



República Federativa do Brasil
Ministério da Economia
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(11) PI 0923018-1 B1



(22) Data do Depósito: 03/12/2009

(45) Data de Concessão: 07/12/2021

(54) Título: PROCESSO PARA SÍNTESE DE DERIVADOS DE AMINO-METIL TETRALINA

(51) Int.Cl.: C07C 231/06; C07C 231/12; C07C 231/16; C07C 317/32.

(30) Prioridade Unionista: 18/12/2008 US 61/138,596.

(73) Titular(es): F. HOFFMANN- LA ROCHE AG.

(72) Inventor(es): LAWRENCE EMERSON FISHER; ARTHUR MEILI; MICHELANGELO SCALONE; XIANQING SHI; JUSTIN VITALE; KIERAN DURKIN.

(86) Pedido PCT: PCT EP2009066345 de 03/12/2009

(87) Publicação PCT: WO 2010/069778 de 24/06/2010

(85) Data do Início da Fase Nacional: 17/06/2011

(57) Resumo: PROCESSO PARA SÍNTESE DE DERIVADOS DE AMINO-METIL TETRALINA. Métodos para produção de um composto de fórmula (k1) ou (k2) 5 através da redução de um composto diidronaftaleno amida de fórmula (i): com gás hidrogênio na presença de um catalisador de rutênio de fórmula (j1) ou (j2); $Ru(Z)_2(L) = (j1)$, $Ru(E)(E')(L)(D) = (j2)$; onde m, n, Ar, Y, R1 E, E', D, Z e L são conforme aqui definido.

Relatório Descritivo da Patente de Invenção para
**"PROCESSO PARA SÍNTESE DE DERIVADOS DE AMINO-METIL
TETRALINA".**

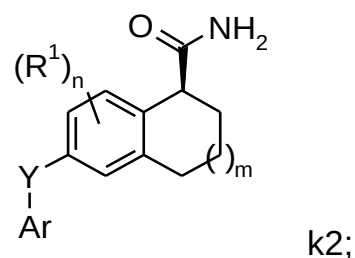
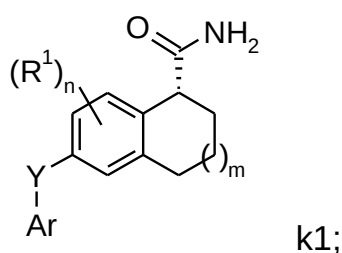
[001] A presente invenção refere-se a processos para fabricação de compostos indano e tetralina substituídos que são úteis para aumento da memória cognitiva em pacientes e para tratamento de várias doenças do sistema nervoso central.

[002] As ações de 5-hidroxitriptamina (5-HT) como um neurotransmissor modulador principal no cérebro são mediadas por várias famílias de receptor chamadas 5-HT₁, 5-HT₂, 5-HT₃, 5-HT₄, 5-HT₅, 5-HT₆ e 5-HT₇. Com base em um nível alto de mRNA de receptor 5-HT₆ no cérebro, foi declarado que o receptor 5-HT₆ pode desempenhar um papel na patologia e no tratamento de distúrbios do sistema nervoso central. Em particular, ligantes seletivos de 5-HT₂ e seletivos de 5-HT₆ foram identificados como potencialmente úteis no tratamento de certos distúrbios do SNC tais como doença de Parkinson, doença de Huntington, ansiedade, depressão, depressão maníaca, psicoses, epilepsia, distúrbios obsessivos compulsivos, distúrbios de humor, enxaqueca, doença de Alzheimer (aumento de memória cognitiva), distúrbios do sono, distúrbios alimentares tais como anorexia, bulimia e obesidade, ataques de pânico, acatisia, distúrbio de hiperatividade com déficit de atenção (ADHD), distúrbio de déficit de atenção (ADD), retirada de abuso de droga tais como cocaína, etanol, nicotina e benzodiazepinas, esquizofrenia e também distúrbios associados com trauma espinhal e/ou lesão à cabeça tal como hidrocefalia. Tais compostos são também esperados ser de utilidade no tratamento de certos distúrbios gastrintestinais (GI) tal como distúrbio intestinal funcional. Vide, por exemplo, B.L. Roth e outros, *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **1994**, 268, páginas 1403-14120, D.R. Sibley e outros, *Mol. Pharmacol.*, **1993**, 43, 320-327, A.J. Sleight e

outros, *Neurotransmission*, **1995**, 11, 1-5 e A.J. Sleight e outros, *Serotonin ID Research Alert*, **1997**, 2(3), 115-8.

[003] Embora alguns moduladores de 5-HT₆ e 5-HT_{2A} sejam conhecidos, continua a necessidade por compostos que sejam úteis para modulação do receptor 5-HT₆, do receptor 5-HT_{2A} ou ambos.

[004] A invenção provê um método de produção de um composto de fórmula k1 ou k2



[005] onde:

[006] m é 0 ou 1;

[007] n é de 0 a 3;

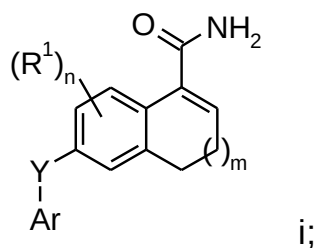
[008] Ar é arila ou heteroarila, cada uma pode ser opcionalmente substituída com: halo; C₁₋₆alquila; C₁₋₆alcóxi; ciano; hidróxi; C₁₋₆alquilsulfonila; ou halo-C₁₋₆alquila;

[009] Y é -O-; -S(O)_p- ou -N-R^a onde p é de a partir de 0 a 2 e R^a é hidrogênio ou C₁₋₆alquila; e

[0010] R¹ é halo; C₁₋₆alquila; C₁₋₆alcóxi; ou halo-C₁₋₆alquila;

[0011] o método compreendendo:

[0012] redução de um composto di-hidronaftaleno amida de fórmula i



[0013] com gás hidrogênio na presença de um catalisador de Rutênio de fórmula j1 ou j2

[0014] $\text{Ru}(\text{Z})_2(\text{L})$ i1;

[0015] $\text{Ru}(\text{E})(\text{E}')(\text{L})(\text{D})$ i2

[0016] onde:

[0017] D é uma diamina opcionalmente quiral;

[0018] E e E' são ambos halo; ou E é hidrogênio e E' é BH_4 ;

[0019] L é um ligante difosfina quiral; e

[0020] Z é halo ou $\text{R}^b\text{-CO}_2^-$ (carboxilato) onde R^b é: C1-6alquila; halo-C₁₋₆alquila; C₁₋₆alcóxi; arila opcionalmente substituída com halo; ou heteroarila opcionalmente substituída com halo.

[0021] O método é útil para a preparação de compostos que são moduladores eficazes do receptor 5-HT₆. São também revelados compostos úteis como intermediários nos métodos da invenção.

[0022] A menos que de outro modo declarado, os termos que seguem usados no presente Pedido, incluindo o relatório e as reivindicações, têm as definições dadas abaixo. Deve ser também notado que, conforme usado no relatório e nas reivindicações apenas, as formas singulares “um”, “uma”, e “o, a” incluem referentes no plural a menos que o contexto dite claramente o contrário.

[0023] “Alquila” significa a porção hidrocarbono saturada linear ou ramificada monovalente, consistindo apenas em átomos de carbono e hidrogênio, tendo de a partir de um a doze átomos de carbono.

[0024] “Alquila inferior” refere-se a um grupo alquila de um a seis átomos de carbono, isto é, C₁₋₆alquila. Exemplos de grupos alquila incluem, mas não estão limitados a, metila, etila, propila, isopropila, isobutila, sec-butila, terc-butila, pentila, n-hexila, octila, dodecila e similar.

[0025] “Alquilenos” significa um radical hidrocarbono divalente saturado linear de um a seis átomos de carbono ou um radical hidrocarbono divalente saturado ramificado de três a seis átomos de carbono, por exemplo, metileno, etileno, 2,2-dimetiletileno, propileno,

2-metilpropileno, butileno, pentileno e similar.

[0026] “Alcóxi” significa uma porção da fórmula $-OR$, onde R é uma porção alquila conforme aqui definido. Exemplos de porções alcóxi incluem, mas não estão limitados a, metóxi, etóxi, isopropóxi e similar.

[0027] “Alquilsulfonila” significa uma porção da fórmula $-R'-R''$, onde R^1 é $-SO_2-$ e R'' é alquila conforme aqui definido.

[0028] “Alquilamino” significa uma porção da fórmula $-NR-R'$, onde R é hidrogênio ou alquila e R' é alquila conforme aqui definido.

[0029] “Arla” significa uma porção hidrocarbono aromática cíclica monovalente consistindo em um anel aromático mono-, bi- ou tricíclico. O grupo arila pode ser opcionalmente substituído conforme aqui definido. Exemplos de porções arila incluem, mas não estão limitados a, fenila, naftila, fenantrila, fluorenila, indenila, pentalenila, azulenila, oxidifenila, bifenila, metilenodifenila, aminodifenila, difenilsulfidila, difenilsulfonila, difenilisopropilidenila, benzodioxanila, benzofuranila, benzodioxilila, benzopiranila, benzoxazinila, benzoxazinonila, benzopiperadinila, benzopiperazinila, benzopirrolidinila, benzomorfolinila, metilenodioxifenila, etilenodioxifenila opcionalmente substituídas, e similar, incluindo seus derivados parcialmente hidrogenados. Arilas preferidas são fenila e naftila, e mais preferivelmente fenila, que pode ser opcionalmente substituída conforme definido abaixo.

[0030] “Cicloalquila” significa uma porção carbocíclica saturada monovalente consistindo em anéis mono- ou bicíclicos. Cicloalquila pode ser opcionalmente substituída com um ou mais substituintes, onde cada substituinte é independentemente hidróxi, alquila, alcóxi, halo, haloalquila, amino, monoalquilamino ou dialquilamino, a menos que de outra maneira especificamente indicado. Exemplos de porções cicloalquila incluem, mas não estão limitados a, ciclopropila, ciclobutila,

ciclopentila, ciclo-hexila, ciclo-heptila e similar, incluindo seus derivados parcialmente insaturados.

[0031] “Cicloalquilalquila” significa uma porção da fórmula $-R'-R''$, onde R' é alquilenos e R'' é cicloalquila conforme aqui definido.

[0032] “Heteroalquila” significa um radical alquila conforme aqui definido onde um, dois ou três átomos de hidrogênio foram substituídos com um substituinte independentemente selecionado do grupo consistindo em $-OR^a$, $-NR^bR^c$ e $-S(O)_nR^d$ (onde n é um inteiro de 0 a 2), com a compreensão que o ponto de ligação do radical heteroalquila é através de um átomo de carbono, onde R^a é hidrogênio, acila, alquila, cicloalquila ou cicloalquilalquila; R^b e R^c são independentemente um do outro hidrogênio, acila, alquila, cicloalquila ou cicloalquilalquila; e quando n é 0, R^d é hidrogênio, alquila, cicloalquila ou cicloalquilalquila, e quando n é 1 ou 2, R^d é alquila, cicloalquila, cicloalquilalquila, amino, acilamino, monoalquilamino ou dialquilamino. Exemplos representativos incluem, mas não estão limitados a, 2-hidroxietila, 3-hidroxipropila, 2-hidróxi-1-hidroximetiletila, 2,3-di-hidroxipropila, 1-hidroximetiletila, 3-hidroxibutila, 2,3-di-hidroxibutila, 2-hidróxi-1-metilpropila, 2-aminoetila, 3-aminopropila, 2-metilsulfonietila, aminossulfonilmetila, aminossulfonietila, aminossulfonilpropila, metilaminossulfonilmetila, metilaminossulfonietila, metilaminossulfonilpropila e similar.

[0033] “Heteroarila” significa um radical monocíclico ou bicíclico de 5 a 12 átomos no anel tendo pelo menos um anel aromático contendo um, dois ou três heteroátomos no anel selecionados de N, O ou S, os átomos no anel restantes sendo C, com a compreensão que o ponto de ligação do radical heteroarila será em um anel aromático. O anel heteroarila pode ser opcionalmente substituído conforme definido aqui. Exemplos de porções heteroarila incluem, mas não estão limitados a, opcionalmente imidazolila, oxazolila, isoxazolila, tiazolila, isotiazolila,

oxadiazolila, tiadiazolila, pirazinila, tienila, benzotienila, tiofenila, furanila, piranila, piridila, pirrolila, pirazolila, pirimidila, quinolinila, isoquinolinila, benzofurila, benzotiofenila, benzotiopiranila, benzimidazolila, benzo-oxazolila, benzo-oxadiazolila, benzotiazolila, benzotiadiazolila, benzopiranila, indolila, isoindolila, triazolila, quinoxalinila, purinila, quinazolinila, naftiridinila, pteridinila, carbazolila, azepinila, diazepinila, acridinila opcionalmente substituídas e similar, incluindo seus derivados parcialmente hidrogenados.

[0034] Os termos “halo”, “halogênio” e “haleta”, que podem ser usados intercomutavelmente, referem-se a um substituinte flúor, cloro, bromo ou iodo.

[0035] “Haloalquila” significa alquila conforme aqui definido onde um ou mais hidrogênio foi substituído com o mesmo halogênio ou um diferente. Haloalquilas exemplares incluem $-\text{CH}_2\text{Cl}$, $-\text{CH}_2\text{CF}_3$, $-\text{CH}_2\text{CCl}_3$, perfluoralquila (por exemplo, $-\text{CF}_3$) e similar.

[0036] “Haloalcóxi” significa uma porção da fórmula $-\text{OR}$, onde R é uma porção haloalquila conforme aqui definido. Um haloalcóxi exemplar é difluormetóxi.

[0037] “Hidroxiálquila” significa uma porção alquila conforme aqui definido, substituída com um ou mais, preferivelmente um, dois ou três, grupos hidróxi, contanto que o mesmo átomo de carbono não carregue mais do que um grupo hidróxi. Exemplos representativos incluem, mas não estão limitados a, hidroximetila, 2-hidroxietila, 2-hidroxipropila, 3-hidroxipropila, 1-(hidroximetil)-2-metilpropila, 2-hidroxibutila, 3-hidroxibutila, 4-hidroxibutila, 2,3-di-hidroxipropila, 2-hidróxi-1-hidroximetiletila, 2,3-di-hidroxibutila, 3,4-di-hidroxibutila e 2-(hidroximetil)-3-hidroxipropila.

[0038] “Solvente aprótico polar” significa um solvente compreendido de moléculas tendo grupos polares sobre ele, mas sem prótons móveis. Solventes apróticos polares exemplares incluem, sem

limitação, dimetil formamida, acetonitrila, sulfóxido de dimetila, N,N-dimetil acetamida, N-metil pirrolidinona, tetra-hidrofurano, dioxana, acetato de etila, tetra-hidropirano, piridina, acetona, 2-propanona, 2-butanona, etileno glicol dimetil éter, cloreto de metileno, clorofórmio e similar.

[0039] “Ureia” ou “ureído” significa um grupo da fórmula $\text{—NR}'\text{—C(O)—NR}''\text{R}'''$ onde R' , R'' e R''' são cada um independentemente hidrogênio ou alquila.

[0040] “Carbóxi” significa um grupo da fórmula —O—C(O)—OH .

[0041] “Opcionalmente substituído”, quando usado em associação com “arila”, “fenila”, “heteroarila”, “cicloalquila” ou “anilina”, significa uma arila, fenila, heteroarila, ciclo-hexila ou anilina que é opcionalmente substituída independentemente com um a quatro substituintes, preferivelmente um ou dois substituintes selecionados de alquila, cicloalquila, cicloalquilalquila, heteroalquila, hidroxialquila, halo, nitro, ciano, hidróxi, alcóxi, amino, acilamino, mono-alquilamino, di-alquilamino, haloalquila, haloalcóxi, heteroalquila, —COR (onde R é hidrogênio, alquila, fenila ou fenilalquila), $\text{—(CR}'\text{R}'')_n\text{—COOR}$ (onde n é um número inteiro de 0 a 5, R' e R'' são independentemente hidrogênio ou alquila e R é hidrogênio, alquila, cicloalquila, cicloalquilalquila, fenila ou fenilalquila) ou $\text{—(CR}'\text{R}'')_n\text{—CONR}^a\text{R}^b$ (onde n é um número inteiro de 0 a 5, R' e R'' são independentemente hidrogênio ou alquila e R^a e R^b são, independentemente um do outro, hidrogênio, alquila, cicloalquila, cicloalquilalquila, fenila ou fenilalquila). Certos substituintes preferidos opcionais para “arila”, “fenila”, “heteroarila” ou “cicloalquila” incluem alquila, halo, haloalquila, alcóxi, ciano, amino e alquilsulfonila. Substituintes mais preferidos são metila, flúor, cloro, trifluormetila, metóxi, amino e metanossulfonila.

[0042] “Grupo de saída” significa o grupo com o significado convencionalmente associado com ele em química orgânica sintética,

isto é, um átomo ou grupo que pode ser deslocado sob condições de reação de substituição. Exemplos de grupos de saída incluem, mas não estão limitados a, halogênio, alceno- ou arileno-sulfonilóxi, tais como metano-sulfonilóxi, etano-sulfonilóxi, tiometila, benzeno-sulfonilóxi, tosilóxi e tienilóxi, dialofosfinoilóxi, benzilóxi, isopropilóxi, acilóxi opcionalmente substituídos e similar. Exemplos preferidos de um grupo de saída são halo, $\text{H}_2\text{N}-$ ou $\text{CH}_3\text{COO}-$. Particularmente preferidos são cloro, $\text{H}_2\text{N}-$ ou $\text{CH}_3\text{COO}-$.

[0043] “Modulador” significa uma molécula que interage com um alvo. As interações incluem, mas não estão limitadas a, agonista, antagonista e similar, conforme aqui definido.

[0044] “Opcional” ou “opcionalmente” significa que o evento ou circunstância subsequentemente descrito pode, mas não precisa acontecer, e que o relatório inclui casos onde o evento ou circunstância acontece e casos onde não.

[0045] “Doença” e “Estado de doença” significam qualquer doença, condição, sintoma, distúrbio ou indicação.

[0046] “Solução” conforme aqui usado pretende compreender líquidos onde um reagente ou reativo está presente em um solvente em forma dissolvida (como um soluto) ou está presente em forma não dissolvida, em partícula, ou ambos. Desta maneira, em uma “solução”, é compreendido que o soluto pode não estar totalmente dissolvido na mesma e soluto sólido pode estar presente em forma de dispersão ou pasta fluida. Desta maneira, uma “solução” de um reagente ou reativo particular pretende compreender pastas fluidas e dispersões, bem como soluções, de tais reagentes e reativos. “Solução” e “Pasta fluida” podem ser usadas aqui intercomutavelmente.

[0047] “Solvente” conforme aqui usado pretende compreender líquidos que dissolvem totalmente um reagente ou reativo exposto ao solvente, bem como líquidos que dissolvem apenas parcialmente o

reagente ou reativo ou que agem como dispersantes para o reagente ou reativo. Então, quando uma reação particular é realizada em um “solvente”, é compreendido que alguns ou todos os reagentes ou reativos presentes podem não estar em forma dissolvida.

[0048] “Indivíduo” significa mamíferos e não mamíferos. Mamíferos significa qualquer membro da classe mamífero incluindo, mas não limitado a, seres humanos; primatas não humanos tais como chimpanzés e outros macacos e espécies de macaco; animais de fazenda tais como gado, cavalos, ovelha, cabras e suíno; animais domésticos tais como coelhos, cachorros e gatos; animais de laboratório incluindo roedores tais como ratos, camundongos e porquinhos-da-índia; e similar. Exemplos de não mamíferos incluem, mas não estão limitados a, aves, e similar. O termo “indivíduo” não denota uma idade ou sexo particular.

[0049] Os termos “conforme acima definido” e “conforme aqui definido” quando se referindo a uma variável incorporam a título de referência a definição ampla da variável bem como definições preferidas, mais preferidas e ainda mais preferidas, se alguma.

[0050] “Tratando” ou “tratamento” de um estado de doença inclui:

[0051] ○ prevenção do estado de doença, isto é, fazer com que os sintomas clínicos do estado de doença não se desenvolvam em um indivíduo que pode ser exposto a ou predisposto ao estado de doença, mas que ainda não sente ou mostra sintomas do estado de doença.

[0052] ○ inibição do estado de doença, isto é, parada do desenvolvimento do estado de doença ou seus sintomas clínicos, ou

[0053] ○ alívio do estado de doença, isto é, causar regressão temporária ou permanente do estado de doença ou seus sintomas clínicos.

[0054] Os termos “tratando”, “contatando” e “reagindo” quando se referindo a uma reação química significam adição ou mistura de dois

ou mais reagentes sob condições apropriadas para produzir o produto indicado e/ou o desejado. Deve ser compreendido que a reação que produz o produto indicado e/ou o desejado pode não necessariamente resultar diretamente da combinação de dois reagentes que foram inicialmente adicionados, isto é, pode haver um ou mais intermediários que são produzidos na mistura que por fim leva à formação do produto indicado e/ou desejado.

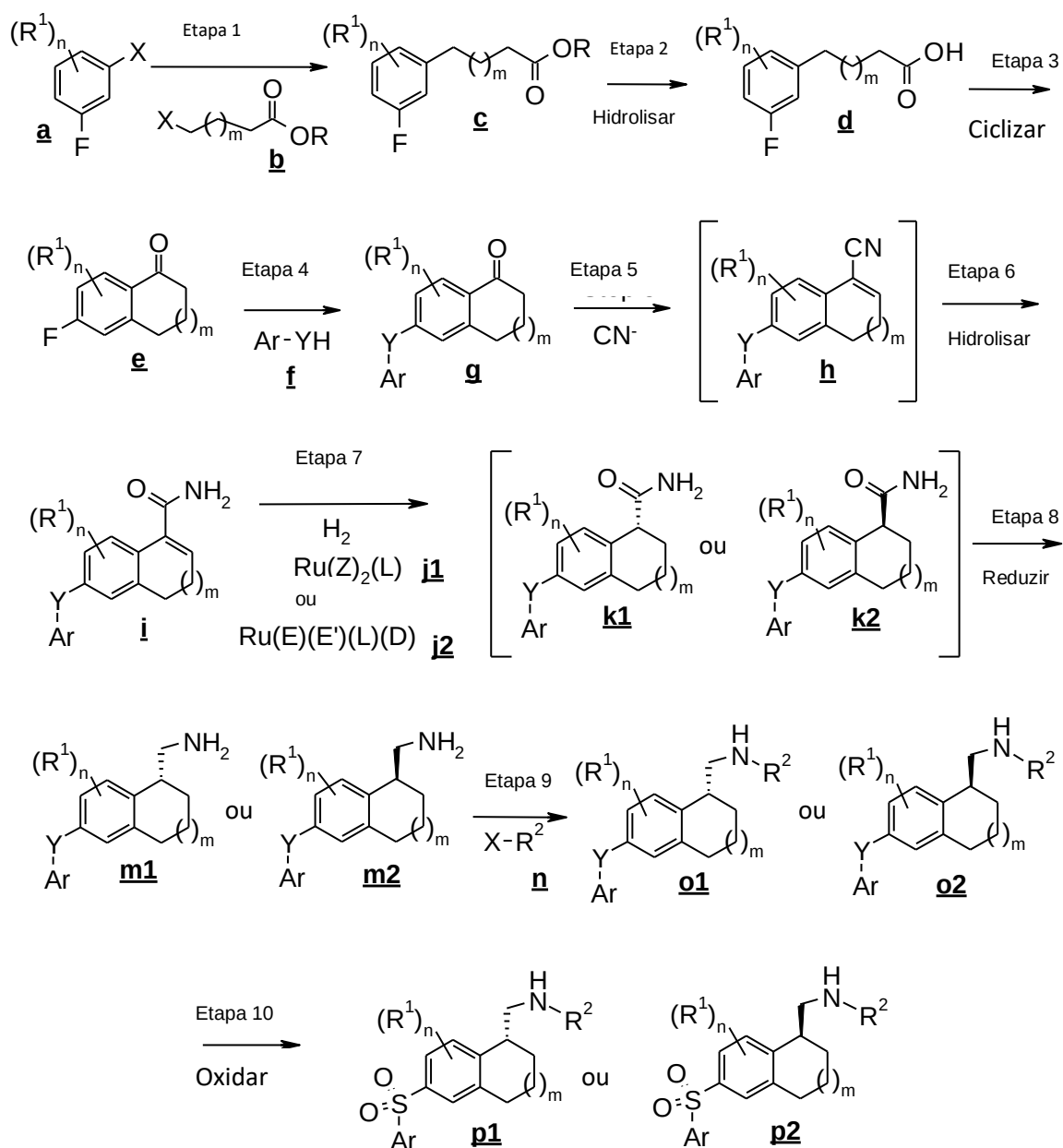
[0055] Em geral, a nomenclatura usada no presente Pedido é baseada em AUTONOM[®] v. 4.0, um sistema computadorizado do Beilstein Institute para a geração de nomenclatura sistemática IUPAC. Estruturas químicas mostradas aqui foram preparadas usando a versão 2.2 ISIS[®]. Qualquer valência aberta aparecendo em um átomo de carbono, oxigênio ou nitrogênio nas presentes estruturas indica a presença de um átomo de hidrogênio. Onde um centro quiral está presente em uma estrutura, mas nenhuma estereoquímica é mostrada, ambos os estereoisômeros associados com o centro quiral são compreendidos pela estrutura.

[0056] O Pedido de Patente U.S. No. de Série 11/315.706 depositado em 21 de dezembro de 2005 publicado como US20060167255 e Pedido de Patente U.S. No. de Série 11/280.712 depositado em 20 de junho de 2007 publicado como US20080015256, cujos relatórios são aqui incorporados a título de referência, revelam compostos eficazes como moduladores dos receptores 5-HT₆ e 5-HT_{2A} e usos desses compostos para tratamento de doenças do SNC. A presente invenção provê métodos úteis para preparação de tais compostos e intermediários químicos úteis em tais métodos.

[0057] Os métodos da invenção serão compreendidos mais integralmente primeiro com referência ao Esquema A abaixo, onde:

[0058] R é C₁₋₆alquila e pode ser igual ou diferente em cada ocorrência;

- [0059] X é um grupo de saída e pode ser igual ou diferente em cada ocorrência;
- [0060] m é 0 ou 1;
- [0061] n é de 0 a 3;
- [0062] Ar é arila ou heteroarila, cada uma pode ser opcionalmente substituída com halo; C₁₋₆alquila; C₁₋₆alcóxi; ciano; hidróxi; C₁₋₆alquilsulfonila; ou halo-C₁₋₆alquila;
- [0063] Y é -O-; -S(O)_p ou -N-R^a- onde p é de a partir de 0 a 2 e R^a é hidrogênio ou C₁₋₆alquila;
- [0064] D é uma diamina opcionalmente quirál;
- [0065] E e E' são ambos halo ou E é hidrogênio e E' é BH₄;
- [0066] L é um ligante difosfina quirál conforme descrito adicionalmente abaixo;
- [0067] Z é halo ou R^b-CO₂⁻ (carboxilato) onde R^b é C₁₋₆alquila; halo-C₁₋₆alquila; C₁₋₆alcóxi; arila opcionalmente substituída com halo; ou heteroarila opcionalmente substituída com halo;
- [0068] R¹ halo; C₁₋₆alquila; C₁₋₆alcóxi; ou halo-C₁₋₆alquila; e
- [0069] R² é -C(O)-R^c ou -SO₂-R^c onde R^c é C₁₋₆alquila ou -NR^dR^e onde R^d e R^e são cada um independentemente hidrogênio ou C₁₋₆alquila.



ESQUEMA A

[0070] Na etapa 1 do Esquema A, composto fluorfenila **a** é reagido com um composto éster **b**, para dar composto fenil-alquil éster carboxílico **c**. Em modalidades onde $m = 0$, o composto éster **b** é um propionato, e onde $m = 1$, o composto **b** é um butirato. R é preferivelmente metila ou etila. A reação de alquilação da etapa 1 pode ser realizada, por exemplo, sob condições de solvente polar aprótico, tal como em solução com NMP (N-metil pirrolidinona). A reação pode ser realizada na presença de zinco e iodo de maneira que um composto zincato intermediário (não mostrado) é formado. A reação

pode ser ainda realizada na presença de um catalisador de fosfinilNi(II) tal como cloreto de bis(trifenilfosfino)Ni(II).

[0071] Na etapa 2 o composto éster c sofre hidrólise para prover ácido fenil-alquil carboxílico composto d. Esta hidrólise pode ser realizada, por exemplo, sob condições aquosas na presença de base tal como NaOH para formar o carboxilato correspondente (não mostrado), que pode então ser tratado com ácido para dar o ácido carboxílico correspondente d.

[0072] Uma reação de ciclização é realizada na etapa 3 onde o composto d sofre fechamento de anel integral sob condições ácidas aquosas para formar um composto cetona cíclico e. A reação da etapa 3 pode em muitas modalidades ser eficazmente realizada em H₂SO₄ concentrado. Onde $m = 0$, a ciclização da etapa 3 resulta em formação de um composto indano (não mostrado) e onde $m = 1$ resulta em formação de um composto tetralina conforme mostrado.

[0073] Na etapa 4, o composto tetralona e é reagido com composto arila nucleofílico f para dar tetralona substituída com arila g. O composto f pode compreender, por exemplo, um composto anilina, um composto fenol ou um composto tiofenol. A reação da etapa 4 pode ser realizada sob condições de solvente polar aprótico usando NMP ou um solvente similar.

[0074] O composto cetona cíclico g é tratado com cianida na etapa 5 para dar di-hidronaftaleno carbonitrila composto h. A reação da etapa 5 pode ser realizada em um solvente não polar tal como tolueno. Cianida de trimetilsilila (TMSCN) pode ser usada como uma fonte de cianato para a etapa 5. Esta reação pode ser realizada na presença de AlCl₃. O composto carbonitrila h não precisa ser isolado em certas modalidades e então o composto h é mostrado em parênteses.

[0075] Na etapa 6, o composto h di-hidronaftaleno carbonitrila é hidrolisado para formar o composto i di-hidronaftaleno amida

correspondente. A hidrólise pode ser obtida usando ácido sulfúrico sob condições aquosas. Conforme acima mencionado, em certas modalidades o composto h nitrila não precisa ser isolado e os eventos das etapas 5 e 6 podem ocorrer no mesmo recipiente de reação.

[0076] Na etapa 7, o composto i di-hidronaftaleno amida é reduzido, usando qualquer catalisador de rutênio quiral j1 ou j2, na presença de gás hidrogênio, para dar composto tetralina amida k1 ou k2, dependendo da configuração do catalisador j1 ou j2. Vários catalisadores de rutênio quirais j1, j2 podem ser usados nesta etapa e são descritos em detalhes abaixo. Uso de catalisador de enantiômero (S) j1 ou j2 na redução de etapa 7 resulta principalmente em (R) k1 como produto, enquanto uso de catalisador de enantiômero (R) j1 ou j2 resulta principalmente em (S) k2. Em muitas modalidades um catalisador de enantiômero (S) j1 ou j2 é usado para produzir produto de enantiômero (R) k1.

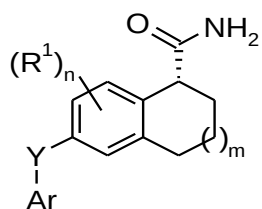
[0077] Um catalisador preferido j1 para preparação de enantiômero (R) k1 é [Ru(OAc)₂(S)-3,3'-Difenil-6,6'-dimetoxibifenil-2,2'-diil)-bis-difenilfosfina], também conhecida como [Ru(OAc)₂(S)-MeOBIPHEP)]. A reação da etapa 7 pode ser realizada usando um solvente aprótico polar tal como tetra-hidrofurano (THF). Em certas modalidades, o composto amida k1 ou k2 não requer isolamento e a etapa 8 pode ser realizada diretamente no mesmo recipiente de reação usado na etapa 6.

[0078] Na etapa 8, uma redução adicional é realizada para converter amido tetralina quiral composto k1 ou k2 no composto metilamino tetralina quiral correspondente composto m1 ou m2. A redução da etapa 8 pode ser realizada, por exemplo, usando borano em um solvente aprótico polar tal como THF. A configuração do composto k1 ou k2 é preservada no produto reduzido correspondente m1 ou m2.

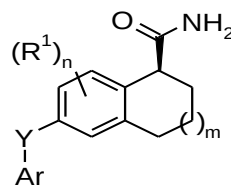
[0079] Na etapa 9, o composto m1 ou m2 aminometil tetralina é tratado com reagente n para dar composto o1 ou o2 tetralina. O reagente n pode compreender, por exemplo, um haleto de acila tal como cloreto de acetila ou outro cloreto do ácido C₁₋₆carboxílico, uma ureia, um anidrido de acila tal como anidrido acético ou outro anidrido do ácido C₁₋₆carboxílico ou haleto de sulfonila tal como cloreto de metanossulfonila. A reação da etapa 9 pode ser realizada em solventes tal como água ou NMP. A configuração de composto m1 ou m2 é preservada no composto o1 ou o2 produto.

[0080] Em modalidades da invenção onde Y é enxofre, uma oxidação opcional pode ser realizada na etapa 10 onde o composto o1 ou o2 é tratado com perácido, peróxido de hidrogênio ou agente de oxidação similar para dar composto p1 ou p2 sulfonila. A configuração de composto o1 ou o2 é preservada no composto p1 ou p2 produto.

[0081] Desta maneira, a invenção provê um método de produção de uma tetralino ou indano amida de fórmula k1 ou k2



k1;



k2;

[0082] onde:

[0083] m é 0 ou 1;

[0084] n é de 0 a 3;

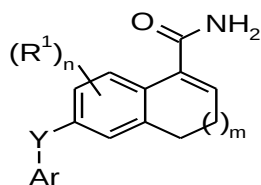
[0085] Ar é arila ou heteroarila, cada uma delas pode ser opcionalmente substituída com halo; C₁₋₆alquila; C₁₋₆alcóxi; ciano; hidróxi; C₁₋₆alquilsulfonila; ou halo-C₁₋₆alquila;

[0086] Y é -O-, -S(O)_p- ou -NR^a- onde p é de 0 a 2 e R^a é hidrogênio ou C₁₋₆alquila; e

[0087] R¹ é halo; C₁₋₆alquila; C₁₋₆alcóxi; ou halo-C₁₋₆alquila;

[0088] o método compreendendo:

[0089] redução de um composto di-hidronaftaleno amida de fórmula i



[0090] com gás hidrogênio na presença de um catalisador de Rutênio de fórmula i1 ou i2

[0091] $\text{Ru}(\text{Z})_2(\text{L})$ i1;

[0092] $\text{Ru}(\text{E})(\text{E}')(\text{L})(\text{D})$ i2

[0093] onde:

[0094] D é uma diamina opcionalmente quiral;

[0095] E e E' são ambos halo ou E é um hidrogênio e E' é BH_4 ;

[0096] L é um ligante difosfina quiral; e

[0097] Z é halo ou $\text{R}^b\text{-CO}_2^-$ (carboxilato) onde R^b é: C_{1-6} alquila; halo- C_{1-6} alquila; C_{1-6} alcóxi; arila opcionalmente substituída com halo; ou heteroarila opcionalmente substituída com halo.

[0098] Em certas modalidades da invenção, m é 1.

[0099] Em certas modalidades, m é 0.

[00100] Em certas modalidades, n é 0 ou 1.

[00101] Em certas modalidades, n é 0.

[00102] Em certas modalidades, n é 1.

[00103] Em certas modalidades, Ar é fenila opcionalmente substituída com: halo; C_{1-6} alquila; C_{1-6} alcóxi; ciano; hidróxi; C_{1-6} alquilsulfonila; ou halo- C_{1-6} alquila.

[00104] Em certas modalidades, Ar é fenila opcionalmente substituída com: flúor; metila; metóxi; ciano; hidróxi; metanossulfonila; ou trifluormetila.

[00105] Em certas modalidades, Ar é fenila opcionalmente substituída com flúor.

[00106] Em certas modalidades, Ar é: heteroarila selecionada de:

indolila; pirrolila; pirazolila; imidazolila; e benzimidazolila, cada uma opcionalmente substituída com halo, preferivelmente flúor.

[00107] Em certas modalidades, Ar é: heteroarila selecionada de: indol-2-ila; 5-fluor-indol-3-ila; pirrol-3-ila; 1-metil-pirrol-3-ila; pirazol-4-ila; 1-metil-imidazol-2-ila; e 5-fluor-benzimidazol-7-ila.

[00108] Em certas modalidades, Y é S.

[00109] Em certas modalidades, Z é acetato (CH_3COO^-).

[00110] Em certas modalidades, o catalisador é i1.

[00111] Em certas modalidades, o catalisador é i2.

[00112] Em certas modalidades, a difosfina quirál L é selecionada do grupo consistindo em enantiômeros (R) ou (S) de:

[00113] MeOBIPHEP;

[00114] (2-Furil)-MeOBIPHEP;

[00115] pTol-MeOBIPHEP;

[00116] 3,5-Me,4-MeO-MeOBIPHEP;

[00117] 3,5-iPr,4-MeO-MeOBIPHEP;

[00118] 3,5-tBu-MeOBIPHEP;

[00119] 3,5-tBu,4-MeO-MeOBIPHEP;

[00120] 3,5-TMS-MeOBIPHEP;

[00121] TriMeOBIPHEP;

[00122] iPr-MeOBIPHEP;

[00123] Cy-MeOBIPHEP;

[00124] BenzoilOBIPHEP;

[00125] BITIANP;

[00126] BIPHEMP;

[00127] (2-Furil)-BIPHEMP;

[00128] Et-Duphos;

[00129] BICP;

[00130] PPF-P(tBu)₂.

[00131] Em certas modalidades, a difosfina quirál L é selecionada

do grupo consistindo em enantiômeros (R) ou (S) de:

- [00132] p-Fenil-MeOBIPHEP;
- [00133] 2-(Tienil)-MeOBIPHEP;
- [00134] 2-(Naftil)-MeOBIPHEP;
- [00135] 6-MeO-2-(Naftil)-MeOBIPHEP;
- [00136] 3,5-Xyl-MeOBIPHEP;
- [00137] 3,5-Xyl-4-MeO-MeOBIPHEP;
- [00138] pAn-MeOBIPHEP;
- [00139] iPrOBIPHEP;
- [00140] BnOBIPHEP;
- [00141] tButilCOOBIPHEP;
- [00142] 3,5-Xyl-BIPHEMP;
- [00143] pTol-BIPHEMP;
- [00144] BINAP;
- [00145] PHANEPHOS;
- [00146] TMBTP; e
- [00147] (R,R,S,S)-Mandiphos.
- [00148] Em certas modalidades, a difosfina quiral L é (S)-MeOBIPHEP.
- [00149] Em certas modalidades, a difosfina quiral L é (R)-MeOBIPHEP.
- [00150] Em certas modalidades, L é 6,6'-Dimetoxibifenil-2,2'-diil)bis(difenilfosfina (MeOBIPHEP).
- [00151] Em certas modalidades, L é (S)-3,5-Xyl-MeOBIPHEP.
- [00152] Em certas modalidades, D é 1,2-bis-difenil-etilenodiamina (DPEN).
- [00153] Em certas modalidades, o catalisador j1 é $[\text{Ru}(\text{OAc})_2((\text{S})-(6,6'\text{-Dimetoxibifenil-2,2'-diil})\text{bis(difenilfosfina))}]$ e o composto tetralina ou indano amida de fórmula k1 é produzido.
- [00154] Em certas modalidades, o catalisador j2 é $[\text{Ru}(\text{OAc})_2((\text{S})-$

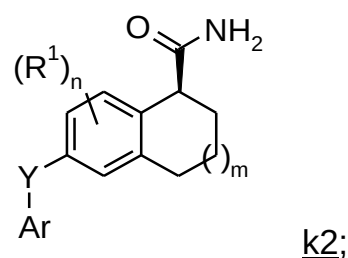
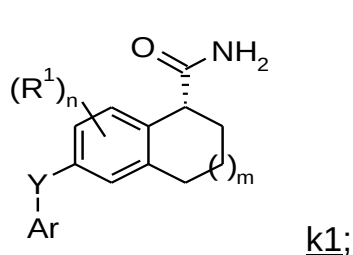
3,5-Xyl-MeOBIPHEP)((R,R)-DPEN)] e o composto tetralina ou indano amida de fórmula k1 é produzido.

[00155] Em certas modalidades, o catalisador j2 é [Ru(OAc)₂((S)-MeOBIPHEP)].

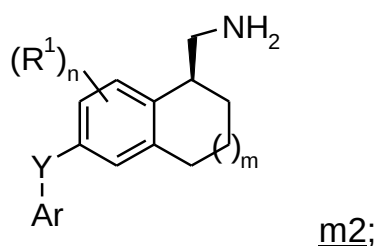
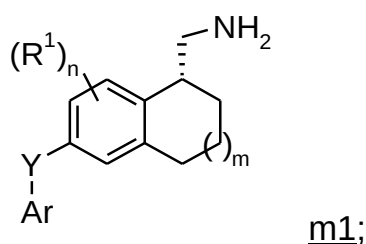
[00156] Em certas modalidades, o catalisador j2 é [Ru(OAc)₂((R)-MeOBIPHEP)].

[00157] O método da invenção compreende ainda:

[00158] redução de um composto de fórmula k1 ou k2



[00159] para prover um composto de fórmula m1 ou m2



[00160] onde m, n, Y, Ar e R¹ são conforme aqui definido.

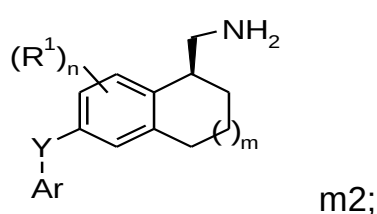
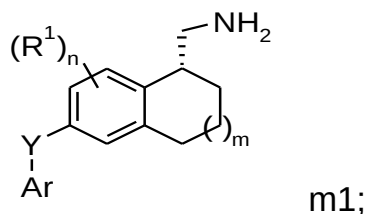
[00161] Em certas modalidades, um composto de fórmula k1 é reduzido para formar um composto de fórmula m1.

[00162] Em certas modalidades, um composto de fórmula k2 é reduzido para formar um composto de fórmula m2.

[00163] Em certas modalidades, a redução do composto de fórmula k1 ou k2 é realizada usando borano.

[00164] O método da invenção pode compreender ainda:

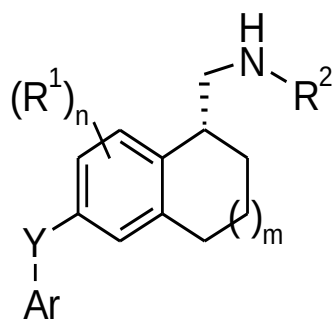
[00165] reação de um composto de fórmula m1 ou m2



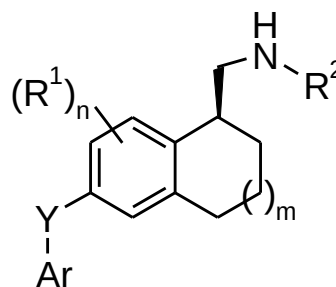
[00166] com um reagente de fórmula n

[00167] $X-R^2$ n;

[00168] para formar um composto de fórmula o1 ou o2



o1;



o2;

[00169] onde:

[00170] X é um grupo de saída;

[00171] R^2 é $-C(O)-R^c$ ou $-SO_2-R^c$ onde R^c é C_{1-6} alquila ou $-NR^dR^e$ onde R^d e R^e são cada um independentemente hidrogênio ou C_{1-6} alquila; e

[00172] m, n, Y, Ar e R^1 são conforme aqui definido.

[00173] Em certas modalidades, um composto de fórmula m1 é reagido com um composto de fórmula n para formar um composto de fórmula o1.

[00174] Em certas modalidades, um composto de fórmula m2 é reagido com um composto de fórmula n para formar um composto de fórmula o2.

[00175] Em certas modalidades, o grupo de saída X é halo.

[00176] Em certas modalidades, o composto de fórmula n é cloreto de acetila.

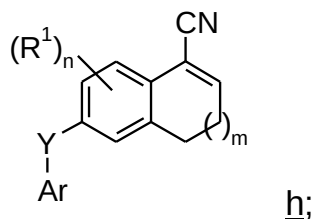
[00177] Em certas modalidades, o composto de fórmula n é ureia.

[00178] Em certas modalidades, o composto de fórmula n é anidrido acético.

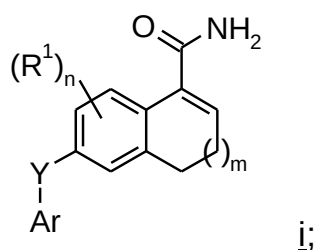
[00179] Em certas modalidades, o composto de fórmula n é cloreto de metanossulfonila.

[00180] O método pode compreender ainda hidrólise de um

composto h di-hidronaftaleno carbonitrila

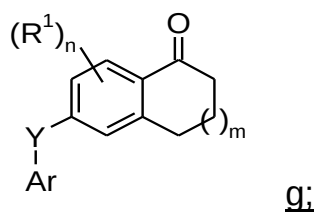


[00181] para formar o composto de fórmula i



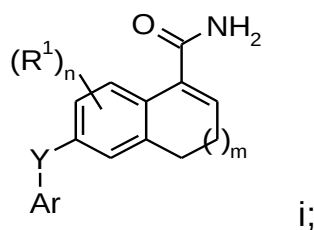
[00182] onde m, n, Y, Ar e R¹ são conforme aqui definido.

[00183] Em outras modalidades, o método pode compreender tratamento de um composto de fórmula g



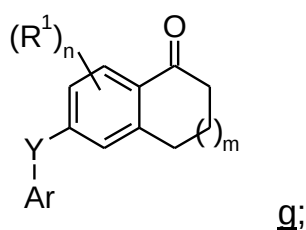
[00184] com cianato, seguido por tratamento com ácido sulfúrico,

[00185] para formar o composto de fórmula i

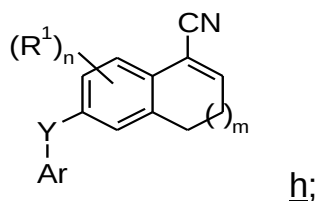


[00186] onde m, n, Y, Ar e R¹ são conforme aqui definido.

[00187] O método pode compreender ainda reação de um composto de fórmula g

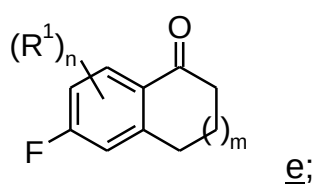


[00188] com cianato, para dar o composto de fórmula h



[00189] onde m, n, Y, Ar e R¹ são conforme aqui definido.

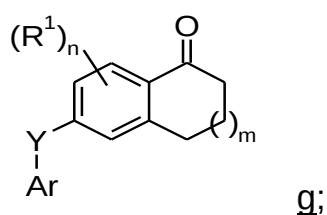
[00190] O método pode compreender ainda reação de um composto de fórmula e



[00191] com um composto de fórmula f

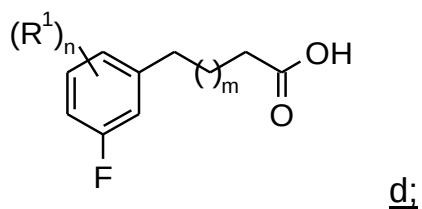
[00192] Ar-YH f;

[00193] para formar o composto de fórmula g

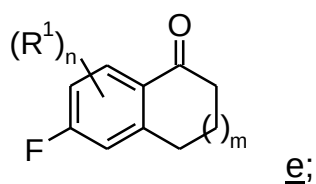


[00194] onde m, n, Y, Ar e R¹ são conforme aqui definido.

[00195] O método pode compreender ainda ciclização de um composto de fórmula d

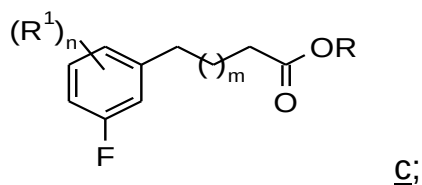


[00196] para formar o composto de fórmula e.

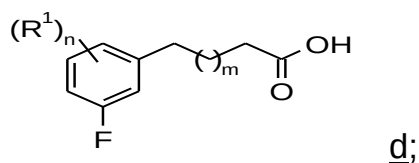


[00197] onde m, n e R¹ são conforme aqui definido.

[00198] O método pode compreender ainda hidrólise de um composto de fórmula c

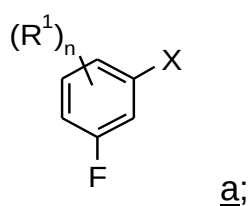


[00199] para formar o composto de fórmula d

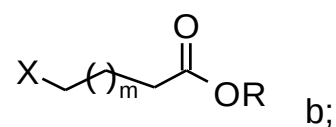


[00200] onde m, n, R e R¹ são conforme aqui definido.

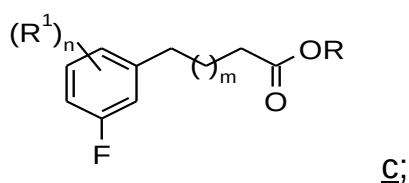
[00201] O método pode compreender ainda reação de um composto de fórmula a



[00202] com um composto de fórmula b

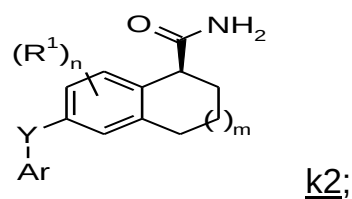
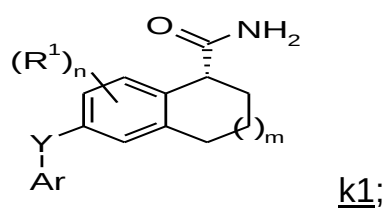


[00203] para formar o composto de fórmula c



[00204] onde m, n, X, R e R¹ são conforme aqui definido.

[00205] A invenção também provê um composto de fórmula k1 ou k2



[00206] onde:

[00207] m é 0 ou 1;

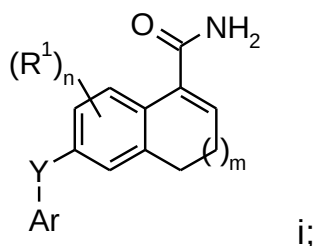
[00208] n é de 0 a 3;

[00209] Ar é arila ou heteroarila, cada uma pode ser opcionalmente substituída com halo; C₁₋₆alquila; C₁₋₆alcóxi; ciano; hidróxi; C₁₋₆alquilsulfonila; ou halo-C₁₋₆alquila;

[00210] Y é -O-; -S(O)_p- ou -N-R^a- onde p é de 0 a 2 e R^a é hidrogênio ou C₁₋₆alquila; e

[00211] R¹ é halo; C₁₋₆alquila; C₁₋₆alcóxi; ou halo-C₁₋₆alquila.

[00212] A invenção também provê um composto de fórmula i



[00213] onde:

[00214] m é 0 ou 1;

[00215] n é de 0 a 3;

[00216] Ar é arila ou heteroarila, cada uma delas pode ser opcionalmente substituída com halo; C₁₋₆alquila; C₁₋₆alcóxi; ciano; hidróxi; C₁₋₆alquilsulfonila; ou halo-C₁₋₆alquila;

[00217] Y é -O-; -S(O)_p- ou -N-R^a onde p é de 0 a 2 e R^a é hidrogênio ou C₁₋₆alquila; e

[00218] R¹ é halo; C₁₋₆alquila; C₁₋₆alcóxi; ou halo-C₁₋₆alquila.

[00219] O esquema B abaixo ilustra uma via sintética para alguns compostos preferidos da invenção, onde:

[00220] X é um grupo de saída;

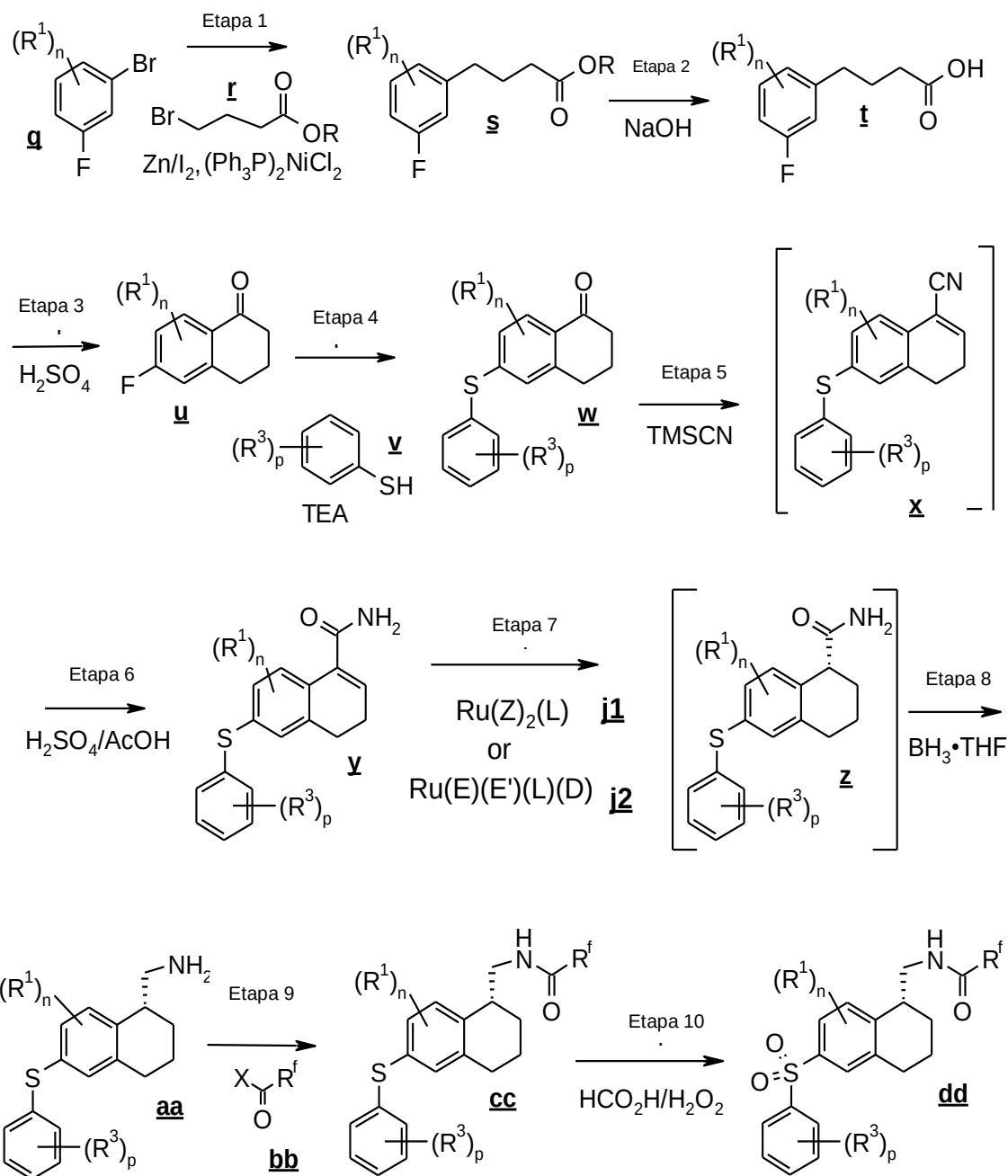
[00221] P é de 1 a 3;

[00222] R³ é halo; C₁₋₆alquila; C₁₋₆alcóxi; ciano; hidróxi; C₁₋₆alquilsulfonila; ou halo-C₁₋₆alquila;

[00223] R^f é C₁₋₆alquila ou -NR^dR^e onde R^d e R^e são cada um

independentemente hidrogênio ou C₁₋₆alquila; e

[00224] D, E, L, Z, n, R e R¹ são conforme aqui definido.



ESQUEMA B

[00225] Na etapa 1 do esquema B, o composto q bromofluorfenila é reagido com um composto r gama-bromo butirato, para dar composto s gama-fenil butirato. Esta reação de alquilação pode ser realizada, por exemplo, sob condições de solvente aprótico polar, tal como em solução com NMP (N-metil pirrolidinona). A reação é

realizada na presença de zinco e iodo de maneira que um composto zincato intermediário (não mostrado) é formado. A reação é realizada mais na presença de um catalisador de fosfinilNi(II) tal como cloreto de bis(trifenilfosfina)Ni(II).

[00226] Na etapa 2 o composto s butirato é hidrolisado para dar composto t ácido fenil-butil carboxílico. A hidrólise pode ser realizada sob condições aquosas na presença de NaOH para formar o carboxilato correspondente (não mostrado), que pode então ser tratado com ácido para dar o ácido carboxílico t correspondente.

[00227] Na etapa 3 uma reação de ciclização é realizada, onde o composto t ácido carboxílico sofre fechamento de anel interno sob condições anidras ou de desidratação para formar composto u cetona cíclico. A reação da etapa 3 pode ser realizada em muitas modalidades em H₂SO₄ concentrado.

[00228] Na etapa 4, o composto u tetralona é reagido com composto v tiofenol para dar cetona w cíclica fenil sulfanila. A reação da etapa 4 pode ser realizada na presença de uma amina tal como trietilamina e sob condições de solvente aprótico polar usando NMP ou um solvente similar.

[00229] Na etapa 5 o composto w cetona cíclica é tratado com trimetilsilil cianato para dar composto x di-hidronaftaleno carbonitrila. A reação da etapa 5 pode ser realizada em um solvente não polar tal como tolueno e é preferivelmente realizada na presença de AlCl₃. O composto carbonitrila x não precisa ser isolado em certas modalidades, e então o composto x é mostrado em parênteses.

[00230] Na etapa 6, o composto x di-hidronaftaleno carbonitrila é hidrolisado para dar composto y di-hidronaftaleno amida. Hidrólise nesta etapa pode ser conseguida usando ácido sulfúrico sob condições aquosas. Conforme acima mencionado, em certas modalidades o composto x nitrila não precisa ser isolado, e os eventos

das etapas 5 e 6 podem ocorrer no mesmo recipiente de reação.

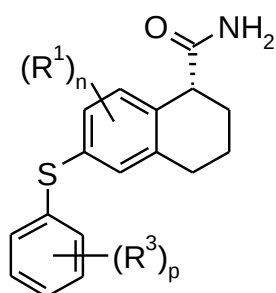
[00231] Na etapa 7, o composto y di-hidronaftaleno amida é reduzido, usando catalisador j1 ou j2 de rutênio quiral na presença de gás hidrogênio, para dar composto z tetralino amida. Conforme acima mencionado, vários catalisadores de rutênio quiral j1, j2 podem ser usados para a redução assimétrica da etapa 7. Uso de catalisador j1 ou j2 de enantiômero (S) na redução da etapa 7 resulta principalmente em produto z (R) conforme mostrado. Uso de catalisador j1 ou j2 de enantiômero (R) resulta principalmente no isômero (R) correspondente (não mostrado). Um catalisador j1 preferido para preparação de composto z é $[\text{Ru}(\text{OAc})_2((\text{S})\text{-}6,6'\text{-Dimetoxibifenil-2,2'-diil})\text{bis}(\text{difenilfosfina})]$, também conhecida como $[\text{Ru}(\text{OAc})_2((\text{S})\text{-MeOBIPHEP})]$. A redução da etapa 7 pode ser realizada usando um solvente aprótico polar tal como tetra-hidrofurano (THF).

[00232] Na etapa 8, uma redução adicional é realizada para converter composto z amido tetralina quiral no composto aa metilamino tetralina quiral correspondente. Esta redução pode ser conseguida usando borano em um solvente aprótico polar tal como THF. A configuração do composto z é preservada no produto aa reduzido. O composto z amida quiral da etapa 7 não precisa ser isolado em certas modalidades e pode ser reduzido *in situ* na etapa 8.

[00233] Na etapa 9, composto aa metilamino tetralina é tratado com reagente bb para dar composto tetralina cc. O reagente bb pode compreender, por exemplo, um haleto de acila tal como cloreto de acetila ou outro cloreto de ácido C_{1-6} carboxílico, uma ureia ou um anidrido de acila tal como anidrido acético ou outro anidrido do ácido C_{1-6} carboxílico. A reação da etapa 9 pode ser realizada em solvente aprótico polar tal como NMP. A configuração do composto aa é preservada no composto cc produto.

[00234] Na etapa 10 o composto cc é tratado com perácido, peróxido de hidrogênio ou agente de oxidação similar para dar composto dd sulfonila. A configuração do composto cc é preservada no composto dd produto.

[00235] Desta maneira, a invenção provê um método de produção de um composto de fórmula z



z;

[00236] onde:

[00237] n é de a partir de 0 a 3;

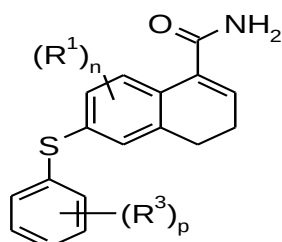
[00238] p é de a partir de 0 a 1;

[00239] R¹ é halo, C₁₋₆alquila; C₁₋₆alcóxi; ou halo-C₁₋₆alquila; e

[00240] R³ é halo; C₁₋₆alquila; C₁₋₆alcóxi; ciano; hidróxi; C₁₋₆alquilsulfonila; ou halo-C₁₋₆alquila;

[00241] o método compreendendo:

[00242] redução de um composto de fórmula y



y;

[00243] com gás hidrogênio na presença de um catalisador de fórmula j1 ou j2

[00244] Ru(Z)₂(L) j1;

[00245] Ru(E)(E')(L)(D) j2;

[00246] onde:

[00247] D é uma diamina opcionalmente quiral;

- [00248] E e E' são ambos halo ou E é hidrogênio e E' é BH₄;
- [00249] L é um ligante difosfina quirál; e
- [00250] Z é halo ou R^b-CO₂⁻ (carboxilato) onde R^b é: C₁₋₆alquila; halo-C₁₋₆alquila; C₁₋₆alcóxi; arila opcionalmente substituída com halo; ou heteroarila opcionalmente substituída com halo.
- [00251] Em certas modalidades, n é 0 ou 1.
- [00252] Em certas modalidades, n é 0.
- [00253] Em certas modalidades, n é 1.
- [00254] Em certas modalidades, p é 0 ou 1.
- [00255] Em certas modalidades, p é 0.
- [00256] Em certas modalidades, p é 1.
- [00257] Em certas modalidades, R¹ é: flúor; metila; metóxi; ciano; hidróxi; metanossulfonila; ou trifluormetila.
- [00258] Em certas modalidades, R¹ é flúor.
- [00259] Em certas modalidades, R³ é: flúor; metila; metóxi; ciano; hidróxi; metanossulfonila; ou trifluormetila.
- [00260] Em certas modalidades, R³ é flúor.
- [00261] Em certas modalidades, o catalisador j1 é usado.
- [00262] Em certas modalidades, o catalisador j2 é usado.
- [00263] Em certas modalidades, Z é acetato (CH₃COO⁻).
- [00264] Em certas modalidades, a difosfina quirál L é selecionada do grupo consistindo em enantiômeros (S) de:
- [00265] MeOBIPHEP;
- [00266] (2-Furil)-MeOBIPHEP;
- [00267] pTol-MeOBIPHEP;
- [00268] 3,5-Me,4-MeO-MeOBIPHEP;
- [00269] 3,5-iPr,4-MeO-MeOBIPHEP;
- [00270] 3,5-tBu-MeOBIPHEP;
- [00271] 3,5-tBu,4-MeO-MeOBIPHEP;
- [00272] 3,5-TMS-MeOBIPHEP;

- [00273] TriMeOBIPHEP;
- [00274] iPr-MeOBIPHEP;
- [00275] Cy-MeOBIPHEP;
- [00276] BenzoilOBIPHEP;
- [00277] BITIANP;
- [00278] BIPHEMP;
- [00279] (2-Furil)-BIPHEMP;
- [00280] Et-Duphos;
- [00281] BICP; e
- [00282] PPF-P(tBu)₂.
- [00283] (Em certas modalidades, a difosfina quiral L é selecionada do grupo consistindo em enantiômeros (S) de:
- [00284] p-Fenil-MeOBIPHEP;
- [00285] 2-(Tienil)-MeOBIPHEP;
- [00286] 2-Naftil)-MeOBIPHEP;
- [00287] 6-MeO-2-Naftil)-MeOBIPHEP;
- [00288] 3,5-Xyl-MeOBIPHEP;
- [00289] 3,5-Xyl-4-MeO-MeOBIPHEP;
- [00290] pAn-MeOBIPHEP;
- [00291] iPrOBIPHEP;
- [00292] BnOBIPHEP;
- [00293] tButilCOOBIPHEP;
- [00294] 3,5-Xyl-BIPHEMP;
- [00295] pTol-BIPHEMP;
- [00296] BINAP;
- [00297] PHANEPHOS;
- [00298] TMBTP; e
- [00299] (R,R,S,S)-Mandiphos.
- [00300] Em certas modalidades, a difosfina quiral L é (S)-MeOBIPHEP.

[00301] Em certas modalidades, a difosfina quiral L é (R)-MeOBIPHEP.

[00302] Em certas modalidades, L é (S)-(6,6'-Dimetoxibifenil-2,2'-diil)bis(difenilfosfina).

[00303] Em certas modalidades, L é (S)-3,5-Xyl-MeOBIPHEP.

[00304] Em certas modalidades D é 1,2-bis-difenil-etilenodiamina (DPEN).

[00305] Em certas modalidades, o catalisador i1 é $[\text{Ru}(\text{OAc})_2((\text{S})-(6,6'\text{-Dimetoxibifenil-2,2'-diil})\text{bis(difenilfosfina)})]$.

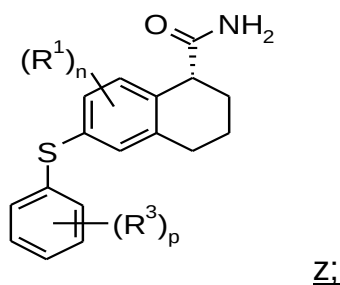
[00306] Em certas modalidades, o catalisador i2 é $[\text{Ru}(\text{OAc})_2((\text{S})-3,5\text{-Xyl-MeOBIPHEP})((\text{R,R})\text{-DPEN})]$ e o composto amido tetralina de formula z é produzido.

[00307] Em certas modalidades, o catalisador i2 é $[\text{Ru}(\text{OAc})_2((\text{S})\text{-MeOBIPHEP})]$.

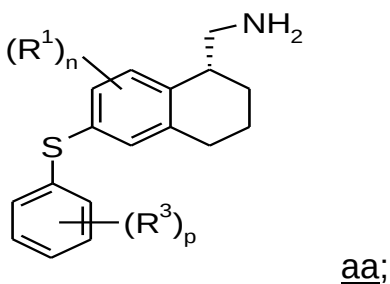
[00308] Em certas modalidades, o catalisador i2 é $[\text{Ru}(\text{OAc})_2((\text{R})\text{-MeOBIPHEP})]$.

[00309] O método da invenção compreende ainda:

[00310] redução de um composto de fórmula z



[00311] para prover um composto de fórmula aa

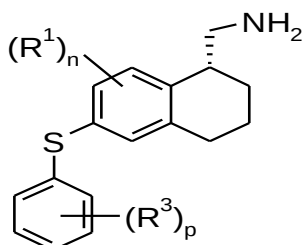


[00312] onde n, p, R¹ e R³ são conforme aqui definido.

[00313] Em certas modalidades a redução do composto de fórmula z é realizada usando borano.

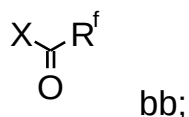
[00314] O método da invenção pode compreender ainda:

[00315] reação de um composto de fórmula aa



aa;

[00316] com um reagente de fórmula bb



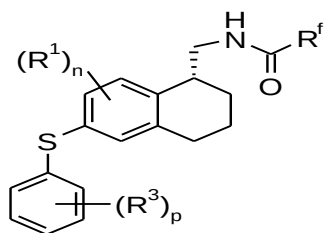
bb;

[00317] onde:

[00318] X é um grupo de saída; e

[00319] R^f é C₁₋₆alquila ou -NR^dR^e onde R^d e R^e são cada um independentemente hidrogênio ou C₁₋₆alquila; e

[00320] para formar um composto de fórmula cc



cc;

[00321] onde n, p, R¹ e R³ são conforme aqui definido.

[00322] Em certas modalidades o grupo de saída X é halo.

[00323] Em certas modalidades o composto de fórmula bb é cloreto de acetila.

[00324] Em certas modalidades o composto de fórmula bb é ureia.

[00325] Em certas modalidades o composto de fórmula bb é anidrido acético.

[00326] Em certas modalidades R^f é C₁₋₆alquila.

[00327] Em certas modalidades R^f é NR^dR^e onde R^d e R^e são cada

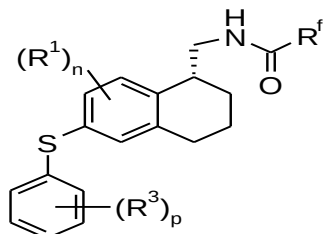
um independentemente hidrogênio ou C₁₋₆alquila.

[00328] Em certas modalidades R^f é -NH₂.

[00329] Em certas modalidades R^f é metila.

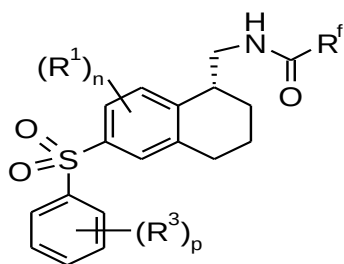
[00330] O método pode compreender ainda:

[00331] oxidação de um composto de fórmula cc



cc;

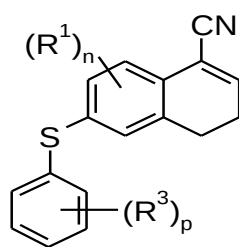
[00332] para formar um composto de fórmula dd



dd;

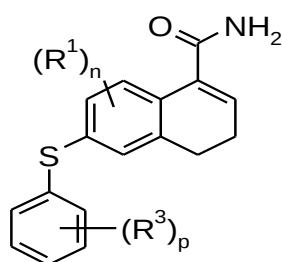
[00333] onde n, p, R¹, R³ e R^f são conforme aqui definido.

[00334] O método pode compreender ainda hidrólise de um composto x di-hidronaftaleno carbonitrila



x

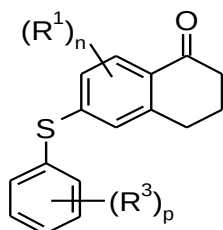
[00335] para formar o composto de fórmula y



y;

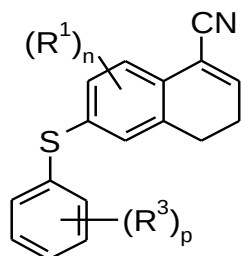
[00336] onde n, p, R¹, e R³ são conforme aqui definido.

[00337] O método pode compreender ainda reação de um composto de fórmula w



w;

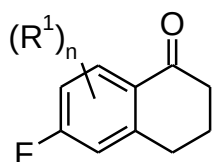
[00338] com cianida de trimetilsilila, para dar o composto de fórmula x



x;

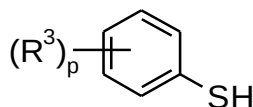
[00339] onde n, p, R¹ e R² são conforme aqui definido.

[00340] O método pode compreender ainda reação de um composto de fórmula e



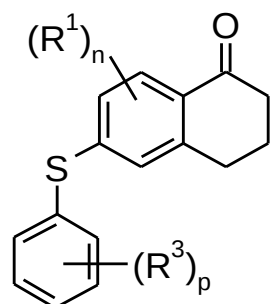
e;

[00341] com um composto de fórmula v



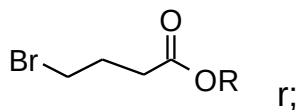
v;

[00342] para formar o composto de fórmula w

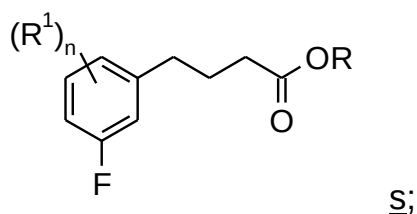


w;

[00351] com um composto de fórmula r

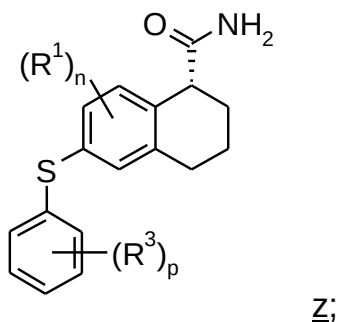


[00352] para formar o composto de fórmula s



[00353] onde n, R e R¹ são conforme aqui definido.

[00354] A invenção também provê um composto de fórmula z



[00355] onde:

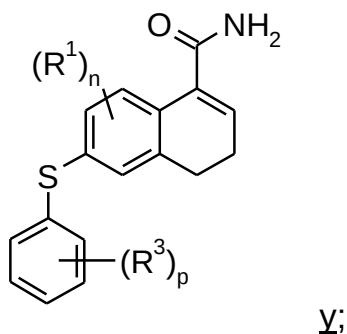
[00356] n é de a partir de 0 a 3;

[00357] p é de a partir de 1 a 3;

[00358] R¹ é: halo; C₁₋₆alquila; C₁₋₆alcóxi; ou halo-C₁₋₆alquila; e

[00359] R³ é: halo; C₁₋₆alquila; C₁₋₆alcóxi; ciano; hidróxi; C₁₋₆alquilsulfonila; ou halo-C₁₋₆alquila.

[00360] A invenção também provê um composto de fórmula y



[00361] onde:

[00362] n é de a partir de 0 a 3;

[00363] p é de a partir de 1 a 3;

[00364] R^1 é: halo; C_{1-6} alquila; C_{1-6} alcóxi; ou halo- C_{1-6} alquila; e

[00365] R^3 é: halo; C_{1-6} alquila; C_{1-6} alcóxi; ciano; hidróxi; C_{1-6} alquilsulfonila; ou halo- C_{1-6} alquila.

[00366] Detalhes específicos para os métodos da invenção são descritos na Seção de Exemplos abaixo.

[00367] Catalisadores de rutênio adequados para uso com os métodos da invenção podem ser representados pela fórmula 1

[00368] $Ru(Z)_2L$ 1;

[00369] onde:

[00370] Z é halo; ou $R^b-CO_2^-$ onde R^b é: C_{1-6} alquila; halo- C_{1-6} alquila; C_{1-6} alcóxi; arila opcionalmente substituída com halo; ou heteroarila opcionalmente substituída com halo; e

[00371] L é um ligante difosfina quiral.

[00372] Os catalisadores do complexo de rutênio são caracterizados pelo número de oxidação II. Tais complexos de rutênio podem compreender opcionalmente ligantes adicionais, ou naturais ou aniônicos. Exemplos de tais ligantes neutros são, por exemplo, olefinas, por exemplo, etileno, propileno, ciclo-octeno, 1,3-hexadieno, norbornadieno, 1,5-ciclo-octadieno, benzeno, hexametilbenzeno, 1,3,5-trimetilbenzeno, p-cimeno ou também solventes tais como tetra-hidrofurano, dimetilformamida, acetonitrila, benzonitrila, acetona e metanol. Exemplos de tais ligantes aniônicos são CH_3COO^- , CF_3COO^- ou haletos. Se o complexo de rutênio for carregado, ânions de não coordenação tais como haletos, BF_4^- , ClO_4^- , SbF_6^- , PF_6^- , $B(fenila)_4^-$, $B(3,5\text{-di-trifluormetil-fenila})_4^-$, $CF_3SO_3^-$, $C_6H_5SO_3^-$ estão presentes.

[00373] Os catalisadores do complexo de rutênio podem ser preparados, por exemplo, na maneira descrita por: N. Feiken e outros, *Organometallics* **1997**, 16, 537; M.P. Fleming e outros, US 6.545.165 (preparação e isolamento de complexos de rutênio quiral difosfino

dicarboxilato); B. Heiser e outros, *Tetrahedron: Asymmetry* **1991**, 2, 51 (preparação *in situ* dos mesmos complexos de carboxilato); ou J.P. Genet, *Acc. Chem. Res.* **2003**, 36, 908, cujos relatórios são aqui incorporados a título de referência. A U.S. 6.545.165 ilustra em particular preparação de rutênio quiral difosfinos dicarboxilatos.

[00374] Os catalisadores de complexo de rutênio podem ser preparados *in situ*, isto é, um pouco antes do uso e sem isolamento. A solução onde o catalisador é preparado já pode conter o substrato para a hidrogenação enantiosseletiva ou a solução pode ser misturada com o substrato um pouco antes da reação de hidrogenação ser iniciada.

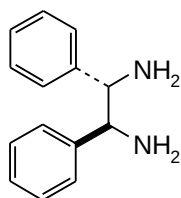
[00375] Surpreendentemente, foi constatado também que complexos de rutênio fosfina de fórmula $\text{Ru}(\text{E})(\text{E}')(\text{L})(\text{D})$ podem ser usados com a invenção;

[00376] $\text{Ru}(\text{E})(\text{E}')(\text{L})(\text{D})$ P_2

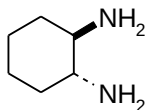
[00377] onde E e E' são ambos halo ou E é hidrogênio e E' é BH_4 ; L é um ligante difosfina quiral; e D é uma diamina opcionalmente quiral.

[00378] Complexos do tipo P_2 podem ser especificamente preparados, isolados e caracterizados em analogia aos métodos descritos em *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, 37, 1703-1707 e nas referências citadas nele ou podem ser preparados "in situ" a partir de componentes conforme descrito na referência mencionada acima e podem ser empregados sem isolamento de intermediário na hidrogenação assimétrica catalítica. Quando os complexos do tipo P_2 são preparados "in situ", a quantidade de ligante difosfina quiral (L) usado na reação pode variar de 0,5 a 2,5 equivalentes com relação a rutênio, preferivelmente de 0,8 a 1,2 equivalente. Analogamente a quantidade de diamina quiral pode variar de 0,5 a 2,5 equivalentes com base na quantidade do complexo de rutênio, preferivelmente 1 a 2 equivalentes.

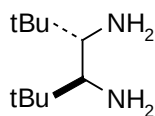
[00379] A reação pode ser realizada na presença de diaminas quirais conforme mostrado abaixo:



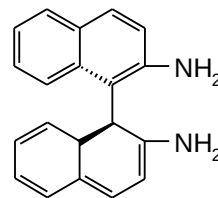
V, DPEN



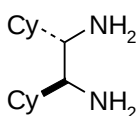
VI, DACH



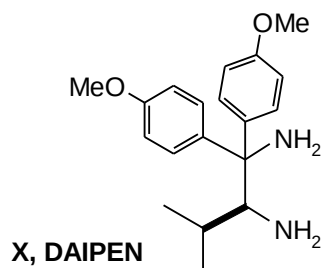
VII, DTBEN



VIII, DABN



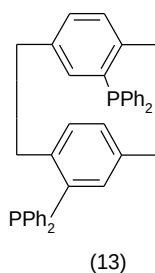
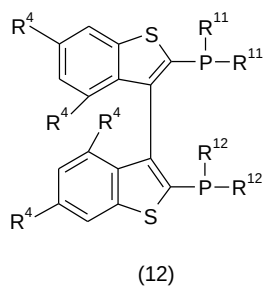
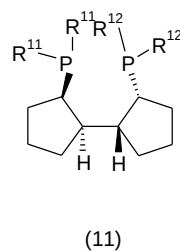
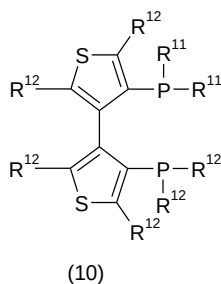
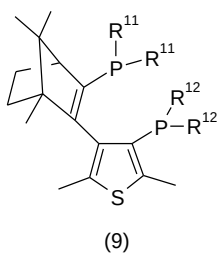
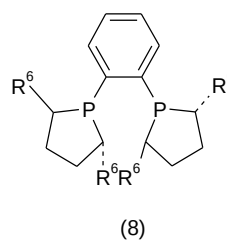
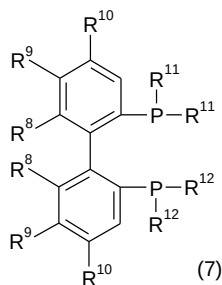
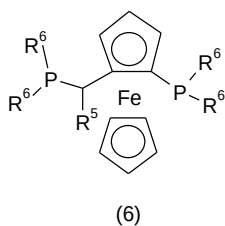
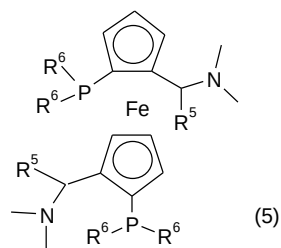
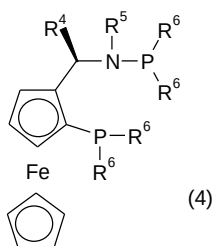
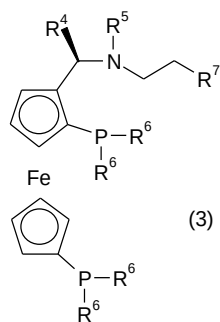
IX, DCEN



X, DAIPEN

[00380] Diaminas quirais adequadas adicionais são propano- e butanodiaminas. Uma diamina quiral especialmente preferida é DPEN (V), (R,R) ou (S,S)-1,2-difenil-etilenodiamina. As diaminas quirais estão comercialmente disponíveis ou podem ser preparadas de acordo com métodos conhecidos.

[00381] Em certas modalidades, o ligante difosfina quiral L do catalisador i1, i2 pode ser caracterizado por uma fórmula (3), (4), (5), (6), (7), (8), (9), (10), (11), (12) ou (13):



[00382] R^4 é C_{1-6} alquila;

[00383] R^5 é C_{1-6} alquila;

[00384] R^6 é independentemente em cada ocorrência arila, heteroarila, C_{3-6} cicloalquila ou C_{1-6} alquila;

[00385] R^7 é $-N(C_{1-6}alquila)_2$ ou piperidinila;

[00386] R^8 é C_{1-6} alquila, C_{1-6} alcóxi, hidróxi ou C_{1-6} alquila- $C(O)O-$; ou os dois substituintes R^8 podem ser unidos por uma ponte $-O(CH_2)_n-O-$ onde $n=2$ a 5;

[00387] R^9 e R^{10} são independentemente hidrogênio, C_{1-6} alquila, C_{1-6} alcóxi ou di(C_{1-6} alquil)amino; ou

[00388] R^8 e R^9 que são ligados ao mesmo grupo fenila, ou R^9 e R^{10} que são ligados ao mesmo grupo fenila, ou ambos R^8 , tomados juntos, são $-A-(CH_2)_n-E-$, onde A é $-O-$ ou $-C(O)O-$, E é $-O-$ ou $-N(C_{1-6}alquila)-$ e n é um número inteiro de 1 a 6 ou um grupo CF_2 ; ou

[00389] R^8 , R^9 ou R^9 e R^{10} , junto com o átomo de carbono ao qual eles estão ligados, podem formar um anel naftila, tetra-hidronaftila ou dibenzofurano;

[00390] R^{11} e R^{12} são cada um independentemente C_{1-6} alquila, C_{3-6} cicloalquila, fenila, naftila ou heteroarila substituída com 0 a 3 substituintes independentemente selecionados do grupo consistindo em C_{1-6} alquila, C_{1-6} alcóxi, di(C_{1-6} alquil)amino, morfolino, fenila e tri-(C_{1-6} alquil)silila;

[00391] Se R^{11} for fenila, ele é substituído com 0 a 3 substituintes conforme acima descrito.

[00392] Em certas modalidades, o ligante difosfina quirál L é caracterizado pela fórmula (7), (9), (10) ou (12) e onde Z é CH_3COO , CF_3COO ou uma halogenida.

[00393] Em certas modalidades, a difosfina quirál L é selecionada do grupo consistindo em enantiômeros (R) ou (S) de:

[00394] MeOBIPHEP;

[00395] (2-Furil)-MeOBIPHEP;

[00396] pTol-MeOBIPHEP;

[00397] 3,5-Me,4-MeO-MeOBIPHEP;

[00398] 3,5-iPr,4-MeO-MeOBIPHEP;

[00399] 3,5-tBu-MeOBIPHEP;

[00400] 3,5-tBu,4-MeO-MeOBIPHEP;

[00401] 3,5-TMS-MeOBIPHEP;

[00402] TriMeOBIPHEP;

- [00403] iPr-MeOBIPHEP;
- [00404] Cy-MeOBIPHEP;
- [00405] BenzoilOBIPHEP;
- [00406] BITIANP;
- [00407] BIPHEMP;
- [00408] (2-Furil)-BIPHEMP;
- [00409] (R,R)-Et-Duphos;
- [00410] (*all*-S)-BICP; e
- [00411] ((S,R)-PPF-P(tBu)₂).
- [00412] (Em certas modalidades, a difosfina quiral L é selecionada do grupo consistindo em enantiômeros (R) ou (S) de:
- [00413] p-Fenil-MeOBIPHEP;
- [00414] 2-(Tienil)-MeOBIPHEP;
- [00415] 2-(Naftil)-MeOBIPHEP;
- [00416] 6-MeO-2-(Naftil)-MeOBIPHEP;
- [00417] 3,5-Xyl-MeOBIPHEP;
- [00418] 3,5-Xyl-4-MeO-MeOBIPHEP;
- [00419] pAn-MeOBIPHEP;
- [00420] iPrOBIPHEP;
- [00421] BnOBIPHEP;
- [00422] tButilCOOBIPHEP;
- [00423] 3,5-Xyl-BIPHEMP;
- [00424] pTol-BIPHEMP;
- [00425] BINAP;
- [00426] PHANEPHOS;
- [00427] TMBTP; e
- [00428] (R,R,S,S)-Mandiphos.
- [00429] Mais preferivelmente, a difosfina quiral é selecionada de:
- [00430] MeOBIPHEP;
- [00431] pTol-MeOBIPHEP;

[00432] 3,5-iPr,4-MeO-MeOBIPHEP; e

[00433] 3,5-tBu,4-MeO-MeOBIPHEP.

[00434] Em certas modalidades, a difosfina quiral L é (S)-MeOBIPHEP.

[00435] Em certas modalidades, a difosfina quiral L é (R)-MeOBIPHEP.

[00436] Definições para as abreviações acima usadas para os ligantes, bem como referências a fontes da literatura e comerciais, são providas na Tabela 1 abaixo.

[00437] **TABELA 1**

No	Abreviação	Ligante	Refs.
1	MeOBIPHEP	(6,6'-Dimetoxibifenil-2,2'-diil)bis(difenilfosfina)	1-4,11
2	2-Furil-MeOBIPHEP	(6,6'-Dimetoxibifenil-2,2'-diil)bis(di-2-furilfosfina)	1-4, 11, 21
3	pTol-MeOBIPHEP	(6,6'-Dimetoxibifenil-2,2'-diil)bis(di(p-tolil)fosfina)	1-4, 21
4	3,5-Me,4-MeO-MeOBIPHEP	(6,6'-Dimetoxibifenil-2,2'-diil)bis(bis(3,5-di-metil-4-metoxifenil)fosfina)	1-4
5	3,5-iPr,4-MeO-MeOBIPHEP	(6,6'-Dimetoxibifenil-2,2'-diil)bis(bis(3,5-di-iso-propil-4-metoxifenil)fosfina)	8,10,12
6	3,5-tBu-MeOBIPHEP	(6,6'-Dimetoxibifenil-2,2'-diil)bis(bis(3,5-di- <i>terc</i> -butil-fenil)fosfina)	1-4, 21
7	3,5-tBu,4-MeO-MeOBIPHEP	(6,6'-Dimetoxibifenil-2,2'-diil)bis(bis(3,5-di- <i>terc</i> -butil-4-metoxifenil)fosfina)	8, 21

No	Abreviação	Ligante	Refs.
8	3,5-TMS-MeOBIPHEP	(6,6'-Dimetoxibifenil-2,2'-diil)bis(bis(3,5-bis-trimetilsilil-fenil)fosfina)	5, 8
9	TriMeOBIPHEP	(4,4',5,5',6,6'-hexametoxibifenil-2,2'-diil)bis(difenilfosfina)	1-4, 11
10	iPr-MeOBIPHEP	(2,2'-Bis-(di-isopropilfosfino)-6,6'-dimetóxi-1,1'-bifenila)	20, 21
11	Cy-MeOBIPHEP	(2,2'-Bis-(diciclo-hexilfosfino)-6,6'-dimetóxi-1,1'-bifenila)	20
12	BenzoilBIPHEP	(6,6'-Dibenzoiloxibifenil-2,2'-diil)bis(difenilfosfina)	17
13	BITIANP	3,3'-bis-difenilfosfanil-1H,1'H-[4,4']-biisotiocromenila	19
14	BIPHEMP	(6,6'-Dimetilbifenil-2,2'-diil)bis(difenilfosfina)	1-4, 6, 11
15	2-Furil-BIPHEMP	(6,6'-Dimetilbifenil-2,2'-diil)bis(di-2-furilfosfina)	1-4, 9
16	Et-Duphos	1,2-Bis((2,5-dietilfosfolano)benzeno	21
17	BICP	2,2'-bis(difenilfosfino)-(1S,1'S,2S,2'S)-1,1'-biciclopentila	23
18	PPF-P(tBu) ₂	1-[(2-Difenilfosfino)ferrocenil]etildi- <i>terc</i> -butilfosfina	22
19	p-Fenil-MeOBIPHEP	(6,6'-Dimetoxibifenil-2,2'-diil)bis(bis-bifenil-4-il-fosfina)	1-4, 11
20	2-Tienil-MeOBIPHEP	(6,6'-Dimetoxibifenil-2,2'-diil)bis(di-2-tienilfosfina)	4, 5, 15

No	Abreviação	Ligante	Refs.
21	2-Naftil-MeOBIPHEP	(6,6'-Dimetoxibifenil-2,2'-diil)bis(di-2-naftilfosfina)	12
22	6-MeO-2-Naftil-MeOBIPHEP	(6,6'-Dimetoxibifenil-2,2'-diil)bis(bis(6-metóxi-2-naftilfenil)fosfina)	14
23	3,5-Xil-MeOBIPHEP	(6,6'-Dimetoxibifenil-2,2'-diil)bis(bis(3,5-dimetilfenil)fosfina)	21
24	3,5-Xil-4-MeO-MeOBIPHEP	(6,6'-Dimetoxibifenil-2,2'-diil)bis(bis(3,5-di-(3,5-dimetilfenil)-4-metoxifenil)fosfina)	13, 14, 16
25	pAn-MeOBIPHEP	(6,6'-Dimetoxibifenil-2,2'-diil)bis(bis(4-metoxifenil)-fosfina)	1-4, 11
26	iPrOBIPHEP	(6,6'-Di-isopropoxibifenil-2,2'-diil)bis(difenilfosfina)	15, 16
27	BnOBIPHEP	(6,6'-Dibenziloxibifenil-2,2'-diil)bis(difenilfosfina)	15
28	tButylCOOBIPHEP	(6,6'-Di(<i>terc</i> -pentoilóxi)bifenil-2,2'-diil)bis(difenilfosfina)	15, 16
29	3,5-Xil-BIPHEMP	(6,6'-Dimetilbifenil-2,2'-diil)bis(bis(3,5-dimetilfenil)fosfina)	15
30	pTol-BIPHEMP	(6,6'-Dimetilbifenil-2,2'-diil)bis(di-(p-tolil)fosfina)	1-4, 6, 7, 11
31	BINAP	(1,1'-Binaftil-2,2'-diil)bis(difenilfosfina)	1-4, 6, 11, 21
32	PHANEFOS	4,12-Bis(difenilfosfino)-[2.2]-paraciclofano	21

No	Abreviação	Ligante	Refs.
33	TMBTP	2,2',5,5'-Tetrametil-4,4'-bis(difenilfosfino)-3,3'-bitiofeno	18
34	(R,R,S,S)-Mandyfos	2,2'-Bis[(N,N-dimetilamino)(fenil)metil]-1,1'-bis(diciclo-hexilfosfino)ferroceno	21, 22

[00438] ¹ EP104375

² EP398132

[00439] ³ EP530335

⁴ EP530336

[00440] ⁵ EP565975

⁶ EP580336

[00441] ⁷ EP582692

⁸ EP643052

[00442] ⁹ EP647648

¹⁰ EP749953

[00443] ¹¹ EP802190

¹² EP974590

[00444] ¹³ EP1127886

¹⁴ EP1255747

[00445] ¹⁵ EP1670792

¹⁶ EP2029541

[00446] ¹⁷ EP1305324

[00447] ¹⁸ Benincori, T. e outros, *J. Org. Chem.*, 2000, 65, 2043-2047

[00448] ¹⁹ Benincori, T. e outros, *J. Org. Chem.* 1996, 61, 6244)

[00449] ²⁰ Schmid e outros, *Pure e Applied Chemistry* 1996, 68(1), 131-8

[00450] ²¹ Sigma-Aldrich, P O Box 14508, St. Louis, MO, 63178, USA

[00451] ²² Solvias AG, Klybeckstrasse 191, 4057 Basel, Switzerland

[00452] ²³ Chiral Quest Inc., Princeton Corporate Plaza, Monmout Jct., NJ08852, USA

[00453] A hidrogenação é preferivelmente realizada em um solvente orgânico que é inerte sob as condições de reação. Como tais solventes podem ser mencionados, em particular, álcoois inferiores tais como, por exemplo, metanol, etanol ou isopropanol, trifluoretanol, éteres tais como, por exemplo, dietil éter, tetra-hidrofurano ou dioxana, ou misturas de tais álcoois com hidrocarbonos halogenados tais como cloreto de metileno, clorofórmio, hexafluorbenzeno e similar ou com

éteres tais como dietil éter, tetra-hidrofurano ou dioxana. Solventes preferidos para a reação são álcoois inferiores, especialmente preferido é metanol, ou éteres, especialmente preferido é tetra-hidrofurano. A reação é realizada em uma concentração de cerca de 1 a 50%, idealmente cerca de 5 a 30%.

[00454] A razão do substrato/catalisador (razão S/C) é 100-100.000, preferivelmente 500-30.000. A hidrogenação é realizada em uma pressão de 1 a 300 bar, idealmente em uma pressão de cerca de 1 a 50 bar e em uma temperatura de cerca de ° C a cerca de 150°C, idealmente a 20°C a 100°C.

[00455] As hidrogenações assimétricas podem ser realizadas ou em batelada ou de uma maneira contínua.

[00456] Os métodos e os compostos da invenção são úteis para preparação de compostos que por sua vez são úteis para o tratamento de doenças, condições e distúrbios do sistema nervoso central, incluindo doença de Parkinson, doença de Huntington, ansiedade, depressão, depressão maníaca, psicoses, epilepsia, distúrbios obsessivos compulsivos, distúrbios de humor, enxaqueca, doença de Alzheimer (aumento de memória cognitiva), distúrbios do sono, distúrbios alimentares tais como anorexia, bulimia e obesidade, ataques de pânico, acatisia, distúrbio de hiperatividade com déficit de atenção (ADHD), distúrbio de déficit de atenção (ADD), retirada de abuso de droga tal como cocaína, etanol, nicotina e benzodiazepinas, esquizofrenia e também distúrbios associados com trauma espinhal e/ou lesão à cabeça tal como hidrocefalia. Os métodos são particularmente úteis para a preparação de compostos para tratamento de distúrbios de memória, para aumento da cognição e para aumento da cognição em pacientes com Alzheimer.

[00457] Os exemplos que seguem são dados para permitir que aqueles versados na técnica compreendam mais claramente e

praticuem a presente invenção. Eles não devem ser considerados limitantes do escopo da invenção, mas apenas como ilustrativos e representativos da mesma.

[00458] As abreviações que seguem podem ser usadas nos exemplos:

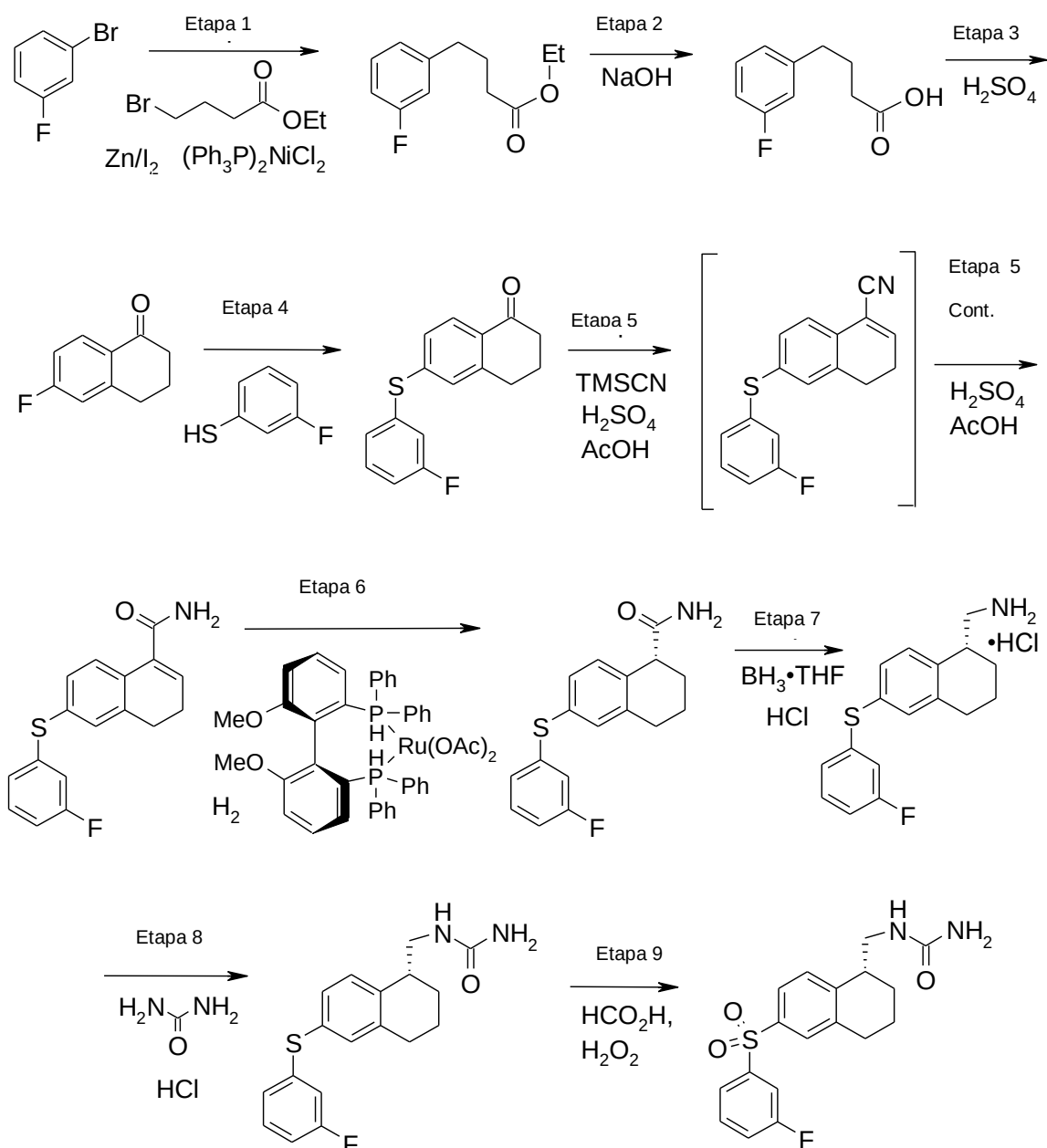
[00459]	DABN	2,2'-Diamino-1,1'-binaftaleno
[00460]	DACH	trans-1,2-Diaminociclo-hexano
[00461]	DAIPEN	1,1-Di(p-metoxifenil)-2-isopropiletilenodiamina
[00462]	DCEN	1,2-Diciclo-hexano-etilenodiamina
[00463]	DCM	diclorometano / cloreto de metileno
[00464]	DMAP	4-dimetilaminopiridina
[00465]	DMF	N,N-dimetilformamida
[00466]	DPEN	1,2-Difenil-etilenodiamina
[00467]	DTBEN	1,2-Di- <i>terc</i> -butiletilenodiamina
[00468]	Et ₂ O	dietil éter
[00469]	EtOAc	acetato de etila
[00470]	EtOH	etanol
[00471]	GC	cromatografia gasosa
[00472]	HMPA	hexametilfosforamida
[00473]	HPLC	cromatografia líquida de alto desempenho
[00474]	IPA	isopropanol
[00475]	LDA	di-isopropilamida de lítio
[00476]	mCPBA	ácido <i>m</i> -cloroperbenzoico
[00477]	MeCN	acetonitrila
[00478]	MeOH	metanol
[00479]	MTBE	<i>terc</i> -butil éter de metila
[00480]	NMP	N-metil pirrolidinona
[00481]	S/C	razão molar de substrato-para-catalisador
[00482]	TEA	triethylamina
[00483]	THF	tetra-hidrofurano

[00484] TLC cromatografia de camada fina

[00485] TMSCN trimetilsilil cianato

[00486] **Exemplo 1 [(R)-6-(3-Flúor-fenilsulfonil)-1,2,3,4-tetra-hidro-naftaleno-1-ilmetil]-ureia**

[00487] O procedimento sintético usado neste Exemplo é mostrado no Esquema C.



ESQUEMA C

[00488] **Etapa 1 Etil éster do ácido 4-(3-flúor-fenil)-butírico**

[00489] Uma mistura fluida de pó de zinco (1,44 kg, 1,2 eq., 100

mesh) em 1-metil-2-pirrolidina anidra (7,3 kg) foi tratada com iodo (226 g) em um reator químico. Um exoterma para cerca de 40°C ocorreu e a cor de iodo desapareceu. Com boa agitação a temperatura foi aumentada para cerca de 60°C e 4-bromobutirato de etila (4,2 kg) foi carregado enquanto monitorando um exoterma acima da temperatura do revestimento do reator. A reação foi iniciada através da adição de um kg de 4-bromobutirato de etila e aquecimento do revestimento para cerca de 55°C. O início da reação foi detectado em cerca de 55°C. A temperatura da reação foi controlada incrementalmente de 60 para cerca de 95°C através de adição lenta dos 3,2 kg restantes de 4-bromobutirato de etila. No final da adição a mistura de reação foi aquecida para cerca de 95°C até que a reação estivesse completa (aproximadamente 2% de material de partida através de CG). Formação do intermediário zincato (não mostrado no Esquema C) foi confirmada através de análise CG (uma alíquota de amostra foi extinta em ácido clorídrico 4N e extraída com MTBE). A mistura de reação foi esfriada para cerca de 25°C e 45,8 kg de cloreto de bis(trifenilfosfino)níquel(II) adicionados. A mistura de reação foi então aquecida para cerca de 40°C e 1-bromo-3-fluorbenzeno (3,23 kg) foi adicionado durante um período de cerca de 6 horas. A temperatura de reação foi mantida entre 35 e 45°C através do controle da taxa de adição de 1-bromo-3-fluorbenzeno. O exoterma foi monitorado pelo diferencial de temperatura entre o revestimento e a sonda interna do reator. Uma vez completa a adição, a mistura de reação foi aquecida por 24 horas a 40°C. A reação foi esfriada para 15°C e extinta com água (4,5 litros), acidificada com ácido clorídrico aquoso 6N (14 litros) e agitada até que toda evolução do gás tivesse parado e todos os sais fossem dissolvidos. A mistura de reação bruta foi filtrada em um leito de celite. O leito de celite foi lavado totalmente com MTBE (10 litros) e carregado em uma bola de extração. A bola de extração foi carregada

com mais MTBE fresco (5 litros) e a mistura de reação aquosa filtrada foi extraída em porções e separada. A camada orgânica na bola de extração foi lavada três vezes com água (5 litros cada vez). A camada orgânica foi separada e concentrada a vácuo e o etil éster do ácido 4-(3-fluor-fenil)-butírico bruto resultante (10,5 kg), isolado como um óleo, foi usado sem purificação adicional na etapa seguinte: MS (M+1) = 210; ^1H RMN (300 MHz): δ ppm (CDCl_3): 1,25(3H, t, J=7,16 Hz), 1,94(2H, dp), 2,31(2H, t, J=7,54 Hz), 2,65(2H, t, J=7,54 Hz), 4,12(2H, q, J=7,16), 6,84-6,96(2H, m), 7,19-7,26(2H, m).

[00490] Etapa 2 Ácido 4-(3-flúor-fenil)-butírico

[00491] Etil éster do ácido 4-(3-fluorfenil)butírico bruto (10,5 kg), água (15,8L) e NaOH 50% (12,0 kg) foram carregados em um reator e agitados a 50°C por 2 horas. A hidrólise gerou um exoterma leve para 55°C. A mistura bifásica se tornou monofásica. O término da hidrólise foi confirmado através de CL. A mistura de reação foi esfriada para 20°C e lavada com hexanos 15 kg (contendo agente antiestático “ASA 3”) para remover impureza de 3,3'-difluorbifenila gerada na etapa anterior. Após separação de fase a camada aquosa foi acidificada com HCl concentrado 37% (16,7 kg), mantendo o exoterma abaixo de 40°C. Quando do esfriamento a camada aquosa foi extraída com MTBE (15 kg em três extrações de 5 kg). O solvente foi removido através de destilação a vácuo e MTBE em excesso foi removido com uma extração de hexano. O ácido 4-(3-flúor-fenil)-butírico resultante (8,83 kg) foi removido do reator como um óleo e usado sem purificação adicional: MS (M+1) = 182; ^1H RMN (300 MHz): δ ppm (CDCl_3): 1,965(2H, p, J=4,9, 2,47 Hz), 2,37(2H, t, J=2,47 Hz), 2,66(2H, t, J=2,45), 6,87(2H, m), 6,95(1H, d, J=2,63), 7,22(1H, m) 11,2(0,2H, s amplo).

[00492] Etapa 3 6-Flúor-3,4-di-hidro-2H-naftalen-1-ona

[00493] Ácido 4-(3-fluorfenil)butírico bruto (8,83 kg) foi adicionado a ácido sulfúrico concentrado (30 kg) em um reator químico em uma

taxa de maneira que a temperatura da panela ficou entre 40°C e 60°C (o aquecimento do revestimento não foi necessário). A reação foi agitada a 45°C por 3 horas e o término da reação foi confirmado através de CL. A mistura de reação foi esfriada e extinta com água (16 L) e então extraída com THF 35% em cloreto de metileno (25,8 kg). A camada orgânica foi separada e lavada com água (16 L), NaHCO₃ aquoso saturado (16,9 kg) e então uma mistura de água (16,1 kg)/salmoura (4,7 kg). A camada orgânica foi concentrada sob vácuo e novamente extraída com o auxílio de hexano para remover água e dar 6-flúor-3,4-di-hidro-2H-naftalen-1-ona como um óleo (5,88 kg): MS (M+1) = 165; ¹H RMN (300 MHz): δ ppm (CDCl₃): 2,14(2H, m, J=6,03, 5,75 Hz), 2,64(2H, dd, J=6,03, 5,75 Hz); 2,94(2H, t, J=6,03), 6,9-7,0(2H, m, J=2,26, 2,64, 6,03 Hz), 8,02-8,07(1H, dd, J=6,03).

[00494] Etapa 4 6-(3-Flúor-fenilsulfanil)-3,4-di-hidro-2H-naftalen-1-ona

[00495] Uma solução de 6-flúor-3,4-di-hidro-2H-naftalen-1-ona (3,64 kg) e 3-fluortiofenol (2,80 kg) em NMP anidro (7,7 kg) foi tratada com trietilamina (2,26 kg). Após um exoterma leve ter diminuído, a mistura foi aquecida por 20 horas a 90°C. A mistura foi esfriada para cerca de 25°C e diluída com água (30 L) e heptano (10 kg). A mistura foi agitada por 12 horas e então filtrada. A torta do filtro foi lavada com água e seca a 60°C sob vácuo para dar 6-(3-fluorfenilsulfanil)-3,4-di-hidro-2H-naftalen-1-ona (5,52 kg): PF = 66,2-66,7 °C; MS (M+1) = 273; ¹H RMN (300 MHz): δ ppm (CDCl₃): 2,10(2H, m, J=6,03, 6,40 Hz), 2,62(2H, dd, J=6,03, 5,75 Hz) 2,87(2H, t, J=6,03), 7,03(1H, tdd, J=1,13, 2,64, 8,29 Hz), 7,08-7,16(2H, m), 7,22(1H, dt, J= 1,13, 8,29 Hz), 7,31(1H, q, 8,29 Hz), 7,35(1H, dd, J= 5,65, 7,91 Hz) 7,92(1H, d, J=7,91 Hz).

[00496] Etapa 5 Amida do ácido 6-(3-flúor-fenilsulfanil)-3,4-di-hidro-naftaleno-1-carboxílico

[00497] 6-(3-Flúor-fenilsulfanil)-3,4-di-hidro-2H-naftaleno-1-ona (4,78

kg) foi dissolvida em tolueno (50 kg) e a mistura resultante foi azeotropicamente destilada sob vácuo a 50 até 55° C até aproximadamente 10 L de tolueno restarem. A solução foi esfriada para 25°C e AlCl_3 (52 g) foi adicionado. TMSCN (1,85 kg) foi adicionado em uma taxa de maneira que a temperatura da reação foi mantida entre 20 e 50°C. A reação foi monitorada quanto ao término através de TLC (Hexanos/EtOAc 4:1). A 6-(3-flúor-fenilsulfanil)-3,4-di-hidro-naftaleno-1-carbonitrila resultante não foi isolada da mistura de reação. Uma vez terminada a reação foi esfriada para 5°C e ácido sulfúrico (4,06 kg) foi adicionado lentamente para manter uma temperatura interna abaixo de 30°C. A reação foi então diluída com ácido acético (24 kg), ácido sulfúrico (18 kg) e água (2,4 kg). A mistura de reação foi aquecida para 105°C por três horas, então esfriada para 25°C e extinta com água (48 kg). O produto foi filtrado e lavado totalmente com água (28 kg), MTBE (10,6 kg) e seco sob vácuo com uma purga de nitrogênio para dar amida do ácido 6-(3-flúor-fenilsulfanil)-3,4-di-hidro-naftaleno-1-carboxílico como um sólido branco (4,59 kg): PF = 167,9-169,7 °C; MS (M+1) = 300; ^1H RMN (300 MHz): δ ppm (DMSO): 2,31(2H, m, J=4,29, 8,29 Hz), 2,72(1H, t, J=7,91), 3,64(0,5H, s, NH), 6,54(1H, t, J=4,52 Hz), 7,02-7,12(3H, m), 7,22(~0,5H, s amplo, NH), 7,25-7,30(2H, m), 7,35-7,42(2H, m), 7,52(1H, d, J=8,67), 7,67(1H, s amplo, NH).

[00498] Etapa 6 Amida do ácido (R)-6-(3-flúor-fenilsulfanil)-1,2,3,4-tetra-hidro-naftaleno-1-carboxílico

[00499] Uma suspensão de amida do ácido 6-(3-fluorfenilsulfanil)-3,4-di-hidro-naftaleno-1-carboxílico (2,3 kg) e $[\text{Ru}(\text{OAc})_2((S)\text{-MeOBIPHEP})]$ (1,36 g) em THF (25 kg) foi hidrogenada a 40°C e 11 bar (160 psi) de hidrogênio por 36 horas para dar uma solução de amida do ácido (R)-6-(3-flúor-fenilsulfanil)-1,2,3,4-tetra-hidro-naftaleno-1-carboxílico em THF que foi usada diretamente na etapa seguinte. Análise de uma alíquota da solução de THF proveu os seguintes dados:

[00500] PF = 131,9-132,6 °C; MS (M+1) = 302 H¹ RMN (300 MHz): δ ppm (DMSO): 1,61(1H, m), 1,92(2H, m), 2,70(2H, m), 3,63(1H, t, J=6,78 Hz), 6,97-7,10(4H, m), 7,13-7,22(3H, m), 7,33-7,40(1H, m), 7,50(1H, NH); $[\alpha]_D = 4,0^\circ$ (MeOH). Ensaio quiral (Área Norm): Coluna: ChiralCel OD-H(250X4,6mm), fase móvel 90/10 hexano/etanol(isocrático), taxa de fluxo 0,7ml/min, 25°C, uv @230nm.: isômero (R) 98,59/ isômero (S) 1,41.

[00501] Etapa 7 Cloridrato de [(R)-6-(3-flúor-fenilsulfanil)-1,2,3,4-tetra-hidro-naftalen-1-il]-metilamina

[00502] Uma solução de amida do ácido (R)-6-(3-fluorfenilsulfanil)-1,2,3,4-tetra-hidronaftaleno-1-carboxílico (aproximadamente 4,63 kg) em THF foi concentrada para aproximadamente 4 volumes através de destilação atmosférica. À solução resultante em temperatura ambiente foi adicionado BH₃•THF (solução de THF 1,0 M; 67,5 kg) enquanto eliminando hidrogênio através de um extintor de chama. Seguindo o término da adição, a mistura de reação foi aquecida para 55°C e agitada por 40 horas. A mistura de reação foi extinta através de adição inversa a H₂SO₄ aquoso 10% frio (5° C) (13 kg) em um recipiente de extinção, mantendo a temperatura do recipiente abaixo de 20°C. Os teores do recipiente frio foram então aquecidos para 25°C e agitados por 12 horas, então esfriados para 5°C e o pH da mistura de reação foi ajustado para 9-10 através da adição de hidróxido de amônio aquoso (23,4 kg). A mistura de reação foi então aquecida para 40°C e as camadas são separadas. A fase orgânica foi concentrada para cerca de 4 volumes através de destilação atmosférica e acetato de isopropila (94,8 kg) foi adicionado. A fase orgânica foi lavada com salmoura diluída (20,9 kg) e acidificada através da adição de HCl 6N em IPA (5,25 kg). Destilação do THF e do IPA restantes causou precipitação do produto. Após esfriar para 0° C, o produto foi isolado através de filtração, lavado com acetato de isopropila e seco sob vácuo a 60°C para dar cloridrato de C-[(R)-6-(3-

Flúor-fenilsulfanil)-1,2,3,4-tetra-hidro-naftalen-1-il]-metilamina (4,64 kg): PF = 195,7-196,2 °C; ^1H RMN (300 MHz): δ ppm (DMSO): 1,59-1,99(3H, m), 2,6-2,80(2H, m), 2,92(1H, dd, $J=12,81,12,43$), 3,06(1H, dd, $J=3,77, 12,81$ Hz), 3,24(1H, m), 6,99-7,12(3H, m), 7,19-7,25(2H, m), 7,33-7,43(2H, m), 8,45(2H, s amplo, NH); $[\alpha]_D = -0,3^\circ$ (MeOH). Ensaio Quiral (Área Norm): Coluna: Chiralpak IA(150X4,6mm), fase móvel 80/20 hexano/etanol(isocrático), taxa de fluxo 1,0ml/min, 25°C, uv @230nm.: isômero (R) 99,17/ isômero (S) 0,83.

[00503] Etapa 8 [(R)-6-(3-Flúor-fenilsulfanil)-1,2,3,4-tetra-hidro-naftalen-1-ilmetil]-ureia

[00504] Sal de cloridrato de (R)-6-(3-fluorfenilsulfanil)-1,2,3,4-tetra-hidronaftalen-1-metilamina (4,6 kg) e ureia (3,4 kg) foram suspensos em NMP fresco (9,5 kg). HCl 37% aquoso concentrado (0,15 kg) foi adicionado e a mistura de reação foi aquecida para 100°C por três horas. Quando do término da reação (confirmado através de HPLC), a mistura de reação foi esfriada para 60°C e água (45 kg) foi adicionada. A pasta fluida resultante foi agitada vigorosamente enquanto esfriando para 20°C e a mistura foi deixada descansar por 24 horas. O sólido resultante foi filtrado e lavado com água. A torta de filtro foi absorvida em tolueno (23,6 kg) e aquecida para 80°C, então lavada com água (duas vezes com 13,5 L) e a mistura de reação foi esfriada para 40°C. [(R)-6-(3-Flúor-fenilsulfanil)-1,2,3,4-tetra-hidro-naftalen-1-ilmetil]-ureia cristalizou quando da adição de n-heptano (7,8 kg). O produto foi filtrado e seco sob pressão reduzida a 50°C para dar 3,78 kg de [(R)-6-(3-Flúor-fenilsulfanil)-1,2,3,4-tetra-hidro-naftalen-1-ilmetil]-ureia: PF = 115,1-116,0°C; MS (M+1) = 288; ^1H RMN (300 MHz): δ ppm (DMSO): 1,59-1,84(3H, m), 2,59-2,78(2H, m), 2,86(1H, m), 3,10(1H, ddd, $J=6,03, 9,04$ Hz), 3,28(1H, ddd, $J=5,65, 6,03$), 3,34(1H, s), 5,46(2H, s, NH), 6,11(1H, t, $J=6,03$ Hz) 6,96-7,09(3H, m), 7,17-7,23(2H, m), 7,26-7,31(1H, m), 7,32-7,41(1H, m): $[\alpha]_D = 25,5^\circ$ (MeOH). Ensaio Quiral (Área Norm):

Coluna: Chiralpak AS-H(150X4,6mm), fase móvel 80/20 hexano/etanol(isocrático), taxa de fluxo 0,7ml/min, 25°C, uv @230nm.: isômero (R) 99,03/ isômero (S) 0,97.

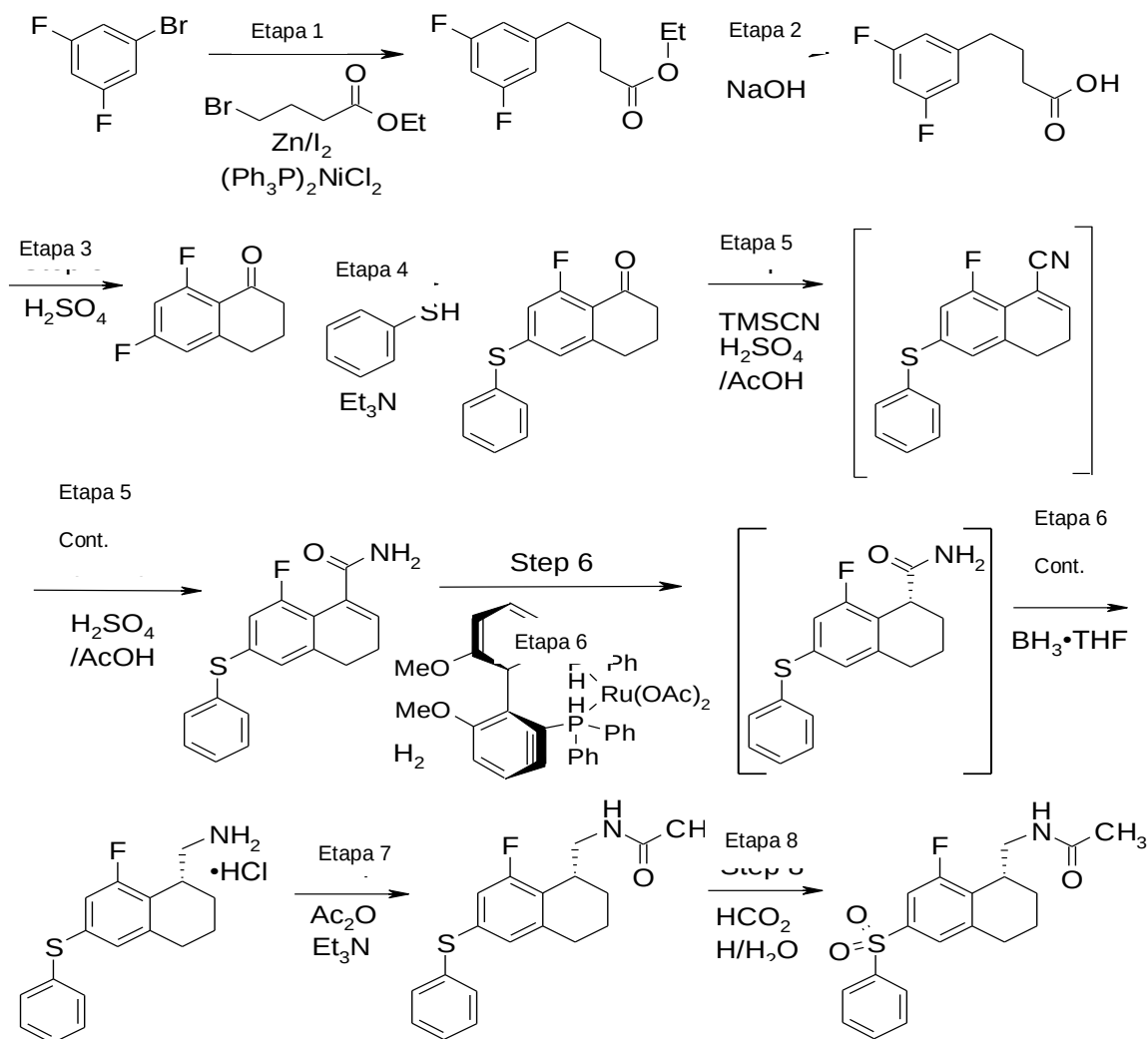
[00505] Etapa 9 [(R)-6-(3-Flúor-fenilsulfonil)-1,2,3,4-tetra-hidro-naftalen-1-ilmetil]-ureia

[00506] Uma suspensão de [(R)-6-(3-fluorfenilsulfanil)-1,2,3,4-tetra-hidronaftalen-1-il-metil]ureia (3,76 kg) em cloreto de metileno (71 kg) foi tratada com ácido fórmico 98% (1,31 kg) e peróxido de hidrogênio aquoso 30% (6,63 kg). A mistura de reação bifásica foi agitada a 35°C por 48 horas e então água (12 L) foi adicionada. As fases foram separadas, deixando a camada de peróxido aquosa no reator original para tratamento com hidróxido-bissulfeto de sódio. A camada orgânica foi lavada com bicarbonato de sódio aquoso saturado (30 kg), água (30 L) e cloreto de sódio aquoso saturado (38 kg). A camada orgânica foi checada quanto ao teor de peróxido e então a camada de cloreto de metileno foi destilada e substituída com metanol. O metanol foi reduzido para cerca de 9 litros sob pressão reduzida e a solução resultante foi filtrada quente para um reator limpo e esfriada para 25°C. Água (4 L) foi lentamente adicionada para o ponto de nebulosidade e a mistura foi agitada por três horas até que cristalização ocorreu, e então mais 6 L de água foram adicionados. O produto foi filtrado e lavado com metanol filtrado frio-água estéril para irrigação (50:50). A torta úmida foi seca a 40°C em um forno a vácuo com uma purga de nitrogênio para peso constante para dar 3,95 kg de [(R)-6-(3-flúor-fenilsulfonil)-1,2,3,4-tetra-hidro-naftalen-1-ilmetil]-ureia: PF = 154,9-156,1°C; MS (M+1) = 362; H¹ RMN (300 MHz): δ ppm (DMSO): 1,6-1,82(3H, m), 2,67-2,83(1H, m), 2,83-2,96(1H, m), 3,04-3,14(1H, ddd, J=5,65, 6,03, 8,67 Hz), 3,21-3,3(1H, ddd, J=4,90, 6,03, 8,67 Hz), 3,34(1H, s), 5,46(2H, s, NH), 6,10(1H, t, J=5,65 Hz), 7,43-7,47(1H, m), 7,52-7,59(1H, ddt, J=1,13, 2,64, 8,67Hz), 7,64-7,76(3H, m), 7,79-7,85(2H, m); [α]_D = 25,9 ° (MeOH). Ensaio Quiral

(Área Norm): (Coluna: Chiralpak IA(150X4,6mm), fase móvel Etanol(isocrático), Taxa de fluxo 1,0ml/min, 25°C, uv @230nm.: isômero (R) 99,33/ isômero (S) 0,67.

[00507] **Exemplo 2 N-((R)-6-Benzenossulfonil-8-Flúor-1,2,3,4-tetra-hidro-naftalen-1-ilmetil)-acetamida**

[00508] O procedimento sintético usado neste Exemplo é mostrado no Esquema D.



ESQUEMA D

[00509] **Etapa 1 Propil éster do ácido 4-(3,5-difluor-fenil)-butírico**

[00510] Uma pasta fluida de pó de zinco (1,37 kg, 1,5 eq.) em 1-metil-2-pirrolidinona anidra (7,38 kg) foi tratada com iodo (210 g). Um exoterma para 20-27°C ocorreu e a cor de iodo desapareceu. Com boa agitação a

temperatura foi aumentada para 60°C. 4-bromobutirato de etila (4,07 kg) foi incrementalmente carregado para levar a temperatura de reação para 88°C (sem aquecimento) e mantida em 90°C pela taxa de adição do 4-bromobutirato de etila restante. Uma vez a adição completa a mistura de reação foi aquecida para 90°C (até que a inserção de zinco estivesse completa). Formação do zincato intermediário (não mostrado) foi confirmada através de análise CG (as amostras foram extintas em ácido clorídrico 4N e extraídas com MTBE). A mistura de reação foi esfriada para 20°C e cloreto de bis(trifenilfosfina)níquel(II) (80,2 g) foi adicionado. A mistura de reação foi então aquecida para 50°C e 1-bromo-3,5-difluorbenzeno (2,71 kg) foi adicionado durante um período de 6 horas. A temperatura de reação foi mantida em 50°C pela taxa de adição de 1-bromo-3,5-difluorbenzeno. Este exoterma foi monitorado pelo diferencial de temperatura entre o revestimento e a sonda interna. Uma vez terminada a adição a mistura de reação foi aquecida por 24 horas a 40°C. A reação foi esfriada para 15°C e extinta com água (4,8 litros), acidificada com ácido clorídrico aquoso 6N (14,2 kg) e agitada até que toda a evolução do gás parasse e todos os sais tivessem dissolvidos. A camada aquosa foi lavada com MTBE (8,04 kg) e as fases foram separadas. A camada orgânica foi lavada com água (9,75 kg). A camada orgânica foi separada e concentrada *in vacuo* para dar 3,3 kg de propil éster do ácido (3,5-difluor-fenil)-butírico como um óleo com uma pureza de 76,2% através de uma HPLC: MS (M+1) = 228; ^1H RMN (300 MHz): $\delta(\text{CDCl}_3)$: 1,26(3H, t, J= 7,16 Hz), 1,94(2H, p, J=7,54 Hz), 2,32(2H, t, J=7,54 Hz), 2,64(2H, t, J=7,54 Hz), 4,14(2H, q, J=7,16 Hz), 6,62(1H, tt, J=2,26, 9,04 Hz), 6,70(2H, m, J=1,88, 2,26, 6,4 Hz).

[00511] Etapa 2 Ácido 4-(3,5-difluor-fenil)-butírico

[00512] Uma mistura de propil éster do ácido 4-(3,5-difluor-fenil)-butírico (3,3 kg), água (4,4 kg) e hidróxido de sódio 50% (3,35 kg) foi agitada a 50°C por 1 hora. A hidrólise foi monitorada através de HPLC.

A solução resultante foi lavada com hexano (4,2 kg) para remover impurezas orgânicas. A camada aquosa foi acidificada com HCl concentrado (4,73 kg) e extraída com MTBE (4,23 kg). A solução foi concentrada e MTBE residual foi removido através de troca de solvente com n-hexano (4,0 litros) para dar ácido 4-(3,5-difluór-fenil)-butírico (2,8 kg) como um óleo: ^1H RMN (300 MHz): $\delta(\text{CDCl}_3)$: 1,94(2H, p, $J=7,54$ Hz), 2,38(2H, t, $J=7,54$ Hz), 2,65(2H, t, $J=7,54$ Hz), 6,63(1H, tt, $J=2,26$, 9,04 Hz), 6,7(2H, m, $J=2,26$, 6,4 Hz), 11,70(1H, s amplo, COOH)

[00513] Etapa 3 6,8-Difluór-3,4-di-hidro-2H-naftalen-1-ona

[00514] Uma mistura de ácido sulfúrico concentrado (10,21 kg) e ácido 4-(3,5-difluór-fenil)-butírico bruto (2,8 kg) foi agitada a 45°C até que a reação de ciclização estivesse completa através de HPLC. A mistura de reação foi diluída com água (6,15 kg) e o produto foi extraído com mistura de THF/cloreto de metileno (2,71/7,33 kg). A camada orgânica foi sequencialmente lavada com água (4 litros), bicarbonato de sódio aquoso saturado (2,64 kg), água (3,0 kg) e salmoura diluída 50% (8,4 kg). Remoção dos solventes proveu 1,64 kg (62% de rendimento) de 6,8-difluór-3,4-di-hidro-2H-naftalen-1-ona como um sólido amarelo-claro (92,75% puro através de HPLC): PF = 58,1-58,8 °C; MS ($M+1$) = 183; ^1H RMN (300 MHz): $\delta(\text{DMSO})$: 2,00(2H, p, $J=6,4$ Hz), 2,57(2H, t, $J=6,40$ Hz), 2,96(2H, t, $J=6,40$ Hz), 7,08-7,20(2H, m, $J=2,26$ Hz).

[00515] Etapa 4 8-Fluór-6-fenilsulfanil-3,4-di-hidro-2H-naftalen-1-ona

[00516] Uma solução de 6,8-difluór-3,4-di-hidro-2H-naftalen-1-ona (1,58 kg) em N,N-dimetilacetamida (4,65 litros) foi tratada com trietilamina (877 mg) e tiofenol (954,9 g) a 20°C e a mistura de reação foi agitada por 19 horas. A mistura de reação foi tratada com heptano (2,38 litros), seguido por água (9,5 litros), e o precipitado foi isolado através de filtração e a pasta fluida resultante foi lavada duas vezes

com heptano (790 ml de cada vez), três vezes com água (1,0 litro de cada vez) e cinco vezes com ciclo-hexano (1,0 litro, cada vez). A pasta fluida foi seca para dar 8-flúor-6-fenilsulfanil-3,4-di-hidro-2H-naftalen-1-ona (1,86 kg, 79% de rendimento) com uma pureza de 96,2% através de HPLC, junto com 3,6% de rendimento do isômero 6-flúor-8-fenilsulfanil-3,4-di-hidro-2H-naftalen-1-ona: PF = 111,7-112,7 °C; MS (M+1) = 273; ^1H RMN (300 MHz): δ (DMSO): 1,96(2H, p, J= 6,4 Hz), 2,53(2H, t, J=6,03 Hz), 2,84(2H, t, J=6,03 Hz), 6,69(1H, dd, J=1,51, 12,06 Hz), 6,91(1H, d, J=1,13 Hz), 7,5-7,61(5H, m, Fenila).

[00517] Etapa 5 Amida do ácido 8-flúor-6-fenilsulfanil-3,4-di-hidro-naftaleno-1-carboxílico

[00518] 8-Flúor-6-fenilsulfanil-3,4-di-hidro-2H-naftalen-1-ona (1,855 kg, 6,793 moles) da etapa 4 foi dissolvido em tolueno (3,2 kg) e a mistura resultante foi destilada sob vácuo a 50-55°C até aproximadamente 2 kg de tolueno serem removidos. A solução restante foi esfriada para 20°C e AlCl_3 (37 g) foi adicionado. TMSCN (96%, 0,7 kg, 1,0 equiv.) foi adicionado durante uma hora em uma taxa tal de maneira que a temperatura de reação foi mantida entre 20-50°C. A reação foi monitorada quanto ao término através de TLC (hexanos/EtOAc 4:1) confirmando formação de 8-flúor-6-fenilsulfanil-3,4-di-hidro-naftaleno-1-carbonitrila, que não foi isolada.

[00519] A mistura de reação foi então esfriada para 5°C e ácido sulfúrico (1,7 kg) foi adicionado lentamente, mantendo a temperatura interna abaixo de 30°C. Após 10 minutos a reação foi diluída com ácido acético (9,25 kg, 5,0 vol.), ácido sulfúrico (6,8 kg, 2,0 vol.) e água (0,93 kg, 0,5 vol.). A mistura de reação foi então aquecida para 105°C enquanto monitorando a progressão da reação através de HPLC. Uma vez completa (2,0 horas) a reação foi esfriada e água (10 vol.) foi adicionada. O produto foi filtrado e lavado duas vezes com água (5,5 kg cada vez) e então triturado em um reator com EtOAc (17 kg) sob

refluxo por 1 hora. A pasta fluida resultante foi esfriada, filtrada e enxaguada duas vezes com EtOAc (1,7 kg cada vez). O produto foi seco a 35°C sob vácuo para dar 1,56 kg de amida do ácido 8-flúor-6-fenilsulfanil-3,4-di-hidro-naftaleno-1-carboxílico (77%, 98,3% puro através de HPLC): PF = 223,6-225,9°C; MS (M+1) = 300; ^1H RMN (300 MHz): δ (DMSO): 2,22(2H, dt, J=7,54 Hz), 2,64(2H, t, J=7,54 Hz), 6,47(1H, t, J=4,90 Hz), 6,83(1H, dd, J=1,88, 10,93 Hz), 7,0(1H, m), 7,08(1H, s amplo, NH), 7,35-7,45(5H, m, Fenil), 7,55(1H, s amplo, NH).

[00520] Etapa 6 Cloridrato de ((R)-8-flúor-6-fenilsulfanil-1,2,3,4-tetra-hidro-naftalen-1-il)-metilamina

[00521] Em uma suspensão amida do ácido 8-flúor-6-fenilsulfanil-3,4-di-hidro-naftaleno-1-carboxílico (1,46 kg) em metanol (23,2 kg) e $[\text{Ru}(\text{OAc})_2((S)\text{-MeOBIPHEP})]$ (1,83 g) em metanol (1,5 litro) foram combinados e submetidos à hidrogenação a 40°C e 10,3 bar (150 psig). O término da reação para formar amida do ácido (R)-8-flúor-6-fenilsulfanil-1,2,3,4-tetra-hidro-naftaleno-1-carboxílico (não isolada) foi monitorado através de HPLC. A solução de reação resultante foi destilada e o solvente trocado de metanol para THF (7,6 kg). Análise de uma alíquota da solução de THF proveu os seguintes dados: MS (M+1) = 302; ^1H RMN (300 MHz): δ (DMSO): 1,56-1,84(2H, m), 1,91(2H, m), 2,66(2H, m), 3,67(1H, t, J=5,65 Hz), 6,80(1H, dd, J=1,88, 10,17 Hz), 6,88(1H, s amplo, NH), 6,92(1H, m), 7,32-7,44(6H, m, Fenila, NH): $[\alpha]_D = 30,5^\circ$ (MeOH). Ensaio Quiral (Área Norm): Coluna: ChiralCel OD-H(250X4,6mm), fase móvel 85/15 hexano/etanol(isocrático) Taxa de fluxo 0,7ml/min, 25°C, uv @230nm.: isômero (R) 99,32/ isômero (S) 0,68.

[00522] A solução de THF foi tratada com complexo de Borano THF (solução de THF 1,0M, 22,3 kg) e a mistura de reação resultante foi aquecida para 55°C a (5 psig) por 20 horas. A mistura de reação foi então lentamente carregada em uma solução de ácido sulfúrico aquosa 10% (24,3 kg) enquanto mantendo a temperatura entre 5 e

10°C. A solução resultante foi tratada com solução de hidróxido de amônio aquoso 28% (7,05 kg) para ajustar o pH para cerca de 10 e foi então aquecida para 40°C. O sistema bifásico foi separado e a camada orgânica foi atmosfericamente destilada para remover solvente de THF, que foi então substituído com acetato de isopropila (12,8 kg). A solução foi sequencialmente lavada com água (4,0 kg) e salmoura (5,1 kg). A solução foi então esfriada para 5°C e tratada com HCl 6N em isopropanol (1,69 kg). A mistura foi aquecida e atmosfericamente destilada e o solvente foi destilado para 90°C e substituído com acetato de isopropila. O sólido resultante foi isolado através de filtração, lavado com acetato de isopropila frio (3,84 kg) e seco sob vácuo para dar cloridrato de C-((R)-8-flúor-6-fenilsulfanil-1,2,3,4-tetra-hidro-naftalen-1-il)-metilamina (1,38 kg), 87,8% de rendimento, pureza 99,5% através de HPLC, HPLC Quiral 96,88% ee: PF = 232,5-233,8 °C; MS (M+1) = 288; ¹H RMN (300 MHz): δ(DMSO): 1,55-1,78(3H, m), 2,08(1H, d amplo), 2,55-2,80(2H, m), 2,89(2H, s amplo), 3,31(1H, bt), 6,85(1H, dd J=1,51, 10,55 Hz), 6,91(1H, s), 7,33-7,46(5H, m), 8,37(2H, s amplo, NH₂); [α]_D = 31,8 ° (MeOH). Ensaio Quiral (Área Norm): Coluna: Chiralpak AD-H(150X4,6mm), fase móvel 95/5 hexano/etanol com isopropilamina(isocrática) 0,1% Taxa de fluxo 0,7ml/min, 25°C, uv @230nm.: isômero (R) 98,44/ isômero (S) 1,56.

[00523] Etapa 7 N-((R)-8-Flúor-6-fenilsulfanil-1,2,3,4-tetra-hidro-naftalen-1-ilmetil)-acetamida

[00524] Uma mistura de cloridrato de C-((R)-8-flúor-6-fenilsulfanil-1,2,3,4-tetra-hidro-naftalen-1-il)-metilamina (1,36 kg), DMAP (10 g), acetonitrila (8,6 L), trietilamina (1,27 L) e anidrido acético (0,41 L) foi agitada a 25°C. Após trinta minutos água (17,5 mL) foi adicionada. A pasta fluida resultante foi agitada por 30 minutos a 25°C. O produto foi isolado através de filtração e lavado com 7,5 L de água. Secagem da noite para o dia a 50°C proveu 1,34 kg de N-((R)-8-flúor-6-fenilsulfanil-1,2,3,4-tetra-

hidro-naftalen-1-ilmetil)-acetamida (97,4% de rendimento, 99,66% puro através de HPLC, 98,08% ee): PF = 94,6-95,9 °C; MS (M+1) = 330; ^1H RMN (300 MHz): δ (DMSO): 1,44-1,91(4H, m), 1,83(3H, s), 2,54-2,79(2H, m), 3,06(1H, m), 3,16(2H, m), 6,83(1H, dd, $J=1,51, 10,17$ Hz), 6,90(1H, s amplo), 7,30-7,45(5H, m, fenil), 8,01(1H, t amplo, $J=5,65$ Hz, NH); $[\alpha]_D = 7,4^\circ$ (MeOH). Ensaio Quiral (Área Norm): Coluna: Chiralpak AD-H(150X4,6mm), fase móvel 88/12 hexano/etanol(isocrático) Taxa de fluxo 0,7ml/min, 25°C, uv @230nm.: isômero (R) 99,04/ isômero (S) 0,96.

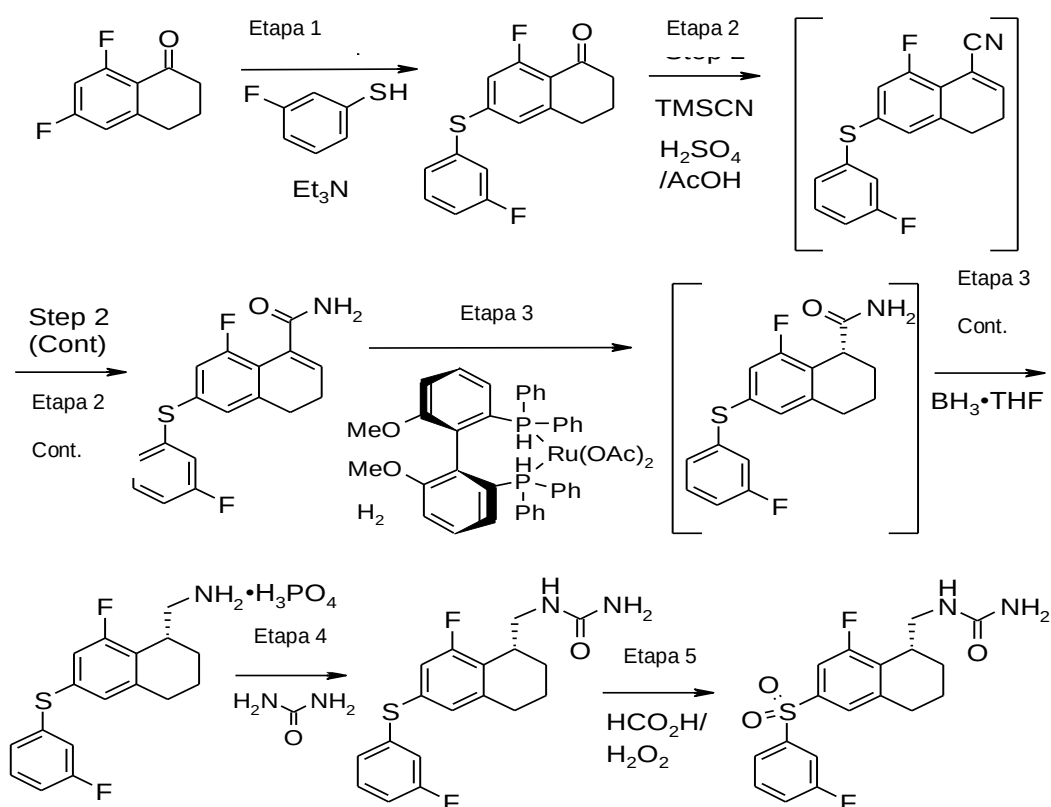
[00525] Etapa 8 N-((R)-8-Flúor-6-fenilsulfonil-1,2,3,4-tetra-hidro-naftalen-1-ilmetil)-acetamida

[00526] N-((R)-8-Flúor-6-fenilsulfanil-1,2,3,4-tetra-hidro-naftalen-1-ilmetil)-acetamida (1,32 kg) foi suspensa em cloreto de metileno (8 litros) e tratada com ácido fórmico 98% (455 g). A solução resultante é tratada com peróxido de hidrogênio 30% (2,38 kg) em duas porções. A temperatura foi monitorada após adição da primeira porção de peróxido e quando a temperatura estabilizou a segunda porção foi adicionada. A mistura de reação foi agitada por 23 horas. Uma carga fresca de ácido fórmico (230 g) e peróxido de hidrogênio (1,32 kg) foi adicionada e a mistura de reação foi agitada mais 12 horas. Quando a reação estava completa através de HPLC, água (1,8 litro) foi adicionada e as fases foram separadas. A camada de cloreto de metileno foi lavada com solução de bicarbonato de sódio saturada (5 kg), água (três vezes 5 litros cada vez) até que a camada testasse negativa para teor de peróxido. A camada de cloreto de metileno foi lavada com salmoura (6,54 kg) e concentrada sob pressão reduzida. O solvente foi substituído com metanol. O peso do metanol residual foi ajustado para igualar a alimentação inicial (1,3 kg). A solução resultante foi filtrada e a solução foi tratada para ponto de nebulosidade com água estéril para permitir cristalização ocorrer mais de quatro horas. Mais água estéril para irrigação foi adicionada até que 3,38 kg no total tivessem sido

adicionados e a mistura foi agitada até que ela retornasse para temperatura ambiente. O produto foi filtrado e lavado com metanol/água estéril (1:2) e seco sob forno a vácuo a 50°C para peso constante para dar N-((R)-8-flúor-6-fenilsulfonil-1,2,3,4-tetra-hidro-naftalen-1-ilmetil)-acetamida (1,4 kg), 99,8% puro através de HPLC, Ensaio Quiral: 98,54% ee isômero R: PF = 152,5-153,8 °C; MS (M+1) = 362; ^1H RMN (300 MHz): δ (DMSO): 1,45-1,93(4H, m), 1,84(3H, s), 2,74(1H, dq, J=6,03, 10,55 Hz), 2,91(1H, dt amplo), 3,17(3H, m), 7,54-7,75(5H, m, fenila), 8,01(1H, dd, J=1,88, 7,53 Hz), 8,06(1H, t amplo, NH); $[\alpha]_D = 39,7^\circ$ (MeOH). Ensaio Quiral (Área Norm): Coluna: Chiralpak IA(150X4,6mm), fase móvel 20/40/40 hexano/etanol/metanol(isocrático) Taxa de fluxo 0,7ml/min, 25°C, uv @230nm.: isômero (R) 99,27/ isômero (S) 0,73.

[00527] **Exemplo 3 [(R)-8-Flúor-6-(3-flúor-benzenossulfoil)-1,2,3,4-tetra-hidro-naftalen-1-ilmetil]-ureia**

[00528] O procedimento sintético usado neste Exemplo é mostrado no Esquema E.



ESQUEMA E[00529] Etapa 1 8-Flúor-6-(3-flúor-fenilsulfanil)-3,4-di-hidro-2H-naftalen-1-ona

[00530] Uma solução de 6,8-diflúor-3,4-di-hidro-2H-naftalen-1-ona (50 g) em N,N'-dimetilacetamida (100 ml) foi tratada com trietilamina (38,2 ml), seguido por 3-fluortiofenol (28,2 ml), mantendo a temperatura abaixo de 20°C. A mistura de reação foi deixada agitar em temperatura ambiente por 18 horas. A reação foi diluída com MTBE (70 ml) e esfriada em um banho gelado. Água (300 ml) foi lentamente adicionada (mantendo a temperatura abaixo de 25°C) e a mistura envelhecida por 1 hora. O produto foi coletado através de filtragem e lavado com água e ciclo-hexano e seco para dar 8-flúor-6-(3-flúor-fenilsulfanil)-3,4-di-hidro-2H-naftalen-1-ona como um sólido amarelo pálido (53,5 g, 95% puro através de HPLC): PF = 126,0-126,9 °C; MS (M+1) = 291; ¹H RMN (300 MHz): δ (DMSO): 1,97(2H, pen, J=6,03 Hz), 2,55(2H, t, J=6,03 Hz), 2,88(2H, t, J=6,03), 6,84(1H, dd, J=1,88, 12,06 Hz) 7,01(1H, d, J=1,03 Hz), 7,31-7,44(3H, m), 7,52-7,59(1H, dd/d, J=6,03, 6,41 Hz).

[00531] Etapa 2 Amida do ácido 8-flúor-6-(3-flúor-fenilsulfanil)-3,4-di-hidro-naftaleno-1-carboxílico

[00532] 8-Flúor-6-(3-flúor-fenilsulfanil)-3,4-di-hidro-2H-naftaleno-1-ona (50 g, 0,17 mmol) foi dissolvida em tolueno (100 ml) e a mistura resultante foi azeotropicamente destilada sob vácuo a 50 a 55°C até cerca de 50 ml de tolueno terem sido removidos. A suspensão resultante foi esfriada para 25°C e AlCl₃ (1 g, 2,0% p/p) foi adicionado. TMSCN (96%, 24 mL, 0,17 mol) foi então adicionado em uma taxa de maneira que a temperatura de reação foi mantida entre 20 e 50°C. A reação foi monitorada quanto à formação de 8-flúor-6-(3-flúor-fenilsufanil)-3,4-di-hidro-naftaleno-1-carbonitrila (que não foi isolada) através de TLC (Hexanos/EtOAc 4:1). Uma vez completa a reação foi

esfriada para 5°C e ácido sulfúrico (25 mL) foi adicionado lentamente, mantendo a temperatura interna abaixo de 30°C. A mistura de reação foi agitada e monitorada através de TLC (Hexanos/EtAOc 4:1). Uma vez completa a reação foi diluída com ácido acético (250 mL), ácido sulfúrico (100 mL) e água (25 mL). A mistura de reação foi aquecida para 105°C para destilar voláteis. A temperatura de reação foi mantida a 100 até 105°C enquanto monitorando a reação através de HPLC. Uma vez completa a reação foi esfriada para 40°C e extinta com água (500 mL) durante uma hora a 40 a 45°C. A mistura de reação foi esfriada para 20°C, filtrada em um funil de filtro de vidro e lavada completamente com água, trituração de EtOAc (500 mL) sob refluxo por uma hora, então lentamente esfriada para 20°C, filtrada em um funil de filtro de vidro e enxaguada com EtOAc. O produto foi transferido para um forno a vácuo de secagem e seco a 45°C sob vácuo com purga de nitrogênio até um peso constante para dar amida do ácido 8-flúor-6-(3-flúor-fenilsulfanil)-3,4-di-hidro-naftaleno-1-carboxílico como um sólido amarelo (43,1 g), 79% de rendimento, 99% puro através de HPLC: PF = 212,9-213,7 °C; MS (M+1) = 318; ^1H RMN (300 MHz): δ (DMSO): 2,25(2H, m, J=7,91/7,16 Hz), 2,68(2H, t, J=7,16/7,91Hz), 6,52(1H, t, J=4,7 Hz), 7,01(1H, dd, J=1,51,10,55 Hz), 7,11(1H, s amplo, NH) 7,14-7,23(4H, m), 7,4-7,49(1H, m), 7,57(1H, s amplo, NH).

[00533] Etapa 3 Sal do [ácido [(R)-8-flúor-6-(3-flúor-fenilsulfanil)-1,2,3,4-tetra-hidro-naftalen-1-il]-metilamina

[00534] Para desgaseificar solução de 8-flúor-6-(3-fluorfenilsulfanil)-3,4-di-hidronaftaleno-1-carboxamida (42 g) em tetra-hidrofurano (420 ml) foi adicionada uma solução desgaseificada de $[\text{Ru}(\text{OAc})_2((\text{S})\text{-MeOBIPHEP})]$ (120 mg) em tetra-hidrofurano (50 ml). A mistura de reação foi submetida a gás hidrogênio a 40°C e 10,3 bar (150 psi) por 20 horas. A reação foi monitorada através de HPLC quanto ao término da hidrogenação da olefina. Solvente foi removido sob pressão

reduzida da solução intermediária de amida do ácido (R)-8-flúor-6-(3-fluorfenilsulfanil)-1,2,3,4-tetra-hidronaftaleno-1-carboxílico (não isolado) e o líquido restante foi tratado com BH³-THF (solução 1 molar em THF, 660 ml). O reator foi vedado e aquecido para 60°C e agitado por 36 horas. A mistura de reação foi extinta em ácido sulfúrico aquoso 10% (650 ml) a 5°C. O pH da solução foi ajustado com hidróxido de amônio aquoso 28% para 9,4 e as camadas bifásicas foram separadas. A camada orgânica foi reduzida em volume para cerca de 600 ml, tratada com ácido fosfórico (18,3 g) e isopropanol (60 ml). A solução foi esfriada para 5°C e a pasta fluida resultante foi envelhecida e filtrada. O produto foi seco a 60°C sob vácuo com uma purga de nitrogênio para dar 50 g de sal do ácido [(R)-8-flúor-6-(3-flúor-fenilsulfanil)-1,2,3,4-tetra-hidro-naftalen-1-il]-metilamino fosfórico (94% de rendimento, 100% puro através de HPLC): PF = 197,5-199,2 °C; MS (M+1) = 306; H¹ RMN (300 MHz): δ (DMSO): 1,58-1,85(3H, m), 2,05-2,16(1H, m), 2,58-2,78(2H, m), 2,8(1H, dd, J=12,43 Hz) 2,94(1H, dd, J=3,77, 12,81 Hz), 3,21-3,31(1H, m), 6,90(1H, dd, J=1,51, 10,17Hz), 6,97(1H, s), 7,06-7,17(3H, m), 7,36-7,44(1H, m) , 7,92(5H, s amplo, NH/H₃PO₄); [α]_D = 20,9 ° (MeOH).

[00535] Etapa 4 [(R)-8-Flúor-6-(3-flúor-fenilsulfanil)-1,2,3,4-tetra-hidro-naftalen-1-ilmetil]-ureia

[00536] Sal de fosfato de (R)-8-flúor-6-(3-fluorfenilsulfanil)-1,2,3,4-tetra-hidronaftalen-1-il-metilamina foi tratado com ureia (27,5 g) em N-metilpirrolidinona anidra (140 ml) a 100°C por 18 horas. A reação foi esfriada para 70°C e água (360 ml) foi adicionada em gotas enquanto deixando a temperatura declinar para temperatura ambiente. Os sólidos resultantes foram coletados e lavados com água. A torta de filtro bruta (46 g) foi recristalizada a partir de tolueno (160 ml) e n-heptano (60 ml) para dar [(R)-8-flúor-6-(3-flúor-fenilsulfanil)-1,2,3,4-tetra-hidro-naftalen-1-ilmetil]-ureia (37,27 g) em 93,8% de rendimento,

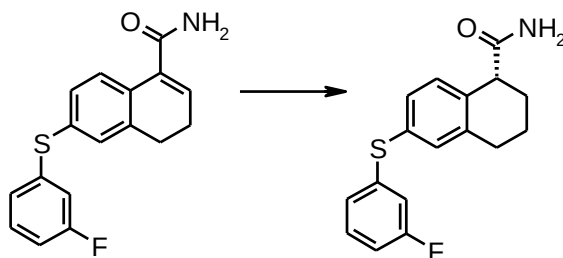
99,8% puro através de HPLC: PF = 130,7-132,4 °C; MS (M+1) = 349; ^1H RMN (300 MHz): δ (DMSO): 1,49-1,99(4H, m), 2,57-2,83(2H, dt/m), 3,99-3,27(3H, m), 5,43(2H, s amplo, NH), 6,20(1H, t amplo, J=6,03), 6,96-7,04(2H, m), 7,1-7,17(3H, m), 7,37-7,47(1H, m); $[\alpha]_D = 24,2^\circ$ (MeOH).

[00537] Etapa 5 [(R)-8-Flúor-6-(3-flúor-benzenossulfonil)-1,2,3,4-tetra-hidro-naftalen-1-ilmetil]-ureia

[00538] (R)-8-Flúor-6-(3-fluorfenilsulfanil)-1,2,3,4-tetra-hidronaftalen-1-ilmetilureia (36 g) em diclorometano foi tratada com ácido fórmico (11,9 g) e peróxido de hidrogênio aquoso 30% com agitação por 18 horas. A mistura de reação foi diluída com cloreto de metileno (1 litro) e água (200 ml) para dissolver os sólidos resultantes. As camadas foram separadas e a camada orgânica foi sequencialmente lavada com bicarbonato de sódio aquoso saturado (200 ml), água (três vezes com 200 ml) até que a camada orgânica ficasse livre de peróxido. A camada de cloreto de metileno foi filtrada e destilada para um volume mínimo e os sólidos resultantes foram coletados. O produto bruto foi recristalizado a partir de metanol (720 ml), filtrado e seco em um forno a vácuo a 50°C para dar [(R)-8-flúor-6-(3-flúor-benzenossulfonil)-1,2,3,4-tetra-hidro-naftalen-1-ilmetil]-ureia (37 g) em 95% de rendimento), 99,7% e 99,8% quiral através de HPLC: PF = 193,5-194,4 °C; MS (M+1) = 381; ^1H RMN (300 MHz): δ (DMSO): 1,46-1,96(4H, m), 2,66-2,80(1H, ddd, J=6,40, 10,55 Hz), 2,84-2,96(1H, dt) 3,00-3,22(3H, m) 5,40(2H, s amplo, NH₂), 6,20(1H, t amplo, J=6,40 Hz, NH) 7,57(1H, dd, J=1,13, 8,29 Hz), 7,62(1H, s/m), 7,64-7,74(2H, ddd, J=5,27, 5,65, 8,29 Hz), 7,83-7,93(2H, ddt, J=1,88, 2,26, 7,54, 8,29 Hz); $[\alpha]_D = 25,7^\circ$ (MeOH). Ensaio Quiral (Área Norm): Coluna: Chiralpak IA(150X4,6mm), fase móvel etanol(isocrático) Taxa de fluxo 0,7ml/min, 25°C, uv @247nm.: isômero (R) 99,94/ isômero (S) 0,06.

[00539] **Exemplo 4 Comparação de Catalisador Quiral: amida do ácido (R)- e (S)- 6-(3-flúor-fenilsulfanil)-1,2,3,4-tetra-hidro-naftaleno-1-carboxílico**

[00540] O procedimento sintético usado neste Exemplo é mostrado no Esquema F.



ESQUEMA F

[00541] Em uma caixa de luva (teor de $O_2 \leq 2$ ppm) uma autoclave de 6 ml equipada com um inserto de vidro e uma barra de agitação magnética foi carregada com 50 mg (0,167 mmol) de amida do ácido 6-(3-flúor-fenilsulfanil)-3,4-di-hidro-naftaleno-1-carboxílico, 6,45 mg (0,00668 mmol) de $[Ru(trifluoracetato)_2((S)\text{-}pTol\text{-}MeOBIPHEP)]$ (S/C 25) e 1 ml de metanol. A hidrogenação assimétrica foi realizada por 19,5 horas a 40°C sob 40 bar de hidrogênio. Após esfriar para temperatura ambiente a pressão foi liberada da autoclave, a solução de metanol foi filtrada em uma almofada de sílica-gel e evaporada *in vacuo* para dar amida do ácido (R)-6-(3-flúor-fenilsulfanil)-1,2,3,4-tetra-hidro-naftaleno-1-carboxílico em rendimento quantitativo e com uma razão enantiomérica de 99:1. A conversão foi $\geq 99,9\%$.

[00542] A razão enantiomérica foi determinada através de HPLC usando uma coluna Chiralcel-AS-H, 25 cm*4,6 mm. Eluentes: *n*-heptano 40%, etanol 50%, heptano 10% com dietilamina 0,1%. Fluxo: 1 ml/min, 40°C, 1 µl. Volume de injeção: 210 nm. Tempos de retenção: amida do ácido (R)-6-(3-flúor-fenilsulfanil)-1,2,3,4-tetra-hidro-naftaleno-1-carboxílico 7,3 min, amida do ácido 6-(3-flúor-fenilsulfanil)-3,4-di-hidro-naftaleno-1-carboxílico 8,3 min, amida do ácido (S)-6-(3-flúor-fenilsulfanil)-1,2,3,4-tetra-hidro-naftaleno-1-carboxílico 9,7 min.

[00543] O procedimento acima foi repetido usando catalisadores de rutênio quirais diferentes para produzir isômeros (R) e (S) correspondentes de amida do ácido 6-(3-flúor-fenilsulfanil)-1,2,3,4-tetra-hidro-naftaleno-1-carboxílico. Os resultados são mostrados na Tabela 2, junto com catalisador, tempo, % de conversão e razão enantiomérica. A escala de reação foi em todos os experimentos 50 mg, a temperatura foi 40°C. Os Exemplos 4.6 a 4.23 foram realizados em S/C 50.

Tabela 2:

Ex.	Catalisador	Tempo (horas)	Conversão (%)	Razão R:S
4.1	[Ru(OAc) ₂ ((R)-iPr-MeOBIPHEP)]	19,5	>99,9	3:97
4.2	[RuCl((R,R)-Et-Duphos)(p-cimeno)]Cl	19,5	20	67:33
4.3	[Ru(OAc) ₂ ((S)-(3,5-iPr,4-MeO)-MeOBIPHEP)]	19,5	99,8	99:1
4.3	Ru(OAc) ₂ ((all-S)-BICP)	19,5	99,7	75:25
4.5	[Ru(OAc) ₂ ((S,R)-PPF-P(tBu) ₂)] ^{a)}	19,5	99,6	95:5
4.6	[Ru(OAc) ₂ ((R)-BIPHEMP)]	22,5	100	2:98
4.7	[Ru(trifluoroacetato) ₂ ((S)-TriMeOPHEP)]	22,5	100	99:1
4.8	[Ru(OAc) ₂ ((R)-(2-Furil)-MeOBIPHEP)]	22,5	99,8	3:97
4.9	[Ru(OAc) ₂ ((R)-Cy-MeOPHEP)]	22,5	100	2:98
4.10	[Ru(OAc) ₂ ((S)-3,5-tBu-MeOBIPHEP)]	22,5	100	99:1
4.11	[Ru(OAc) ₂ ((S)-3,5-tBu,4-MeO-MeOBIPHEP)]	22,5	100	98:2
4.12	[Ru(OAc) ₂ ((S)-3,5-TMS-MeOBIPHEP)]	22,5	100	>99:1

Ex.	Catalisador	Tempo (horas)	Conversão (%)	Razão R:S
4.13	[Ru(OAc) ₂ ((S)-3,5-Me,4-MeO-MeOBIPHEP)]	22,5	100	98:2
4.14	[Ru(OAc) ₂ ((S)-3,5-iPr,4-MeO-MeOBIPHEP)]	22,5	100	99:1
4.15	[Ru(OAc) ₂ ((R)-(2-Furyl)-BIPHEMP)]	22,5	100	8:92
4.16	[RuI((S)-MeOBIPHEP)(p-cimeno)] ^{b)}	22,5	100	99:1
4.17	[RuCl((S)-MeOBIPHEP)(benzeno)]Cl ^{b)}	22,5	100	99:1
4.18	[Ru(OAc) ₂ ((R)-BITIANP)]	22,5	100	3:97
4.19	[Ru(OAc) ₂ ((R)-BenzoilOBIPHEP)]	22,5	100	2:98
4.20	[RuCl ₂ ((S)-3,5-Xil-MeOBIPHEP)((S,S)-DPEN)]	22,5	100	98:2
4.21	[RuCl ₂ ((S)-3,5-Xil-MeOBIPHEP)((R,R)-DPEN)]	22,5	100	99:1
4.22	[RuCl ₂ ((S)-3,5-tBu-MeOBIPHEP)((rac)-DPEN)]	22,5	100	99:1
4.23	[Ru((S)-(3,5-tBu-MeOBIPHEP)(DMF) ₄] [BF ₄] ₂ ^{b)}	22,5	100	>99:1

[00544] Preparado *in situ* a partir de [Ru(OAc)₂](ciclo-octadieno) e difosfina.

[00545] Preparado *in situ* através da adição de 2 equivalentes molares de HBF₄ a [Ru(OAc)₂](S)-(3,5-tBu-MeOBIPHEP)] em DMF.

[00546] O procedimento acima foi usado com vários catalisadores de rutênio quirais, mas substituindo o solvente de metanol com trifluoroetanol. Os resultados de trifluoroetanol são mostrados na Tabela 3.

Tabela 3:

Ex.	Catalisador	Tempo (horas)	Conversão (%)	Razão R:S
4.24	[Ru(trifluoroacetato) ₂ ((S)-pTol-MeOBIPHEP)]	20	>99,9	90:10
4.25	[Ru(OAc) ₂ ((R)-iPr-MeOBIPHEP)]	20	>99,9	38:62
4.26	[RuCl((R,R)-Et-Duphos)(p-cimeno)]Cl	20	1,5	- -
4.27	[Ru(OAc) ₂ ((S)-(3,5-iPr,4-MeO)-MeOBIPHEP)]	20	99,9	81:19
4.28	[Ru(OAc) ₂ ((all-S)-BICP)]	20	99,7	32:68
4.29	[Ru(OAc) ₂ ((S,R)-PPF-P(tBu) ₂)] ^{a)}	20	99,7	90:10

[00547] Preparado in situ a partir de [Ru(OAc)₂(ciclo-octadieno)] e difosfina.

[00548] Como pode ser visto a partir das Tabelas 2 e 3, redução assimétrica em metanol produziu melhor enantiosseletividade (mais específica) do que a reação correspondente em trifluoretanol. O [RuCl((R,R)-Et-Duphos)(p-cimeno)]Cl foi o catalisador mais pobre em metanol em termos de rendimento e enantiosseletividade, e era essencialmente não reativo em trifluoretanol. [Ru(OAc)₂(iPr-MeOBIPHEP)] e [Ru(OAc)₂(PPF-P(tBu)₂)] proveram enantiosseletividade alta para ambos os enantiômeros (R) e (S).

[00549] **Exemplo 5 Comparação de Catalisador Quiral:**

[00550] **(R)- e (S)- Amida do ácido 6-(3-flúor-fenilsulfanil)-1,2,3,4-tetra-hidro-naftaleno-1-carboxílico sob condições ácidas**

[00551] Em uma caixa de luva (teor de O₂ ≤ 2 ppm) uma solução de catalisador foi preparada no inserto de vidro de uma autoclave de 6 ml através de reação de uma solução de 6,45 mg (0,00668 mmol) de [Ru(trifluoroacetato)₂((S)-pTol-MeOBIPHEP)] (S/C 25) em 0,5 ml de

metanol com 0,5 ml de metanol contendo 0,020 mmol de HCl e agitação por 2 h em temperatura ambiente. Após adição de 50 mg (0,167 mmol) de amida do ácido 6-(3-flúor-fenilsulfanil)-3,4-di-hidro-naftaleno-1-carboxílico, a hidrogenação assimétrica foi realizada por 18 horas a 40°C sob 40 bar de hidrogênio. Após esfriar para temperatura ambiente a pressão foi liberada da autoclave, a solução de metanol foi filtrada em uma almofada de sílica-gel e evaporada *in vacuo* para dar amida do ácido (R)-6-(3-flúor-fenilsulfanil)-1,2,3,4-tetra-hidro-naftaleno-1-carboxílico em rendimento quantitativo e com uma razão enantiomérica de 98,8:1,2. A conversão foi $\geq 99,9\%$.

[00552] A reação foi repetida com outros catalisadores de acordo com o procedimento acima e os resultados são mostrados na Tabela 4. A escala de reação foi em todos os experimentos 50 mg, a temperatura foi 40°C.

Tabela 4:

Ex.	Catalisador	Tempo (horas)	Conversão (%)	Razão R:S
5.1	[Ru(OAc) ₂ ((R)-iPr-MeOBIPHEP)] + 3HCl	18	13	15:85
5.2	[Ru(OAc) ₂ ((R,R)-Et-Duphos)] + 3 HCl	18	27	63:37
5.3	[Ru(OAc) ₂ ((S)-(3,5-iPr,4-MeO)-MeOBIPHEP)] + 3 HCl	18	99,6	99:1
5.4	[Ru(OAc) ₂ ((all-S)-BICP)] + 3 HCl	18	99,8	82:18
5.5	[Ru(OAc) ₂ ((S,R)-PPF-P(tBu) ₂)] ^{a)} + 3 HCl	18	99,9	99:1

[00553] Preparado *in situ* a partir de [Ru(OAc)₂(ciclo-octadieno)] + difosfina.

[00554] **Exemplo 6 Amida do ácido (R)-6-(3-flúor-fenilsulfanil)-**

1,2,3,4-tetra-hidro-naftaleno-1-carboxílico

[00555] Em uma caixa com luva (teor de O₂ ≤ 2 ppm) uma autoclave de 35 mm equipada com um inserto de vidro e uma barra de agitação magnética foi carregada com 250 mg (0,835 mmol) de amida do ácido 6-(3-flúor-fenilsulfanil)-3,4-di-hidro-naftaleno-1-carboxílico, 4,03 mg (0,00418 mmol) de [Ru(trifluoracetato)₂((S)-pTol-MeOBIPHEP)] (S/C 200) e 3 ml de metanol. A hidrogenação assimétrica foi realizada por 24 h a 40°C sob 40 bar de hidrogênio. Após esfriamento para temperatura ambiente a pressão foi liberada da autoclave, a solução de metanol foi evaporada *in vacuo*. O resíduo foi dissolvido em 4 ml de diclorometano e filtrado em uma almofada de sílica-gel, que foi lavada com um total de 6 ml de diclorometano. Evaporação do filtrado e secagem (50°C/10 mbar/2 horas) deram 232 mg de amida do ácido (R)-6-(3-flúor-fenilsulfanil)-1,2,3,4-tetra-hidro-naftaleno-1-carboxílico como um sólido amarelo-claro com uma razão enantiomérica de 99:1. A conversão foi ≥ 99,9%.

[00556] **Exemplo 7 Amida do ácido (R)-6-(3-triflúor-fenilsulfanil)-1,2,3,4-tetra-hidro-naftaleno-1-carboxílico**

[00557] Em uma caixa de luva (teor de O₂ ≤ 2 ppm) uma autoclave de 35 ml equipada com um inserto de vidro e uma barra de agitação magnética foi carregada com 0,40 g (1,336 mmol) de amida do ácido 6-(3-flúor-fenilsulfanil)-3,4-di-hidro-naftaleno-1-carboxílico, 1,29 mg (0,00134 mmol) de [Ru(trifluoracetato)₂((S)-pTol-MeOBIPHEP)] (S/C 1000) e 4 ml de metanol. A hidrogenação assimétrica foi realizada por 24 h a 40°C sob 40 bar de hidrogênio. Após esfriar para temperatura ambiente a pressão foi liberada da autoclave, a solução de metanol foi evaporada *in vacuo*. Isolamento conforme descrito no exemplo 4 deu após secagem 405 mg de amida do ácido (R)-6-(3-flúor-fenilsulfanil)-1,2,3,4-tetra-hidro-naftaleno-1-carboxílico como um sólido amarelo-claro com uma razão enantiomérica de 99:1. A conversão foi ≥

99,9%.

[00558] A reação foi repetida com outros catalisadores de acordo com o procedimento acima e os resultados são mostrados na Tabela 5. A escala de reação foi em todos os experimentos 0,40 g, a temperatura foi 40°C, a pressão do hidrogênio nos exemplos 7.3, 7.5 foi 10 bar.

Tabela 5:

Ex.	Catalisador	Tempo (horas)	Conversão (%)	Razão R:S
7.1	[Ru(trifluoroacetato) ₂ ((S)-pTol-MeOBIPHEP)]	24	99,9	99:1
7.2	[Ru(OAc) ₂ ((S)-pTol-MeOBIPHEP)]	24	99,9	99:1
7.3	[Ru(OAc) ₂ ((S)-pTol-MeOBIPHEP)]	24	99,7	99:1
7.4	[Ru(OAc) ₂ ((S)-MeOBIPHEP)]	24	99,7	99:1
7.5	[Ru(OAc) ₂ ((S)-MeOBIPHEP)]	24	99,7	99:1

[00559] **Exemplo 8 Amida do ácido (R)-6-(3-flúor-fenilsulfanil)-1,2,3,4-tetra-hidro-naftaleno-1-carboxílico**

[00560] Em uma caixa com luva (teor de O₂ ≤ 2 ppm) uma autoclave equipada com uma barra agitadora mecânica foi carregada com 4,00 g (13,36 mmoles) de amida do ácido 6-(3-flúor-fenilsulfanil)-3,4-di-hidro-naftaleno-1-carboxílico, 1,07 mg (0,00134 mmol) de [Ru(OAc)₂((S)-MeOBIPHEP)] (S/C 10000) e 28 ml de metanol. A hidrogenação assimétrica foi realizada por 18 h a 40°C sob 9 bar de hidrogênio. Após esfriar para temperatura ambiente a pressão foi liberada da autoclave, a solução de etanol foi evaporado *in vacuo*. Isolamento conforme descrito no exemplo 4 deu após secagem amida

do ácido (R)-6-(3-flúor-fenilsulfanil)-1,2,3,4-tetra-hidro-naftaleno-1-carboxílico em rendimento quantitativo como um sólido esbranquiçado com uma razão enantiomérica de 99:1. A conversão foi $\geq 99,8\%$.

[00561] A reação foi repetida com outros catalisadores de acordo com o procedimento acima e os resultados são mostrados na Tabela 6. A escala de reação dos experimentos 8.1 a 8.4 foi 4,00 g, nos experimentos 8.5 a 8.10 foi 2 g.

Tabela 6:

Ex.	Catalisador	T ° C	Tempo (horas)	Conv ersão (%)	Razão R:S
8.1	[Ru(OAc) ₂ ((S)-pTol-MeOBIPHEP)]	40	18	99,7	99:1
8.2	[Ru(trifluoracetato) ₂ ((S)-MeOBIPHEP)]	40	18	100	99:1
8.3	[Ru(OAc) ₂ ((S)-MeOBIPHEP)] + 5 HBF ₄	40	18	99,1	99:1
8.4	[RuCl((S)-MeOBIPHEP)(p-cimeno)]Cl	40	18	100	98:2
8.5	[Ru(OAc) ₂ ((S)-MeOBIPHEP)]	20	19	67	99:1
8.6	[Ru(OAc) ₂ ((S)-MeOBIPHEP)]	60	3,5	100	98:2
8.7	[Ru(OAc) ₂ ((S)-MeOBIPHEP)]	80	2,5	100	97:3
8.8	[Ru(trifluoracetato) ₂ ((S)-MeOBIPHEP)]	20	22	87	99:1
8.9	[Ru(trifluoracetato) ₂ ((S)-MeOBIPHEP)]	60	3,5	100	98:2

Ex.	Catalisador	T ° C	Tempo (horas)	Conv ersão (%)	Razão R:S
8.10	[Ru(trifluoracetato) ₂ ((S)-MeOBIPHEP)]	80	2	100	97:3
8.11 ^{a)}	[Ru(OAc) ₂ ((S)-MeOBIPHEP)]	40	20	100	99:1

[00562] Este experimento foi realizado em uma escala de 20 g sob 40 bar de hidrogênio.

[00563] **Exemplo 9 Amida do ácido (R)-6-(3-flúor-fenilsulfanil)-1,2,3,4-tetra-hidro-naftaleno-1-carboxílico**

[00564] Em uma caixa de luva (teor de O₂ ≤ 2 ppm) uma autoclave equipada com um inserto de vidro e uma barra de agitação magnética foi carregada com 0,40 g (1,336 mmol) de amida do ácido 6-(3-flúor-fenilsulfanil)-3,4-di-hidro-naftaleno-1-carboxílico, 2,36 mg (0,00267 mmol) de [Ru(OAc)₂((S)-MeOBIPHEP)] (S/C 500) e 4 ml de etanol. A hidrogenação assimétrica foi realizada por cerca de 16 h a 40°C sob 40 bar de hidrogênio. Após esfriar para temperatura ambiente a pressão foi liberada da autoclave, a solução de etanol foi evaporada *in vacuo*. Isolamento conforme descrito no exemplo 4 deu após secagem amida do ácido (R)-6-(3-flúor-fenilsulfanil)-1,2,3,4-tetra-hidro-naftaleno-1-carboxílico em rendimento virtualmente quantitativo como um sólido amarelo-claro com uma razão de enantiômero de 99:1. A conversão foi ≥ 99,9%.

[00565] A reação foi repetida em outros solventes de acordo com o procedimento acima e os resultados são mostrados na Tabela 7. A escala de reação em todos os experimentos foi 0,40 g, a temperatura foi 40°C, a pressão de hidrogênio foi 40 bar.

Tabela 7:

Ex.	Solvente (vol/vol)	Tempo (horas)	Conversão (%)	Razão R:S
9.1	MeOH	16,5	100	99:1
9.2	i-PrOH	16,5	100	98:2
9.3	CH ₂ Cl ₂	16,5	48	97:3
9.4	CH ₂ Cl ₂ /MeOH (2/2)	21	100	99:1
9.5	TF/MeOH (2/2)	18,5	100	99:1
9.6	TF/toluene (2/2)	18,5	92	98:2

[00566] **Exemplo 10 Estudos de ligação de radioligantes**

[00567] Este exemplo ilustra estudos de ligação de radioligantes *in vitro* de composto de fórmula I.

[00568] A atividade de ligação de compostos da presente invenção *in vitro* foi determinada como segue. Determinações em duplicata de afinidade para o ligante 5-HT₆ foram feitas competindo com a ligação de [³H]LSD em membranas celulares derivadas de células HEK293 expressando estavelmente receptor 5-HT₆ humano recombinante. Determinações em duplicata de afinidade com o ligante 5-HT_{2A} foram feitas competindo com a ligação de [³H]Ketanserina (3-(2-(4-(4-fluorbenzoil)piperidinol)etil)-2,4-(1H,3H)-quinazolinodiona) em membranas celulares derivadas de células CHO-K1 expressando estavelmente receptor 5-HT_{2A} humano recombinante. As membranas foram preparadas a partir de linhagens de célula HEK 293 através do método descrito por Monsma e outros, *Molecular Pharmacology*, Vol. 43, pp. 320-327 (1993) e de linhagens de célula CHO-K1 conforme descrito por Bonhaus e outros, *Br. J. Pharmacol.* Jun;115(4):622-8 (1995).

[00569] Para estimativa de afinidade no receptor 5-HT₆, todas as determinações foram feitas no tampão de ensaio contendo Tris-HCl 50

mM, MgSO₄ 10 mM, EDTA 0,5 mM, ácido ascórbico 1 mM, pH 7,4 a 37°C em um volume de reação de 250 µl. Para estimativa de afinidade com o receptor 5-HT_{2A} todas as determinações foram feitas em tampão de ensaio contendo Tris-HCl 50 mM, ácido ascórbico 5 mM, CaCl₂ 4 mM, pH 7,4 a 32°C, em um volume de reação de 250 microlitros.

[00570] Tubos de ensaio contendo [³H] LSD ou [³H] Ketanserina (5 nM), ligante de competição e membrana foram incubados em um banho de água com agitação por 75 min a 37°C (para 5-HT₆) ou 60 min a 32°C (para 5-HT_{2A}), filtrados em placas Packard GF-B (pré-embebidas com PEI 0,3%) usando um aparelho de coleta de célula de 96 poços Packard e lavados 3 vezes em Tris-HCl 50 mM frio. [³H]LSD ou [³H]Ketanserina ligado foi determinado como contagens radioativas por minuto usando Packard TopCount.

[00571] Deslocamento de [³H]LSD ou [³H]Ketanserina dos sítios de ligação foi quantificado através de adequação dos dados de concentração-ligação a uma equação logística de 4 parâmetros:

$$\text{ligação} = \text{basal} + \left(\frac{B_{\text{max}} - \text{basal}}{1 + 10^{-Hill(\log[\text{ligante}] - \log IC_{50})}} \right)$$

[00572] onde Hill é a inclinação Hill, [ligante] é a concentração de radioligantes de competição e IC₅₀ é a concentração de radioligantes produzindo ligação específica metade-máxima de radioligante. A janela de ligação específica é a diferença entre a B_{max} e os parâmetros basais.

[00573] Usando os procedimentos deste Exemplo, os compostos (*R*)-[6-(3-Flúor-benzenossulfonil)-1,2,3,4-tetra-hidro-naftalen-1-ilmetil]-ureia, [(*R*)-8-Flúor-6-(3-flúor-benzenossulfonil)-1,2,3,4-tetra-hidro-naftalen-1-ilmetil]-ureia e (*R*)-N-(6-Benzenossulfonil-8-flúor-1,2,3,4-tetra-hidro-naftalen-1-ilmetil)-acetamida mostraram um pK_i para 5-HT₆ de 10,0, 9,8 e 9,75, respectivamente.

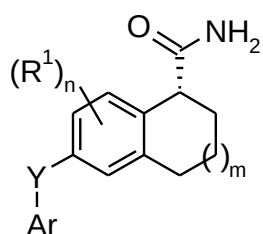
[00574] Embora a presente invenção tenha sido descrita com

referência às suas modalidades específicas, deve ser compreendido por aqueles versados na técnica que várias mudanças podem ser feitas e equivalentes podem ser substituídos sem se afastar dos verdadeiros espírito e escopo da invenção.

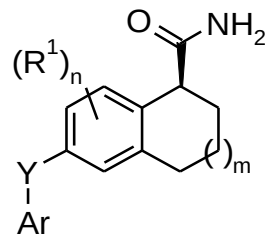
[00575] Ainda, muitas modificações podem ser feitas para adaptar uma situação, material, composição de matéria, processo, etapa ou etapas de processo aos espírito e escopo objetivos da presente invenção. Todas tais modificações pretendem estar no escopo das reivindicações apenas a ela.

REIVINDICAÇÕES

1. Método de produção de um composto de fórmula k1 ou k2



k1;



k2;

em que:

m é 0 ou 1;

n é 0 ou 1;

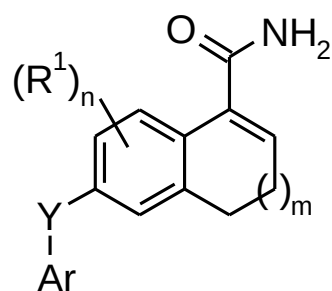
Ar é fenila que pode ser opcionalmente substituída com: halo; C₁₋₆alquila; C₁₋₆alcóxi; ciano; hidróxi; C₁₋₆alquilsulfonila; ou halo-C₁₋₆alquila;

Y é -S(O)_p- em que p é de 0 a 2; e

R¹ é halo; C₁₋₆alquila; C₁₋₆alcóxi; ou halo-C₁₋₆alquila;

o método sendo caracterizado pelo fato de que compreende:

reduzir um composto di-hidronaftaleno amida de fórmula j



j;

com gás hidrogênio na presença de um catalisador de fórmula j1 ou j2

Ru(Z)₂(L) j1;

Ru(E)(E')(L)(D) j2

em que:

D é uma diamina opcionalmente quiral;

E e E' são ambos halo; ou E é hidrogênio e E' é BH₄;

L é um ligante difosfina quirál; e

Z é halo ou R^b-CO₂⁻ (carboxilato) em que R^b é: C₁₋₆alquila; halo-C₁₋₆alquila ou C₁₋₆alcóxi.

2. Método de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que m é 1.

3. Método de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que n é 0.

4. Método de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que n é 1.

5. Método de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que o catalisador é j1.

6. Método de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que o catalisador é j2.

7. Método de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que Ar é fenila opcionalmente substituída com halo; C₁₋₆alquila; C₁₋₆alcóxi; ciano; hidróxi; C₁₋₆alquilsulfonila; ou halo-C₁₋₆alquila.

8. Método de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que Ar é fenila opcionalmente substituída com flúor; metila; metóxi; ciano; hidróxi; metanossulfonila; ou trifluormetila.

9. Método de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que Ar é fenila opcionalmente substituída com flúor.

10. Método de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que Ar é heteroarila selecionada de indolila; pirrolila; pirazolila; imidazolila; e benzimidazolila, cada uma opcionalmente substituída com halo.

11. Método de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que Ar é heteroarila selecionada de indol-3-ila; 5-flúor-indol-3-ila; pirrol-3-ila; 1-metil-pirrol-3-ila; pirazol-4-ila; 1-metil-imidazol-

2-ila; e 5-flúor-benzimidazol-7-ila.

12. Método de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que Y é S.

13. Método de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que Z é acetato.

14. Método de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que a difosfina quiral L é selecionada do grupo consistindo em enantiômeros (R) ou (S) de:

MeOBIPHEP;

BIPHEMP;

TMBTP;

2-(Naftil)-MeOBIPHEP;

(6-MeO-2-Naftil)-MeOBIPHEP;

2-(Tienil)-MeOBIPHEP;

3,5-tBu-MeOBIPHEP;

PHANEFOS;

BICP;

TriMeOBIPHEP;

(R,R,S,S)-Mandyphos;

BnOBIPHEP;

BenzoilBIPHEP;

pTol-BIPHEMP;

tButilCOOBIPHEP;

iPrOBIPHEP;

p-Fenil-MeOBIPHEP;

pAn-MeOBIPHEP;

pTol-MeOBIPHEP;

3,5-Xil-MeOBIPHEP;

3,5-Xil-BIPHEMP;

BINAP;

2-Furil-MeOBIPHEP;
 3,5-Xil-4-MeO-MeOBIPHEP; e
 BITIANP.

15. Método de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que a difosfina quiral L é selecionada do grupo consistindo em enantiômeros (R) ou (S) de:

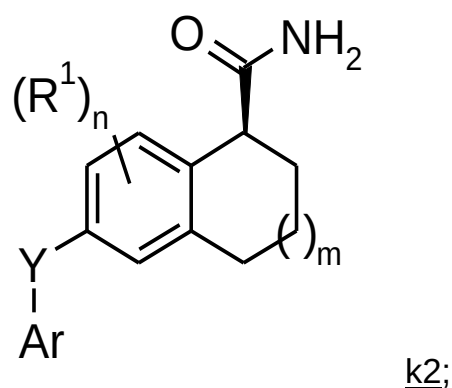
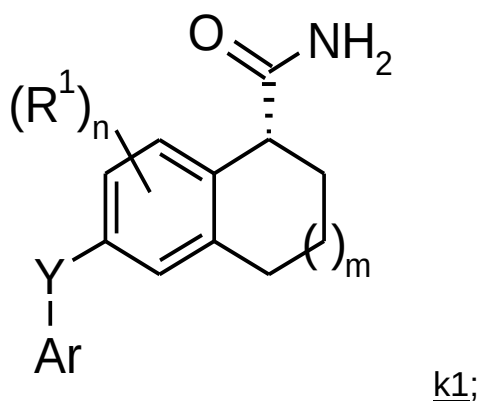
3,5-Me,4-MeO-MeOBIPHEP;
 3,5-iPr,4-MeO-MeOBIPHEP;
 3,5-tBu,4-MeO-MeOBIPHEP;
 3,5-TMS-MeOBIPHEP;
 iPr-MeOBIPHEP;
 Cy-MeOBIPHEP;
 (2-Furil)-BIPHEMP);
 Et-Duphos; e
 PPF-P(tBu)₂.

16. Método de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que L é (6,6'-dimetoxibifenil-2,2'-diil)bis(difenilfosfina).

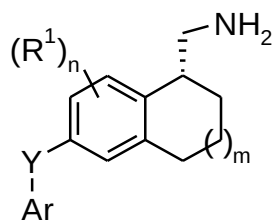
17. Método de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que o catalisador j1 é [Ru(OAc)₂((6,6'-dimetoxibifenil-2,2'-diil)bis(difenilfosfina))].

18. Método de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que compreende ainda:

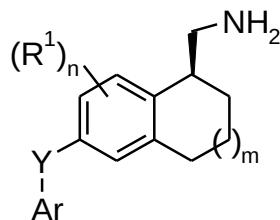
reduzir um composto de fórmula k1 ou k2



para prover um composto de fórmula m1 ou m2



m1;

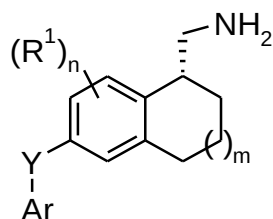


m2;

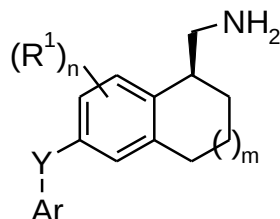
em que m, n, Y, Ar e R¹ são como definidos na reivindicação 1.

19. Método de acordo com a reivindicação 18, caracterizado pelo fato de que compreende ainda:

reagir um composto de fórmula m1 ou m2



m1;

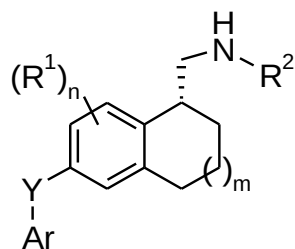


m2;

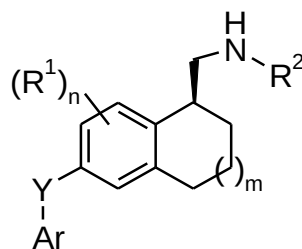
com um reagente de fórmula n

X-R² n;

para formar um composto de fórmula o1 ou o2



o1;



o2;

em que:

X é um grupo de saída;

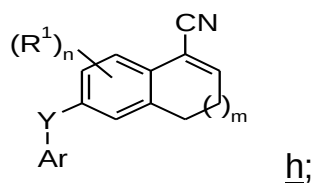
R² é -C(O)R^c ou -SO₂-R^c em que R^c é C₁₋₆alquila ou -NR^dR^e em que R^d e R^e são cada um independentemente hidrogênio ou C₁₋₆alquila; e

m, n, Y, Ar e R¹ são como definidos na reivindicação 18.

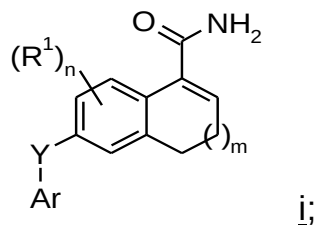
20. Método de acordo com a reivindicação 19, caracterizado pelo fato de que o composto de fórmula n é ureia.

21. Método de acordo com a reivindicação 19, caracterizado pelo fato de que o composto de fórmula n é anidrido acético.

22. Método de acordo com a reivindicação 19, caracterizado pelo fato de que compreende ainda hidrolisar um composto di-hidronaftaleno carbonitrila h



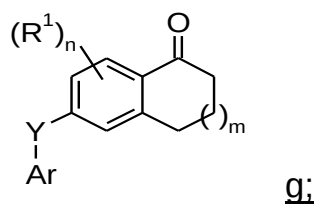
para formar o composto de fórmula i



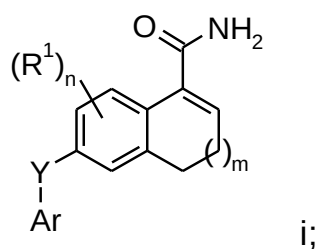
em que m, n, Y, Ar e R1 são como definidos na reivindicação 19.

23. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 19 a 21, caracterizado pelo fato de que compreende ainda:

tratar um composto de fórmula g

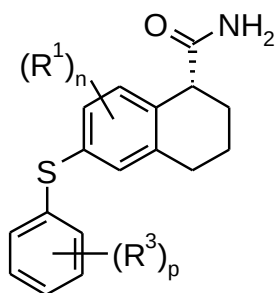


com cianato, seguido por tratamento com ácido sulfúrico, para formar o composto de fórmula i



em que m, n, Y, Ar e R¹ são como definidos em qualquer uma das reivindicações 19 a 21.

24. Método de acordo com a reivindicação 1 produzindo um composto de fórmula z



z;

em que:

n é de 0 a 3;

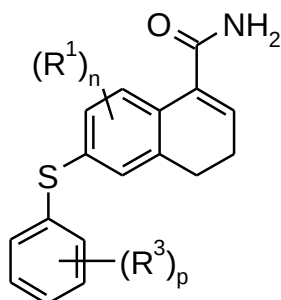
p é de 0 a 1;

R¹ é halo; C₁₋₆alquila; C₁₋₆alcóxi; ou halo-C₁₋₆alquila; e

R³ é halo; C₁₋₆alquila; C₁₋₆alcóxi; ciano; hidróxi; C₁₋₆alquilsulfonila; ou halo-C₁₋₆alquila;

o método sendo caracterizado pelo fato de que compreende:

reduzir um composto de fórmula y



y;

com gás hidrogênio na presença de um catalisador de fórmula j1 ou j2

Ru(Z)₂(L) j1;

Ru(E)(E')(L)(D) j2;

em que:

D é uma diamina opcionalmente quiral;

E e E' são ambos halo ou E é hidrogênio e E' é BH₄;

L é um ligante difosfina quirais; e

Z é halo ou R^b-CO₂⁻ (carboxilato) em que R^b é C₁₋₆alquila; halo-C₁₋₆alquila; C₁₋₆alcóxi; arila opcionalmente substituída com halo; ou heteroarila opcionalmente substituída com halo.

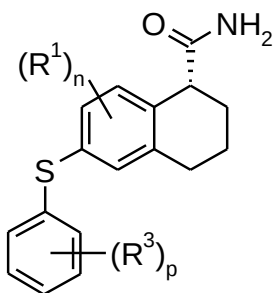
25. Método de acordo com a reivindicação 24, caracterizado pelo fato de que R³ é flúor; metila; metóxi; ciano; hidróxi; metanossulfonila; ou trifluormetila.

26. Método de acordo com a reivindicação 25, caracterizado pelo fato de que R³ é flúor.

27. Método de acordo com a reivindicação 24, caracterizado pelo fato de que D é (S)-MeOBIPHEP.

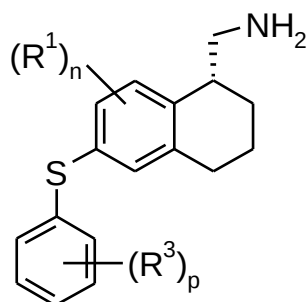
28. Método de acordo com a reivindicação 24, caracterizado pelo fato de que o catalisador 12 é [Ru(OAc)₂((S)-MeOBIPHEP)].

29. Método de acordo com a reivindicação 24, caracterizado pelo fato de que compreende ainda reduzir um composto de fórmula z



z

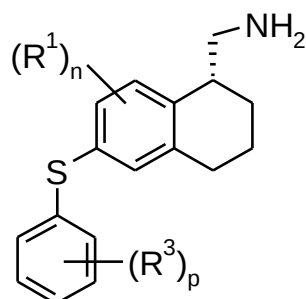
para prover um composto de fórmula aa



aa;

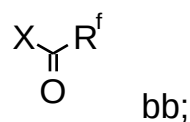
em que n, p, R¹ e R³ são como definidos na reivindicação 24.

30. Método de acordo com a reivindicação 29, caracterizado pelo fato de que compreende ainda reagir um composto de fórmula aa



aa;

com um reagente de fórmula bb

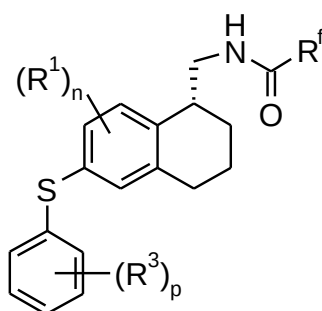


em que:

X é um grupo de saída; e

R^f é C₁₋₆alquila ou -NR^dR^e em que R^d e R^e são cada um independentemente hidrogênio ou C₁₋₆alquila;

para formar um composto de fórmula cc



cc;

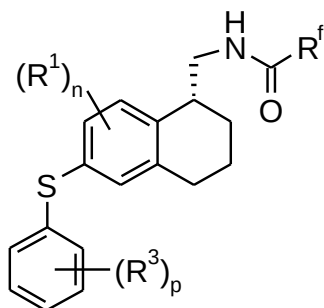
em que n, p, R¹ e R³ são como definidos em qualquer uma das reivindicações 24 a 29.

31. Método de acordo com a reivindicação 30, caracterizado pelo fato de que o composto de fórmula bb é ureia.

32. Método de acordo com a reivindicação 30,

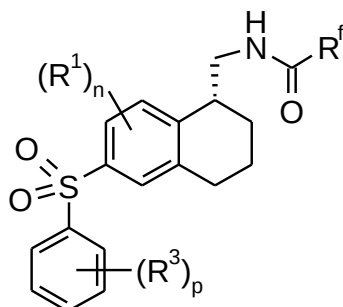
caracterizado pelo fato de que o composto de fórmula bb é anidrido acético.

33. Método de acordo com a reivindicação 30, caracterizado pelo fato de que compreende ainda oxidar um composto de fórmula cc



cc;

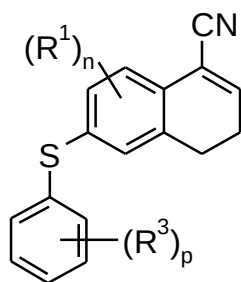
para formar um composto de fórmula dd



dd;

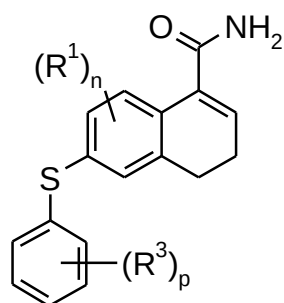
em que n, p, R¹, R³ e Rᶠ são como definidos em qualquer uma das reivindicações 24 a 30.

34. Método de acordo com a reivindicação 33, caracterizado pelo fato de que compreende ainda hidrolisar um composto x di-hidronaftaleno carbonitrila



x;

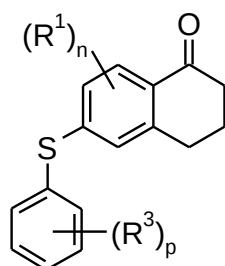
para formar um composto de fórmula y



Y;

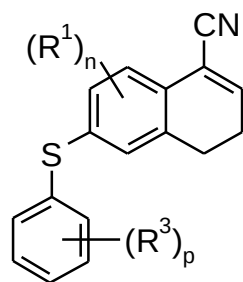
em que n, p, R¹, e R³ são como definidos em qualquer uma das reivindicações 24 a 33.

35. Método de acordo com a reivindicação 34, caracterizado pelo fato de que compreende ainda reagir um composto de fórmula w



W;

com cianida de trimetilsilila,
para dar o composto de fórmula x



X;

em que n, p, R¹ e R³ são como definidos em qualquer uma das reivindicações 24 a 34.