(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 536 897**

(51) Int. Cl.:

C07C 45/51	(2006.01)	***C07C 45/29***	(2006.01)
C07C 45/61	(2006.01)	***C07C 45/30***	(2006.01)
C07C 45/86	(2006.01)		
C07C 47/198	(2006.01)		
C07C 309/66	(2006.01)		
C07D 317/72	(2006.01)		
C07C 45/67	(2006.01)		
C07C 67/313	(2006.01)		
C07C 29/147	(2006.01)		
C07C 45/59	(2006.01)		

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **19.10.2011** **E 11820867 (7)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **25.02.2015** **EP 2630111**

(54) Título: **Preparación de compuestos de biciclo[2,2,2]octan-2-ona**

(30) Prioridad:

20.10.2010 WO PCT/IB2010/054747

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
29.05.2015

(73) Titular/es:

ACTELION PHARMACEUTICALS LTD. (100.0%)
Gewerbestrasse 16
4123 Allschwil, CH

(72) Inventor/es:

ABELE, STEFAN y
FUNEL, JACQUES-ALEXIS

(74) Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

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

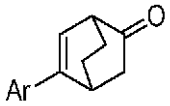
ES 2 536 897 T3

DESCRIPCIÓN

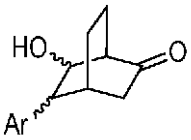
Preparación de compuestos de biciclo[2,2,2]octan-2-ona

Campo de la invención

La presente invención se refiere a un nuevo procedimiento de preparación de compuestos de 6-hidroxi-5-arilbiciclo[2,2,2]octan-2-ona de la fórmula (II); que posteriormente pueden transformarse adicionalmente en compuestos de la fórmula (I):



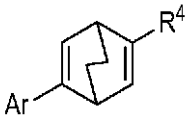
Fórmula (I)



Fórmula (II).

La presente invención se refiere además a nuevos compuestos de fórmula 2, fórmula 3 y fórmula 4 como tales. Los compuestos de la presente invención de fórmula 2, fórmula 3 y fórmula 4 pueden usarse como intermedios en la preparación de compuestos de la fórmula (II). La presente invención se refiere además a nuevos compuestos de fórmula 6 como tales. Los compuestos de la presente invención de fórmula 6 pueden usarse como intermedios en la preparación de compuestos de 5-aril-biciclo[2,2,2]oct-5-en-2-ona de la fórmula (I). Dichos compuestos de la fórmula (I) son componentes básicos claves en la síntesis de determinados bloqueadores del canal de calcio descritos en los documentos WO2008/132679 y WO2009/130679. Especialmente, estos pueden transformarse adicionalmente en el compuesto (1R,2R,4R)-2-(2-{[3-(4,7-dimetoxi-1H-benzoimidazol-2-il)-propil]-metil-amino}-etil)-5-fenil- biciclo[2,2,2] oct-5-en-2-il éster del ácido isobutírico, o el estereoisómero (1S,2S,4S) correspondiente del mismo.

Además, pueden usarse compuestos de fórmula (I) para la síntesis de dienos bicíclicos de fórmula (III) (especialmente en forma enantioméricamente enriquecida)

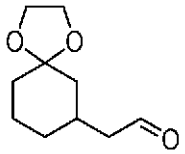


Fórmula (III)

en la que R^4 representa cualquier grupo que puede introducirse mediante un reactivo organometálico; especialmente alquilo o arilo. Los compuestos fórmula (III), especialmente biciclo[2,2,2]octa-2,5-dienos C_2-simétricos 2,5-disustituidos (bod*), están ganando rápidamente un interés considerable como ligandos quirales en catálisis asimétricas, véase, por ejemplo: E. Carreira y col., Angew. Chem. Int. Ed. 2008, 47, 2-23; T. Hayashi y col., Aldrichim. Acta. 2009, 42, 31. Generalmente, las síntesis actuales padecen de rendimientos muy bajos. Los compuestos de fórmula (II) son conocidos en la bibliografía (M. Bella, D. M. Schietroma, P. P. Cusella, T. Gasperi, V. Visca, Chem. Commun. 2009, 597-599), sin embargo, la síntesis descrita usa una ciclación de adición de aldol en tándem de Michael catalizada por diversos catalizadores derivados de prolina o cisteína en presencia de derivados alcaloide de cinchona como aditivos quirales. El procedimiento produce una mezcla de diastereómeros que se separaron por cromatografía; y las enantioselectividades obtenidas son modestas (el ee más alto es 87 %). Además, esta publicación no describe la transformación adicional de los compuestos de fórmula (II) en compuestos de fórmula (I).

Los compuestos de fórmula (I) son conocidos en la bibliografía (K. Takeuchi y col., Tetrahedron Letters 1990, 31, 4057-4060), sin embargo se sintetizan comúnmente en reacciones multi etapa usando en la etapa clave una reacción de Diels Alder de 2-(trimetilsiloxi)-1,3-ciclohexadieno con alfa-cloroacrilonitrilo (Funel, J.-A.; Schmidt, G.; Abele, S. Org. Process Res. Dev. Fecha de publicación (Web): 27 junio de 2011; A. J. Carnell y col., J. Org. Chem. 2010, 75, 2057-2060) o con alfa-acetoxiacrilonitrilo (N. H. Werstuik y col., Can. J. Chem. 1992, 70, 974-980 y documentos WO2008/132679; WO2009/130679); o una reacción de Diels-Alder de hidroquinona y anhídrido maleico (L. A. Paquette y col., J. Org. Chem. 1985, 50, 5528-5533). Generalmente, estos procedimientos tienen la biciclo[2,2,2]octano-2,5-diona racémica como intermedio y padecen generalmente de un rendimiento muy bajo, un uso caro y materiales de partida tóxicos y/o no son robustos para un aumento de escala.

Además, la ciclación de un compuesto de estructura 4 que conduce a compuestos de estructura (II):



Estructura 4

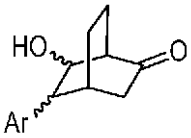
Estructura (II)

en las que ningún sustituyente arilo está presente de estos compuestos, es conocida en la bibliografía (por ejemplo, K. Mori y col., Tetrahedron 1972, 28, 3217; M. Bettolo y col., Helv. Chim. Acta 1998, 81,2375; J. Mattay y col., Synthesis 2003, 1071-1078; J. Mattay y col., Tetrahedron: Asymmetry 2006, 993).

Ahora, se ha encontrado, sorprendentemente, que tal ciclación puede realizarse incluso en presencia de un sustituyente grande en la cadena lateral de aldehído de compuestos de estructura 4, es decir, un sustituyente arilo en posición alfa con respecto a la función aldehído. Además, el procedimiento de la presente invención es escalable y puede realizarse en condiciones de supresión moderadas y tiene un rendimiento mayor, mientras que son necesarias menos operaciones por unidad cuando se compara con la bibliografía citada anteriormente. Además, el procedimiento conduce a los compuestos de fórmula (II) con un exceso diastereoisomérico impredeciblemente alto; y con un exceso enantiomérico alto cuando se usan materiales de partida enriquecidos estereoisoméricamente. El material de partida enriquecido para dicha ciclación, a su vez, está disponible en una reacción multietapa sorprendentemente conveniente y escalable, que comprende, como una etapa clave, una reacción de alfa-arilación catalizada por metal de transición. Además, el procedimiento puede alargarse mediante una reacción de dos etapas, que comprende, como una etapa clave, una reacción de eliminación sorprendentemente moderada y escalable, para obtener componentes básicos útiles de fórmula (I), opcionalmente en forma enantioméricamente enriquecida.

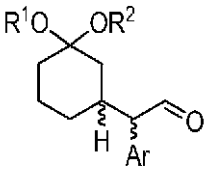
Descripción de la invención

1) En una primera realización, la invención se refiere a un procedimiento para la síntesis de compuestos de 6-hidroxi-5-arilbiciclo[2,2,2]octan- 2-ona, los compuestos de la fórmula (II):

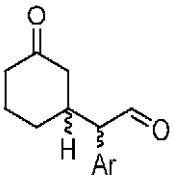


Fórmula (II)

comprendiendo dicho procedimiento una ciclación de un compuesto de fórmula 4 (sub-realización preferida), o de un compuesto de fórmula 10 (sub-realización menos preferida):



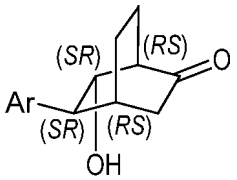
Fórmula 4



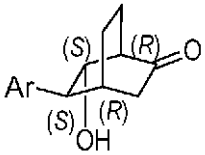
Fórmula 10

en las que
Ar representa un grupo arilo; y
$-OR^1$ y $-OR^2$, junto con el átomo de carbono al que están unidos, representan un grupo cetal.

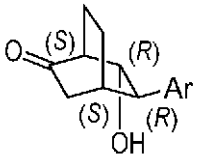
2) Otra realización se refiere al procedimiento de acuerdo con la realización 1), en el que dicho procedimiento comprende una ciclación de un compuesto de fórmula 4 en un compuesto de fórmula (II); en la que el compuesto de fórmula (II) se forma en la mezcla de reacción en una forma enriquecida diastereoméricamente; en la que el diastereómero principal es (1R*,4R*,5S*,6S*)- 6-hidroxi-5-arilbiciclo[2,2,2]octan-2-ona:



es decir, el compuesto de fórmula (II) en la que la configuración relativa es como en los compuestos de fórmula (IIa) o fórmula (IIb) posteriores:



Fórmula (IIa)



Fórmula (IIb)

en las que preferentemente la pureza diastereomérica es superior a aproximadamente 70 %, en particular superior a 80 %, especialmente superior a 90 %.

El diastereoisómero es (1R*,4R*,5S*,6S*)-6-hidroxi-5-arilbiciclo[2,2,2]octan-2-ona, mientras que los diastereoisómeros menores posibles son (1R*,4R*,5R*,6R*)-6-hidroxi-5-arilbiciclo[2,2,2]octan-2-ona, (1R*,4R*,5R*,6S*)-6-hidroxi-5-arilbiciclo[2,2,2]octan-2-ona y (1R*4R*,5S*,6R*)-6-hidroxi-5-arilbiciclo[2,2,2]octan-2-ona.

3) Otro aspecto de la presente invención se refiere al procedimiento de acuerdo con las realizaciones 1) o 2), en las que el compuesto de fórmula 4 (sub-realización preferida) o el compuesto de fórmula 10 (sub-realización menos preferida) se cicla;
preferentemente a una temperatura de reacción de aproximadamente 20-75 ºC (en particular a aproximadamente 45-70 ºC, especialmente a aproximadamente 50 ºC);
en el que dicha ciclación se realiza en presencia de:

- un ácido mineral acuoso (en particular HCl ac., especialmente HCl ac. a aproximadamente 32 %); preferentemente en una cantidad de aproximadamente 0,1-2 equiv. (en particular aproximadamente 0,1-1 equiv., especialmente aproximadamente 0,3 equiv.) por equiv. del compuesto de fórmula 4 o 10; y
- un disolvente (especialmente un disolvente seleccionado entre el grupo que consiste en disolventes aromáticos (tales como tolueno o benceno), ésteres (tales como EtOAc o iPrOAc), alcoholes (tales como metanol, etanol, isopropanol), éteres (tales como THF, 2-metiltetrahidrofurano, 1,4-dioxano o *terc*-butilmetiléter), cetonas (tales como acetona), hidrocarburos clorados (tales como DCM) o acetonitrilo; en particular acetato de etilo); en el que dicho disolvente está presente en una cantidad de aproximadamente 1-10 vol. (en particular 1-5 vol., especialmente aproximadamente 1-2 vol.) con respecto al compuesto de fórmula 4 o 10; y

en el que dicho compuesto de fórmula (II) se aísla de la mezcla de reacción mediante separación de sólido-líquido.

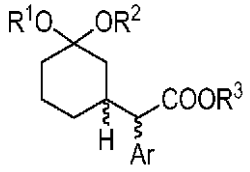
4) Otra realización se refiere al procedimiento de acuerdo con la realización 3), en el que dicho aislamiento de la mezcla de reacción mediante separación de sólido-líquido se consigue

- mediante separación de sólido-líquido (especialmente filtración) del producto precipitado a la temperatura de reacción;
- o mediante

  1. enfriamiento de la mezcla de reacción a una temperatura por debajo de la temperatura de reacción, y
  2. separación de sólido-líquido (especialmente filtración) del producto precipitado.

El procedimiento de las realizaciones 3) y 4), en el que el producto se aísla mediante separación de sólido-líquido (especialmente filtración) es un procedimiento diastereoselectivo. Normalmente, este conduce a compuestos de (1R*,4R*,5S*,6S*)-6-hidroxi-5-arilbiciclo[2,2,2]octan-2-ona aislados con una pureza diastereomérica (con respecto a los diastereómeros menores posibles (1R*,4R*,5R*,6R*)-6-hidroxi-5-arilbiciclo[2,2,2]octan-2-ona, (1R*,4R*,5R*,6S*)-6-hidroxi-5-arilbiciclo[2,2,2]octan-2-ona y (1R*,4R*,5S*,6R*)-6-hidroxi-5-arilbiciclo[2,2,2]octan-2-ona) de más del 90 %, en particular superior al 95 %, especialmente superior al 99 %. En una realización particular, se aíslan diastereoisómeros esencialmente puros de los compuestos de fórmula (II): (1R*,4R*,5S*,6S*)-6-hidroxi-5-arilbiciclo[2,2,2]octan-2-ona.

5) Otra realización se refiere al procedimiento de acuerdo con cualquiera de las realizaciones 1) a 4), en las que dicho compuesto de fórmula 4, o dicho compuesto de fórmula 10, se obtiene a partir de un compuesto de fórmula 2:

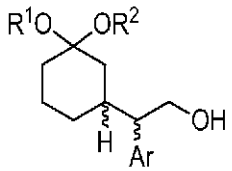


Fórmula 2

en la que
Ar representa un grupo arilo;
$-OR^1$ y $-OR^2$, junto con el átomo de carbono al que están unidos, representan un grupo cetal; y $-COOR^3$ representa un grupo éster.

6) Otra realización se refiere al procedimiento de acuerdo con cualquiera de las realizaciones 1) a 5), en el que, en caso de que dicho procedimiento comprenda una ciclación de un compuesto de fórmula 4, dicho compuesto de fórmula 4 se obtiene a partir de dicho compuesto de fórmula 2

- mediante una reducción directa del grupo éster $-COOR^3$ o, preferentemente,
- mediante una secuencia de etapas de reacción que comprende en primer lugar una reducción del grupo éster $-COOR^3$ del compuesto de fórmula 2 en el alcohol correspondiente de fórmula 3:



Fórmula 3

y una oxidación posterior de dicho alcohol.

7) Otra realización se refiere al procedimiento de acuerdo con la realización 5), en el que, en caso de que dicho procedimiento comprenda una ciclación de un compuesto de fórmula 10, dicho compuesto de fórmula 10 se obtiene a partir de un compuesto de fórmula 2 mediante

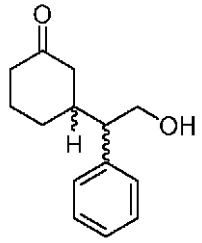
A) una secuencia de las siguientes etapas:

1. reducción del grupo éster $-COOR^3$ del compuesto de fórmula 2 en el alcohol correspondiente;
2. desprotección del grupo protector de cetal; y
3. oxidación posterior del grupo alcohol obtenido en la etapa 1;
para obtener el compuesto de fórmula 10; o

B) una secuencia de las siguientes etapas:

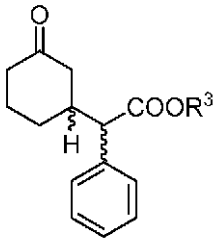
1. desprotección del grupo protector de cetal del compuesto de fórmula 2;
2. reducción simultanea del grupo éster $-COOR^3$ y la cetona obtenida en la etapa 1, en los alcoholes respectivos; y
3. oxidación posterior simultánea de ambos grupos alcohol obtenidos en la etapa 2;
para obtener el compuesto de fórmula 10.

8) Otra realización se refiere al procedimiento de acuerdo con la realización 7), en el que, en la secuencia A), dicha reducción del grupo éster $-COOR^3$ del compuesto de fórmula 2 en el alcohol correspondiente, seguido de dicha desprotección del grupo protector de cetal, conduce a un compuesto de fórmula 11:



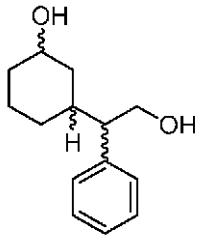
Fórmula 11.

9) Otra realización se refiere al procedimiento de acuerdo con la realización 7), en el que, en la secuencia B), dicha desprotección del grupo protector de cetal del compuesto de fórmula 2 conduce a un compuesto de fórmula 8:



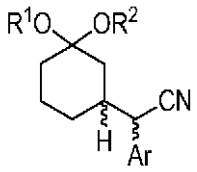
Fórmula 8

y dicha reducción simultánea del grupo éster -$COOR^3$ y de la cetona obtenida en la etapa 1, conduce a un compuesto de fórmula 9:



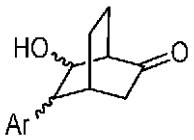
Fórmula 9.

10) Otra realización se refiere al procedimiento de acuerdo con cualquiera de las realizaciones 1) a 9), en el que, en caso de que dicho procedimiento comprenda una ciclación de un compuesto de fórmula 4, dicho compuesto de fórmula 4, se obtiene a partir de un compuesto de fórmula 13.



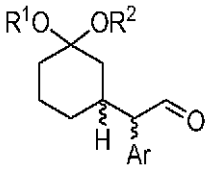
Fórmula 13.

11) Otra realización se refiere al procedimiento para la síntesis de un compuesto de la fórmula (II):



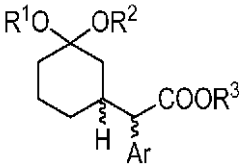
Fórmula (II)

de acuerdo con cualquiera de las realizaciones 1) a 6), comprendiendo dicho procedimiento una ciclación de un compuesto de fórmula 4:



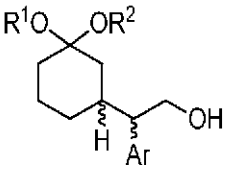
Fórmula 4

en el que dicho compuesto de fórmula 4 se obtiene a partir de un compuesto de fórmula 2:



Fórmula 2

mediante una secuencia de etapas de reacción que comprende en primer lugar una reducción del grupo éster $-COOR^3$ del compuesto de fórmula 2 en el alcohol correspondiente de fórmula 3:

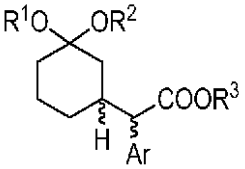


Fórmula 3

y una oxidación posterior de dicho alcohol.

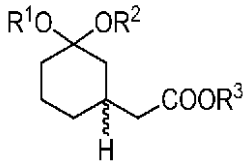
12) Otra realización se refiere al procedimiento de acuerdo con cualquiera de las realizaciones 1) a 11), en el que dicho compuesto de fórmula 4, o dicho compuesto de fórmula 10, se usa *in situ* (es decir, no se aísla) para dicha ciclación.

13) Otra realización se refiere al procedimiento de acuerdo con cualquiera de las realizaciones 5) a 12); en el que dicho compuesto de fórmula 2:



Fórmula 2

se obtiene mediante una alfa-arilación catalizada por metal de transición de un compuesto que contiene carbonilo de fórmula 1:



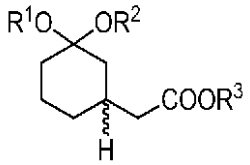
Fórmula 1

en la que Ar representa un grupo arilo;

$-OR^1$ y $-OR^2$, junto con el átomo de carbono al que están unidos, representan un grupo cetal; y

$-COOR^3$ representa un grupo éster.

14) Un aspecto adicional de la presente invención se refiere a un procedimiento de acuerdo con la realización 13), en el que dicho compuesto de la fórmula 1:



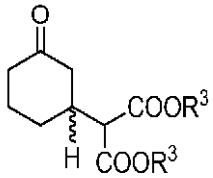
Fórmula 1

se obtiene mediante una secuencia de etapas de reacción que comprende una etapa en la que se acopla ciclohex-2-enona con un di-éster de ácido malónico, en el que dicho di-éster de ácido malónico tiene la fórmula $R^{31}OOC-CH_2-COOR^{31}$; en la que $-COOR^{31}$ representa un grupo éster.

15) Otra realización se refiere al procedimiento de acuerdo con las realizaciones 13) o 14), en las que R^3 es metilo. En una sub-realización de acuerdo con la realización 14), en caso de que R^{31} sea diferente de R^3 (que especialmente es metilo), dicho éster $-COOR^{31}$, en una primera etapa, se transforma en un éster $-COOR^3$, en el que R^3 es especialmente metilo.

16) Otra realización se refiere al procedimiento de acuerdo con las realizaciones 14) o 15), en el que dicha etapa de acoplamiento se efectúa en las condiciones publicadas en la bibliografía por Shibasaki y col. (T. Aria, H. Sasai, K.-I. Aoe, K. Okamura, T. Date, M. Shibasaki, Angew. Chem. Int. Ed. 1996, 35, 104-106; T. Ohshima, Y. Xu, R. Takita, M. Shibasaki, Tetrahedron 2004, 60, 9569-9588).

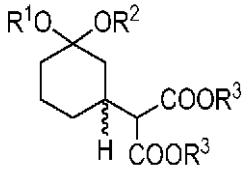
17) Otra realización se refiere al procedimiento de acuerdo con la realización 14) a 16), en la que el compuesto de fórmula 14:



Fórmula 14

es el producto de dicha etapa de acoplamiento.

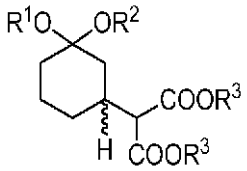
18) Otra realización se refiere al procedimiento de acuerdo con la realización 17), en el que el compuesto de fórmula 14 se transforma además en un compuesto de fórmula 15:



Fórmula 15

que a su vez se descarboxila para proporcionar el compuesto de fórmula 1.

19) Otra realización se refiere al procedimiento de acuerdo con la realización 13), en el que el compuesto de fórmula 1 se obtiene a partir de un compuesto de fórmula 15:



Fórmula 15.

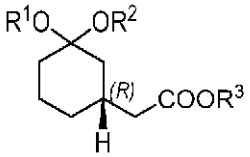
20) Otra realización se refiere al procedimiento de acuerdo con las realizaciones 18) o 19), en el que el compuesto de fórmula 15 se descarboxila a una temperatura de aproximadamente 120-150 ºC, especialmente aproximadamente 135-145 ºC, en particular aproximadamente 140 ºC; en el que la mezcla de reacción comprende:

- un haluro de metal alcalino en una cantidad de aproximadamente 2-5 equiv. por equiv. del compuesto de fórmula 15 (especialmente aproximadamente 2 equiv. de LiCl);
- agua en una cantidad de aproximadamente 1-2 equiv. (especialmente aproximadamente 1 equiv.) por equiv. del compuesto de fórmula 15; y
- un disolvente aprótico polar seleccionado entre DMSO, DMF, N-metilpirrolidinona y dimetilacetamida (especialmente dimetilacetamida).

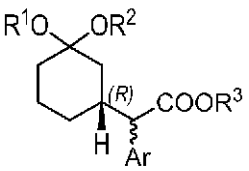
21) Otra realización se refiere al procedimiento de acuerdo con cualquiera de las realizaciones 14) a 20), en el que el compuesto de fórmula 1 (y, respectivamente, los compuestos de fórmula 14 y 15) se obtiene en forma enantioméricamente enriquecida. Respectivamente, la realización 21) se refiere al procedimiento de la realización 13), en el que el compuesto de fórmula 1 se usa en forma enantioméricamente enriquecida.

22) Otra realización se refiere al procedimiento de cualquiera de las realizaciones 1) a 21), en el que el compuesto de fórmula 4 se usa en forma de una mezcla de diastereoisómeros enantioméricamente enriquecidos; preferentemente en forma de una mezcla de diastereoisómeros esencialmente puros enantioméricamente.

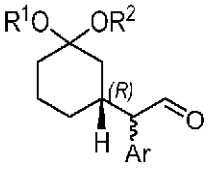
Para evitar cualquier duda, la realización 22) se refiere especialmente al procedimiento de cualquiera de las realizaciones 1) a 21), en el que la mezcla de diastereoisómeros enantioméricamente enriquecidos del compuesto de fórmula 4a) se obtiene a partir de una mezcla de diastereoisómeros enantioméricamente enriquecidos del compuesto de fórmula 2a) que a su vez se obtiene a partir del compuesto enantioméricamente enriquecido de fórmula 1a); o la mezcla de diastereoisómeros enantioméricamente enriquecidos del compuesto de fórmula 4b) se obtiene a partir de una mezcla de diastereoisómeros enantioméricamente enriquecidos del compuesto de fórmula 2b) que a su vez se obtiene a partir del compuesto enriquecido enantioméricamente de fórmula 1b):



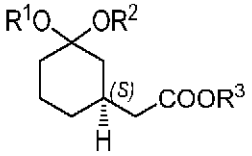
Fórmula 1a)



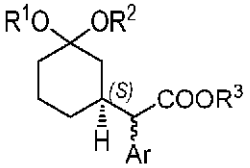
Fórmula 2a)



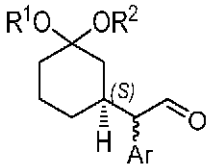
Fórmula 4a)



Fórmula 1b)

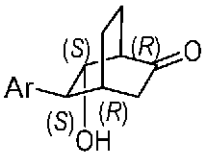


Fórmula 2b)

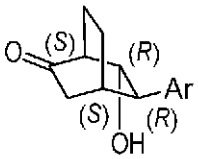


Fórmula 4b)

entendiéndose que de acuerdo con la realización 22), el compuesto enriquecido enantioméricamente de fórmula (IIa) se obtiene a partir de la ciclación del compuesto de fórmula 4a), respectivamente, el compuesto enriquecido enantioméricamente de fórmula (IIb) se obtiene a partir de la ciclación del compuesto de fórmula 4b):



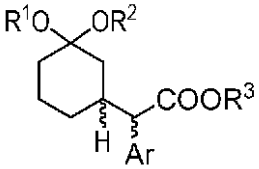
Fórmula (IIa)



Fórmula (IIb)

en el que el procedimiento abarca *mutatis mutandis* los detalles dados en las realizaciones 1) a 21).

23) Otra realización se refiere al procedimiento de cualquiera de las realizaciones 5) a 9), 11) o 12); en el que el compuesto de fórmula 2

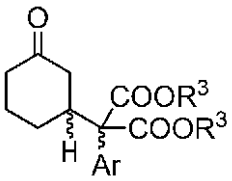


Fórmula 2

se obtiene mediante una secuencia de etapas de reacción que comprende una etapa en la que ciclohex-2-enona se acopla con un diéster de ácido 2-aril malónico, en el que dicho di-éster del ácido 2-aril malónico tiene la fórmula $R^{31}OOC\text{-}CHAr\text{-}COOR^{31}$.

24) Otra realización se refiere al procedimiento de acuerdo con la realización 23), en el que R^3 es metilo. En una subrealización de acuerdo con la realización 23), en caso de que R^{31} sea distinto de R^3 (que especialmente es metilo), dicho éster $-COOR^{31}$ es, en una primera etapa, se transforma en un éster $-COOR^3$, en el que R^3 es especialmente metilo.

25) Otra realización se refiere al procedimiento de acuerdo con las realizaciones 23) o 24), en el que el compuesto de fórmula 16:

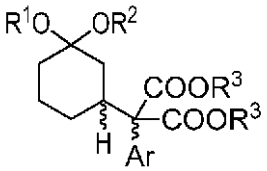


Fórmula 16

es el producto de dicha etapa de acoplamiento.

26) Otra realización se refiere al procedimiento de acuerdo con cualquiera de las realizaciones 23) a 25), en el que dicha etapa de acoplamiento se efectúa en las condiciones publicadas en la bibliografía por Shibasaki y col. (M. Shibasaki y col., Angew. Chem. Int. Ed. 1996, 35, 104-106; M. Shibasaki y col., Tetrahedron 2004, 60, 9569-9588) para obtener compuestos de la Fórmula 16 posterior en forma enantioméricamente enriquecida.

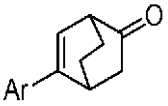
27) Otra realización se refiere al procedimiento de acuerdo con las realizaciones 25) o 26), en el que el compuesto de fórmula 16 se transforma además en un compuesto de fórmula 17:



Fórmula 17

que a su vez se descarboxila para proporcionar el compuesto de fórmula 2.

28) Un aspecto adicional de la presente invención se refiere a un procedimiento de acuerdo con cualquiera de las realizaciones 1) a 27), en el que el compuesto de la fórmula (II) se transforma además en un compuesto de la fórmula (I):

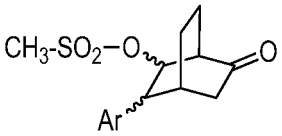


Fórmula (I).

29) Otra realización se refiere al procedimiento de acuerdo con la realización 28), en el que dicha transformación del compuesto de la fórmula (II) en el compuesto de la fórmula (I) se efectúa mediante una etapa de eliminación.

30) Otra realización se refiere al procedimiento de acuerdo con la realización 29), en el que dicha etapa de eliminación comprende la activación de la función alcohol del compuesto de fórmula (II).

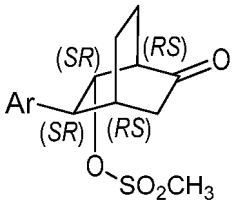
31) Otra realización se refiere al procedimiento de acuerdo con las realizaciones 29) o 30), en el que el compuesto de fórmula 6:



Formula 6

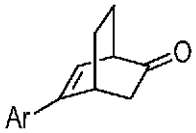
es un intermedio de dicha etapa de eliminación.

En una sub-realización preferida, dicho compuesto de fórmula 6 está en una forma enriquecida diastereoméricamente que tiene la configuración relativa (1S*,2R*,3R*,4S*) [es decir, el compuesto es metanosulfonato de (1S*,2R*,3R*,4S*)-6-oxo-3-arilbiciclo[2,2,2]octan-2-ilo]:

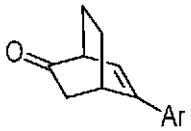


En una sub-realización preferida adicional, dicho diastereoisómero en particular está enantioméricamente enriquecido (preferentemente esencialmente puro enantioméricamente), es decir, que tiene la configuración absoluta (1R,2S,3S,4R) o (1S,2R,3R,4S).

32) Otra realización se refiere al procedimiento de cualquiera de las realizaciones 28) a 31), en el que el compuesto de fórmula (I) se obtiene en forma del isómero (R,R), (S,S), enantioméricamente enriquecido, respectivamente, del compuesto de fórmula (I):



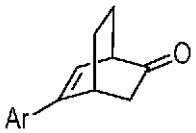
(*R*,*R*)- Fórmula (I)



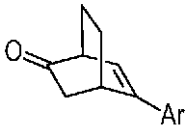
(*S*,*S*)- Fórmula (I).

Para evitar cualquier duda, la realización 32) se refiere especialmente al procedimiento de la realización 22).

33) Otra realización se refiere al procedimiento de cualquiera de las realizaciones 28) a 31), en el que el compuesto de fórmula (I) se obtiene en forma racémica, o en forma de una mezcla de enantiómeros de cualquier proporción; y en la que el isómero (R,R), (S,S), enantioméricamente enriquecido, respectivamente, del compuesto de fórmula (I):



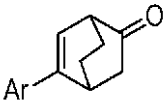
(*R*,*R*)- Fórmula (I)



(*S*,*S*)- Fórmula (I)

se obtiene por separación de los enantiómeros usando HPLC preparativa quiral.

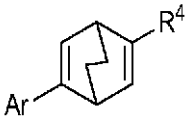
34) Otra realización se refiere al procedimiento para la síntesis de un compuesto de la fórmula (I):



Fórmula (I)

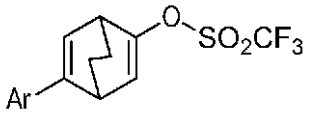
en la que dicho compuesto de fórmula (I) se obtiene a partir de un compuesto de fórmula (II) de acuerdo con cualquiera de las realizaciones 28) a 33);
en las que dicho compuesto de fórmula (II) se obtiene a partir de un compuesto de fórmula 4 de acuerdo con cualquiera de las realizaciones 1) a 4), 11), 12) o 22);
en las que dicho compuesto de fórmula 4 se obtiene a partir de un compuesto de fórmula 2 de acuerdo con cualquiera de las realizaciones 5) o 6); y
en las que dicho compuesto de fórmula 2 se obtiene a partir de un compuesto de fórmula 1 de acuerdo con cualquiera de las realizaciones 14) a 21).

35) Un aspecto adicional de la presente invención se refiere a un procedimiento de acuerdo con cualquiera de las realizaciones 28) a 34), en las que el compuesto de la fórmula (I) se transforma además en un compuesto de la fórmula (III):



Fórmula (III)

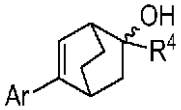
en la que R^4 representa cualquier grupo que puede introducirse mediante un reactivo organometálico (especialmente reactivo de organolitio, organomagnesio u organoboro); especialmente R^4 representa alquilo o arilo. En una sub-realización, dicha transformación se efectúa mediante una secuencia de adición directa y eliminación; o mediante el acoplamiento de dicho reactivo organometálico con el trifluorometanosulfonato de enol respectivo de fórmula 18



Fórmula 18.

36) Otra realización se refiere al procedimiento de acuerdo con la realización 35), en el que dicha transformación se efectúa mediante una secuencia de adición-eliminación.

37) Otra realización se refiere al procedimiento de acuerdo con la realización 36), en el que el compuesto de fórmula 19 es un intermedio en dicha secuencia de adición-eliminación:

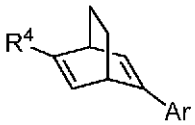


Fórmula 19

en la que dicho compuesto de fórmula 19 se obtiene mediante una reacción de adición de dicho reactivo organometálico a la cetona del compuesto de fórmula (I).

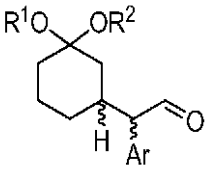
38) Otra realización se refiere al procedimiento de acuerdo con cualquiera de las realizaciones 36) a 37), en el que R^4 es distinto de Ar; es decir, el compuesto de fórmula (III) no es simétrico en C_2:

39) Otra realización se refiere al procedimiento de cualquiera de las realizaciones 35) a 38), en el que el compuesto de fórmula (III) se obtiene en forma, respectivamente, del isómero (R,R), (S,S) enantioméricamente enriquecido del compuesto de fórmula (III):



(*R*,*R*)- Fórmula (III) (*S*,*S*)- Fórmula (III).

40) Un aspecto adicional de la presente invención se refiere a nuevos compuestos de la fórmula 4:

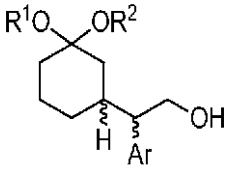


Fórmula 4

en la que
Ar representa un grupo arilo; y
$-OR^1$ y $-OR^2$, junto con el átomo de carbono al que están unidos, representan un grupo cetal.

Estos compuestos son intermedios clave, particularmente en el procedimiento de las realizaciones 1) a 4), 11) y 22).

41) Un aspecto adicional de la presente invención se refiere a nuevos compuestos de la fórmula 3:

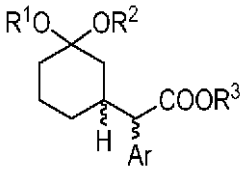


Fórmula 3

en la que
Ar representa un grupo arilo; y
$-OR^1$ y $-OR^2$, junto con el átomo de carbono al que están unidos, representan un grupo cetal.

Estos compuestos son intermedios, particularmente en el procedimiento de la realización 6), 11) y 22).

42) Un aspecto adicional de la presente invención se refiere a nuevos compuestos de la fórmula 2:

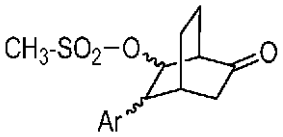


Fórmula 2

en la que
Ar representa un grupo arilo;
$-OR^1$ y $-OR^2$, junto con el átomo de carbono al que están unidos, representan un grupo cetal; y
$-COOR^3$ representa un grupo éster.

Estos compuestos son intermedios, particularmente en el procedimiento de la realización 5), 11) y 22).

43) Un aspecto adicional de la presente invención se refiere a nuevos compuestos de la fórmula 6:



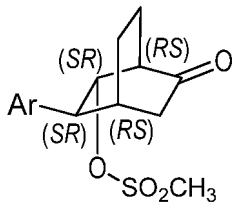
Fórmula 6

en la que
Ar representa un grupo arilo.

Estos compuestos son intermedios, particularmente en el procedimiento de la realización 31) a 34).

44) Un aspecto adicional de la presente invención se refiere al compuesto de cualquiera de las realizaciones 40) a 42), en el que dicho compuesto está en forma de una mezcla de diastereoisómeros, en la que cada diastereoisómero está en forma enantioméricamente enriquecida (preferentemente esencialmente puro enantioméricamente). Para evitar cualquier duda, un estereocentro está en una configuración absoluta enantioméricamente enriquecida (preferentemente enantioméricamente pura) como se representa en las fórmulas respectivas 2a), 4a) y, *mutatis mutandis*, 3a); o en las fórmulas 2b), 4b) y, *mutatis mutandis*, 3b); mientras que el otro estereocentro no está controlado, dando lugar a dicha mezcla de diastereoisómeros.

45) Un aspecto adicional de la presente invención se refiere al compuesto de la realización 43), en la que dicho compuesto de fórmula 6 está en una forma enriquecida diastereoméricamente que tiene la configuración relativa (1S*,2R*,3R*,4S*) [es decir, el compuesto es metanosulfonato de (1S*,2R*,3R*,4S*)-6-oxo-3-arilbiciclo[2,2,2]octan-2-ilo]:



En una sub-realización, dicho diastereoisómero en particular está enantioméricamente enriquecido (preferentemente esencialmente puro enantioméricamente), es decir, que tiene la configuración absoluta (1R,2S,3S,4R) o (1S,2R,3R,4S).

46) Otra realización se refiere a los compuestos de fórmula 4 de acuerdo con la realización 40), seleccionados entre el grupo que consiste en:

2-Fenil-2-((R)-1,4-dioxaespiro[4,5]decan-7-il)-acetaldehído; y
2-Fenil-2-(1,4-dioxaespiro[4,5]decan-7-il)-acetaldehído.

47) Otra realización se refiere a los compuestos de fórmula 3 de acuerdo con la realización 41), seleccionados entre el grupo que consiste en:

2-Fenil-2-((R)-1,4-dioxaespiro[4,5]decan-7-il)-etanol;
2-Fenil-2-(1,4-dioxaespiro[4,5]decan-7-il)-etanol;
rac-(R*)-2-Fenil-2-((R*)-1,4-dioxaespiro[4,5]decan-7-il)-etanol; y
rac-(R*)-2-Fenil-2-((S*)-1,4-dioxaespiro[4,5]decan-7-il)-etanol.

48) Otra realización se refiere a los compuestos de fórmula 2 de acuerdo con la realización 42), seleccionados entre el grupo que consiste en:

2-Fenil-2-((R)-1,4-dioxaespiro[4,5]decan-7-il)-acetato de metilo;
2-Fenil-2-(1,4-dioxaespiro[4,5]decan-7-il)-acetato de metilo;
2-Fenil-2-((R*)-1,4-dioxaespiro[4,5]decan-7-il)-acetato de rac-(R*)-metilo; y
2-Fenil-2-((S*)-1,4-dioxaespiro[4,5]decan-7-il)-acetato de rac-(R*)-metilo.

49) Otra realización se refiere a los compuestos de fórmula 6 de acuerdo con la realización 45), seleccionados entre el grupo que consiste en:

Metanosulfonato (1R,2S,3S,4R)-6-oxo-3-fenilbiciclo[2,2,2]octan-2-il; y
Metanosulfonato rac-(1S*,2R*,3R*,4S*)-6-oxo-3- fenilbiciclo[2,2,2]octan-2-ilo.

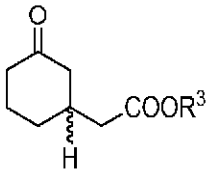
50) Un aspecto adicional de la presente invención se refiere a un procedimiento de acuerdo con cualquiera de las realizaciones 28) a 34), en el que el compuesto de la fórmula (I), en la que en este caso particular Ar representa fenilo, se transforma además en uno cualquiera de los siguientes compuestos:

(1R*,2R*,4R*)-2-(2-{[3-(4,7-dimetoxi-1H-benzoimidazol-2-il)-propil]-metil-amino}-etil)-5-fenil-biciclo[2,2,2]oct-5-en-2-il éster del ácido rac-isobutírico,
(1S,2S,4S)-2-(2-{[3-(4,7-Dimetoxi-1H-benzoimidazol-2-il)-propil]-metil-amino}-etil)-5-fenil-biciclo[2,2,2]oct-5-en-2-il éster del ácido isobutírico; o especialmente
(1R,2R,4R)-2-(2-{[3-(4,7-Dimetoxi-1H-benzoimidazol-2-il)-propil]-metil-amino}-etil)-5-fenil-biciclo[2,2,2]oct-5-en-2-il éster del ácido isobutírico.

Dicha transformación multietapa de acuerdo con la realización 50) se describe especialmente en el documento WO2009/130679 (ejemplos 1A, 2A, 3A).

En una primera etapa, el compuesto de fórmula (I), en la que en este caso particular Ar representa fenilo (y en la que se entiende bien que dicho compuesto de fórmula (I) puede usarse en forma racémica o la enantioméricamente enriquecida), se transforma en éster *terc*-butílico del ácido (1R*,2R*,4R*)-2-hidroxi-5-fenil-biciclo[2,2,2]oct-5-en-2-il)-acético; que a su vez se desprotege en el compuesto ácido (1R*,2R*,4R*)-(2-hidroxi-5-fenil-biciclo[2,2,2]oct-5-en-2-il)-acético; que a su vez se acopla con 3-(4,7-dimetoxi-1H-benzoimidazol-2-il)-propil]-metil-amina para dar (1R*,2R*,4R*)-N-[3-(4,7-dimetoxi-1H-benzoimidazol-2-il)-propil]-2-(2-hidroxi-5-fenil-biciclo[2,2,2]oct-5-en-2-il)-N-metil-acetamida; que a su vez puede reducirse en (1R*,2R*,4R*)-2-(2-{[3-(4,7-dimetoxi-1H-benzoimidazol-2-il)-propil]-metil-amino}-etil)-5-fenil-biciclo[2,2,2]oct-5-en-2-ol; que a su vez puede acilarse para dar el compuesto éster de (1R*,2R*,4R*)-2-(2-{[3-(4,7-dimetoxi-1H-benzoimidazol-2-il)-propil]-metil-amino}-etil)-5-fenil-biciclo[2,2,2]oct-5-en-2-ilo , que es un bloqueador del canal de calcio.

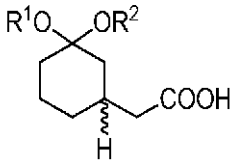
La expresión "-OR^1 y -OR^2, junto con el átomo de carbono al que están unidos, representan un grupo cetal" abarca cualquier grupo cetal adecuado para proteger una cetona de fórmula 1c:



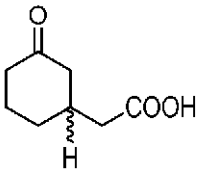
Fórmula 1c.

La expresión abarca especialmente grupos cetal en los que R^1 y R^2 representan independientemente alquilo C_{1-8} que está opcionalmente sustituido con arilo, alcoxi C_{1-6}, hidroxi o halógeno; o R^1 y R^2 forman juntos un grupo $-(CH_2)_n-$, en el que n representa el número entero 2, 3 o 4, grupo que está opcionalmente sustituido con arilo o alquilo C_{1-4}. En una sub-realización, las expresión abarca grupos cetal en los que R^1 y R^2 representan independientemente alquilo C_{1-8} (en particular alquilo C_{1-4}); o R^1 y R^2 forman juntos un grupo $-(CH_2)_n-$, en el que n representa el número entero 2 o 3, grupo que está opcionalmente sustituido con alquilo C_{1-4}. En una sub-realización adicional, la expresión abarca en particular grupos cetal en los que R^1 y R^2 forman juntos un grupo $-(CH_2)_n-$, en el que n representa el número entero 2 o 3 (en particular 2).

La expresión "$-COOR^3$ representa un grupo éster" abarca cualquier grupo éster adecuado para proteger un ácido carboxílico de fórmula 1d o de fórmula 1e:



Estructura 1d



Estructura 1e.

La expresión abarca especialmente grupos éster en los que R^3 representa alquilo C_{1-8} que está opcionalmente sustituido con arilo, alcoxi C_{1-6}, hidroxi o halógeno. En una sub-realización, la expresión abarca grupos éster en los que R^3 representa alquilo C_{1-8} o bencilo. En una sub-realización adicional, la expresión abarca grupos éster en los que R^3 representa alquilo C_{1-3}, especialmente R^3 representa metilo.

De la misma forma, en el significado de la expresión "$-COOR^{31}$ representa un grupo éster", R^{31} representa alquilo C_{1-8} que está opcionalmente sustituido con arilo, alcoxi C_{1-6}, hidroxi o halógeno; además, R^{31} es preferentemente idéntico a R^3. En una sub-realización, la expresión abarca grupos éster en los que R^{31} representa alquilo C_{1-8} o bencilo. En una sub-realización adicional, la expresión abarca grupos éster, en los que R^{31} representa alquilo C_{1-3}, especialmente R^{31} representa metilo. Cualquier R^{31} puede transformarse en el R^3 correspondiente usando procedimientos bien conocidos de trans-esterificación.

Es bien conocido que en alfa-arilaciones catalizadas por metal de transición de compuestos que contienen carbonilo, un grupo éster puede, en algunos casos, reemplazarse por un grupo ciano. La inter-transformación de grupos éster / ácido carboxílico en grupos ciano, o de grupos ciano en grupos éster / ácido carboxílico es bien conocida en la técnica.

El uso de grupos protectores para cetonas y ácidos carboxílicos es bien conocido en la técnica (véase, por ejemplo "Protective Groups in Organic Synthesis", T.W. Greene, P.G.M. Wuts, Wiley-Interscience, 1999).

La expresión "cualquier grupo que puede introducirse mediante un reactivo organometálico" como se usa para el sustituyente R^4 se refiere a todas las clases de restos que pueden instalarse mediante un reactivo organometálico, que es capaz de hacer una reacción de adición en grupo cetona carbonilo. Especialmente, la expresión representa cualquier resto que puede introducirse usando un reactivo de organolitio, organomagnesio, organoboro, organoaluminio u organocinc; en particular reactivo de organolitio, organomagnesio u organoboro. Son ejemplos de tales restos, alquilo; arilo; alquenilo; y alquilo que están sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados entre flúor, alcoxi, arilo y $-CO-R^5$, R^5 es alquilo o alcoxi. Además, en algunos casos, también pueden introducirse grupos heteroarilo, tales como, especialmente heteroarilo de 5 o 6 miembros mediante un reactivo organometálico. Son ejemplos preferidos de tales restos, alquilo y arilo.

El término "arilo" como se usa en el presente documento, se refiere un grupo fenilo o naftilo (preferentemente un grupo fenilo), grupo que está sin sustituir (preferido), o mono-, di- o tri-sustituido, en el que los sustituyentes se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en alquilo (C_{1-4}), alcoxi (C_{1-4}), halógeno, fluoroalquilo (C_{1-3}) y fluoroalcoxi (C_{1-3}).

El término "heteroarilo" se refiere a un anillo aromático monocíclico o bicíclico condensado, de 5 a 10 miembros, que contiene de 1 a un máximo de 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre oxígeno, nitrógeno y azufre. Son ejemplos de grupos heteroarilo monocíclicos, grupos heteroarilo monocíclicos de 5 miembros, tales como furanilo, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, tienilo, tiazolilo, isotiazolilo, tiadiazolilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, triazolilo y tetrazolilo; y heteroarilo monocíclico de 6 miembros, tal como piridilo, pirimidilo, piridazinilo y pirazinilo. Los ejemplos de grupos heteroarilo bicíclicos comprenden grupos heteroarilo bicíclicos de 8 miembros, tales como 4H-furo[3,2-b]pirrolilo, pirrolo[2,1-b]tiazolilo e imidazo[2,1-b]tiazolilo; grupos heteroarilo bicíclicos de 9 miembros, tales como indolilo, isoindolilo, benzofuranilo, isobenzofuranilo, benzotiofenilo, indazolilo, bencimidazolilo, benzoxazolilo, benzisoxazolilo, benzotiazolilo, benzoisotiazolilo, benzotriazolilo, benzoxadiazolilo, benzotiadiazolilo, pirazolo[1,5-a]piridilo, pirazolo[1,5-a]pirimidilo, imidazo[1,2-a]piridilo, 1H-pirrolo[3,2-b]piridilo y 1H-pirrolo[2,3-b]piridilo; y grupos heteroarilo bicíclicos de 10 miembros, tales como quinolinilo, isoquinolinilo, naftiridinilo, cinnolinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo y ftalazinilo.

El termino "alquilo", usado solo o en combinación, se refiere a un grupo alquilo saturado de cadena lineal o ramificada que contiene de uno a ocho átomos de carbono. La expresión "alquilo (C_{x-y})" (siendo x e y cada uno un número entero), se refiere a un grupo alquilo como se ha definido anteriormente que contiene de x a y átomos de carbono. Por ejemplo, un grupo alquilo (C_{1-4}) contiene de uno a cuatro átomos de carbono. Especialmente, son ejemplos de grupos alquilo (C_{1-4}), grupos tales como metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo y terc-butilo. Se prefieren metilo y etilo. El más preferido es metilo.

El término "alquenilo" como se usa en el presente documento, solo o en combinación, se refiere a una cadena de hidrocarburo lineal o ramificada que contiene de dos a seis átomos de carbono, con al menos un doble enlace carbono-carbono. La expresión "alquenilo (C_{x-y}) " (siendo cada x e y un número entero), se refiere a un grupo alquenilo como se ha definido anteriormente que contiene de x a y átomos de carbono. Los ejemplos representativos de alquenilo incluyen, pero sin limitación, etenilo (también denominado "vinilo"), 2-propenilo (también denominado "alilo"), 2-metil-2-propenilo, 3-butenilo, 4-pentenilo y 5-hexenilo, especialmente etenilo o 2-propenilo.

El término "alcoxi", usado solo o en combinación, se refiere a un grupo alquil-O-, en el que el grupo alquilo es como se ha definido anteriormente. La expresión "alcoxi (C_{x-y})" (siendo cada x e y un número entero) se refiere a un grupo alcoxi como se ha definido anteriormente que contiene de x a y átomos de carbono. Por ejemplo, un grupo alcoxi (C_{1-4}) se refiere a un grupo de la fórmula alquil (C_{1-4})-O- en la que el término "alquil (C_{1-4})" tiene el significado dado previamente. Especialmente, son ejemplos de grupos alcoxi, grupos alcoxi (C_{1-4}), tales como metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, n-butoxi, isobutoxi, sec-butoxi y terc-butoxi. Se prefieren etoxi y especialmente metoxi.

El término "fluoroalquilo" se refiere a un grupo alquilo como se ha definido anteriormente que contiene de uno a tres átomos de carbono, en el que uno o más (y posiblemente todos) los átomos de hidrógeno han sido reemplazados por flúor. La expresión "fluoroalquilo (C_{x-y})" (siendo cada x e y un número entero) se refiere a un grupo fluoroalquilo como se ha definido anteriormente que contiene de x a y átomos de carbono. Por ejemplo, un grupo fluoroalquilo (C_{1-3}) contiene de uno a tres átomos de carbono, en el que de uno a siete átomos de hidrógeno han sido reemplazados por flúor. Los ejemplos representativos de grupos fluoroalquilo incluyen trifluorometilo y 2,2,2-trifluoroetilo. Se prefieren grupo fluoroalquilo (C_1), tales como trifluorometilo.

El término "fluoroalcoxi" se refiere a un grupo alcoxi como se ha definido anteriormente, que contiene de uno a tres átomos de carbono, en el que uno o más (y posiblemente todos) átomos de hidrógeno han sido reemplazados por flúor. La expresión "fluoroalcoxi (C_{x-y})" (siendo cada x e y un número entero) se refiere a un grupo fluoroalcoxi como se ha definido anteriormente, que contiene de x a y átomos de carbono. Por ejemplo, un grupo fluoroalcoxi (C_{1-3}) contiene de uno a tres átomos de carbono, en el que de uno a siete átomos de hidrógeno han sido reemplazados por flúor. Los ejemplos representativos de grupos fluoroalcoxi incluyen trifluorometoxi, difluorometoxi y 2,2,2-trifluoroetoxi. Son grupo fluoroalcoxi (C_1) preferidos, grupos tales como trifluorometoxi y difluorometoxi.

El término "halógeno" como se usa en el presente documento se refiere a flúor, cloro, bromo o yodo, preferentemente cloro.

La expresión "separación sólido-líquido" se refiere a técnicas de separación de sólido-líquido rutinarias, bien conocidas para una persona experta (véase, por ejemplo, Perry's Chemical Engineers' Handbook, 7ª edición, Perry, R.H.; Green, D. W. McGraw-Hill 1997). En particular, la expresión incluye técnicas, tales como filtración, centrifugación y sedimentación por gravedad; especialmente filtración.

La expresión "extracción líquido-líquido" se refiere a técnicas de extracción o lavado líquido-líquido bien conocidas para una persona experta (véase, por ejemplo Perry's Chemical Engineers' Handbook, 7ª edición, Perry, R.H.; Green, D. W. McGraw- Hill 1997). En particular, la expresión incluye técnicas de lavado o extracción que usan separadores, ciclones, centrifugadoras, mezclador - separador, todas las clases de equipo de contacto continuo; destilación: destilación por lotes y continua; y técnicas de separación de fluidos supercríticos.

A menos que se use con respecto a temperaturas, el término "aproximadamente" colocado antes de un valor numérico "X" se refiere en la presente solicitud a un intervalo que se extiende de X menos el 10 % de X a X más el 10 % de X, y preferentemente a un intervalo que se extiende de X menos el 5 % de X a X más el 5 % de X. En caso de que el

término aproximadamente se coloque antes de un intervalo, el intervalo respectivo debe aplicarse a ambos valores del intervalo. En el caso particular de temperaturas, el término "aproximadamente" colocado antes de una temperatura "Y" se refiere en la presente solicitud a un intervalo que se extiende desde la temperatura Y menos 10 ºC a Y más 10 ºC, y preferentemente a un intervalo que se extiende desde Y menos 5 ºC a Y más 5 ºC.

Siempre que se usa la palabra "entre" o "a" para describir un intervalo numérico, debe entenderse que los puntos finales del intervalo indicado están incluidos explícitamente en el intervalo. Por ejemplo: si un intervalo de temperatura se describe que está entre 40 ºC y 80 ºC (o de 40 ºC a 80 ºC), esto significa que los puntos finales 40 ºC y 80 ºC están incluidos en el intervalo; o si se define una variable como que es un número entero entre 1 y 4 (o de 1 a 4), esto significa que la variable es el número entero 1, 2, 3 o 4.

La expresión % p/p se refiere a un porcentaje en peso en comparación al peso total de la composición considerada. De la misma forma, la expresión v/v se refiere a una proporción en volumen de los dos componentes considerados. De la misma forma, la expresión % a/a se refiere a la pureza con respecto al área bajo la curva (es decir, integral) en un cromatograma, que mide preferentemente la absorción UV. La expresión "vol" significa volúmenes (en l, por ejemplo de disolvente) por peso (en kg, por ejemplo de reactivo). Por ejemplo, 7 vol significa 7 litros (de disolvente) por kg (de reactivo).

El término "enriquecido", por ejemplo cuando se usa en el contexto de enantiómeros o diastereoisómeros se entiende en el contexto de la presente invención que significa especialmente que el enantiómero / diastereoisómero respectivo está en una proporción (*mutatis mutandis*: pureza) según se especifica explícitamente; normalmente en una proporción de 60:40, especialmente de al menos 70:30, y en particular de al menos 90:10 (*mutatis mutandis*: pureza del 60 % / 70 % / 90 %) con respecto al otro u otros enantiómeros / diastereoisómeros respectivos. Preferentemente, el término se refiere al enantiómero / diastereoisómero esencialmente puro respectivo.

El término "esencialmente", por ejemplo cuando se usa en una expresión, tal como "esencialmente puro" en el contexto de la presente invención se entiende que significa especialmente que el estereoisómero / composición / compuesto respectivo, etc. consiste en una cantidad de al menos un 90, especialmente de al menos un 95 y en particular de al menos un 99 porciento en peso del esteroisómero / composición / compuesto puro respectivo, etc.

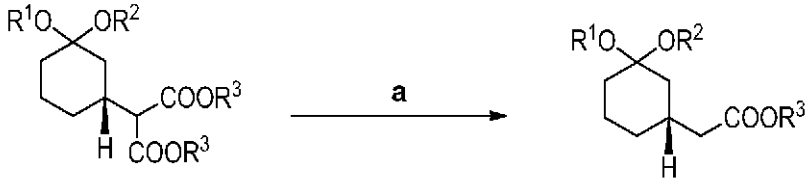
La configuración relativa de estereoisómero se indica de la siguiente manera: por ejemplo, (1R*,4R*,5S*,6S*)-6-hidroxi-5-fenilbiciclo[2,2,2]octan-2-ona, si no se menciona explícitamente como racemato, denomina (1R,4R,5S,6S)-6-hidroxi-5-fenilbiciclo[2,2,2]octan-2-ona, o (1S,4S,5R,6R)-6-hidroxi-5-fenilbiciclo[2,2,2]octan-2-ona, o cualquier mezcla de estos dos enantiómeros.

De acuerdo con la invención, los compuestos de las Fórmulas (I) y (II) se fabrican por los procedimientos que se dan más adelante. En general, estos se prepararon de acuerdo con la secuencia general de reacciones indicada en los Esquemas de Reacción Generales 1 a 11.

Los materiales de partida, es decir, los compuestos de fórmula 15 pueden obtenerse usando los procedimientos descritos en la bibliografía (Shibasaki y col., Tetrahedron 2004, 60, 9569-9588). Estos pueden obtenerse tanto en forma enantioméricamente enriquecida o en forma de racemates.

En los siguientes Esquemas de Reacción Generales, la secuencia reacción se ilustra para la variante usando materiales de partida enantioméricamente enriquecidos de fórmula 15. Sin embargo, esta presentación no se entenderá de ninguna forma como limitante del presente procedimiento para tal ruta enantioselectiva. En lo sucesivo, los sustituyentes R^1 a R^4 y arilo tienen los significados particulares dados en la realización 1).

Esquema de reacción General 1:



Fórmula 15 Fórmula 1

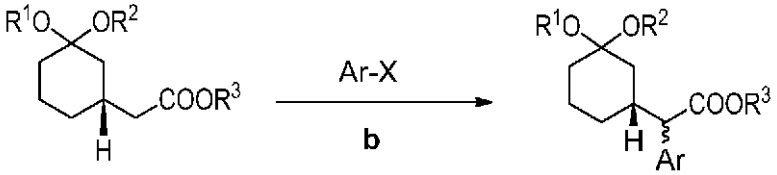
Preferentemente, en la etapa **a**, el compuesto de fórmula 15 (aquí: la forma enantioméricamente enriquecida); en la que preferentemente R^3 representa metilo, y R^1 y R^2 representan juntos $-CH_2-CH_2-$; se trata con un haluro de metal alcalino en una cantidad de 2-5 equiv. y agua en una cantidad de 1-2 equiv. (ambos por equiv. del compuesto de fórmula 15) en un disolvente aprótico polar, tal como DMSO, DMF, N-metilpirrolidinona o dimetilacetamida, a temperatura elevada. Son disolventes preferidos, N-metilpirrolidinona y dimetilacetamida, en particular dimetilacetamida. Un haluro de metal alcalino preferido es LiCl (preferentemente 2 equiv.). Se usa agua en una

cantidad preferida de 1 equiv. Una temperatura de reacción adecuada es aproximadamente 120-150 ºC, especialmente aproximadamente 135-145 ºC, particularmente aproximadamente 140 ºC. La concentración del compuesto de fórmula 15 en el disolvente es de aproximadamente 2-3 vol. (2-3 l de disolvente por kg; especialmente aproximadamente 2,6 vol.). El tiempo de reacción es normalmente 2-5 h, especialmente 2-3 h. Después de la finalización de la reacción, la mezcla se filtra, la torta se lava con tolueno (preferentemente aproximadamente 0,5 vol.) y el filtrado se lava con agua (preferentemente 3 x 2 vol.) para obtener los compuestos de fórmula 1, normalmente en forma de un aceite poco viscoso, con rendimientos superiores a aproximadamente 88 % y una pureza de CG de aproximadamente 97 % a/a.

La ventaja técnica de esta etapa es:

- Los compuestos de fórmula 1 se obtienen sin desgaste de la pureza enantiomérica.
- El rendimiento es sustancialmente superior que en los protocolos publicados usando compuestos de fórmula 15 (rendimiento del 66 % con DABCO, véase S. Blechert y col., J. Am. Chem. Soc. 2004, 126, 3534), mientras que con la cetona libre, correspondiente a compuestos de fórmula 14, el rendimiento fue 52 % (usando LiCl/DMSO, véase J. Mattay y col., Tetrahedron Asymmetry 2006, 17, 993).
- El procedimiento es muy concentrado y conduce a un rendimiento tiempo-especio superior.
- El procedimiento es más rápido y requiere menos operaciones por unidad que los procedimientos en los protocolos publicados usando compuestos de fórmula 15 (tiempo de reacción de 17 h en DMSO, seguido de tratamiento ac. en acetato de etilo y cromatografía utrarrápida, véase M. Shibasaki y col., Tetrahedron 2004, 60, 9569).
- El procedimiento es simple en comparación con procedimientos alternativos (rendimiento del 84-90 % con cetona libre, correspondiente a compuestos de fórmula 14, mediante hidrólisis enzimática, seguido de descarboxilación, normalmente en DMSO y/o agua (S. Ley y col., Chem. Eur. J. 2008, 14, 6155).
- El compuesto de fórmula 1 se obtiene mediante una filtración simple de la mezcla de reacción, minimizando así significativamente los volúmenes de disolvente y reduciendo el número de operaciones por unidad. Normalmente, después de la finalización de la reacción, las sales de litio se disuelven en primer lugar con agua, seguido de un intercambio de disolvente a un disolvente inmiscible con agua.

Esquema de reacción General 2:



Fórmula 1 Fórmula 2

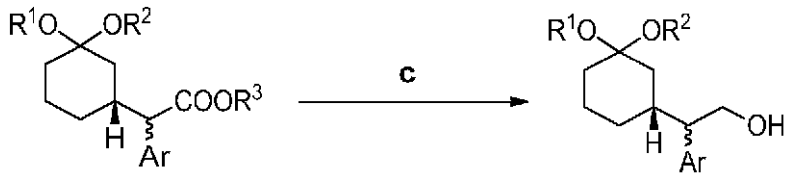
En la etapa **b**, los compuestos de fórmula 1 se alfa-arilan con un haloarilo disponible en el mercado (X = Cl o Br; especialmente cloro- o bromo-benceno), en presencia de una base (tal como diisopropilamida de litio, diciclohexilamida de litio, hexametildisilazida de litio, hexametildisilazida sódica, hexametildisilazida potásica, *terc*-butóxido potásico), un catalizador (tal como tris(dibencilidenoacetona)dipaladio, bis(dibencilidenoacetona)-paladio, acetato de paladio (II)), un ligando (fosfinas estéricamente grandes, tales como tri-terc-butilfosfina o su sal tetrafluoroborato) en un disolvente adecuado. La base preferida es diisopropilamida de litio y el disolvente preferido es una mezcla de tolueno y hexano, por ejemplo en una proporción de 1:2 v/v. Como base, se usa preferentemente diisopropilamida de litio en una cantidad de 1-3 equiv. por equiv. del compuesto de fórmula 1, particularmente en una cantidad de 1,2 equiv. El catalizador preferido es tris(dibencilidenoacetona)dipaladio junto con el ligando tetrafluoroborato de tri-*terc*-butilfosfina, cada uno en una cantidad de 0,001-0,1 equiv. por equiv. del compuesto de fórmula 1, preferentemente 0,002-0,01 equiv., particularmente 0,01 equiv. La reacción se realiza a aproximadamente de -5 a 40 ºC, preferentemente a aproximadamente de 0 a 30 ºC. El tiempo de reacción es aproximadamente 1-10 h, especialmente 1-5 h y preferentemente aproximadamente 2 h. Después de la finalización de la reacción, se añade una solución de ácido cítrico, seguido de separación de fases. La fase org. se lava dos veces con agua y después se trata con carbón (preferentemente 1 p.). El vol. de la fase org. se ajusta mediante la retirada de disolvente a presión reducida. Preferentemente se obtiene una sol. 50-60 % p/p. Esta sol. se usa directamente en la etapa de reducción siguiente **c.**

La observación sorprendente en comparación con la técnica anterior es la alta reactividad de la diisopropilamida de litio, mientras que en la bibliografía, se ha indicado que la de hexametildisilazidas metálicas o diciclohexilamida de litio es superior a la de diisopropilamida de litio (véase J. F. Hartwig y col., J. Am. Chem. Soc. 2002, 124, 12557).

La ventaja técnica de la etapa **b** es:

- Tolueno es el disolvente usado para tratamiento de la etapa **b** y para la reacción de la etapa **c**, reduciendo así el número de disolventes y operaciones por unidad.

Esquema de reacción General 3:



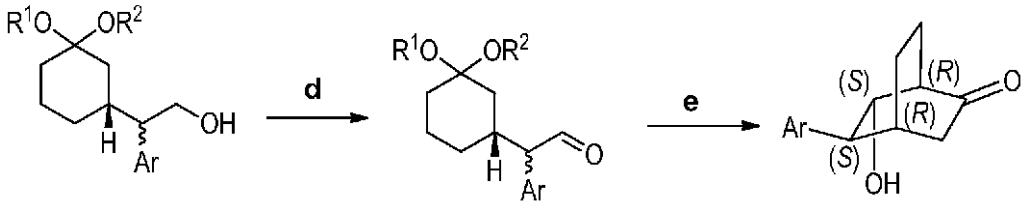
Fórmula 2 Fórmula 3

En la etapa **c**, los compuestos de fórmula 2 se reducen, por ejemplo con $LiAlH_4$ en un disolvente como tolueno, THF o 2-metil THF, o mezclas de los mismos, para dar compuestos de fórmula 3. El disolvente preferido es una mezcla de tolueno y THF en una proporción de 3,8:1. La concentración del compuesto de fórmula 2 en el disolvente es aproximadamente 3-6 vol. (2-6 l de disolvente por equiv.; especialmente aproximadamente 3,7 vol.). Se usa $LiAlH_4$ en cantidades de 0,5-2 equiv. por equiv. del compuesto de fórmula 2, particularmente en una cantidad de 0,55 equiv. La reacción se realiza añadiendo una sol. de $LiAlH_4$ en THF en una sol. del compuesto de fórmula 2 en tolueno a aproximadamente 5-15 ºC. La mezcla se inactiva después de aproximadamente 30-60 min mediante la adición consecutiva de: 1.) una mezcla de agua (0,07 vol.) en THF (0,2 vol.), 2.) NaOH al 30 % (0,07 vol.) y 3.) agua (0,22 vol.) a 10-20 ºC. Después de filtración sobre carbón, el disolvente se retira para proporcionar compuestos de fórmula 3, normalmente en forma de un aceite, con alto rendimiento (> 95 %) con alta pureza (> 95 % a/a CG). En una variante preferida de esta reacción, se retira tolueno a presión reducida para alcanzar un contenido final tolueno por debajo del 2 % p/p en el compuesto de fórmula 3.

La ventaja técnica de la etapa **c** es:

- Tolueno es el disolvente usado tanto para la etapa **b** como para la **c**, minimizando así los volúmenes y el número de operaciones por unidad.
- La reacción y la inactivación son altamente concentradas.

Esquema de reacción General 4:



Fórmula 3 Fórmula 4 Fórmula 5

En la etapa **d**, los compuestos de fórmula 3 se hacen reaccionar con lejía disponible en el mercado (12-14 % p/p) en presencia de KBr y 2,2,6,6-tetrametilpiperidin-1-oxilo para obtener el compuesto de fórmula 4. Son disolventes adecuados, disolventes aromáticos (tales como tolueno o benceno), ésteres (tales como EtOAc o iPrOAc) o hidrocarburos clorados (tales como DCM). Un disolvente preferido es EtOAc. La cantidad de lejía (sol. de NaOCl) es 1,0-1,5 equiv. por equiv. del compuesto de fórmula 3, preferentemente 1,1-1,2 equiv. La cantidad de KBr y 2,2,6,6-tetrametilpiperidin-1-oxilo es 0,005-0,02 equiv. por equiv. del compuesto de fórmula 3, preferentemente 0,01 equiv. La reacción se realiza a aproximadamente 0-20 ºC, preferentemente a aproximadamente 5-10 ºC. Después de la finalización de la reacción, el exceso de lejía se inactiva con una sol. de tiosulfato sódico, la fase org. se lava con agua y salmuera y se evapora a sequedad para proporcionar compuestos de fórmula 4 en forma de una mezcla de diastereómeros (60:40 a 70:30), normalmente en forma de un aceite. En una variante de la etapa **d**, la fase org. que contiene el compuesto de fórmula 4 se filtra sobre Celite para retirar trazas de partículas sólidas. En otra variante de la etapa **d**, el compuesto de fórmula 4 no se aísla: únicamente se realizan un lavado con agua y uno con salmuera, seguido de ajuste de la concentración mediante destilación de EtOAc y la reacción se continúa con la etapa **e.** En otra variante de esta reacción el contenido de tolueno residual en el material de partida (es decir, el aceite puro de 3) se reduce y controla por debajo de 2 % p/p mediante la retirada de disolvente a presión reducida.

La ventaja técnica de esta etapa **d e**s:

- El mismo disolvente se usa para las etapas **d** y **e**, permitiendo una abreviación de la fase orgánica que contiene el compuesto de fórmula 4 en la etapa **e.**
- Esta abreviación también minimiza operaciones por unidad adicionales que conferirían una carga térmica en compuestos de fórmula 4.

En la etapa **e**, los compuestos de fórmula 4 se ciclan para proporcionar compuestos de fórmula 5 [correspondientes al diastereoisómero enantioméricamente enriquecido de fórmula (IIa)]. Preferentemente, la ciclación se realiza en presencia de un ácido. Son disolventes adecuados, disolventes aromáticos (tales como tolueno o benceno), ésteres (tales como EtOAc o iPrOAc), alcoholes (tales como metanol, etanol, isopropanol), éteres (tales como THF, 2-metiltetrahidrofurano, 1,4-dioxano o *terc*-butilmetiléter), cetonas (tales como acetona), hidrocarburos clorados (tales como DCM) o acetonitrilo. Un disolvente preferido es EtOAc. Son ácidos adecuados, ácidos minerales ac. (tales como HCl ac. o HBr) o H_3PO_4 ac. Un ácido preferido es HCl ac. en una concentración de aproximadamente 3-32 %, preferentemente aproximadamente 32 %. La cantidad del ácido es aproximadamente 0,1-2 equiv. por equiv. del compuesto de fórmula 4, en particular aproximadamente 0,1-1 equiv., especialmente aproximadamente 0,3 equiv. La reacción se realiza a aproximadamente 20-75 ºC, en particular a aproximadamente 45-70 ºC, especialmente a aproximadamente 50 ºC. La concentración del compuesto de fórmula 4 en EtOAc es aproximadamente 1-5 vol. (es decir, aproximadamente 1-5 l EtOAc por kg del compuesto de fórmula 4), especialmente aproximadamente 1-2 vol. El tiempo de reacción es aproximadamente 1-5 h, especialmente aproximadamente 2-3 h. Después de la finalización de la reacción la mezcla se somete a tratamiento mediante separación de sólido-líquido. Por ejemplo, se enfría a aproximadamente 10 ºC, se agita a esta temperatura durante aproximadamente 16 h y se filtra, seguido de un lavado de la torta de filtro con EtOAc para proporcionar compuestos de fórmula 5 en una forma isoméricamente pura (> 99 %) en forma de un sólido cristalino e incoloro. En una variante de la etapa **e**, la suspensión del compuesto de fórmula 5 se enfría a aproximadamente 0 ºC y se agita a aproximadamente 0 ºC durante aproximadamente 1-5 h antes de la filtración.

La ventaja técnica de la etapa **e** es:

- El mismo disolvente se usa para las etapas **d** y **e** permitiendo una abreviación de la fase orgánica que contiene el compuesto de fórmula 4 en la etapa **e.**

- Esta abreviación minimiza operaciones por unidad adicionales que conferirían una carga térmica en compuestos de fórmula 4.

- La ciclación se realiza en condiciones moderadas (tales como baja temperatura, un ácido moderado, menos equiv. de ácido y un tiempo de reacción más corto) en comparación con la técnica anterior que usa el sustrato des-fenilo (ácido fosfórico 5 M / THF 1:1, reflujo, 4 h, véase J. Mattay y col., Tetrahedron: Asymmetry 2006, 993).

- La ciclación proporciona el isómero deseado del compuesto de fórmula 5 con un tratamiento más fácil en comparación con la técnica anterior que usa el sustrato des-fenilo, reduciendo así las operaciones por unidad ((i) neutralización con NaOH, (ii) evaporación a sequedad, (iii) tratamiento ac., extracción con DCM, (iv) lavado con agua y salmuera de la fase de DCM, (v) secado sobre Na_2SO_4, (vi) cromatografía utrarrápida con éter de petróleo y éter dietílico, véase Bettolo y col., Helv. Chim. Acta 1998, 81,2375; y tratamiento similar en J. Mattay y col., Tetrahedron: Asymmetry 2006, 993).

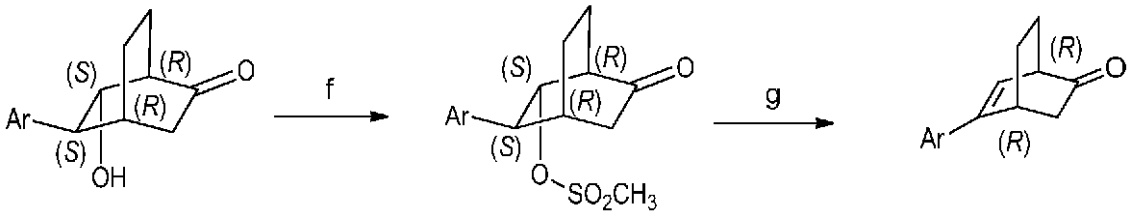
- Además, el procedimiento conduce a los compuestos de fórmula (II) con un alto exceso diastereoisomérico impredecible. La pureza diastereomérica del isómero principal según se forma en la mezcla de reacción es normalmente superior al 70 %.

- Cuando se aíslan mediante separación de sólido-líquido, los compuestos de fórmula (II) se obtienen con alta pureza diastereoisomérica (mezcla de compuestos de fórmula (IIa) y (IIb) dependiendo de la pureza enantiomérica de los compuestos de fórmula 1 usados en la etapa **b**; en general pureza diastereoisomérica > 99 %.

- Cuando se usan epímeros enantioméricamente enriquecidos de los materiales de partida (resultantes de compuestos enantioméricamente enriquecidos de fórmula 1), el exceso enantiomérico se conserva durante la etapa de ciclación **e.**

- Los rendimientos aislados son superiores, entre un 60 y 70 % en comparación con los protocolos publicados. Partiendo de compuestos de Estructura 4, en los que el sustituyente fenilo no está presente, los rendimientos son inferiores (rendimiento del 38 % después de tratamiento ac. y cromatografía utrarrápida, véase J. Mattay y col., Tetrahedron: Asymmetry 2006, 993; rendimiento del 61 % después de tratamiento ac. y cromatografía utrarrápida, véase M. Bettolo y col., Helv. Chim. Acta 1998, 81,2375).

Esquema de reacción General 5:



Fórmula 5 Fórmula 6 Fórmula 7

En la etapa **f**, los compuestos de fórmula 5 [aquí: correspondientes al diastereoisómeros enantioméricamente enriquecido de fórmula (IIa)] se transforman en los derivados de mesilato correspondientes de fórmula 6, en presencia de una base. Son disolventes adecuados, disolventes aromáticos (tales como tolueno o benceno), éteres (tales como THF, 2-metiltetrahidrofurano, 1,4-dioxano o *terc*-butilmetiléter), disolventes apróticos polares (tales como DMSO, DMF, N-metilpirrolidinona o dimetilacetamida) o hidrocarburos clorados (tales como DCM). El disolvente más preferidos es tolueno. El reactivo preferido es cloruro de metanosulfonilo que se usa en aproximadamente 1-2 equiv. por equiv. del compuesto de fórmula 5, preferentemente en aproximadamente 1,3 equiv. Son bases adecuadas trietilamina, dietilisopropilamina o piridina en cantidades de aproximadamente 1,5-3 equiv. por equiv. del compuesto de fórmula 5, preferentemente en aproximadamente 1,5 equiv. La reacción se realiza a aproximadamente 10-25 ºC durante aproximadamente 10-60 min. Después de la finalización de la reacción, se añade agua, seguido de separación de fases y un intercambio de disolvente en el disolvente de la etapa **g.** Como alternativa, la activación puede conseguirse haciendo reaccionar el compuesto de fórmula 5 con cloruro de benzoílo en presencia de trietilamina en DCM a t.a. Como alternativa, los compuestos de fórmula 6 pueden obtenerse en forma cristalina mediante cristalización en heptano / EtOAc (1:1 v/v) o tolueno.

En la etapa **g**, los compuestos de fórmula se transforman en compuestos de fórmula 7 mediante eliminación de ácido metanosulfónico. Son disolventes adecuados, disolventes aromáticos (tales como tolueno, benceno, clorobenceno o xilenos), disolventes apróticos polares (tales como DMSO, sulfolano, DMF, N-metilpirrolidinona o dimetilacetamida), nitrilos de alto punto de ebullición (tales como acetonitrilo o butilonitrilo), éteres de alto punto de ebullición (tales como bis(2-metoxietil)éter), bases de nitrógeno de alto punto de ebullición (tales como 1,8-diazabiciclo[5,4,0]undec-7-eno o 1,5-diazabiciclo(4,3,0)non-5-eno) o piridinas (tales como piridina, 2,6-lutidina o 2,4,6-colidina). La reacción se realiza a aproximadamente 85-160 ºC, preferentemente a aproximadamente 100-150 ºC. El tiempo de reacción es variante de 10 min a 16 h, normalmente es aproximadamente 0,5-2 h.

En una variante preferida, la etapa de reacción **g** se realiza en presencia de bases usando los disolventes mencionados anteriormente. En este caso, cuando se usan disolventes básicos, tales como las bases de nitrógeno o piridinas de alto punto de ebullición mencionadas anteriormente, tales disolventes pueden servir al mismo tiempo como disolvente y como base. Generalmente, son bases adecuadas, bases de amidina o guanidina (tales como 1,8-diazabiciclo[5,4,0]undec-7-eno, 1,5-diazabiciclo(4,3,0)non-5-eno, 7-metil-1,5,7-triazabiciclo[4,4,0]dec-5-eno), aminas terciarias (tales como 1,4-diazabiciclo[2,2,2]octano o tetrametilpropilen diamina), bases inorgánicas (tales como carbonato potásico, carbonato de lito) o alcoholatos (tales como sales de litio, sodio o potasio de metanol, etanol o alcohol *terc*-butílico). Las bases se usan en cantidades de aproximadamente 1-10 equiv. por equiv. del compuesto de fórmula 6, preferentemente aproximadamente 1-2 equiv. Cuando se usan como disolvente y base al mismo tiempo, tales bases se usan en cantidades de aproximadamente 1-15 vol, en particular 5-10 vol, con respecto al compuesto de fórmula 6. Son aditivos potenciales, yoduros (tales como NaI) o sales de litio (tales como LiBr), usados en cantidades de aproximadamente 0,1-1 equiv. por equiv. del compuesto de fórmula 6. En una variante particular, la eliminación se consigue en presencia de 2 equiv. de 1,8-diazabiciclo[5,4,0]undec-7-eno en tolueno a aproximadamente 140 ºC durante aproximadamente 1 h. En otra variante particular, la eliminación se consigue en presencia de aproximadamente 1,5 equiv. de Li_2CO_3 en 1,8-diazabiciclo[5,4,0]undec-7-eno a aproximadamente 100 ºC durante aproximadamente 0,5 h.

En una segunda variante, la etapa de reacción **g** se realiza sin ninguna base, en presencia de dióxido de silicio en DMSO.

En una tercera variante, la etapa de reacción **g** se realiza sin ninguna base calentando el compuesto de fórmula 6 en un disolvente adecuado como o-xileno, clorobenceno, 3-dimetil-3,4,5,6-tetrahidro-2(1H)-pirimidinona, DMSO, sulfolano, DMF, N-metilpirrolidinona, piridina, 2,6-lutidina o 2,4,6-colidina a 140-150 ºC durante 1-2 h. Son disolventes preferidos para esta realización sulfolano, N-metilpirrolidinona y 2,4,6-colidina, el disolvente más preferido es 2,4,6-colidina. La concentración del compuesto de fórmula 6 es aproximadamente 0,5-10 vol. (es decir, 0,5-10 l de disolvente por equiv. del compuesto de fórmula 6), preferentemente aproximadamente 1 vol. Después de la finalización de la reacción, se añade ácido clorhídrico 1 N, seguido de un disolvente adecuado (tal como iPrOAc, EtOAc, tolueno o heptano). Son disolventes preferidos, iPrOAc, EtOAc o heptano. La fase org. se lava con HCl ac. diluido y se seca mediante destilación azeotrópica.

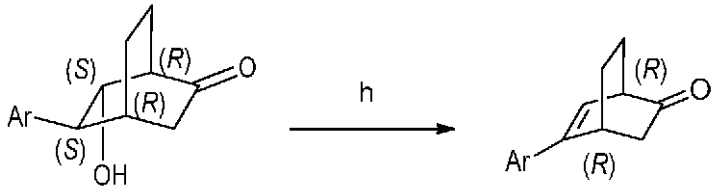
En una variante preferida de la etapa **g**, el compuesto de fórmula 7 se aísla mediante cristalización en disolventes adecuados como heptano, *terc*-butilmetiléter, mezclas de heptano y *terc*-butilmetiléter. Un disolvente preferido para la cristalización es heptano.

En una variante adicional, las etapas **f** y **g** se pliegan: el compuesto de fórmula 6 se obtiene así mediante filtración simple de la mezcla de reacción y el filtrado se agita a aproximadamente 135 ºC durante aproximadamente 1-2 h para obtener el compuesto de fórmula 7.

Ventajas técnicas de las etapas **f** y **g:**

- La **g** es altamente concentrada, posibilitando así un rendimiento alto.
- Las etapas **f** y **g**, especialmente en caso de que se use el procedimiento preferido, conducen a compuestos en bruto de fórmula (I) con alta pureza química, posibilitando así una mejora adicional en la pureza por cristalización, especialmente en caso de que el compuesto de fórmula (I) sea un sólido de bajo punto de fusión que puede ser difícil de cristalizar en caso de que el producto en bruto tenga baja pureza.
- Las dos etapas **f** y **g** pueden abreviarse y realizarse en un recipiente, aumentando así la eficacia.

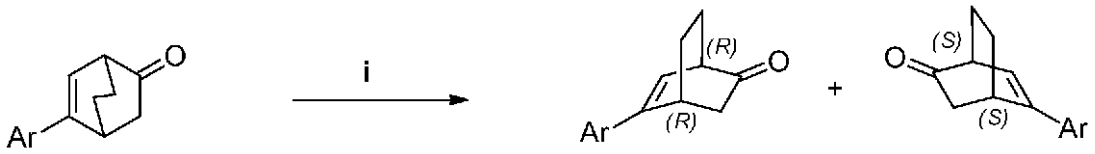
Esquema de reacción General 6:



Fórmula 5 Fórmula 7

Como alternativa, los compuestos de fórmula 5 pueden transformarse en compuestos de fórmula 7 sin la formación intermedia del compuesto de fórmula 6. En la etapa h, los compuestos de fórmula 5 se tratan con ácidos de Bronsted o Lewis adecuados (tales como ácido acético en combinación o sin acetato sódico, ácido polifosfórico, cloruro de tionilo, cloruro de fosforilo o diisopropilcarbodiimida en presencia de cloruro de cobre (I)) en un disolvente o puro, a aproximadamente 50-150 ºC durante aproximadamente 1-16 h. Un reactivo preferido es cloruro de tionilo. En este caso, la reacción se realiza pura a aproximadamente 50 ºC durante aproximadamente 3 h.

Esquema de reacción General 7:



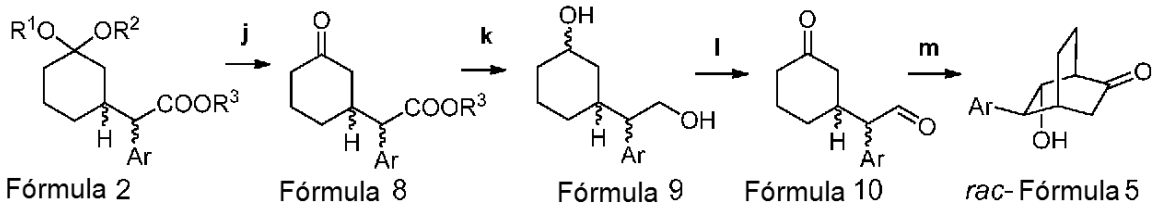
Fórmula (I) (*R*,*R*)-Fórmula (I) (*S*,*S*)-Fórmula (I)

Como alternativa, en la etapa **i,** pueden separarse compuestos racémicos de fórmula (I) en los dos enantiómeros respectivos: (R,R)-fórmula (I) y (S,S)-fórmula (I) por cromatografía en fase quiral. Son disolventes adecuados, mezclas de hidrocarburos y ésteres, tales como n-heptano y EtOAc, preferentemente 75:25 v/v; como alternativa con 0,01-0,3 % de trietilamina. Además, puede usarse metanol como eluyente (preferentemente con 0,01-0,3 % de trietilamina). Las columnas adecuadas comprenden Chiralpak AS-V o Chiralpak IA (por ejemplo 20 µm).

La ventaja técnica de la etapa **i** es:

- Ambos enantiómeros son accesibles, especialmente cuando se usan para la preparación de compuestos de fórmula (III).
- La separación en fase estacionaria quiral es altamente eficaz.

Esquema de reacción General 8:



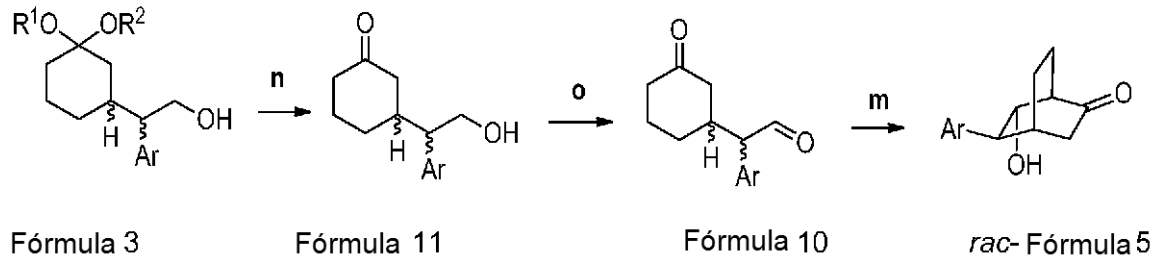
Como alternativa, pueden obtenerse compuestos de fórmula 5 en forma racémica [correspondiente al racemato del diastereoisómero preferido de fórmula (II) como se representa en la realización 4)] mediante una secuencia de reacciones como se representan en el Esquema de reacción General 8. En la etapa **j**, se desprotegen compuestos de fórmula 2 (mezcla isomérica) mediante reacción con un ácido para obtener compuestos de fórmula 8 (mezcla isomérica). Son disolventes adecuados, éteres, ésteres, disolventes aromáticos, disolventes clorados o alcoholes, preferentemente THF. Son ácidos adecuados, ácidos minerales, preferentemente HCl ac.

En la etapa **k**, tanto la cetona como el resto de éster de compuestos de fórmula 8 (mezcla isomérica) se reducen con hidruro de litio y aluminio en un disolvente (como THF o 2-metil THF, tolueno y mezclas de los mismos) para obtener compuestos de fórmula 9 (mezcla isomérica).

En la etapa **l**, ambos restos alcohol de compuestos de fórmula 9 (mezcla isomérica) se oxidan con lejía disponible en el mercado (12-14 % p/p) en presencia de KBr y 2,2,6,6-tetrametilpiperidin-1-oxilo para obtener compuestos de fórmula 10 (mezcla isomérica). Son disolventes adecuados, disolventes aromáticos (tales como tolueno o benceno), ésteres (tales como EtOAc o iPrOAc) o hidrocarburos clorados (tales como DCM). Un disolvente preferido es EtOAc.

En la etapa **m**, se ciclan compuestos de fórmula 10 (mezcla isomérica) en presencia de un ácido para proporcionar compuestos de rac.-fórmula 5. Son disolventes adecuados, disolventes aromáticos (tales como tolueno o benceno), ésteres (tales como EtOAc o iPrOAc), alcoholes (tales como metanol, etanol, isopropanol), éteres (tales como THF, 2-metiltetrahidrofurano, 1,4-dioxano o *terc*-butilmetiléter), cetonas (tales como acetona), hidrocarburos clorados (tales como DCM) o acetonitrilo. Un disolvente preferido es EtOAc. Son ácidos adecuados, ácidos minerales ac. (tales como HCl ac. o HBr) o H_3PO_4 ac. Un ácido preferido es HCl ac. en una concentración de aproximadamente 3-32 %, preferentemente aproximadamente 32 %. La cantidad del ácido es aproximadamente 0,1-2 equiv. por equiv. de compuesto de fórmula 10, en particular aproximadamente 0,1-1 equiv., especialmente aproximadamente 0,3 equiv. La reacción se realiza a aproximadamente 20-75 ºC, en particular a aproximadamente 45-70 ºC, especialmente a aproximadamente 50 ºC. El tiempo de reacción es aproximadamente 1-5 h, especialmente aproximadamente 2-3 h. Después de tratamiento ac., los compuestos de fórmula 5 se aíslan en una forma esencialmente pura diastereoméricamente mediante cristalización en heptanos, *terc*-butilmetiléter o mezclas de los mismos. El mismo procedimiento puede usarse para compuestos enantioméricamente enriquecidos representados en el Esquema de reacción General 8 para proporcionar compuestos enriquecidos enantioméricamente, diastereoméricamente puros de fórmula 5.

Esquema de reacción General 9:

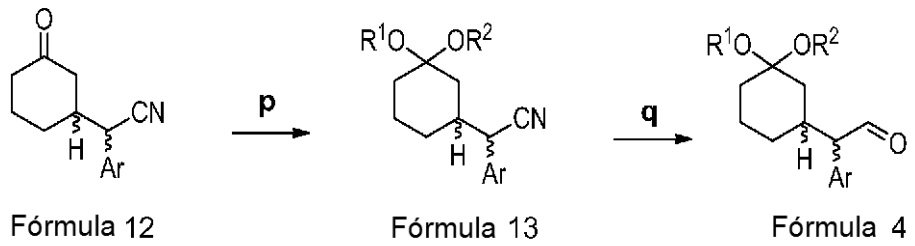


Como alternativa, pueden obtenerse compuestos de fórmula 5 mediante una secuencia de reacciones como se representa en el Esquema de reacción General 9. En la etapa **n**, compuestos de fórmula 3 (mezcla isomérica) se desprotegen mediante reacción con un ácido para obtener compuestos de fórmula 11 (mezcla isomérica). Son disolventes adecuados, éteres, ésteres, disolventes aromáticos, disolventes clorados o alcoholes, preferentemente THF. Son ácidos adecuados, ácidos minerales, preferentemente HCl ac.

En la etapa o, el alcohol de los compuestos de fórmula 11 (mezcla isomérica) se oxida con lejía disponible en el mercado (12-14 % p/p) en presencia de KBr y 2,2,6,6-tetrametilpiperidin-1-oxilo para obtener compuestos de fórmula 10 (mezcla isomérica). Son disolventes adecuados, disolventes aromáticos (tales como tolueno o benceno), ésteres (tales como EtOAc o iPrOAc) o hidrocarburos clorados (tales como DCM). Son disolventes preferidos, DCM o EtOAc. Los compuestos de fórmula 5 se obtienen en la etapa **m**, como se describe en el Esquema de reacción General 8. El

mismo procedimiento puede usarse para compuestos enantioméricamente enriquecidos representados en el Esquema de reacción General 9 para proporcionar compuestos enriquecidos enantioméricamente, diastereoméricamente puros de fórmula 5.

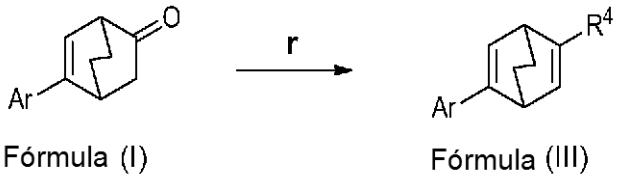
Esquema de reacción General 10:



Como alternativa, pueden obtenerse compuestos de fórmula 4 a partir de los compuestos de nitrilo de fórmula 12, que son conocidos en la bibliografía en forma de los racematos (T. Strzalco, J. Seyden-Penne, L. Wartski, J. Corset, M. Castella-Ventura, F. Froment, J. Org. Chem 1998, 3295-3301). En la etapa **p**, los compuestos de fórmula 12 (mezcla isomérica) se protegen en forma de cetal usando alcoholes adecuados, preferentemente etilenglicol en presencia de un ácido. Son disolventes adecuados, éteres, disolventes aromáticos, disolventes clorados o alcoholes, preferentemente tolueno. Son ácidos adecuados, ácidos minerales ac. o ácidos sulfónicos, preferentemente ácido p-toluenosulfónico.

En la etapa **q**, el grupo nitrilo de los compuestos de fórmula 13 (mezcla isomérica) se reduce para dar el aldehído de fórmula 4. un agente reductor adecuado es hidruro de diisobutilaluminio. Son disolventes adecuados, hidrocarburos, éteres, disolventes aromáticos y mezclas de los mismos, preferentemente una mezcla de heptano y THF. La temperatura de reacción está entre -80 ºC y 30 ºC, preferentemente entre 20 ºC y 30 ºC. El mismo procedimiento puede usarse para compuestos enantioméricamente enriquecidos representados en el Esquema de reacción General 10 para proporcionar compuestos enriquecidos enantioméricamente, diastereoméricamente puros de fórmula 5.

Esquema de reacción General 11:



En la etapa **r**, los compuestos de fórmula (I) pueden transformarse en compuestos de fórmula (III).Esto puede conseguirse de forma similar a procedimientos publicados (mientras que las dicetonas son los sustratos, usando en primer lugar la síntesis del triflato de enol, que después se acopla con reactivos de Grignard, en presencia de un catalizador de Pd, véase Hayashi y col., J. Am. Chem. Soc. 2004, 126, 13584) o mediante el tratamiento sucesivo (primera subetapa) de un reactivo organometálico, seguido de (segunda subetapa) deshidratación. Son reactivos organometálicos adecuados, compuestos de organolitio, organomagnesio u organoboro, preferentemente reactivos de organomagnesio (reactivos de Grignard). Pueden añadirse sales metálicas adicionales como tricloruro de cerio o tricloruro de lantano, dicloruro de cinc, cloruro de cobre, cloruro de litio, cloruro de (trimetilsilil)magnesio, cloruro de magnesio. La reacción con el reactivo organometálico se realiza entre - 80 ºC y 30 ºC, preferentemente entre -10 y 30 ºC. Son disolventes adecuados para la primera etapa, éteres (como THF o 2-metil THF, dimetoximetano) y disolventes aromáticos (como tolueno), preferentemente THF o tolueno y mezclas de los mismos. En la segunda subetapa, el intermedio se trata tanto con un ácido, preferentemente ácidos minerales ac., lo más preferentemente HCl ac.; como con un cloruro de sulfonilo, especialmente cloruro de metanosulfonilo. La segunda subetapa se realiza a 20-100 ºC, preferentemente a 20-40 ºC. El tratamiento ac. proporciona los dienos que pueden purificarse adicionalmente por cromatografía o cristalización. En una variante, el compuesto de fórmula (I) puede añadirse al reactivo organometálico. Los procedimientos representados en el Esquema de reacción General 11 pueden usarse de forma similar para compuestos enantioméricamente enriquecidos para proporcionar compuestos enantioméricamente enriquecidos de fórmula (III).

Las ventajas técnicas de la etapa **r** son:

- Ambos enantiómeros de compuestos de fórmula (III) pueden sintetizarse seleccionando el catalizador correcto en el procedimiento de Shibasaki para producir compuestos de fórmula 14.
- La síntesis tiene un alto rendimiento, es eficaz y dispuesta para gran escala.

- Existe flexibilidad en la síntesis de dienos C_1- o C_2-simétricamente quirales con efectos sin precedentes hasta la fecha en catálisis.

Los siguientes ejemplos ilustran adicionalmente la invención.

Ejemplos

Todas las temperaturas dadas son temperaturas externas y se indican en ºC. Los compuestos se caracterizaron por RMN ^{1}H (400 MHz) o RMN ^{13}C (100 MHz) (Bruker; los desplazamientos químicos se dan en ppm en relación al disolvente empleado; multiplicidades: s = singlete, d = doblete, t = triplete; p = pentuplete, hex = hexuplete, hept = heptete, m = multiplete, a = ancho, las constantes de acoplamiento se dan en Hz); el patrón interno para RMN cuantitativa fue 1,4-dimetoxibenceno; por CL-EM, CG y HPLC quiral (procedimientos definidos más adelante); t_R se da en minutos. El punto de fusión se medió en un aparato B540 de punto de fusión de Buchi y no están corregidos. A menos que se indique lo contrario, los rendimientos se dan según están. Los rendimientos corregidos se corrigieron con el ensayo de RMN con patrón interno de material del partida y del producto.

CG-EM:

Thermo Trace GC Ultra, detector Thermo DSQ II MS, Automuestreador Thermo TriPlus

Volumen de inyección:	1 µl
Columna:	Zebron ZB-5-MS, 15 m x 0,25 mm ID, película de 0,25 µm
Flujo de columna:	2 ml/min
Gas portador:	Helio
Relación de separación:	20
temp. de entrada de SSL:	200 ºC
Gradiente de Temp.:	60-300 ºC de 0 a 4,0 min, 300 ºC isotérmo de 4,0 a 5,0 min
Ionización:	Ionización química con CH_4 como gas reactivo

Procedimiento de CL-EM 1:

Agilent G1956B (EM, Ionización: IEN+, APCI), Bomba binaria Agilent G1312B, Agilent G1315C DAD, Agilent G1316B (compartimiento de columna termostatizada), Agilent G1367C (automuestreador)

Volumen de inyección:	2 µl	
Columna:	Kinetex C18, 2,6 µm, 2,1 x 50 mm	
Flujo de columna:	1 ml/min	
Eluyente:	Eluyente A: Agua, TFA al 0,08 % (ácido trifluoroacético)	
	Eluyente B: Acetonitrilo, 0,012 % TFA	
Gradiente:	2,0 min	95 % de B
	2,8 min	95 % de B
	3,0 min	5 % de B
Presión:	380 bar	
Temperatura:	40 ºC	
Longitud de onda de detección:	210 nm	

Procedimiento de CL-EM 2:

Mismo hardware que el procedimiento de CL 1

Volumen de inyección:	2 µl	
Columna:	Eclipse Plus C18, 1,8 µm, 2,1 x 50 mm	
Flujo de columna:	1 ml/min	
Eluyente:	Eluyente A: Agua, TFA al 0,08 % (ácido trifluoroacético)	
	Eluyente B: Acetonitrilo, TFA al 0,012 %	
Gradiente:	2,0 min	95 % de B
	3,0 min	5 % de B
Presión:	480 bar	
Temperatura:	50 ºC	
Longitud de onda de detección:	210 nm	

Procedimiento de HPLC quiral:

Bomba binarina Dionex HPG-3400SD, Dionex DAD-3000

Volumen de inyección:	2 µl
Columna:	ChiralPak AS-H, 4,6 x 250 mm, 5 m
Flujo de columna:	0,8 ml/min
Eluyente:	Heptano (60 %) / 2-propanol (40 %)
Concentración:	4 mg / ml de 1:1 heptano / 2-propanol
Detección:	210 nm
Temperatura:	25 ºC

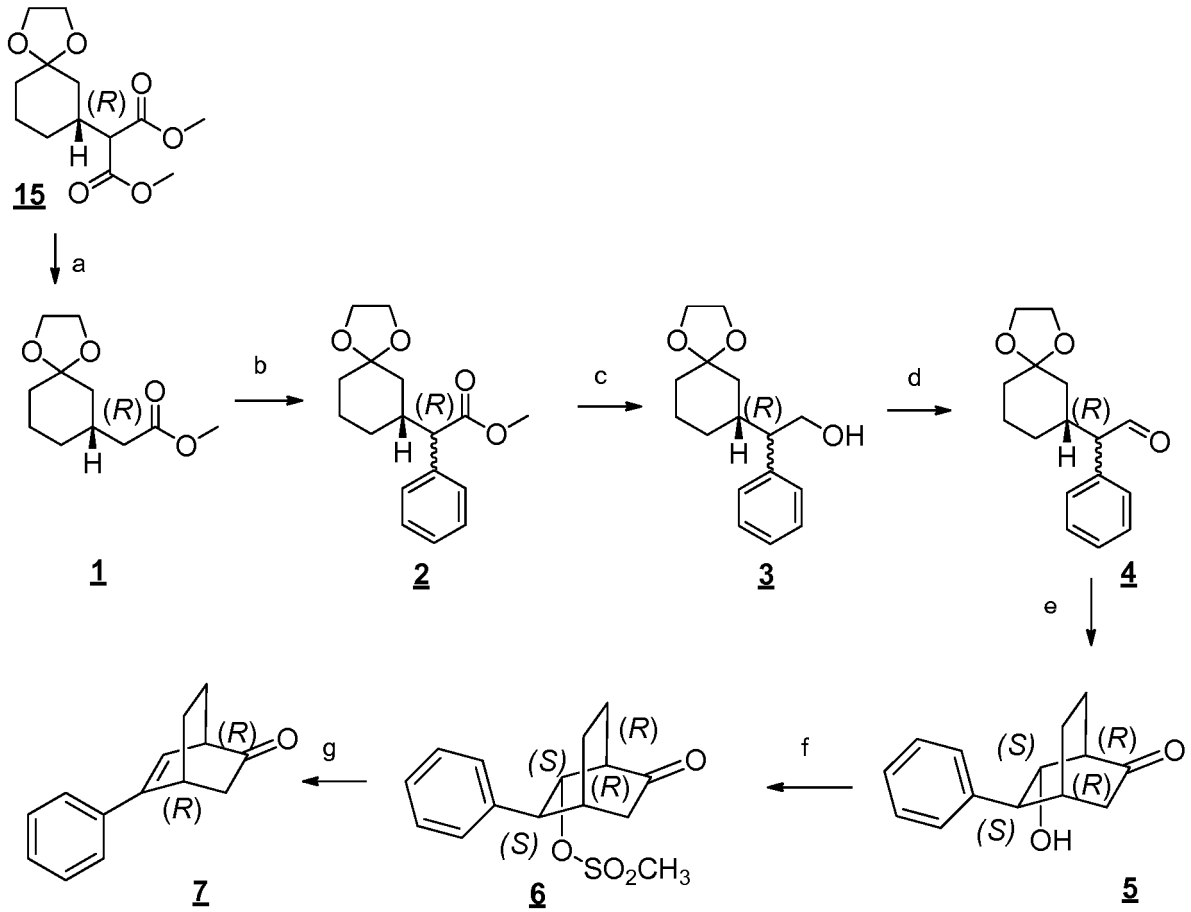
Abreviaturas (como se usan en el presente documento y en la descripción anterior):

ac.	acuoso
DCM	Diclorometano
DMAc	Dimetilacetamida
DMF	Dimetilformamida
DMSO	Dimetilsulfóxido
DSC	Calorimetría de exploración diferencial
equiv.	equivalente o equivalentes
EtOAc	Acetato de etilo
h	hora u horas
iPrOAc	acetato de isopropilo
IPC	Control durante el procedimiento
CL-EM	Cromatografía líquida - Espectrometría de masas

CG-EM	Cromatografía gaseosa- Espectrometría de masas
min	minuto o minutos
p.f.	Punto de fusión
Ms	Metanosulfonilo (mesilo, $-SO_2-CH_3$)
org.	orgánico
rac.	rac.
t.a.	temperatura ambiente
sol.	solución
TBME	*terc*-butil metil éter
temp.	temperatura
THF	Tetrahidrofurano
TLC	Cromatografía de capa fina
t_R	tiempo de retención
% p/p	% en masa (ensayo de RMN)
% a/a	% en área (pureza por % de área)

Ejemplo 1:

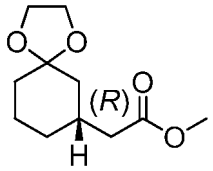
Preparación del compuesto 7 usando el Procedimiento A:



Esquema 1: Secuencia de reacción de etapas a - g: Procedimiento A

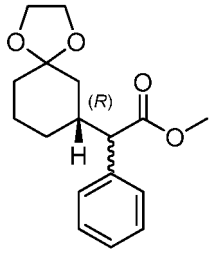
El compuesto 15 se sintetizó de acuerdo con procedimientos publicados, véase por ejemplo M. Shibasaki y col.: Angew. Chem. Int. Ed. 1996, 35, 104-106, Tetrahedron 2004, 60, 9569-9588.

Compuesto 1: 2-((R)-1,4-Dioxaespiro[4,5]decan-7-il)-acetato de metilo



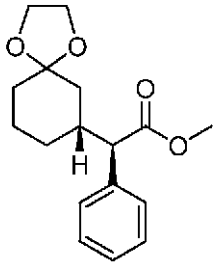
Un reactor de acero esmaltado de 30 l se cargó con el compuesto 15 (2-(1,4-dioxaespiro[4,5]decan-7-il)malonato de (R)-dimetilo, 5,99 kg, 85 % p/p) en DMAc (15 l). Se añadieron agua (0,4 l), LiCl (1,872 kg). La sol. se calentó a 120-136 ºC durante 5 h. Después de haber alcanzado 120 ºC, se formó un precipitado y comenzó desprendimiento de gas sin formación de espuma. El análisis IPC mostró más de un 99 % de conversión. La mezcla se enfrió a 30 ºC y se filtró en un embudo Büchner de 10 l, cargado con Celite (1,2 kg) y se enjuagó con tolueno (3,5 l). El filtrado se cargó en el reactor y se lavó tres veces con agua (3 x 12 l). La fase org. se concentró a sequedad a una temperatura de camisa de 100 ºC y 0,5-0,11 MPa (500-110 mbar) para proporcionar el compuesto 1 en forma de un aceite poco viscoso. Rendimiento: 4,2 kg (89 %), ensayo de RMN: 84 % p/p (del mismo 12 % p/p de tolueno); CG-EM: 97 % a/a, t_R = 2,37, $[M+1]^+$ = 215; RMN ^{1}H ($CDCl_3$): δ = 3,95 (s, 4 H), 3,68 (s, 3 H), 2,26 (d, *J* = 6,9 Hz, 2 H), 2,03-2,20 (m, 1H), 1,70-1,87 (m, 4 H), 1,38-1,66 (m, 2 H), 1,26 (t, *J* = 12,5 Hz, 1H), 0,86-1,06 (m, 1H).

Compuesto 2: 2-Fenil-2-((R)-1,4-dioxaespiro[4,5]decan-7-il)-acetato de metilo (mezcla de diastereoisómeros)

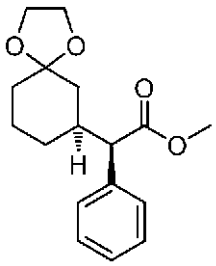


En un reactor de acero esmaltado seco de 30 l se añadió hexil litio al 33 % en hexano (8,3 l), seguido de tolueno (16 l). Se añadió diisopropilamina (3,2 l) a 0-10 ºC con refrigeración durante 30 min, seguido de un enjuague con tolueno (0,5 l). Se añadió 2-(1,4-dioxaespiro[4,5]decan-7-il)acetato de (R)-metilo puro (compuesto 1, 4,0 kg, 86 % p/p) a 5-10 ºC con refrigeración durante 45 min, seguido de un enjuague con tolueno (1,5 l). La mezcla lechosa de color amarillo claro se agitó durante 10 min a 5-10 ºC. Se añadieron $Pd_2(dba)_3$ (172 g) y $P(tBu)_3 \cdot HBF4$ (55 g), seguido de inertización. Se desgasificó bromobenceno (2,94 kg) en el tanque de alimentación mediante 3 ciclos de vacío hasta que apareció burbujeo, seguido de purgas con nitrógeno. El bromobenceno se añadió a 10-15 ºC durante 15 min. La mezcla de color negro se calentó hasta 20 ºC ajustando la camisa a 20 ºC y se agitó durante 2 h 45 min. Un análisis IPC (GC) mostró una conversión del 99 %. Una solución de monohidrato del ácido cítrico (2,4 kg) en agua (9,6 l) se añadió a 20-30 ºC y las fases oscuras se separaron. La fase org. se lavó dos veces con agua (2 x 12 l). Se añadió carbón (400 g) a la fase org. y se agitó a 20-30 ºC durante 30 min. Después, la fase org. se filtró sobre un lecho de Celite (750 g), seguido de un enjuague final de la torta de filtro con tolueno (2 l). La fase org. se concentró en el reactor a una temperatura de camisa de 60 ºC y 21-5,8 MPa (210-58 mbar) y finalmente se ajustó a la concentración deseada mediante la adición de tolueno (0,4 vol., 1,6 l). Esta sol. (8,85 kg) se usó en la siguiente etapa. Se retiró una alícuota, se evaporó a sequedad para determinación de rendimiento y pureza: contenido de 4,97 kg del compuesto 2 en forma de un aceite de color rojo-pardo. Rendimiento: 5 kg (el rendimiento exacto se determinó después de la siguiente etapa). Ensayo de RMN de alícuota: 82 % p/p; CG-EM: 96 % a/a, t_R = 3,34, 3,38 (par de isómeros, 1:2), $[M+1]^+$ = 291.

Se obtuvieron muestras de referencia analítica del isómero 1 rac. y del isómero 2 del compuesto 2 por cromatografía sobre gel de sílice con tolueno / EtOAc (95:5) como eluyente. El isómero 1 menos polar (TLC) se cristalizó adicionalmente en TBME.



Isómero 1 del Compuesto 2 rac.



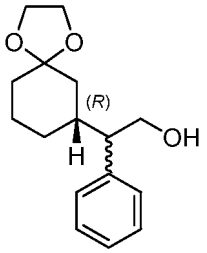
Isómero 2 del Compuesto 2 rac.

Muestras de referencia: Isómeros del compuesto 2 rac.

Isómero 1 del compuesto 2 rac., sólido cristalino incoloro, configuración parecida a la demostrada por análisis de estructura de rayos X de un solo cristal; p.f. = 87 ºC (pico según DSC); TLC: F_r = 0,30 (9:1 de tolueno/EtOAc); CG-EM: 97 % a/a, t_R = 3,43, $[M+1]^+$ = 291. Procedimiento de CL-EM 1: 100 % a/a, t_R = 1,74, $[M+1]^+$ = 291; RMN ^1H ($CDCl_3$): δ = 7,23-7,41 (m, 5 H), 3,93-4,08 (m, 4 H), 3,66 (s, 3 H), 3,30 (d, *J* = 10,5 Hz, 1H), 2,33-2,46 (m, 1H), 1,84-1,93 (m, 1H), 1,61-1,80 (m, 2 H), 1,26-1,56 (m, 4 H), 0,70-0,85 (m, 1H); RMN ^{13}C ($CDCl_3$): δ = 173,72, 137,58, 128,55, 128,51, 127,34, 108,92, 64,34, 64,27, 58,14, 51,80, 40,03, 38,98, 34,84, 29,02, 22,69.

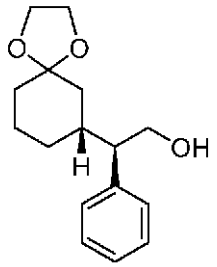
Isómero 2 del compuesto 2 rac., aceite de color amarillo, configuración distinta según deducción con análisis de estructura de rayos X de un solo cristal del Isómero 2 del compuesto 1 rac.; TLC: F_r = 0,33 (9:1 de tolueno/EtOAc); CG-EM: 96 % a/a, t_R = 3,41, $[M+1]^+$ = 291; Procedimiento de CL-EM 1: 95 % a/a, t_R = 1,67, $[M+1]^+$ = 291, RMN ^1H ($CDCl_3$): δ = 7,23-7,39 (m, 5 H), 3,72-3,95 (m, 4 H), 3,66 (s, 3 H), 3,31 (d, *J* = 10,5 Hz, 1H), 2,34-2,48 (m, 1H), 1,33-1,86 (m, 6 H), 0,97-1,15 (m, 2 H); RMN ^{13}C ($CDCl_3$): δ = 128,60, 127,34, 64,05, 64,1,5, 58,19, 51,81, 38,79, 38,60, 34,75, 30,50, 22,80.

<u>Compuesto 3:</u> 2-Fenil-2-((R)-1,4-dioxaespiro[4,5]decan-7-il)-etanol (mezcla de diastereoisómeros)

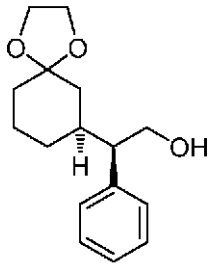


El reactor se cargó con tolueno (5,9 l) y una sol. de $LiAlH_4$ 2,4 N en THF (3,9 l). El tanque de alimentación se cargó con la sol. de tolueno (8,85 kg) del compuesto 2 (4,914 kg, 82 % p/p del residuo) y más cantidad de tolueno (3,9 l). Esta sol. se añadió a la sol. de $LiAlH_4$ a 5-15 ºC durante 1 h. La reacción se agitó a 10-20 ºC durante 30 min. El análisis de IPC (GC) indicó una conversión > 99 %. Una mezcla de agua (350 ml) y THF (990 ml) se añadió a 13-22 ºC durante 40 min. Se añadió una solución al 15 % de NaOH (350 ml) a 10-20 ºC durante 20 min. Se añadió agua (1,1 l) a 10-20 ºC durante 5 min. Se añadió carbón (0,5 kg, granulado) y la mezcla se agitó a 20 ºC durante 2 h antes de filtración sobre Celite (0,6 kg). La torta de filtro se lavó con tolueno (2 l). El filtrado se concentró a sequedad a una temperatura de lote de 50-55 ºC y 0,05 - 0,0025 MPa (500-25 mbar) para proporcionar el compuesto 3 en forma de un aceite oscuro y poco viscoso. Rendimiento: 4,4 kg, 99 %. Rendimiento corregido de ensayo en dos etapas: 4 kg del compuesto 1 (ensayo 86 % p/p) dieron 4,4 kg del compuesto 3 (ensayo 81 % p/p), rendimiento del 84 %. Ensayo de RMN: 81 % p/p (11 % p/p de tolueno); CG-EM: 96 % a/a, t_R = 3,40, 3,49 (par de isómeros), $[M-18+1]^+$ = 245.

Se obtuvieron muestras de referencia analítica del isómero 1 y del isómero 2 del compuesto 3 rac. por cromatografía sobre gel de sílice con heptano / EtOAc (8:2) como eluyente. El isómero 1 menos polar (TLC) se marcó como isómero 1. La configuración relativa se asignó únicamente de forma provisional.



Isómero 1 del Compuesto 3 rac.



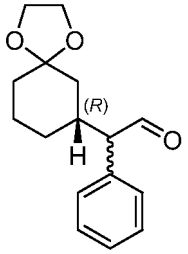
Isómero 2 del Compuesto 3 rac.

Muestras de referencia: Isómeros del compuesto 3 rac.

Isómero 3 del compuesto 1 rac., aceite incoloro; TLC: F_r = 0,23 (7:3 de tolueno/EtOAc); CG-EM: 98 % a/a, t_R = 3,44, $[M-18+1]^+$ = 245; Procedimiento de CL-EM 1: 98 % a/a, [M-61]+ = 201; RMN ^1H ($CDCl_3$): δ = 7,16-7,44 (m, 5 H), 3,77-4,05 (m, 6 H), 2,58-2,73 (m, 1H), 1,88-2,11 (m, 2 H), 1,16-1,85 (m, 7 H), 0,63-1,03 (m, 1H); RMN ^{13}C ($CDCl_3$): δ = 141,12, 128,77, 128,61, 126,84, 109,29, 64,74, 64,36, 64,23, 54,31,40,13, 37,60, 34,74, 29,56, 22,93.

Isómero 3 del compuesto 2 rac., aceite incoloro; TLC: F_r = 0,32 (tolueno / EtOAc 7 : 3); CG-EM: 99 % a/a, t_R = 3,41, $[M-18+1]^+$ = 245; Procedimiento de CL-EM 1: 100 % a/a, t_R = 1,36, [M-61]+ = 201; RMN ^1H ($CDCl_3$): δ = 7,14-7,41 (m, 5 H), 3,72-4,04 (m, 6 H), 2,59-2,77 (m, 1H), 0,91-2,12 (m, 10 H); RMN ^{13}C ($CDCl_3$): δ = 140,88, 128,77, 128,66, 126,83, 109,18, 64,84, 64,18, 64,05, 54,25, 39,31,37,40, 34,72, 30,03, 23,14.

Compuesto 4: 2-Fenil-2-((R)-1,4-dioxaespiro[4,5]decan-7-il)-acetaldehído

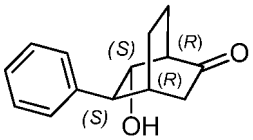


Se preparó una sol. de lejía con pH 8,5-9,5: La lejía comercial se valoró con la pareja KI / bisulfito sódico para determinar su contenido de hipoclorito: 1,9 N, 12 % p/p. Esta sol. de lejía (65 ml) se diluyó con una sol. ac. sat. de $NaHCO_3$ (26,4 ml) para conseguir pH 8,7.

El compuesto 3 (28,9 g, 89 % p/p) se disolvió en EtOAc (110 ml). Se añadió una sol. de KBr (0,993 g) en agua (2,2 ml) a 0 ºC, seguido de 2,2,6,6-tetrametilpiperidin-1-oxilo (130 mg). La sol. de lejía recién preparada se añadió a 0-10 ºC durante 20 min con refrigeración. El análisis de IPC (GC y Procedimiento de CL-EM 1) mostró > 98 % de conversión. Se añadió una sol. ac. sat. de tiosulfato sódico (0,3 ml) a 10-15 ºC hasta que el ensayo frente a KI (sol. 0,5 N) / almidón (sol. ac. al 1 %) fue negativo. Se añadió agua (65 ml) y la mezcla se filtró sobre Celite (30 g). La fase org. se extrajo con una sol. semisat. de NaCl (2 x 60 ml). La masa total de la sol. de EtOAc fue 124 g. Se retiró una alícuota y se evaporó a sequedad para determinación de pureza y rendimiento: Rendimiento: 27,4 g, 85 % corr. para ensayo de RMN.

Datos analíticos para alícuota: ensayo de RMN: 79 % p/p; CG-EM: 96 % a/a, t_R = 3,26, 3,30 (par de isómeros), $[M+1]^+$ = 261. RMN ^1H ($CDCl_3$,): δ = 9,71 (d, *J* = 3,2 Hz, 0,6 H), 9,70 (d, *J* = 3,3 Hz, 0,4 H), 7,29-7,42 (m, 3 H), 7,18-7,24 (m, 2 H), 3,77-4,04 (m, 4 H), 3,30-3,36 (m, 1H), 2,42-2,57 (m, 1H), 1,23-0,90 (m, 8 H).

Compuesto 5: (1R,4R,5S,6S)-6-hidroxi-5-fenilbiciclo[2,2,2]octan-2-ona



Etapas d y e combinadas:

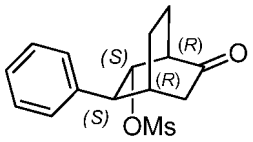
Se preparó una sol. de lejía con pH 8,5-9,5: Se valoró lejía comercial con la pareja KI/bisulfito sódico para determinar su contenido de hipoclorito: 1,92 N, 12 % p/p. Esta sol. de lejía (7,2 l) se diluyó con una sol. ac. sat. de bicarbonato sódico (2,9 l) para conseguir pH 9,3.

El compuesto 3 (3 kg, 81 % p/p) se disolvió en EtOAc (15 l). Se añadió una sol. de KBr (136,1 g) en agua (300 ml) a 20 ºC, seguido de 2,2,6,6-tetrametilpiperidin-1-oxilo (17,9 g). La sol. de lejía recién preparada se añadió a 4-8 ºC durante 45 min con refrigeración. El análisis IPC (GC y Procedimiento de CL-EM 1) mostró una conversión > 98 %. Se añadió una sol. ac. sat. de tiosulfato sódico (50 ml) a 10-15 ºC hasta que el ensayo frente a KI (sol. 0,5 N)/almidón (sol. ac. 1 %) fue negativo. La fase org. se lavó con agua (9 l) y una sol. semisat. de NaCl (2 x 4 l). El disolvente (9 l) se retiró mediante destilación a una temperatura de camisa de 50 ºC a 0,025 - 0,015 MPa (250-150 mbar). La concentración diana (2 vol. con respecto al compuesto 3) se ajustó mediante la adición de EtOAc (2 l) para obtener un vol. total de 9 l. Se retiró una alícuota y se evaporó a sequedad para determinación de pureza y rendimiento. La masa estimada fue 3,095 kg del compuesto 4 con ensayo de RMN de 61 % p/p (14 % p/p EtOAc) correspondiente a 1,86 kg del compuesto 4, corr. de 78 % para ensayo de RMN.

Se añadió HCl al 32 % (333 ml) a 25 ºC y la mezcla se agitó a 50 ºC durante 2 h. El análisis de IPC (procedimiento de CL-EM 1) mostró una conversión > 97 %. La mezcla se enfrió a 10 ºC, se agitó a esta temp. durante 16 h, después se enfrió adicionalmente a 0 ºC y se agitó a esta temp. durante 1 h. La suspensión se filtró y se lavó con EtOAc (2 x 1,5 l). La torta de filtro se secó aplicando vacío durante 2 h para proporcionar el compuesto 5 en forma de un sólido cristalino incoloro. Rendimiento en dos etapas: 0,921 kg, corr. de 46 % para ensayo de RMN.

P.f. = 191 ºC; ensayo de RMN: 98 % p/p; procedimiento de HPLC quiral: proporción enantiomérica = 100:0, pureza diastereomérca: 100 %; Procedimiento de CL-EM 1: 100 % a/a, t_R = 1,23, $[M-18+1]^+$ = 199; RMN ^1H ($CDCl_3$): δ = 7,34-7,42 (m, 4 H), 7,27-7,32 (m, 1H), 4,48 (t, *J* = 3,7 Hz, 1H), 2,93-2,97 (m, 1H), 2,58 (c, *J* = 3,1 Hz, 1H), 2,49-2,56 (m, 1H), 2,35-2,44 (m, 2 H), 1,87-1,95 (m, 3 H), 1,72-1,83 (m, 1H), 1,42-1,53 (m, 1H); RMN ^{13}C ($CDCl_3$): δ = 215,40, 142,21, 128,60, 127,56, 126,59, 74,37, 52,83, 51,50, 45,55, 34,42, 20,21, 18,22.

Compuesto 6: Metanosulfonato de (1R,2S,3S,4R)-6-oxo-3-fenilbiciclo[2,2,2]octan-2-ilo

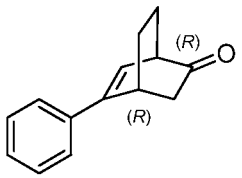


El compuesto 5 (25 g) se disolvió en DCM (125 ml), seguido de trietilamina (24 ml). La suspensión se enfrió a 0 ºC y se añadió cloruro de metanosulfonilo (11,6 ml) a 10-20 ºC. Después de 1,5 h, la mezcla se lavó, se filtró y el filtrado se lavó con agua (3 x 125 ml). La fase org. se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró a sequedad a presión reducida para proporcionar el compuesto 6 en forma de un aceite de color amarillo, que se solidificó a t.a. Rendimiento: 32,5 g, 96 %.

Se disolvieron 20 g del mismo en heptano (350 ml) y EtOAc (350 ml) a 50 ºC y se filtraron sobre gel de sílice (15 g). El filtrado se enfrió a 0 ºC, se filtró y la torta de filtró se lavó con heptano (100 ml) para proporcionar una primera cosecha de **22a** en forma de un sólido incoloro. Rendimiento de la primera cosecha: 8,33 g (recuperación del 42 %). Se retiraron por filtración cristales adicionales del licor madre para proporcionar una segunda cosecha de **22a** en forma de un sólido incoloro. Rendimiento de la segunda cosecha: de 2,75 g.

P.f. = 87 ºC (pico según DSC); Procedimiento de CL-EM 1: 100 % a/a, t_R = 1,4, $[M-96+1]^+$ = 199; RMN ^1H ($CDCl_3$): δ = 7,38-7,49 (m, 2 H), 7,30-7,38 (m, 3 H), 5,45 (t, *J* = 3,8 Hz, 1H), 3,22-3,30 (m, 1H), 2,88-3,00 (m, 4 H), 2,54-2,63 (m, 1H), 2,44-2,53 (m, 1H), 2,35-2,42 (m, 1H), 1,96-2,08 (m, 2 H), 1,71-1,88 (m, 1H), 1,43-1,60 (m, 1H); RMN ^{13}C ($CDCl_3$): δ = 210,97, 139,91, 129,03, 127,34, 82,51,50,59, 48,58, 45,54, 39,45, 35,41,20,21, 18,02.

Compuesto 7: (1R,4R)-5-fenilbiciclo[2,2,2]oct-5-en-2-ona



Etapas f y g juntas:

Se añadió tolueno (6 l) al compuesto 5 (1,2 kg), seguido de trietilamina (1,15 l). La suspensión se enfrió a 10 ºC y se añadió cloruro de metanosulfonilo (0,56 l) a 10-20 ºC. El análisis IPC (procedimiento de CL-EM 1) mostró una conversión > 99 % después de 10 min. La mezcla se lavó con agua (2 x 3 l) y se concentró a sequedad a presión reducida para proporcionar compuesto 6 en forma de un aceite de color amarillo, que se solidificó a t.a. Rendimiento del compuesto 6: 1,6 kg, 99 %.

Ensayo de RMN: 95 % p/p. Procedimiento de CL-EM 1: 98 % a/a, t_R = 1,44, $[M-96+1]^+$ = 199. Los datos de RMN ^1H en $CDCl_3$ corresponden a la estructura.

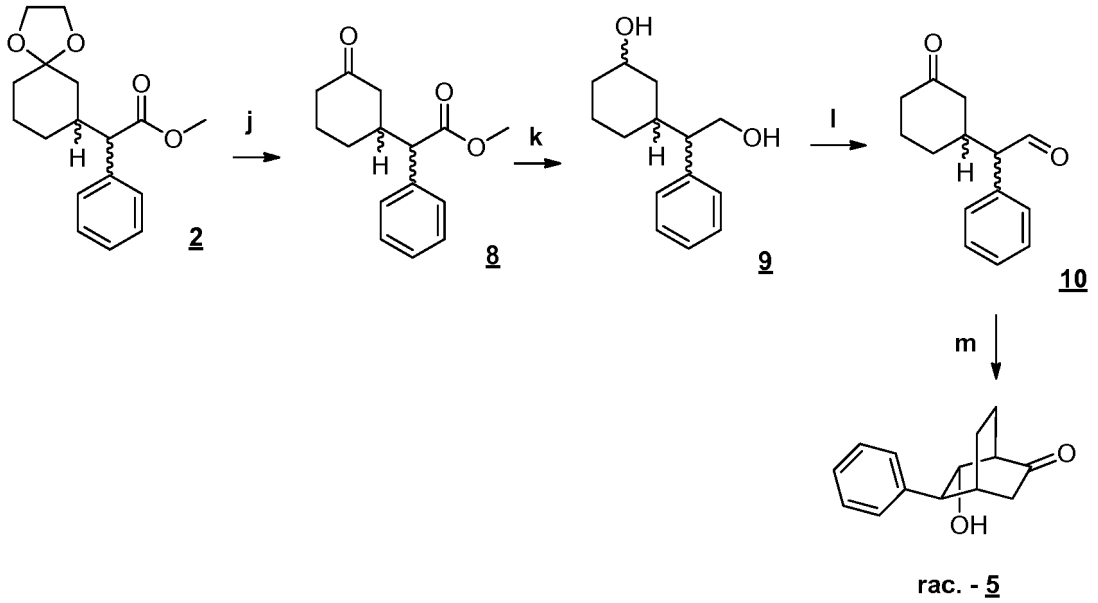
El compuesto 6 (1,6 kg) se disolvió en 2,4,6-colidina (1,2 l) y se agitó a 140-145 ºC durante 1 h. El análisis IPC (procedimiento de CL-EM 1) mostró una conversión > 99 %. Se añadieron HCl 1 N (3 l) y heptano (19 l) y las fases se separaron. La fase org. se lavó con HCl 1 N (3 l), después con agua (2 x 3 l) y se filtró sobre Na_2SO_4 (1,7 kg). La torta de filtro se lavó con heptano (3 l). El disolvente (11,5 l) se retiró del filtrado a una temp. de camisa de 110 ºC a presión reducida. A 40 ºC, se añadieron cristales de siembra (compuesto 7, 300 mg), la mezcla se agitó a 39-40 ºC durante 1 h, se enfrió a 0 ºC en 0,5 h y se agitó a 0 ºC durante 10 min. La suspensión se filtró y la torta del filtro del embudo Büchner se lavó con heptano (1 l) para proporcionar el compuesto 7 en forma de un sólido cristalino de color beige. Rendimiento de la primera cosecha: 0,69 kg, 63 %

P.f. = 66,3-67,5 ºC; ensayo de RMN: 100 % p/p; $[\alpha]_D^{26}$ + 547º ($CDCl_3$) (comparado con datos bibliográficos: $[\alpha]_D^{19}$ + 447º ($CDCl_3$), véase: Kinoshita, T; Haga, K; Ikai, K; Takeuchi, K. Tetrahedron Lett. 1990, 31,4057-4060); procedimiento de HPLC quiral: proporción enantiomérica = 100:0, pureza diastereomérca: 100 %; Procedimiento de CL-EM 1: 100 % a/a, t_R = 1,60, $[M+1]^+$ = 199. RMN ^1H ($CDCl_3$): δ = 7,44-7,49 (m, 2 H), 7,36-7,43 (m, 2 H), 7,29-7,36 (m, 1H), 6,46 (dd, J_1 = 6,7 Hz, J_2 = 2,2 Hz, 1H), 3,53-3,58 (m, 1H), 3,30-3,35 (m, 1H), 2,19-2,23 (m, 2 H), 1,97-2,06 (m, 1H), 1,83-1,96 (m, 1H), 1,64-1,80 (m, 2 H); RMN ^1H (CD_3OD): 7,48-7,55 (m, 2 H), 7,34-7,43 (m, 2 H), 7,22-7,33 (m, 1H), 6,49 (d, *J* = 6,4 Hz, 1H), 3,55-3,62 (m, 1H), 3,22-3,30 (m, 1H), 2,09-2,30 (m, 2 H), 1,88-2,04 (m, 2 H), 1,59-1,83 (m, 2 H). RMN ^{13}C ($CDCl_3$): δ = 212,44, 147,95, 137,64, 128,69, 127,78, 124,85, 122,10, 49,24, 40,44, 35,36, 24,61,23,20.

El licor madre se evaporó a sequedad para obtener 310 g de un residuo oleoso de color rojo. Este se disolvió en heptano (1 l) a 50 ºC, se enfrió a 20 ºC y se filtró para obtener una segunda cosecha del compuesto 7 en forma de un solido cristalino de color pardo. Rendimiento de la segunda cosecha: 0,186 kg, 17 %. Ensayo de RMN: 94 % p/p. Procedimiento de CL-EM 1: 100 % a/a. La estructura del Compuesto 7 se demostró mediante análisis de rayos X de un sólo cristal. El Compuesto 7 se procesó para dar un intermedio cristalino con un residuo de quiralidad conocida. El análisis de estructura cristalina de rayos X de este intermedio permitió la determinación de la configuración absoluta.

Ejemplo 2:

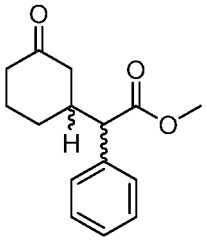
Preparación del compuesto 5 usando el Procedimiento B:



Esquema 2: Procedimiento B

Los siguientes ejemplos partieron del compuesto 2 que se obtuvo a partir del compuesto racémico 1.

Compuesto 8: 2-(3-Oxociclohexil)-2-fenilacetato de metilo (mezcla de estereoisómeros)

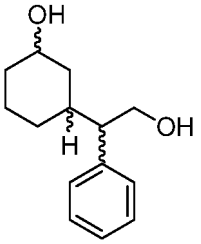


El Compuesto 2 (2,8 g, mezcla de estereoisómeros) se disolvió en THF (10 ml). Se añadió HCl al 15 % (10 ml) a 20-32 ºC. Después de 2 días agitando a t.a., se añadieron agua (50 ml) y DCM (50 ml). Después de la separación de las fases, la fase ac. se extrajo con DCM (30 ml). La fase org. se secó sobre sulfato sódico, se filtró sobre algodón y se evaporó a sequedad a presión reducida para proporcionar el compuesto 8 rac. en forma de un aceite de color amarillo que se solidificó a t.a. El sólido se disolvió en TBME (10 ml) a 50 ºC y la sol. se enfrió a 20 ºC. La suspensión se filtró, la torta de filtro se lavó con TBME (20 ml) y el sólido se secó a presión reducida para proporcionar el compuesto 8 rac. en forma de un sólido de color blanco (primera cosecha).

El licor madre se evaporó a sequedad a presión reducida y el residuo se suspendió en heptano/TBME (1:2, 4 ml). Después de filtración y lavado con heptano/TBME (1:2, 5 ml) el sólido se recristalizó adicionalmente en TBME (8 ml) para proporcionar un solo isómero del compuesto 8 rac. como una segunda cosecha. Rendimiento de la primera cosecha: 0,4 g, 17 % (mezcla 1:1 de diastereómeros). Procedimiento de CL-EM 1: 100 % a/a, t_R = 1,51, 1,55 (1 : 1 mixture of diastereómeros), $[M+1]^+$ = 247; CG-EM: 98 % a/a, t_R = 3,19, $[M+1]^+$ = 247; RMN ^1H ($CDCl_3$): δ = 7,22-7,42 (m, 5 H), 3,70 (s, 3 H), 3,40 (d, *J* = 10,4 Hz, 1H), 2,47-2,63 (m, 1H), 2,34-2,45 (m, 1H), 2,20-2,33 (m, 1H), 1,99-2,19 (m, 3 H), 1,66-1,93 (m, 2 H), 1,43-1,61 (m, 1H); RMN ^{13}C ($CDCl_3$): δ = 210,17, 172,99, 136,72, 128,76, 128,45, 127,71,57,74, 52,08, 46,44, 41,73, 41,19, 28,47, 24,49.

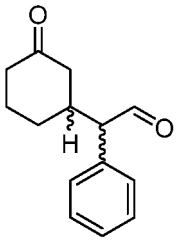
Rendimiento de la segunda cosecha: 0,53 g, 22 % (1 diastereómero). Procedimiento de CL-EM 1: 100 % a/a, t_R = 1,53, $[M+1]^+$ = 247; CG-EM: 99 % a/a, t_R = 3,19, $[M+1]^+$ = 247. RMN ^{13}C ($CDCl_3$): δ = 210,17, 172,99, 136,72, 128,76, 128,45, 127,71, 57,74, 52,08, 46,44, 41,73, 41,19, 28,47, 24,49.

Compuesto 9: 3-(2-Hidroxi-1-feniletil)ciclohexan-1-ol (mezcla de estereoisómeros)



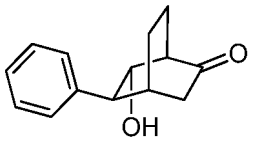
Una sol. del compuesto 8 (12,3 g) en tolueno (25 ml) se añadió a una sol. 2,4 N de hidruro de litio y aluminio (25,1 ml en THF) en tolueno (20 ml) a 0-27 ºC. Después de 1 h agitando a 20-25 ºC, se añadió agua (1 ml) a 23-33 ºC, seguido de THF (3 ml), agua (3 ml) y una sol. al 15 % de NaOH (1 ml). Se añadieron Celite (2,5 g) y carbón (2,5 g), la mezcla se filtró y la torta de filtró se lavó con THF (175 ml). El filtrado se concentró a sequedad a presión reducida para proporcionar el compuesto 9 en forma de un sólido ceroso que se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional. Rendimiento del compuesto 9: 10,76 g, 97 %. Procedimiento de CL-EM 1: 72 % a/a, t_R = 1,20, 1,29, 1,35 min (mezcla de isómeros), $[M-32+1]^+$ = 185; CG-EM: 95 % a/a, t_R = 3,2 min, $[M-32+1]^+$ = 185, $[M-18+1]^+$ = 203.

Compuesto 10: 2-(3-Oxociclohexil)-2-fenilacetaldehído (mezcla de estereoisómeros)



El Compuesto 9 (2,0 g) se disolvió en EtOAc (10 ml). Se añadieron una sol. de KBr (0,11 g) en agua (0,2 ml) y 2,2,6,6-tetrametilpiperidin-1-oxilo (0,01 g). Después, se añadió una sol. de hipoclorito sódico (15 %, 9,4 ml) en $NaHCO_3$ ac. sat. (3,8 ml) a 3-6 ºC. Después de agitar a 20-25 ºC durante 16 h, se añadió una solución 2,75 N de tiosulfato sódico (0,5 ml), seguido de agua (10 ml). Las fases se separaron y la fase ac. se extrajo con EtOAc (10 ml). La fase org. se evaporó a sequedad a presión reducida a 50 ºC para proporcionar el compuesto 10 rac. en forma de un sólido de color amarillo. El producto en bruto no se purificó, la calidad fue suficiente para la siguiente etapa. Rendimiento: 1,72 g, 88 %. Procedimiento de CL-EM 1: 87 % a/a, t_R = 1,48, 1,51, 1,55 (mezcla 11:31:58 de diastereómeros), $[M-18+1]^+$ = 199; CG-EM: 91 % a/a, t_R = 3,02, 3,06 (dos diastereómeros), $[M+1]^+$ = 217.

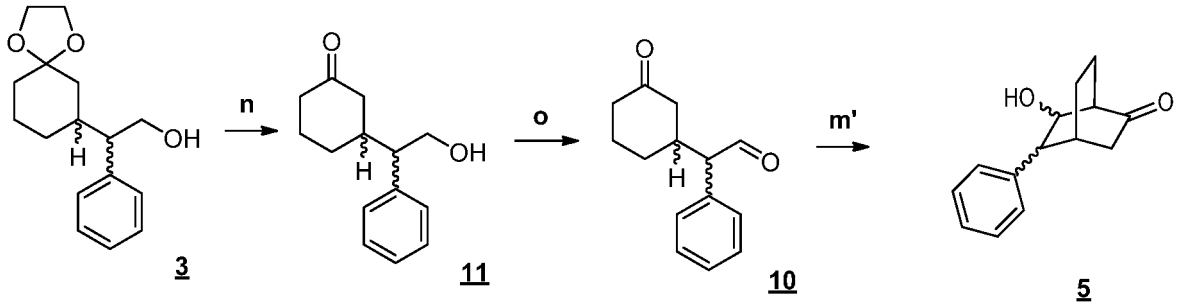
Compuesto 5 rac.: (1R*,4R*,5S*,6S*)-6-Hidroxi-5-fenilbiciclo[2,2,2]octan-2-ona



El Compuesto 10 (1,68 g, mezcla de estereoisómeros) se disolvió en EtOAc (3,2 ml). Después de la adición de HCl al 32 % (0,8 ml), la mezcla se agitó a 55 ºC ET durante 1,5 h. La suspensión se enfrió a t.a. y se añadieron EtOAc (15 ml) y una sol. acuosa semisat. de $NaHCO_3$ (20 ml). Después de la separación de las fases, la fase org. se lavó con agua (20 ml) y el disolvente se retiró a sequedad a presión reducida. Se añadieron TBME (10 ml) y heptano (20 ml) al aceite concentrado. La suspensión se filtró y los cristales se lavaron con heptano (10 ml) antes de secar a 50 ºC a presión reducida para proporcionar el compuesto 5 rac. en forma de un sólido de color pardo claro. Rendimiento: 0,51 g, 30 %. CG-EM: 95 % a/a, t_R = 3,30, $[M+1]^+$ = 217, $[M-18+1]^+$ = 199; pureza diastereomérca: > 99 %; RMN ^1H ($CDCl_3$): corresponde al compuesto 5, δ = 7,33-7,43 (m, 4 H), 7,20-7,33 (m, 1H), 4,34-4,69 (m, 1H), 2,92-2,98 (m, 1H), 2,68 (s a, 1H), 2,57-2,62 (m, 1H), 2,47-2,56 (m, 1H), 2,30-2,44 (m, 2 H), 1,84-1,95 (m, 2 H), 1,70-1,82 (m, 1H), 1,33-1,52 (m, 1H).

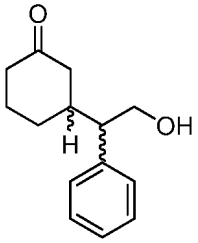
Ejemplo 3:

Preparación del compuesto 5 usando el Procedimiento C:



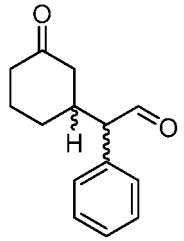
Esquema 3: Procedimiento C

Compuesto 11: 3-(2-Hidroxi-1-feniletil)ciclohexanona (mezcla de estereoisómeros)



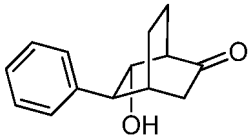
El Compuesto 3 (20 g, mezcla de estereoisómeros) se disolvió en THF (100 ml). Después de la adición de HCl al 25 % (20 ml) a 20-35 ºC, el sól. de color amarillo se agitó durante 24 h a t.a. El disolvente se retiró a presión reducida y se añadieron tolueno (100 ml) y agua (40 ml). Después de la separación de fases, la fase org. se evaporó a sequedad a presión reducida a 50 ºC durante 20 min para producir 16,3 g de un aceite de color amarillo. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice 60 (100 g) con un gradiente de heptano a 6:4 de heptano/EtOAc para proporcionar el compuesto 11 en forma de un aceite de color amarillo que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. Rendimiento: 5,61 g, 34 %. Ensayo de RMN: 93 % p/p. Procedimiento de CL-EM 1: 94 % a/a, t_R = 1,16, 1,22, $[M-18+1]^+$ = 201; CG-EM: 100 % a/a, t_R = 1,16, 1,22, [M-18+1] = 201; RMN ^1H ($CDCl_3$): δ = 7,28-7,46 (m, 3 H), 6,97-7,26 (m, 2 H), 3,75-4,05 (m, 2 H), 2,68-2,82 (m, 1H), 2,59-2,66 (m, 0,6 H, isómero), 2,32-2,44 (m, 1H), 2,04-2,31 (m, 4 H), 1,84-2,04 (m, 1H), 1,41-1,81 (m, 2 H), 1,20-1,37 (m, 2 H).

Compuesto 10: 2-(3-Oxociclohexil)-2-fenilacetaldehído (mezcla de estereoisómeros)



El Compuesto 11 (5,5 g, mezcla de estereoisómeros) se disolvió en DCM. Se añadió una sol. de KBr (0,3 g) en agua (0,66 ml). Después de la adición de 2,2,6,6-tetrametilpiperidin-1-oxilo (0,0394 g) a 0 ºC, se añadió una sol de hipoclorito sódico (15,4 ml) en bicarbonato sódico (6,3 ml, pH sol. 8,63) a 5-15 ºC. Se añadió más cantidad de hipoclorito sódico (1,55 ml) en $NaHCO_3$ (0,63 ml) a 5-15 ºC después de 2 h. Después de agitar durante 1 h, se añadió una sol. 2,75 N de tiosulfato sódico (0,33 ml), seguido de agua (20 ml). Se siguió separación de fases y la fase org. se concentró a sequedad a presión reducida a 40 ºC durante 50 min para proporcionar el compuesto 10 en forma de un aceite de color naranja. El producto en bruto no se purificó y se usó según estaba en la siguiente etapa. Rendimiento: 4,6 g, 84 %. Procedimiento de CL-EM 1: 94 % a/a, t_R = 1,31, 1,35, $[M-18+11]^+$ = 199; CG-EM: 100 % a/a, t_R = 3,03, 3,06 (dos diastereómeros), [M+1] = 217, [M-18+1] = 199; RMN ^1H ($CDCl_3$,): δ = 9,71-9,74 (m, 3 singletes, 3 isómeros, 1H), 7,31-7,50 (m, 3 H), 7,09-7,28 (m, 2 H), 3,40-3,54 (m, 1H), 2,53-2,75 (m, 1,75 H, isómero), 1,11-2,52 (m, 8H).

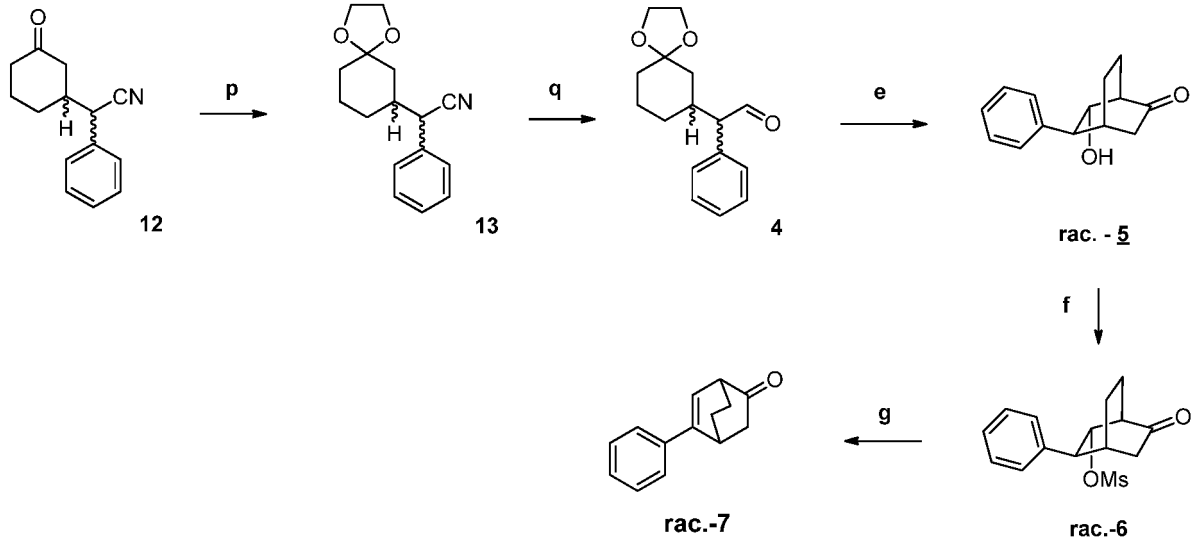
Compuesto 5 rac.: (1 R*,4R*,5S*,6S*)-6-Hidroxi-5-fenilbiciclo[2,2,2]octan-2-ona



El Compuesto 10 (0,38 g, mezcla de isómeros) en THF (8 ml) y HCl 1 N (0,35 ml) se agitó a 75 ºC durante 3,5 h. El disolvente se retiró a presión reducida y se añadieron EtOAc (15 ml) y agua (10 ml). Después de la separación de fases, la fase org. se secó sobre sulfato sódico y se concentró a sequedad a 45 ºC para proporcionar el compuesto 5 (mezcla de esteroisómeros) en forma de una espuma de color pardo. Rendimiento: 0,38 g, 100 %. Procedimiento de CL-EM 1: 90 % a/a, t_R = 1,22, $[M-18+1]^+$ = 199; CG-EM: 97 % a/a, t_R = 3,23, 3,29, 3,33 (27:61 : 11), [M+1] = 217, [M-18+1] = 199. El producto en bruto puede someterse al procedimiento de cristalización según se representa para el compuesto 5 rac. en el Esquema 2, Procedimiento B, para obtener el compuesto 5 rac. puro en forma de un sólido cristalino incoloro.

Ejemplo 4:

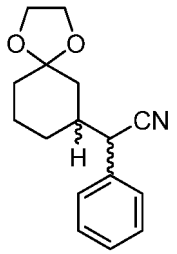
Preparación del compuesto 4 usando el Procedimiento D:



Esquema 4: Procedimiento D

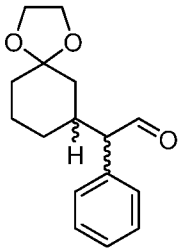
El Compuesto 12 se preparó de acuerdo con procedimientos publicados a partir de ciclohexenona y fenilacetonitrilo, véase, por ejemplo: T. Strzalco, J.1 Seyden-Penne, L. Wartski, J. Corset, M. Castella-Ventura, F. Froment, J. Org. Chem. 1998, 63, 3295-3301.

Compuesto 13: 2-Fenil-2-(1,4-dioxaespiro[4,5]decan-7-il)acetonitrilo (mezcla de estereoisómeros)



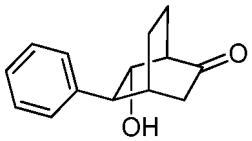
A una sol. del compuesto 12 (10 g, mezcla 1:1 de diastereoisómeros) en tolueno (40 ml) se le añadió etilenglicol (26 ml) y monohidrato del ácido p-toluenosulfónico (0,5 g). La mezcla resultante se calentó a reflujo durante 1,5 h con retirada azeotrópica de agua. Después, se enfrió a t.a. Se añadió una sol. ac. 1 M de NaOH (0,15 ml). Se añadió agua (40 ml) y las fases se separaron. La fase org. se lavó con agua (40 ml) y se concentró a sequedad a 45 ºC a presión reducida para producir el compuesto 12 rac. en forma de un aceite de color naranja que contenía trazas de tolueno residual, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. Rendimiento: 11,9 g, 99 % (mezcla 1:1 de diastereómeros). Procedimiento de CL-EM 2: 67 % a/a (tolueno sustraído), t_R = 1,50, $[M+1]^+$ = 258; CG-EM: 98 % a/a, t_R = 3,52, $[M+1]^+$ = 258; RMN ^{1}H (MeOD): δ = 7,32-7,45 (m, 5 H), 7,10-7,26 (m, 1H), 3,84-4,01 (m, 4 H), 2,03-2,18 (m, 1H), 1,62-1,85 (m, 4 H), 1,30-1,56 (m, 3 H), 1,07-1,21 (m, 1H).

Compuesto 4: 2-Fenil-2-(1,4-dioxaespiro[4,5]decan-7-il)acetaldehído (mezcla de estereoisómeros)



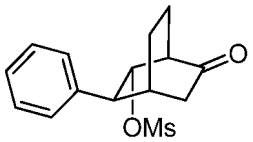
A una sol. 1 M de hidruro de diisobutilaluminio en heptano (542 ml) a t.a. se le añadió gota a gota una sol. del compuesto 13 (82 g, mezcla 1:1 de diastereoisómeros) en THF (82 ml) de manera que la temp. no excedió 25 ºC. La mezcla resultante se agitó a t.a. durante 1 h. Después, se enfrió a 5 ºC, se añadió TBME (575 ml), seguido de la adición lenta de una mezcla de agua (23 ml) en THF (115 ml). Se añadió gota a gota una sol. de monohidrato del ácido cítrico (134 g) en agua (246 ml) y la mezcla resultante se agitó durante 1 h. Las fases se separaron y la fase ac. se extrajo con TBME (575 ml). Los extractos org. combinados se concentraron a sequedad a presión reducida a 45 ºC para proporcionar el compuesto 4 en forma de un aceite de color amarillo que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. Rendimiento: 49 g, 59 % (mezcla 1 : 1 de diastereómeros). Procedimiento de CL-EM 2: 84 % a/a, t_R = 1,24, 1,29, [M-18]+ = 242; RMN ^{1}H (CD_3OD): δ = 9,67 (s, 0,5 H), 9,66 (s, 0,5 H), 7,44-7,16 (m, 5 H), 3,37-4,07 (m, 4 H), 2,41-2,65 (m, 1H), 0,77-1,92 (m, 9 H).

Compuesto 5 rac.: (1 R*,4R*,5S*,6S*)-6-Hidroxi-5-fenilbiciclo[2,2,2]octan-2-ona



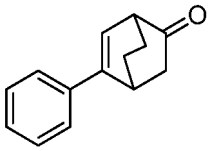
A una sol. del compuesto 4 (186 g, mezcla 1:1 de diastereómeros) en THF (930 ml) a t.a. se le añadió una sol. acuosa 5 M de ácido fosfórico (930 ml). La mezcla se calentó a 80 ºC durante 5 h. Los volátiles se retiraron al vacío a 45 ºC. Se añadieron iPrOAc (1300 ml) y agua (1300 ml). Las fases se separaron y la fase orgánica se lavó con agua (930 ml). Los extractos orgánicos combinados se concentraron a 45 ºC a presión reducida para proporcionar el compuesto 5 rac. en forma de un sólido en bruto de color naranja que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. Rendimiento: 155 g (rendimiento en bruto), 101 %. Procedimiento de CL-EM 2: 83 % a/a, t_R = 0,96. RMN ^{1}H ($CDCl_3$): se corresponde al compuesto 5 rac. El producto en bruto puede someterse al procedimiento de cristalización según se representa para compuesto 5 para obtener el compuesto 5 rac. puro en forma de un sólido cristalino incoloro con una pureza diastereomérica > 99 %.

Rac. compuesto 6: Metanosulfonato de (1R*,2S*,3S*,4R*)-6-oxo-3-fenilbiciclo[2,2,2]octan-2-ilo



El compuesto 5 rac. (171 g) se disolvió en DCM (1200 ml), seguido de trietilamina (221 ml). La suspensión se enfrió a 0 ºC y se añadió cloruro de metanosulfonilo (11,6 ml) a 10-20 ºC. Después de 1 h, la mezcla se concentró a sequedad. El residuo se recogió en iPrOAc (1 l) y agua (1 l). Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con iPrOAc (500 ml). Los extractos org. combinados se concentraron a presión reducida para producir el compuesto 6 rac. en forma de un aceite de color pardo que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. Rendimiento: 208 g (rendimiento en bruto), 89 %. Procedimiento de CL-EM 2: 70 % a/a, t_R = 1,1. RMN ^{1}H ($CDCl_3$): se corresponde al compuesto 6.

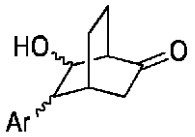
Compuesto 7 rac.: (1R*,4R*)-5-fenilbiciclo[2,2,2]oct-5-en-2-ona



Una sol. del compuesto 6 rac. (190 g) en DMF (380 ml) se añadió a t.a. a una suspensión de LiBr (56 g) y Li_2CO_3 (48 g) en DMF (570 ml). La mezcla resultante se calentó a 150 ºC durante 1 h. Esto se enfrió a t.a. Se añadieron agua (1300 ml) e iPrOAc (1300 ml) y las fases se separaron. La fase orgánica se lavó con salmuera (1300 ml), agua (1300 ml) y se concentró a sequedad al vacío a 50 ºC para producir el compuesto 7 rac. Rendimiento: 117 g (rendimiento en bruto), 91 %. Se purificaron 108 g de este producto en bruto mediante destilación en lecho corto a 120 ºC y 10^{-7} MPa (0,001 mbar) para producir 47 g (37 %) del compuesto 7 rac. Procedimiento de CL-EM 2: 97 % a/a, t_R = 1,26. RMN ^{1}H (CD_3OD): δ = se corresponde al compuesto 7 rac.

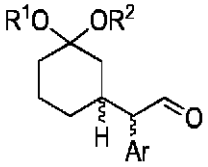
REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para la síntesis de compuestos de 6-hidroxi-5-arilbiciclo[2,2,2]octan-2-ona, los compuestos de la fórmula (II):

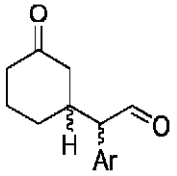


Fórmula (II)

comprendiendo dicho procedimiento una ciclación de un compuesto de fórmula 4, o de un compuesto de fórmula 10:



Fórmula 4



Fórmula 10

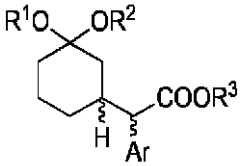
en las que
Ar representa un grupo arilo; y
$-OR^1$ y $-OR^2$, junto con el átomo de carbono al que están unidos, representan un grupo cetal.

2. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1; en el que dicha ciclación se realiza en presencia de:

- un ácido mineral acuoso; y
- un disolvente; en el que dicho disolvente está presente en una cantidad de aproximadamente 1-10 vol. con respecto al compuesto de fórmula 4 o 10; y

en el que dicho compuesto de fórmula (II) se aísla de la mezcla de reacción mediante separación de sólido-líquido.

3. El procedimiento de acuerdo con las reivindicaciones 1 o 2, en el que dicho compuesto de fórmula 4, o dicho compuesto de fórmula 10, se obtiene a partir de un compuesto de fórmula 2:

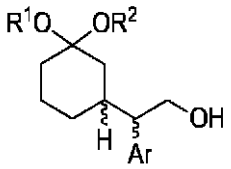


Fórmula 2

en la que
Ar representa un grupo arilo;
$-OR^1$ y $-OR^2$, junto con el átomo de carbono al que están unidos, representan un grupo cetal; y
$-COOR^3$ representa un grupo éster.

4. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 3, en el que, en caso de que dicho procedimiento comprenda una ciclación de un compuesto de fórmula 4, dicho compuesto de fórmula 4 se obtiene a partir de dicho compuesto de fórmula 2

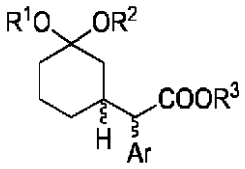
- mediante una reducción directa del grupo éster $-COOR^3$ o,
- mediante una secuencia de etapas de reacción que comprende en primer lugar una reducción del grupo éster $-COOR^3$ del compuesto de fórmula 2 para dar el alcohol correspondiente de fórmula 3:



Fórmula 3

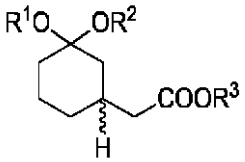
y una oxidación posterior de dicho alcohol.

5. El procedimiento de acuerdo con las reivindicaciones 3 o 4, en el que dicho compuesto de fórmula 2:



Fórmula 2

se obtiene mediante una alfa-arilación catalizada por metal de transición de un compuesto que contiene carbonilo de fórmula 1:

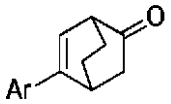


Fórmula 1

en la que
Ar representa un grupo arilo;
$-OR^1$ y $-OR^2$, junto con el átomo de carbono al que están unidos, representan un grupo cetal; y
$-COOR^3$ representa un grupo éster.

6. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 5, en el que el compuesto de fórmula 1 se usa en forma enantioméricamente enriquecida.

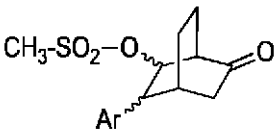
7. El procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que el compuesto de la fórmula (II) se transforma además en un compuesto de la fórmula (I):



Fórmula (I)

en la que dicha transformación del compuesto de la fórmula (II) en el compuesto de la fórmula (I) se efectúa mediante una etapa de eliminación.

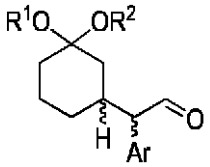
8. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 7, en el que el compuesto de fórmula 6:



Fórmula 6

es un intermedio de dicha etapa de eliminación.

9. Un compuesto de la fórmula 4:



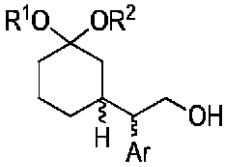
Fórmula 4

en la que
Ar representa un grupo arilo; y
-OR[1] y -OR[2], junto con el átomo de carbono al que están unidos, representan un grupo cetal.

10. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 9 seleccionado entre el grupo que consiste en:

2-Fenil-2-((R)-1,4-dioxaespiro[4,5]decan-7-il)-acetaldehído; y
2-Fenil-2-(1,4-dioxaespiro[4,5]decan-7-il)-acetaldehído.

11. Un compuesto de la fórmula 3:



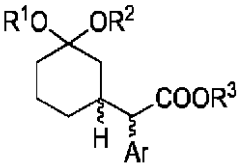
Fórmula 3

en la que
Ar representa un grupo arilo; y
-OR[1] y -OR[2], junto con el átomo de carbono al que están unidos, representan un grupo cetal.

12. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 11 seleccionado entre el grupo que consiste en:

2-Fenil-2-((R)-1,4-dioxaespiro[4,5]decan-7-il)-etanol;
2-Fenil-2-(1,4-dioxaespiro[4,5]decan-7-il)-etanol;
rac-(R*)-2-Fenil-2-((R*)-1,4-dioxaespiro[4,5]decan-7-il)-etanol; y
rac-(R*)-2-Fenil-2-((S*)-1,4-dioxaespiro[4,5]decan-7-il)-etanol.

13. Un compuesto de la fórmula 2:



Fórmula 2

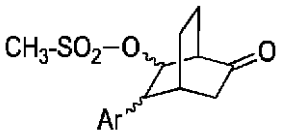
en la que
Ar representa un grupo arilo;
-OR[1] y -OR[2], junto con el átomo de carbono al que están unidos, representan un grupo cetal; y
-COOR[3] representa un grupo éster.

14. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 13, seleccionado entre el grupo que consiste en:

2-Fenil-2-((R)-1,4-dioxaespiro[4,5]decan-7-il)-acetato de metilo;
2-Fenil-2-(1,4-dioxaespiro[4,5]decan-7-il)-acetato de metilo;

2-Fenil-2-((R*)-1,4-dioxaespiro[4,5]decan-7-il)-acetato de rac-(R*)-metilo; y
2-Fenil-2-((S*)-1,4-dioxaespiro[4,5]decan-7-il)-acetato de rac-(R*)-metilo.

15. Un compuesto de la fórmula 6:



Fórmula 6

en la que
Ar representa un grupo arilo.

16. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 15 seleccionado entre el grupo que consiste en:

Metanosulfonato de (1R,2S,3S,4R)-6-oxo-3-fenilbiciclo[2,2,2]octan-2-ilo; y
Metanosulfonato de rac-(1S*,2R*,3R*,4S*)-6-oxo-3-fenilbiciclo[2,2,2]octan-2-ilo.

17. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 7, en el que un compuesto de la fórmula (I), en la que Ar representa fenilo, se transforma además en uno cualquiera de los siguientes compuestos:

(1R*,2R*,4R*)-2-(2-{[3-(4,7-dimetoxi-1H-benzoimidazol-2-il)-propil]-metil-amino}-etil)-5-fenil-biciclo[2,2,2]oct-5-en-2-il éster del ácido rac-isobutírico,
(1S,2S,4S)-2-(2-{[3-(4,7-dimetoxi-1H-benzoimidazol-2-il)-propil]-metil-amino}-etil)-5-fenil-biciclo[2,2,2]oct-5-en-2-il éster del ácido isobutírico; o
(1R,2R,4R)-2-(2-{[3-(4,7-dimetoxi-1H-benzoimidazol-2-il)-propil]-metil-amino}-etil)-5-fenil-biciclo[2,2,2]oct-5-en-2-il éster del ácido isobutírico.