

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 599 927**

51 Int. Cl.:

C07D 487/04 (2006.01)

C07D 403/12 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **11.12.2008 PCT/EP2008/067309**

87 Fecha y número de publicación internacional: **02.07.2009 WO09080542**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **11.12.2008 E 08864619 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **03.08.2016 EP 2225249**

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

30 Prioridad:

21.12.2007 EP 07150287

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

06.02.2017

73 Titular/es:

**F. HOFFMANN-LA ROCHE AG (100.0%)
GRENZACHERSTRASSE, 124
4070 BASEL, CH**

72 Inventor/es:

**HILDBRAND, STEFAN;
PUENTENER, KURT y
SCALONE, MICHELANGELO**

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

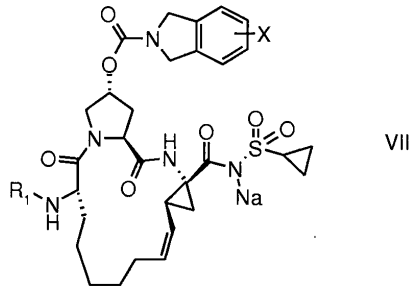
ES 2 599 927 T3

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

DESCRIPCIÓN

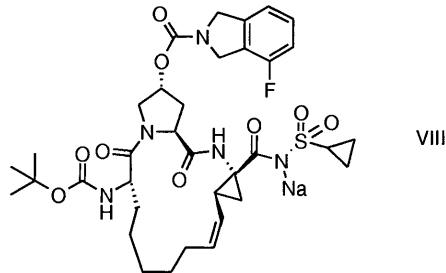
Proceso para la preparación de un macrociclo

- 5 La presente invención está relacionada con un nuevo proceso para la preparación de compuestos macrocíclicos inhibidores de la proteasa de HCV con la fórmula



- 10 en el que R¹ es un grupo protector amino y X es halógeno.

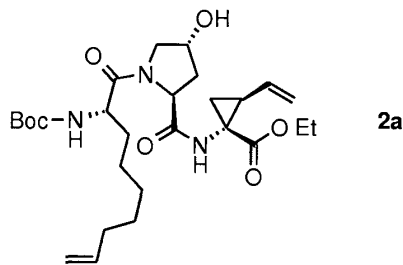
En particular el compuesto inhibidor de la proteasa de HCV con la fórmula



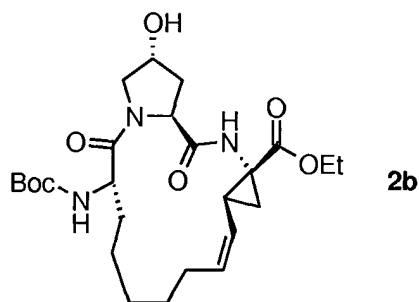
- 15 ha sido nominado para su desarrollo preclínico.

20 El paso clave en la síntesis de los compuestos macrocíclicos de fórmula VII es una reacción de metátesis de cierre de anillo (RCM) de un compuesto dieno en presencia de un catalizador adecuado de metátesis de cierre de anillo.

De acuerdo con la publicación PCT WO 2005/037214 o la publicación PCT WO 2007/015824 un compuesto dieno con la fórmula



- 25 se somete a RCM en presencia de un catalizador de Nolan o Hoveyda para formar el éster macrocíclico con la fórmula



- 30
- 2

La sustitución de la función hidroxilo se realiza de acuerdo con el estado de la técnica en un paso posterior.

Se constató que el RCM tal como se describe en la técnica tiene un bajo rendimiento de reacción debido a los bajos rendimientos y baja selectividad del catalizador, que se traducen en una baja eficiencia y altos costos.

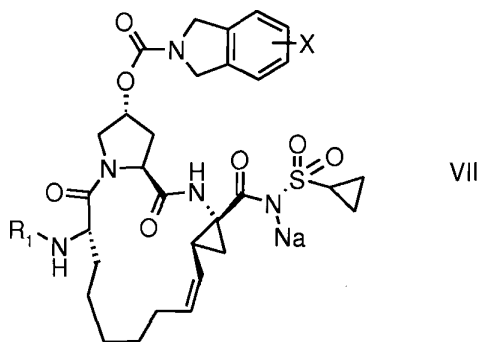
5

Es por lo tanto un objeto de la presente invención, encontrar un procedimiento mejorado que es aplicable en la escala técnica, que es capaz de superar las desventajas conocidas en la técnica.

10

Se encontró que este objeto podría ser alcanzado con el procedimiento de la presente invención, tal como se describe a continuación.

El proceso para la fabricación de un compuesto macrocíclico de fórmula

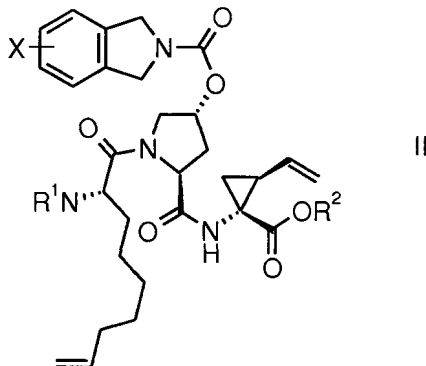


15

en la que R¹ es un grupo protector de amino seleccionado de Fmoc, Cbz, Moz, Boc, Troc, Teoc o Voc y X es un átomo de halógeno, que comprende los pasos de

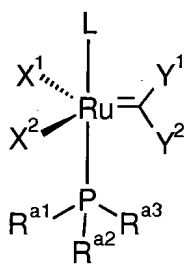
20

a) someter un compuesto dieno de fórmula

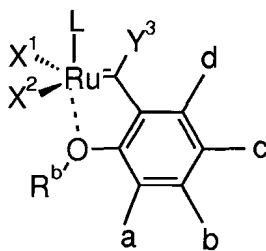


25

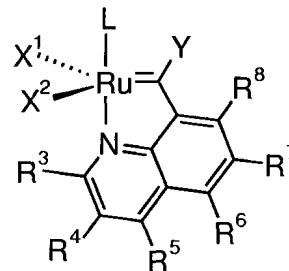
en el que R¹ es como anteriormente, R² es alquilo-C₁₄ y X es halógeno para la reacción de metátesis de cierre de anillo en un disolvente orgánico entre 20 °C y 140 °C, en un sustrato molar para catalizar la relación en el intervalo de 200 a 4000 en presencia de un complejo catalizador carbeno rutenio (II) pentacoordinado seleccionado de entre los compuestos de la fórmula



III



IV

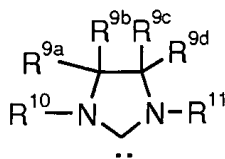


V

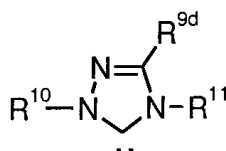
30

en el que L es

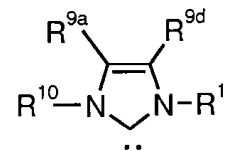
- P(R^{a1})(R^{a2})(R^{a3});



VII



VIII



IX

5

en el que R¹⁰ y R¹¹ independientemente el uno del otro son alquilo-C₁₋₆, fenilo, alqueno-C₂₋₆ o 1-adamantilo y

10 R^{9a-d} independientemente el uno del otro son hidrógeno, alquilo-C₁₋₆, alqueno-C₂₋₆ o fenilo o R^{9b} y R^{9c} o R^{9a} y R^{9d} tomados juntos forman un -(CH₂)₄-puente;

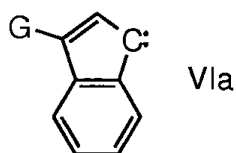
R^{a1-a3} independientemente el uno del otro son alquilo-C₁₋₆, cicloalquilo-C₃₋₇, fenilo, o R^{a1} y R^{a2} o R^{a2} y R^{a3} o R^{a1} y R^{a3} forman juntos un grupo ciclooctilo 1,5-puente.;

15 X¹ y X² independientemente el uno del otro, se seleccionan de un halogenuro, un cianuro, un isotiocianato, un cianato, un isocianato, un acetato o un trifluoroacetato;

20 Y es hidrógeno, alquilo-C₁₋₆, alqueno-C₂₋₆ o fenilo, o Y y R⁸ tomados juntos para formar una (CH=CR) - o un -(CH₂)_n-puente con n que tiene el significado de 2 o 3 y R es como se define para R⁴;

Y¹ e Y² independientemente el uno del otro son hidrógeno, alquilo-C₁₋₆, alqueno-C₂₋₆, alquino-C₂₋₆, tioalquilo C₁₋₆, fenilo, tiofenilo, alquilsulfonilo-C₁₋₆, alquilsulfinilo-C₁₋₆, o

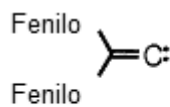
25 Y¹ e Y² tomados juntos forman un ciclo del tipo



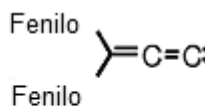
VIa

siendo G un hidrógeno o fenilo; o

30 Y¹ e Y² forman juntos un grupo cumulenilo de tipo



VIb



VIc

35 Y³ es hidrógeno, alquilo-C₁₋₆, alqueno-C₂₋₆, alquino-C₂₋₆, tioalquilo C₁₋₆, fenilo, tiofenilo, alquilsulfonilo-C₁₋₆, alquilsulfinilo-C₁₋₆;

R^{a1}, R^{a2} y R^{a3} independientemente uno de otro son alquilo-C₁₋₆, cicloalquilo-C₃₋₇, fenilo, o R^{a1} y R^{a2} o forma R^{a2} y R^{a3} o R^{a1} y R^{a3} juntos un grupo ciclooctilo 1,5-puente;

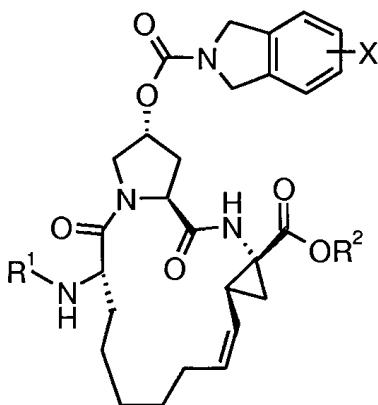
40 R^b es alquilo-C₁₋₆, alqueno-C₂₋₆, halógenoalquilo-C₁₋₆, alquino-C₂₋₆, fenilo, alcocarbonilo-C₁₋₆, alquilcarbonilo-C₁₋₆, mono-alquilo-C₁₋₆ o di-alquilamino-C₁₋₆, alquilaminocarbonilo-C₁₋₆, tioalquilcarbonilo-C₁₋₆, alquilsulfonilo-C₁₋₆, alquilsulfinilo-C₁₋₆ o bencilo;

45 R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷ y R⁸ independientemente el uno de otro tienen el significado de hidrógeno, alquilo-C₁₋₆, alquilo-C₁₋₆ con halógeno, alqueno-C₂₋₆, alquino-C₂₋₆, halógeno-alquilo-C₁₋₆, alcoxi-C₁₋₆, alqueniloxi-C₂₋₆, alquiniloxi-C₂₋₆, alquilcarbonilo-C₁₋₆, fenilo, hidroxilo, feniloxi, nitro, alcocarbonilo-C₁₋₆, amino, mono-alquilo-C₁₋₆ o di-alquilamino-C₁₋₆, halógeno, tio, tioalquilo-C₁₋₆, tiofenilo, alquilsulfonilo-C₁₋₆, alquilsulfinilo-C₁₋₆, fenilsulfonilo, SO₃H, carbonilamino-C₁₋₆, fenilcarbonilamino, alquilsulfonilamino-C₁₋₆, fenilsulfonilamino, halógenoalquilsulfonilamino-C₁₋

6, SO₃-alquilo-C₁₋₆ o OSi(alquilo-C₁₋₆)₃ y SO₂-NR'R "en donde R' y R", independientemente el uno del otro, tienen el significado de hidrógeno, fenilo o alquilo-C₁₋₆;

5 a, b, c y independientemente uno de otro d tienen el significado de hidrógeno, alquilo-C₁₋₆, alquilo-C₁₋₆ con halógeno, alqueno-C₂₋₆, alquino-C₂₋₆, halógeno-alquilo-C₁₋₆, alcoxi-C₁₋₆, alqueno-C₂₋₆, alquino-C₂₋₆, alquilcarbonilo-C₁₋₆, fenilo, hidroxilo, fenilo, nitro, alcoxycarbonilo-C₁₋₆, amino, mono-alquilo-C₁₋₆ o di-alquilamino-C₁₋₆, halógeno, tio, tioalquilo-C₁₋₆, tiofenilo, alquilsulfonilo-C₁₋₆, alquilsulfinilo-C₁₋₆, fenilsulfonilo, SO₃H, carbonilamino-C₁₋₆, fenilcarbonilamino, alquilsulfonilamino-C₁₋₆, fenilsulfonilamino, halógenoalquilsulfonilamino-C₁₋₆, SO₃-alquilo-C₁₋₆ o OSi(alquilo-C₁₋₆)₃ y SO₂-NR'R "en donde R' y R", independientemente el uno del otro, tienen el significado de hidrógeno, fenilo o alquilo-C₁₋₆;

10 para formar un éster macrocíclico con la fórmula

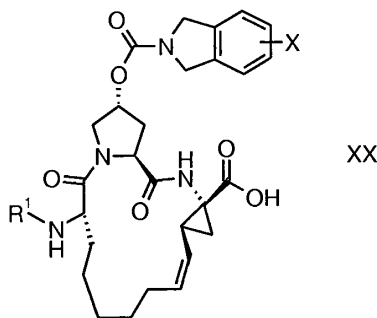


15

en el que R¹ es como anteriormente, R² es alquilo-C₁₋₄ y X es halógeno;

20

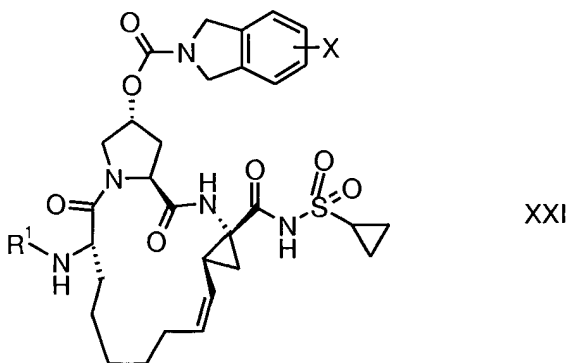
b) hidrolizar el éster macrocíclico de fórmula I en presencia de una base para formar el ácido macrocíclico con la fórmula



en la que R¹ es como anteriormente y X es halógeno;

25

c) formar la sulfonamida macrocíclica de fórmula



30

en la que R¹ es como anteriormente y X es halógeno mediante el acoplamiento del ácido macrocíclico de fórmula XX con sulfonamida de ciclopropilo y

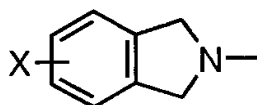
d) tratar la sulfonimida macrocíclica de fórmula XXI con una base de sodio para formar el compuesto macrocíclico de fórmula VII.

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

El término "grupo protector de amino" se refiere a Fmoc, Cbz, Moz, Boc, Troc, Teoc o Voc. El grupo protector amino preferido, como se define para R¹ es Boc.

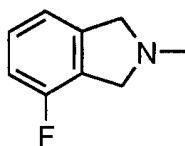
10 El término "halógeno" se refiere a flúor, cloro, bromo y yodo. El halógeno preferido por regla general es cloro, mientras que el halógeno preferido para X es flúor.

En una realización preferida, la porción de la fórmula



15

es sinónimo de



20

El término "alquilo-C₁₋₆", solo o en combinación con otros grupos, se refiere a un radical de hidrocarburo alifático saturado monovalente de cadena lineal o ramificada de uno a seis átomos de carbono, preferiblemente de uno a cuatro átomos de carbono. Este término se ejemplifica además por radicales como metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, s-butilo, t-butilo y pentilo o hexilo y sus isómeros.

25

El término "alquilo-C₁₋₄" tal como se utiliza en este documento para R² se refiere a un radical hidrocarburo alifático saturado monovalente de cadena lineal o ramificado de uno a cuatro átomos de carbono, tales como metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n butilo, s-butilo, tButilo, preferiblemente etilo.

30

El término "alqueno-C₂₋₆", solo o en combinación con otros grupos, se refiere a un radical hidrocarburo alifático insaturado monovalente de cadena lineal o ramificado de dos a seis átomos de carbono, preferiblemente de dos a cuatro átomos de carbono. Este término se ejemplifica además por radicales como vinilo, propenilo, butenilo, pentenilo y hexenilo y sus isómeros. Un radical alqueno preferido es vinilo.

35

El término "alquino-C₂₋₆", solo o en combinación con otros grupos, se refiere a un radical hidrocarburo alifático insaturado monovalente de cadena lineal o ramificado de dos a seis átomos de carbono, preferiblemente de dos a cuatro átomos de carbono. Este término se ejemplifica además por radicales como etinilo, propinilo, butinilo, pentinilo o hexinilo y sus isómeros.

40

El término "halógeno-alquilo-C₁₋₆" se refiere a un radical alquilo-C₁₋₆ sustituido por halógeno en el que el halógeno tiene el significado dado anteriormente. Los radicales "halógeno-alquilo-C₁₋₆" preferidos son los radicales fluorados alquilo-C₁₋₆ tales como CF₃, CH₂CF₃, CH(CF₃)₂, CH(CH₃)(CF₃), C₄F₉.

45

El término "alcoxi-C₁₋₆" se refiere a un radical hidrocarburo alifático saturado monovalente de cadena lineal o ramificado de uno a seis átomos de carbono, preferiblemente 1 a 4 átomos de carbono unidos a un átomo de oxígeno. Los ejemplos de "alcoxi" son metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, isobutoxi y hexiloxi. Se prefieren los grupos alcoxi específicamente ejemplificados aquí.

50

La cadena alquilo del grupo alcoxi puede estar opcionalmente sustituida, en particular mono-, di- o tri-sustituida por grupos alcoxi como se definió anteriormente, preferiblemente metoxi, o etoxi o por fenilo. El grupo alcoxi sustituido preferido es el grupo benciloxi.

55

El término "alquilcarbonilo-C₁₋₆" se refiere a un grupo carbonilo sustituido alquilo-C₁₋₆, preferiblemente a un grupo alquilcarbonilo-C₁₋₄. Incluye, por ejemplo, acetilo, propanoilo, butanoilo o pivaloilo. El grupo alquilcarbonilo preferido es acetilo.

El término "tioalquilo-C₁₋₆" se refiere al grupo alquilo-C₁₋₆-S-, preferiblemente alquilo-C₁₋₄, por ejemplo, tiometilo o tioetilo. Se prefieren los grupos tioalquilo específicamente ejemplificados aquí.

El término "alquilsulfonilo-C₁₋₆" se refiere a un grupo alquilo-C₁₋₆ sustituido por sulfonilo, preferiblemente un metilsulfonilo.

5 El término "alquilsulfino-C₁₋₆" se refiere a un grupo alquilo-C₁₋₆ sustituido por sulfino, preferiblemente un metilsulfino.

10 El término "SO₂-NR'R"

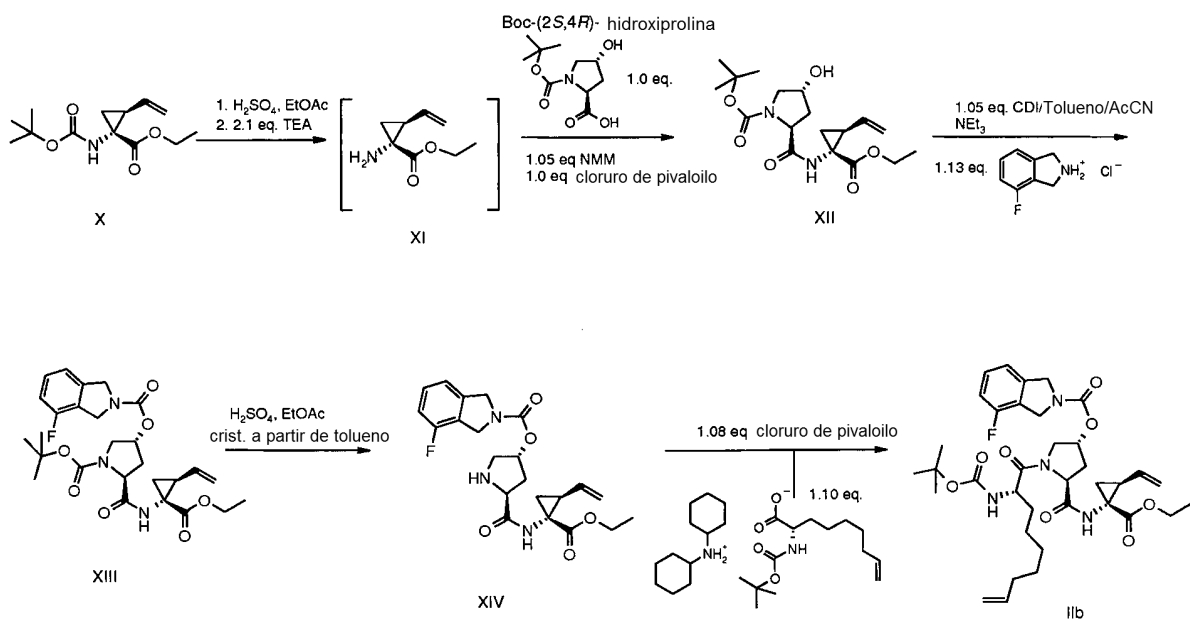
se refiere a un grupo sulfonilo sustituido con un grupo amino NR'R" en el que R' y R", independientemente el uno del otro tienen el significado de hidrógeno o alquilo-C₁₋₆ o R' y R" junto con el átomo de N forman un carbociclo, por ejemplo, -(CH₂)₄- o -(CH)₄-. Un radical SO₂-NR'R" preferido es SO₂ (CH₃)₂.

15 El término "mono- o dialquilamino-C₁₋₆" se refiere a un grupo amino, que está mono- o disustituido con alquilo-C₁₋₆, preferiblemente alquilo-C₁₋₄. Un grupo mono-alkuilamino-C₁₋₆ incluye, por ejemplo metilamino o etilamino. El término "dialquilamino-C₁₋₆" incluye, por ejemplo, dimetilamino, dietilamino o etilmetilamino. Se prefieren los grupos mono- o di-alkuilamino-C₁₋₄ específicamente ejemplificados aquí. Por la presente se entiende que el término "dialquilamino-C₁₋₆" incluye sistemas de anillo en donde los dos grupos alquilo junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un heterociclo de 4 a 7 miembros que también puede llevar un heteroátomo adicional seleccionado entre nitrógeno, oxígeno o azufre.

20 El término "cicloalquilo" denota un grupo "cicloalquilo-C₃₋₇" que contiene de 3 a 7 átomos de carbono, tales como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo o cicloheptilo.

El grupo fenilo puede estar opcionalmente mono-, di-, tri- o multi sustituido por alquilo-C₁₋₆.

25 El compuesto de partida dieno de fórmula II se puede preparar siguiendo el siguiente esquema:



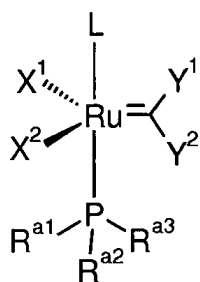
30 Por ejemplo, el vinilciclopropanocarboxilato X se trata con ácido sulfúrico para formar XI, a continuación, acoplado con Boc-(2S,4R)-hidroxiprolina para formar XII. La formación de carbamato en el grupo OH libre con 4-fluoroisoindolina conduce a XIII y la eliminación del grupo protector Boc y la adición de la cadena lateral ácido (S)-2-terc-butoxicarbonilamino-non-8-enoico, puede proporcionar entonces dieno IIb.

paso a)

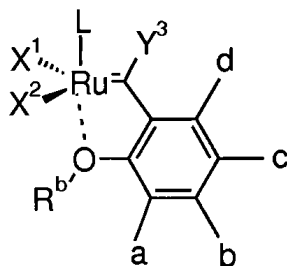
35 El paso a) requiere la transformación del compuesto dieno de fórmula II mediante la reacción RCM en el éster macrocíclico de fórmula I.

La reacción RCM es como se describe anteriormente realizado con un complejo de catalizador carbeno rutenio (II) pentacoordinado seleccionado de los compuestos de la fórmula

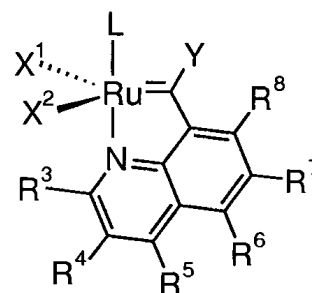
40



III

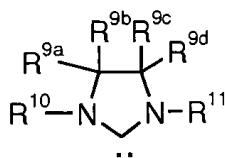
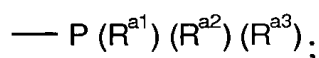


IV

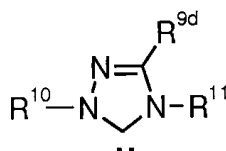


V

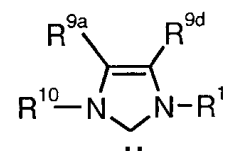
en la que L es



VII



VIII



IX

5

;

;

en el que R¹⁰ y R¹¹ independientemente el uno del otro son alquilo-C₁₋₆, fenilo, alquenilo-C₂₋₆ o 1-adamantilo y

10

R^{9a-d} independientemente el uno del otro son hidrógeno, alquilo-C₁₋₆, alquenilo-C₂₋₆ o fenilo o R^{9b} y R^{9c} o R^{9a} y R^{9d} tomados juntos forman un -(CH₂)₄-puente;

R^{a1-a3} independientemente el uno del otro son alquilo-C₁₋₆, cicloalquilo-C₃₋₇, fenilo, o R^{a1} y R^{a2} o R^{a2} y R^{a3} o R^{a1} y R^{a3} forman juntos un grupo ciclooctilo 1,5-puente.;

15

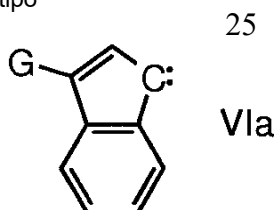
X¹ y X² independientemente el uno del otro, se seleccionan de un halogenuro, un cianuro, un isotiocianato, un cianato, un isocianato, un acetato o un trifluoroacetato;

20

Y es hidrógeno, alquilo-C₁₋₆, alquenilo-C₂₋₆ o fenilo, o Y y R⁸ tomados juntos para formar una (CH=CR) - o un -(CH₂)_n-puente con n que tiene el significado de 2 o 3 y R es como se define para R⁴;

Y¹ e Y² independientemente el uno del otro son hidrógeno, alquilo-C₁₋₆, alquenilo-C₂₋₆, alquinilo-C₂₋₆, tioalquilo C₁₋₆, fenilo, tiofenilo, alquilsulfonilo-C₁₋₆, alquilsulfinilo-C₁₋₆, o

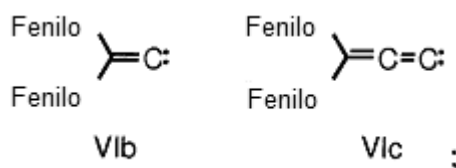
Y¹ e Y² tomados juntos forman un ciclo del tipo



siendo G un hidrógeno o fenilo; o

30

Y¹ e Y² forman juntos un grupo cumulenilo de tipo



Y³ es hidrógeno, alquilo-C₁₋₆, alqueno-C₂₋₆, alquino-C₂₋₆, tioalquilo C₁₋₆, fenilo, tiofenilo, alquilsulfonilo-C₁₋₆, alquilsulfinilo-C₁₋₆;

R^{a1}, R^{a2} y R^{a3} independientemente uno de otro son alquilo-C₁₋₆, cicloalquilo-C₃₋₇, fenilo, o R^{a1} y R^{a2} o forma R^{a2} y R^{a3} o R^{a1} y R^{a3} juntos un grupo ciclooctilo 1,5-puente;

R^b es alquilo-C₁₋₆, alqueno-C₂₋₆, halógenoalquilo-C₁₋₆, alquino-C₂₋₆, fenilo, alcoxicarbonilo-C₁₋₆, alquilcarbonilo-C₁₋₆, mono-alquilo-C₁₋₆ o di-alquilamino-C₁₋₆, alquilaminocarbonilo-C₁₋₆, tioalquilcarbonilo-C₁₋₆, alquilsulfonilo-C₁₋₆, alquilsulfinilo-C₁₋₆ o bencilo;

R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷ y R⁸ independientemente el uno de otro tienen el significado de hidrógeno, alquilo-C₁₋₆, alquilo-C₁₋₆ con halógeno, alqueno-C₂₋₆, alquino-C₂₋₆, halógeno-alquilo-C₁₋₆, alcoxi-C₁₋₆, alquenilo-C₂₋₆, alquino-C₂₋₆, alquilcarbonilo-C₁₋₆, fenilo, hidroxilo, fenilo, nitro, alcoxicarbonilo-C₁₋₆, amino, mono-alquilo-C₁₋₆ o di-alquilamino-C₁₋₆, halógeno, tio, tioalquilo-C₁₋₆, tiofenilo, alquilsulfonilo-C₁₋₆, alquilsulfinilo-C₁₋₆, fenilsulfonilo, SO₃H, carbonilamino-C₁₋₆, fenilcarbonilamino, alquilsulfonilamino-C₁₋₆, fenilsulfonilamino, halógenoalquilsulfonilamino-C₁₋₆, SO₃-alquilo-C₁₋₆ o OSi(alquilo-C₁₋₆)₃ y SO₂-NR'R "en donde R' y R", independientemente el uno del otro, tienen el significado de hidrógeno, fenilo o alquilo-C₁₋₆;

a, b, c y independientemente uno de otro d tienen el significado de hidrógeno, alquilo-C₁₋₆, alquilo-C₁₋₆ con halógeno, alqueno-C₂₋₆, alquino-C₂₋₆, halógeno-alquilo-C₁₋₆, alcoxi-C₁₋₆, alquenilo-C₂₋₆, alquino-C₂₋₆, alquilcarbonilo-C₁₋₆, fenilo, hidroxilo, fenilo, nitro, alcoxicarbonilo-C₁₋₆, amino, mono-alquilo-C₁₋₆ o di-alquilamino-C₁₋₆, halógeno, tio, tioalquilo-C₁₋₆, tiofenilo, alquilsulfonilo-C₁₋₆, alquilsulfinilo-C₁₋₆, fenilsulfonilo, SO₃H, carbonilamino-C₁₋₆, fenilcarbonilamino, alquilsulfonilamino-C₁₋₆, fenilsulfonilamino, halógenoalquilsulfonilamino-C₁₋₆, SO₃-alquilo-C₁₋₆ o OSi(alquilo-C₁₋₆)₃ y SO₂-NR'R "en donde R' y R", independientemente el uno del otro, tienen el significado de hidrógeno, fenilo o alquilo-C₁₋₆;

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

En una realización preferida R¹⁰ y R¹¹ son alquilo-C₁₋₆ o un grupo fenilo que está mono-, di- o tri-sustituido con alquilo-C₁₋₆.

R¹⁰ y R¹¹ tienen más preferiblemente el significado de t-butilo, 1-adamantilo, isopropilo, 2-metilfenilo, 2,6-diisopropilfenilo o 2, 4, 6-trimetilfenilo, lo más preferiblemente 2,4,6-trimetilfenilo.

En una realización preferida R^{9a} y R^{9c} son metilo o fenilo y R^{9b} y R^{9d} son hidrógeno, o R^{9a} y R^{9c} o R^{9b} y R^{9d} se toman juntos para formar un grupo -(CH₂)_n-puente con n que tiene el significado de 3 o 4. Se entiende por lo tanto que si los átomos de carbono quirales están presentes, tanto las formas racémicas como enantioméricamente puras están comprendidas.

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

En una forma de realización preferida L es

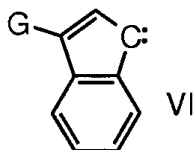


en donde R¹⁰ y R¹¹ son como se describe anteriormente.

Los ligandos aniónicos preferidos para X¹ y X² es un halogenuro, mientras que cloro es el ligando aniónico más preferido.

Y es preferiblemente hidrógeno; Y¹ e Y² son iguales o diferentes y preferiblemente representan hidrógeno, alquilo-C₁₋₆, alqueno-C₂₋₆, tioalquilo-C₁₋₆, fenilo, tiofenilo, o

Y¹ e Y² tomados juntos forman un ciclo del tipo



5 siendo G hidrógeno o fenilo;

Y³ es preferiblemente hidrógeno.

10

Rb es como se describió anteriormente, pero preferiblemente representa alquilo-C₁₋₆ y halógeno-alquilo-C₁₋₆.

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

15

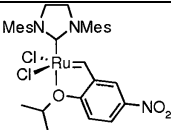
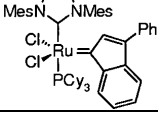
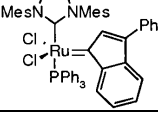
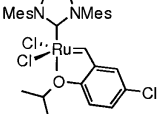
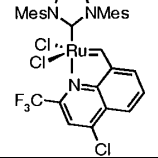
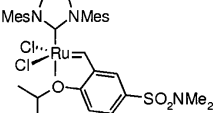
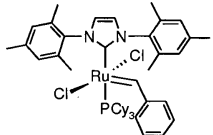
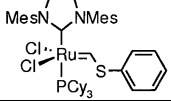
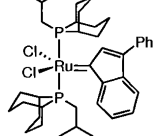
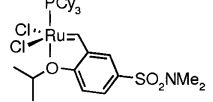
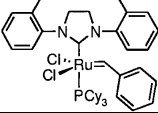
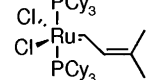
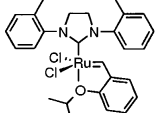
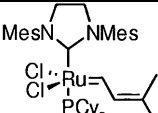
El significado preferido para c es hidrógeno, halógeno, nitro, aminoalquilcarbonilo-C₁₋₆, aminofenilcarbonilo, aminofenilsulfonilo, alquilsulfonilamino, halógeno alquilsulfonilamino-C₁₋₆, SO₂-NR'R'' en donde R' y R'', independientemente el uno del otro, tienen el significado de hidrógeno, alquilo-C₁₋₆, fenilo o R' y R'' junto con el átomo de N forman un carbociclo.

Preferiblemente c significa hidrógeno, Cl, nitro, SO₂-NR'R''.

20

Los siguientes catalizadores representan catalizadores del complejo de carbeno de rutenio (II) pentacoordinado preferido

Estructura de catalizador	Nombre químico
	[RuCl ₂ (PCy ₃) ₂ (bencilideno)]
	[RuCl ₂ (PCy ₃)(ImH ₂ Mes)(bencilideno)]
	[RuCl ₂ (=CH(2-iPrOPh))(PCy ₃)]
	[RuCl ₂ (=CH(2-iPrOPh))(ImH ₂ Mes)]
	[RuCl ₂ (=CH-CH=CMe ₂)(P(Cyp) ₃) ₂]
	[RuCl ₂ (PCy ₃) ₂ (3-fenilindenil-1-iden)]
	[RuCl ₂ (=CHPh)(ImH ₂ Pr)(PCy ₃)]
	[RuCl ₂ (PCy ₃)(ImH ₂ Mes)(3-fenilindenil-1-iden)]

	[RuCl ₂ (=CH(2-iPrO, 5-NO ₂ Ph))(ImH ₂ Mes)]
	[RuCl ₂ (3-phenylindenyl-1-iden)(ImMes)-(PCy ₃)]
	[RuCl ₂ (3-phenylindenyl-1-iden)(ImMes)-(PPh ₃)]
	[RuCl ₂ (=CH(2-iPrO, 5-CLPH))(ImH ₂ Mes)]
	[RuCl ₂ (=CH(7-CF ₃ , 5-Cl-8-quinolina))(ImH ₂ Mes)]
	[RuCl ₂ (=CH(2-iPrO, 5-SO ₂ NMe ₂ Ph))(ImH ₂ Mes)]
	[RuCl ₂ (=CHPh)(ImMes)(PCy ₃)]
	[RuCl ₂ (=CHSPh)(ImH ₂ Mes)(PCy ₃)]
	[RuCl ₂ (3-phenylindenyl-1-iden)-(isobutylfobano) ₂]
	[RuCl ₂ (=CH(2-iPr, 5-SO ₂ NMe ₂ Ph))(PCy ₃)]
	[RuCl ₂ (=CHPh)(ImH ₂ oTol)(PCy ₃)]
	[RuCl ₂ (=CHCH=CMe ₂)(PCy ₃) ₂]
	[RuCl ₂ (=CH(2-iPrOPh))(ImH ₂ oTol)]
	[RuCl ₂ (=CH-CH=CMe ₂)(ImH ₂ Mes)(PCy ₃)]

Aún más preferidos son:

[RuCl₂(PCy₃)(ImH₂Mes)(bencilideno)],

5 [RuCl₂(PCy₃)(ImH₂Mes)(3-fenilindenil-1-iden)],

[RuCl₂(3-fenilindenil-1-iden)(ImMes)(PCy₃) y

10 [RuCl₂(=CH(2-iPrO, 5-SO₂NMe₂Ph))(hnH₂Mes)].

15 La reacción RCM se lleva a cabo en un disolvente orgánico, preferiblemente en un disolvente orgánico aromático tal como en benceno, tolueno o mesitileno o en disolventes aromáticos halogenados tales como en bencenos o toluenos polifluorados. También los hidrocarburos halogenados tales como diclorometano o dicloroetano son disolventes adecuados. Los disolventes se pueden utilizar como disolvente único o como una mezcla de diferentes disolventes. Además, también se puede utilizar un codisolvente seleccionado de un hidrocarburo alifático tal como pentano, hexano o heptano.

20 La temperatura de reacción se selecciona en un rango entre 20 °C y 140 °C, preferiblemente entre 40 y 100 °C e incluso más preferiblemente entre 50 °C y 90 °C.

La relación molar S/C de sustrato respecto a catalizador se selecciona en un rango entre 200 y 4000.

25 Es conveniente realizar la reacción ya sea bajo burbujeo de un gas inerte a través de la mezcla de reacción o bajo un ligero vacío.

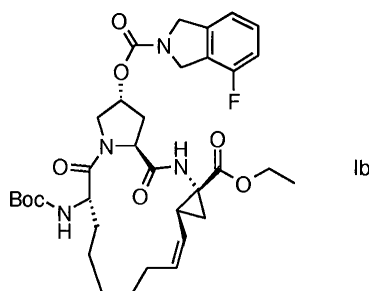
El éster macrocíclico de fórmula I puede aislarse mediante la aplicación de métodos conocidos por los expertos en la técnica, tal como por cromatografía en columna o por cristalización. La mezcla de reacción de metátesis puede también llevarse directamente, después de un simple tratamiento de extracción, al siguiente paso.

30 Con el fin de eliminar la mayor parte del catalizador de la solución del éster macrocíclico I, es conveniente tratar la mezcla de reacción con un agente complejante tal como etilendiamina y para extraer las especies de rutenio solubles resultantes en agua ácida. La cantidad de etilendiamina no es crítica; puede utilizarse en una relación molar 1:1 a 100:1 con respecto al catalizador, preferentemente en una relación molar entre 20:1 y 70:1.

35 Paso b)

El paso B requiere la hidrólisis del éster macrocíclico de fórmula I en el ácido macrocíclico de fórmula XX.

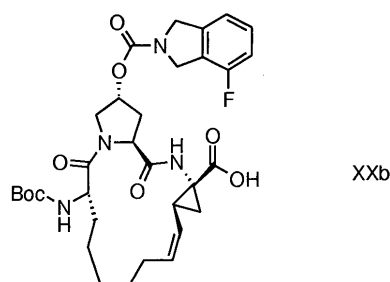
40 En una realización preferida se utiliza el éster macrocíclico con la fórmula.



45 La hidrólisis generalmente se puede lograr mediante el tratamiento con una solución acuosa de hidróxido alcalino, tal como con una solución acuosa de hidróxido sódico en disolventes como metanol o etanol a una temperatura entre 0 °C y 40 °C.

50 Después de la neutralización de la mezcla de reacción, por lo general con el ácido clorhídrico, el ácido macrocíclico de fórmula XX se puede aislar por medio de extracción con un disolvente adecuado, tal como con diclorometano. La cristalización en un disolvente adecuado, preferiblemente en tetrahidrofurano da lugar a un producto cristalino con una pureza de más del 98%.

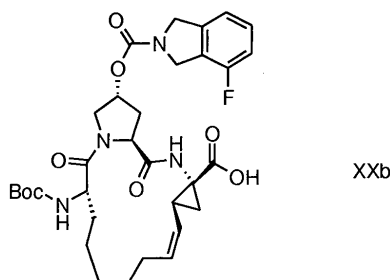
Paso c)



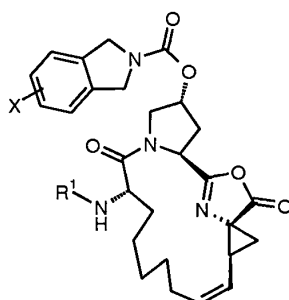
El paso c requiere el acoplamiento del ácido macrocíclico de fórmula XX con sulfonamida de ciclopropilo para formar la sulfonamida macrocíclica de fórmula XXI.

5

En una realización preferida se utiliza el ácido macrocíclico de la fórmula.



10 En un primera paso se hace reaccionar el ácido macrocíclico de fórmula XX con anhídrido de ácido acético en presencia de una base inorgánica, tal como con un carbonato de metal alcalino como carbonato de sodio y un disolvente orgánico adecuado tal como con tetrahidrofurano en un intermediario azlacton de fórmula



15

en el que R¹ es un grupo protector de amino y X es halógeno.

La reacción se realiza convenientemente a una temperatura entre 10 °C y 50 °C.

20 Por regla general el intermediario azlacton no se aislará sino que se hará reaccionar in situ adicionalmente con ciclopropilo de sulfonamida en presencia de una base inorgánica, tal como con un carbonato de metal alcalino como carbonato de potasio a la sulfonamida macrocíclica de fórmula XXI.

25 La reacción en el segundo paso se lleva a cabo convenientemente a una temperatura de 50 °C a 70 °C.

Al término de la reacción, la mezcla de reacción puede ser tratada con agua. Después de la separación y la eliminación de la fase acuosa, la fase orgánica puede ser diluida adicionalmente con un disolvente orgánico adecuado, tal como con acetato de etilo o tolueno y se lavó, por ejemplo, con un ácido sulfúrico acuoso y agua.

30 El aislamiento de la sulfonamida macrocíclica de fórmula XXI puede lograrse entonces con un cambio de disolvente a etanol seguido de la adición de la solución etanólica al agua provocando así la precipitación del producto deseado.

35 Sin embargo, en una realización preferida no puede aislar la sulfonamida macrocíclica de fórmula XXI, pero la fase orgánica que ha sido tratada como se describe anteriormente en este documento será liberada de agua residual por medio de una destilación azeotrópica continua.

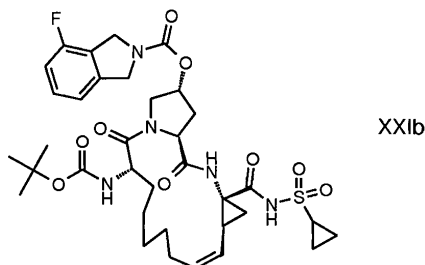
La mezcla puede entonces utilizarse directamente para el posterior paso d).

Paso d)

El paso d requiere el tratamiento de la sulfonamida macrocíclica de fórmula XXI con una base de sodio para formar el producto final, es decir, el compuesto macrocíclico de fórmula VII.

5

En una realización preferida se utiliza la sulfonamida macrocíclica con la fórmula.



10 Por regla general la mezcla libre de agua obtenida del paso c) se trata con un hidróxido de sodio de base de sodio, preferiblemente una solución acuosa del mismo, metilato de sodio o etóxido de sodio, preferiblemente con metilato de sodio en presencia de metanol a una temperatura de 0 °C y 50 °C.

15 Al término de la reacción, la mezcla de reacción puede ser tratada con una mezcla de un disolvente orgánico adecuado tal como acetato de etilo y agua, donde después se pueden recoger los cristales del compuesto de sodio de fórmula VII, preferiblemente el compuesto de fórmula VIII en buena pureza y rendimiento.

Abreviaturas:

20

t.a. = Temperatura ambiente
 ImH₂Mes = 1,3-bis-(2,4,6-trimetilfenil)-2-imidazolidinilideno
 ImMes = 1,3-bis-(2,4,6-trimetilfenil)-2-imidazolideno
 ImH₂Pr = 1,3 bis-(2,6-diisopropilfenil)-2-imidazolidinilideno

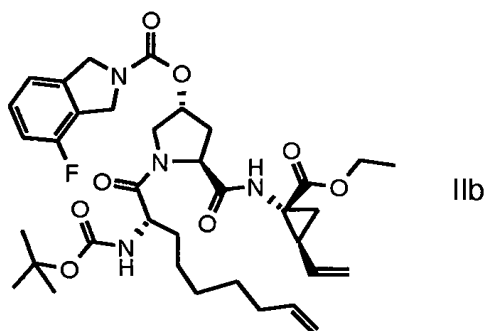
25

RCM = cierre de anillo por metátesis
 columna RP = columna de fase inversa
 S/C = relación molar-sustrato-catalizador

30

Mes = 2,4,6-trimetilfenilo
 Cy = ciclohexilo
 Cyp = ciclopentilo

Dieno IIb = 4-fluoro-1,3-dihidro-isoindol-2-carboxilato de (3R, 5S)-1-((S)-2-terc-butoxi-carbonilamino-no-8-enoil)-5-((1R, 2S)-1-etoxicarbonil-2-vinil-ciclopropilcarbamoil)-pirrolidin-3-ilo de la fórmula

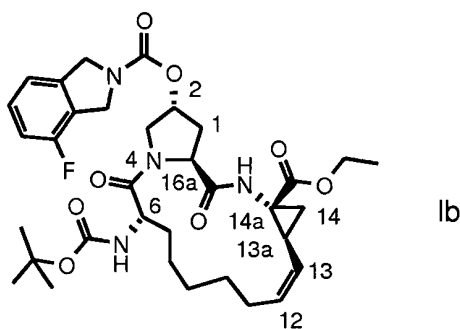


35

RCM-Ester Ib = (2R,6S,12Z,13aS,14aR,16AS)-ciclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclo-pentadecin-14a(5H) carboxílico, 6-[[((terc-butoxi)carbonil]amino)-2-[[[(4-fluoro-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)carbonil]oxi]-1,2,3,6,7,8,9,10,11,13a,14,15,16,16a-hexadecahidro-5,16-dioxo, éster etílico

40

La numeración de los átomos es como se muestra a continuación:



Epi-1b = 13aR epímero del éster RCM de fórmula 1b

- 5 Epi-11b: epímero en el átomo de carbono sustituido por vinilo de la unidad de ciclopropilo en 11b
a% =% del área de HPLC

Ejemplo A

- 10 Preparación del dieno de fórmula 11b ácido es decir, 4-fluoro-1,3-dihidro-isoindol-2-carboxilato de (3R,5S)-1-((S)-2-terc-butoxicarbonilamino-non-8-enoil)-5-((1R,2S)-1-etoxicarbonil-2-vinil-ciclopropilcarbamoil)-pirrolidin-3-ilo

a) (1R, 2S)-1-amino-2-vinil-ciclopropanocarboxilato de etilo

- 15 Una suspensión de 5,11 g (20,0 mmol) de (1R,2S)-1-terc-butoxicarbonilamino-2-vinil-ciclopropanocarboxilato de etilo (comercialmente disponible de Synthetech Oregon, EE.UU.) en 1,94 ml de acetato de etilo se enfrió a 8 °C utilizando un baño de hielo. Después, se añadió una solución de 2,17 g (21,0 mmol) de ácido sulfúrico en 4,0 ml de acetato de etilo en 5 min. El baño de hielo se retiró y la mezcla de reacción se agitó durante 30 min a temperatura ambiente y 1 h a 50 °C. La mezcla de reacción se enfrió luego a temperatura ambiente y se usó en el siguiente paso sin purificación adicional.

b) (2S,4R)-2-((1R,2S)-1-etoxicarbonil-2-vinil-ciclopropilcarbamoil)-4-hidroxi-pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo

- 25 Se añadió a una solución de 4,87 g (21,0 mmol) de Boc-(2S,4R)-hidroxiprolina en 25 ml de THF 2,03 ml (20,0 mmol) de N-metilmorfolina. Se formó una suspensión. La mezcla se enfrió a -23 °C y se añadió 2,85 g (20,0 mmol) de cloroforniato de isobutilo. Después de agitar durante 10 min se añadió 4,25 g (42,0 mmol) de N-metilmorfolina. A esta mezcla se añadió la solución de (1R,2S)-1-amino-2-vinil-ciclopropanocarboxilato de etilo preparado en el ejemplo 1 a una temperatura de -15 °C durante 5 min. La mezcla de reacción se agitó durante 2,5 horas a 0 °C. Las sales se separaron por filtración y el filtrado se trató con 20 ml de HCl acuoso (0,5 N). Los disolventes se retiraron a 50 °C bajo presión reducida usando un evaporador rotatorio y el residuo se extrajo dos veces con 50 ml de acetato de etilo. El extracto se lavó con 40 ml de agua y 40 ml de solución acuosa de carbonato de sodio (10% p/p), y se secó sobre sulfato de sodio. Por último, el disolvente se eliminó por completo para proporcionar 8,19 g de (2S,4R)-2-((1R,2S)-1-etoxicarbonil-2-vinil-ciclopropilcarbamoil)-4-hidroxi-pirrolidina-1-carboxilato de tert-butilo como un aceite amarillo. El producto se utilizó en el siguiente paso sin purificación adicional.

c) 4-fluoro-1,3-dihidro-isoindol-2-carboxilato de (3R,5S)-1-terc-butoxicarbonil-5-((1R,2S)-1-etoxicarbonil-2-vinilciclopropilcarbamoil)-pirrolidin-3-ilo

- 40 8,19 g de (2S,4R)-2-((1R,2S)-1-etoxicarbonil-2-vinil-ciclopropilcarbamoil)-4-hidroxi-pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo se disolvió en 60 ml de tolueno y 4,25 g de carbonildiimidazol (26,2 mmol) se añadió en porciones a una temperatura entre 22 °C y 25 °C. La mezcla de reacción se agitó durante 1,5 h a temperatura ambiente. A continuación se añadió 3,66 g (21,0 mmol) de clorhidrato de 4-fluoroisoindolina en porciones, seguido de 3,1 ml de trietilamina. La suspensión resultante se calentó a la temperatura del baño de 52 °C. Después de agitar durante 3 h a esta temperatura la mezcla de reacción se enfrió con un baño de hielo. Se añadieron 70 ml de HCl acuoso (1 M). La mezcla se extrajo con 50 ml de tolueno. La capa acuosa separada se extrajo dos veces con 50 ml de tolueno. Los extractos de tolueno combinados se lavaron con 30 ml de agua y 30 ml de una solución acuosa de carbonato de sodio (5% p/p). El extracto de tolueno se secó con sulfato de sodio, se filtró, y el disolvente se eliminó completamente. Se obtuvo 9,21 g de 4-fluoro-1,3-dihidro-isoindol-2-carboxilato de (3R,5S)-1-terc-butoxicarbonil-5-((1R,2S)-1-etoxicarbonil-2-vinil-ciclopropilcarbamoil)-pirrolidin-3-ilo como un sólido de color gris, que se utilizó en el siguiente paso sin purificación adicional.

- 55 EM: 532,3 (M⁺+ H). ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-D₆, 79,2 °C): 8,40 (s, 1H), 7,37-7,31 (m, 1H), 7,16 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,09-7,05 (m, 1H), 5,73-5,64 (m, 1H), 5,24 (dd, J = 17,2, 1,6 Hz, 1H), 5,18 (m, 1 H), 5,08 (dd, J = 10,4, 1,6Hz, 1H), 4,67 (m, 4H), 4,22 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 4,11-4,00 (m, 2H), 3,66 (dd, J = 11,9, 4,7 Hz, 1 H), 3,54 (d, br, 12,1

Hz, 1 H), 2,37-2,28 (m, 1 H), 2,19-2,11 (m, 2H), 1,63 (dd, J = 7,95, 5.25Hz, 1H), 1,38 (s, 9H), 1,28 (dd, J = 9,4, 5,1 Hz, 1H), 1,16 (t, J = 7,0 Hz, 3H).

5 d) 4-fluoro-1,3-dihidro-isoindol-2-carboxilato de (3R,5S)-5-((1R,2S)-1-etoxicarbonil-2-vinil-ciclopropilcarbamoil)-pirrolidin-3-ilo

Se añadió una solución de 2,15 g (21,0 mmol) de ácido sulfúrico en 3,9 ml de acetato de etilo a una suspensión de 9,21 g de 4-fluoro-1,3-dihidro-isoindol-2-carboxilato de (3R,5S)-1-terc-butoxicarbonil-5-((1R,2S)-1-etoxicarbonil-2-vinilciclopropilcarbamoil)-pirrolidin-3-ilo bruto en 31 ml de acetato de etilo, que se enfrió con un
10 baño de hielo. El baño de hielo se retiró y la mezcla de reacción se calentó a 50 °C durante 3 h hasta que todo el material de partida se había consumido. A la mezcla de reacción se añadió una solución acuosa de carbonato de sodio (10% p/p). Las fases se separaron y la capa acuosa se extrajo tres veces con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se evaporaron hasta la sequedad y el residuo se disolvió en 85 ml de tolueno y se calentó a 102 °C. La solución se enfrió lentamente a 2 °C. La cristalización comenzó a 53 °C. Los cristales se separaron por filtración y se secaron a presión reducida para proporcionar 6,62 g (77% en cuatro pasos a partir
15 de 20,0 mmol (1R,2S)-1-terc-butoxicarbonilamino-2-vinil-ciclopropanocarboxilato de etilo; rendimiento no corregido para el ensayo; ensayo: 97,9% del área de HPLC) de 4-fluoro-1,3-dihidro-isoindol-2-carboxilato de (3R,5S)-5-((1R,2S)-1-etoxicarbonil-2-vinil-ciclopropil-carbamoil)-pirrolidin-3-ilo como cristales grises.

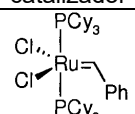
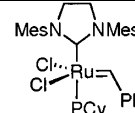
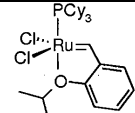
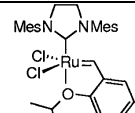
20 EM: 432,2 (M⁺ + H). ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): 8,17 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 7,31-7,25 (m, 1 H), 7,08-6,95 (m, 2H), 5,82-5,73 (m, 1H), 5,31 (dd, J = 16,4, 1,2 Hz, 1H), 5,29 (m, 1H), 5,13 (dd, J = 10,3 Hz, 1,7 Hz), 4,82-4,65 (m, 2H), 4,23-4,7 (m, 2H), 3,98 (m, 1H), 3,28 (d, 13,0 Hz, 1H), 3,07-3,02 (m, 1H), 2,46-2,40 (m, 1H), 2,30 (s, br, 1H), 2,26-2,17 (m, 1H), 2,12 (m, 1H), 1,92 (dd, J = 7,9, 5,5 Hz, 1H), 1,6-1,56 (m, 1H), 1,24 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

25 e) 4-fluoro-1,3-dihidro-isoindol-2-carboxilato de (3R, 5S)-1-((S)-2-terc-butoxicarbonilamino-non-8-enoil)-5-((1R, 2S)-1-etoxicarbonil-2-vinil-ciclopropilcarbamoil)-pirrolidin-3-ilo

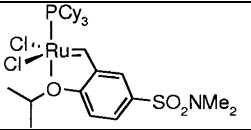
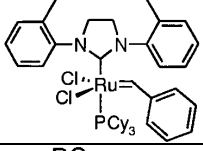
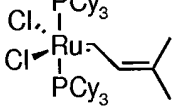
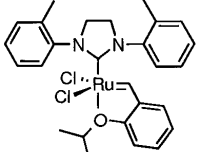
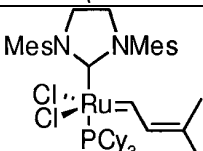
Una solución de 1,15 g (2,55 mmol) ácido (S)-2-terc-butoxicarbonilamino-non-8-enoico sal de dicitohexilamonio (comercialmente disponible de Synthetech Oregon, EE.UU.) y 469 mg (4,64 mmol) de N-metilmorfolina en 9,0 ml de THF se añadió gota a gota a una solución de 302 mg (2,53 mmol) de cloruro de pivaloilo en 1,5 ml de THF manteniendo la temperatura a 20-25 °C. La suspensión se agitó durante 45 min, después se enfrió a 0 °C. Una
30 solución de 1,00 g (2,32 mmol) de 4-fluoro-1,3-dihidro-isoindol-2-carboxilato de (3R,5S)-5-((1R,2S)-1-etoxicarbonil-2-vinil-ciclopropilcarbamoil)-pirrolidin-3-ilo en 13 ml de THF se añadió al anhídrido mixto a 0 °C en 25 min. La mezcla se agitó primero durante 2,5 horas a 2 °C, a continuación durante 19 horas a 26 °C. se añadieron 9,5 ml de agua y 14,8 ml de HCl acuoso (0,5 N). Las fases se separaron y la capa acuosa se extrajo con tolueno (3 x 3 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con 2 ml de agua, 5 ml de carbonato sódico acuoso (5% p/p) y se secaron sobre sulfato de sodio. El disolvente se retiró a 50 °C bajo presión reducida usando un evaporador rotatorio. El aceite resultante se secó finalmente bajo vacío de bomba de aceite
35 obteniéndose 1,75 g (88,3%) de 4-fluoro-1,3-dihidro-isoindol-2-carboxilato de (3R,5S)-1-((S)-2-terc-butoxicarbonilamino-non-8-enoil)-5-((1R,2S)-1-etoxicarbonil-2-vinil-ciclopropilcarbamoil)-pirrolidin-3-ilo como una resina de color marrón con un rendimiento del 80,5% m/m.

Ejemplos de RCM

45 Tabla de catalizadores analizados:

Número de catalizador	Estructura catalizador	de	Nombre químico
5000			[RuCl ₂ (PCy ₃) ₂ (benzilideno)] N° CAS 172222-30-9; a)
5001			[RuCl ₂ (PCy ₃)(ImH ₂ Mes)(benzilideno)] N° CAS 246047-72-3; a)
5002			[RuCl ₂ (=CH(2-iPrOPh))(PCy ₃)] N° CAS 203714-71-0; a)
5003			[RuCl ₂ (=CH(2-iPrOPh))(ImH ₂ Mes)] N° CAS 301224-40-8; a)

5004	A ruthenium complex with two chlorine atoms, a chiral ferrocenyl ligand, and two PCyp3 ligands coordinated to a terminal alkene.	[RuCl ₂ (=CH-CH=CMe ₂)(P(CYP) ₃) ₂] N° CAS 220883-08-9; a)
5006	A ruthenium complex with two chlorine atoms, two PCy3 ligands, and a 3-phenylindenyl-1-ylidene ligand.	[RuCl ₂ (PCy ₃) ₂ (3-fenilindenil-1-iden)] N° CAS 250220-36-1; c)
5007	A ruthenium complex with two chlorine atoms, a chiral ferrocenyl ligand, a PCy3 ligand, and a terminal alkene with a phenyl group.	[RuCl ₂ (=CHPh)(ImH ₂ Pr)(PCy ₃)] N° CAS 373640-75-6; Preparado de acuerdo con: M. D. Dinger, J. C. Mol, Adv. Synth. Catal. 2002, 344, 671.
5008	A ruthenium complex with two chlorine atoms, a PCy3 ligand, a chiral ferrocenyl ligand, and a 3-phenylindenyl-1-ylidene ligand.	[RuCl ₂ (PCy ₃)(ImH ₂ Mes)(3-fenilindenil-1-iden)] N° CAS 536724-67-1; c)
5014	A ruthenium complex with two chlorine atoms, a chiral ferrocenyl ligand, and a terminal alkene with a 2-isopropoxy-5-nitrophenyl group.	[RuCl ₂ (=CH(2-iPrO, 5-NO ₂ Ph))(ImH ₂ Mes)] N° CAS 502964-52-5; Preparado de acuerdo con K. Grela, S. Harutyunyan, A. Michrowska, Angew. Chem. Int. Ed. 2002, 41, 4038.
5016	A ruthenium complex with two chlorine atoms, a PCy3 ligand, a chiral ferrocenyl ligand, and a 3-phenylindenyl-1-ylidene ligand.	[RuCl ₂ (3-fenilindenil-1-iden)(ImMes)(PCy ₃)] N° CAS 254972-49-1; d)
5017	A ruthenium complex with two chlorine atoms, a chiral ferrocenyl ligand, and a 3-phenylindenyl-1-ylidene ligand.	[RuCl ₂ (3-fenilindenil-1-iden)(ImMes)(PPh ₃)] N° CAS 254972-47-9; d)
5024	A ruthenium complex with two chlorine atoms, a chiral ferrocenyl ligand, and a terminal alkene with a 2-isopropoxy-5-chlorophenyl group.	[RuCl ₂ (=CH(2-iPrO, 5-ClPh))(ImH ₂ Mes)] N° CAS 918870-68-5; b)
5025	A ruthenium complex with two chlorine atoms, a chiral ferrocenyl ligand, and a terminal alkene with a 7-(trifluoromethyl)-5-chloro-8-quinoline group.	[RuCl ₂ (=CH(7-CF ₃ , 5-Cl-8-quinolina))(ImH ₂ Mes)]; e)
5028	A ruthenium complex with two chlorine atoms, a chiral ferrocenyl ligand, and a terminal alkene with a 2-isopropoxy-5-(dimethylsulfamoyl)phenyl group.	[RuCl ₂ (=CH(2-iPrO, 5-SO ₂ NMe ₂ Ph)(hnH ₂ Mes))] N° CAS 918870-76-5; b)
5033	A ruthenium complex with two chlorine atoms, a chiral ferrocenyl ligand, a PCy3 ligand, and a terminal alkene with a phenyl group.	[RuCl ₂ (=CHPh)(ImMes)(PCy ₃)] N° CAS 223415-64-3; Accordino preparado para S. P. Nolan et al, Organometallics 2002, 21, 442.
5040	A ruthenium complex with two chlorine atoms, a PCy3 ligand, a chiral ferrocenyl ligand, and a terminal alkene with a phenylsulfanyl group.	[RuCl ₂ (=CHSPh)(ImH ₂ Mes)(PCy ₃)]; g)
5041	A ruthenium complex with two chlorine atoms, two isobutylferrocene ligands, and a 3-phenylindenyl-1-ylidene ligand.	[RuCl ₂ (3-fenilindenil-1-iden)-(isobutilfobano) ₂] CAS N° 894423-99-5; c)

5042		[RuCl ₂ (=CH(2-iPrO, 5-SO ₂ NMe ₂ Ph))(PCy ₃)] N° CAS 918871-44-0; b)
5043		[RuCl ₂ (=CHPh)(ImH ₂ oTol)(PCy ₃)] N° CAS 927429-60-5; a)
5045		[RuCl ₂ (=CHCH=CMe ₂)(PCy ₃) ₂] CAS N° 194659-03-5; a)
5046		[RuCl ₂ (=CH(2-iPrOPh))(ImH ₂ oTol)] N° CAS 927429-61-6; a)
5048		[RuCl ₂ (=CH-CH=CMe ₂)(ImH ₂ Mes)(PCy ₃)] N° CAS 253688-91-4; a)

a) comercialmente disponible de Sigma-Aldrich Chemie GmbH, Postfach, CH-9471 Buchs, Suiza:
b) comercialmente disponible de Zannan Pharma Ltd. 4299 Jindu Road, Bld. 3, Shanghai, 201108, China y P. R. Strem Chemicals Inc., 7 Mulliken Way, Newburyport, MA 01950-4098, EE.UU.
c) comercialmente disponible de Umicore & Co., Rodenbacher Chaussee 4, D-63403 Hanau, Alemania y Strem Chemicals Inc., 7 Mulliken Way, Newburyport, MA 01950 a 4.098, EE.UU.
d) comercialmente disponible de Degussa AG, Rodenbacher Chaussee 4, D-63403 Hanau, Alemania.
e) [RuCl₂(ImH₂Mes)((4-cloro-2-trifluorometil-8-quinolinil) metileno)]
f) comercialmente disponible de Johnson Matthey PCT, 28 Cambridge Science Park, Milton Road, Cambridge, CB4 0FP, Reino Unido.
g) comercialmente disponible a partir de Strem Chemicals, Inc., Postfach 1215, Kehl, 77672, Alemania.

5 Una suspensión de 1,39 g (1,64 mmol) de [RuCl₂(PCy₃)(ImH₂Mes)(fenilmetileno)], 0,17 g (1,80 mmol) de cloruro de cobre y 464 mg (1,69 mmol) de 4-cloro-2-trifluorometil-8-vinil-quinolina en 100 ml de cloruro de metileno se agitó a 30 °C durante 90 min. La mezcla de reacción se evaporó hasta la sequedad y el producto bruto aislado se purificó por cromatografía de gel de sílice (hexano/acetato de etilo 5:2) para proporcionar 278 mg (24%) del compuesto del título en forma de cristales verdes. EM: 721,2 (M⁺). ¹H-RMN (300 MHz, CD₂Cl₂): 2,85 (s, 6H); 2,40 (s, 12H); 4,05 (s, 4H); 7,01 (s, 4H); 7,54 (s, 1H); 7,56 (t, J = 7,7 Hz, 1H); 7,65 (d, J = 6,8 Hz, 1H); 8,51 (d, J = 8,4 Hz, 1H); 16,70-17,10 (br, 1H).

10 Ejemplo 1 (para comparación)

15 En una caja de guantes (O₂ <2 ppm) una solución de 50,0 mg (0,073 mmol, corregida por el contenido) de dieno IIb y 2,37 mg (0,036 mmol) de catalizador 5024 en 6,5 ml de tolueno (destilado en atmósfera de argón) se agitó a 65 °C en un matraz con tapón de rosca de 15 ml. Después de 4 h se añadió una gota de diamina de etileno y la mezcla se agitó durante 10 min fuera de la caja de guantes. Después de la adición de 1 ml de una solución acuosa 1 M de ácido clorhídrico la mezcla bifásica se agitó durante 10 min. Se separó una alícuota de 0,5 ml de la fase orgánica y se evaporó a sequedad; el residuo oleoso se disolvió en 1 ml de acetonitrilo y se analizó por HPLC. La conversión fue 97% de área, el producto deseado (RCM-éster Ib) tenía 72% de área de pureza.

20 Método de HPLC en columna de fase inversa (RP): columna Waters XBridge C18, 4,6 x 150 mm, disolvente A: agua/acetonitrilo 95/5, disolvente B: acetonitrilo, gradiente de A/B 50/50 a 10/90 dentro de 11 min, a continuación, 4 min a 10/90, 40 °C, 210 nm, 1 ml/min. Tiempos de retención: tolueno 5,2 min, dieno I 8,85 min, RCM-éster Ib 6,97 min (identificado por HPLC/EM, [MH]⁺ 657,4 u), picos de subproductos diméricos a los 10,2, 10,4, 12,1 y 13,1 min (EM:[MH]⁺ 1313 u). Sólo la suma de los picos de dímero se proporciona en las tablas y experimentos.

25 Método de HPLC en columna quiral: Chiralcel OD-RH, 4,6 a 150 mm, disolvente A: agua + 5% de acetonitrilo (62%), acetonitrilo (38%), sin gradiente, 40 °C, 1 ml/min, 210 nm. Tiempos de retención: dieno IIb 83,4 min, dieno epi-IIb 2R epimérico 74,2 min, RCM éster I-b 47,6 min, en 13a RCM-éster Ib epimérico (Epi-Ib) 33,9 min.

Ejemplos 2a-2z (para comparación)

Los ejemplos de la Tabla 1 se llevaron a cabo utilizando el mismo procedimiento y condiciones que en el Ejemplo 1, pero en presencia de diversos catalizadores.

5

Tabla 1

Nº Reacción	Nº Catalizador	columna RP			columna quiral	
		Dieno IIb (% del área)	RCM-éster Ib (% del área)	dímeros (% del área)	RCM éster Ib (% del área)	Ib/epi-Ib
2a	5000	12	52	4	42	65/35
2b	5001	2	69	11	93	97/3
2c	5002	6	66	4	65	87/13
2d	5003	0,8	71	13	94	99/1
2e	5004	60	20	2	8	33/67
2f	5005	63	14	1	14	94/6
2g	5006	11	54	4	41	64/33
2h	5007	1,5	77	12	86	89/11
2i	5008	4	67	11	92	97/3
2j	5014	2	69	11	95	98/2
2k	5016	3	67	11	91	96/4
2l	5017	3	66	9	87	93/7
2m	5025	75	17	0,4	17	> 99/1
2n	5028	0,6	75	14	92	94/6
2o	5033	4	78	9	84	89/11
2p	5040	47	40	2	45	99/1
2q	5041	13	42	1	36	73/27
2r	5042	8	81	6	83	> 99/1
2s	5043	4	82	9	80	99/1
2t	5045	0,3	71	4	55	78/22
2u	5046	1	76	17	75	> 99/1
2v	5047	6	74	11	74	99/1
2w	5048	2	74	16	72	96/4
2x	5049	2	75	15	78	98-2
2y	5050	0,2	74	16	72	95/5
2z	5051	31	51	3	50	96/4

Las reacciones 2a-2q se realizaron en tolueno destilado en atmósfera de argón, las reacciones 2r-2z se realizaron en tolueno filtrado a través de óxido de aluminio (Fluka Catal. Nº. 06320)

10

Ejemplo 3 (S/C 200)

A una solución de 1,96 g (2,00 mmol) de dieno IIb (como una solución al 70% en tolueno) en 156 ml de tolueno en atmósfera de argón burbujeante (33 ml/min) a 60 °C se añadió 8,49 mg (0,01 mmol) de catalizador 5001. Después de 5 h de agitación a esta temperatura se añadió 50 µl (0,74 mmol) de etilendiamina y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 min. Después de este tiempo la mezcla se extrajo con solución acuosa 1 M de ácido clorhídrico y con agua. La evaporación de la fase orgánica proporcionó 1,32 g de RCM-éster Ib con una pureza de 73,4% (rendimiento 84%).

15

20

Ejemplo 4 (S/C 135-200)

Los ejemplos de la Tabla 2 se llevaron a cabo utilizando el mismo procedimiento y condiciones que en el Ejemplo 3, pero en presencia de diversos catalizadores.

25

Tabla 2

Nº Reacción	Nº Catalizador	columna RP			columna quiral	
		Dieno IIb a%	RCM-éster Ib a% / %y	dímeros a%	RCM-éster Ib a%	Epi-Ib a%
4a	5007	1	81/86	13,9	99,5	0,5
4b	5008	0,3	80/87	15	> 99,8	<0,2
4c	5016	1	81/86	12,8	99,4	0,6%
4d	5003	2.5	80/84	11,8	99,4	0,6
4e	5014	2	80/87	12,8	> 99,8	<0,2
4f	5028	2	81/81	12,3	> 99,8	<0,2
4g	5024	9	73/nd	9>	99,8	<0,2%

%y. =% de rendimiento determinado mediante HPLC con estándar interno; a%: % del área de HPLC; n.n.: no determinado. Reacciones 4e-g: después de 4 h, se añadió 0,005 mmol de catalizador adicional, el tiempo de reacción total fue de 6 h. (Ejemplos 4e-g para la comparación).

Ejemplo 5

5 Los experimentos de la Tabla 3 se han llevado a cabo en analogía con el Ejemplo 3 pero a una S/C de 400. El N° de catalizador, temperatura, tiempo de reacción, rendimiento y pureza del RCM éster II se proporcionan en la tabla.

Tabla 3

N° reacción	N° Catalizador	T °C	columna RP			columna quiral	
			Diene lb a% (tiempo)	RCM-Ester lb a%/y	Dímeros a%	RCM-Ester lb a%	Epi-lb a%
5 ^a	5008	50	2 (5 h)	77/ n.d.	13	> 99,8	<0,2
5b	5001	60	31 (6,5 h)	53/n.d.	8	> 99,8	<0,2
5c	5008	60	1 (4h)	82/85	13	99,7	0,3
5d	5008	70	3,5 (4 h)	80/87	11	99,8	0,2
5e	5016	70	5 (7 h)	78/83	10	99,5	0,5
5f	5016	80	3 (3 h)	82/83	10	99,7	0,3%

%y =% de rendimiento determinado mediante HPLC con estándar interno; a%: % del área de HPLC; n.n.: no determinado.

10

Ejemplo 6 (S/C 1000, 60 °C, bomba de jeringa)

15 A una solución de 19,90 g (15,00 mmol) de dieno lb (como una solución al 51,6% en tolueno) en 1,15 l de tolueno se añadió en atmósfera de argón burbujeando a 60 °C 14,2 mg (0,0149 mmol) de catalizador 5008 con una bomba de jeringa durante 1 h. Después de 9 h se añadieron un total 50 ul (0,74 mmol) de etilendiamina y la mezcla se dejó durante la noche a temperatura ambiente en atmósfera de argón. A continuación, la mezcla se concentró al vacío y se lavó con solución acuosa 1 M de ácido clorhídrico. La fase orgánica se trató con carbón vegetal. La filtración y se evaporación hasta sequedad proporcionaron 10,0 g de RCM-éster lb con 79,2% de pureza (80,4% de rendimiento).

20

Ejemplo 7

25 Los experimentos de la Tabla 4 se llevaron a cabo en analogía con el Ejemplo 6, n° de catalizador, temperatura, tiempo de reacción, rendimiento y pureza de RCM éster lb se proporcionan en la tabla.

25

Tabla 4

N° reacción	N° catalizador	T °C	Tiempo de adición	columna RP			columna quiral	
				Dieno lb a% (tiempo)	RCM-Ester lb a% /y.	Dímeros a%	RCM-Ester lb a%	Epi-lb a%
7a	5008	70	1h	3 (5 h)	80/81	11,4	> 99,8	<0,2
7b	5008	70	1,5 h	3 (2,5 h)	81/82	11,1	> 99,8	<0,2
7c	5008	70	\$	4 (6 h)	80/81	10,6	> 99,8	<0,2
7d	5016	80	1,5 h	2 (2,5 h)	82/84	11,2	> 99,8	<0,2
7e	5001	70	1,5 h	2 (2,5 h)	80/82	13,0	> 99,8	<0,2

%y =% de rendimiento determinado mediante HPLC con estándar interno; a%:% del área de HPLC N° de reacción 7d y 7e se llevaron a cabo a una S/C de 600. \$) se añadió el catalizador en una porción al comienzo de la reacción.

30

Ejemplo 8 (S/C 1000, vacío, P = 0,26 bar)

35 A una solución de 6,25 g (5,00 mmol) de dieno lb (como una solución al 54,8% en tolueno) en 380 ml de tolueno se añadió a 70 °C al vacío (presión = ca. 0,26 bar) por un embudo de goteo una solución de 4,26 mg (0,005 mmol) de catalizador 5001 en 21 ml de tolueno. Se añadió el catalizador durante 1,5 h. Bajo estas condiciones se eliminó por destilación una pequeña cantidad de tolueno (14 ml) en el transcurso de la reacción. Después de 2 h de tiempo de reacción total se añadieron 22 ul (0,326 mmol) de etilendiamina a presión ambiente, la mezcla de reacción se concentró al vacío, se lavó con una solución acuosa 0,5 M de ácido clorhídrico y se evaporó hasta la sequedad. RCM-éster lb se aisló como un sólido marrón claro (3,97 g) con un 72,3% de pureza (87,4% de rendimiento). La cristalización en tolueno/éter dietílico proporcionó RCM-éster lb en forma de cristales blancos con 96,3% de pureza (HPLC), p.f. 110-113 °C.

Ejemplo 9

Los experimentos de la Tabla 5 se llevaron a cabo en analogía con el Ejemplo 8, nº de catalizador, temperatura, tiempo de reacción, rendimiento y pureza de RCM éster Ib se proporcionan en la tabla.

Tabla 5

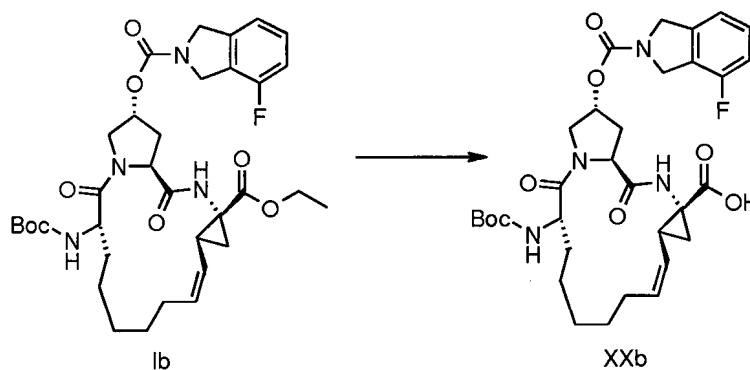
Nº reacción	Nº. Catalizador	T °C	columna RP			columna quiral	
			Dieno Ib a% (tiempo)	RCM-Ester Ib a%/%y.	Dímeros a%	RCM-Ester Ib a%	Epi-Ib a%
9a	5008	70	0,4 (2 h)	82/84	13,4	> 99,8	<0,2
9b	5001	70	1,0 (2 h)	82/87	12,8	> 99,8	<0,2
9c	5016	80	1,0 (2 h)	83/82	11,8	> 99,8	<0,2
9d	5028	70	0,8 (2 h)	82/84	12,6	> 99,8	<0,2
9e	5048	70	0,6 (1,5 h)	83/87	12,8	> 99,8	<0,2
9f	5049	70	1,3 (2 h)	80/86	12,0	> 99,8	<0,2
9g	5050	70	0,8 (2 h)	83/87	12,4	> 99,8	<0,2

Todas las reacciones se realizaron a una S/C 1000. La reacción 9a se realizó en una escala 10 mmol. %y = % de rendimiento determinado mediante HPLC con estándar interno; a%: del % de área de HPLC

Ejemplo 10 (S/C 2000, vacío, P = 0,26 bar)

El ejemplo 10 se llevó a cabo en analogía con el ejemplo 8, pero se añadieron 2,3 mg de catalizador 5008 durante 1 h. Después de 2 h de tiempo total de reacción, la elaboración como en el ejemplo 8 con tratamiento con carbón vegetal final proporcionó después de la evaporación del disolvente RCM-éster Ib como un sólido blanquecino (3,48 g) de color blanco con 78% de pureza (83,1% de rendimiento)

Ejemplo 11

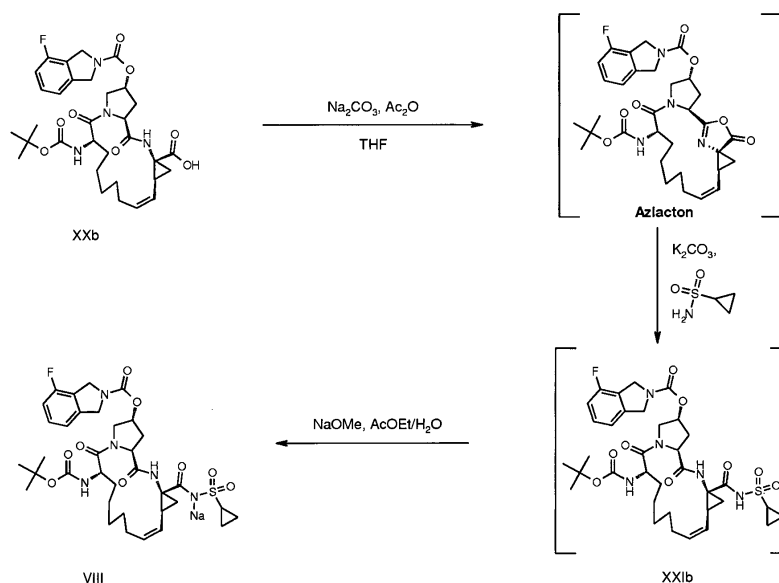


Preparación de ácido (2R,6S,12Z,13aS,14aR,16AS)-6-[[[terc-butoxi]carbonil]amino]-2-[[[4-fluoro-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il]carbonil]oxi]-1,2,3,6,7,8,9,10,11,13a,14,15,16,16a-hexadeca-hidro-5,16-dioxo]-ciclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecina-14a(5H)-carboxílico.

A una solución de 59,7 g (90,9 mmol) de RCM-éster Ib en 350 g de etanol se añadió dentro de una hora a 7 °C 231 g de una solución de hidróxido de sodio (20% en agua) y la mezcla resultante se agitó durante 6 horas a 5-10 °C. La mezcla se trató luego a 10 °C con 110 g de ácido clorhídrico concentrado (37%). De la mezcla resultante (aprox. 800 ml) se separó por destilación etanol/agua hasta que se obtuvo un volumen residual de 350 a 400 ml en el reactor. El residuo se trató a 40 °C con 320 g de diclorometano y 55 g de agua y la mezcla bifásica resultante se agitó a 40 °C durante 20 minutos. Se detuvo la agitación y se dejó que las capas se separasen durante 15 minutos. La capa orgánica inferior se separó. La capa acuosa se extrajo con 64 g de diclorometano y las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (1x55 g). De la capa orgánica se separó el diclorometano por destilación a presión atmosférica y se eliminó el disolvente eliminado se reemplazó continuamente por tetrahidrofurano; mediante el cual el producto cristalizó. En total, se añadieron 600 g de tetrahidrofurano. Al final de la destilación se ajustó en el reactor un volumen de aprox. 700 ml. Después de la destilación, la suspensión se calentó a reflujo durante 5 horas. Después, la suspensión se enfrió a 0 °C dentro de 2 horas y se agitó a esta temperatura durante 3 horas adicionales. Los cristales se separaron por filtración, se lavaron con 95 g de tetrahidrofurano y se secaron a 50 °C/<30 mbar durante 10 horas para proporcionar 55,20 g (87% de rendimiento corregido) del compuesto del título en forma de cristales blancos con una pureza de 98,4% (área), un rendimiento de 90,2% (m/m) y un contenido de THF de 8,5%.

EM: 627,3 (M^+ - H). 1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6): 12,2 (s, 1 H), 8,73-8,66 (m, 1H), 7,39-7,31 (m, 1H), 7,22-7,02 (m, 3H), 5,57-5,46 (m, 1H), 5,31 a 5,21 (m, 2H), 4,67 (s, br, 4H), 4,47-4,38 (m, 1H), 4,29-4,20 (m, 1H), 3,98-3,88 (m, 1H), 3,71-3,62 (m, 1H), 2,70-2,55 (m, 1H), 2,29-2,8 (m, 3H), 1,775-1,0 (m, 11H), 1,10 y 1,07 (2s, 9H).

5 Ejemplo 12



10 Preparación de ((2R,6S,13aS,14aR,16AS,Z)-6-(terc-butoxicarbonilamino)-2-(4-fluoroisoiindolina-2-carboniloxi)-5,16-dioxo-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,15,16a-hexadecahidrociclopropa[E]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-14a-carbonil)(ciclo-propilsulfonil)-amida de sodio (inhibidor de la proteasa del VHC; compuesto VIII)

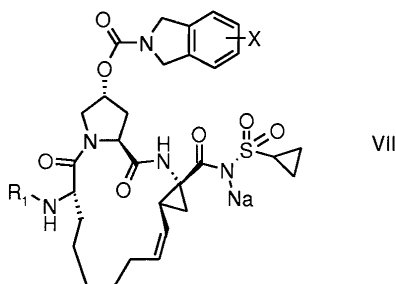
15 A una suspensión de 30,0 g (0,043 mol) de ácido carboxílico (producto del ejemplo 11 con un rendimiento de 90,2% (m/m)) y 14,0 g de carbonato sódico en 225 g de tetrahidrofurano se añadió a 45 °C dentro de los 30 minutos 7,60 g (0,074 mol) de anhídrido de ácido acético y la mezcla resultante se agitó a 45 °C durante 8 horas.

20 A la suspensión resultante se le añadió 30,2 g (0,17 mol) de carbonato de potasio y 8,0 g (0,065 mol) de sulfonamida ciclopropilo. La mezcla se calentó a 62 °C y se agitó a esta temperatura durante 17 horas. La mezcla se concentró a un volumen residual de 200 ml y después se trató con 200 g de agua. La mezcla bifásica se agitó durante 15 minutos y las capas se dejaron separar. Se retiró la fase acuosa inferior. La fase orgánica se diluyó con 90 g de acetato de etilo y se lavó con ácido sulfúrico 3% (1x140 g) y agua (3x130 g). La capa orgánica se concentró hasta la sequedad y después se diluyó con 400 ml de acetato de etilo. Las cantidades residuales de agua se eliminaron mediante una destilación azeotrópica continua con acetato de etilo. La mezcla se trató luego a 10 °C con 20 ml de metanol, seguido de 10,0 g de metilato de sodio (30% en metanol). De la mezcla resultante aprox. 300 ml de acetato de etilo/metanol se separaron por destilación. La mezcla se trató luego a 34 °C dentro de una hora con 300 ml de acetato de etilo y 5 g de agua. La mezcla resultante se dejó enfriar a temperatura ambiente dentro de las 4 horas. Los cristales se separaron por filtración, se lavaron con 80 ml de acetato de etilo y se secaron a 80 °C/<30 mbar durante 20 horas para proporcionar 30,4 g (87% de rendimiento corregido) del compuesto del título como cristales blancos con un rendimiento del 92,7% (m/m).

30 EM: 732,28 (M^+ + H), 676,23, 632,25. 1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6): 7,89-7,80 (m, 1H), 7,39-7,31 (m, 1H), 7,21-7,06 (m, 2H), 6,97-6,90 (m, 1H), 5,49-4,41 (m, 1H), 5,31-5,21 (m, 2H), 4,66 (s, br, 4H), 4,45-4,35 (m, 1H), 4,19-4,08 (m, 2H), 3,91-3,81 (m, 1H), 2,68-2,58 (m, 1H), 2,30-2,14 (m, 3H), 2,0-1,2 (m, 12H), 1,17 y 1,14 (2s, 9H), 0,78-0,69 (m, 2H), 0,62-0,53 (m, 2H).

REIVINDICACIONES

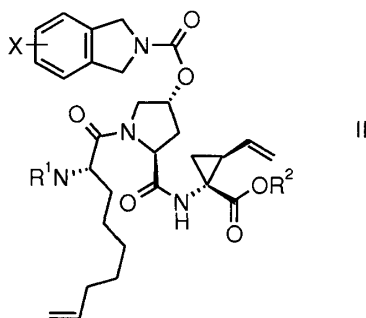
1. Procedimiento para la fabricación de un compuesto macrocíclico de fórmula



5

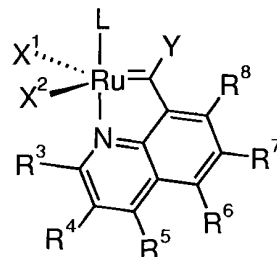
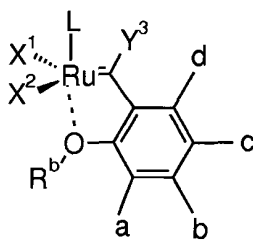
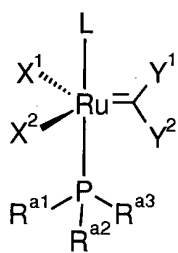
en la que R¹ es un grupo protector de amino seleccionado del Fmoc, Cbz, Moz, Boc, Troc, Teoc o Voc y X es un átomo de halógeno, que comprende los pasos

10 a) someter un compuesto dieno de fórmula



15

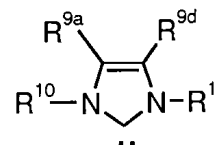
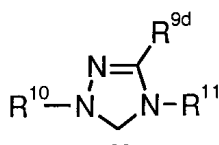
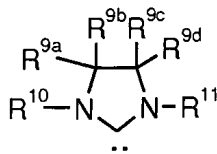
en el que R¹ es como anteriormente, R² es alquilo-C₁₋₄ y X es halógeno para la reacción de metátesis de cierre de anillo en un disolvente orgánico entre 20 °C y 140 °C, en un sustrato molar para catalizar la relación en el intervalo de 200 a 4000 en presencia de un complejo catalizador carbeno rutenio (II) pentacoordinado seleccionado de entre los compuestos de la fórmula



20

en el que L es

- P(R^{a1})(R^{a2})(R^{a3});



25

en el que R¹⁰ y R¹¹ independientemente el uno del otro son alquilo-C₁₋₆, fenilo, alqueno-C₂₋₆ o 1-adamantilo y

R^{9a-d} independientemente el uno del otro son hidrógeno, alquilo-C₁₋₆, alquenilo-C₂₋₆ o fenilo o R^{9b} y R^{9c} o R^{9a} y R^{9d} tomados juntos forman un -(CH₂)₄-puente;

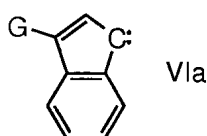
5 R^{a1-a3} independientemente el uno del otro son alquilo-C₁₋₆, cicloalquilo-C₃₋₇, fenilo, o R^{a1} y R^{a2} o R^{a2} y R^{a3} o R^{a1} y R^{a3} forman juntos un grupo ciclooctilo 1,5-puente.;

X¹ y X² independientemente el uno del otro, se seleccionan de un halogenuro, un cianuro, un isotiocianato, un cianato, un isocianato, un acetato o un trifluoroacetato;

10 Y es hidrógeno, alquilo-C₁₋₆, alquenilo-C₂₋₆ o fenilo, o Y y R⁸ tomados juntos para formar una (CH=CR) - o un -(CH₂)_n-puente con n que tiene el significado de 2 o 3 y R es como se define para R⁴;

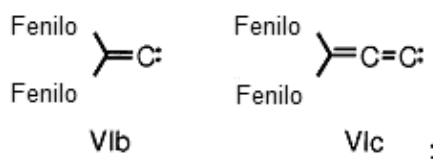
Y¹ e Y² independientemente el uno del otro son hidrógeno, alquilo-C₁₋₆, alquenilo-C₂₋₆, alquinilo-C₂₋₆, tioalquilo C₁₋₆, fenilo, tiofenilo, alquilsulfonilo-C₁₋₆, alquilsulfinilo-C₁₋₆, o

15 Y¹ e Y² tomados juntos forman un ciclo del tipo



20 siendo G un hidrógeno o fenilo; o

Y¹ e Y² forman juntos un grupo cumulenilo de tipo



25 Y³ es hidrógeno, alquilo-C₁₋₆, alquenilo-C₂₋₆, alquinilo-C₂₋₆, tioalquilo C₁₋₆, fenilo, tiofenilo, alquilsulfonilo-C₁₋₆, alquilsulfinilo-C₁₋₆;

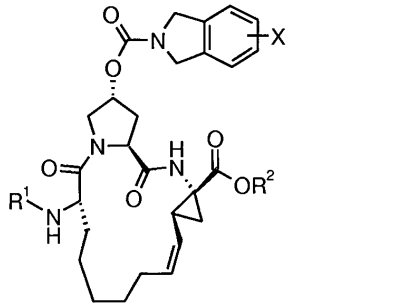
30 R^{a1}, R^{a2} y R^{a3} independientemente uno de otro son alquilo-C₁₋₆, cicloalquilo-C₃₋₇, fenilo, o R^{a1} y R^{a2} o forma R^{a2} y R^{a3} o R^{a1} y R^{a3} juntos un grupo ciclooctilo 1,5-puente;

R^b es alquilo-C₁₋₆, alquenilo-C₂₋₆, halógenoalquilo-C₁₋₆, alquinilo-C₂₋₆, fenilo, alcóxicarbonilo-C₁₋₆, alquilcarbonilo-C₁₋₆, mono-alquilo-C₁₋₆ o di-alquilamino-C₁₋₆, alquilaminocarbonilo-C₁₋₆, tioalquilcarbonilo-C₁₋₆, alquilsulfonilo-C₁₋₆, alquilsulfinilo-C₁₋₆ o bencilo;

35 R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷ y R⁸ independientemente el uno de otro tienen el significado de hidrógeno, alquilo-C₁₋₆, alquilo-C₁₋₆ con halógeno, alquenilo-C₂₋₆, alquinilo-C₂₋₆, halógeno-alquilo-C₁₋₆, alcoxi-C₁₋₆, alqueniloxi-C₂₋₆, alquiniloxi-C₂₋₆, alquilcarbonilo-C₁₋₆, fenilo, hidroxilo, feniloxi, nitro, alcóxicarbonilo-C₁₋₆, amino, mono-alquilo-C₁₋₆ o di-alquilamino-C₁₋₆, halógeno, tio, tioalquilo-C₁₋₆, tiofenilo, alquilsulfonilo-C₁₋₆, alquilsulfinilo-C₁₋₆, fenilsulfonilo, SO₃H, carbonilamino-C₁₋₆, fenilcarbonilamino, alquilsulfonilamino-C₁₋₆, fenilsulfonilamino, halógenoalquilsulfonilamino-C₁₋₆, SO₃-alquilo-C₁₋₆ o OSi(alquilo-C₁₋₆)₃ y SO₂-NR'R" "en donde R' y R", independientemente el uno del otro, tienen el significado de hidrógeno, fenilo o alquilo-C₁₋₆;

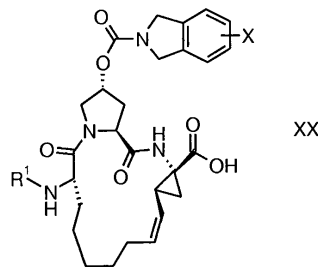
40 a, b, c y independientemente uno de otro d tienen el significado de hidrógeno, alquilo-C₁₋₆, alquilo-C₁₋₆ con halógeno, alquenilo-C₂₋₆, alquinilo-C₂₋₆, halógeno-alquilo-C₁₋₆, alcoxi-C₁₋₆, alqueniloxi-C₂₋₆, alquiniloxi-C₂₋₆, alquilcarbonilo-C₁₋₆, fenilo, hidroxilo, feniloxi, nitro, alcóxicarbonilo-C₁₋₆, amino, mono-alquilo-C₁₋₆ o di-alquilamino-C₁₋₆, halógeno, tio, tioalquilo-C₁₋₆, tiofenilo, alquilsulfonilo-C₁₋₆, alquilsulfinilo-C₁₋₆, fenilsulfonilo, SO₃H, carbonilamino-C₁₋₆, fenilcarbonilamino, alquilsulfonilamino-C₁₋₆, fenilsulfonilamino, halógenoalquilsulfonilamino-C₁₋₆, SO₃-alquilo-C₁₋₆ o OSi(alquilo-C₁₋₆)₃ y SO₂-NR'R" "en donde R' y R", independientemente el uno del otro, tienen el significado de hidrógeno, fenilo o alquilo-C₁₋₆;

45 para formar un éster macrocíclico con la fórmula



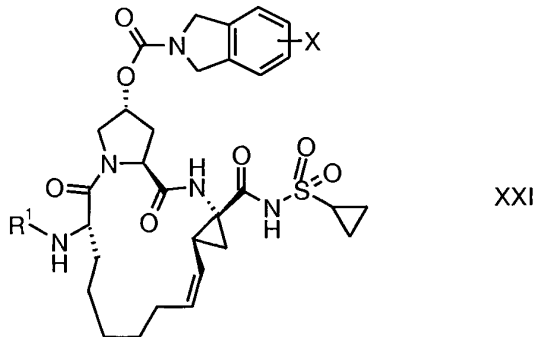
en el que R¹ es como anteriormente, R² es alquilo-C₁₋₄ y X es halógeno;

- 5 b) hidrolizar el éster macrocíclico de fórmula I en presencia de una base para formar el ácido macrocíclico con la fórmula



- 10 en la que R¹ es como anteriormente y X es halógeno;

c) formar la sulfonamida macrocíclica de fórmula

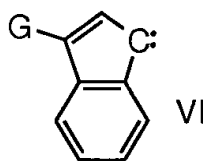


- 15 en la que R¹ es como anteriormente y X es halógeno mediante el acoplamiento del ácido macrocíclico de fórmula XX con ciclopropil sulfonamida y

- 20 d) tratar la sulfonimida macrocíclica de fórmula XXI con una base de sodio para formar el compuesto macrocíclico de fórmula VII.

2. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, que se caracteriza en que

- 25 Y es hidrógeno;
 Y¹ e Y² son iguales o diferentes y significan hidrógeno, alquilo-C₁₋₆, alqueno-C₂₋₆, tioalquilo-C₁₋₆, fenilo, tiofenilo,
 o
 Y¹ e Y² tomados juntos forman un ciclo del tipo



- 30 siendo G hidrógeno o fenilo;

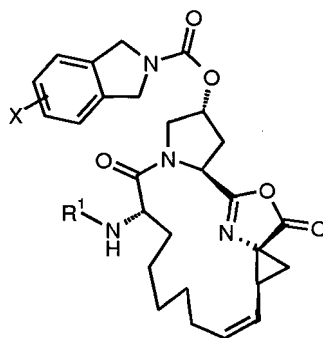
Y³ es preferiblemente hidrógeno.

3. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, que se caracteriza en que R^b es alquilo-C₁₋₆ y halógeno-alquilo-C₁₋₆; a, b y d son hidrógeno y c es hidrógeno, halógeno, nitro, alquilcarbonilamino-C₁₋₆, fenilcarbonilamino, fenilsulfonilamino, alquilsulfonilamino-C₁₋₆, halógeno alquilsulfonilamino-C₁₋₆, SO₂-NR'R'' en donde R' y R'', independientemente el uno del otro tienen el significado de hidrógeno, alquilo-C₁₋₆, fenilo.

4. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, que se caracteriza en que la hidrólisis en el paso b) se realiza con una solución acuosa de hidróxido alcalino a una temperatura de 0 °C a 40 °C.

5. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 4, que se caracteriza en que el ácido macrocíclico de fórmula XX obtenida en el paso b) se aísla por medio de extracción con diclorometano y una posterior cristalización en tetrahidrofurano.

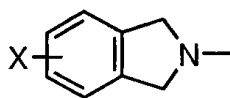
6. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, que se caracteriza en que la formación de la sulfonamida macrocíclica de fórmula XXI en el paso c) es en un primer paso la reacción del ácido macrocíclico de fórmula XX con anhídrido de ácido acético en presencia de una base inorgánica y un disolvente orgánico adecuado en un intermediario azlacton con la fórmula



en la que R¹ es como anteriormente y X es halógeno y la posterior reacción del azlacton con la sulfonamida de ciclopropilo en presencia de una base inorgánica en la sulfonamida macrocíclica de fórmula XXI.

7. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, que se caracteriza en que la base de sodio utilizada para el tratamiento de la sulfonamida macrocíclica de la fórmula XXI en el paso d) es hidróxido de sodio, metilato de sodio o etóxido de sodio.

8. El procedimiento de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 7, que se caracteriza en que R¹ es Boc; R² es etilo; y el resto de la fórmula



significa

