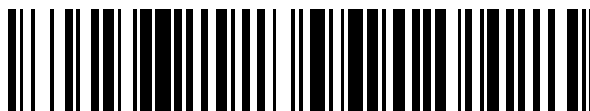


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 461 841**

51 Int. Cl.:

C07D 209/44 (2006.01)

C07D 487/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **28.07.2009** **E 09781167 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **12.03.2014** **EP 2323981**

54 Título: **Proceso para la preparación de un macrociclo**

30 Prioridad:

07.08.2008 EP 08162026

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

21.05.2014

73 Titular/es:

F. HOFFMANN-LA ROCHE AG (100.0%)
Grenzacherstrasse 124
4070 Basel, CH

72 Inventor/es:

SCALONE, MICHELANGELO y
STAHR, HELMUT

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

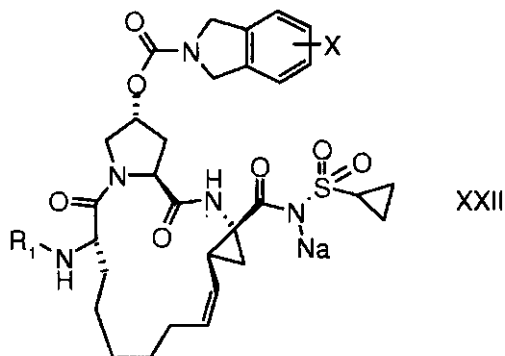
ES 2 461 841 T3

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

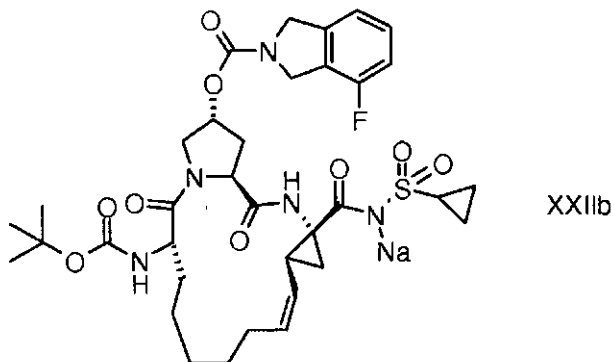
Proceso para la preparación de un macrociclo

- 5 La presente invención se refiere a un nuevo proceso para la preparación de compuestos inhibidores de la proteasa macrocíclica del VHC de la fórmula



donde R¹ es un grupo protector de amino y X es halógeno.

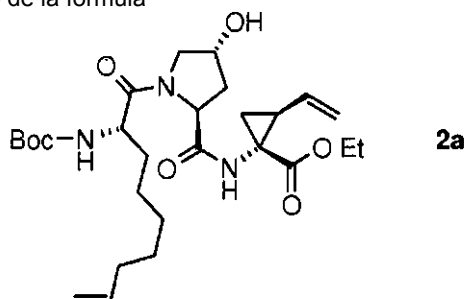
- 10 En particular, se ha propuesto el compuesto inhibidor de la proteasa del VHC de la fórmula



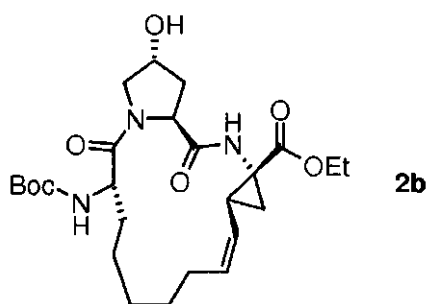
para desarrollo preclínico.

- 15 La etapa clave en la síntesis de los compuestos macrocíclicos de fórmula XXII es una reacción de metátesis de cierre de anillo (MCA) de un compuesto de dieno en presencia de un catalizador de metátesis de cierre de anillo adecuado.

De acuerdo con la Publicación PCT WO 2005/037214, Publicación PCT WO 2007/015824 o Publicación PCT WO 2005/095403 un compuesto de dieno de la fórmula



- 20 se somete a MCA en presencia de un catalizador de Nolan o Hoveyda para formar el éster macrocíclico de fórmula



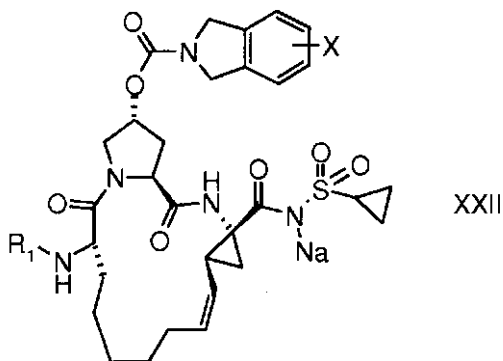
La sustitución de la función hidroxilo está de acuerdo con el estrado de la técnica, realizada en una etapa posterior.

5 Se ha descubierto que la MCA según se desvela en la técnica padece de una baja productividad debida a rendimientos modestos, poca selectividad del catalizador y la necesidad de realizar la reacción con concentraciones de sustrato muy bajas, que se traduce en baja eficacia y altos costes.

10 Por tanto, el objetivo de la presente invención fue descubrir un proceso mejorado que fuera aplicable a escala técnica y que fuera capaz de superar las desventajas conocidas en la técnica.

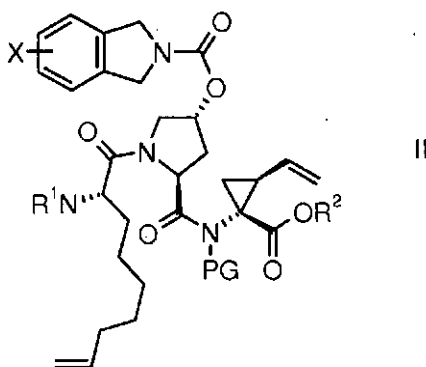
Se descubrió que este objetivo podría alcanzarse con los procesos de la presente invención, según se indica más adelante.

15 El proceso para la fabricación de un compuesto macrocíclico de fórmula

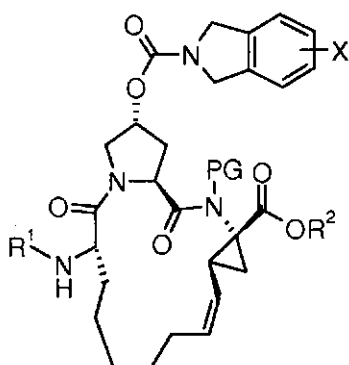


donde R¹ es un grupo protector de amino y X es un átomo de halógeno, comprende las etapas

a) someter un compuesto de dieno de fórmula



20 donde R¹ y PG son grupo protectores de amino, R² es alquilo C₁₋₄ y X es halógeno, a reacción de metátesis de cierre de anillo en presencia de un catalizador complejo de rutenio (II) carbeno para formar un éster macrocíclico de la fórmula

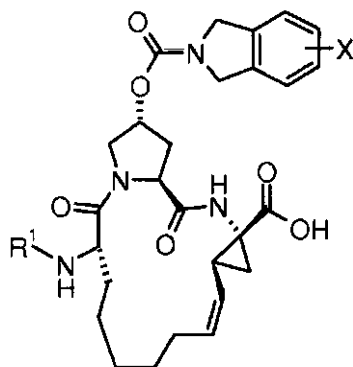


I

donde R¹ y PG con grupos protectores de amino, R² es alquilo C₁₋₄ y X es halógeno;

5

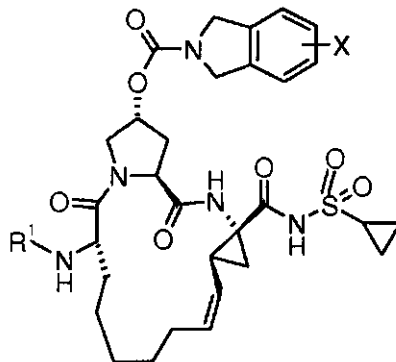
b) hidrolizar el éster macrocíclico de fórmula I y retirar el grupo protector PG para formar el ácido macrocíclico de la fórmula



XX

donde R¹ es un grupo protector de amino y X es halógeno;

c) formar la sulfonamida macrocíclica de fórmula



XXI

10

donde R¹ es un grupo protector de amino y X es halógeno por acoplamiento del ácido macrocíclico de fórmula XX con ciclopropil sulfonamida y

15

d) tratar la sulfonamida macrocíclica de fórmula XXI con una base de sodio para formar el compuesto macrocíclico de fórmula XXII.

Las siguientes definiciones se exponen para ilustrar y definir el significado y alcance de los diversos términos usados para describir la invención en el presente documento.

20

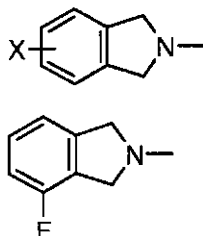
La expresión "grupo protector de amino" se refiere a cualquier de los sustituyentes usados convencionalmente para impedir la reactividad del grupo amino. En Green T., "Protective Groups in Organic Synthesis", Capítulo 7, John Wiley and Sons, Inc., 1991, 309-385, se describen grupos protectores de amino adecuados. Son grupos protectores de amino adecuado para R¹, Fmoc, Cbz, Moz, Boc, Troc, Teoc o Voc. El grupo protector de amino preferido, como se ha definido para R¹, es Boc. Un grupo protector de amino adecuado para PG es alquilcarbonilo C₁₋₆, arilcarbonilo o alcocarbonilo C₁₋₆, pero preferiblemente benzoílo.

25

El término "halógeno" se refiere a flúor, cloro, bromo y yodo. El halógeno preferido, en general, es cloro, mientras que el halógeno preferido para X es flúor.

En una realización preferida, el resto de la fórmula

5
representa



10 La expresión "alquilo C₁₋₆", sola o junto con otros grupos, se refiere a un radical hidrocarburo alifático saturado monovalente de cadena ramificada o lineal de uno a seis átomos de carbono, preferiblemente de uno a cuatro átomos de carbono. Este término se ilustra adicionalmente mediante radicales como metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, s-butilo, t-butilo y pentilo o hexilo y sus isómeros.

15 La expresión "alquilo C₁₋₄", como se usa en el presente documento para R², se refiere a un radical hidrocarburo alifático saturado monovalente de cadena ramificada o lineal de uno a cuatro átomos de carbono, tal como metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, s-butilo, t-butilo, preferiblemente a etilo.

20 La expresión "alqueno C₂₋₆", sola o junto con otros grupos, se refiere a un radical hidrocarburo alifático insaturado de cadena ramificada o lineal de dos a seis átomos de carbono, preferiblemente de dos a cuatro átomos de carbono. Esta expresión se ilustra adicionalmente mediante radicales como vinilo, propenilo, butenilo, pentenilo y hexenilo y sus isómeros. El radical alqueno preferido es vinilo.

25 La expresión "alquino C₂₋₆", sola o junto con otros grupos, se refiere a un radical hidrocarburo alifático insaturado de cadena ramificada o lineal de dos a seis átomos de carbono, preferiblemente de dos a cuatro átomos de carbono. Esta expresión se ilustra adicionalmente mediante radicales como etinilo, propinilo, butinilo, pentinilo o hexinilo, o sus isómeros.

30 La expresión "halógeno-alquilo C₁₋₆" se refiere a un radical alquilo C₁₋₆ sustituido con halógeno, en el que halógeno tiene el mismo significado de antes. Son radicales "halógeno-alquilo C₁₋₆" adecuados, los radicales alquilo C₁₋₆ fluorados, tales como CF₃, CH₂CF₃, CH(CF₃)₂, CH(CH₃)(CF₃), C₄F₉.

35 La expresión "alcoxi C₁₋₆" se refiere a un radical hidrocarburo alifático saturado monovalente de cadena ramificada o lineal de uno a seis átomos de carbono, preferiblemente de 1 a 4 átomos de carbono unidos a un átomo de oxígeno. Son ejemplos de "alcoxi" metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, isobutoxi, terc-butoxi y hexiloxi. Se prefieren los grupos alcoxi que se ilustran específicamente en el presente documento.

40 La cadena alquilo del grupo alcoxi puede estar opcionalmente sustituida, particularmente, mono, di o trisustituida con grupos alcoxi como se ha definido anteriormente, preferiblemente metoxi o etoxi, o con grupos arilo, preferiblemente fenilo. El grupo alcoxi sustituido preferido es el grupo bencilo.

La expresión "alquil C₁₋₆-carbonilo" se refiere un grupo carbonilo sustituido con alquilo C₁₋₆, preferiblemente a un grupo alquil C₁₋₄-carbonilo. Este incluye, por ejemplo, acetilo, propanoilo, butanoilo o pivaloilo. El grupo alquil carbonilo preferido es acetilo.

45 La expresión "alquiltio C₁₋₆" se refiere al grupo alquil C₁₋₆-S-, preferiblemente alquilo C₁₋₄, por ejemplo, metiltio o etiltio. Se prefieren los grupos alquiltio que se ilustran específicamente en el presente documento.

El término "ariltio" se refiere a un grupo aril-S-, preferiblemente a feniltio.

50 La expresión "alquilsulfonilo C₁₋₆" se refiere a un grupo sulfonilo sustituido con alquilo C₁₋₆, preferiblemente a metilsulfonilo.

La expresión "alquilsulfinilo C₁₋₆" se refiere a un grupo sulfinilo sustituido con alquilo C₁₋₆, preferiblemente a metilsulfinilo.

55 La expresión "SO₂-arilo" se refiere a un radical arilo sustituido con sulfonilo. El radical SO₂-arilo preferido es SO₂-fenilo.

La expresión "SO₂-NR'R" se refiere a un grupo sulfonilo sustituido con un grupo amino NR'R", donde R' y R" independientemente entre sí, tienen el significado de hidrógeno o alquilo C₁₋₆ o R' y R", junto con el átomo de N, forman

un carbociclo, por ejemplo, $-(CH_2)_4-$ o $-(CH)_4-$. El radical $SO_2-NR'R''$ preferido es $SO_2-N(CH_3)_2$.

La expresión "mono o di-alquil C_{1-6} -amino" se refiere a un grupo amino, que está mono o disustituido con alquilo C_{1-6} , preferiblemente alquilo C_{1-4} . Un grupo mono-alquil C_{1-6} -amino incluye, por ejemplo, metilamino o etilamino. La expresión "di-alquil C_{1-6} -amino" incluye, por ejemplo, dimetilamino, dietilamino o etilmetilamino. Se prefieren los grupos mono o di-alquil C_{1-4} -amino que se ilustran específicamente en el presente documento. Por este medio se entiende que la expresión "di-alquil C_{1-6} -amino" incluye sistemas de anillo en los que dos grupos alquilo, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un heterociclo de 4 a 7 miembros que también puede portar un heteroátomo adicional seleccionado entre nitrógeno, oxígeno o azufre.

El término "cicloalquilo" representa un grupo "cicloalquilo C_{3-7} " que contiene de 3 a 7 átomos de carbono, tal como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo o cicloheptilo.

El término "arilo" se refiere al grupo fenilo o naftilo, que puede estar opcionalmente mono, di, tri o polisustituidos con halógeno, hidroxilo, CN, halógeno-alquilo C_{1-6} , NO_2 , NH_2 , $N(H, \text{alquilo } C_{1-6})$, $N(\text{alquilo } C_{1-6})_2$, carboxi, aminocarbonilo, alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , alquilcarbonilo C_{1-6} , alquilsulfonilo C_{1-6} , SO_2 -fenilo, SO_2 -naftilo, SO_3H , SO_3 -alquilo C_{1-6} , $SO_2-NR'R''$ donde R' y R'' , independientemente entre sí, son hidrógeno o alquilo C_{1-6} , fenilo, naftilo, feniloxi y/o naftiloxi.

Habitualmente, el grupo arilo preferido es fenilo, sin embargo, la preferencia para arilo puede ser distinta como se indica más adelante en el presente documento para ciertos sustituyentes.

El término "ariloxi" se refiere a un radical arilo unido a un átomo de oxígeno. El término "arilo" tiene el significado que se ha definido anteriormente. El grupo ariloxi preferido es feniloxi.

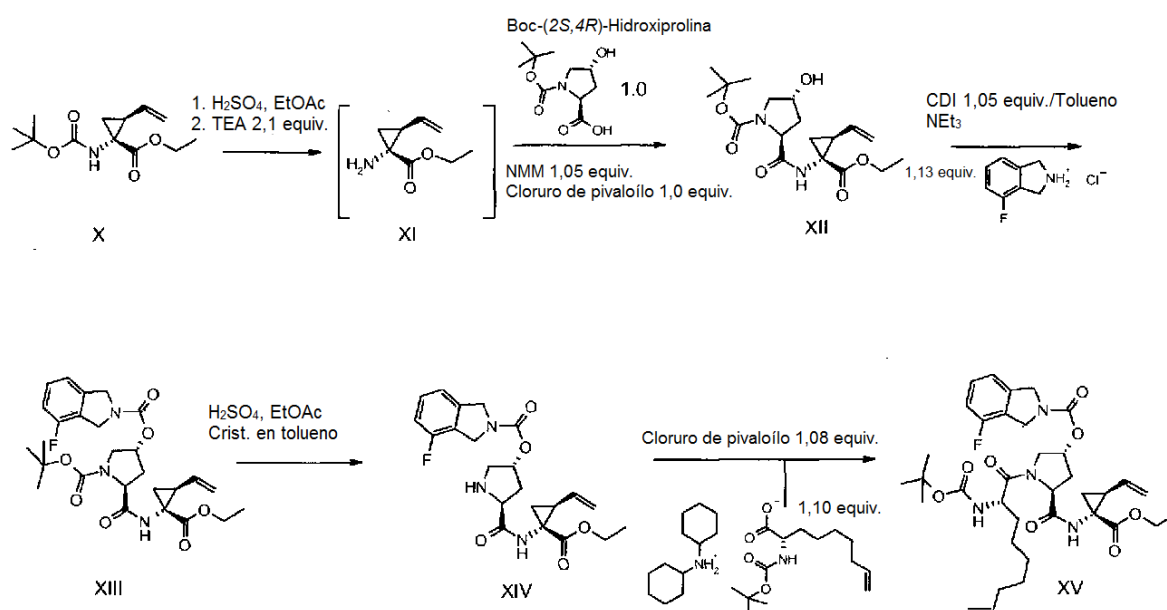
El término "arilalquilo" se refiere un radical arilo unido a un grupo alquilo. El término "arilo" tiene el significado que se ha definido anteriormente. El grupo arilalquilo preferido es bencilo.

El término "arilcarbonilo" se refiere a un radical arilo unido a un grupo carbonilo. El término "arilo" tiene el significado que se ha definido anteriormente. El grupo arilcarbonilo preferido es benzóilo.

El término "heteroarilo" se refiere a un radical heterocíclico que contiene de 1 a 3 heteroátomos en el anillo, siendo el resto átomos de carbono. Los heteroátomos adecuados incluyen, sin limitación, oxígeno, azufre y nitrógeno. Los grupos heteroarilo ejemplares incluyen furanilo, tienilo, piridilo, pirrolilo, N-alquilo pirrolo, pirimidilo, pirazinilo, imidazolilo, benzofuranilo, quinolinilo e indolilo. Como el grupo arilo, el grupo heteroarilo puede estar opcionalmente mono, di, tri o polisustituido con halógeno, hidroxilo, CN, NO_2 , NH_2 , $N(H, \text{alquilo})$, $N(\text{alquilo})_2$, carboxi, aminocarbonilo, alquilo, alcoxi, alquilcarbonilo, alquil C_{1-6} -sulfonilo, SO_2 -arilo, SO_3H , SO_3 -alquilo, $SO_2-NR'R''$, arilo y/o ariloxi.

El compuesto de partida de dieno de fórmula XV puede prepararse siguiendo el esquema 1 siguiente:

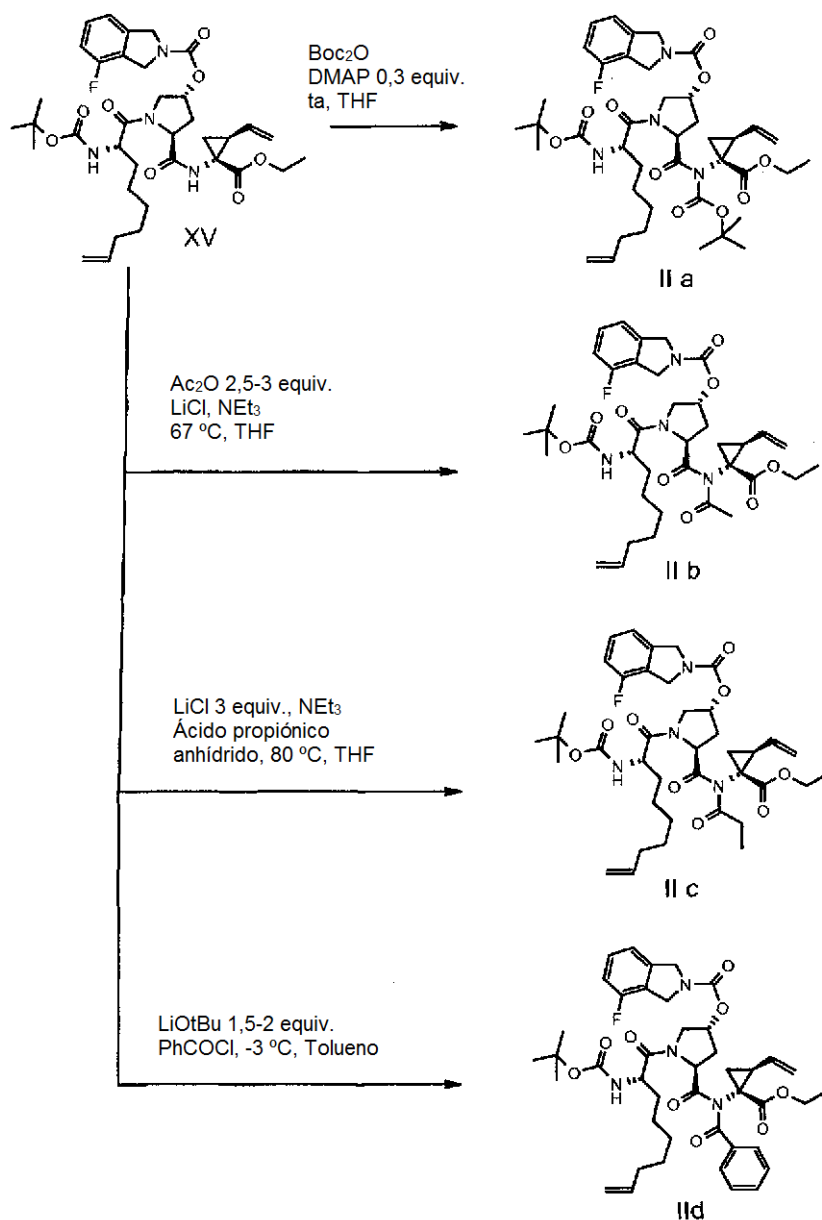
Esquema 1:



Por ejemplo, el vinilciclopropanocarboxilato X se trata con ácido sulfúrico para formar XI, después se acopla con Boc-(2S,4R)-hidroxiprolina para formar XII. La formación de carbamato en el grupo libre de OH con 4-fluoroisindolina conduce a XIII y la retirada del grupo protector Boc y la adición de la cadena lateral de ácido (S)-2-*tert*-butoxicarbonilamino-non-8-enoico puede proporcionar después el dieno XV.

5 La introducción de la sustitución N y la formación del dieno de fórmula II pueden realizarse de acuerdo con el esquema 2 siguiente:

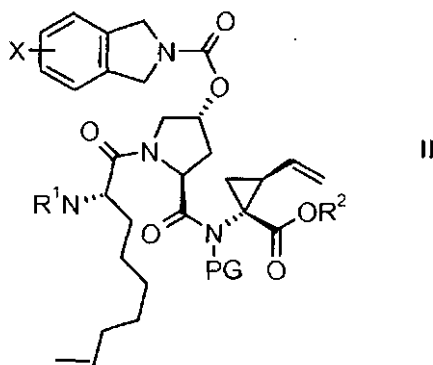
Esquema 2:



10 Por ejemplo, el dieno XV se trata con un anhídrido de ácido carboxílico en presencia de un halogenuro alcalino o alcalinotérreo, tal como cloruro de litio, para introducir sustituyentes alquilcarbonilo C₁₋₆ como acetilo o con un dicarbonato de dialquilo en presencia de una base, tal como con 4-dimetilamino piridina para introducir sustituyentes de alcocarbonilo C₁₋₆ como Boc.

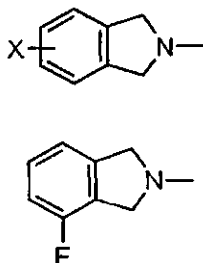
15

Los compuestos de la fórmula



donde R¹ y PG son grupos protectores de amino, R² es alquilo C₁₋₄ y X es halógeno, son compuestos no conocidos en la técnica y por consiguiente representan una realización adicional de la presente invención.

Se prefieren compuestos de dieno de fórmula II, donde R¹ es Boc, R² es etilo; PG es alquilcarbonilo C₁₋₆, arilcarbonilo o alcocarbonilo C₁₋₆ y el resto de la fórmula



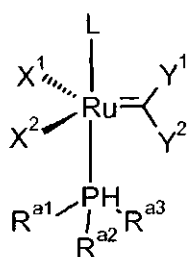
representa

Incluso se prefiere más un compuesto de dieno de fórmula II en la que PG es benzoilo.

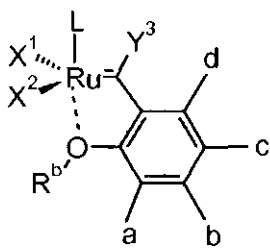
Etapa a)

La Etapa a) requiere la transformación del compuesto de dieno de fórmula II mediante reacción MCA en el éster macrocíclico de fórmula I.

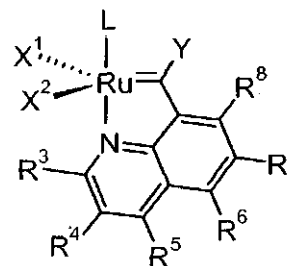
La reacción MCA se realiza como se ha indicado anteriormente con un catalizador complejo de rutenio (II) carbeno seleccionado entre los compuestos de la fórmula



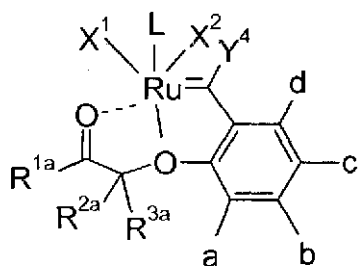
IIIa



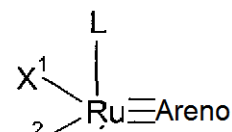
IIIb



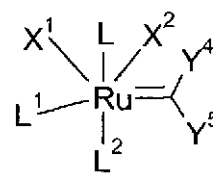
IIIc



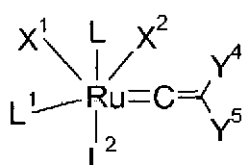
III d



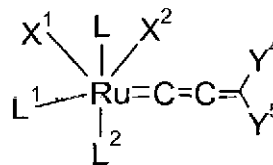
III e



III f



III g



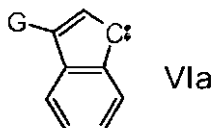
III h

donde L, L¹ y L² son ligandos neutros;

X¹ y X², independientemente entre sí, son ligandos aniónicos;

5 Y es hidrógeno, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆ o arilo, o Y y R⁸ se toman juntos para formar un (CH=CR)- o un puente -(CH₂)_n-, teniendo n el significado de 2 o 3, y R es como se ha definido para R⁴;
 Y¹ e Y², independientemente entre sí, son hidrógeno, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, alquiltio C₁₋₆, arilo, ariltio, alquilsulfonilo C₁₋₆, alquilsulfinilo C₁₋₆ o

10 Y¹ e Y² se toman juntos para formar un ciclo del tipo

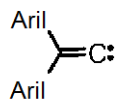


VI a

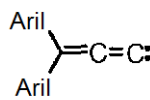
siendo G hidrógeno o arilo;

o

15 Y¹ e Y² forman juntos un grupo cumulenilo del tipo



VI b



VI c ;

Y³ es hidrógeno, alquilo C₁₋₆,

20 alquilsulfonilo C₁₋₆, alquilsulfinilo C₁₋₆;

Y⁴ e Y⁵, independientemente entre sí, son hidrógeno, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₈, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, alcoxi C₁₋₆, alqueniloxi C₂₋₆, alquiniloxi C₂₋₆, ariloxi, alcoxicarbonilo C₁₋₆, alquiltio C₁₋₆, arilo, ariltio, alquilsulfonilo C₁₋₆, alquilsulfinilo C₁₋₆;

25 R^{a1}, R^{a2} y R^{a3}, independientemente entre sí, son alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇, arilo, heteroarilo o R^{a1} y R^{a2} o R^{a2} y R^{a3} o R^{a1} y R^{a3} forman juntos un grupo ciclooctilo 1,5-punteado;

30 R^b es alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, halogenalquilo C₁₋₆, alquinilo C₂₋₆, arilo, alcoxicarbonilo C₁₋₆, alquilcarbonilo C₁₋₆, mono-alquilo C₁₋₆ o di-alquilamino C₁₋₆, alquilaminocarbonilo C₁₋₆, alquiltiocarbonilo C₁₋₆, alquilsulfonilo C₁₋₆, alquilsulfinilo C₁₋₆ o arilalquilo;

R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷ y R¹, independientemente entre sí, tienen el significado de hidrógeno, alquilo C₁₋₆, halógeno-alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, halógeno-alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, alquilcarbonilo C₁₋₆, arilo, hidroxilo, ariloxi, nitro, alcocarbonilo C₁₋₆, amino, mono-alquil C₁₋₆ o di-alquil C₁₋₆-amino, halógeno, tio, alquiltio C₁₋₆, ariltio, alquilsulfonilo C₁₋₆, alquilsulfino C₁₋₆, arilsulfonilo, SO₃H, alquilcarbonilamino C₁₋₆, arilcarbonilamino, alquilsulfonilamino C₁₋₆, arilsulfonilamino, halógeno-alquilsulfonilamino C₁₋₆, SO₃-alquilo C₁₋₆ o OSi(alquilo C₁₋₆)₃ y SO₂-NR'R", donde R' y R", independientemente entre sí, tienen el significado de hidrógeno, arilo o alquilo C₁₋₆, o R' y R" junto con el átomo de N forman un carbociclo;

a, b, c y d, independientemente entre sí, tienen el significado de hidrógeno, alquilo C₁₋₆, halógeno-alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, halógeno-alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, alquilcarbonilo C₁₋₆, arilo, hidroxilo, ariloxi, nitro, alcocarbonilo C₁₋₆, amino, mono-alquil C₁₋₆ o di-alquilamino C₁₋₆, halógeno, tio, alquiltio C₁₋₆, ariltio, alquilsulfonilo C₁₋₆, alquilsulfino C₁₋₆, arilsulfonilo, SO₃H, alquilcarbonilamino C₁₋₆, arilcarbonilamino, alquilsulfonilamino C₁₋₆, arilsulfonilamino, halógeno-alquilsulfonilamino C₁₋₆, SO₃-alquilo C₁₋₆ o OSi(alquilo C₁₋₆)₃ y SO₂-NR'R" donde R' y R", independientemente entre sí, tienen el significado de hidrógeno, arilo o alquilo C₁₋₆ o R' y R" junto con el átomo de N forman un carbociclo;

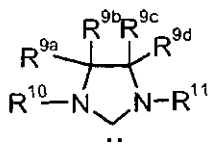
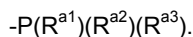
Areno representa fenilo o naftilo opcionalmente mono-, di-, tri- o múltiplemente sustituido con halógeno, hidroxilo, ciano, halógeno-alquilo C₁₋₆, NO₂, amino, mono-alquil C₁₋₆ o di-alquil C₁₋₆-amino, carboxi, aminocarbonilo, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, alquilcarbonilo C₁₋₆, alquilsulfonilo C₁₋₆, arilo, ariloxi SO₂-arilo, SO₃H, SO₃-alquilo C₁₋₆, SO₂-NR'R", donde R y R", independientemente entre sí, son hidrógeno o alquilo C₁₋₆;

R^{1a} es hidrógeno, hidroxilo, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₈, halógeno-alquilo C₁₋₆, arilo, ariloxi, alquiltio C₁₋₆, ariltio o -NR'R", donde R' y R", independientemente entre sí, son hidrógeno, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₈, arilo, aril-alquilo C₁₋₆, o donde R' y R", junto con el átomo de N, forman un carbociclo de 5 a 8 miembros que puede contener nitrógeno, oxígeno o azufre como un heteroátomo adicional;

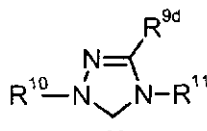
R^{2a} y R^{3a} son independientemente entre sí H, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₈, arilo, arilalquilo C₇₋₁₈ o

R^{1a} y R^{2a} o R^{3a} forman juntos un carbociclo de 5 a 12 miembros.

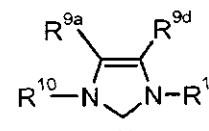
El ligando L es un ligando neutro seleccionado preferiblemente entre



VII



VIII



IX

donde R¹⁰ y R¹¹, independientemente entre sí, son alquilo C₁₋₆, arilo, alqueno C₂₋₆ o 1-adamantilo y

R^{9a-d} son, independientemente entre sí, hidrógeno, alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆ o arilo, o R^{9b} y R^{9c} o R^{9a} y R^{9d} tomados juntos forman un puente -(CH₂)₄-;

o R^{9a} y R^{9a}, en la fórmula IX, tienen ambos el significado de halógeno, preferiblemente de cloro;

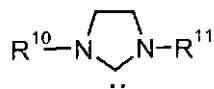
R^{a1-a3} son como se ha indicado anteriormente, pero preferiblemente ciclohexilo o fenilo.

En una realización preferida R¹⁰ y R¹¹ son alquilo C₁₋₆ o un grupo fenilo que está mono-, di- o tri-sustituido con alquilo C₁₋₆. Más preferiblemente, R¹⁰ y R¹¹ tienen el significado de t-butilo, 1-adamantilo, isopropilo, 2-metilfenilo, 2,6-diisopropilfenilo o 2, 4, 6-trimetilfenilo, lo más preferiblemente 2,4,6-trimetilfenilo.

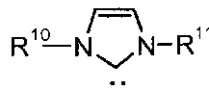
En una realización preferida, R^{9a} y R^{9c} son metilo o fenilo y R^{9b} y R^{9d} son hidrógeno, o R^{9a} y R^{9c} o R^{9b} y R^{9d} se toman juntos para formar un puente -(CH₂)_n-, teniendo n el significado de 3 o 4. Por tanto, se entiende que si están presentes átomos de carbono quirales, están comprendidas tanto la forma racémica como la enantioméricamente pura.

En una realización preferida adicional, R^{9a-d} es hidrógeno.

En una realización preferida adicional L es



VIIa



VIIIa

donde R¹⁰ y R¹¹ son como se han descrito anteriormente.

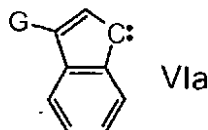
- 5 Los ligandos aniónicos X¹ y X² se seleccionan preferiblemente entre un halogenuro o un pseudo halogenuro, tal como cianuro, puede seleccionarse un rodanuro, un cianato, un isocianato, acetato o trifluoroacetato.

El ligando aniónico preferido para X¹ y X² es un halogenuro, mientras que el cloro es el ligando aniónico más preferido.

- 10 Y es preferiblemente hidrógeno;

Y¹ e Y² son iguales o diferentes y se representan preferiblemente hidrógeno, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquiltio C₁₋₆, fenilo, feniltio o

- 15 Y¹ e Y² tomados juntos forman un ciclo del tipo



siendo G, hidrógeno o fenilo;

Y³ es preferiblemente hidrógeno.

- 20 Y⁴ e Y⁵ son iguales o diferentes y representan preferiblemente hidrógeno, alquilo C₁₋₆, arilo o ariltio.

R^b es como se ha indicado anteriormente, pero preferiblemente representa alquilo C₁₋₆ y halógeno-alquilo C₁₋₆.

- 25 El significado preferido para a, b y d es hidrógeno.

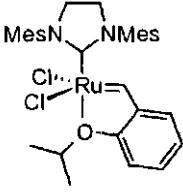
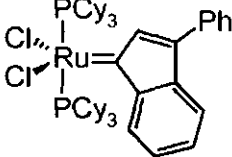
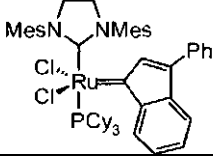
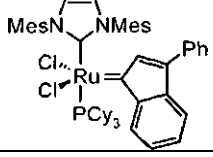
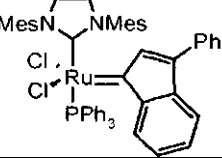
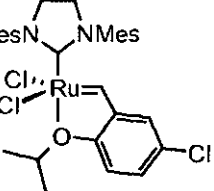
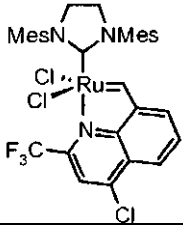
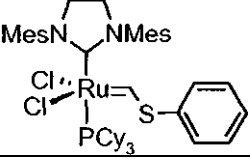
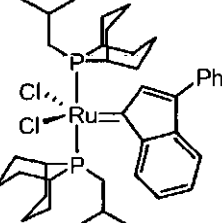
El significado preferido para c es hidrógeno, halógeno, nitro, alquilcarbonilamino C₁₋₆, arilcarbonilamino, arilsulfonilamino, alquilsulfonilamino, halógeno-alquilsulfonilamino C₁₋₆, SO₂-NRR" donde R' y R", independientemente entre sí, tienen el significado de hidrógeno, alquilo C₁₋₆, arilo, o R' y R", junto con el átomo de N, forman un carbociclo.

- 30 De forma más preferida, c significa hidrógeno, C1, nitro, SO₂-NR'R".

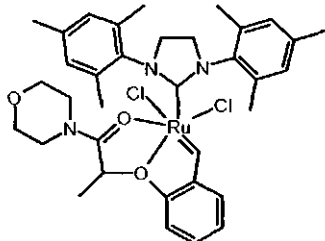
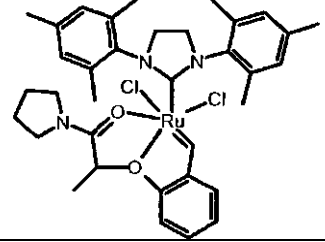
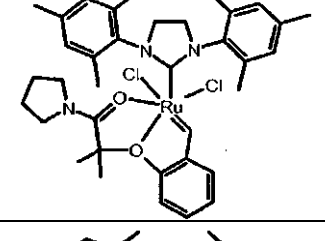
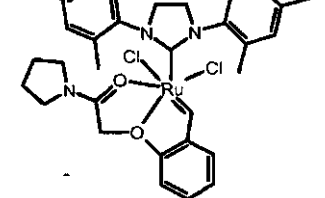
El significado preferido para Areno es benceno, p-cimeno, mesitileno, p-xileno.

- 35 Los siguientes catalizadores representan catalizadores complejos de rutenio (II) carbeno preferidos.

	[RuCl ₂ (PCy ₃) ₂ (bencilideno)]
	[RuCl ₂ (PCy ₃)(ImH ₂ Mes)(bencilideno)]
	[RuCl ₂ (=CH(2-iPrOPh))(PCy ₃)]

 <p>The structure shows a ruthenium center coordinated to two chlorine atoms, an imidazole ring with two mesityl groups, and an alkene ligand where the terminal carbon is part of a 2-isopropoxyphenyl group.</p>	[RuCl ₂ (=CH(2-iPrOPh))(ImH ₂ Mes)]
 <p>The structure shows a ruthenium center coordinated to two chlorine atoms, two tricyclohexylphosphine ligands, and a 3-phenylindenyl-1-ylidene ligand.</p>	[RuCl ₂ (PCy ₃) ₂ (3-phenylindenil-1-iden)]
 <p>The structure shows a ruthenium center coordinated to two chlorine atoms, one tricyclohexylphosphine ligand, one imidazole ring with two mesityl groups, and one 3-phenylindenyl-1-ylidene ligand.</p>	[RuCl ₂ (PCy ₃)(ImH ₂ Mes)(3-phenylindenil-1-iden)]
 <p>The structure shows a ruthenium center coordinated to two chlorine atoms, one imidazole ring with two mesityl groups, one tricyclohexylphosphine ligand, and one 3-phenylindenyl-1-ylidene ligand.</p>	[RuCl ₂ (3-phenylindenil-1-iden)(ImMes)(PCy ₃)]
 <p>The structure shows a ruthenium center coordinated to two chlorine atoms, one imidazole ring with two mesityl groups, one triphenylphosphine ligand, and one 3-phenylindenyl-1-ylidene ligand.</p>	[RuCl ₂ (3-phenylindenil-1-iden)(ImMes)(PPh ₃)]
 <p>The structure shows a ruthenium center coordinated to two chlorine atoms, an imidazole ring with two mesityl groups, and an alkene ligand where the terminal carbon is part of a 2-isopropoxy-5-chlorophenyl group.</p>	[RuCl ₂ (=CH(2-iPrO,5-ClPh))(ImH ₂ Mes)]
 <p>The structure shows a ruthenium center coordinated to two chlorine atoms, an imidazole ring with two mesityl groups, and an alkene ligand where the terminal carbon is part of a 7-(trifluoromethyl)-5-chloroquinoline ring system.</p>	[RuCl ₂ (=CH(7-CF ₃ , 5-Cl-8-quinolina))-(ImH ₂ Mes)]
 <p>The structure shows a ruthenium center coordinated to two chlorine atoms, an imidazole ring with two mesityl groups, one tricyclohexylphosphine ligand, and a thiophenylmethylidene ligand.</p>	[RuCl ₂ (=CHSPh)(ImH ₂ Mes)(PCy ₃)]
 <p>The structure shows a ruthenium center coordinated to two chlorine atoms, one 3-phenylindenyl-1-ylidene ligand, and two isobutylferrocenylphosphine ligands.</p>	[RuCl ₂ (3-phenylindenil-1-iden)-(isobutylfobano) ₂]

<p>The structure shows a ruthenium (Ru) center coordinated to two chlorine (Cl) atoms, a phenyl-substituted imidene (=CHPh) group, and two 3-bromopyridine (m-Br-Pir) ligands. The Ru is also coordinated to an ImH2Mes ligand, which is a 1,2-bis(mesityl)imidazole.</p>	[RuCl ₂ (=CHPh)(ImH ₂ Mes)(m-Br-Pir) ₂]
<p>The structure shows a ruthenium (Ru) center coordinated to two chlorine (Cl) atoms, an imidene (=CH) group where the phenyl ring is substituted with an ortho-methoxyacetophenone group (o-OCH(CH₃)(C=O)CH₃), and one ImH₂Mes ligand.</p>	[RuCl ₂ (=CH((o-OCH(CH ₃)(C=O)CH ₃)Ph)(ImH ₂ Mes)]
<p>The structure shows a ruthenium (Ru) center coordinated to two chlorine (Cl) atoms, an imidene (=CH) group where the phenyl ring is substituted with an ortho-methoxycarbonyl group (o-OCH(Me)CO₂Me), and one ImH₂Mes ligand.</p>	[RuCl ₂ (=CH(o-OCH(Me)CO ₂ Me)Ph)-(ImH ₂ Mes)]
<p>The structure shows a ruthenium (Ru) center coordinated to two chlorine (Cl) atoms, an imidene (=CH) group where the phenyl ring is substituted with an ortho-methoxycarboxylic acid group (o-OCH(Me)CO₂H), and one ImH₂Mes ligand.</p>	[RuCl ₂ (=CH(o-OCH(Me)CO ₂ H)-Ph)(ImH ₂ Mes)]
<p>The structure shows a ruthenium (Ru) center coordinated to two chlorine (Cl) atoms, an imidene (=CH) group where the phenyl ring is substituted with an ortho-methoxycarbonyl group with a diethylamino group (o-OCH(Me)CONEt₂), and one ImH₂Mes ligand.</p>	[RuCl ₂ (=CH(o-OCH(Me)CONEt ₂)Ph)-(ImH ₂ Mes)]
<p>The structure shows a ruthenium (Ru) center coordinated to two chlorine (Cl) atoms, an imidene (=CH) group where the phenyl ring is substituted with an ortho-methoxycarbonyl group with an amino group (o-OCH(Me)CONH₂), and one ImH₂Mes ligand.</p>	[RuCl ₂ (=CH(o-OCH(Me)CONH ₂)-Ph)(ImH ₂ Mes)]
<p>The structure shows a ruthenium (Ru) center coordinated to two chlorine (Cl) atoms, one ImMes ligand (1-mesitylimidazole), and one p-cimeno ligand (p-cymene).</p>	[RuCl ₂ (ImMes)(p-cimeno)]

	$[\text{RuCl}_2(=\text{CH}(\text{o-OCH}(\text{Me})\text{CO-N-Morfolina})\text{Ph})(\text{ImH}_2\text{Mes})]$
	$[\text{RuCl}_2(=\text{CH}(\text{o-OCH}(\text{Me})\text{CO-N-Pirrolidina})\text{Ph})(\text{ImH}_2\text{Mes})]$
	$[\text{RuCl}_2(=\text{CH}(\text{o-OCMe}_2\text{CO-N-Pirrolidina})\text{Ph})(\text{ImH}_2\text{Mes})]$
	$[\text{RuCl}_2(=\text{CH}(\text{o-OCH}_2\text{CO-N-Pirrolidina})\text{Ph})(\text{ImH}_2\text{Mes})]$

E incluso, son más preferidos:

- 5 $[\text{RuCl}_2(\text{PCy}_3)(\text{ImH}_2\text{Mes})(\text{bencilideno})]$,
 $[\text{RuCl}_2(=\text{CH}(2\text{-iPrOPh})(\text{ImH}_2\text{Mes})]$,
 $[\text{RuCl}_2(\text{PCy}_3)(\text{ImH}_2\text{Mes})(3\text{-fenilindenil-1-ideno})]$,
10 $[\text{RuCl}_2(3\text{-fenilindenil-1-ideno})(\text{ImMes})(\text{PCy}_3)]$,
 $[\text{RuCl}_2(=\text{CH}(\text{o-OCH}(\text{Me})\text{CO}_2\text{Me})\text{Ph})(\text{ImM}_2\text{Mes})]$,
 $[\text{RuCl}_2(=\text{CH}(\text{o-OCH}(\text{Me})\text{CONEt}_2)\text{Ph})(\text{ImH}_2\text{Mes})]$,
15 $[\text{RuCl}_2(=\text{CH}(\text{o-OCH}(\text{Me})\text{CO-N-Morfolina})\text{Ph})(\text{ImH}_2\text{Mes})]$,
 $[\text{RuCl}_2(=\text{CH}(\text{o-OCH}(\text{Me})\text{CO-N-Pirrolidina})\text{Ph})(\text{ImH}_2\text{Mes})]$,
20 $[\text{RuCl}_2(=\text{CH}(\text{o-OCMe}_2\text{CO-N-Pirrolidina})\text{Ph})(\text{ImH}_2\text{Mes})]$ y
 $[\text{RuCl}_2(=\text{CH}(\text{o-OCH}_2\text{CO-N-Pirrolidina})\text{Ph})(\text{ImH}_2\text{Mes})]$.

25 La reacción MCA se realiza normalmente en un disolvente orgánico, preferiblemente en un disolvente orgánico aromático, tal como en benceno, tolueno o mesitileno, o en disolventes aromáticos halogenados, tales como en bencenos o toluenos polifluorados como α,α,α -trifluorotolueno, octafluorotolueno, 1,2-difluorobenceno o hexafluoro benceno. También son disolventes adecuados, hidrocarburos halogenados, tales como diclorometano o dicloroetano. Los disolventes pueden usarse como un disolvente individual o como una mezcla de disolventes diferentes. Además, también puede usarse de la misma forma un co-disolvente seleccionado entre un hidrocarburo alifático, tal como
30 pentano, hexano o heptano.

La temperatura de reacción se selecciona, por lo general, en un intervalo de 20 °C a 140 °C, preferiblemente de 40 °C a 100 °C e incluso de forma más preferida de 50 °C a 90 °C.

5 El sustrato molar para una relación de catalizador S/C se selecciona habitualmente en una relación de 20 a 10000, pero preferiblemente en una relación de 150 a 4000.

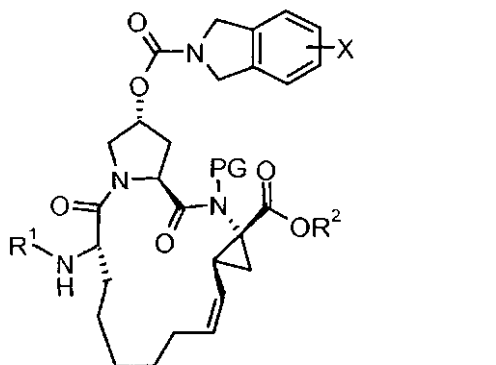
La concentración de sustrato exacta no es crítica, puede seleccionarse en una relación muy amplia de entre 0,1 y 25 %. Desde un punto de vista técnico, es preferible usar una concentración de sustrato entre 5 y 15 %.

10 Es conveniente realizar la reacción en burbujeo de un gas inerte a través de la mezcla de reacción o a un vacío ligero.

El éster macrocíclico de fórmula I puede aislarse aplicando métodos conocidos para el experto en la materia, tales como por cromatografía en columna o por cristalización. La mezcla de reacción de metátesis puede también, después de un simple tratamiento de extracción, llevarse directamente a la siguiente etapa.

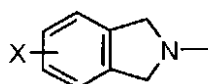
15 Para retirar la mayor parte del catalizador de la solución del éster macrocíclico I, la mezcla de reacción puede tratarse con un agente complejante, tal como etilendiamina, y también para extraer la especie de rutenio soluble resultante en agua ácida. La cantidad de etilendiamina no es crítica; puede usarse en una relación molar de 1:1 a 100:1 en relación al catalizador, de preferencia, en una relación molar de 20:1 a 70:1.

20 Los ésteres macrocíclicos de la fórmula

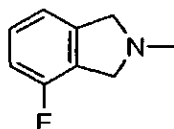


25 donde R¹ y PG son grupos protectores de amino, R² es alquilo C₁₋₄ y X es halógeno, son compuestos no conocidos en la técnica y por tanto representan una realización adicional de la presente invención.

En un éster macrocíclico preferido de fórmula I, R¹ es Boc, R² es etilo, PG es alquilcarbonilo C₁₋₆, arilcarbonilo o alcóxicarbonilo C₁₋₆ y el resto de la fórmula



representa

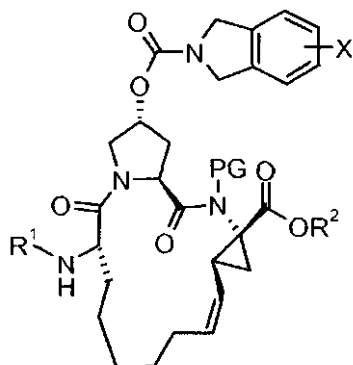


30 En un éster macrocíclico preferido de fórmula I, PG es benzoílo.

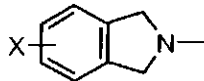
35 Etapa b)

La Etapa b) requiere la hidrólisis del éster y la retirada del grupo de protección PG del éster macrocíclico de fórmula I y la formación del ácido macrocíclico de fórmula XX.

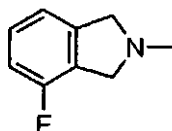
En una realización preferida, se usa el éster macrocíclico de la fórmula



donde R¹ es Boc, R¹ es etilo, PG es alquilcarbonilo C₁₋₆, arilcarbonilo o alcoxicarbonilo C₁₋₆ y el resto de la fórmula



5 representa



En una realización incluso más preferida, PG es benzoilo.

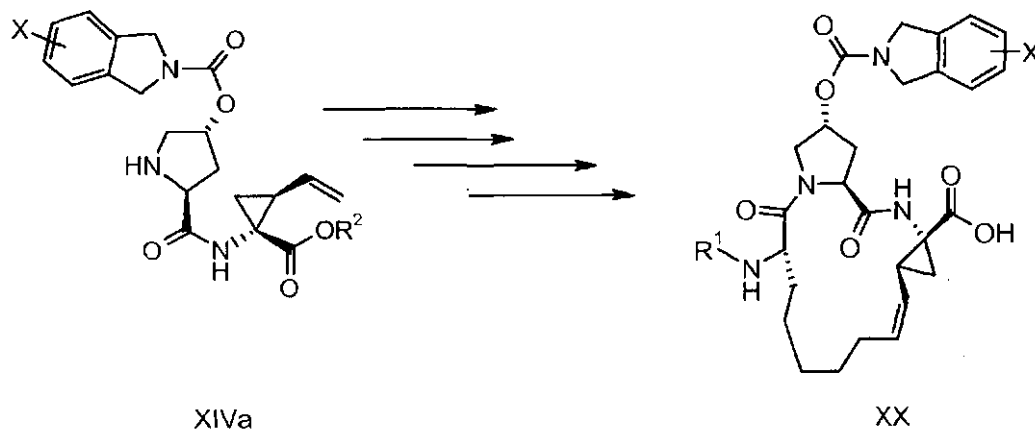
10 La hidrólisis y la retirada del grupo de protección PG pueden conseguirse habitualmente por tratamiento con una solución acuosa alcalina de hidróxido, tal como con una solución acuosa de hidróxido sódico en disolventes como tetrahidrofurano, metanol o etano, o mezclas de los mismos, a una temperatura de 0 °C a 40 °C.

15 En el caso de PG = alcoxicarbonilo C₁₋₆, su retirada puede conseguirse habitualmente por tratamiento con un ácido, tal como con ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido trifluoroacético, ácido metanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido bencenosulfónico. Como el tratamiento de ácido puede retirar el grupo Boc, puede ser necesario R¹, así como la reintroducción de este grupo Boc R¹, para realizar las etapas de síntesis posteriores.

20 Después de la neutralización de la mezcla de reacción, normalmente con ácido clorhídrico, el ácido macrocíclico de fórmula XX puede aislarse por medio de extracción con un disolvente adecuado, tal como con diclorometano. La cristalización en un disolvente adecuado, preferiblemente en tetrahidrofurano, conduce a un producto cristalino con una pureza por encima del 98 % (HPLC, área).

25 En una realización preferida adicional de la invención, el ácido macrocíclico de fórmula XX puede obtenerse directamente sin aislamiento de los productos intermedios del intermedio de fórmula XIVa.

Esquema 3:



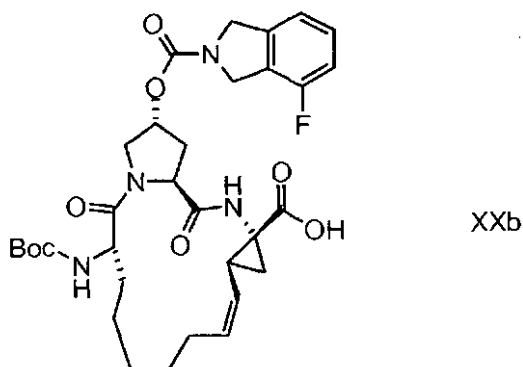
30 R¹, R² y X tienen el significado que se ha mencionado anteriormente.

Etapa c)

La Etapa c) requiere el acoplamiento del ácido macrocíclico de fórmula XX con ciclopropil sulfonamida para formar la sulfonamida macrocíclica de fórmula XXI.

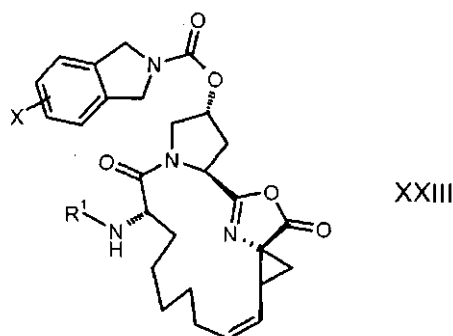
5

En una realización preferida, se usa el ácido macrocíclico de la fórmula



10

En una primera etapa, el ácido macrocíclico de fórmula XX se hace reaccionar con ácido acético anhídrido en presencia de una base inorgánica, tal como con un carbonato alcalino como carbonato sódico y un disolvente adecuado, tal como con tetrahidrofurano, en un intermedio de azlactona de la fórmula



donde R¹ es un grupo protector de amino y X es halógeno.

15

La reacción se realiza oportunamente a una temperatura de 10 °C a 50 °C.

Por lo general, el intermedio de azlactona no se aislará, si no que se hará reaccionar adicionalmente *in situ* con ciclopropilsulfonamida, en presencia de una base inorgánica, tal como con un carbonato alcalino, como carbonato potásico, para dar la sulfonamida macrocíclica de fórmula XXI.

20

La reacción en esta segunda etapa se realiza oportunamente a una temperatura de 50 °C a 70 °C.

Una vez se completa la reacción, la mezcla de reacción puede tratarse con agua. Después de separación y retirada de la fase de agua, la fase orgánica puede diluirse adicionalmente con un disolvente orgánico adecuado, tal como acetato de etilo o tolueno, y lavarse, por ejemplo, con un ácido sulfúrico acuoso y agua.

25

Después, el aislamiento de la sulfonamida macrocíclica de fórmula XXI puede conseguirse mediante un intercambio de disolvente por etanol, seguido de la adición de la solución etanólica a agua, provocando así la precipitación del producto deseado.

30

Sin embargo, en una realización preferida, la sulfonamida macrocíclica de fórmula XXI no se aislará, si no que la fase orgánica que se ha tratado como se ha descrito anteriormente en el presente documento se liberará del agua residual por medio de una destilación azeotrópica continua.

35

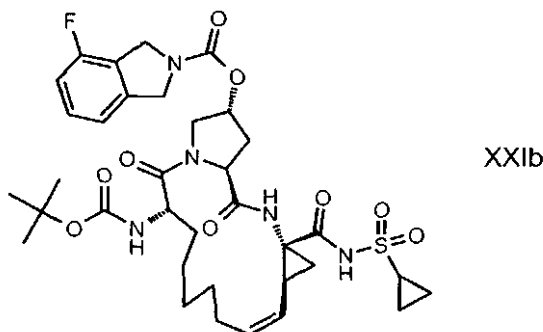
Después, la mezcla se usa directamente para la etapa d) posterior.

Etapa d)

La Etapa d) requiere el tratamiento de la sulfonamida macrocíclica de fórmula XXI con una base de sodio para formar el producto final, es decir, el compuesto macrocíclico de fórmula XXII.

40

En una realización preferida, se usa la sulfonamida macrocíclica de la fórmula



5 Por norma, la mezcla libre de agua obtenida de la etapa c) se trata con una base de sodio, tal como hidróxido sódico, preferiblemente una solución acuosa de la misma, metilato sódico o etóxido sódico, preferiblemente con metilato sódico en presencia de metanol, a una temperatura de 0 °C y 50 °C.

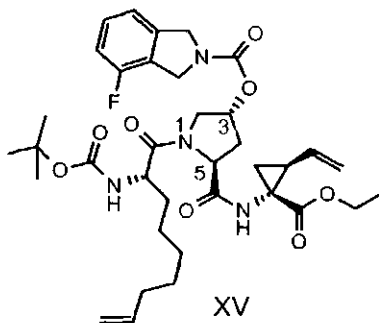
10 Una vez se completa la reacción, la mezcla de reacción puede tratarse con una mezcla de un disolvente orgánico adecuado, tal como acetato de etilo y agua, en el que después pueden recogerse los cristales del compuesto de sodio de fórmula XXII, preferiblemente el compuesto de fórmula XXIIb, con buena pureza y rendimiento.

Ejemplos

Abreviaturas:

- 15 t.a. = temperatura ambiente
 ImH₂Mes = 1,3-bis-(2,4,6-trimetilfenil)-2-imidazolidinilideno
 ImMes = 1,3-bis-(2,4,6-trimetilfenil)-2-imidazolilideno
 ImH₂Pr = 1,3-bis-(2,6-diisopropilfenil)-2-imidazolidinilideno
 20 MCA = metátesis de cierre de anillo
 S/C = relación molar sustrato a catalizador
 Mes = 2,4,6-Trimetilfenilo
 %a = % de área de HPLC

25 Dieno XV: (3R,5S)-1-[(S)-2-terc-butoxicarbonilamino-non-8-enoil]-5-[(1R,2S)-1-etoxicarbonil-2-vinil-ciclopropil-carbamoi]-pirrolidin-3-il éster del ácido 4-fluoro-1,3-dihidro-isoindolo-2-carboxílico.



30 N-acetil-Dieno IIb: (3R,5S)-5-[Acetil-((1R,2S)-1-etoxicarbonil-2-vinil-ciclopropil)-carbamoi]-1-((S)-2-terc-butoxicarbonilamino-non-8-enoil)-pirrolidin-3-il éster del ácido 4-fluoro-1,3-dihidro-isoindolo-2-carboxílico

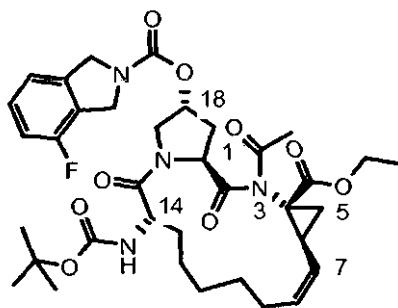
N-propionil-Dieno IIc: (3R,5S)-1-((S)-2-terc-butoxicarbonilamino-non-8-enoil)-5-[(1R,2S)-1-etoxicarbonil-2-vinil-ciclopropil]-propionil-carbamoi]-pirrolidin-3-il éster del ácido 4-fluoro-1,3-dihidro-isoindolo-2-carboxílico

35 N-BOC-Dieno IIa: (3R,5S)-1-((S)-2-terc-butoxicarbonilamino-non-8-enoil)-5-[terc-butoxicarbonil-((1R,2S)-1-etoxicarbonil-2-vinil-ciclopropil)-aminocarbonil]-pirrolidin-3-il éster del ácido 4-fluoro-1,3-dihidro-isoindolo-2-carboxílico

N-Benzoil-Dieno II d: (3R,5S)-5-[benzoil-((1R,2S)-1-etoxicarbonil-2-vinil-ciclopropil)-carbamoi]-1-((S)-2-terc-butoxicarbonilamino-non-8-enoil)-pirrolidin-3-il éster del ácido 4-fluoro-1,3-dihidro-isoindolo-2-carboxílico

40 N-Acetil-MCA-Ester Ib: Éster etílico del ácido (Z)-(1S,4R,6S, 14S,18R)-3-Acetil-14-terc-butoxicarbonil-amino-18-(4-fluoro-1,3-dihidroisoindolo-2-carboniloxi)-2,15-dioxo-3,16-diaza-triciclo[14,3,0,0^{4,6}]nonadec-7-eno-4-carboxílico.

La numeración atómica se muestra a continuación:



1b

N-Propionil-MCA-Éster Ic:

Éster etílico del ácido (Z)-(1S,4R,6S,14S,18R)-14-*tert*-butoxicarbonilamino-18-(4-fluoro-1,3-dihidro-isoindolo-2-carboniloxi)-2,15-di-oxo-3-propionil-3,16-diaza-triciclo[14,3,0,0^{4,6}]nonadec-7-eno-4-carboxílico.

N-BOC- MCA-Éster Ia:

4-Etil éster de 3-*tert*-butil éster del ácido (Z)-(1S,4R,6S,14S,18R)-14-*tert*-butoxicarbonilamino-18-(4-fluoro-1,3-dihidro-isoindolo-2-carboniloxi)-2,15-di-oxo-3,16-diaza-triciclo[14,3,0,0^{4,6}]nonadec-7-eno-3,4-dicarboxílico.

N-Benzoil-MCA-Éster Id:

Éster etílico del ácido (Z)-(1S,4R,6S,14S,18R)-3-benzoil-14-*tert*-butoxicarbonilamino-18-(4-auro-1,3-dihidro isoindolo-2-carboniloxi)-2,15-dioxo-3,16-diaza-triciclo[14,3,0,0^{4,6}]nonadec-7-eno-4-carboxílico.

MCA-Ácido Carboxílico XXb:

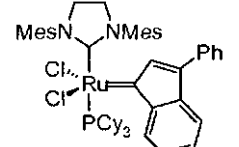
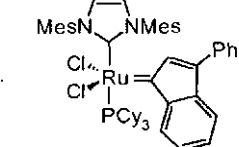
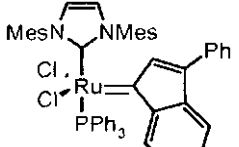
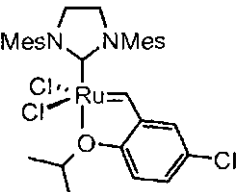
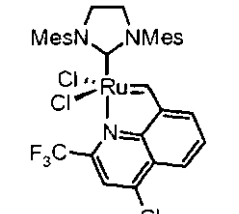
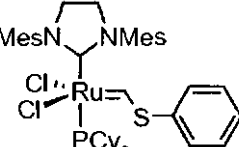
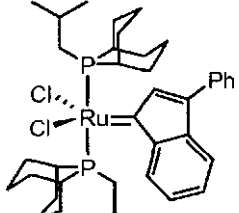
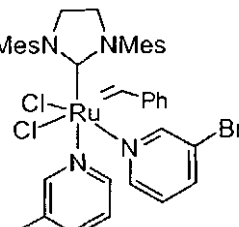
Ácido (Z)-(1S,4R,6S,14S,18R)-14-*tert*-butoxicarbonilamino-18-(4-fluoro-1,3-dihidro-isoindolo-2-carboniloxi)-2,15-dioxo-3,16-diaza-triciclo[14,3,0,0^{4,6}]nonadec-7-eno-4-carboxílico.

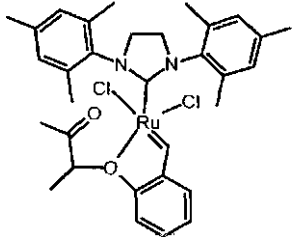
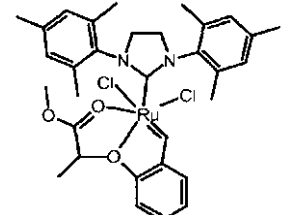
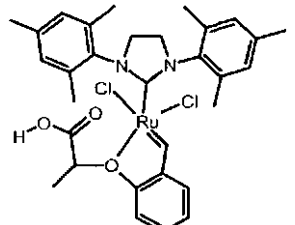
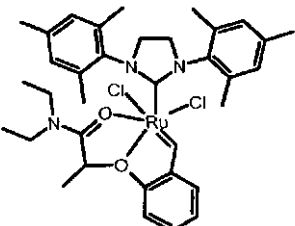
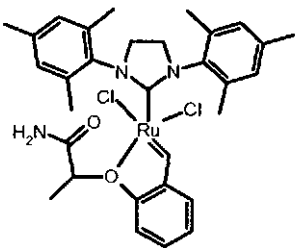
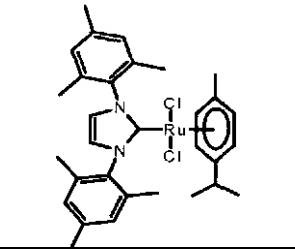
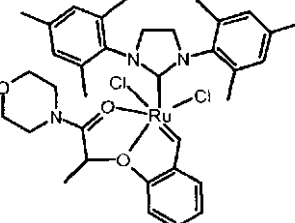
MCA-Ester XVI:

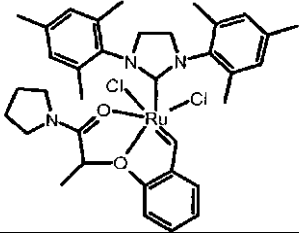
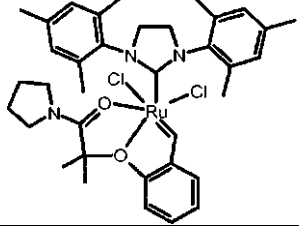
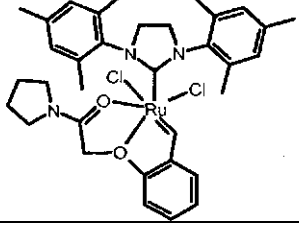
Éster etílico del ácido (Z)-(1S,4R,6S,14S,18R)-14-*tert*-butoxicarbonilamino-18-(4-fluoro-1,3-dihidro-isoindolo-2-carboniloxi)-2,15-dioxo-3,16-diaza-triciclo[14,3,0,0^{4,6}]nonadec-7-eno-4-carboxílico.

Tabla de catalizadores ensayados:

Número de Catalizador	Estructura del catalizador	Nombre químico abreviado
5000		[RuCl ₂ (PCy ₃) ₂ (bencilideno)] Nº CAS 172222-30-9; a)
5001		[RuCl ₂ (PCy ₃)(ImH ₂ Mes)(bencilideno)] Nº CAS 246047-72-3; a)
5002		[RuCl ₂ (=CH(2- <i>i</i> PrOPh))(PCy ₃)] Nº CAS 203714-71-0; a)
5003		[RuCl ₂ (=CH(2- <i>i</i> PrOPh))(ImH ₂ Mes)] Nº CAS 301224-40-8; a)
5006		[RuCl ₂ (PCy ₃) ₂ (3-fenilindenil-1-iden)] Nº CAS 250220-36-1; c)

Número de Catalizador	Estructura del catalizador	Nombre químico abreviado
5008		[RuCl ₂ (PCy ₃)(ImH ₂ Mes)(3-fenilindenil-1-ideno)] Nº CAS 536724-67-1; c)
5016		[RuCl ₂ (3-fenilindenil-1-ideno)(ImMes)(PCy ₃)] Nº CAS 254972-49-1; d)
5017		[RuCl ₂ (3-fenilindenil-1-ideno)(ImMes)(PPh ₃)] Nº CAS 254972-47-9; d)
5024		[RuCl ₂ (=CH(2-iPrO,5-ClPh))(ImH ₂ Mes)] Nº CAS 918870-68-5; b)
5025		[RuCl ₂ (=CH(7-CF ₃ ,5-Cl-8-quinolina))-(ImH ₂ Mes)]; e)
5040		[RuCl ₂ (=CHSPh)(ImH ₂ Mes)(PCy ₃)]; g)
5041		[RuCl ₂ (3-fenilindenil-1-ideno)-(isobutilfobano) ₂] Nº CAS 894423-99-5; c)
5047		[RuCl ₂ (=CHPh)(ImH ₂ Mes)(m-Br-Pir) ₂] Nº CAS 477218-66-9; a)

Número de Catalizador	Estructura del catalizador	Nombre químico abreviado
5055		<p>[RuCl₂(=CH(o-OCH(CH₃)(C=O)CH₃)Ph)(ImH₂Mes)] Preparado de acuerdo con el documento WO 2008/034552 A1</p>
5056		<p>[RuCl₂(=CH(o-OCH(Me)CO₂Me)Ph)(ImH₂Mes)] N° CAS 837392-94-6 M. Bieniek, R. Bujok, M. Cabaj, N. Lugan, G. Lavigne, D. Arit, K. Grela, J. Am. Chem. Soc. 2006, 128, 13652.</p>
5057		<p>[RuCl₂(=CH(o-OCH(Me)CO₂H)Ph)(ImH₂Mes)] N° CAS 959710-27-1 Generado <i>in situ</i> de acuerdo con: R. Gawin, A. Makal, K. Wozniak, M. Mauduit, K. Grela, Angew. Chem. Int. Ed. 2007, 46, 7206.</p>
5058		<p>[RuCl₂(=CH(o-OCH(Me)CONEt₂)Ph)(ImH₂Mes)] f)</p>
5059		<p>[RuCl₂(=CH(o-OCH(Me)CONH₂)Ph)(ImH₂Mes)] f)</p>
5062		<p>[RuCl₂(ImMes)(p-cimeno)] N° CAS 244187-82-4 L. Jafarpour, J. Huang, E. D. Stevens, S. Nolan, Organometallics 1999, 18,3760,</p>
5064		<p>[RuCl₂(=CH(o-OCH(Me)CO-N-Morfolina)Ph)(ImH₂Mes)] f)</p>

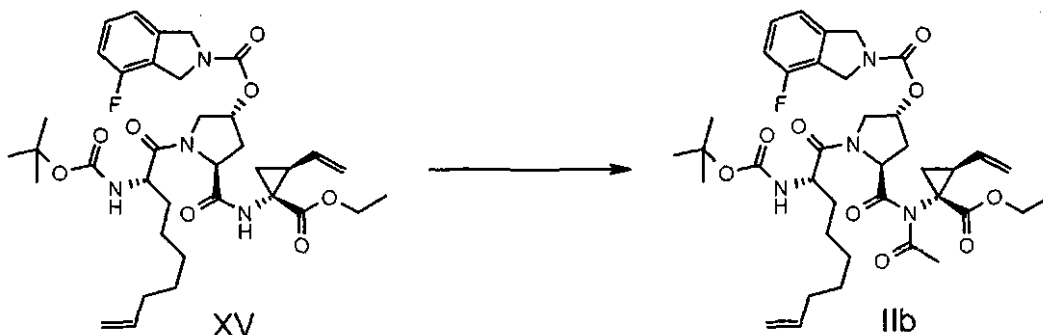
Número de Catalizador	Estructura del catalizador	Nombre químico abreviado
5065		[RuCl ₂ (=CH(o-OCH(Me)CO-N-Pirrolidina)Ph)(ImH ₂ MeS)] f)
5072		[RuCl ₂ (=CH(o-OCMe ₂ CO-N-Pirrolidina)Ph)(ImH ₂ Mes)] f)
5073		RuCl ₂ (=CH(o-OCH ₂ CO-N-Pirrolidina)Ph)(ImH ₂ Mes)] f)

a) Disponible en el mercado de Sigma-Aldrich Chemie GmbH, Postfach, CH-9471 Buchs, Suiza:
b) Disponible en el mercado de Zannan Pharma Ltd. 4299 Jindu Road, Bld. 3, Shanghai, 201108, P.R. China y Strem Chemicals Inc., 7 Mulliken Way, Newburyport, MA 01950-4098, EEUU.
c) Disponible en el mercado de Umicore & Co., Rodenbacher Chaussee 4, D-63403 Hanau, Alemania y Strem Chemicals Inc., 7 Mulliken Way, Newburyport, MA 01950-4098, EEUU.
d) Disponible en el mercado de Degussa AG, Rodenbacher Chaussee 4, D-63403 Hanau, Alemania.
e) Preparado de acuerdo con el documento WO2008/000644 A1.
f) Preparado de acuerdo con Sol. EP N° 08154367.0, presentada el 11 de abril de 2008.
g) Disponible en el mercado de Strem Chemicals, Inc., Postfach 1215, KEHL, 77672, Alemania.

Preparación de compuestos de dieno IIa a IId:

Ejemplo A

5



10

15

A una solución del dieno XV (40,0 g, 53,80 mmol, contenido del 92,1 %) en 330 ml de tetrahidrofurano se le añadieron, en una atmósfera de argón, 22,70 ml (163,5 mmol) de trietilamina, 6,90 g (161,6 mmol) de cloruro de litio y 15,0 ml (159 mmol) de anhídrido acético y la mezcla se agitó a 60 °C (temperatura interna) durante 6 h, tiempo después del cual únicamente el 2 % de área del dieno XV había permanecido sin reaccionar. La mezcla de reacción ligeramente turbia se enfrió, se filtró y el precipitado se lavó con tetrahidrofurano. Los filtrados combinados se sometieron a evaporación rotatoria hasta sequedad (40 °C/180 mbar). El residuo oleoso se disolvió en 500 ml de acetato de etilo y se extrajo con 300 ml de ácido clorhídrico 0,5 M. La fase acuosa se extrajo de nuevo con un total de 1 l de acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con 300 ml de ácido clorhídrico, 300 ml de agua desionizada, después se secaron con 70 g de sulfato sódico y se filtraron. El filtrado se trató con carbón activado, se filtraron y se sometieron a

evaporación rotatoria. El residuo oleoso se purificó por cromatografía en columna (1 kg de gel de sílice 0,040-0,063 mm) y se eluyó con una mezcla de heptano y acetato de etilo usando un gradiente de 9:1 a 3:2. La recogida de las fracciones que contenían el producto deseado con una pureza comparable y la evaporación a sequedad hasta peso constante (40 °C/ 16 mbar/3 h) proporcionó 27,6 g de dieno-acetato IIb en forma de un sólido de color blanco con un

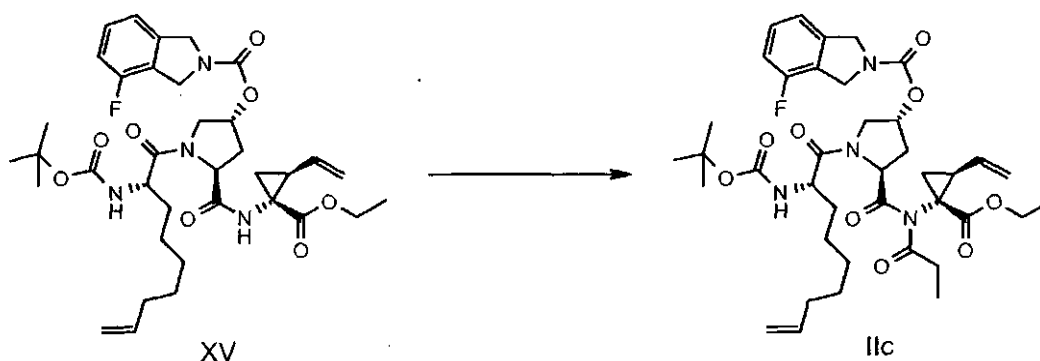
5 96 % de área de acuerdo con HPLC y un 85 % de acuerdo con RMN.

Método de HPLC: el mismo que en el Ejemplo 1. Tiempos de retención: dieno XV 8,66 min, dieno-acetato IIb 10,1 min.
EM $[MH]^+$ 657,4 u, 727,4 $[MNH_4]^+$.

RMN (picos seleccionados, δ , $CDCl_3$): ($CH_3C=O$) 2,26 (s, 3H), (CH_3-CH_2) 1,22 (t, 3H), (CH_3-CH_2) 4,13 (m, 2H), (t-Bu) 1,33 (s, 9H).

10 IR: Señales de carbonilo a 1710 cm^{-1} (fuerte, ancha), 1632 cm^{-1} (media, ancha).

Ejemplo B



15 A una solución del dieno XV (15,3 g, 22 mmol) en 120 ml de tetrahidrofurano se le añadieron, en una atmósfera de argón, 6,8 g (67 mmol) de trietilamina, 2,9 g (67 mmol) cloruro de litio y 6,4 g (49 mmol) de ácido propiónico anhídrido. La mezcla se calentó a 80 °C durante 10 h 30 min y después se enfrió a temperatura ambiente, momento en el que se agitó durante 11 h más. Después de este tiempo, el control durante el proceso mostró una conversión 99,6 % (HPLC).

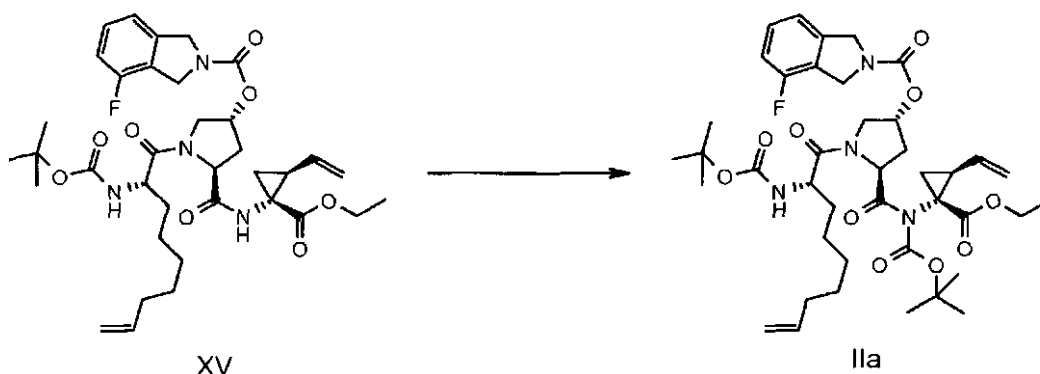
20 A la mezcla se le añadieron 100 ml de agua y 3,5 ml de HCl acuoso (37 %). La mezcla bifásica se extrajo con acetato de etilo, la fase acuosa se separó y la fase orgánica se lavó con 100 ml de salmuera. Las fases acuosas se extrajeron de nuevo con 200 ml de acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron a sequedad. Se obtuvieron 26,8 g de un residuo oleoso de color pardo. El residuo oleoso se purificó por cromatografía en columna (600 g gel de sílice 0,040-0,063 mm) y se eluyó con una mezcla de hexano y acetato de etilo usando un gradiente de 7:3 a 7:4. La recogida de las fracciones que contenían el producto deseado con una pureza comparable y la evaporación a sequedad produjeron 16,8 g de IIc, en forma de un sólido incoloro con una pureza del 97,6 % de área de acuerdo con HPLC.

HRMS, $[MH]^+$ 785,41315.

RMN (δ , DMSO- D_6 , 150 °C): 1,09 (t, 3H), 1,15 (t, 3H), 1,30 (s, 9H), 1,3-1,4 (m, 6H), 1,52 (m, 1H), 1, 60-1,69 (m, 1H), 1, 74-1,82 (m, 1H), 1,92-1,95 (m, 1H), 1,99-2,04 (m, 2H), 2,21-2,27 (m, 1H), 2, 41 (m, 1H), 2,48-2,56 (m, 1H), 2,61-2,71 (m, 1H), 3,81 (m, 1H), 3,89 (d, a, 1H), 4,09 (c, 2H), 4,17 (c, a, 1H), 4,66 (s, 4H), 4,90 (m, 1H), 4,96 (m, 1H), 5,14 (m, 1H), 5,16-5,33 (m, 3H), 5,74-5,85 (m, 2H), 6, 0 (s, a, 1H), 7, 01 (dd, 1H), 7,11 (d, 1H), 7,30 (m, 1H).

IR (absorciones seleccionadas, cm^{-1}): 3294, 2980, 2934, 1705, 1631, 1596, 1518, 996, 911, 776.

35 Ejemplo C:

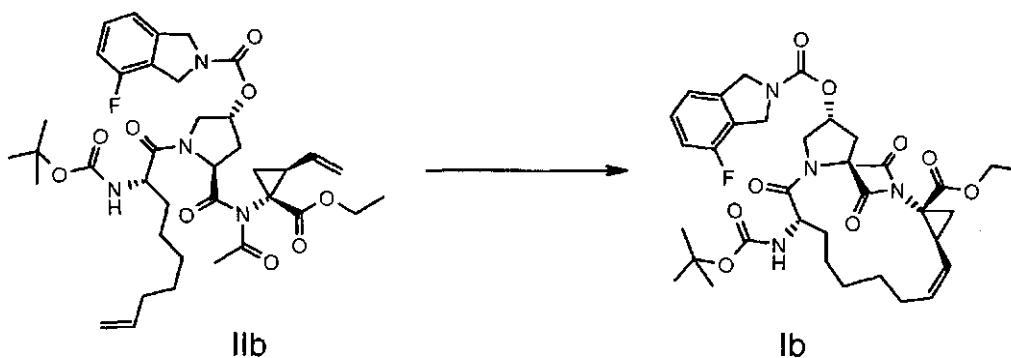


40 A una solución del dieno XV (15,3 g, 22 mmol) en 90 ml de acetato de etilo se le añadieron, en una atmósfera de argón, 0,82 g (6,7 mmol) de 4-dimetilaminopiridina. La mezcla se enfrió a 0 °C y se añadieron 6,9 g (31 mmol) de dicarbonato

A una solución de 6,60 g (5,00 mmol) de dieno XV (en forma de una solución 51,4 % en tolueno) en 390 ml de tolueno, se le añadió a 70 °C, al vacío (presión = aprox. 0,26 bar), mediante un embudo de goteo, una solución de 3,59 mg (0,005 mmol) del catalizador 5058 en 20 ml de tolueno. El catalizador se añadió durante aprox. 1 h. En estas condiciones, una pequeña cantidad de tolueno (19 ml) se retiró por destilación en el transcurso de la reacción.

5 Después de 2 h de tiempo de reacción total, se añadieron 17 μ l (0,252 mmol) de etilendiamina a presión ambiente, la mezcla de reacción se concentró al vacío, se lavó con una solución acuosa 0,5 M de ácido clorhídrico, se trató con carbón activado y se evaporó a sequedad. El MCA-éster XVI se aisló en forma de un sólido de color blanquecino (3,58 g) con una pureza del 84,2 % (contenido de 75,7 %, rendimiento del 82,5 %).

10 Ejemplo 1 (S/C 20)



En una caja de manipulación con guantes ($O_2 < 2$ ppm), una solución de 60,0 mg (0,070 mmol, corregido por contenido) de N-acetil-Dieno IIb y 2,32 mg (0,0035 mmol) del catalizador 5024 en 1,7 ml de tolueno (lavado con ácido clorhídrico acuoso y destilado en una atmósfera de argón) se agitó a 60 °C en matraz tapado a rosca de 15 ml. Después de 1,5 h, se añadió una gota de etilendiamina y la mezcla se agitó durante aprox. 30 min fuera de la caja de manipulación con guantes. Después de la adición de 1 ml de una solución acuosa 1 M de ácido clorhídrico, la mezcla bifásica, se agitó durante aprox. 5 min. Una alícuota de 0,5 ml de la fase orgánica se retiró y se evaporó a sequedad; el residuo oleoso se disolvió en 1 ml de acetonitrilo y se analizó por HPLC. La conversión fue un 99,6 % de área, el producto deseado (N-acetil-MCA-éster Ib) tuvo una pureza del 89 % de área.

Método de HPLC para la determinación de la conversión y selectividad: Columna Waters XBridge C18, 4,6 x 150 mm, disolvente A: agua/acetonitrilo 95/5, disolvente B: acetonitrilo, disolvente C: tampón $Bu_4N^+ HSO_4^-$ pH 3 (1 g en 1 l de agua/acetonitrilo 9:1), gradiente de A/B/C 50/40/10 a 10/80/10 en 6,5 min, después 14 min isocrático, 40 °C, 210 nm, 1 ml/min. Tiempos de retención: tolueno 6,0 min, dieno-acetato IIb 10,0 min, N-acetil-MCA-éster Ib 8,65 min (identificado por HPLC/EM, $[MH]^+$ 699,4 u), picos de subproductos diméricos a 13,3, 13,8 and 15,6 min (HPLC-EM: $[MH]^+$ 1396 y 1423 u). En las tablas y experimentos, únicamente se da la suma de los picos de los dímeros.

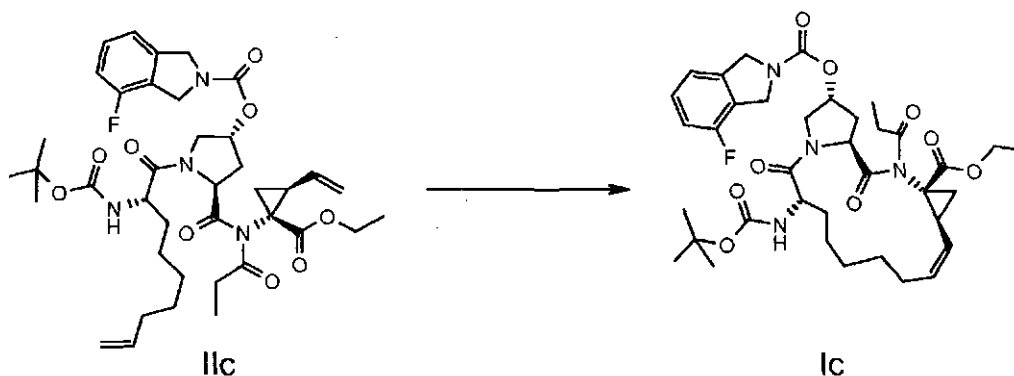
30 Ejemplos 2a-2o

Los ejemplos en la Tabla 1 se realizaron usando el mismo procedimiento y condiciones que en el Ejemplo 1, pero en presencia de diversos catalizadores.

Tabla 1

Reacción N°	Catalizador N°	N-Acetil-Dieno IIb (% de área)	N-Acetil-MCA-éster Ib (% de área)	Dímeros (% de área)
2a	5000	4	53	3,2
2b	5001	0,7	88	3,1
2c	5002	2,9	49	3,1
2d	5003	0,5	87	3,0
2e	5006	5,6	51	4,4
2f	5017	< 0,1	81	2,9
2g	5025	11,3	61	< 0,1
2h	5040	7,8	73	0,3
2i	5041	3,4	55	5,1
2j	5047	1,4	89	1,6
2k	5055	0,4	91	3,7
2l	5057	0,7	90	2,7
2m	5059	0,6	92	2,8
2n	5062	19	51	< 0,1
2o	5065	0,5	89	3,0

Ejemplo 3 (S/C 18):



- 5 En una caja de manipulación con guantes ($O_2 < 2$ ppm) se agitó una solución de 60,0 mg (0,070 mmol, corregido por contenido) de N-propionil-Dieno IIc y 2,49 mg (0,0038 mmol) del catalizador 5024 en 1,7 ml de tolueno (lavado con ácido clorhídrico acuoso y se destiló en una atmósfera de argón), se agitó a 60 °C en un matraz tapado a rosca de 15 ml. Después de 1,5 h, se añadió una gota de etilendiamina y la mezcla se agitó durante aprox. 30 min fuera de la caja de manipulación con guantes. Después de la adición de 1 ml de una solución acuosa 1 M de ácido clorhídrico, la mezcla bifásica se agitó durante aprox. 5 min. Una alícuota de 0,5 ml de la fase orgánica se retiró y se evaporó a sequedad; el residuo oleoso se disolvió en 1 ml de acetonitrilo y se analizó por HPLC. La conversión fue $> 99,5$ % de área, el producto deseado (N-propionil-MCA-éster Ic) tuvo una pureza de 86 % de área.
- 10 Método de HPLC para la determinación de la conversión y selectividad: mismo que en el Ejemplo 1. Tiempos de retención: tolueno 6,0 min, N-propionil-Dieno IIc 10,7 min, N-propionil-MCA-éster Ic 9,2 min (identificado por HPLC/EM, $[MH]^+$ 713,3 u), picos de subproducto dimérico a 17,4 min.
- 15 (EM: $[MH]^+$ 1426,6 u), picos de subproductos desconocidos a 12,3 min (EM: 768), 14,0 y 16,7 (espectro EM complejo).
 RMN: (δ , DMSO- D_6 , 120 °C): 1,07 (t, 3H), 1,14 (t, 3H), 1,23 (s, 9H), 1,26-1,48 (m, 6H), 1,71-1,80 (m, 1H), 1,84-1,90 (m, 2H), 1,96-2,03 (m, 1H), 2,11-2,23 (m, 2H), 2,34-2,44 (m, 1H), 2,61-2,68 (m, 2H), 2,70-2,52 (m, 1H), 3,86 (m, 1H), 4,02-4,22 (m, 5H), 4,66 (s, 4H), 5,08 (t, 1H), 5,30 (m, 2H), 5,49 (m, 1H), 6,22 (s, a, 1H), 7,03 (m, 1H), 7,12 (m, 1H), 7,31 (m, 1H).
- 20 1R (absorciones seleccionadas, cm^{-1}): 3286, 1711, 1627, 1523, 1366, 1249, 778.

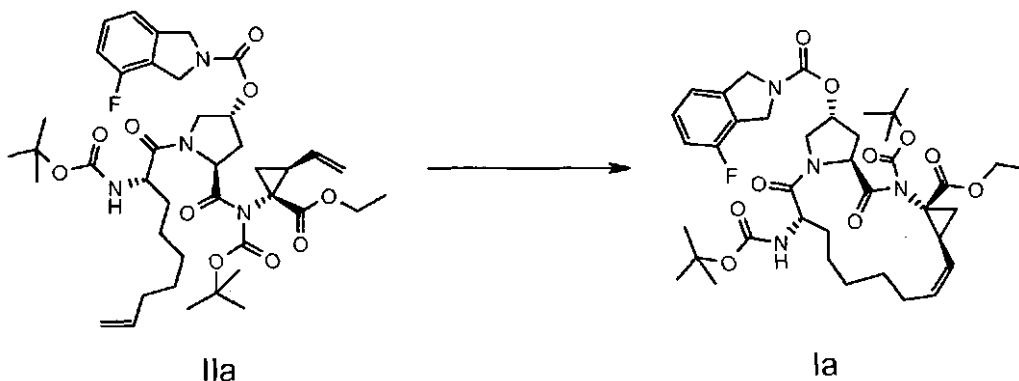
Ejemplos 4a-4o

- 25 Los ejemplos en la Tabla 2 se realizaron usando el mismo procedimiento y condiciones que en el Ejemplo 3, pero en presencia de diversos catalizadores.

Tabla 2

Reacción N°	Catalizador N°	N-Propionil-Dieno IIc (% de área)	N-Propionil-MCA-éster Ic (% de área)	Dímeros (% de área)
4a	5000	19,6	27,0	2,4
4b	5001	$< 0,1$	87,8	2,0
4c	5002	18,9	26,9	2,4
4d	5003	$< 0,1$	85,5	2,0
4e	5006	18,6	22,8	1,5
4f	5017	1,4	73,6	1,7
4g	5025	35,6	10,7	$< 0,1$
4h	5040	19,8	40,8	$< 0,1$
4i	5041	8,9	37,9	4,1
4j	5047	5,6	77,2	1,0
4k	5055	$< 0,1$	86,9	2,1
4l	5057	$< 0,1$	78,4	1,8
4m	5059	0,3	81,5	2,3
4n	5062	32,3	5,7	$< 0,1$
4o	5065	$< 0,1$	83,7	1,9

Ejemplo 5: (S/C 533, conc. aprox. 14 %)



- 5 Una solución de 15,7 g (20 mmol) de N-BOC-Dieno IIa en 115 ml de tolueno se calentó a 60 °C. A esta temperatura, se dosificaron 14,3 mg del catalizador 5024 disuelto en 5,9 ml de tolueno en 1 h a la mezcla de reacción; un control durante el proceso mostró una conversión completa después de que se completara la dosificación (IIa n.d.). Durante la reacción, la mezcla se purgó con nitrógeno (150 ml/min). A la mezcla de reacción se le añadieron 118 mg de etilendiamina. Se enfrió a temperatura ambiente y se añadieron 40 ml de HCl acuoso 0,5 N. En ese momento, las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con 100 ml de tolueno. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron a sequedad para obtener 18,5 g de producto sin procesar. La purificación se consiguió por cromatografía en columna (gel de sílice 0,040-0,063 mm) con una mezcla de hexano y acetato de etilo, usando un gradiente de 8:2, después 7:3 y 6:4. Las fracciones que contenían el producto deseado con una pureza comparable se recogieron, se concentraron y se recrystalizaron en acetato de etilo. El secado a presión reducida produjo 11,6 g de cristales incoloros (98,6 % de área HPLC) y 2,9 g de residuo del licor madre concentrado (95,5 % de área HPLC), dando un rendimiento del 93 %.

HRMS, $[MH]^+$ 757,38174

- RMN (picos seleccionados, δ , DMS- D_6 , 120 °C): 1,15 (t, 3H), 1,24 (s, 9H), 1,29-1,46 (m, 6H), 1,49 (s, 9H), 1,62 (m, 1H), 1,73 (m, 2H), 1,99-2,24 (m, 4H), 2,50-2,60 (m, 2H), 3,87 (m, 1H), 4,06 (c, 2H), 4,17 (m, 2H), 4,67 (s, 4H), 5,20 (m, 1H), 5,30 (m, 1H), 5,33 (m, 1H), 5,46 (m, 1H), 6,20 (d, a, 1H), 7,03 (m, 1H), 7,12 (d, 1H), 7,31 (m, 1H).

IR (absorciones seleccionadas, cm^{-1}): 3361, 1739, 1692, 1519, 1370, 1175, 792.

Ejemplo 6 (S/C 1000, conc. = 8 %)

- 25 Una solución de 5,00 g (6,67 mmol) de N-acetil-Dieno IIb en 70 ml de tolueno se extrajo dos veces con 15 ml de HCl 0,5 mol/l y se concentró mediante rotación a un peso total de 40,2 g (correspondiente a una concentración del 8 % peso/peso). A esta solución se le añadió, a 70 °C al vacío (presión = aprox. 0,26 bar), mediante un embudo de goteo, una solución de 4,75 mg (0,0067 mmol) del catalizador 5058 en 10 ml de tolueno. El catalizador se añadió durante 1 h. En estas condiciones, se retiró por destilación una pequeña cantidad de tolueno (aprox. 10 ml) en el transcurso de la reacción. Después de 1,5 h de tiempo de reacción total, se añadieron 23 μ l (0,34 mmol) de etilendiamina a presión ambiente, la mezcla de reacción se concentró al vacío, se lavó con una solución acuosa 0,5 M de ácido clorhídrico, se trató con 10 ml de acetato de etilo y 0,41 g de carbón, y se agitó durante 30 min, se filtró y se evaporó a sequedad. Se aisló N-Acetil-MCA-éster Ib en forma de una espuma de color amarillo (5,07 g).

- 30 El análisis de HPLC mostró Ib (89,2 % de área), 0,2 % de área de IIb y 7,7 % de área de dímeros (identificado por HPLC/EM). El contenido según HPLC con patrón interno fue 83,5 %, que corresponde a un rendimiento del 90,8 %. Método de HPLC para determinación de contenido: columna Gemini C6-Fenol, 4,6 x 150 mm, 3,0 μ m, disolvente A: agua/acetonitrilo 95/5, disolvente B: tampón $Bu_4N^+HSO_4^-$ pH 3 (1 g en 1 l de agua/acetonitrilo); disolvente C: gradiente de acetonitrilo de A/B/C 25/5/70 a 15/5/80 en 1,0 min, después 4 min isocrático, 45 °C, 210 nm, 2,3 ml/min. Tiempos de retención: N-acetil-Dieno IIb 1,88 min, N-acetil-MCA Ib 2,18 min, patrón interno dinitrobenzono (acetonitrilo 1 g/l) 10,3 min.

EM: $[MH]^+$ 699,4;

RMN (picos seleccionados, δ , $CDCl_3$): ($CH_3C=O$) 2,27 (s, 3H), (CH_3-CH_2) 1,23 (t, 3H), (CH_3-CH_2) 4,14 y 4,22 (cada uno m, 1H), (t-Bu) 1,27 (s, 9H).

IR: absorción de carbonilo a 1705 cm^{-1} (fuerte, ancha).

Ejemplo 7 (S/C 600, conc. = 1 %)

- 50 A una solución de 1,0 g (1,35 mmol) de N-acetil-Dieno IIb en 114 ml de tolueno se le añadió, a 70 °C al vacío (presión = aprox. 0,26 bar), mediante un embudo de goteo, una solución de 1,63 mg (0,0017 mmol) del catalizador 5058 en 4 ml de tolueno. El catalizador se añadió durante 1 h. En estas condiciones, se retiró por destilación una pequeña cantidad de tolueno (aprox. 14 ml) en el transcurso de la reacción. Después de 2 h de tiempo de reacción total, se añadieron 10 μ l (0,15 mmol) de etilendiamina a presión ambiente, la mezcla de reacción se concentró al vacío, se lavó con una solución acuosa 0,5 M de ácido clorhídrico, se agitó con 80 mg de carbón durante 30 min, se filtró y se evaporó a

sequedad. Se aisló N-acetil-MCA-éster Ib en forma de una espuma de color blanco (1,07 g).

El análisis de HPLC mostró 2,2 % de área tolueno, 91,9 % de área Ib, 1,5 % de área Ib y 1,0 % de área de dímeros. La pureza según HPLC con patrón interno fue 89,0 % de contenido, que corresponde a un rendimiento del 98 %.

5 Ejemplos 8a-8e

Los experimentos en la Tabla 4 se han realizado de manera análoga al Ejemplo 7, Catalizador N°, temperatura, tiempo de retención, se dan rendimiento y pureza de N-acetil-MCA éster Ib en la tabla.

10

Tabla 3

Reacción N°	Catalizador N°	T °C	N-acetil-Dieno IIb %a	N-acetil-MCA-éster Ib %a/%r.	Dímeros %a
8a	5065	70	1,5	87/95	7,5
8b	5008	70	3,3	87/92	7,2
8c	5024	70	1,5	88/95	6,7
8d	5064	70	1,4	87/95	7,7
8e ^s	5065	70	1,8	84/89	9,1

Todas las reacciones se realizaron a S/C 1000 a una escala de 7,0 mmol durante 1,5 h. La concentración es 8 %.%r = % rendimiento determinado por HPLC con patrón interno; %a: % de área de HPLC . \$) 12 % concentración.

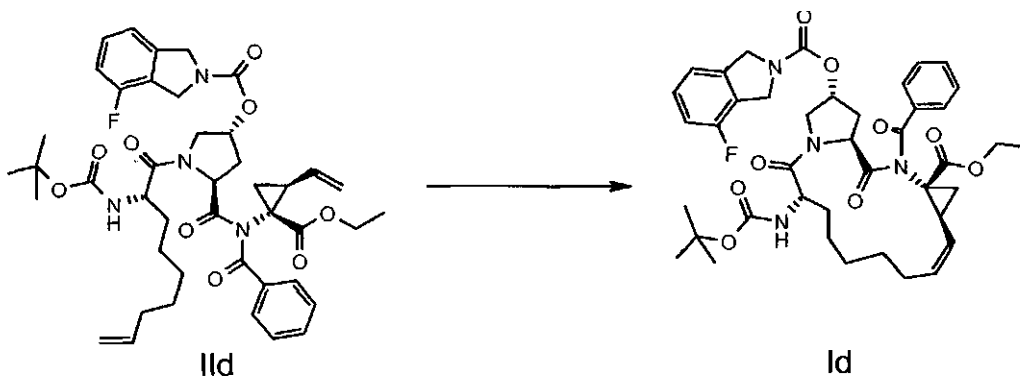
Ejemplo 9 (S/C 1000, conc. = 8 %)

15 A una solución de 5,83 g (7,00 mmol) de N-propionil-Dieno IIc en 80 ml de tolueno se le añadió, a 70 °C al vacío (presión = aprox. 0,26 bar), mediante un embudo de goteo, una solución de 5,26 mg (0,0070 mmol) del catalizador 5065 en 15 ml de tolueno. El catalizador se añadió durante 1 h, después, el embudo de goteo se aclaró con 15 ml de tolueno. En estas condiciones se retiró por destilación una pequeña cantidad de tolueno (aprox. 10 ml) en el transcurso de la reacción. Después de 1,5 h de tiempo de reacción total, se añadieron 24 µl (0,35 mmol) de etilendiamina a presión ambiente, la mezcla de reacción se concentró al vacío, se lavó con una solución acuosa 0,5 M de ácido clorhídrico, se trató con 10 ml de diclorometano y 0,50 g de carbón, y se agitó durante 30 min, se filtró y se evaporó a sequedad. Se aisló N-propionil-MCA-éster Ic en forma de una espuma de color blanquecino (5,96 g). El análisis de HPLC mostró Ic (80,4 % de área), IIc (2,4 % de área) y dímeros (4,8 % de área, identificados por HPLC/EM). El contenido según HPLC con patrón interno fue 74,5 %, que corresponde a un rendimiento del 89 %. El producto en bruto podría purificarse, si se deseara, por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyente heptano/acetato de etilo. EM: $[MH]^+$ 713,3.

20 Método de HPLC para determinación de contenido: columna Gemini C6-Fenol, 4,6 x 150 mm, 3,0 µm, disolvente A: agua/acetonitrilo 95/5, disolvente B: tampón $Bu_4N^+HSO_4^-$ pH 3 (1 g en 1 l de agua/acetonitrilo 9: 1); disolvente C: gradiente de acetonitrilo de A/B/C de 25/5/70 a 15/5/80 en 1,0 min, después, 4 min isocrático, 50 °C, 210 nm, 2,3 ml/min. Tiempos de retención: N-propionil-Dieno IIc 1,93 min, N-propionil-MCA-éster Ic 2,07 min, patrón int. dinitrobenzeno (1 g/l acetonitrilo) 1,03 min.

30

Ejemplo 10 (S/C 20)



35

En una caja de manipulación con guantes ($O_2 < 2$ ppm), se agitó una solución de 60,0 mg (0,073 mmol, corregido por contenido) de N-benzoil-Dieno IIc y 2,40 mg (0,0038 mmol) del catalizador 5024 en 1,7 ml de tolueno (lavado con ácido clorhídrico acuoso y destilado en una atmósfera de argón), a 60 °C en un matraz tapado a rosca de 15 ml. Después de 1,5 h, se añadieron dos gotas de etil viniléter y la mezcla se agitó durante aprox. 30 min fuera de la caja de manipulación con guantes. Después de la adición de 1 ml de una solución acuosa 1 M de ácido clorhídrico, la mezcla bifásica se agitó durante aprox. 5 min. Una alícuota de 0,5 ml de la fase orgánica se retiró y se evaporó a sequedad; el residuo oleoso se disolvió en 1 ml de acetonitrilo y se analizó por HPLC. La conversión fue 99 % de área, el producto deseado (N-benzoil-MCA-éster Id) tuvo una pureza de 83 % de área.

40

Método de HPLC para la determinación de la conversión y selectividad: Gemini C6-Fenilo (por Phenomena, Torrance

Ca, EEUU), 4,6 x 150 mm, disolvente A: agua/acetonitrilo 95/5, disolvente B: acetonitrilo, disolvente C: tampón Bu_4N^+ HSO_4^- pH 3 (1 g en 1 l de agua/acetonitrilo 9:1), gradiente de A/B/C de 45/50/5 a 10/85/5 en 7,0 min, después, 5 min isocrático, 50 °C, 210 nm, 2 ml/min. Tiempos de retención: tolueno 2,5 min, dieno-benzoato IId 6,62 min, N-benzoil-MCA-éster Id 5,96 min (identificado por HPLC/EM, $[\text{M-H}]^+$ 761,2 u), picos de subproductos diméricos de 6,5 a 9,1 min (HPLC-EM: $[\text{M-H}]^+$ 1520 y 1576 u). En las tablas y experimentos, solo se da la suma de los picos diméricos.

EM: $[\text{MH}]^+$ 761,2 u

RMN: (δ , CDCl_3 , picos seleccionados): 1,25 (t, 3H), 1,34 (d 9H)

Ejemplo 11

Los ejemplos en la Tabla 4 se realizaron usando el mismo procedimiento y condiciones que en el Ejemplo 10, pero en presencia de diversos catalizadores.

Tabla 4

Reacción N°	Catalizador N°	N-Benzoil-Dieno IId (% de área)	N-Benzoil-MCA-Ester Id (% de área)	Dímeros (% de área)
11a	5000	19	52	16
11b	5001	1	90	5
11c	5002	22	47	13
11d	5003	< 1	89	5
11e	5006	30	48	20
11f	5017	4	78	10
11g	5025	63	26	5
11h	5040	17	75	5
11i	5041	17	61	19
11j	5047	7	78	7
11k	5055	1	86	8
11l	5057	15	72	8
11m	5059	4	83	6
11n	5062	56	34	7
11o	5065	< 1	84	7

Ejemplo 12 (S/C 135)

A una solución de 3,29 g (4,00 mmol) de N-benzoil-Dieno IId (pureza del 96 %) en 44 ml de tolueno se le añadieron, en una atmósfera burbujeo con argón (33 ml/min) a 60 °C, 21,3 mg (0,03 mmol) del catalizador 5065. Después de 4,5 h de agitación a esta temperatura, se añadieron 97 μl de etil viniléter, seguido de 67 μl (1,0 mmol) de etilendiamina y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 min. Después de este periodo, la mezcla se extrajo con una solución acuosa 1 M de ácido clorhídrico y con agua. La fase orgánica se trató con carbón activado, se filtró y se evaporó a sequedad para proporcionar 3,2 g de N-benzoil-MCA-éster Id en forma de un sólido de color pardo claro. La cristalización del producto en bruto en etanol proporcionó el Id deseado (2,46 g, 81 %) en forma de un sólido cristalino de color blanquecino con una pureza del 93 %.

Ejemplo 13 (S/C 135)

Los ejemplos en la Tabla 5 se realizaron usando el mismo procedimiento y condiciones que en el Ejemplo 12, pero en presencia de diversos catalizadores.

Tabla 5

Reacción N°	Catalizador N°	columna de FI		
		N-Benzoil-Dieno IId %a	N-Benzoil-MCA-Éster Id %a	Dímeros %a
13a	5058	20	64	13,6
13b	5064	15	69	13,2
13c	5072	35	50	13,0
13d	5073	0,5	84	10,6

%a: HPLC % de área.

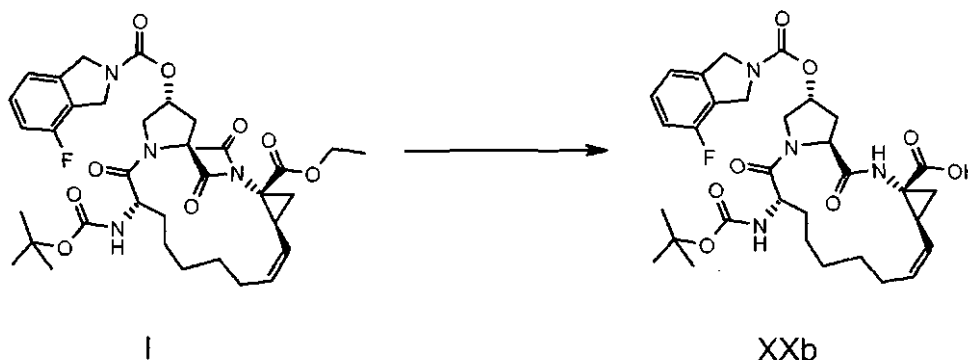
35

Ejemplo 14 (S/C 2000, conc. = 8 %)

A una solución de 6,57 g (8,00 mmol) de N-benzoil-Dieno IId en 93 ml de tolueno se le añadió a 70 °C al vacío (presión = aprox. 0,26 bar), mediante un embudo de goteo, una solución de 2,78 mg (0,0039 mmol) del catalizador 5065 en 10 ml de tolueno. El catalizador se añadió durante 1 h. En estas condiciones, se retiró por destilación una pequeña cantidad de tolueno (aprox. 10 ml) en el transcurso de la reacción. Después de 1,5 h de tiempo de reacción total, se añadieron 20 µl (0,20 mmol) de etil viniléter a presión ambiental, seguido, después de 1 h de 14 µl (0,20 mmol) de etilendiamina y la mezcla de reacción se concentró al vacío. Después de la adición de 10 ml de diclorometano, la solución se lavó con una solución acuosa 0,5 M de ácido clorhídrico, se trató con 5 ml de diclorometano y se evaporó a sequedad. Se aisló N-benzoil-MCA-éster Id en forma de un sólido de color castaño claro (7,05 g). El análisis de HPLC mostró 84,3 % de área de Id, 1,42 % de área de IId y 10,3 % de área de dímeros. El contenido según HPLC con patrón interno fue 70,3 %, que corresponde a un rendimiento del 81,5 %.

Ejemplo 15 (Saponificación de Id)

Una suspensión de 6,52 g (6,75 mmol) N-benzoil-MCA-éster Id en 25 ml de THF, 25 ml de etanol y 5 ml de agua se enfrió a 0 °C. A una temperatura interna de 0,7 °C a 4,0 °C, se añadió una solución de 4,0 g (98,01 mmol) hidróxido sódico en 20 ml de agua se añadió en 22 min. La mezcla se agitó durante 16,5 h a 0 °C. A esta temperatura, se añadió 12,9 ml (98,96 mmol) de HCl acuoso al 25 %. La mezcla se concentró a 45 °C/45 mbar a un peso de aprox. 30 g. A la suspensión se le añadieron 5 ml de agua y se extrajeron con 30 ml de diclorometano. La fase orgánica se lavó con 25 ml de agua y las fases acuosas combinadas se extrajeron con 25 ml de diclorometano. En ese momento, las fases orgánicas combinadas se concentraron a un volumen residual de 15 ml a 60 °C/900 mbar. Al concentrado se le añadieron lentamente 50 ml de THF y se concentraron de nuevo a un peso de aprox. 40 g a 60 °C/700 mbar. Se añadieron semillas y la suspensión se agitó durante 1 h a temperatura ambiente y 1,5 h a 0 °C para completar la cristalización. Los cristales se recogieron en un filtro Büchner y se lavó con 12 ml de THF (preenfriado a -20 °C). Los cristales se secaron durante 5 h a 50 °C/10 mbar. Se obtuvieron 3,55 g de XXb con una pureza del 97,2 % (rendimiento del 81,3 %).

Ejemplo 16

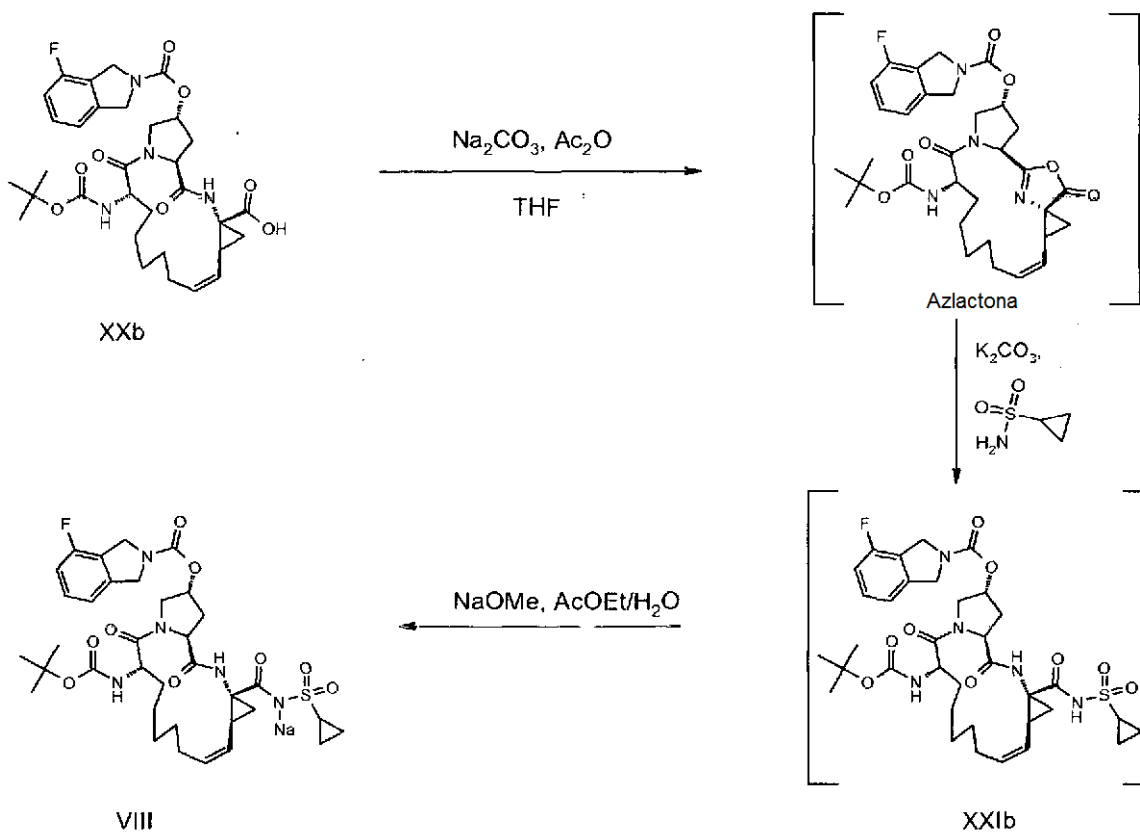
A una solución del N-acetil-MCA-éster Ib (2,41 g, 2,88 mmol, contenido del 83,5 %) en 20 ml de etanol, se le añadió, en una atmósfera de argón, a aprox. 3 °C (baño de hielo), una solución de hidróxido sódico (1,50 g, 36,7 mmol) en agua (6,5 ml). La solución se agitó a 5-10 °C durante 6 h, y después se trató con HCl al 37 % (4,5 ml) a aprox. 3 °C. La suspensión resultante se concentró y se extrajo con una mezcla de diclorometano (15 ml) y agua (8 ml). La fase orgánica se evaporó, el residuo oleoso se recogió en THF (25 ml). La suspensión resultante se concentró a un peso total de 12,6 g, se agitó durante 1 h a 55 °C y en un baño de hielo durante 3 h. El precipitado se retiró por filtración, se lavó con THF frío y se secó a un peso constante de (40 °C/5 mbar/3 h) para proporcionar 1,64 g de ácido carboxílico XXb en forma de un sólido de color blanco con un 97 % de área de acuerdo con HPLC y un contenido del 89,2 %. Contenido total de dímeros: 0,9 %.

EM:[MH]⁺ 627,3IR: absorción de carbonilo a 1706 cm⁻¹ (fuerte, ancha) y 1680 cm⁻¹ (media, estrecha).Ejemplo 17 (proceso abreviado para la preparación de XXb)

Una suspensión de 90,2 g (191 mmol) de sal dicitohexilamonio del ácido (S)-2-terc-butoxicarbonilamino-non-8-enoico (disponible en el mercado de Synthetech Oregon, EEUU) en 373 g de THF se enfrió a -5 °C y se añadieron 22,7 g (188 mmol) de cloruro de pivaloilo en 30 min. La mezcla se agitó durante 1,5 h a 0 °C. A 5-10 °C, se añadieron en cinco porciones 75,0 g (174 mmol) (3R,5S)-5-((1R,2S)-1-etoxicarbonil-2-vinil-ciclopropilcarbamoil)-pírrolidin-3-il éster del ácido 4-fluoro-1,3-dihidro-isoindolo-2-carboxílico (XIV), seguido de 18 g de THF. La suspensión se calentó a 20-25 °C y se agitó durante 4 h. Después de la conversión completa, se añadieron 225 g de agua y el disolvente se retiró a 50 °C

a presión reducida. Al residuo se le añadieron 649 g de tolueno y la temperatura interna se disminuyó a 20-25 °C. A la suspensión se le añadieron 80 g de agua y 8,57 g (87 mmol) de ácido clorhídrico acuoso al 37 %. El clorhidrato de diclohexilamonio precipitado se retiró por filtración y la torta de filtro se lavó con 114 g de tolueno. Al filtrado se le añadieron 26 g de tolueno y las fases se separaron. La fase orgánica se trató a 20-25 °C con una mezcla de 267 g de agua, 43,0 g (301 mmol) de hidróxido sódico acuoso al 28 % y 2,11 g (35 mmol) de etilendiamina durante 30 min. Después, las fases se separaron y la fase orgánica se lavó con una mezcla de 267 g agua y 21,5 g (151 mmol) 28 % hidróxido sódico acuoso. La fase orgánica se concentró a 65 °C, a presión reducida a un volumen residual de 500 ml. La solución se enfrió a -3 °C y se añadieron 27,5 g (196 mmol) de cloruro de benzoilo. Después, se dosificaron 84,6 ml (188 mmol) de terc-butóxido de litio en THF en 1 h. Después de agitación adicional durante 15 min, una muestra reveló que las conversiones eran típicamente < 3 % del dieno XV. La mezcla se calentó a 20-25 °C y se diluyó con 337 g de tolueno. La solución se lavó en primer lugar con una mezcla de 210 g de agua y 33,5 g (235 mmol) de hidróxido sódico acuoso al 28 %, después con una mezcla de 210 g agua y 16,8 g (118 mmol) de hidróxido sódico acuoso al 28 % y finalmente con una mezcla de 210 g agua y 11,6 g (117 mmol) 37 % de ácido clorhídrico acuoso. Después, la fase orgánica se secó concentrando a un volumen residual de 650 ml a presión reducida. Al residuo se le añadieron 865 g de tolueno y la solución se calentó a una temperatura de camisa de 75 °C. La presión se redujo a 290-330 mbar y se añadieron 167 mg (0,235 mmol) del catalizador 5065 disuelto en 35 g de tolueno y 13 g de diclorometano en 30 min. Después de agitar durante 15 min más, una muestra mostró que las conversiones fueron típicamente < 3 % N-benzoil-Dieno Id. Después, se añadieron 0,5 g de agua y la mezcla se agitó durante 10 min. La mezcla se concentró a un volumen residual de 200 ml a 75 °C y presión reducida, y se añadieron 415 g de THF y 496 g de etanol. La temperatura interna se disminuyó a 20-25 °C y se añadieron 106 g de agua. La suspensión se enfrió a 0-5 °C y se añadieron 340 g (2,38 mol) de hidróxido sódico acuoso al 28 %. La temperatura interna se elevó a 7-10 °C y la mezcla de reacción se agitó durante 9-11 h. Después de este periodo, la conversión fue típicamente < 1 % de N-benzoil-MCA-éster Id. A una temperatura interna de 5-10 °C, se añadieron 237 g (2,40 mol) de ácido clorhídrico acuoso al 37 %. La temperatura interna se elevó a 40 °C y la suspensión se concentró a 700 ml, a presión reducida. A una temperatura interna de 30-35 °C, se añadieron 108 g de agua y 620 g de diclorometano. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con 124 g de diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con 94 g de agua y la fase acuosa se extrajo de nuevo con 102 g de diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se concentraron a un volumen residual de 300 ml a una temperatura de chaqueta de 80 °C. Al residuo se le dosificaron 899 g de THF, en primer lugar una cantidad que dio un volumen de reactor de 470 ml y añadiendo después semillas, a una velocidad tal, que el volumen residual de 470 ml pudo mantenerse durante una destilación continuada. Después de haber añadido todo el THF, la temperatura interna se disminuyó a 0-3 °C en 1,5 h. Los cristales se recogieron en un filtro Büchner y se lavaron con 115 g de THF. El producto se secó durante 3-6 h a 30 °C/ 15 mbar. Se obtuvieron 79,2 g de cristales incoloros de XXb en un ensayo de 89 % en peso que corresponde a un rendimiento del 64 %.

35 Ejemplo 18

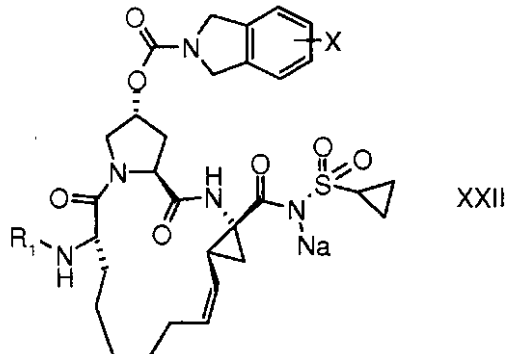


Preparación de ((2*R*,6*S*,13*aS*,14*aR*,16*aS*,*Z*)-6-(*tert*-butoxicarbonilamino)-2-(4-fluoroisoiindolina-2-carboniloxi)-5,16-dioxo-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13*a*,15,16*a*-hexadecahidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-*a*][1,4]diazaciclopentadecin-14*a*-carbonil) (ciclo-propilsulfonil)amida sódica (inhibidor de proteasa del VHC; compuesto XXIIb).

- 5 A una suspensión de 30,0 g (0,043 mol) de ácido carboxílico (producto del ejemplo 11 con un ensayo de 90,2 % (m/m)) y 14,0 g de carbonato sódico en 225 g de tetrahidrofurano se le añadieron, a 45 °C en 30 minutos, 7,60 g (0,074 mol) de ácido acético anhídrido y la mezcla resultante se agitó a 45 °C durante 8 horas. Después, a la suspensión resultante se le añadieron 30,2 g (0,17 ml) de carbonato potásico y 8,0 g (0,065 mol) de ciclopropilsulfonamida. La mezcla se calentó a 62 °C y se agitó a esta temperatura durante 17 horas. La mezcla se concentró a un volumen residual de 200
- 10 ml y después se trató con 200 g de agua. La mezcla bifásica se agitó durante 15 minutos y después se permitió que se separaran. La fase acuosa inferior se retiró. La fase orgánica se diluyó con 90 g de acetato de etilo y se lavó con ácido sulfúrico al 3 % (1 x 140 g) y agua (3 x 130 g). La fase orgánica se concentró a sequedad y después se diluyó con 400 ml de acetato de etilo. Se retiraron cantidades residuales de agua mediante una destilación azeotrópica continua con acetato de etilo. Después, la mezcla se trató a 10 °C con 20 ml de metanol, seguido de 10,0 g de metilato sódico (30 % en metanol). Después, de la mezcla resultante se retiraron por destilación aprox. 300 ml de acetato de etilo/metanol.
- 15 Después, la mezcla se trató a 34 °C en una hora con 300 ml de acetato de etilo y 5 g de agua. La mezcla resultante se dejó enfriar a temperatura ambiente en 4 horas. Los cristales se retiraron por filtración, se lavaron con 80 ml de acetato de etilo y se secaron a 80 °C/< 30 mbar durante 20 horas para proporcionar 30,4 g (rendimiento corregido del 87 %) del compuesto del título en forma de cristales de color blanco con un ensayo de 92,7 % (m/m). EM: 732,28 (M⁺⁺ H), 676,23, 632,25.
- 20 *RMN*¹*H* (400 MHz, DMSO-*d*₆): 7,89-7,80 (*m*, 1*H*), 7,39-7,31 (*m*, 1*H*), 7,21-7,06 (*m*, 2*H*), 6,97-6,90 (*m*, 1*H*), 5,49-4,41 (*m*, 1*H*), 5,31-5,21 (*m*, 2*H*), 4,66 (*s*, *a*, 4*H*), 4,45-4,35 (*m*, 1*H*), 4,19-4,08 (*m*, 2*H*), 3,91-3,81 (*m*, 1*H*), 2,68-2,58 (*m*, 1*H*), 2,30-2,14 (*m*, 3*H*), 2,0-1,2 (*m*, 12*H*), 1,17 y 1,14 (2*s*, 9*H*), 0,78-0,69 (*m*, 2*H*), 0,62-0,53 (*m*, 2*H*).

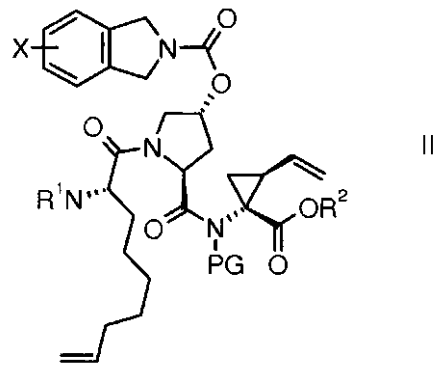
REIVINDICACIONES

1. Proceso para la fabricación de un compuesto macrocíclico de fórmula

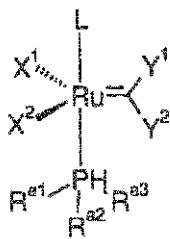


5 donde R¹ es un grupo protector de amino y X es un átomo de halógeno, que comprende las etapas

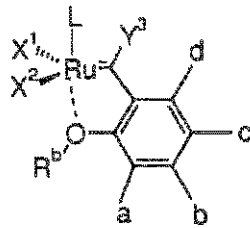
a) someter un compuesto de dieno de fórmula



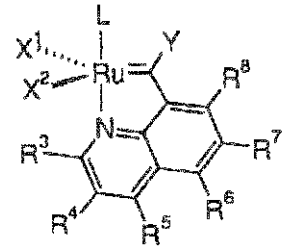
10 donde R¹ y PG son grupo protectores de amino, R² es alquilo C₁₋₄ y X es halógeno, a reacción de metátesis de cierre de anillo en presencia de un catalizador complejo de rutenio (II) carbeneo, seleccionado entre compuestos de la fórmula



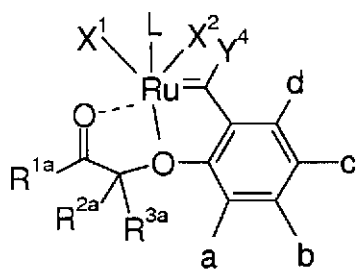
IIIa



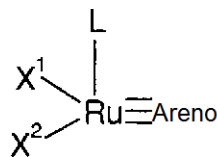
IIIb



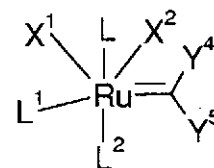
IIIc



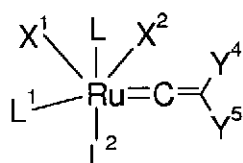
III d



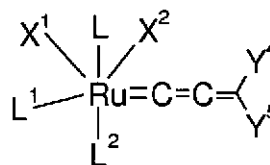
III e



III f



III g



III h

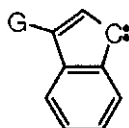
donde L, L¹ y L² son ligandos neutros;

X¹ y X², independientemente entre sí, son ligando aniónicos;

Y es hidrógeno, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆ o arilo, o Y y R³ se toman juntos para formar un (CH=CR)- o un puente -(CH₂)_n-, teniendo n el significado de 2 o 3 y R es como se ha definido para R⁴;

Y¹ e Y², independientemente entre sí, son hidrógeno, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, alquiltio C₁₋₆, arilo, ariltio, alquilsulfonilo C₁₋₆, alquilsulfinilo C₁₋₆ o

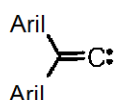
Y¹ e Y² se toman juntos para formar un ciclo del tipo



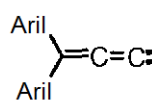
VI a

siendo G hidrógeno o arilo; o

Y¹ e Y² forman juntos un grupo cumulenilo del tipo



VI b



VI c ;

Y³ es hidrógeno, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, alquiltio C₁₋₆, arilo, ariltio, alquilsulfonilo C₁₋₆, alquilsulfinilo C₁₋₆;

Y⁴ e Y⁵, independientemente entre sí, son hidrógeno, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₈, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, alcoxi C₁₋₆ que está opcionalmente sustituido con metoxi, etoxi o fenilo, alqueniloxi C₂₋₆, alquiniloxi C₂₋₆, ariloxi, alcocarbonilo C₁₋₆, alquiltio C₁₋₆, arilo, ariltio, alquilsulfonilo C₁₋₆, alquilsulfinilo C₁₋₆;

R^{a1}, R^{a2} y R^{a3}, independientemente entre sí, son alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇, arilo, heteroarilo o R^{a1} y R^{a2} o R^{a2} y R^{a3} o R^{a1} y R^{a3} forman juntos un grupo ciclooctilo 1,5-punteado;

R^b es alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, halógeno-alquilo C₁₋₆, alquinilo C₂₋₆, arilo, alcocarbonilo C₁₋₆, alquilcarbonilo C₁₋₆, mono-alquilamino C₁₋₆, di-alquilamino C₁₋₆, en opcionalmente, los dos grupos alquilo junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo heterocíclico de 4 a 7 miembros, alquilaminocarbonilo C₁₋₆, alquiltiocarbonilo C₁₋₆, alquilsulfonilo C₁₋₆, alquilsulfinilo C₁₋₆ o arilalquilo;

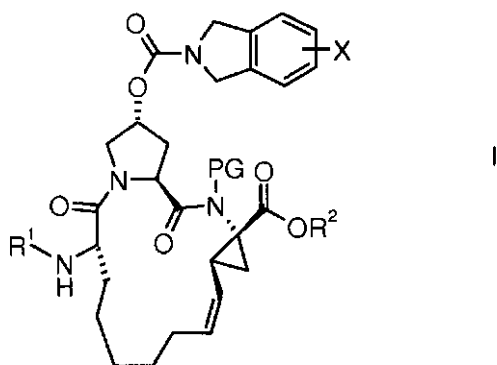
R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷ y R⁸, independientemente entre sí, tienen el significado de hidrógeno, alquilo C₁₋₆, halógeno-alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, halógeno-alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆ que está opcionalmente sustituido con metoxi, etoxi o fenilo, alqueniloxi C₂₋₆, alquiniloxi C₂₋₆, alquilcarbonilo C₁₋₆, arilo, hidroxilo, ariloxi, nitro, alcocarbonilo C₁₋₆, amino, mono-alquilamino C₁₋₆, di-alquilamino C₁₋₆, donde opcionalmente, los dos grupos alquilo, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterocíclico de 4 a 7 miembros, halógeno, tio, alquiltio C₁₋₆, ariltio, alquilsulfonilo C₁₋₆, alquilsulfinilo C₁₋₆, arilsulfonilo, SO₃H, alquilcarbonilamino C₁₋₆, arilcarbonilamino, alquilsulfonilamino C₁₋₆, arilsulfonilamino, halógeno-alquilsulfonilamino C₁₋₆, SO₃-alquilo C₁₋₆ o OSi(alquilo C₁₋₆)₃ y SO₂-NR'R'' donde R' y R'' , independientemente entre sí, tienen el significado de

hidrógeno, arilo o alquilo C₁₋₆ o R' y R" junto con el átomo de N forman un carbociclo;
 a, b, c y d, independientemente entre sí, tienen el significado de hidrógeno, alquilo C₁₋₆, halógeno-alquilo C₁₋₆,
 alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, halógeno-alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆ que está opcionalmente sustituido con metoxi,
 etoxi o fenilo, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, alquilcarbonilo C₁₋₆, arilo, hidroxilo, arilo, nitro, alcoxi
 5 C₁₋₆-carbonilo, amino, mono-alquilamino C₁₋₆, di-alquilamino C₁₋₆, donde opcionalmente los dos grupos alquilo,
 junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterocíclico de 4 a 7 miembros,
 halógeno, tio, alquilo C₁₋₆, ariltio, alquilsulfonilo C₁₋₆, alquilsulfonilo C₁₋₆, arilsulfonilo, SO₃H, alquilcarbonilamino
 C₁₋₆, arilcarbonilamino, alquilsulfonilamino C₁₋₆, arilsulfonilamino, halógeno-alquilsulfonilamino C₁₋₆, SO₃-alquilo
 C₁₋₆ o OSi(alquilo C₁₋₆)₃ y SO₂-NR'R" donde R' y R", independientemente entre sí, tienen el significado de
 10 hidrógeno, arilo o alquilo C₁₋₆ o R' y R" junto con el átomo de N forman un carbociclo;

Areno representa fenilo o naftilo opcionalmente mono-, di-, tri- o múltiplemente sustituido con halógeno, hidroxilo,
 ciano, halógeno-alquilo C₁₋₆, NO₂, amino, mono-alquilamino C₁₋₆, di-alquilamino C₁₋₆, donde opcionalmente los
 dos grupos alquilo junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo heterocíclico de 4 a 7
 15 miembros, carboxi, aminocarbonilo, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, alquilcarbonilo C₁₋₆, alquilsulfonilo C₁₋₆, arilo, arilo
 SO₂-arilo, SO₃H, SO₃-alquilo C₁₋₆, SO₂-NR'R" donde R' y R", independientemente entre sí, son hidrógeno o
 alquilo C₁₋₆;

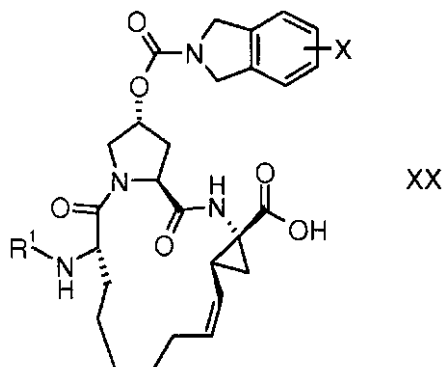
R^{1a} es hidrógeno, hidroxilo, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆ que está opcionalmente sustituido con metoxi, etoxi o fenilo,
 alqueno C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₈, halógeno-alquilo C₁₋₆, arilo, arilo, alquilo C₁₋₆, ariltio o -NR'R", donde R' y
 R", independientemente entre sí, son hidrógeno, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₈, arilo, aril-alquilo C₁₋₆, o donde R' y
 R" junto con el átomo de N forman un carbociclo de 5 a 8 miembros que puede contener nitrógeno, oxígeno o
 20 azufre como un heteroátomo adicional;

R^{2a} y R^{3a} son independientemente entre sí H, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₈, arilo, arilalquilo C₇₋₁₈ o
 R^{1a} y R^{2a} o R^{3a} forman juntos un carbociclo de 5 a 12 miembros para formar un éster macrocíclico de la fórmula



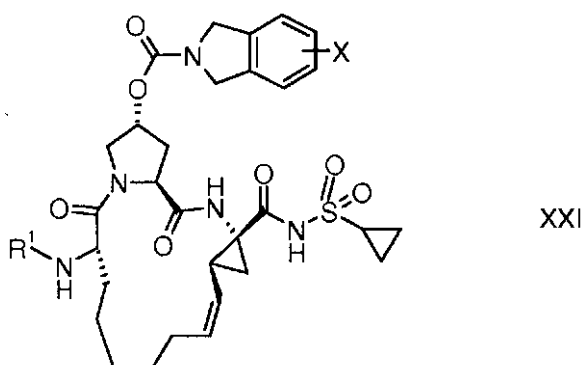
25 donde R¹ y PG son grupos protectores de amino, R² es alquilo C₁₋₄ y X es halógeno;

b) hidrolizar el éster macrocíclico de fórmula I y retirar el grupo protector PG para formar el ácido macrocíclico de la fórmula



30 donde R¹ es un grupo protector de amino y X es halógeno;

c) formar la sulfonamida macrocíclica de fórmula

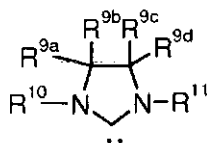


donde R¹ es un grupo protector de amino y X es halógeno por acoplamiento del ácido macrocíclico de fórmula XX con ciclopropil sulfonamida y

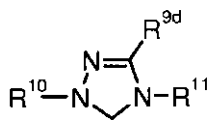
- 5 d) tratar la sulfonamida macrocíclica de fórmula XXI con una base de sodio para formar el compuesto macrocíclico de fórmula XXII y donde el término arilo como se ha usado anteriormente en el presente documento representa fenilo o naftilo que está opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxilo, CN, halógeno-alquilo C₁₋₆, NO₂, NH₂, N(H, alquilo C₁₋₆), N(alquilo C₁₋₆)₂, carboxi, aminocarbonilo, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, alquilcarbonilo C₁₋₆, alquilsulfonilo C₁₋₆, SO₂-fenilo, SO₂-naftilo, SO₃H, SO₃-alquilo C₁₋₆, SO₂-NR'R'', donde R' y R'', independientemente entre sí, son hidrógeno o alquilo C₁₋₆, fenilo, naftilo, feniloxi y/o naftiloxi.

2. El Proceso de la reivindicación 1, caracterizado por que L es

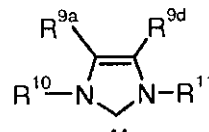
15 -P(R^{a1})(R^{a2})(R^{a3}):



VII ;



VIII ;



IX

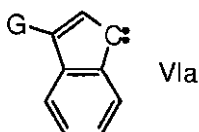
donde R¹⁰ y R¹¹, independientemente entre sí, son alquilo C₁₋₆, arilo, alquenilo C₂₋₆ o 1-adamantilo y R^{9a-d}, independientemente entre sí, son hidrógeno, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆ o arilo, o R^{9b} y R^{9c} o R^{9a} y R^{9d} tomados juntos forman un puente -(CH₂)₄-, o R^{9a} y R^{9d} en la fórmula IX tienen ambos el significado de halógeno; R^{a1-a3}, independientemente entre sí, son alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇, arilo, heteroarilo o R^{a1} y R^{a2} o R^{a2} y R^{a3} o R^{a1} y R^{a3} forman juntos un grupo ciclooctilo de 1,5-puenteado y donde el término arilo como se ha usado anteriormente en el presente documento representa fenilo o naftilo que está opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxilo, CN, halógeno-alquilo C₁₋₆, NO₂, NH₂, N(H, alquilo C₁₋₆), N(alquilo C₁₋₆)₂, carboxi, aminocarbonilo, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, alquilcarbonilo C₁₋₆, alquilsulfonilo C₁₋₆, SO₂-fenilo, SO₂-naftilo, SO₃H, SO₃-alquilo C₁₋₆, SO₂-NR'R'', donde R' y R'', independientemente entre sí, son hidrógeno o alquilo C₁₋₆, fenilo, naftilo, feniloxi y/o naftiloxi.

3. El proceso de la reivindicación 1, caracterizado por que X¹ y X² se seleccionan entre un halogenuro o un pseudohalogenuro.

4. El proceso de la reivindicación 1, caracterizado por que

Y es hidrógeno;

Y¹ e Y² son iguales o diferentes y representan hidrógeno, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquiltio C₁₋₆, fenilo, feniltio o Y¹ e Y² se toman juntos para formar un ciclo del tipo



siendo G hidrógeno o fenilo;

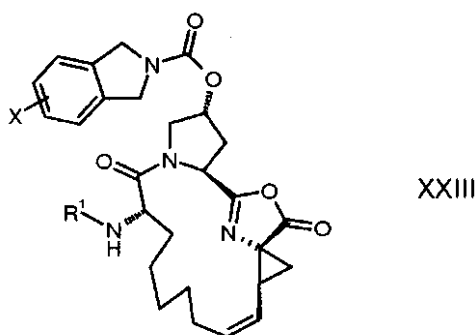
Y³ es hidrógeno;

Y⁴ e Y⁵ independientemente entre sí son hidrógeno, alquilo C₁₋₆, arilo o ariltio y donde

el término arilo como se ha usado anteriormente en el presente documento representa fenilo o naftilo que está

opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxilo, CN, halógeno-alquilo C₁₋₆, NO₂, NH₂, N(H, alquilo C₁₋₆), N(alquilo C₁₋₆)₂, carboxi, aminocarbonilo, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, alquilcarbonilo C₁₋₆, alquilsulfonilo C₁₋₆, SO₂-fenilo, SO₂-naftilo, SO₃H, SO₃-alquilo C₁₋₆, SO₂-NR'R", donde R' y R", independientemente entre sí, son hidrógeno o alquilo C₁₋₆, fenilo, naftilo, feniloxi y/o naftiloxi.

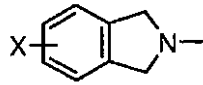
- 5
5. El proceso de la reivindicación 1, caracterizado por que R^b es alquilo C₁₋₆ y halógeno-alquilo C₁₋₆;
- a, b y d son hidrógeno y
 c es hidrógeno, halógeno, nitro, alquilcarbonilamino C₁₋₆, arilcarbonilamino, arilsulfonilamino, alquilsulfonilamino, halógeno-alquilsulfonilamino C₁₋₆, SO₂-NR'R" donde R' y R", independientemente entre sí, tienen el significado de hidrógeno, alquilo C₁₋₆, arilo, o R' y R", junto con el átomo de N, forman un carbociclo y donde el término arilo como se ha usado anteriormente en el presente documento representa fenilo o naftilo, que está opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxilo, CN, halógeno-alquilo C₁₋₆, NO₂, NH₂, N(H, alquilo C₁₋₆), N(alquilo C₁₋₆)₂, carboxi, aminocarbonilo, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, alquilcarbonilo C₁₋₆, alquilsulfonilo C₁₋₆, SO₂-fenilo, SO₂-naftilo, SO₃H, SO₃-alquilo C₁₋₆, SO₂-NR'R", donde R' y R", independientemente entre sí, son hidrógeno o alquilo C₁₋₆, fenilo, naftilo, feniloxi y/o naftiloxi.
- 10
- 15
6. El proceso de la reivindicación 1, caracterizado por que Areno es benceno, p-cimeno, mesitileno o, p-xileno.
- 20
7. El proceso de la reivindicación 1, caracterizado por que R^{2a} es alquilo C₁₋₆.
8. El proceso de las reivindicaciones 1 a 7, caracterizado por que la reacción de metátesis de cierre de anillo en la etapa a) se realiza en un disolvente orgánico de 20 °C a 140 °C.
- 25
9. El proceso de las reivindicaciones 1 a 8, caracterizado por que la reacción de metátesis de cierre de anillo en la etapa a) se realiza con un sustrato a una relación de catalizador en el intervalo de 20 a 10000.
10. El proceso de las reivindicaciones 1 a 9, caracterizado por que la reacción de metátesis de cierre de anillo en la etapa a) se realiza con una concentración de sustrato en el intervalo de 0,1 y 25 %.
- 30
11. El proceso de la reivindicación 1, caracterizado por que la hidrólisis en la etapa b) se realiza con una solución acuosa de hidróxido alcalino a una temperatura de 0 °C a 40 °C.
12. El proceso de la reivindicación 11, caracterizado por que el ácido macrocíclico de fórmula XX obtenido en la etapa b) se aísla por medio de extracción con diclorometano y una cristalización posterior en tetrahidrofurano.
- 35
13. El proceso de la reivindicación 1, caracterizado por que el ácido macrocíclico de fórmula XX se obtiene sin aislamiento del éster macrocíclico de fórmula I.
- 40
14. El proceso de la reivindicación 1, caracterizado por que la formación de la sulfonamida macrocíclica de fórmula XXI en la etapa c) es, en una primera etapa, la reacción del ácido macrocíclico de fórmula XX con anhídrido del ácido acético en presencia de una base inorgánica y un disolvente orgánico adecuado, en un intermedio de azlactona de la fórmula



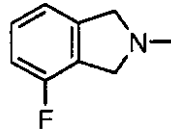
- 45
- donde R¹ es un grupo protector de amino y X es halógeno y la reacción posterior de la azlactona con ciclopropil-sulfonamida en presencia de una base inorgánica para dar la sulfonamida macrocíclica de fórmula XXI.
15. El proceso de la reivindicación 1, caracterizado por que la base de sodio usada para el tratamiento de la sulfonamida macrocíclica de la fórmula XXI en la etapa d) es hidróxido sódico, metilato sódico o etóxido sódico.
- 50
16. El proceso de las reivindicaciones 1 a 15, caracterizado por que PG es alquilcarbonilo C₁₋₆, arilcarbonilo o alcoxicarbonilo C₁₋₆.
17. El proceso de la reivindicación 16, caracterizado por que PG es benzoilo.

18. El proceso de las reivindicaciones 1 a 17, caracterizado por que

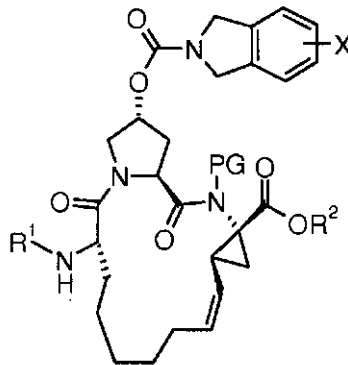
R¹ es Boc; R² es etilo y el resto de la fórmula



5 representa



19. Éster macrocíclico de la fórmula

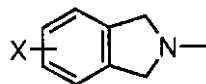


I

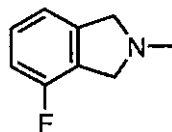
10 donde R¹ es Fmoc, Cbz, Moz, Boc, Troc, Teoc o Voc y PG es alquilcarbonilo C₁₋₆, arilcarbonilo o alcoxicarbonilo C₁₋₆, R² es alquilo C₁₋₄ y X es halógeno.

20. Éster macrocíclico de la reivindicación 19, donde

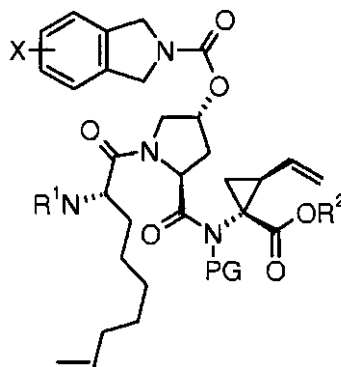
15 R¹ es Boc;
R² es etilo;
PG es benzoílo y el resto de la fórmula



representa



20 21. El compuesto de dieno de la fórmula

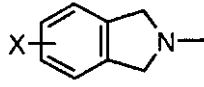


II

donde R¹ es Fmoc, Cbz, Moz, Boc, Troc, Teoc o Voc, y PG es alquilcarbonilo C₁₋₆, arilcarbonilo o alcoxi C₁₋₆-carbonilo,

R² es alquilo C₁₋₄ y X es halógeno.

22. El compuesto dieno de la reivindicación 21, donde R¹ es Boc; R² es etilo; PG es benzoilo y el resto de la fórmula



5 representa

