cloro[(η^6) -1,3,5-trimetilbenceno]-
rutenio(II)
[N-[(1R,2R y 1S,2S)-2-(amino- κ N)-ciclohexil]-4-fluorofenilsulfonamidato- κ N]-cloro[(η^6) -1,3,5-trimetilbenceno]-
rutenio(II)
[N-[(1R,2R y 1S,2S)-2-(amino- κ N)-ciclohexil]-3-fluorofenilsulfonamidato- κ N]-cloro[(η^6) -1,3,5-trimetilbenceno]-
rutenio(II)
[N-[(1R,2R y 1S,2S)-2-(amino- κ N)-ciclohexil]-4-metoxifenilsulfonamidato- κ N]-cloro[(η^6) -1,3,5-trimetilbence-
no]-rutenio(II)
[N-[(1R,2R y 1S,2S)-2-(amino- κ N)-ciclohexil]-3-metoxifenilsulfonamidato- κ N]cloro[(η^6) -1,3,5-trimetilbenceno]-
rutenio(II)
[N-[(1R,2R y 1S,2S)-2-(amino- κ N)-ciclohexil]-1-naftilsulfonamidato- κ N]cloro[(η^6) -1,3,5-trimetilbenceno]-rute-
nio(II)
[N-[(1R,2R y 1S,2S)-2-(amino- κ N)-ciclohexil]-2-naftilsulfonamidato- κ N]cloro[(η^6) -1,3,5-trimetilbenceno]-rute-
nio(II)
[N-[(1R,2R y 1S,2S)-2-(amino- κ N)-ciclohexil]-metanosulfonamidato- κ N]cloro[(η^6) -1,3,5-trimetilbenceno]-rute-
nio(II) y

ES 2 328 235 T3

[N-[(1R,2R y 1S,2S)-2-(amino- κ N)-ciclohexil]-trifluorometanosulfonamido- κ N]cloro-[(η^6) -1,3,5-trimetilbenceno]-rutenio(II).

5 Son catalizadores para el paso a) especialmente preferidos aquellos que contienen complejos de rutenio que pueden obtenerse por reacción de S,S- o R,R-N-p-toluenosulfonil-1,2-difeniletilendiamina y dímero de cumenodiclororuteno.

10 Conforme a ii) se trabaja en presencia de al menos una amina que está presente al menos parcialmente en forma protonada.

Además, se utilizan para ii) ácido fórmico, formiatos o mezclas de los mismos.

15 Preferiblemente se utilizan mezclas de ácido fórmico con aminas. De este modo se forman al menos parcialmente los correspondientes formiatos amónicos, que pueden utilizarse análogamente.

Como aminas son adecuadas en especial aquellas de fórmula (XV),



en la que

25 R^{10} , R^{11} y R^{12} representan respectivamente independientemente entre sí hidrógeno, alquilo C₁-C₈ o bencilo.

Son aminas especialmente preferidas amoniaco y aquellas de fórmula (XV) en la que R^{10} , R^{11} y R^{12} representan respectivamente independientemente entre sí alquilo C₁-C₈ o bencilo.

30 Son aminas especialmente preferidas aquellas de fórmula (XV) en la que R^{10} , R^{11} y R^{12} representan respectivamente idénticamente etilo, n-butilo o n-hexilo, siendo aún más preferida la utilización de trietilamina.

La relación molar de ácido fórmico a amina terciaria puede ascender por ejemplo a 1:1 a 3:1, preferiblemente es una relación de 1,01:1 a 1,5:1.

35 La relación molar de ácido fórmico referida a substrato utilizado puede ascender por ejemplo a 1:1 a 3:1, preferiblemente a 1:1 a 1,5:1, con especial preferencia a 1,02:1 a 1,1:1.

40 El paso a) puede llevarse a cabo conforme a iii) en presencia o ausencia, preferiblemente en presencia, de disolvente orgánico.

Son disolventes orgánicos adecuados por ejemplo:

45 Amidas como p.ej. dimetilformamida, N-metilpirrolidinona, disolventes alifáticos o aralifáticos dado el caso halogenados de hasta 16 átomos de carbono, como p.ej. tolueno, o-, m- ó p-xileno, cloroformo, diclorometano, clorobenceno, los diclorobencenos isómeros, fluorobenceno, nitrilos como por ejemplo acetonitrilo, benzonitrilo, dimetilsulfóxido o mezclas de los mismos.

50 Son disolventes preferidos acetonitrilo, N-metilpirrolidinona, cloroformo, diclorometano, clorobenceno, los diclorobencenos isómeros, fluorobenceno, o mezclas de los mismos, con especial preferencia son diclorometano, acetonitrilo, N-metilpirrolidinona o mezclas de los mismos.

55 La temperatura de reacción puede ascender por ejemplo a -10 a 150°C, son preferidos 20 a 100°C, especialmente preferidos 20 a 80°C.

Los tiempos de reacción se encuentran por ejemplo entre 0,5 h y 48 h, preferiblemente entre 6 y 24 h.

60 La cantidad molar de rutenio puede ascender por ejemplo a 0,01 a 1,0% en moles, referida al substrato utilizado, son preferidos 0,02 a 0,2% en moles, muy especialmente preferidos 0,02 a 0,1% en moles.

Es ventajoso, aunque no obligatorio, llevar a cabo la reacción en una atmósfera substancialmente exenta de oxígeno. Substancialmente exenta de oxígeno significa a este respecto por ejemplo un contenido de 0 a 1% en vol., preferiblemente de 0 a 0,1% en vol. de oxígeno.

65 La reacción puede acelerarse retirando el dióxido de carbono que se libera durante la reacción. Es ventajoso y por consiguiente está comprendido por la invención la agitación intensiva de la mezcla de reacción con un número de revoluciones de agitación medio de por ejemplo 100 a 3.000 min⁻¹, preferiblemente de 500 a 1.500 min⁻¹. Alternativa

ES 2 328 235 T3

o complementariamente a esto puede favorecerse la eliminación del dióxido de carbono haciendo pasar a través o por encima de la mezcla de reacción una corriente de gas inerte. Son gases adecuados por ejemplo nitrógeno, gases nobles como p.ej. argón o mezclas de los mismos.

5 A continuación se describe una realización especialmente preferida del paso a), sin ser sin embargo limitante.

En un tanque agitado se prepara una mezcla 1:1 (molar) de ácido fórmico y trietilamina por simple mezcla y se añaden a esta mezcla bifásica compuestos de fórmula (II) o los compuestos de fórmula (IV) en cantidad equimolar o en pequeño defecto. Según la solubilidad del substrato se añade una cantidad de un disolvente orgánico. Esta mezcla 10 se inertiza haciendo pasar a su través nitrógeno y la mezcla se lleva a la temperatura de reacción deseada con fuerte agitación.

A esta mezcla se le añade el catalizador como solución en diclorometano en relaciones molares respecto al substrato 15 de por ejemplo 1:500 a 1:5.000 y la mezcla de reacción se agita el tiempo deseado. La reacción se sigue cromatográficamente.

A continuación la mezcla de reacción puede procesarse por los procedimientos conocidos por el técnico en la materia. Ha mostrado ser ventajoso para el procesamiento de la mezcla de reacción añadir disolvente y ácido clorhídrico 20 acuoso diluido o agua. Tras separación de fases el producto puede aislarse de modo conocido de la fase orgánica por destilación o por un procedimiento de cristalización adecuado.

Conforme al paso a) se obtienen compuestos de fórmulas (III) o (V) enantioméricamente enriquecidos con los significados e intervalos de preferencia anteriormente indicados.

25 A este respecto, según la elección de la configuración de los ligandos pueden obtenerse los productos con configuración S ó R, refiriéndose los datos de configuración al átomo de carbono adyacente al resto Ar.

Los compuestos de fórmulas (III) o (V) pueden aislarse o hacerse reaccionar directamente más adelante. Para el 30 aislamiento intermedio la mezcla de reacción puede separarse por ejemplo entre agua y un disolvente orgánico poco miscible con agua y transferirse el producto deseado a la fase orgánica. Tras la eliminación del disolvente orgánico se obtiene un producto bruto que, por ejemplo, puede purificarse por cristalización o destilación.

Si se utilizan para el paso a) compuestos de fórmula (II) se obtienen compuestos de fórmula (III) enantioméricamente 35 enriquecidos que conforme al paso b) se hacen reaccionar con aminas de fórmula (VI) y los significados e intervalos de preferencia ahí indicados.

40 Esto puede llevarse a cabo por ejemplo haciendo reaccionar los compuestos de fórmula (III) enantioméricamente enriquecidos, dado el caso en un disolvente, con las aminas de fórmula (VI). Una recapitulación para la síntesis de amidas de ácido carboxílico a partir de ácidos carboxílicos, ésteres de ácido carboxílico, anhídridos de ácido carboxílico y otras amidas de ácido carboxílico la ofrece Houben-Weyl, 4^a edición, volumen E 5, 941-1010.

En el caso de aminas líquidas y gaseosas es adecuado el uso de soluciones de las aminas. Por ejemplo, en el caso 45 de metilamina se utilizan ventajosamente para la reacción de ésteres de ácido carboxílico de fórmula (III) soluciones de metilamina en agua, metanol o en etanol. Para la transformación de los ácidos carboxílicos libres de fórmula (III) en las amidas de fórmula (V) son adecuadas por ejemplo reacciones de aminas de fórmula general (VI) en presencia de reactivos de acoplamiento como sales de 2-halogenopiridinio o -1,3-tiazolio o en presencia de intercambiadores catiónicos ácidos.

50 Conforme al paso b) se obtienen entonces a partir de compuestos de fórmula (III) enantioméricamente enriquecidos compuestos de fórmula (V) enantioméricamente enriquecidos.

También están comprendidos por el alcance de la invención los siguientes compuestos de fórmula (V):

55 Amida del ácido (S)-3-hidroxi-3-(2-tiofen-il)-N-metilpropiónico, amida del ácido (R)-3-hidroxi-3-(2-tiofen-il)-N-metilpropiónico y mezclas discretionales de estos compuestos como por ejemplo el racemato.

Es de mencionar en especial la amida del ácido (S)-3-hidroxi-3-(2-tiofen-il)-N-metilpropiónico.

60 Los compuestos de fórmula (V) enantioméricamente enriquecidos pueden entonces reducirse a los compuestos de fórmula (I) enantioméricamente enriquecidos. La reducción de amidas de ácido carboxílico a las aminas correspondientes es básicamente conocida y está descrita de forma resumida en Houben-Weyl "Methoden der Organischen Chemie", 4^a edición, volumen E 16 d, 987-1003.

65 Es preferida la reacción de compuestos de fórmula (V) con hidruros complejos de boro o aluminio como p.ej. hidruro de litio y aluminio, Red-Al® (bis-(2-metoxietoxi)-dihidroaluminato de sodio) o borohidruro sódico.

Es especialmente preferida la reacción de compuestos de fórmula (V) con hidruro de litio y aluminio.

ES 2 328 235 T3

El paso c) se lleva a cabo preferiblemente a temperaturas en el intervalo de 0 a 150°C, con especial preferencia en el intervalo de 50 a 110°C. Habitualmente las reducciones se llevan a cabo en éteres como disolvente, preferiblemente en éteres cílicos como tetrahidrofurano o dioxano, las reducciones con Red-Al® pueden llevarse a cabo sin embargo en tolueno como disolvente.

5 De modo conforme a la invención se obtienen los compuestos de fórmula (I) enantioméricamente enriquecidos en la que Ar, R¹ y R² poseen los significados e intervalos de preferencia anteriormente indicados.

10 Como compuestos particulares de fórmula (I) son de mencionar:

(1S)-3-(Metilamino)-1-(2-tiofen-il)-1-propanol, (1R)-3-(metilamino)-1-(2-tiofen-il)-1-propanol, (1S)-3-(dimetilamino)-1-(2-tiofen-il)-1-propanol, (1R)-3-(dimetilamino)-1-(2-tiofen-il)-1-propanol, (1S)-3-(metilamino)-1-(fenil)-1-propanol, (1R)-3-(metilamino)-1-(fenil)-1-propanol, (1S)-3-(metilamino)-1-(4-tolil)-1-propanol y (1R)-3-(metilamino)-1-(4-tolil)-1-propanol.

15 Los compuestos de fórmula (I) enantioméricamente enriquecidos que pueden prepararse conforme a la invención son adecuados en especial para la preparación de compuestos de fórmula (XVI) enantioméricamente enriquecidos



en la que Ar, R¹, R² poseen el significado e intervalos de preferencia indicados para la fórmula (I) y

25 R¹⁰ representa fenilo, o naftilo, que puede no estar substituido en absoluto, estarlo una vez o varias veces por substituyentes seleccionados respectivamente independientemente entre sí del grupo de ciano, CO-(alquilo C₁-C₁₂), O-(alquilo C₁-C₁₂), (alquilo C₁-C₁₂), flúor, cloro, bromo, fluoroalquilo C₁-C₁₂, representando fluoroalquilo un resto alquilo substituido una vez, varias veces o totalmente con flúor.

30 Preferiblemente R¹⁰ representa naftilo.

Son compuestos preferidos de fórmula (XVI):

35 (S)-N-metil-3-(1-naftaleniloxi)-3-(2-tiofen-il)propilamina y (R)-N-metil-3-(1-naftaleniloxi)-3-(2-tiofen-il)propilamina y sales de ambas, siendo preferida la (S)-N-metil-3-(1-naftaleniloxi)-3-(2-tienil)propilamina.

40 También está comprendido por consiguiente por el alcance de la invención un procedimiento que como paso d) comprende la reacción de compuestos de fórmula (I) con compuestos de fórmula (XVII) en presencia de una base.

En la fórmula (XVII)



R¹⁰ posee el significado e intervalos de preferencia indicados para la fórmula (XVI) y Hal representa flúor, cloro, bromo o yodo, preferiblemente flúor.

50 Como compuestos de fórmula (XVII) se utilizan preferiblemente 1-fluoronaftaleno y 4-clorobenzotrifluoruro.

Como base pueden utilizarse aquellas que pueden desprotonar al menos parcialmente los compuestos de fórmula (I) en la función alcohol.

55 Son bases preferidas hidróxidos e hidruros de metales alcalinos como p.ej. hidruro sódico, dado el caso con adición de benzoato potásico o acetato potásico, como se describe en el documento US 5,362,886, hidróxido sódico e hidróxido potásico.

60 Los compuestos de fórmulas (I), (V) y (XVI) son adecuados en especial para la fabricación de productos farmacéuticos como preferiblemente inhibidores de la absorción de serotonina o noradrenalina.

65 El procedimiento conforme a la invención tiene la ventaja de que partiendo de productos de partida fácilmente disponibles es posible a escala industrial la síntesis de 1-aryl-3-amino-propanoles de fórmula (I) enantioméricamente enriquecidos y sus productos derivados en elevados rendimientos totales, elevados excesos enantioméricos y elevadas purezas.

ES 2 328 235 T3

Son otro objeto de la invención la amida del ácido (S)-3-hidroxi-3-(2-tiofen-il)-N-metilpropiónico y la amida del ácido (R)-3-hidroxi-3-(2-tiofen-il)-N-metilpropiónico así como las mezclas racémicas y discrecionales de estos compuestos.

5 Ejemplos

Ejemplo 1

En un matraz de 2 litros se calentaron 180,8 g de metilato sódico y 1.500 ml de tolueno a 100°C y a continuación 10 se añadió gota a gota en el transcurso de 4 horas una solución de 257 g de 2-acetiltiofeno en 510 ml de carbonato de dimetilo. El metanol que se formaba en la reacción se eliminó como azeótropo por destilación. En un matraz de 4 litros se dispusieron 120 ml de ácido sulfúrico conc. en 900 g de hielo y se añadió la mezcla de reacción enfriada de modo que no se sobrepasaran los 40°C. Se agitó posteriormente y se ajustó el pH a 1. Se separaron las fases y la fase orgánica se agitó tres veces con solución acuosa de sulfato sódico y a continuación se concentró a vacío. La destilación 15 a vacío del producto bruto proporcionó 278 g de éster metílico del ácido β -oxo-(2-tiofen)-propiónico como líquido transparente ligeramente amarillo (98% de pureza por CG, 74% del teórico).

Ejemplo 2

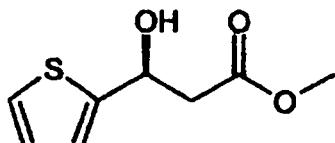
20 (3S)-3-Hidroxi-3-(2-tiofen-il)propanoato de metilo

En un recipiente con llave lateral se preparó la solución de catalizador por introducción de 314 mg (2,03 equiv.) de S,S-TsDPEN y 263 mg de [(cumeno)RuCl₂] en 10 ml de CH₂Cl₂ así como mezcla con 0,3 ml (2 equiv.) de Et₃N y 25 agitación de esta mezcla durante 15 min a temperatura ambiente.

En un matraz de varias bocas de 1 litro con agitador por gaseado, refrigerante de reflujo y termómetro interior se 30 preparó una mezcla de HCOOH/Et₃N (relación molar 1:1) añadiendo lentamente gota a gota en el transcurso de 20 min 41 ml de HCOOH a 152 ml de Et₃N con agitación y enfriamiento con hielo. A esta mezcla bifásica se le añadieron 190 g de 2-oxo-3-(2-tiofen-il)propionato de metilo, la solución homogénea amarilla se mezcló con 0,1 l de diclorometano y la mezcla total se desgaseó haciendo pasar argón a su través durante 20 min. Se calentó a 36°C y con fuerte agitación 40 se añadió a la mezcla de reacción de una vez la solución rojo oscuro de catalizador. Se agitó durante 14 h a 800 rpm haciendo pasar argón a través de la mezcla de reacción.

Tras diluir con 0,3 l de HCl 1N y 0,3 l de CH₂Cl₂ y separación de las fases se extrajo todavía 2 x con CH₂Cl₂ la 45 fase de H₂O, las fases orgánicas reunidas se lavaron con 150 ml de solución de NaCl, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se eliminó el disolvente. El producto bruto se utilizó en la siguiente etapa sin purificación; transformación del 100%.

La analítica de transformación y de enantiómeros se realizó por cromatografía de gases en un cromatógrafo de 50 gases HP usando una columna capilar IVADEX (12,5 m, 0,3 μ m de grosor de capa usando un programa de temperaturas individual).



50 RMN-¹H (cloroformo-d1, 400 MHz): δ = 7,23 (m, 1H, Ar-H), 6,95 (m, 2H, Ar-H), 5,36 (dd, 1H, CHO), 3,71 (s, 3H, OCH₃), 2,86 (m, 2H, CHH) ppm.

RMN-¹³C (cloroformo-d1, 100 MHz): δ = 185,3 (C=O), 146,8 (C, Ar), 127,1 (CH, Ar), 125,3 (CH, Ar), 124,1 (CH, Ar), 66,9 (CHO), 52,4 (CH₃), 43,5 (CH₂) ppm.

CG-quiral:: 14,05, 14,41 min. ee = 98,2%.

60 Ejemplo 3

Se dispusieron 115 g de (3S)-3-hidroxi-3-(2-tiofen-il)propanoato de metilo y se mezclaron con 618 ml de una solucion metanólica 2 molar de metilamina. Esta mezcla se agitó durante 4 h a 60°C, se enfrió y a continuación se 65 concentró a vacío. Se obtuvieron 118 g de N-metil-(3S)-3-hidroxi-3-(2-tiofen-il)propanamida (pureza 86%; 88% del teórico). El producto bruto puede utilizarse en la siguiente etapa o bien recristalizarse en cloruro de metileno y hexano. Esto proporcionó 93 g de N-metil-(3S)-3-hidroxi-3-(2-tiofenil)propanamida (76% del teórico) como cristales blancos. Como alternativa a esto también puede realizarse la purificación por destilación.

ES 2 328 235 T3

La analítica de transformación y de enantiómeros se realizó por cromatografía de gases en un cromatógrafo de gases HP usando una columna capilar IVADEX (12,5 m, 0,3 μ m de grosor de capa usando un programa de temperaturas individual).

5

Ejemplo 4

Se dispusieron 1.728 ml de tetrahidrofurano seco con 52 g de hidruro de litio y aluminio y se calentó a reflujo. Al mismo tiempo se comenzó a añadir gota a gota 86,4 g de N-metil-(3S)-3-hidroxi-3-(2-tiofen-il)propanamida disueltos en 692 g de tetrahidrofurano. Después de haber añadido todo se siguió calentando a reflujo durante la noche. A continuación se enfrió a temperatura ambiente y se añadieron gota a gota cuidadosamente 1.037 ml de agua. Entonces se añadieron gota a gota 173 ml de una solución al 10% de hidróxido sódico y la solución se filtró. El disolvente se eliminó a vacío. La solución bruta se mezcló con 346 ml de hidróxido sódico 1N y se extrajo 3 veces con 345 ml de tolueno cada vez. Las fases orgánicas se reunieron y los componentes volátiles se eliminaron a vacío. Así se obtuvieron 15 76 g de (1S)-3-(metilamino)-1-(2-tiofen-il)-1-propanol (pureza 84%; 80% del teórico).

20

25

30

35

40

45

50

55

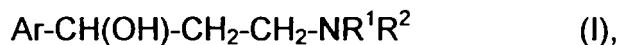
60

65

REIVINDICACIONES

1. Procedimiento para la preparación de compuestos de fórmula (I) enantioméricamente enriquecidos

5



10 en la que

Ar representa un resto 2-tiofen-ilo o 3-tiofen-ilo substituido o no substituido y

15 R¹ y R² representan respectivamente independientemente entre sí hidrógeno, alquilo C₁-C₂₀, arilo C₄-C₁₄ o arilalquilo C₅-C₁₅ o los dos restos R¹ y R² representan juntos alquieno C₃-C₁₂,

caracterizado porque

20 a) se transforman compuestos de fórmula (II) en compuestos de fórmula (III) enantioméricamente enriquecidos o compuestos de fórmula (IV) en compuestos de fórmula (V) enantioméricamente enriquecidos



25



30



35



en las que

40 Ar posee el significado indicado para la fórmula (I) y

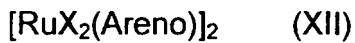
R¹ y R² poseen el significado indicado para la fórmula (I) y

R³ representa hidrógeno, alquilo C₁-C₂₀, arilo C₄-C₁₄ o arilalquilo C₅-C₁₅, y en el que la transformación

45

i) se realiza en presencia de un catalizador que contiene complejos de rutenio, pudiéndose obtener los complejos de rutenio por reacción de compuestos de fórmula (XII) con compuestos de fórmula (XIII), o complejos de fórmula (XIV), en la que en los compuestos de fórmula (XII)

50



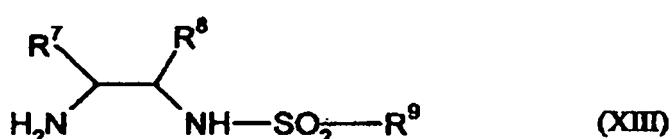
55

Areno representa un compuesto aromático coordinado con 6 a 12 átomos de carbono de anillo, que además puede estar substituido con hasta 6 restos que están respectivamente independientemente seleccionados entre sí del grupo de alquilo C₁-C₈, bencílo y fenilo y

X representa cloro, bromo o yodo,

y en donde en la fórmula (XIII)

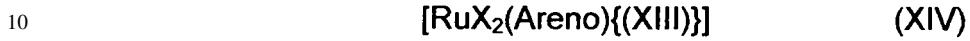
60



ES 2 328 235 T3

R⁷ y R⁸ representan respectivamente independientemente entre sí alquilo C₁-C₂₀, arilo C₄-C₁₅ o arilalquilo C₅-C₁₆ o R⁷ y R⁸ representan conjuntamente un resto alquíleno C₃-C₁₂ de cadena lineal o ramificado y

- 5 R⁹ representa alquilo C₁-C₂₀, fluoroalquilo C₁-C₂₀ o arilo C₄-C₁₅,
y en donde en la fórmula (XIV)



Areno y X poseen respectivamente el significado indicado para la fórmula (XII) y (XIII) representa compuestos de la fórmula (XIII) con el significado ahí indicado,

- 15 ii) en presencia de al menos una amina que está presente al menos parcialmente en forma protonada,
iii) con ácido fórmico, formiato o mezclas de los mismos,

20 y

- b) en el caso de que para el paso a) se hubieran utilizado compuestos de fórmula (II) se hacen reaccionar los compuestos de fórmula (III) enantioméricamente enriquecidos con aminas de fórmula (VI)



en la que R¹ y R² poseen el significado indicado en la fórmula (I),

30 para obtener compuestos de fórmula (V) enantioméricamente enriquecidos con el significado anteriormente indicado y

- c) los compuestos de fórmula (V) enantioméricamente enriquecidos se transforman por reducción en compuestos de fórmula (I) enantioméricamente enriquecidos con el significado anteriormente indicado.

2. Procedimiento conforme a la reivindicación 1, **caracterizado** porque

- d) los compuestos de fórmula (I) enantioméricamente enriquecidos se hacen reaccionar en presencia de base con compuestos de fórmula (XVII)

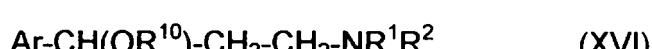


en la que

50 R¹⁰ representa fenilo o naftilo, que puede no estar substituido en absoluto, estarlo una vez o varias veces por substituyentes seleccionados respectivamente independientemente entre sí del grupo de ciano, CO-(alquilo C₁-C₁₂), O-(alquilo C₁-C₁₂), (alquilo C₁-C₁₂), flúor, cloro, bromo, fluoroalquilo C₁-C₁₂, representando fluoroalquilo un resto alquilo sustituido una vez, varias veces o totalmente con flúor y

Hal representa flúor, cloro, bromo o yodo

55 para obtener compuestos de fórmula (XVI)



en la que Ar, R¹, R² poseen los significados anteriormente indicados.

- 65 3. Procedimiento conforme a una o varias de las reivindicaciones 1 a 2, **caracterizado** porque en el paso a) se utilizan compuestos de fórmula (II) con el significado indicado en la reivindicación 1.

ES 2 328 235 T3

4. Procedimiento conforme a la reivindicación 3, **caracterizado** porque como compuestos de fórmula (II) se utilizan 3-oxo-3-(2-tiofen-il)propanoato de metilo, 3-oxo-3-(2-tiofen-il)propanoato de etilo, 3-oxo-3-(2-tiofen-il)propanoato de isopropilo, 3-oxo-3-(2-tiofen-il)propanoato de terc-butilo, 3-oxo-3-(2-tiofen-il)propanoato de 2-ethylhexilo.

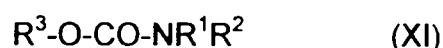
5 5. Procedimiento conforme a una o varias de las reivindicaciones 1 a 4, **caracterizado** porque los compuestos de
fórmula (IV) se obtuvieron por reacción de compuestos de fórmula (IX)



10

en la que Ar posee el significado y los intervalos de preferencia indicados para la fórmula (I), con compuestos de fórmula (XI)

15



²⁰ en la que los restos R^1 , R^2 y R^3 respectivamente independientemente entre sí poseen el mismo significado e intervalos de preferencia indicados para las fórmulas (II) y (IV).

6. Procedimiento conforme a una o varias de las reivindicaciones 1 a 5, **caracterizado** porque como complejos de rutenio se utilizan aquellos que pueden obtenerse por reacción de S,S- o R,R-N-p-toluenosulfonil-1,2-difeniletilendiamina y dímero de cumenodicitlrorruteno.

7. Procedimiento conforme a una o varias de las reivindicaciones 1 a 5, **caracterizado** porque se utilizan mezclas de ácido fórmico y trietilamina.

8. Procedimiento conforme a una o varias de las reivindicaciones 1 a 7, **caracterizado** porque la temperatura de reacción asciende a -10 a 150°C.

9. Procedimiento conforme a una o varias de las reivindicaciones 1 a 8, **caracterizado** porque la cantidad molar de rutenio asciende a 0,01 a 1,0% en moles referida al substrato utilizado.

35

10. Procedimiento conforme a una o varias de las reivindicaciones 6 a 11, **caracterizado** porque la reducción en el paso c) se lleva a cabo con hidruro de litio y aluminio.

11. Amida del ácido (S)-3-hidroxi-3-(2-tiofen-il)-N-metilpropiónico, amida del ácido (R)-3-hidroxi-3-(2-tiofen-il)-N-metilpropiónico así como las mezclas racémicas y discrecionales de estos compuestos.

45

50