(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 442 266**

(51) Int. Cl.:

C07C 231/18	(2006.01)
C07C 237/22	(2006.01)
C07C 43/225	(2006.01)
C07C 69/716	(2006.01)
C07D 307/32	(2006.01)
C07F 1/02	(2006.01)
C07F 7/18	(2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **19.12.2008** **E 08865851 (3)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **16.10.2013** **EP 2225200**

(54) Título: **Síntesis convergente de inhibidores de renina y compuestos intermedios útiles en la misma**

(30) Prioridad:

24.12.2007 EP 07025093

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
10.02.2014

(73) Titular/es:

DSM IP ASSETS B.V. (100.0%)
HET OVERLOON 1
6411 TE HEERLEN, NL

(72) Inventor/es:

LANGE DE, BEN;
CASTELIJNS, ANNA MARIA CORNELIA FRANCISCA;
VRIES DE, JOHANNES GERARDUS;
VRIES DE, ANDREAS HENDRIKUS MARIA;
BOOGERS, JEROEN ANTONIUS FRANCISCUS y
BROXTERMAN, QUIRINUS BERNARDUS

(74) Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 442 266 T3

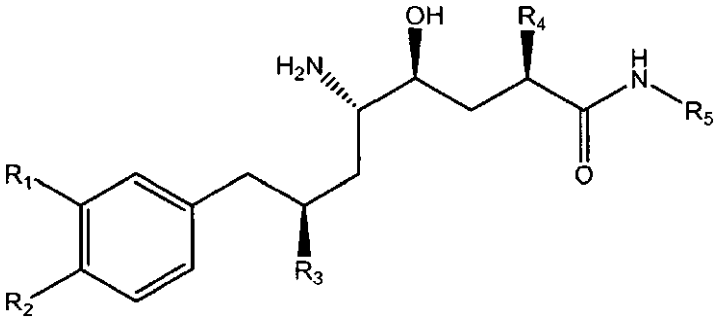
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar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

DESCRIPCIÓN

Síntesis convergente de inhibidores de renina y compuestos intermedios útiles en la misma.

La invención se refiere a una ruta de síntesis convergente para la preparación de ciertos derivados de 2(S),4(S),5(S),7(S)-2,7-dialquil-4-hidroxi-5-amino-8-aril-octanoilamida o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, tales como el compuesto aliskiren. La invención se refiere en particular a una ruta sintética que introducirá el nitrógeno de los compuestos ya mencionados requerido por último para el grupo amino en C-5, en una fase temprana relativa de la síntesis. La invención se refiere además a nuevos compuestos intermedios útiles en la fabricación de los compuestos ya mencionados. En particular, los derivados de la 2(S),4(S),5(S),7(S)-2,7-dialquil-4-hidroxi-5-amino-8-aril-octanoilamida a que se aplican los métodos de la presente invención son cualesquiera de los que tienen actividad inhibitoria de la renina y, por lo tanto, utilidad farmacéutica, por ej., los desvelados en la Patente de EE.UU. Nº 5.559.111, las patentes internacionales WO 2006/061427 o WO 2006/095020.

Los derivados de la 2(S),4(S),5(S),7(S)-2,7-dialquil-4-hidroxi-5-amino-8-aril-octanoilamida o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos a que se refiere la invención, satisfacen la fórmula (1) general.

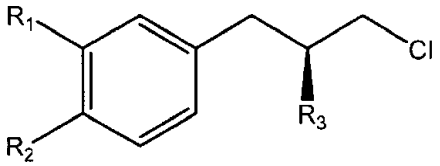


(1)

Aquí R_1 es halógeno, halogenoalquilo C_{1-6}, alcoxi C_{1-6}-alcoxi C_{1-6} o alcoxi C_{1-6}- alquilo C_{1-6}; R_2 es halógeno, alquilo C_{1-6} o alcoxi C_{1-6}; R_3 y R_4 son independientemente alquilo C_{3-6} ramificado y R_5 es cicloalquilo C_{1-12}, alquilo C_{1-12}, hidroxialquilo C_{1-12}, alcoxi C_{1-6}-alquilo C_{1-6}, alcanoil C_{1-6}-oxi-alquilo C_{1-6}, aminoalquilo C_{1-12}, alquil C_{1-6}-amino-alquilo C_{1-6}, dialquil C_{1-6}-amino-alquilo C_{1-6}, alcanoil C_{1-6}-amino-alquilo C_{1-6}, HO-(O)C-alquilo C_{1-12}, alquil C_{1-6}-O-(O)C-alquilo C_{1-6}, H_2N-C(O)-alquilo C_{1-12}, alquil C_{1-6}-HN-C(O)-alquilo C_{1-6}, (alquil $C_{1-6})_2$-N-C(O)-alquilo C_{1-6}; heterociclilo C_{1-12} saturado, insaturado o parcialmente saturado unido por un átomo de carbono y cuyo heterociclilo está opcionalmente sustituido una o más veces por alquilo C_{1-6}, trifluorometilo, nitro, amino, amino N-mono- o N,N-di-C_{1-6} alquilado, alcanoílo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, alcoxi C_{1-6}, alcoxi C_{1-6}-carbonilamino, alquil C_{0-6}-carbonilamino, alquil C_{1-6}-carboniloxi, arilo C_{1-12}, carbamoílo N-mono o N,N-di-C_{1-6} alquilado, carboxilo opcionalmente esterificado, ciano, halógeno, halo-alcoxi C_{1-6}, halo-alquilo C_{1-6}, heteroarilo C_{1-12}, heterociclilo C_{1-6} saturado, insaturado o parcialmente saturado, hidroxilo, nitro o la sal de compuesto según la fórmula (1), especialmente sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

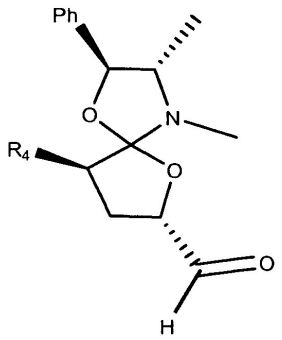
En la síntesis convergente de compuestos según la fórmula (1), se sabe proporcionar por separado por ej., dos sintones que corresponden a las siguientes partes estructurales y, durante la ruta de síntesis completa, acoplar éstos y convertirlos como sea necesario. Una referencia por lo que se refiere a esto es Sandham *et al.* Tetrahedron Letters 2.000, 41, 10.091-10.094.

Las partes estructurales referidas son una parte aromática que satisface típicamente la fórmula (5) estructural,



(5)

en la que R_1 es 3-metoxi-propoxi, R_2 es metoxi y R_3 son 2-propilo y el grupo Cl se transfiere al correspondiente compuesto de Grignard y con posterioridad se transmetala con $CeCl_3$, previamente al acoplamiento con una parte aldehídica que satisface típicamente la fórmula (3) estructural,

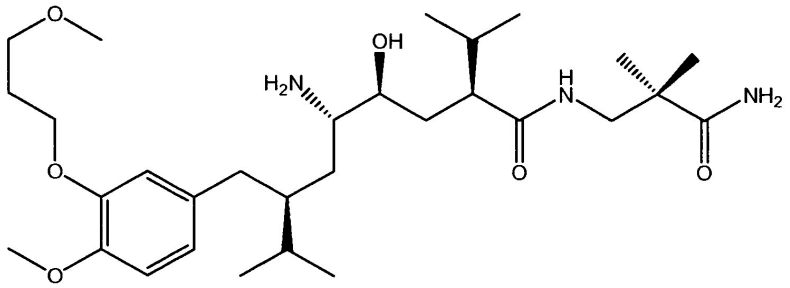


(3)

en la que R_4 es 2-propilo y Ph representa fenilo.

Lo anterior se refiere más en particular a la síntesis de compuestos de fórmula (4), cuya sal de ácido fumárico se conoce como aliskiren, (2S,4S,5S,7S)-7-(3-(3-metoxipropoxi)-4-metoxibencil)-5-amino-N-(2-carbamoil-2-metilpropil)-4-hidroxi-2-isopropil-8-metilnonanamida.

En la presente solicitud, se estima que cualquier referencia a aliskiren incluye referencia a todas las sales farmacéuticamente aceptables y profármacos de las mismas.



(4)

Para la síntesis de las partes mencionadas y los compuestos ligados resultantes, se usan procedimientos multietapa en general. En casos típicos, los rendimientos de una o más de estas etapas son bajos y el rendimiento total se ve afectado además por el deseo de obtener por último un compuesto diastereoméricamente puro.

Una etapa crítica en el procedimiento es la introducción quimio- y estereoselectiva de nitrógeno de manera que se cree el grupo 5-amino. En las rutas anteriores de síntesis, el nitrógeno se introduce después de acoplamiento de las partes estructurales descritas sustituyendo el resto alcohol obtenido usando varias etapas laboriosas. Por otra parte, algunas de estas etapas son difíciles de realizar a escala de producción.

El acoplamiento del compuesto de fórmula (5) en el que R_1 es 3-metoxi-propoxi, R_2 es metoxi y R_3 son 2-propilo, con un bloque de construcción que contiene nitrógeno procedente del compuesto de fórmula (3) es Dondoni *et al.* Tetrahedron Letters 2.001, 41, 4.819-4.823, en la que, previamente al acoplamiento, el grupo Cl de compuesto según la fórmula (5) se transfiere al correspondiente compuesto de Grignard y con posterioridad se transmetala con $CeCl_3$.

Esta ruta da como resultado, como mucho, un exceso muy pequeño del diastereómero (55:45) deseado, sólo si se emplean mediciones adicionales, tales como la adición de un agente destructor de complejo de quelato. En general, se obtiene en exceso lo contrario del diastereómero deseado. Como se indica en el documento, no se pudo conseguir un dominio sustancial del epímero S deseado.

La invención proporciona ahora una nueva ruta para acoplar nuevos compuestos que contienen nitrógeno de fórmula (7) y (8) a un compuesto de fórmula (2) (véase a continuación). Sorprendentemente, dicho acoplamiento se puede conseguir con un compuesto que contiene nitrógeno mucho más simple, en particular un compuesto que no comprende un coadyuvante quiral. Es una ventaja de los nuevos compuestos que contienen nitrógeno, que los productos de acoplamiento deseados se pueden obtener con un rendimiento mayor del compuesto con la configuración deseada en el centro estereogénico C-5.

Sería ventajoso proporcionar una ruta de síntesis convergente para compuestos de fórmula (1) que satisfaga uno o más de lo siguiente:

- un número reducido de etapas;

- un rendimiento total mejorado;

- una introducción relativamente fácil del grupo "5-amino";

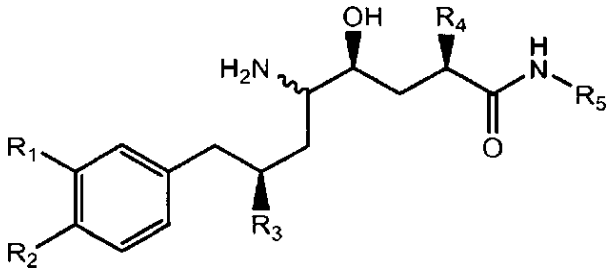
- proporcionar un compuesto que contiene nitrógeno (preferiblemente en una ruta corta y escalable) que puede ser acoplado con el compuesto según la fórmula (2).

Por preferencia, sería ventajoso conseguir uno o más de lo siguiente:

- una selectividad diastereomérica aumentada en la etapa de acoplamiento ya mencionada;

- proporcionar un compuesto que contiene nitrógeno enantioméricamente enriquecido (lo más preferiblemente puro) que pueda ser acoplado con el compuesto según la fórmula (2), dando como resultado el producto de acoplamiento con la configuración estereoquímica deseada o al menos de manera que proporcione la configuración 5(S) en exceso.

Para estudiar mejor lo anterior, en un aspecto, la invención proporciona una ruta de síntesis para compuestos de fórmula (1a).



(1a)

Aquí, los grupos R tienen el significado indicado anteriormente. La ruta de síntesis se basa en un nuevo compuesto que contiene nitrógeno según la fórmula (7) o la correspondiente lactona de fórmula (8), como se describe a continuación.

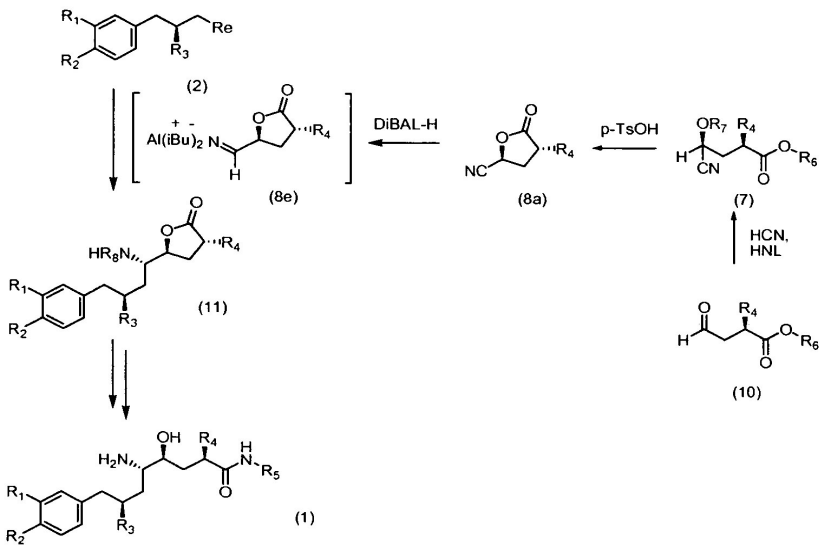
En otro aspecto, la invención proporciona un nuevo aldehído (10) quiral, como precursor para los compuestos intermedios que contienen nitrógeno y así como compuesto intermedio para facilitar la síntesis de los compuestos de que se trate. En otro aspecto, la invención presenta procedimientos para la conversión estereoselectiva del aldehído quiral en el compuesto que contiene nitrógeno.

En otro aspecto más, la invención proporciona el acoplamiento de compuestos de estructura (2) con los compuestos que contienen nitrógeno de fórmula (7) y/u (8), en las condiciones apropiadas, dando como resultado compuestos representados por la fórmula (9a) y/u (11a), no estando definida la configuración del centro estereogénico C-5, seguido opcionalmente por una etapa de purificación para obtener la pureza configuracional deseada en el centro estereogénico C-5 o el acoplamiento de compuestos de estructura (2) con el compuesto que contiene nitrógeno de fórmula (7) y/u (8) dando como resultado los compuestos representados por la fórmula (9) y/u (11).

En un aspecto más aún, la invención proporciona una ruta de síntesis para compuestos de fórmula (1), en particular para aliskiren y compuestos estrechamente relacionados.

La ruta sintética total para el compuesto (1), como un ejemplo de rutas sintéticas según la invención, puede ser como sigue:

Esquema I



Las abreviaturas en este esquema, distintas de elementos químicos tienen el siguiente significado:

- DiBAL-H es hidruro de diisobutilaluminio;

- *p*-TsOH es ácido para-toluenosulfónico;

- HNL es hidroxinitrilo liasa;

- R_1, R_2, R_3, R_4 y R_5 son como se describe para el compuesto según la fórmula (1);

- Re es un resto reactivo seleccionado de F; Cl; Br; I; $M(X)_n$, en la que X es F, Cl, Br, I, CN, alquilo C_{1-12} o alcoxi C_{1-6} y M es un metal, preferiblemente M es Mg, Ce, Li, Ba, Al, B, Cu, Zn, Mn, Ti, Zr, In y n es 0, 1, 2, 3 ó 4; $MM'(X)_n(Y)_{n'}$, en la que M y M' son un metal, preferiblemente M y M' son cada uno independientemente Mg, Ce, Li, Ba, Al, B, Cu, Zn, Mn, Ti, Zr, In, donde X e Y se eligen cada uno independientemente de F, Cl, Br, I o CN, alquilo C_{1-12}, alcoxi C_{1-6} y n, n' se eligen cada uno independientemente de los valores como se describió anteriormente o Re es OR_9, en la que R_9 es un grupo capaz de hacer OR_9 un grupo saliente, siendo conocido dicho grupo para el experto en la materia, por ejemplo R_9 es acetilo, trifluoroacetilo; CF_3SO_2, CH_3SO_2, $CH_3C_6H_4SO_2$,$C(O)OCH_3$ o $C(O)OC_4H_9$;

- R_6 representa H o alquilo C_{1-12} opcionalmente sustituido, alquil C_{1-12}-arilo opcionalmente sustituido o arilo C_{1-12} opcionalmente sustituido;

- R_7 representa H o es un grupo protector de O como se describe en J. F. W. McOmie, "Protective Groups in Organic Chemistry", Plenum Press, Londres y Nueva York 1.973 o en T. W. Greene y P. G. M. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis", Tercera edición, Wiley, Nueva York 1.999.,

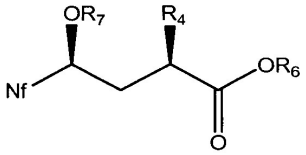
- o R_6 forma con R_7 un compuesto (hetero)cíclico C_{1-12} opcionalmente sustituido, como tal protegiendo el grupo tanto ácido como alcohol;

- R_8 indica H o un grupo restante después de la reacción del grupo Nf como estaba presente en el compuesto de fórmula (8) o R_8 representa un grupo, puesto independientemente en una etapa de reacción adicional, haciendo el resto unido por el átomo de N al centro estereogénico C-5 del compuesto representado por la fórmula (11) inactivo para etapas de reacción después.

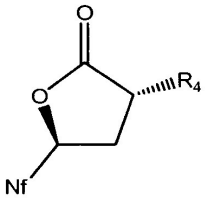
Con referencia al Esquema I de reacción total, los diversos nuevos compuestos intermedios y las diversas etapas de reacción relacionadas se discuten por separado de ahora en adelante.

Los compuestos que contienen nitrógeno

Esto puede ser un compuesto representado por la fórmula (7) o el correspondiente compuesto de lactona de fórmula (8):



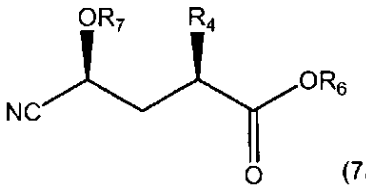
(7)



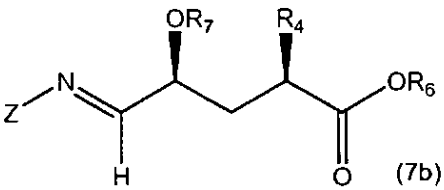
(8)

En estas fórmulas, R_4 tiene el significado proporcionado anteriormente con referencia a la fórmula (1). En las rutas de síntesis específicas para aliskiren, esto representa un grupo 2-propilo.

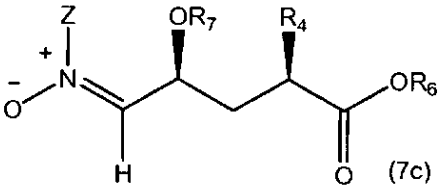
R_4, R_6 y R_7, tienen los significados dados anteriormente y Nf es un grupo que comprende un átomo de carbono directamente unido a un átomo de nitrógeno, preferiblemente Nf es un grupo que da como resultado los compuestos representados por las fórmulas (7a) a (7h) y compuestos representados por las fórmulas (8a) a (8h),



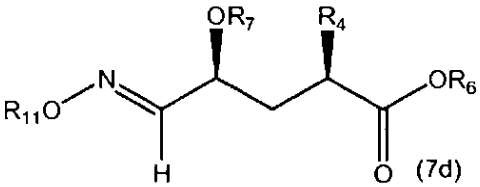
(7a)



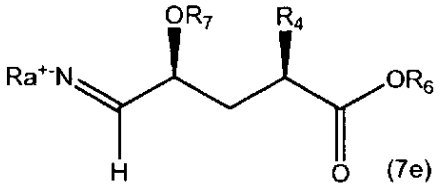
(7b)



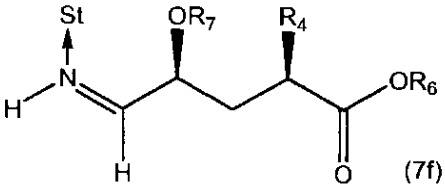
(7c)



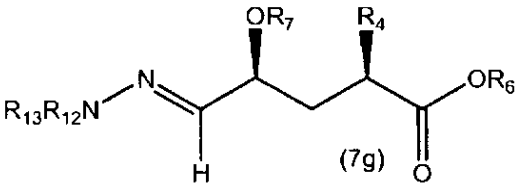
(7d)



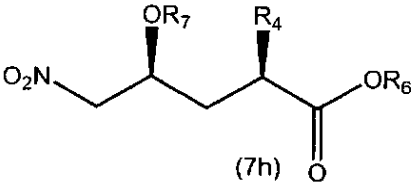
(7e)



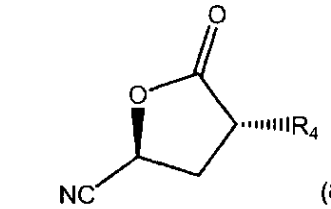
(7f)

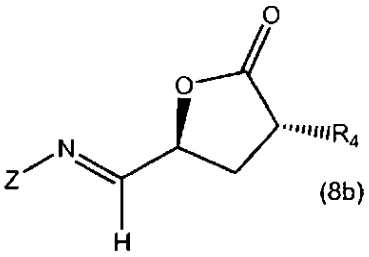


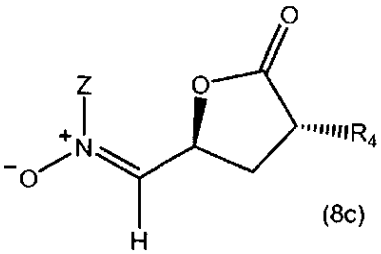
(7g)

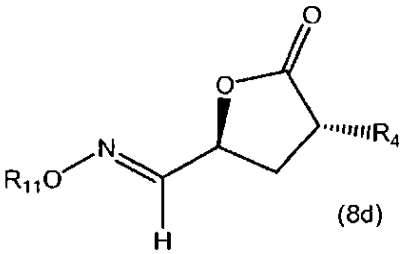


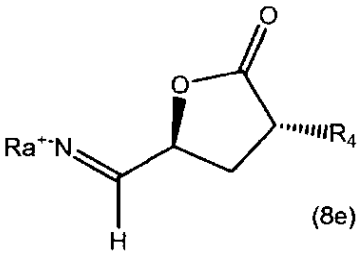
(7h)

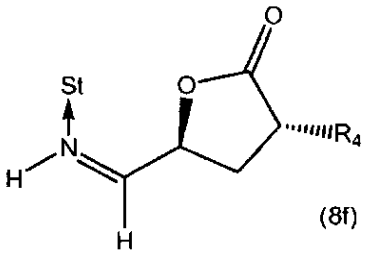

(8a)

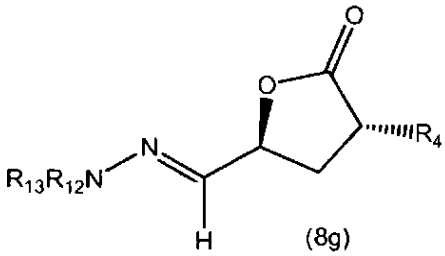

(8b)

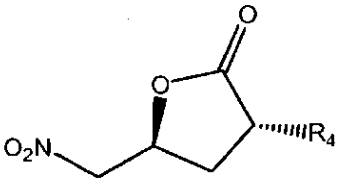

(8c)


(8d)


(8e)


(8f)


(8g)


(8h)

en las que R_4, R_6 y R_7, tienen los significados dados anteriormente y Z es un grupo protector de N;

R_{11} es un grupo protector de O, por ej., acetilo, trifluoroacetilo, trialquilsililo o bencilo o grupos como se describe en T. W. Greene y P. G. M. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis", Tercera edición, Wiley, Nueva York 1.999;

R_{12} y R_{13} son fragmentos iguales o diferentes, elegidos del grupo de H, alquilo C_{1-12} opcionalmente sustituido, alquil C_{1-12}-arilo opcionalmente sustituido o arilo C_{1-12} opcionalmente sustituido o están unidos juntos en una estructura (hetero)cíclica C_{1-20}; Ra^+ es un contracatión; St es un grupo capaz de estabilizar la imina.

El grupo protector de N representado como Z es preferiblemente un grupo que se puede eliminar fácilmente en una última fase de la síntesis, tal como bencilo opcionalmente sustituido, para-metoxifenilo, (2-piridil)sulfonilo o cualquier grupo descrito en T. W. Greene y P. G. M. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis", Tercera edición, Wiley, Nueva York 1.999.;

Ra^+ es un contracatión, por ejemplo el restante después de la reducción parcial del grupo ciano, por ej., $Al(iBu)_2^+$, como se representa como ejemplo en el Esquema 1 (cuando DiBAL-H se usa como agente reductor);

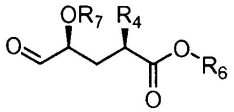
St es un grupo capaz de estabilizar la imina, preferiblemente el grupo restante después de reducción parcial del grupo ciano, por ej., $B(R_{10})_3$, si se usaba $LiBH(R_{10})_3$, siendo R_{10} H o un grupo alquilo C_{1-6}.

La reducción parcial del grupo nitrilo en los compuestos representados por las fórmulas (7a) y (8a), que da como resultado compuestos de fórmula (7e y f) y (8e y f), se puede conducir en una variedad de formas conocidas para el experto, como se describe en Andreoli *et al.* J. Org. Chem. 1.990, 55, 4.199-4.200; Masahiko *et al.* Synlett 1.991, 7, 479-480; Zandbergen *et al.* Tetrahedron 1.992, 48, 3.977-3.982; Cainelli *et al.* Tetrahedron 1.993, 49, 3.809-3.826; Itsuno *et al.* J. Chem. Soc. Perkin Trans. I 1.991, 1.767-1.769; Ramachandran y Biaswas Org. Lett. 2.007, 9, 3.025-3.027.

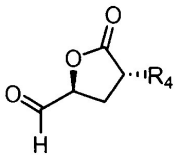
El compuesto de cianhidrina de fórmula (7a) (Nf = CN) se puede preparar haciendo reaccionar el aldehído quiral de fórmula (10) con un cianuro, preferiblemente con HCN, NaCN, KCN, $(R)_3SiCN$ (con R seleccionado de alquilo C_{1-6},

alquil C_{1-10}-arilo y arilo C_{1-10}), opcionalmente en presencia de un catalizador quiral. Dicho catalizador puede ser un compuesto orgánico quiral, un complejo de metal quiral o una enzima, como se describe en por F. X. Chen y X. M. Feng en "Asymmetric synthesis of cyanohydrins" Current Organic Synthesis 2.006, 3, 77-97 y referencias en la misma y por P. Poechlauer, W. Skranc y M. Wubbolts en "The large-scale biocatalytic synthesis of enantiopure cyanohydrins" en Catálisis Asimétrica en Escala Industrial; H.U. Blaser y E. Schmidt, Eds. Wiley-VCH, 2.004, págs. 151-164. Preferiblemente se usa HCN o $(R)_3SiCN$ en presencia de un catalizador quiral adecuado. Se usa más preferido HCN y la enzima HNL (hidroxinitrilo liasa). Las condiciones adecuadas para la síntesis de compuesto de fórmula (7a) son conocidas por el experto en la materia y se describen en las referencias anteriores y las referencias en las mismas.

El compuesto que contiene nitrilo de fórmula (7a) y (8a) se puede convertir en otros compuestos que contienen nitrógeno según la fórmula (7b.g) y (8b-g) usando métodos conocidos en la técnica, por ejemplo por reducción parcial como se describió anteriormente. Ejemplos de diversos compuestos de tipo imina y condiciones aplicadas se pueden encontrar en Bloch Chem. Rev. 1.998, 98, 1.407-1.438; Friestad y Mathies Tetrahedron 2.007, 63, 2.541-2.569 y referencias en la misma. Opcionalmente, la reducción parcial puede ir seguida por hidrólisis inmediata al correspondiente grupo aldehído que da como resultado la formación de compuestos de fórmula (6a) o (6b),



(6a)

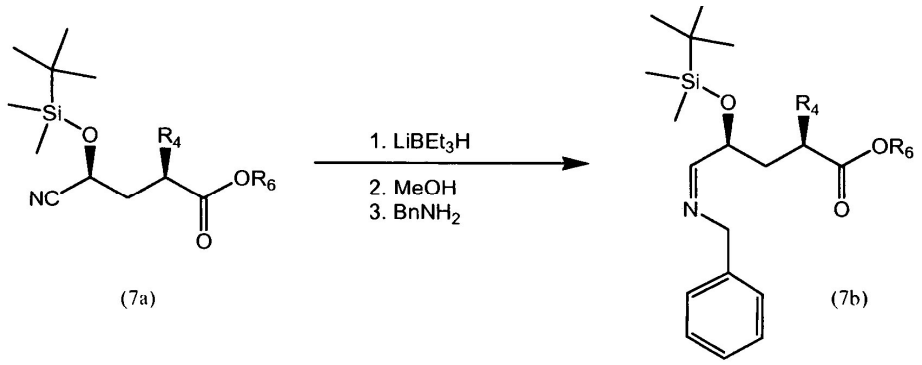


(6b)

en las que R_4, R_6 y R_7, tienen el significado proporcionado anteriormente y reacción posterior a los compuestos de imina, oxima o hidrazona. Los compuestos según las fórmulas (6a) y (6b) se pueden purificar y aislar o convertir inmediatamente en los correspondientes compuestos que contienen nitrógeno de fórmula (7) y (8). Preferiblemente, los compuestos según la fórmula (6a) y (6b) se convierten sin aislamiento en los correspondientes compuestos que contienen nitrógeno de fórmula (7) y (8).

Un ejemplo de dicha secuencia preferida (sin aislamiento de compuesto de fórmula (6a) se representa en el Esquema II.

Esquema II



(7a) (7b)

El análogo nitro de compuesto de fórmula (7h, Nf = $(H)C(H)NO_2$) se puede preparar por adición de nitrometano al aldehído quiral de fórmula (10), la denominada reacción de Henry, preferiblemente en presencia de un compuesto quiral, dicho compuesto quiral puede ser un compuesto orgánico, un complejo de metal o una enzima. Preferiblemente, dicho compuesto quiral se usa en cantidades catalíticas, preferiblemente menores que 10% en moles comparado con la cantidad de aldehído quiral. Ejemplos adecuados de dichos compuestos quirales se describen por ejemplo por Boruwa *et al.* en Tetrahedron Asymmetry 2.006, 17, 3.315-3.326 y referencias en la misma.

Los compuestos que contienen nitrógeno de fórmula (7) se pueden convertir en los correspondientes compuestos de lactona de fórmula (8) usando métodos conocidos en la técnica, en analogía con métodos de desprotección regulares y síntesis de éster, por ej., catalizada por ácido para-toluenosulfónico. Para la formación de lactona, R_6 es preferentemente alquilo C_{1-6}, más preferentemente metilo.

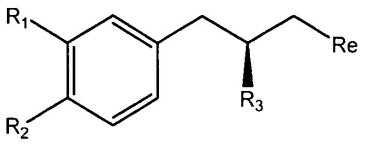
El nitrilo de la lactona de fórmula (8a) en la configuración diastereoquímicamente deseada se puede obtener por cierre del anillo de la cianohidrina de fórmula (7a) en la configuración deseada o por cierre del anillo de ambos

diasteréomeros de la cianohidrina de fórmula (7a) con configuración fijada en el centro estereogénico C-2, seguido por epimerización del centro estereogénico C-4 al diasteréomero termodinámicamente preferido, que es también el diasteréomero deseado. Dicha epimerización se puede conducir calentando el nitrilo de la lactona, opcionalmente en un disolvente adecuado y opcionalmente en presencia de una base u otros aditivos adecuados. Alternativamente, el diasteréomero con la configuración deseada se puede separar del otro diastereoisómero haciendo uso de sus diferentes propiedades físicas (por ej., cristalización preferente) o mediante cromatografía en lecho móvil clásico o de separación (SMB, por sus siglas en inglés). Los ejemplos adecuados de cromatografía SMB se pueden encontrar en Schulte y Strube J. Chromatogr. A 2.001, 906, 399-416 y referencias en la misma.

Preferiblemente, el nitrilo de la lactona de fórmula (8a) en la configuración diastereoquímicamente deseada se obtiene por cierre del anillo de una cianohidrina ópticamente pura de fórmula (7a).

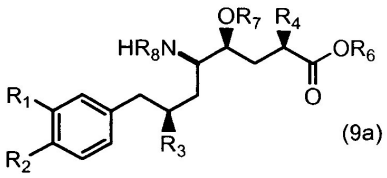
Se apreciará que se pueden usar los compuestos intermedios que contienen nitrógeno en la síntesis de compuestos de fórmula (1), como se representa en el esquema de reacción total haciendo reaccionar compuesto de fórmula (9a) u (11a) o una mezcla de los mismos, con una amina apropiada, es decir, de una fórmula general H_2N-R_5, en condiciones suficientes para formar un enlace amido, seguido opcionalmente por purificación para obtener la configuración deseada del centro estereogénico C-5. Las condiciones adecuadas para la formación del enlace amido son conocidas para el experto en la materia y se describen por ejemplo en Sandham (Tetrahedron Letters, 2.000, 41, 10.091-10.094), referidas anteriormente.

Más directamente, los compuestos que contienen nitrógeno de fórmula (7) u (8) o una mezcla de los mismos, se hacen reaccionar con un compuesto según la fórmula (2)

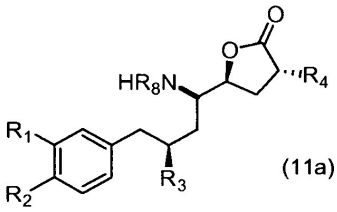


(2)

en la que R_1, R_2, y R_3 y Re tienen el significado mencionado, cuya reacción da como resultado la síntesis de un compuesto según la fórmula (9a) u (11a) o una mezcla de los mismos.



(9a)



(11a)

Aquí, R_1, R_2, R_3, R_4, R_6, R_7 y R_8 tienen los significados proporcionados previamente.

Cuando se hacen reaccionar los compuestos según la fórmula (7a-g) o compuestos según la fórmula (8a-g) o una mezcla de los mismos, con compuesto de fórmula (2) el grupo Re indica preferiblemente $M(X)_n$ o $MM'(X)_n(Y)_{n'}$. Opcionalmente, los compuestos según la fórmula (7a-g) o compuestos según la fórmula (8a-g) o una mezcla de los mismos, se hacen reaccionar con compuesto según la fórmula (2) en presencia de un complejo de metal, preferiblemente un complejo de metal usado en cantidades de manera catalítica y opcionalmente en presencia de un aditivo. Dichos catalizadores pueden ser cualquier complejo de metal, preferiblemente complejos de metal de transición, más preferido complejos de metales procedentes del grupo VII y grupo VIII del sistema periódico, lo más preferido se usan complejos de manganeso o hierro, tales como $MnCl_2$ y $FeCl_3$, $Fe(acac)_3$, $FeCl_2$.

Son aditivos adecuados ácidos de Lewis, tales como $ZnCl_2$, CuCl; CuI, $InCl_3$, $TiCl_4$, sales de metal alcalino, tales como LiCl; aminas terciarias y diaminas terciarias, tales como Et_3N, N-metilpirrolidina, tetrametilendiamina (TMEDA); amidas y ureas, tales como N-metilpirrolidinona (NMP) y 1,3-dimetil-2-oxohexahidropirimidina (DMPU); triamida del ácido hexametilfosfórico (HMPA); tris(dialquilamino)fosfinas, tales como tris(dimetilamino)fosfina (HMPT).

Dichos complejos de metal o aditivos pueden ser quirales para mejorar la cantidad de compuesto de fórmula (9a) u (11a) o mezcla de los mismos, con la configuración deseada en el centro estereogénico C-5. Los complejos quirales de metal se pueden preparar con antelación o preparar in situ, por la mezcla del complejo de metal con un ligando quiral adecuado. Los ligandos quirales adecuados son conocidos para el experto en la materia, por ejemplo aminoalcoholes quirales opcionalmente alquilados en la funcionalidad amina, tales como efedrina; compuestos que contienen fósforo quirales, tales como (3,5-dioxa-4-fosfaciclohepta[2,1-a;3,4-a']dinaftalen-4-il)dimetilamina (MonoPhos), bisfosfinas quirales, tales como 2,2'-Bis(di-*p*-tolilfosfino)-1,1'-binaftilo (BINAP).

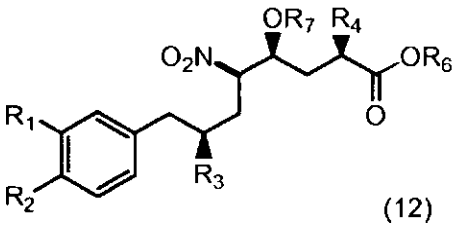
Los aditivos quirales adecuados son cualquier aditivo mencionado anteriormente con un centro estereogénico u otra forma de quiralidad. Se prefieren aminas quirales y derivados de aminas, tales como ésteres metílicos de ácido N,N-dimetilamino, N,N-dimetilmetilbencilamina y compuestos que contienen fósforo quirales, tales como (3,5-dioxa-4-fosfaciclohepta[2,1-a;3,4-a']dinaftalen-4-il)dimetilamina (MonoPhos).

Cuando el compuesto según la fórmula (7h) o el compuesto según la fórmula (8h) o una mezcla de los mismos, se hace reaccionar con compuesto de fórmula (2) el grupo Re indica preferiblemente Cl, Br, I u OR_9, en la que R_9 es un grupo capaz de hacer OR_9 un grupo saliente, siendo conocido dicho grupo para el experto en la materia, por ejemplo R_9 es acetilo, trifluoroacetilo; CF_3SO_2, CH_3SO_2, $CH_3C_6H_4SO_2$,$C(O)OCH_3$ o $C(O)OC_4H_9$ y esta reacción se realiza en presencia de una base o complejo de metal. Las bases adecuadas son cualquier base capaz de, desprotonar opcionalmente parcialmente, el centro carbonado con el grupo nitro unido directamente a él, tales bases son conocidas para el experto en la materia, por ejemplo hidruro de sodio, metóxido de sodio, n-butillitio, sec-butillitio, terc-butillitio, KOterc-butilo, KOAc, KOH, NaOH, etc. Los complejos de metales adecuados son complejos similares como se usa para la síntesis de compuestos de fórmula (7h) u (8h) o mezcla de los mismos, como se describe también en Boruwa *et al.* en Tetrahedron Asymmetry 2.006, 17, 3.315-3.326 y referencias en la misma.

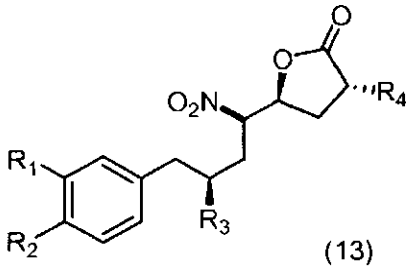
Dichas bases o complejos de metal pueden ser quirales para mejorar la cantidad de compuesto de fórmula (9a) u (11a) o mezcla de los mismos, con la configuración deseada en el centro estereogénico C-5. Las bases quirales adecuadas son por ejemplo amidas de metal alcalino, tales como amidas de litio quirales similares a las descritas en Cailleau *et al.* Org. Biomol. Chem. 2.007, 5, 3.922-3.931 y referencias en la misma.

Con referencia a producir un compuesto que satisfaga la fórmula (1), será evidente que el correspondiente compuesto de fórmula (9a) u (11a) o una mezcla de los mismos, se forma con una configuración no definida en el centro estereogénico C-5 (el centro carbonado con el resto HR_8N unido a él). Se apreciará que los compuestos que contienen nitrógeno de fórmula (7) u (8) o mezcla de los mismos, empleados en la síntesis de compuesto de fórmula (9a) u (11a) o mezcla de los mismos, pueden reaccionar con un compuesto de fórmula (2) de una manera diaestereoselectiva, debido a una dirección de ataque preferente durante la reacción de acoplamiento y la presencia de centros estereogénicos fijados cercanos. La diastereoselectividad está influenciada por la naturaleza de los reactivos de fórmula (7a-h), (8a-h) y (2), opcionalmente, por la adición de un catalizador, base y/o aditivo como se describió anteriormente. Opcionalmente, la diastereoselectividad se puede aumentar haciendo uso de las diferentes propiedades físicas de los diasteréomeros (por ej., cristalización preferente) o mediante cromatografía en lecho móvil clásico o de separación (SMB) como se describió anteriormente. Opcionalmente esta purificación adicional se realiza en presencia de un agente adecuado capaz de racemizar el centro C-5. La racemización se pudo hacer en el mismo recipiente o por circuitos externos.

En el caso del compuesto según la fórmula (7h) o el compuesto según la fórmula (8h) o una mezcla de los mismos, que reaccione con compuesto de fórmula (2) el compuesto intermedio obtenido de fórmula (12) o (13) o mezcla de los mismos es adecuado en particular para cristalización y racemización preferente (en presencia de una base adecuada).



(12)



(13)

Dichas técnicas para obtener un rendimiento teórico del 100% del enantiómero o diastereómero deseado usando técnicas de racemización y técnicas y/o reacciones para quitar el enantiómero o diastereómero deseado de la mezcla de reacción, son conocidas por el experto en la materia. Dichas técnicas se denominan técnicas de resolución cinética dinámica, véase por ejemplo descrito por Pelliessier, Tetrahedron 2.003, 59, 8.291-8.327 y referencias en la misma.

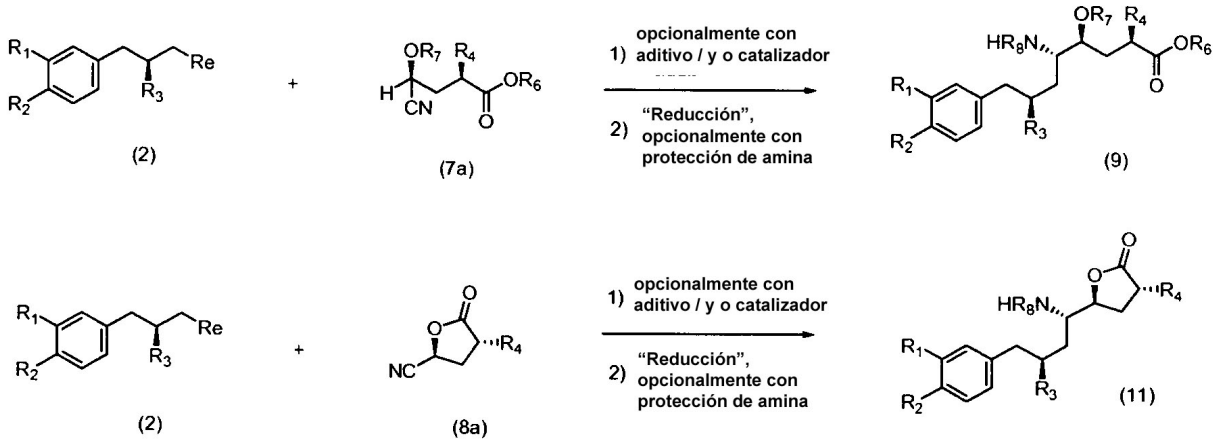
Los compuestos de fórmula (2), con R_1, R_2, R_3, como se describió anteriormente y con Re es Cl se pueden preparar de maneras conocidas. Las referencias por lo que se refiere a esto son Sandham *et al.* Tetrahedron Lett. 2.000, 41, 10.091-10.094 y Sturm *et al.* Adv. Synth. Catal. 2.003, 345, 160-164.

La preparación del correspondiente reactivo de Grignard (Re = MgCl) se describe por Sandham. La preparación de muchos otros compuestos organometálicos se puede realizar por la reacción de transmetalación de las sales de metal apropiadas con un compuesto organometálico de magnesio o litio de fórmula (2). Estos procedimientos de transmetalación son conocidos para expertos en la materia.

Como una parte de la invención, el acoplamiento del reactivo organometálico según la fórmula (2) con el compuesto que contiene nitrógeno de fórmula (7a) o fórmula (8a) o una mezcla de los mismos, se puede realizar como se

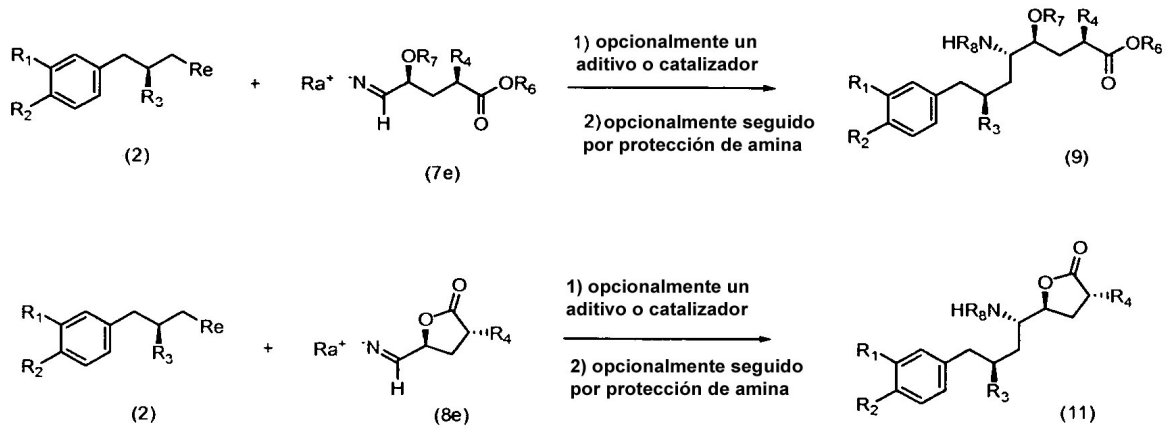
representa en el Esquema III:

Esquema III



o por ejemplo reduciendo primero la cianohidrina y el nitrilo de la lactona a los correspondientes iones iminio de fórmula (7e) y (8e), como se representa en el Esquema IV.

Esquema IV

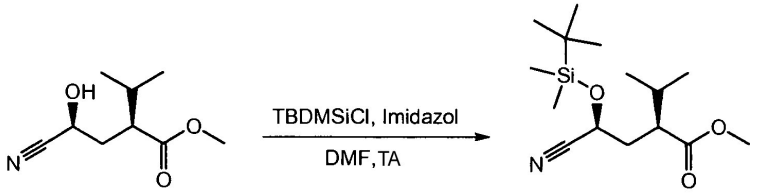


En los Esquemas III y IV, R_1, R_2, R_3, Re, R_4, R_6, R_7, R_8 y Ra^+ tienen los significados proporcionados previamente.

Dichos compuestos de iminio retienen la estereoquímica de la cianohidrina y nitrilo de la lactona.

En el caso de una reacción de acoplamiento organometálico de un compuesto según la fórmula (2) con cualquier compuesto que contiene nitrógeno de fórmula (7), el grupo hidroxilo en el compuesto según la fórmula (7) se puede proteger de diversas maneras usando grupos protectores de alcohol conocidos, por ej., como se representa en el Esquema V:

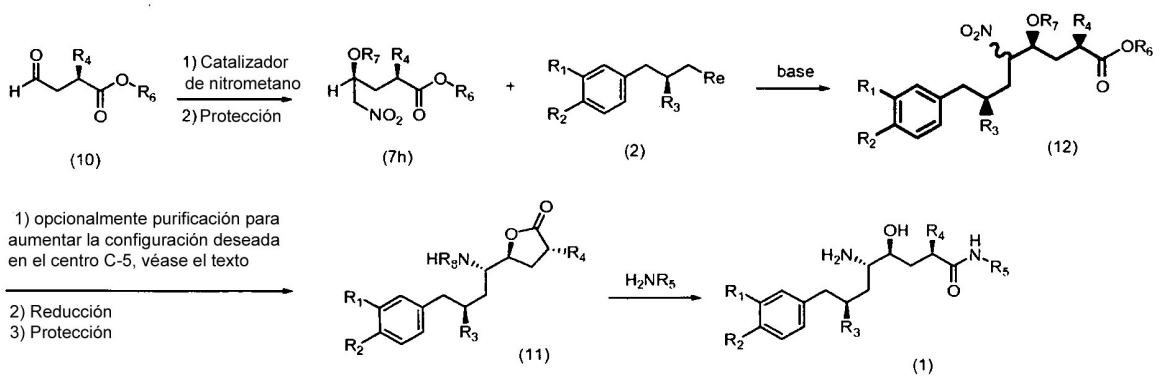
Esquema V



En la presente memoria, la abreviatura TBDMSiCl representa cloruro de terc-butildimetilsililo. DMF es dimetilformamida y TA es temperatura ambiente.

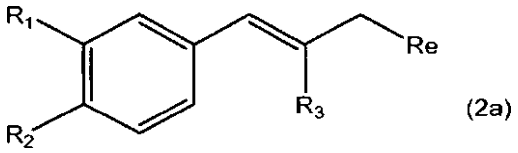
Alternativamente, el compuesto que contiene nitrógeno es el nitrocompuesto de fórmula (7h) u (8h) o mezcla de los mismos. Una posible secuencia del acoplamiento de compuesto de fórmula (7h) y compuesto de fórmula (2) y las siguientes etapas que producen compuesto de fórmula (1) se representan en el Esquema VI.

Esquema VI



Aquí, R_1, R_2, R_3, Re, R_4, R_6, R_7 y R_8 tienen los significados proporcionados previamente.

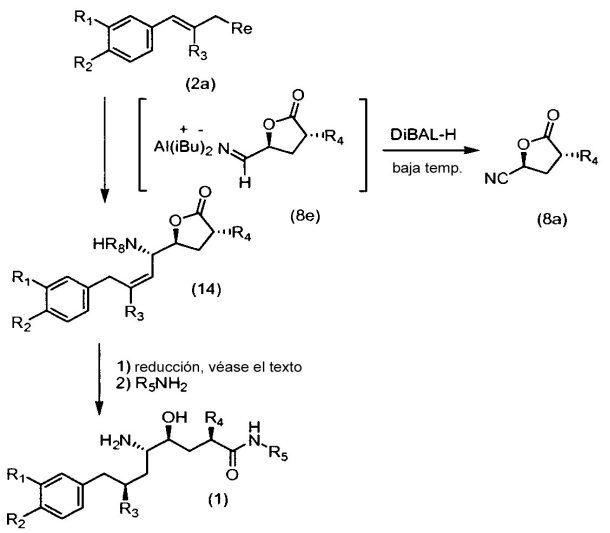
Como alternativa, se usa una variante de un compuesto de fórmula (2) que no posee la quiralidad deseada, aún. Esto se refiere a un compuesto de fórmula (2a), que tiene la ventaja de ser más reactivo:



El acoplamiento de este compuesto de fórmula (2a) se puede realizar con cualquiera de los compuestos de fórmula (7) y fórmula (8) o una mezcla de los mismos. La quiralidad requerida en C-7 de compuesto de fórmula (1) se puede introducir después más tarde por hidrogenación del doble enlace C=C (como se muestra por ejemplo para compuesto de fórmula (14) en el Esquema VII). Dicha hidrogenación se puede realizar con cualquier agente reductor, por ej., $NaBH_4$, BH_3, $LiAlH_4$ o gas hidrógeno, opcionalmente en presencia de un catalizador. Dicho catalizador puede ser un catalizador heterogéneo conocido, tal como Pd sobre Carbono o cualquier soporte o puede ser un catalizador homogéneo, por ej., los basados en metales de transición tardíos, tales como Rh, Ru, Ir o Pd. Opcionalmente, se usa un reactivo de hidrogenación quiral o un catalizador quiral. Dicho catalizador quiral puede ser cualquier metal de transición con un ligando quiral o de cualquier origen enzimático o los denominados organo-catalizadores. Los catalizadores quirales adecuados, son por ejemplo Pd heterogéneo sobre Carbono con alcoloides de cinconidina o complejos de rodio homogéneos con ligandos quirales o por ejemplo enzimas denominadas reductasas. Los ligandos quirales adecuados para los catalizadores homogéneos son conocidos en la técnica, por ejemplo ligandos que contienen fósforo quirales tales como BINAP, JosiPhos, ChiraPhos, MonoPhos.

Una ruta de síntesis alternativa para compuesto de fórmula (1) podía satisfacer por ejemplo el siguiente esquema VII de reacción (aquí mostrado para la reacción de los compuestos (2a) y (8e)):

Esquema VII



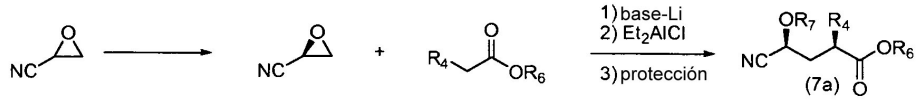
Aquí, R_1, R_2, R_3, Re, R_4 y R_8 tienen los significados proporcionados previamente.

Preferiblemente, Re en el compuesto de fórmula (2a) es M(X)n con los significados para M, X y n como se proporcionaron anteriormente, más preferiblemente M es Ba.

La reacción de acoplamiento del compuesto de (2a) con compuesto de fórmula (7) o compuesto de fórmula (8) o mezcla de los mismos, se realiza preferiblemente según como se describió anteriormente para el acoplamiento de compuesto de fórmula (2) con compuesto de fórmula (7) o compuesto de fórmula (8) o mezcla de los mismos.

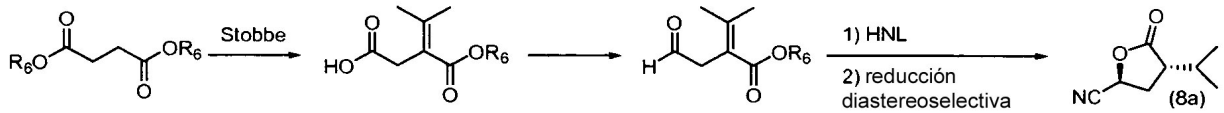
El compuesto que contiene nitrógeno de fórmula (7a) se puede obtener de muchas formas diferentes y es parte de la invención. Por ejemplo se puede usar la siguiente ruta representada en el Esquema VIII:

Esquema VIII



El nitrilo de la lactona (8a) quiral, que es parte también de la invención se puede preparar de diversas maneras, por ej., según el Esquema IX:

Esquema IX

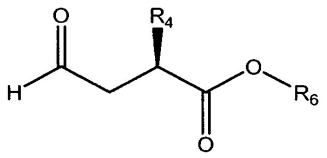


En los Esquemas VIII y IX los grupos R tienen los significados proporcionados anteriormente.

Preferiblemente, el compuesto que contiene nitrógeno de fórmula (7) o fórmula (8) o mezcla de los mismos, se obtiene por un nuevo compuesto aldehídico quiral como se representa a continuación en la figura (10), que permite la adición enantioselectiva de HCN o reactivos relacionados o que permite la adición de nitrometano, como se mencionó anteriormente.

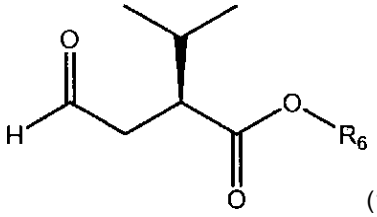
El aldehído quiral

Esto se refiere a un compuesto que es útil como precursor para los compuestos que contienen nitrógeno y que es un nuevo compuesto, que representa una ruta sintética conceptualmente diferente, en la preparación de compuestos de fórmula (1). El aldehído quiral satisface la siguiente fórmula (10):



(10)

Con R_4 y R_6 como se indicó anteriormente. Más en particular, el compuesto intermedio aldehídico proporciona un bloque de construcción para aliskiren, como se puede usar en la síntesis del mismo y después satisface la fórmula (10a):



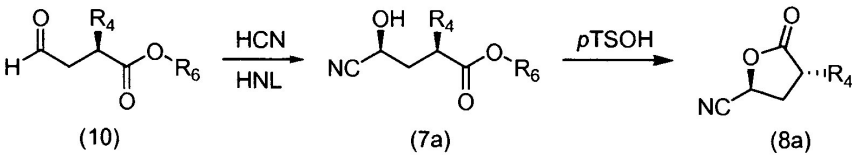
(10a)

El uso del aldehído quiral de fórmula (10) o fórmula (10a) representa una nueva aproximación a la síntesis de compuestos de fórmula (1) y en particular de aliskiren. Tiene una ventaja en el sentido de que introduce la estereoquímica deseada en el átomo del centro estereogénico C-2 de compuestos de fórmula (1) sin el uso de cantidades estequiométricas de coadyuvantes quirales relativamente caros como se muestra en Sandham *et al.* Tetrahedron Lett. 2.000, 41, 10.091-94.

El aldehído quiral de fórmula (10) presenta una ventaja más por que introduce inmediatamente el nitrógeno requerido de una manera estereoquímicamente deseada por adición catalítica de HCN o reactivos relacionados o la adición deseada de manera estereoquímica de nitrometano, ambas aproximaciones como se discutió anteriormente en relación con la síntesis de los compuestos que contienen nitrógeno de fórmula (7) y (8) o una mezcla de los mismos. Así, el aldehído se puede convertir en compuesto de fórmula (8a), opcionalmente vía compuesto de fórmula (7a).

Como ejemplo, el siguiente esquema (Esquema X) ilustra la adición catalizada de HNL de HCN al aldehído (10) quiral que forma compuesto de fórmula (7a), seguido por lactonización catalizada por ácido a un compuesto de fórmula (8a).

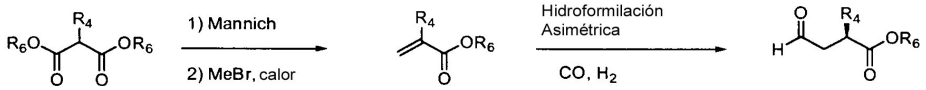
Esquema X



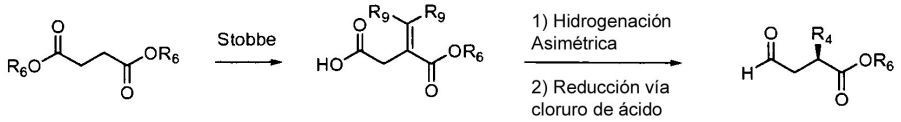
El propio aldehído quiral se puede obtener de diversas maneras alternativas, por ej., como se representa en los siguientes Esquemas XI (a) a XI (g); en los que, los compuestos específicos elegidos son ilustrativos y se pueden traducir a los otros correspondientes aldehídos que corresponden a la parte estructural respectiva de los compuestos de fórmula (1).

Esquema XI

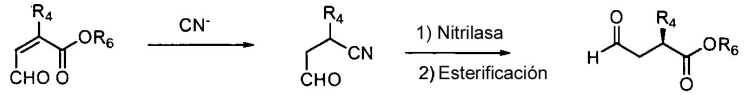
(a)



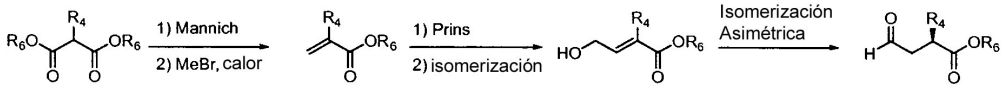
(b)



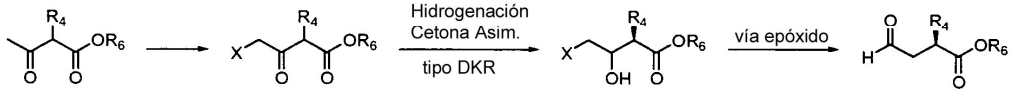
(c)



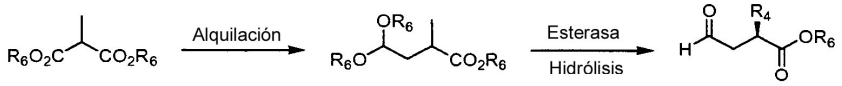
(d)



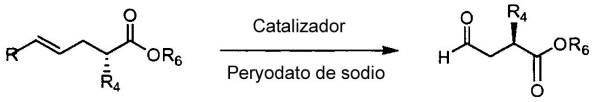
(e)



(f)



(g)



En el que R en el Esquema XI (g) indica un H, alquilo C_{1-6} o Cl. La oxidación representada en el Esquema XI (g) también se podía realizar por ozonolisis. Alternativamente, el aldehído quiral se puede sintetizar usando una estrategia de mezcla quiral, para la que están disponibles diversas opciones, por ej., del enantiómero requerido de Valina o Carvona.

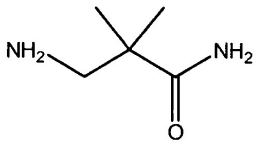
Las diversas etapas de reacción se identifican con referencia a la terminología y los nombres conocidos comúnmente en la técnica y para el experto en la materia se pueden comprender como tales.

Síntesis total

Los compuestos mencionados se pueden usar en una ruta de síntesis convergente para los compuestos de fórmula (9) u (11) o una mezcla de los mismos y por último para los compuestos de fórmula (1), preferiblemente aliskiren.

La convergencia, que da como resultado un compuesto de fórmula (9) u (11) o mezcla de los mismos, llega cuando los compuestos intermedios que representan la parte aromática se hacen reaccionar con el compuesto intermedio que contiene nitrógeno. A diferencia de en las rutas previas que conducen a un exceso del diastereómero deseado, en la fase de convergencia de esta invención ya está presente el nitrógeno de 5-amino crítico en la molécula. Por otra parte, siempre que se hagan las elecciones preferidas en la ruta sintética del aldehído quiral mencionado, el grupo amino está presente en la configuración estereómera deseada.

El compuesto de fórmula (9) se puede convertir en el producto final deseado, tal como un compuesto según la fórmula (1), permitiendo que reaccione con la amina NH_2-R_5 apropiada, seguido opcionalmente por hidrólisis del grupo protector de amina. Dichas reacciones se han descrito, por ej., en las patentes internacionales WO 2007/039183 y WO 2006/131304. Será evidente para el experto que en el caso de la síntesis de aliskiren, esta amina satisfará la fórmula (15) y se sintetizará de una manera conocida.



(15)

Así, resulta una síntesis convergente directa, sin complejidad excesiva. Se proporcionan los dos bloques de construcción mencionados, acoplados y, con posterioridad, con una o dos etapas los resultados de producto final deseados.

En el caso de que se mencionen o se usen grupos sustituidos opcionalmente en la invención, grupos sustituidos opcionalmente significa todos los grupos posibles que no interfieran con la reacción pretendida y/o reacciones más tarde.

Sales

Como se mencionó anteriormente con respecto a aliskiren, los compuestos de fórmula (1) incluyen sales, especialmente sales farmacéuticamente aceptables. En vista de la estrecha relación entre los compuestos y compuestos intermedios en forma libre y en la forma de sus sales, incluyendo las sales que se pueden usar como compuestos intermedios, por ejemplo en la purificación o identificación de los compuestos o sales de los mismos, cualquier referencia a "compuestos", "precursores" y "compuestos intermedios" se tiene que entender que se refiere también a una o más sales de los mismos o una mezcla de un correspondiente compuesto libre, compuesto intermedio o material de partida y una o más sales de los mismos, cada uno de los cuales se desea que incluya también cualquier solvato, precursor metabólico tal como éster o amida del compuesto de fórmula (1) o sal de uno o más cualesquiera de éstos, como sea apropiado y conveniente y si no se menciona de otro modo explícitamente. Se pueden obtener diferentes formas de cristal y después también se incluyen.

Las sales, incluyendo sales farmacéuticamente aceptables son conocidas y se describen en la patente de EE.UU. 5.559.111, columna 11, línea 50 a columna 12, línea 35.

Condiciones del procedimiento generales

Lo siguiente, según el conocimiento de un experto en la materia acerca de posibles limitaciones en el caso de reacciones solas, se aplica en general a todos los procedimientos mencionados en la descripción anterior o de ahora en adelante en los Ejemplos y Reivindicaciones, al tiempo que se prefieren condiciones de reacción mencionadas específicamente anteriormente o a continuación:

Todas las etapas del procedimiento ya mencionadas se pueden llevar a cabo en condiciones de reacción que son conocidas de por sí, preferiblemente las mencionadas específicamente, en ausencia o, habitualmente, en presencia de disolventes o diluyentes, preferiblemente disolventes o diluyentes que son inertes a los reactivos usados y los disuelve, en ausencia o presencia de catalizadores, agentes de condensación o de neutralización, por ejemplo intercambiadores de iones, tales como intercambiadores de cationes, por ej., en la forma H^+, dependiendo de la naturaleza de la reacción y/o los agentes reaccionantes a temperatura reducida, normal o elevada, por ejemplo en un intervalo de temperatura de desde aproximadamente -100ºC a aproximadamente 190ºC, preferiblemente de aproximadamente -80ºC a aproximadamente 150ºC, por ejemplo a desde -80 a -60ºC, a temperatura ambiente, a desde -20 a 40ºC o a la temperatura de reflujo, a presión atmosférica o en un recipiente cerrado, donde sea apropiado a presión y/o en una atmósfera inerte, por ejemplo en una atmósfera de argón o nitrógeno.

Los disolventes, de los que se pueden seleccionar los disolventes que son adecuados para cualquier reacción particular, incluidos los mencionados de manera específica o, por ejemplo, agua; ésteres, tales como alcanoatos inferiores de alquilo inferior, por ejemplo, acetato de etilo; éteres, tales como éteres alifáticos, por ejemplo, dietil éter o éteres cíclicos, por ejemplo tetrahidrofurano o dioxano; hidrocarburos aromáticos líquidos, tales como benceno o tolueno; alcoholes, tales como metanol, etanol o 1- ó 2-propanol; nitrilos, tales como acetonitrilo; hidrocarburos halogenados, por ej., como cloruro de metileno o cloroformo; amidas de ácidos, tales como dimetilformamida o dimetilacetamida; bases, tales como bases nitrogenadas heterocíclicas, por ejemplo, piridina o N-metilpirrolidin-2-ona; anhídridos de ácido carboxílico, tales como anhídridos de ácido alcanoico inferior, por ejemplo anhídrido acético; hidrocarburos cíclicos, lineales o ramificados, tales como ciclohexano, heptano o (iso)pentano o mezclas de éstos, por ejemplo disoluciones acuosas, a menos que se indique de otro modo en la descripción de los procedimientos. Dichas mezclas de disolventes se pueden usar también en tratamiento final, por ejemplo por cromatografía o reparto. Donde se requiera o se desee, se pueden usar disolventes sin agua o absolutos.

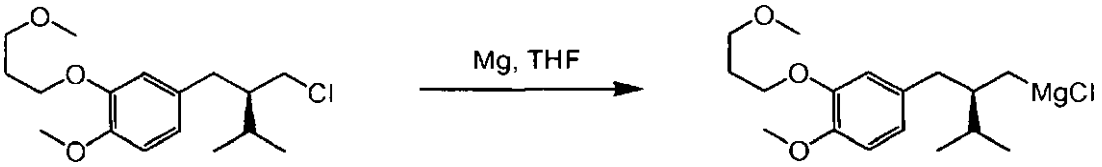
En el caso de que se requiera, el tratamiento final de mezclas de reacción, especialmente para aislar compuestos o compuestos intermedios deseados, sigue procedimientos y etapas habituales, por ej., seleccionados del grupo que comprende pero no se limita a extracción, neutralización, cristalización, cromatografía, evaporación, secado, filtración, centrifugación y similares. La invención se refiere también a las formas del procedimiento en que se usa un compuesto que se puede obtener como compuesto intermedio en cualquier fase del procedimiento como material de

partida y se realizan las etapas del procedimiento restantes o en que se forma un material de partida en las condiciones de reacción o se usa en la forma de un derivado, por ejemplo en forma protegida o en la forma de una sal o se produce un compuesto que se puede obtener por el procedimiento según la invención en las condiciones del procedimiento y se trata además in situ. En el procedimiento de la presente invención se usan preferiblemente los materiales de partida que dan como resultado compuestos de fórmula (1) que se describe que son preferidos. Se da especial preferencia a condiciones de reacción que son idénticas o análogas a las mencionadas en los Ejemplos. La invención se refiere también a nuevos compuestos de partida y compuestos intermedios descritos en la presente memoria, especialmente los que conducen a compuestos mencionados como preferidos en la presente memoria.

Se tiene que entender que la invención no se limita a las realizaciones y fórmulas como se describió anteriormente. También se tiene que entender que en las reivindicaciones el término "que comprende" no excluye otros elementos o etapas. En el caso de que se use un artículo indefinido o definido cuando se hace referencia a un nombre singular por ej., "un" o "uno", "el", esto incluye un plural de ese nombre a menos que se indique de manera específica algo más.

La invención se ilustrará con referencia a los siguientes Ejemplos no limitantes.

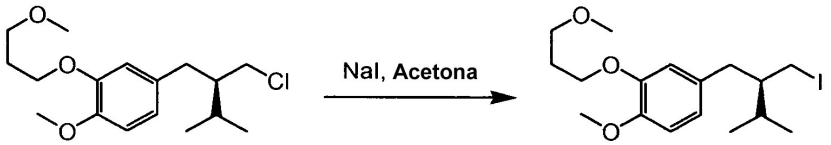
Ejemplo 1. Preparación del reactivo de grignard con fórmula (2) donde Re = MgCl.



Se añadió gota a gota una disolución del cloruro aromático (7,87 g, 25,0 mmoles) y 1,2-dibromoetano (50 µl) en THF (24 ml), en una atmósfera de nitrógeno, a un matraz de fondo redondo secado que contenía una suspensión de polvo de magnesio (670 mg, 27,5 mmol, 1,1 eq.) y unos cristales de I_2 en THF (1 ml). La temperatura se mantuvo a 65-69°C durante la adición y durante las siguientes 2 horas, después de cuyo tiempo se detuvo la agitación y se dejó que la mezcla alcanzara temperatura ambiente durante la noche.

Después de tratamiento con una disolución acuosa saturada de NH_4Cl, se analizó una muestra de mezcla de reacción por RMN de ^1H y mostró consumo total del material de partida. Antes de uso, se realizó la valoración del reactivo de grignard usando sec-BuOH en presencia de 1,10-fenantrolina. El título se encontró en general que era 0,71-0,82 M.

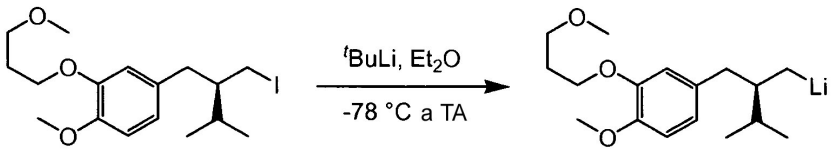
Ejemplo 2. Preparación de 2-(3-metoxipropoxi)-4-((R)-2-(yodometil)-3-metilbutil)-1-metoxibenceno.



Se agitó una disolución del cloruro aromático (9,5 g, 30,0 mmoles) en acetona (30 ml) que contenía NaI (9,0 g, 60,0 mmoles, 2 eq.) a temperatura ambiente durante 5 días. Una muestra analizada por RMN de ^1H mostró una relación de 40:60 entre material de partida y producto. Se retiró después el disolvente y se añadió agua. Se extrajo la capa acuosa con dietil éter. Se lavó la capa orgánica con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 y se retiró el disolvente a presión reducida. Se añadió acetona (30 ml) a la mezcla bruta, seguido por NaI (9,0 g, 60,0 mmoles, 2 eq.). Se agitó la mezcla de reacción a 56°C durante 5 días extra. Se decidió detener la reacción cuando se alcanzó una relación de 92:8. El tratamiento final se realizó como se describió previamente. La mezcla bruta se purificó por cromatografía de columna por desorción súbita sobre gel de sílice que proporcionó el compuesto deseado con rendimiento del 80,5%, como un sólido pardo claro.

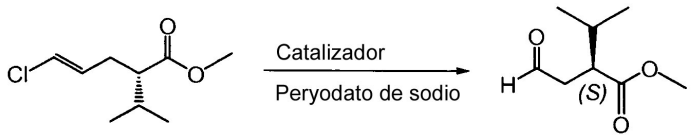
RMN de ^1H (400 MHz, $CDCl_3$): δ 6,76-6,62 (m, 3H), 4,05 (t, J= 6,5 Hz, 2H), 3,76 (s, 3H), 3,51 (t, J= 6,1 Hz, 2H), 3,28 (s, 3H), 3,18-2,97 (m, 2H), 2,75-2,65 (m, 1H), 2,34-2,21 (m, 1H), 2,10-1,98 (m, 2H), 1,73-1,57 (m, 1H), 1,15-1,05 (m, 1H), 0,94 (d, J= 6,5 Hz, 3H), 0,87 (d, J= 6,9 Hz, 3H).

Ejemplo 3. Preparación de un compuesto con fórmula (2) donde Re = Li



En un matraz secado mantenido en una atmósfera de nitrógeno, el yoduro aromático (406,3 mg, 1,0 mmol) se disolvió en dietil éter (2,5 ml) y se enfrió la disolución a -78°C. Se añadió una disolución de pentano de t-BuLi (1,7 M, 0,7 ml, 1,2 eq.) después gota a gota y se agitó la mezcla de reacción durante 1h a -78°C, después de cuyo tiempo se dejó que alcanzara temperatura ambiente y se agitó durante un hora extra. Se enfrió rápidamente una muestra por la adición de una disolución acuosa de HCl (3 M), que se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4, se retiró el disolvente y se analizó el residuo por RMN de ^1H, que reveló conversión total del material de partida y presencia de 73,0% del compuesto de hidrólisis referido al producto deseado.

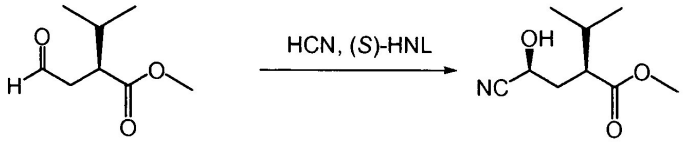
Ejemplo 4. Preparación de aldehído (10) quiral: 2-(formilmetil)-3-metilbutanoato de (S)-metilo.



En un frasco Schott de 1 l con agitador magnético se mezclaron 18 g de 5-cloro-2-isopropilpent-4-enoato de (S,E)-metilo (0,094 moles) con 680 ml de acetonitrilo y 88 ml de agua y se agitó a 25°C. A esta disolución se añadieron una vez 39,6 g de $NaIO_4$ (0,184 moles) y 1,08 g de $RuCl_3xH_2O$. Se mantuvo la temperatura a 35°C. Se siguió el progreso de la reacción por TLC (eluyente: heptano/acetato de etilo 3/2).

Cuando terminó la reacción se enfrió la mezcla a TA y se separó por filtración el precipitado y se lavó con acetato de etilo. Se lavó sucesivamente la fase líquida orgánica una vez con 50 ml de una disolución acuosa saturada de tiosulfato de sodio, una vez con 50 ml de salmuera, una vez con 50 ml de una disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y una vez con 40 ml de salmuera. Se secó la disolución orgánica sobre Na_2SO_4. Después de separar por filtración Na_2SO_4, se retiró el disolvente orgánico a presión reducida proporcionando 18,4 g de aldehído bruto.

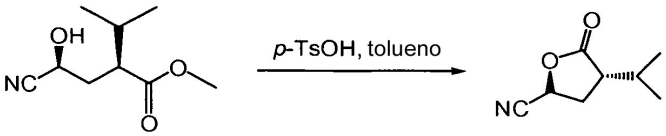
Ejemplo 5. Síntesis de hidroxinitrilo enantioméricamente enriquecido: 2-((S)-2-ciano-2-hidroxietil)-3-metilbutanoato de (S)-metilo.



Se diluyó el aldehído (10) quiral (0,033 moles) con 345 ml de tolueno y se añadieron 500 ml de una disolución de (S)-HNL (pH=5,6). Se mezclaron las dos fases por agitación y, a una temperatura de 0°C, se dosificaron 20 ml de HCN puro (0,53 moles) durante 5 minutos. Se agitó la mezcla durante 3 horas a 0°C. La conversión del aldehído fue >94% y el exceso enantiomérico del producto fue 94%.

Se diluyó la mezcla de reacción con 1 l de MTBE y se extrajo la capa acuosa varias veces con MTBE. Los extractos orgánicos combinados (aproximadamente 2,5 l) se estabilizaron con 0,5 ml de ácido fosfórico (conc.) y se concentraron a presión reducida proporcionando 12,4 g del compuesto del título como una mezcla bruta que se usó sin más purificación.

Ejemplo 6. Síntesis del nitrilo de la lactona: (2S,4S)-tetrahidro-4-isopropil-5-oxofuran-2-carbonitrilo.



Se diluyó la cianohidrina bruta (12,4 g) con 120 ml de tolueno y se añadieron 25 g de tamices moleculares de 5Å. A esta mezcla, se añadieron 250 mg de ácido p-toluenosulfónico y, mientras se agitaba, se calentó la mezcla a 70°C

durante 1 hora. Después de enfriar a TA, se separaron por filtración los tamices moleculares y se lavaron con tolueno. Se lavó la fase orgánica recogida con una disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y se secó sobre Na_2SO_4. Después de separar por filtración el Na_2SO_4, se concentró la fase orgánica a presión reducida proporcionando 10,7 g de lactona bruta. La purificación por cromatografía de columna por desorción súbita sobre gel de sílice proporcionó el compuesto del título con pureza >98%.

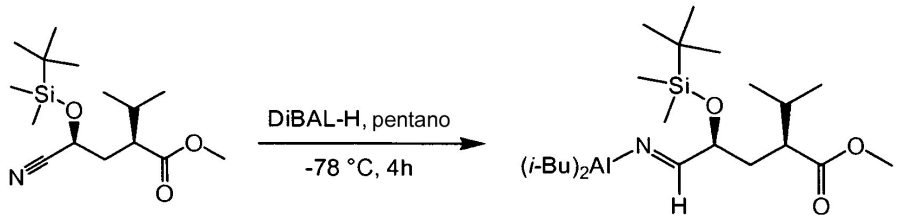
RMN de ^1H (400 MHz, $CDCl_3$): δ 5,11 (dd, J= 8,4; 2,3 Hz, 1H), 2,84-2,74 (m, 1H), 2,62-2,41 (m, 2H), 2,31-2,16 (m, 1H), 1,10 (d, J= 6,9 Hz, 3H), 0,97 (d, J= 6,9 Hz, 3H).

Ejemplo 7. Síntesis de la cianohidrina protegida con TBS: 2-[(S)-2-ciano-2-(t-butildimetilsilil)oxietil]-3-metilbutanoato de (S)-metilo

Se añadió imidazol (7,35 g, 108 mmoles) a 0°C a una disolución del hidroxilnitrilo bruto (10 g) en DMF (180 ml), seguido por TBDMSiCl (9,77 g, 64,8 mmoles). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante la noche. Con posterioridad, se vertió la mezcla de reacción sobre una disolución acuosa de HCl enfriada con hielo (1 M, 80 ml). Después de la adición de dietil éter (100 ml), se separó la capa orgánica y se extrajo además la capa acuosa con dietil éter (2x100 ml). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con una disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 y se retiró después el disolvente a presión reducida. La mezcla bruta se purificó por cromatografía de columna por desorción súbita sobre gel de sílice.

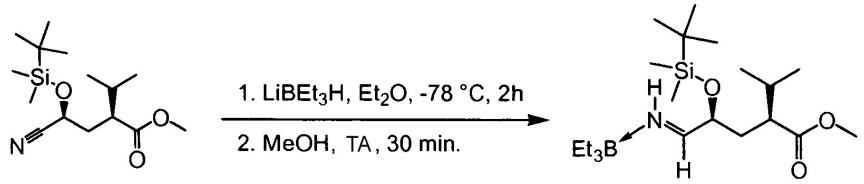
RMN de ^1H (400 MHz, $CDCl_3$): δ 4,26 (dd, J= 9,2; 3,4 Hz, 1H), 3,50 (s, 3H), 2,37-2,29 (m, 1H), 2,08-1,96 (m, 1H), 1,86-1,68 (m, 2H), 0,81-0,68 (m, 15H), 0,00 (s, 3H), -0,08 (s, 3H).

Ejemplo 8. Síntesis de N-diisobutilaluminio-4-(t-butildimetilsilil)oxi-5-imino-2-isopropilpentanoato de (2S)-metilo.



Una disolución de cianohidrina protegida con TBS (75 mg, 0,25 mmoles) en pentano (2 ml) se enfrió a -78°C y se mantuvo en una atmósfera de nitrógeno. Se añadió después una disolución de pentano de DiBAL-H (1 M, 0,25 ml) gota a gota. Se agitó la mezcla de reacción a -78°C durante 4 horas extra. El consumo del material de partida fue seguido por TLC y GC. Se mantuvo la metaloimina resultante a la misma temperatura y se usó sin ninguna purificación más.

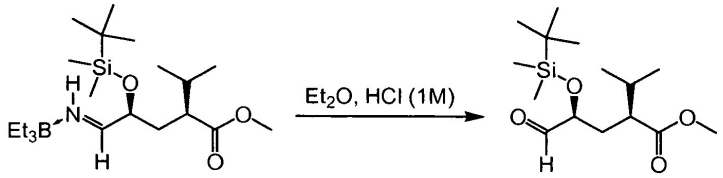
Ejemplo 9. Síntesis de la imina complejada con trietilborano: complejo de trietilborano y 4-(t-butildimetilsilil)oxi-5-imino-2-isopropilpentanoato de (2S)-metilo.



Se enfrió una disolución de cianohidrina protegida con TBS (75 mg, 0,25 mmoles) en Et_2O (2 ml) a -78°C y se mantuvo en una atmósfera de nitrógeno. Se añadió después gota a gota una disolución de THF de $LiBEt_3H$ (1 M, 0,25 ml). Se siguió el consumo del material de partida por TLC y GC. Después de agitación a la misma temperatura durante 2 horas, se añadió MeOH (10 µl, 1 eq.) a la mezcla de reacción, que después se agitó durante 30 minutos extra a temperatura ambiente. Se observó el desarrollo de una ligera turbidez, probablemente debido a la presencia en disolución de MeOLi. Se analizó la metaloimina resultante y se usó sin ninguna purificación más.

Picos relevantes de la metaloimina RMN de ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): δ 9,48 (m, 1H), 7,54 (m, 1H), 4,34 (m, 1H), 3,63 (s, 3H), 2,19 (m, 2H), 0,60 (t, 9H), 0,14 (c, 6H).

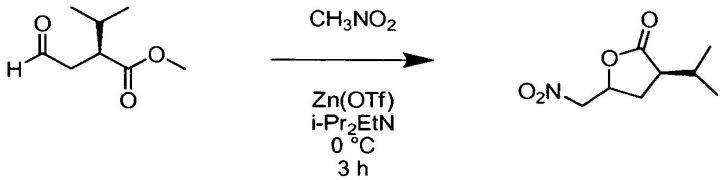
Ejemplo 10. Síntesis del α-hidroxialdehído protegido con TBS: 2-((S)-2-formil-2-(t-butildimetilsilil)-oxi-etil-3-metilbutanoato de (S)-metilo.



Se trató la disolución bruta de la metaloimina obtenida previamente con una disolución acuosa de HCl (1 M), que se extrajo con dietil éter. Se secó la capa orgánica sobre Na_2SO_4, se retiró el disolvente a presión reducida. La purificación por cromatografía de columna por desorción súbita sobre gel de sílice proporcionó el compuesto del título.

RMN de ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): 9,53 (d, J= 1,5 Hz, 1H), 9,47 (d, J= 1,9 Hz, 1H), 3,95-3,85 (m, 1H), 3,61 (s, 3H), 3,60 (s, 3H), 2,42-2,29 (m, 1H), 2,07-1,94 (m, 1H), 1,92-1,80 (m, 1H), 1,61-1,50 (m, 1H), 0,91-0,77 (m, 15H), 0,03-(-)0,04 (m, 6H).

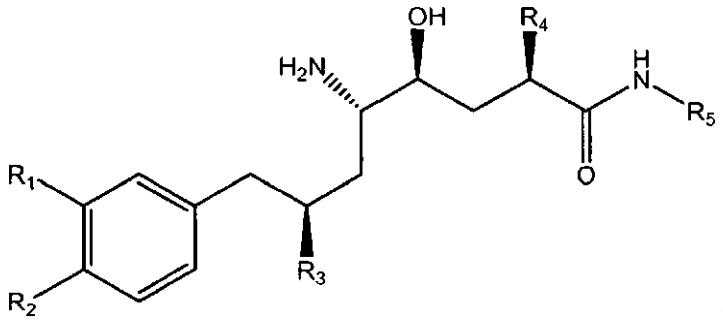
Ejemplo 11



Se pusieron 363 mg (1,0 mmol, 1,03 eq) de triflato de cinc, 1 ml (18,5 mmoles, 19 eq) de nitrometano y 174 µl (1,0 mmol, 1,03 eq) de diisopropiletilamina en un recipiente de schlenk seco en Nitrógeno. Se enfrió la suspensión amarilla en hielo y se añadieron 153,3 mg (0,97 mmoles) de 2-isopropil-4-oxobutanoato de (S)-metilo. Se agitó la mezcla de reacción durante 3 h, después de lo cual se enfrió rápidamente con 2 ml de disolución 1 N de cloruro de amonio. Después de separación se extrajo la fase acuosa 3 veces con 4 ml de diclorometano y se lavaron las fases orgánicas combinadas con 4 ml de salmuera y se secó con Na_2SO_4 proporcionando 365 mg de material bruto después de evaporación de película, que contenía aún diisopropiletilamina según RMN. El material se disolvió en 5 ml de diclorometano, se lavó 3 veces con 1 ml de HCl 1 N, se secó con sulfato de sodio proporcionando 161 mg después de eliminación del disolvente. La separación en columna (acetato de etilo/heptano 30/70 v/v) proporcionó el compuesto diana puro (3S)-3-isopropil-5-(nitrometil)dihidrofuran-2(3H)-ona.

REIVINDICACIONES

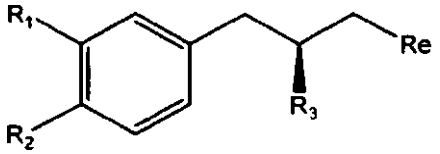
1. Un método para la preparación de un compuesto que satisface la fórmula (1) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,



(1)

seleccionándose R_1 del grupo que consiste en: F, Cl, Br, I, halogenoalquilo C_{1-6}, alcoxi C_{1-6}-alquiloxi C_{1-6} y alcoxi C_{1-6}-alquilo C_{1-6}; seleccionándose R_2 del grupo que consiste en: F, Cl, Br, I, alquilo C_{1-4} o alcoxi C_{1-4}; siendo cada uno de R_3 y R_4 independientemente alquilo C_{3-6} ramificado y seleccionándose R_5 del grupo que consiste en: cicloalquilo C_{1-12}, alquilo C_{1-12}, hidroxialquilo C_{1-12}, alcoxi C_{1-6}-alquilo C_{1-6}, alcanoil C_{1-6}-oxi-alquilo C_{1-6}, aminoalquilo C_{1-12}, alquil C_{1-6}-amino-alquilo C_{1-6}, dialquil C_{1-6}-amino-alquilo C_{1-6}, alcanoil C_{1-6}-amino-alquilo C_{1-6}, HO-(O)C-alquilo C_{1-12}, alquil C_{1-6}-O-(O)C-alquilo C_{1-6}, H_2N-C(O)-alquilo C_{1-12}, alquil C_{1-6}-HN-C(O)-alquilo C_{1-6}, (alquil C_{1-6})$_2$-N-C(O)-alquilo C_{1-6}; heterociclilo C_{1-12} saturado, insaturado o parcialmente saturado unido por un átomo de carbono y cuyo heterociclilo está opcionalmente sustituido una o más veces por alquilo C_{1-6}, trifluorometilo, nitro, amino, amino N-mono- o N,N-di-C_{1-6} alquilado, alcanoílo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, alcoxi C_{1-6}, alcoxi C_{1-6}-carbonilamino, alquil C_{0-6}-carbonilamino, alquil C_{1-6}-carboniloxi, arilo C_{1-12}, carbamoílo N-mono o N,N-di-C_{1-6} alquilado, carboxilo opcionalmente esterificado, ciano, halógeno, halo-alcoxi C_{1-6}, halo-alquilo C_{1-6}, heteroarilo C_{1-12}, heterociclilo C_{1-6} saturado, insaturado o parcialmente saturado, hidroxilo, nitro; que comprende las siguientes etapas:

a) hacer reaccionar un primer compuesto según la fórmula (2),

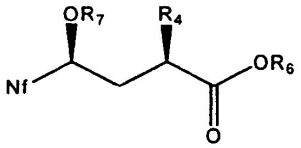


(2)

en la que R_1, R_2 y R_3 tienen el significado ya mencionado y Re indica: un resto reactivo seleccionado de F; Cl; Br; I; $M(X)_n$, en la que X es F, Cl, Br, I, CN, alquilo C_{1-12} o alcoxi C_{1-6} y M es un metal, preferiblemente M es Mg, Ce, Li, Ba, Al, B, Cu, Zn, Mn, Ti, Zr, In y n es 0, 1, 2, 3 ó 4; $MM'(X)_n(Y)_{n'}$, en la que M y M' son un metal, preferiblemente M y M' son cada uno independientemente Mg, Ce, Li, Ba, Al, B, Cu, Zn, Mn, Ti, Zr, In, donde X e Y se eligen cada uno independientemente de F, Cl, Br, I o CN, alquilo C_{1-12}, alcoxi C_{1-6} y n, n' se eligen cada uno independientemente de los valores como se describió anteriormente para n;

o Re es OR_9, en la que R_9 es un grupo capaz de hacer OR_9 un grupo saliente, siendo conocido dicho grupo para el experto en la materia, por ejemplo R_9 es acetilo, trifluoroacetilo; CF_3SO_2, CH_3SO_2, $CH_3C_6H_4SO_2$, $C(O)OCH_3$ o $C(O)OC_4H_9$;

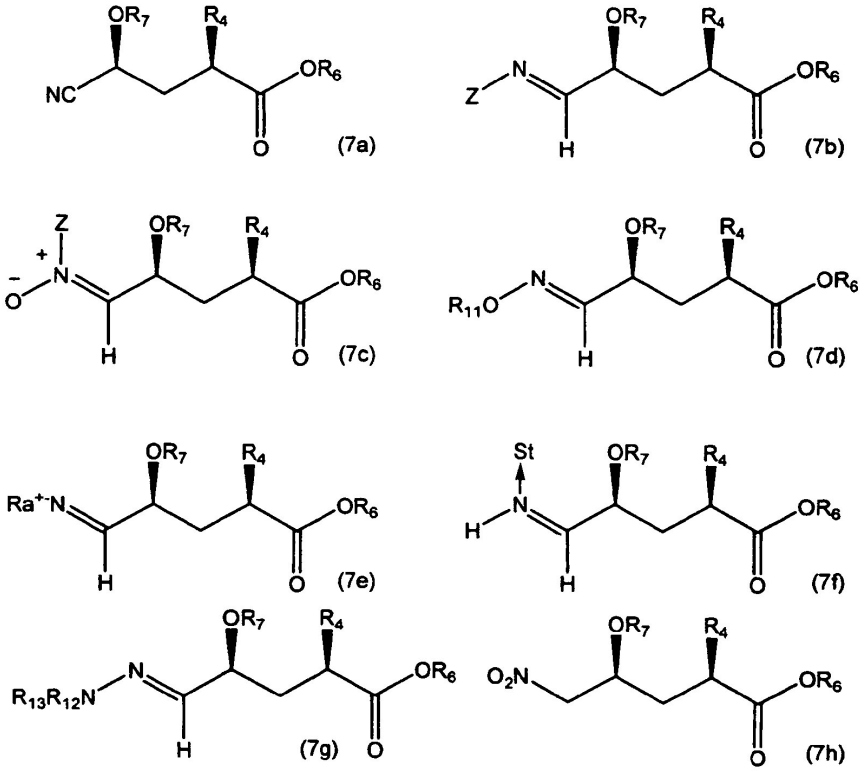
con un segundo compuesto que contiene nitrógeno que satisface la fórmula (7)



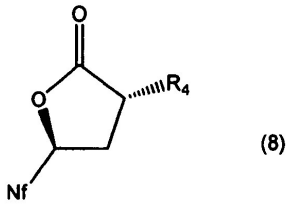
(7)

en la que R_4, tiene el significado dado anteriormente, R_6 representa H u opcionalmente alquilo C_{1-12} sustituido, alquil C_{1-12}–arilo opcionalmente sustituido o arilo C_{1-12} opcionalmente sustituido; R_7 representa H o es un grupo protector de O o R_6 forma con R_7 un compuesto (hetero)cíclico C_{1-12} opcionalmente sustituido, como tal protegiendo el grupo tanto ácido como alcohol; Nf es un grupo que comprende un átomo de carbono directamente unido a un átomo de nitrógeno,

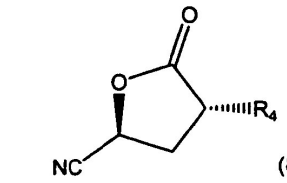
seleccionándose dicho compuesto según la fórmula (7) del grupo de compuestos que consiste en (7a), (7b), (7c), (7d), (7e), (7f), (7g) y (7h) y Z es un grupo protector de N; R_{11} es un grupo protector de O; R_{12} y R_{13} son fragmentos iguales o diferentes, elegidos del grupo de H, alquilo C_{1-12} opcionalmente sustituido, alquil C_{1-12}–arilo opcionalmente sustituido y arilo C_{1-12} opcionalmente sustituido o R_{12} y R_{13} están unidos juntos en una estructura (hetero)cíclica C_{1-20}; Ra^+ es un contracatión; St es un grupo capaz de estabilizar la imina,

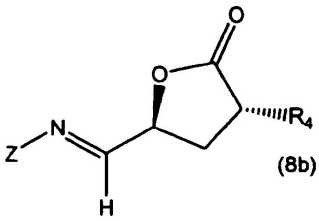


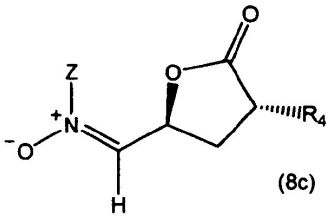
o la forma lactonizada de los mismos según la fórmula (8):

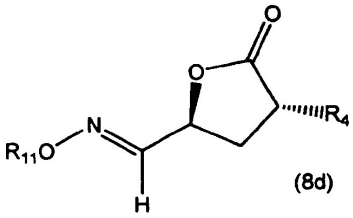


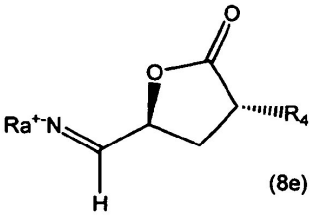
seleccionándose dicho compuesto según la fórmula (8) del grupo de compuestos que consiste en (8a), (8b), (8c), (8d), (8e), (8f), (8g) y (8h) y en los que R_4, Z, R_{11}, Ra^+, St, R_{12} y R_{13} tienen el significado proporcionado anteriormente,

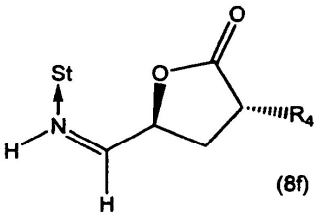

(8a)

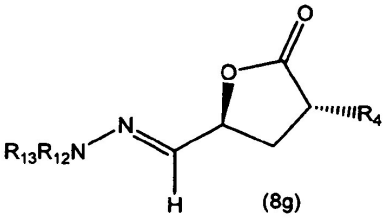

(8b)

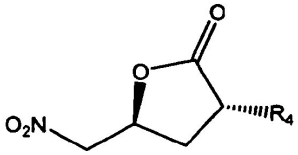

(8c)


(8d)

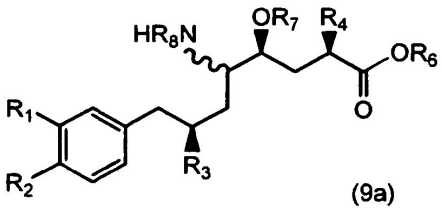

(8e)

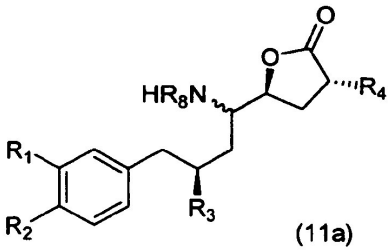

(8f)


(8g)

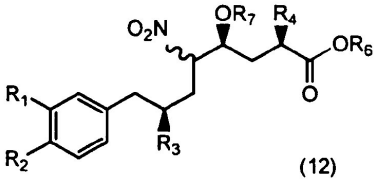

(8h)

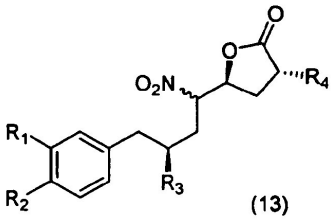
opcionalmente en presencia de un catalizador adecuado y/o un aditivo y/o una base adecuada, también dependiendo de la elección de Nf en los compuestos según la fórmula (7) y/u (8), cuya reacción da como resultado la formación de un compuesto según la fórmula (9a) o su forma lactonizada (11a) o una mezcla de los mismos,


(9a)


(11a)

o cuya reacción da como resultado la formación de un compuesto según la fórmula (12) o su forma (13) lactonizada o una mezcla de los mismos,


(12)


(13)

en los que los grupos R_1, R_2, R_3, R_4 y R_7 tienen el mismo significado que se describió anteriormente y en los que R_8 indica H o un grupo restante después de la reacción del grupo Nf como estaba presente en el compuesto de fórmula (7) u (8);

b) dependiendo de la elección de Nf en el compuesto o los compuestos según la fórmula (7) u (8), realizar una o más reacciones para hacer el resto unido por el átomo de N al centro estereogénico C-5 de los compuestos (9a) y/u

(11a) inactivo para la etapa c) de reacción;

c) hacer reaccionar además el compuesto según la fórmula (9a) y/u (11a) o una mezcla de los mismos o el compuesto según la fórmula (12) o (13) o mezcla de los mismos, con una amina de la fórmula general H_2N-R_5, teniendo R_5 el significado dado anteriormente, en condiciones adecuadas para formar un enlace amida;

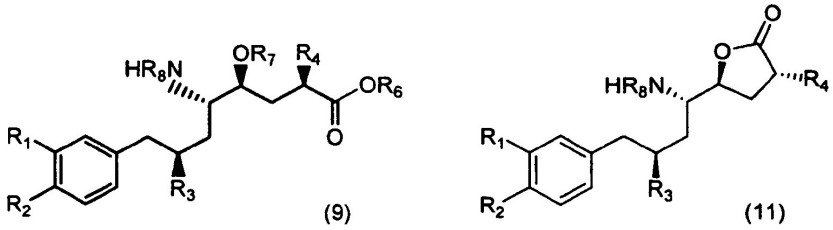
2. Un procedimiento según la reivindicación 1, que comprende la etapa de purificar el compuesto según la fórmula (9a) u (11a) o mezcla de los mismos o el compuesto según la fórmula (12) o (13) o mezcla de los mismos, con el objeto de obtener la pureza diastereomérica deseada para el centro estereogénico C-5;

3. Un procedimiento según la reivindicación 1 ó 2, que comprende la etapa de reducir el compuesto según la fórmula (12) o (13) o mezcla de los mismos, para obtener un compuesto según la fórmula (9a) u (11a) o mezcla de los mismos y con posterioridad una etapa de protección para hacer el resto unido por el átomo de N al centro estereogénico C-5 de los compuestos (9a) y/u (11a) inactivo para la etapa c) de la reacción;

4. Un procedimiento según la reivindicación 3, que comprende la etapa de desproteger el resto unido por el átomo de N al centro estereogénico C-5 de los compuestos (9a) y/u (11a) o una etapa de reducción del resto nitro, si la etapa c) de la reacción se realizaba con el compuesto según la fórmula (12) o (13) o una mezcla de los mismos;

5. Un procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1-4, que comprende aislar el compuesto según la fórmula (1), de tal manera que se obtenga la pureza diastereomérica deseada en el compuesto de fórmula (1) o por aislamiento de cualquier sal adecuada del mismo.

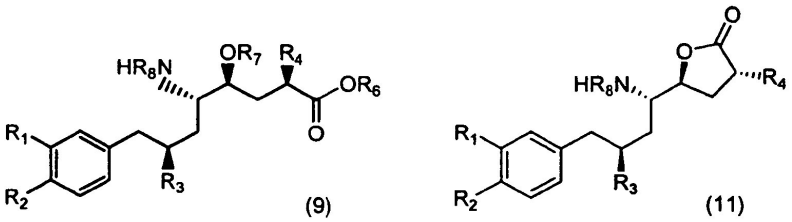
6. Un método según una cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en el que la reacción de bloque de construcción de la fórmula (2) con bloque de construcción de fórmula (7) y/u (8), da como resultado la formación de compuesto que satisface la fórmula (9) u (11) o una mezcla de los mismos,



en las que los grupos R_1, R_2, R_3, R_4, R_6, R_7 y R_8 tienen el mismo significado que se describe en la reivindicación 1.

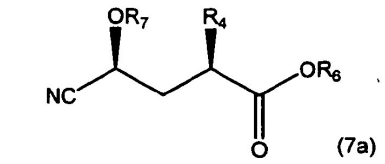
7. Un método según una cualquiera de las reivindicaciones 1-6, en el que R_1 es 3-metoxi-propoxi, R_2 es metoxi y R_3 y R_4 son 2-propilo.

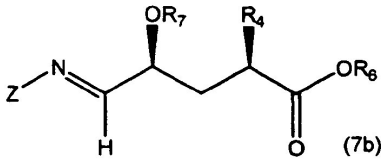
8. Un método según la reivindicación 1, en el que la reacción de bloque de construcción de fórmula (2) con un compuesto de fórmula (7) y/u (8), da como resultado la formación de compuesto que satisface la fórmula (9) y/u (11) o una mezcla de los mismos

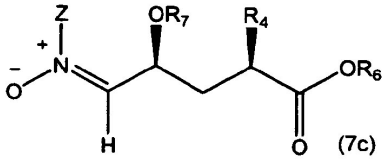


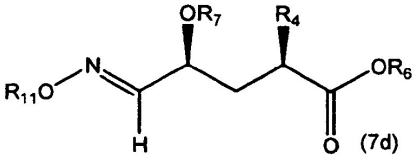
en las que los grupos R_1, R_2, R_3, R_4, R_6, R_7 y R_8 tienen el mismo significado que se describe en la reivindicación 1 y en las que la configuración deseada en el centro estereogénico C-5 se obtiene por técnicas de resolución cinética dinámica del compuesto que satisface la fórmula (9a) u (11a) o una mezcla de los mismos o por técnicas de resolución cinética dinámica de compuesto según la fórmula (12) o su forma (13) lactonizada o una mezcla de los mismos.

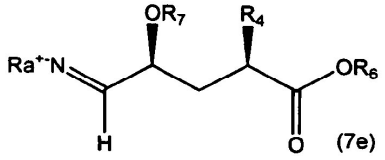
9. Un compuesto según la fórmula (7), seleccionado del grupo que consiste en los compuestos que satisfacen las siguientes fórmulas:

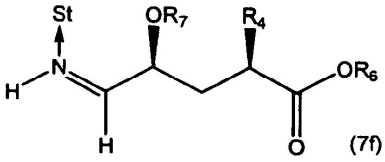

(7a)

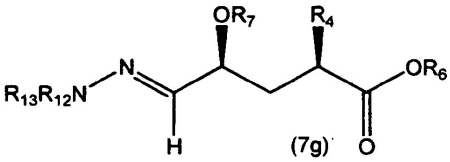

(7b)

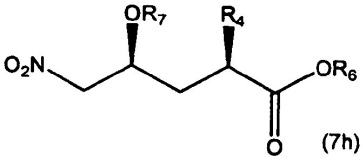

(7c)


(7d)


(7e)

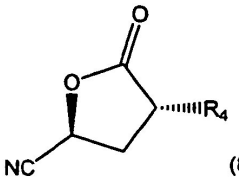

(7f)

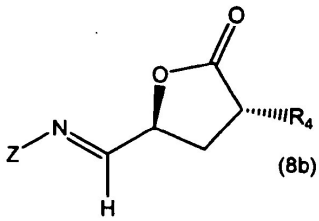

(7g)

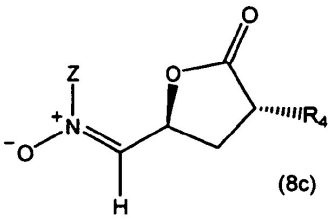

(7h)

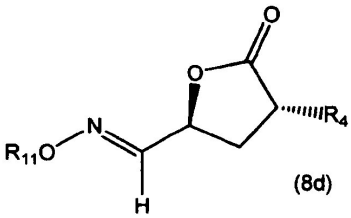
en las que R_4, R_6, R_7, Z, R_{11},R_{12},R_{13},Ra^+ y St tienen el significado que se describe en la reivindicación 1;

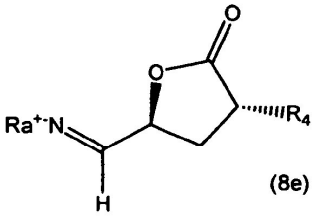
10. Un compuesto según la fórmula (8), seleccionado del grupo que consiste en los compuestos que satisfacen las siguientes fórmulas:

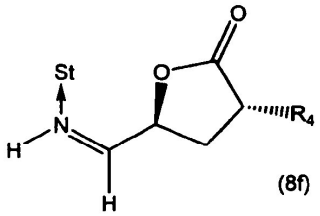

(8a)

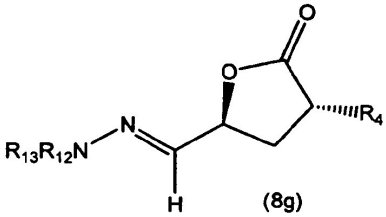

(8b)

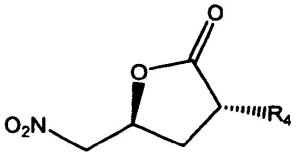

(8c)


(8d)


(8e)


(8f)


(8g)

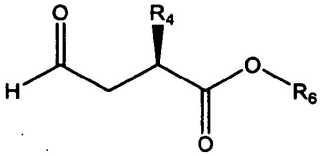

(8h)

en las que R_4, Z, R_{11},Ra^+, St, R_{12} y R_{13} tienen el significado dado en la reivindicación 1.

11. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 9 y 10, en el que R_4 es 2-propilo.

12. Un método para la preparación de un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 9 a 11, que comprende al menos la siguiente etapa:

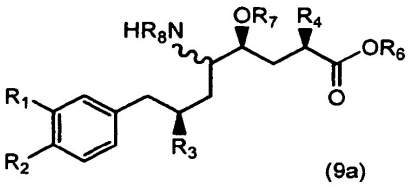
hacer reaccionar un aldehído que satisface la fórmula (10)

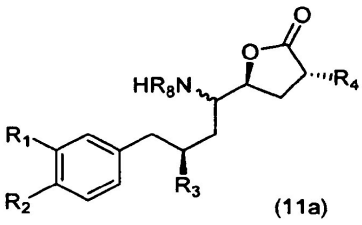

(10)

teniendo R_4 y R_6 el significado que se indicó anteriormente, con un cianuro, en las condiciones apropiadas.

13. Un método según la reivindicación 12, en el que la reacción se realiza en presencia de un catalizador quiral, preferiblemente una enzima tal como hidroxinitrilo liasa.

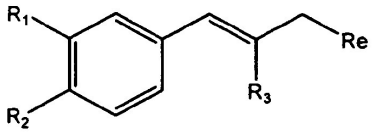
14. Un método para la preparación de un compuesto que satisface la fórmula (9a) u (11a) o una mezcla de los mismos,


(9a)


(11a)

que comprende al menos las siguientes etapas:

a) la reacción de un compuesto según la fórmula (2a)

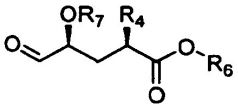


(2a)

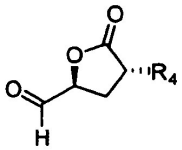
teniendo R_1, R_2, R_3 y Re el significado que se da en la reivindicación 1, con un segundo compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 9 a 11,

b) seguido por hidrogenación estereoselectiva del doble enlace C=C, que se origina del compuesto según la fórmula (2a).

15. Un compuesto según la fórmula (6a) y (6b),



(6a)



(6b)

en las que R_4, R_6 y R_7 tienen el significado dado anteriormente.