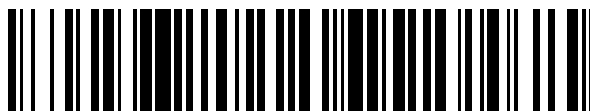


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 632 590**

51 Int. Cl.:

C07D 307/33 (2006.01)
B01J 31/24 (2006.01)
C07C 323/12 (2006.01)
C07C 381/12 (2006.01)
C07D 301/02 (2006.01)
C07D 303/22 (2006.01)
C07D 309/30 (2006.01)
C07B 53/00 (2006.01)
C07B 61/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **30.11.2012** **PCT/JP2012/081042**
87 Fecha y número de publicación internacional: **20.06.2013** **WO13088972**
96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **30.11.2012** **E 12856751 (8)**
97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **12.04.2017** **EP 2792675**

54 Título: **Compuesto y reacción de síntesis asimétrica**

30 Prioridad:

12.12.2011 JP 2011271563

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

14.09.2017

73 Titular/es:

**MICROBIAL CHEMISTRY RESEARCH
FOUNDATION (100.0%)
14-23, Kamiosaki 3-chome Shinagawa-ku
Tokyo 141-0021, JP**

72 Inventor/es:

**SHIBASAKI, MASAKATSU y
KUMAGAI, NAOYA**

74 Agente/Representante:

AZNÁREZ URBIETA, Pablo

ES 2 632 590 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

Compuesto y reacción de síntesis asimétrica

Campo técnico

- 5 La presente invención se refiere a un nuevo compuesto y a una reacción de síntesis asimétrica útil para la síntesis de un grupo de compuestos que incluye el nuevo compuesto.

Estado de la técnica

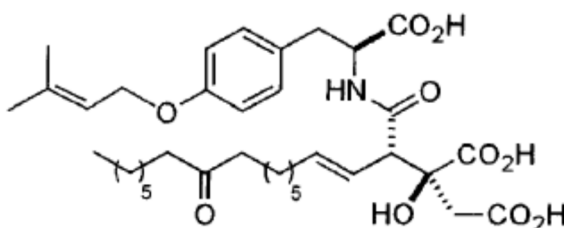
- Es sabido que existen aproximadamente dos millones de portadores del virus de la hepatitis C (VHC) en Japón y aproximadamente doscientos millones en el mundo. Aproximadamente el 50% de estos pacientes desarrollan hepatitis crónica y aproximadamente un 20% de éstos sufren cirrosis hepática o cáncer de hígado más de 30 años después de la infección. Por tanto, existe una demanda de establecer de un método eficaz para el tratamiento de la hepatitis C.

La terapia con interferón ha sido reconocida como método eficaz para eliminar el VHC. Sin embargo, el interferón es eficaz en aproximadamente 1/3 de los pacientes.

- 15 En vista de esto, se han realizado otros desarrollos y, actualmente, la terapia antiviral consiste en una combinación de PEG-interferón/ribavirina, en la que se utiliza interferón pegilado y ribavirina (1-β-D-ribofuranosil-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida) en combinación.

- Sin embargo, los pacientes para los que incluso dicha terapia de combinación de PEG-interferón/ribavirina es eficaz son aproximadamente la mitad de todos los pacientes. Además, el VHC tiende a mutar, ya que se trata de un ARN-virus monocatenario, por lo que suscita preocupación en cuanto a la posibilidad de que surjan virus resistentes debido al uso de medicamentos dirigidos a proteínas virales.

- En estas circunstancias surge una demanda de desarrollar un agente anti-VHC dirigido a factores huésped (células humanas). El VHC utiliza la parte de acumulación lipídica para su anclaje y crecimiento y, por ello, ha llamado la atención la serina- palmitoil-transferasa (SPT), que tiene un efecto inhibitor de la formación de la acumulación lipídica en las células. Se ha propuesto el NA255, expresado por la siguiente fórmula estructural, que es el inhibidor de SPT, como agente anti-VHC (véase, por ejemplo, NPL1).

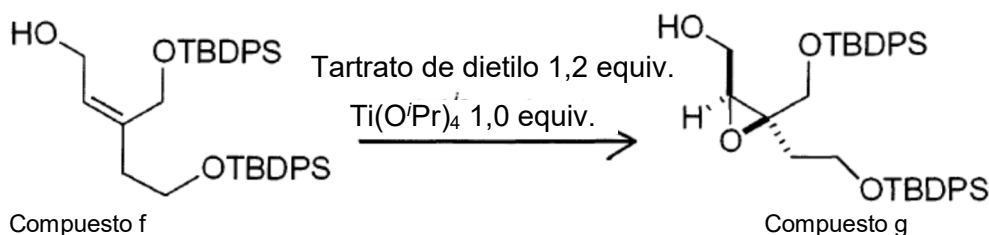


NA 255

El inhibidor de SPT conlleva pocos efectos secundarios y se esperaba que fuera un medicamento anti-VHC.

- 30 Sin embargo, en general el NS255 se produce a partir de la cepa *Fusarium sp.* F1476 y no se puede decir que sea adecuado para la producción a gran escala. Por tanto, surge la demanda de sintetizar un compuesto de este tipo previsto como fármaco anti-VHC mediante una técnica de química orgánica sintética.

- En una propuesta, se sintetizan el NS255 y sustancias similares mediante una técnica de química orgánica sintética (véase, por ejemplo, PTL 1). Esta técnica propuesta, como se muestra en el siguiente esquema de reacción, sintetiza una sustancia ópticamente activa (compuesto g), que es un producto intermedio de la síntesis de compuestos tales como NA255, y tiene el problema de que es necesario utilizar una cantidad estequiométrica de un catalizador asimétrico (tartrato de L-(+)-dietilo/Ti(OⁱPr)₄).



- 40 En los compuestos f y g, "TBDPS" designa un grupo terc-butildifenilsililo y "OⁱPr" designa un grupo isopropoxi.

El documento JP 2002 275127 describe una reacción aldólica asimétrica catalizada por plata de un ciclopentanona sustituida en posición alfa por un éster.

- 5 Por tanto, actualmente existe una demanda de un nuevo compuesto que posibilite la síntesis de compuestos útiles para la producción de medicamentos, tales como fármacos antivirales de la hepatitis C, a bajo coste, mediante una técnica de química orgánica sintética; y una reacción de síntesis asimétrica útil para la síntesis de un grupo de compuestos que incluye el nuevo compuesto.

Lista de referencias

Bibliografía de patentes

PTL 1: Publicación internacional nº WO2004/071503.

- 10 Bibliografía no correspondiente a patentes

NPL 1: Sakamoto, H., Okamoto, K. et al., Nat. Chem. Biol., 1,333-337 (2005).

NPL 2: Esumi, T. et al. Dai 39 Kai. Symposium on the Chemistry of Natural Products, Symposium Papers, 20 de julio de 1997, p. 409 - 414, dan a conocer la síntesis de viridifungina A y su estructura absoluta.

- 15 *Sumario de la invención*

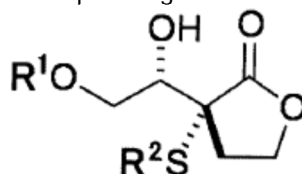
Problema técnico

- La presente invención tiene por objetivo resolver los problemas arriba indicados y lograr el siguiente objeto. Esto es, un objeto de la presente invención es proporcionar un nuevo compuesto que posibilite la síntesis de compuestos útiles para la producción de medicamentos, tales como fármacos antivirales de la hepatitis C, a bajo coste, mediante una técnica de química orgánica sintética; y una reacción de síntesis asimétrica útil para la síntesis de un grupo de compuestos que incluye el nuevo compuesto.

Solución al problema

Los medios para resolver los problemas son los siguientes.

1. Un compuesto representado por la siguiente Fórmula General (1):

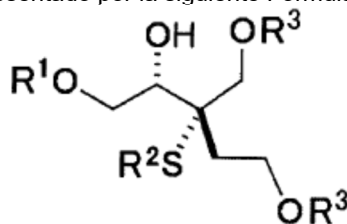


Fórmula General (1)

25

donde R¹ representa un grupo protector de un grupo hidroxilo seleccionado de entre un grupo aralquilo, un grupo trialkilsililo, un grupo alcoxialquilo, un grupo alcanóilo y un grupo arilcarbonilo, o representa un átomo de hidrógeno, y R² representa un grupo metilo o etilo.

2. Un compuesto representado por la siguiente Fórmula General (2):



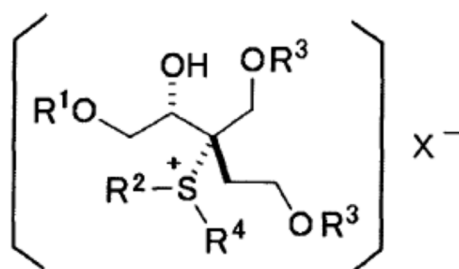
Fórmula General (2)

30

donde R¹ representa un grupo protector de un grupo hidroxilo seleccionado entre un grupo aralquilo, un grupo trialkilsililo, un grupo alcoxialquilo, un grupo alcanóilo y un grupo arilcarbonilo, o representa un átomo de hidrógeno, R² representa un grupo metilo o etilo, y R³ representa un grupo protector de un grupo hidroxilo seleccionado entre un grupo aralquilo, un grupo trialkilsililo, un grupo alcoxialquilo, un grupo alcanóilo, un grupo arilcarbonilo y un grupo terc-butildifenilsililo (TBDPS), o representa un átomo de hidrógeno.

35

3. Un compuesto representado por la siguiente Fórmula General (3):

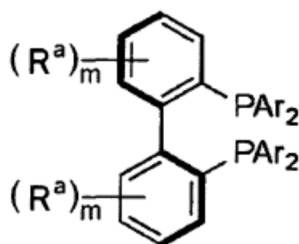


Fórmula General (3)

- 5 donde R^1 representa un grupo protector de un grupo hidroxilo seleccionado entre un grupo aralquilo, un grupo trialquilsililo, un grupo alcoxialquilo, un grupo alcanóilo y un grupo arilcarbonilo, o representa un átomo de hidrógeno, R^2 representa un grupo metilo o etilo, R^3 representa un grupo protector de un grupo hidroxilo seleccionado entre un grupo aralquilo, un grupo trialquilsililo, un grupo alcoxialquilo, un grupo alcanóilo, un grupo arilcarbonilo y un grupo terc-butildifenilsililo (TBDPS), o representa un átomo de hidrógeno, R^4 representa un grupo metilo o etilo y X^- representa un anión monovalente.

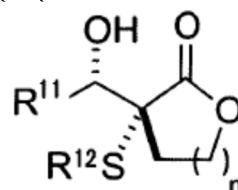
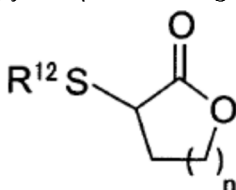
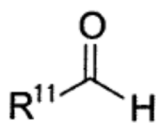
4. Una reacción de síntesis asimétrica, que incluye:

- 10 permitir que un compuesto representado por la siguiente Fórmula General (4) y un compuesto representado por la siguiente Fórmula General (5) reaccionen entre sí en presencia de un complejo de plata quirál, obtenido a partir de un compuesto de plata y un compuesto representado por la siguiente Fórmula General (A), para así obtener un compuesto representado por la siguiente fórmula general (6):



Fórmula General (A)

- 15 donde cada R^a representa, independientemente, un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo, un grupo alcoxi, un grupo alquenilo, un grupo arilo, un grupo arilalquilo, un grupo arilalquenilo, un anillo heterocíclico no aromático o un anillo heterocíclico aromático, m es un número entero 1 o 2; cuando m es 2, dos R^a pueden estar enlazados entre sí formando una estructura anular; y Ar representa un grupo arilo que puede tener un sustituyente,

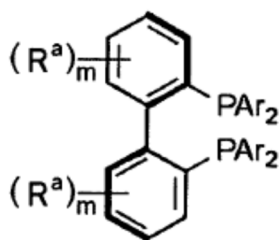


Fórmula General (4) Fórmula General (5) Fórmula General (6)

- 20 donde, en las Fórmulas Generales (4) a (6), R^{11} representa un átomo de hidrógeno o un sustituyente, R^{12} representa un grupo metilo o etilo y n es un número entero de 1 a 3.

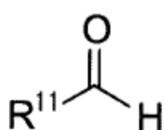
5. Una reacción de síntesis asimétrica, que incluye:

- 25 permitir que un compuesto representado por la siguiente Fórmula General (4) y un compuesto representado por la siguiente Fórmula General (5) reaccionen entre sí en presencia de un complejo de plata quirál, obtenido a partir de un compuesto de plata y un compuesto representado por la siguiente Fórmula General (B), para así obtener un compuesto representado por la siguiente fórmula general (7):

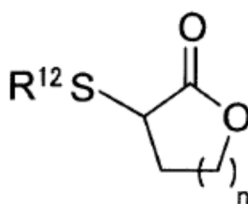


Fórmula General (B)

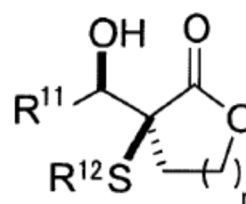
- 5 donde cada R^a representa independientemente un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo, un grupo alcoxi, un grupo alquenilo, un grupo arilo, un grupo arilalquilo, un grupo arilalquenilo, un anillo heterocíclico no aromático o un anillo heterocíclico aromático, m es un número entero 1 o 2; cuando m es 2, dos R^a pueden estar enlazados entre sí formando una estructura anular; y Ar representa un grupo arilo que puede tener un sustituyente,



Fórmula General (4)



Fórmula General (5)



Fórmula General (7)

donde, en las Fórmulas Generales (4) y (7), R^{11} representa un átomo de hidrógeno o un sustituyente y, en las Fórmulas Generales (5) y (7), R^{12} representa un grupo metilo o etilo, y n es un número entero de 1 a 3.

Efectos ventajosos de la invención

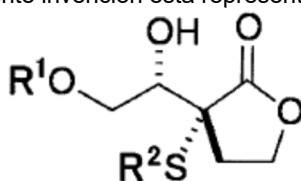
- 10 La presente invención está definida por las reivindicaciones adjuntas y proporciona un nuevo compuesto que posibilita la síntesis de compuestos útiles para la producción de medicamentos, tales como fármacos antivirales de la hepatitis C, a bajo coste, mediante una técnica de química orgánica sintética; y una reacción de síntesis asimétrica útil para la síntesis de un grupo de compuestos que incluye el nuevo compuesto. Éstos pueden resolver los problemas existentes arriba mencionados y lograr el objeto arriba indicado.

15 Descripción de realizaciones

A no ser que indique específicamente otra cosa, la configuración estérica en las fórmulas químicas y las fórmulas generales en la presente descripción y las reivindicaciones es una configuración absoluta.

Compuesto representado por la Fórmula General (1)

Un compuesto de la presente invención está representado por la siguiente Fórmula General (1):

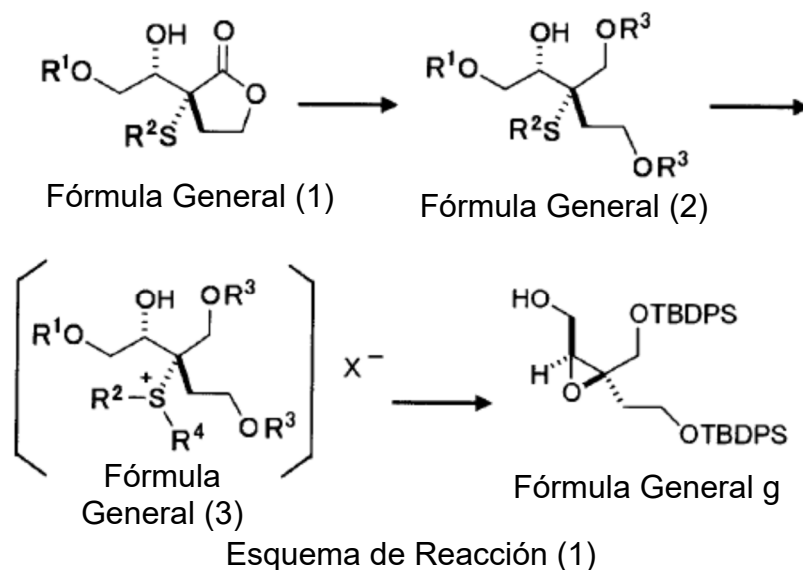


Fórmula General (1)

20

donde R^1 representa un grupo protector de un grupo hidroxilo seleccionado entre un grupo aralquilo, un grupo trialquilsililo, un grupo alcoxialquilo, un grupo alcanilo y un grupo arilcarbonilo, o representa un átomo de hidrógeno, y R^2 representa un grupo metilo o etilo.

- 25 El compuesto representado por la Fórmula General (1) es un material de partida para la síntesis del compuesto g vía un compuesto representado por la siguiente Fórmula General (2) y un compuesto representado por la siguiente Fórmula General (3), tal como se muestra, por ejemplo, en el siguiente Esquema de Reacción (1).



En el compuesto g, TBDPS designa un grupo terc-butildifenilsililo.

En las Fórmulas Generales (2) y (3), R¹ representa un grupo protector de un grupo hidroxilo seleccionado entre un grupo aralquilo, un grupo trialquilsililo, un grupo alcoxialquilo, un grupo alcanóilo y un grupo arilcarbonilo, o representa un átomo de hidrógeno, R² representa un grupo metilo o etilo, R³ representa un grupo protector de un grupo hidroxilo seleccionado entre un grupo aralquilo, un grupo trialquilsililo, un grupo alcoxialquilo, un grupo alcanóilo, un grupo arilcarbonilo y un grupo terc-butildifenilsililo (TBDPS), o representa un átomo de hidrógeno, R⁴ representa un grupo metilo o etilo, y X⁻ representa un anión monovalente.

Tal como se describe en la publicación internacional n° WO2004/071503, el compuesto g es un compuesto intermedio en la síntesis de un compuesto útil para fármacos antiviral de la hepatitis C (VHC), tal como un compuesto representado por la Fórmula General (1') en la publicación internacional n° WO2004/071503 (véanse los ejemplos de la publicación internacional n° WO2004/071503).

Tal como se describe más arriba, el compuesto representado por la Fórmula General (1) es un compuesto que puede ser un elemento sintético ópticamente activo en la síntesis de medicamentos, tales como fármacos anti-VHC. Y, utilizando la reacción de síntesis asimétrica abajo descrita descubierta por los presentes inventores, el compuesto representado por la Fórmula General (1) puede sintetizarse empleando una cantidad catalítica de una fuente quiral. Por tanto, el compuesto representado por la Fórmula General (1) se puede sintetizar de forma económica sin utilizar una gran cantidad de costosas sustancias ópticamente activas.

El grupo protector de hidroxilo representado por R¹ en la Fórmula General (1) se selecciona apropiadamente, en función del objetivo previsto, de entre un grupo aralquilo, un grupo trialquilsililo, un grupo alcoxialquilo, un grupo alcanóilo y un grupo arilcarbonilo. Se puede hacer referencia a documentos tales como Green et al., Protective Groups in Organic Synthesis, 3rd Edition, 1999, John Wiley & Sons, Inc.

Cuando el anillo arilo del grupo protector (por ejemplo un anillo de benceno) tiene un sustituyente, ejemplos de sustituyentes incluyen un átomo de halógeno y un grupo alcoxi.

Ejemplos de grupos aralquilo incluyen los grupos bencilo, p-metoxibencilo (PMB) y p-aminobencilo.

Ejemplos de grupos trialquilsililo incluyen los grupos trimetilsililo, trietilsililo y terc-butildimetilsililo (TBS).

Ejemplos de grupos alcoxialquilo incluyen los grupos metoximetilo y etoximetilo.

Ejemplos de grupos alcanóilo incluyen los grupos acetilo y trifluoroacetilo.

Ejemplos de grupos arilcarbonilo incluyen los grupos benzoilo y fenilcarbonilo sustituido.

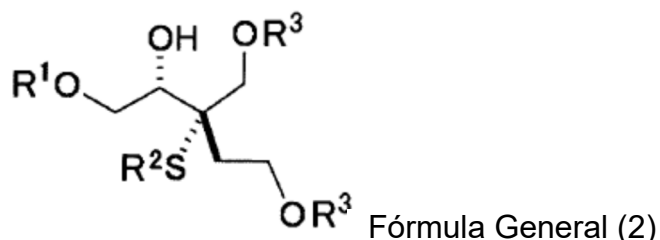
Entre éstos, desde el punto de vista de los efectos como grupo protector y la facilidad de reacción de desprotección en la reacción de síntesis, son preferibles los grupos aralquilo y trialquilsililo, siendo especialmente preferentes los grupos p-metoxibencilo (PMB), bencilo y terc-butildimetilsililo (TBS).

Preferentemente R² es un grupo metilo, ya que permite acortar el tiempo de reacción de la síntesis del compuesto representado por la Fórmula General (1).

El método de síntesis del compuesto representado por la Fórmula General (1) no está sometido a ninguna limitación particular y se puede seleccionar apropiadamente en función del objetivo previsto. Preferiblemente es una síntesis basada en la reacción de síntesis asimétrica de la presente invención abajo descrita.

Compuesto representado por la Fórmula General (2)

Un compuesto de la presente invención está representado por la siguiente Fórmula General (2):



5 donde R¹ representa un grupo protector de un grupo hidroxilo seleccionado entre un grupo aralquilo, un grupo trialquilsililo, un grupo alcoxialquilo, un grupo alcanóilo y un grupo arilcarbonilo, o representa un átomo de hidrógeno, R² representa un grupo metilo o etilo, y R³ representa un grupo protector de un grupo hidroxilo seleccionado entre un grupo aralquilo, un grupo trialquilsililo, un grupo alcoxialquilo, un grupo alcanóilo, un grupo arilcarbonilo y un grupo terc-butildifenilsililo, o representa un átomo de hidrógeno.

10 Tal como se muestra arriba en el Esquema de Reacción (1), el compuesto representado por la Fórmula General (2) es útil como producto intermedio en la síntesis del compuesto g a partir del compuesto de la presente invención representado por la Fórmula General (1).

15 El grupo protector de un grupo hidroxilo representado por R¹ en la Fórmula General (2) se selecciona apropiadamente, en función del objetivo previsto, entre los mismos grupos protectores que los indicados como ejemplos para R¹ en la Fórmula General (1). Además, los grupos protectores preferentes y las razones para ello son los mismos que en el caso de R¹ en la Fórmula General (1).

Preferentemente R² en la Fórmula General (2) es un grupo metilo, ya que permite acortar el tiempo de reacción de la síntesis de un precursor del compuesto representado por la Fórmula General (2) (es decir, el compuesto representado por la Fórmula General (1)).

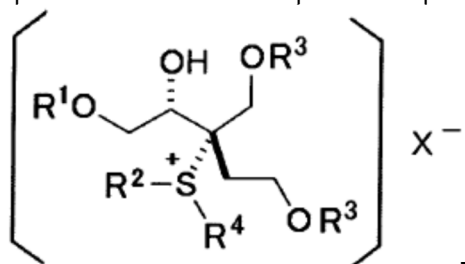
20 El grupo protector de un grupo hidroxilo representado por R³ en la Fórmula General (2) se selecciona apropiadamente, en función del objetivo previsto, entre los mismos grupos protectores que los indicados como ejemplos para R¹ en la Fórmula General (1). El grupo protector para un grupo hidroxilo es preferiblemente un grupo terc-butildifenilsililo (TBDPS) desde el punto de vista de la facilidad de síntesis del compuesto g.

25 El método de síntesis del compuesto representado por la Fórmula General (2) no está sometido a ninguna limitación particular y se puede seleccionar apropiadamente en función del objetivo previsto. Por ejemplo, se trata de un método para sintetizar el compuesto representado por la Fórmula General (2) a partir del compuesto representado por la Fórmula General (1).

30 El método para sintetizar el compuesto representado por la Fórmula General (2) a partir del compuesto representado por la Fórmula General (1) es, por ejemplo, un método donde una lactona se reduce a diol utilizando un agente reductor. El agente reductor no está sometido a ninguna limitación particular y se puede seleccionar apropiadamente en función del objetivo previsto. Como ejemplos se mencionan LiAlH₄, NaAlH₂(OC₂H₄OCH₃)₂ y NaBH₄. El disolvente utilizado en este método no está sometido a ninguna limitación particular y se puede seleccionar apropiadamente en función del objetivo previsto. Ejemplos de éste incluyen tetrahidrofurano.

35 Compuesto representado por la Fórmula General (3)

Un compuesto de la presente invención está representado por la siguiente Fórmula General (3):



Fórmula General (3)

40 donde R¹ representa un grupo protector de un grupo hidroxilo seleccionado entre un grupo aralquilo, un grupo trialquilsililo, un grupo alcoxialquilo, un grupo alcanóilo y un grupo arilcarbonilo, o representa un átomo de hidrógeno, R² representa un grupo metilo o etilo, R³ representa un grupo protector de un grupo hidroxilo seleccionado entre un grupo aralquilo, un grupo trialquilsililo, un grupo alcoxialquilo, un grupo alcanóilo, un

grupo arilcarbonilo y un grupo terc-butildifenilsililo, o representa un átomo de hidrógeno, R^4 representa un grupo metilo o etilo, y X^- representa un anión monovalente.

- 5 Tal como se muestra arriba en el Esquema de Reacción (1), el compuesto representado por la Fórmula General (3) es útil como producto intermedio en la síntesis del compuesto g a partir del compuesto de la presente invención representado por la Fórmula General (1).

El grupo protector de hidroxilo representado por R^1 en la Fórmula General (3) se selecciona apropiadamente, en función del objetivo previsto, entre los indicados como ejemplos para R^1 en la Fórmula General (1). Además, los grupos protectores preferibles y las razones por las que éstos son preferibles son los mismos que en el caso de R^1 en la Fórmula General (1).

- 10 Preferentemente R^2 en la Fórmula General (3) es un grupo metilo, ya que es posible acortar el tiempo de reacción de la síntesis del compuesto representado por la Fórmula General (1), que es un producto intermedio en la síntesis del compuesto representado por la Fórmula General (3).

- 15 El grupo protector de un grupo hidroxilo representado por R^3 en la Fórmula General (3) se selecciona apropiadamente, en función del objetivo previsto, entre los indicados como ejemplos para R^1 en la Fórmula General (1). El grupo protector para un grupo hidroxilo es preferiblemente un grupo terc-butildifenilsililo (TBDPS) desde el punto de vista de la facilidad de síntesis del compuesto g.

R^4 en la Fórmula General (3) es preferiblemente un grupo metilo, ya que es posible realizar la epoxidación fácilmente para facilitar la síntesis del compuesto g.

- 20 X^- en la Fórmula General (3) no está sometido a ninguna limitación particular y se puede seleccionar apropiadamente en función del objetivo previsto siempre que sea un anión monovalente. Como ejemplos se incluyen tetrafluoroborato (BF_4^-), hexafluorofosfato (PF_6^-) y hexafluoroantimonato (SbF_6^-). Entre éstos, desde el punto de vista de la estereoselectividad de la reacción asimétrica, son preferibles el hexafluorofosfato (PF_6^-) y el hexafluoroantimonato (SbF_6^-).

- 25 El método de síntesis del compuesto representado por la Fórmula General (3) no está sometido a ninguna limitación particular y se puede seleccionar apropiadamente en función del objetivo previsto. Por ejemplo, se trata de un método para sintetizar el compuesto representado por la Fórmula General (3) a partir del compuesto representado por la Fórmula General (2).

- 30 El método para sintetizar el compuesto representado por la Fórmula General (3) a partir del compuesto representado por la Fórmula General (2) es, por ejemplo, un método donde un grupo tiometoxi o tioetoxi se convierten en $(R^2R^4)S^+$ utilizando un agente alquilante. El agente alquilante no está sometido a ninguna limitación particular y se puede seleccionar apropiadamente en función del objetivo previsto. Como ejemplos se incluyen $Me_2Cl(SbF_6)$, $(MeO)_2CHBF_4$, Me_3OBF_4 , Et_3OBF_4 , $MeOTf$, $MeSO_2F$, $(MeO)_2SO_2$ y MeI (donde "Me" significa "metilo", "Et" significa "etilo" y "Tf" significa "trifluorometanosulfonilo"). El disolvente utilizado en este método no está sometido a ninguna limitación particular y se puede seleccionar apropiadamente en función del
- 35 objetivo previsto. Como ejemplos se incluyen dietil éter.

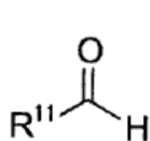
Tal como se muestra arriba en el Esquema de Reacción (1), el compuesto representado por la Fórmula General (3) puede ser un precursor del compuesto g, que es un compuesto útil para fármacos antiviral de la hepatitis C (VHC) tal como se describe en la publicación internacional n° WO2004/071503.

Reacción de síntesis asimétrica

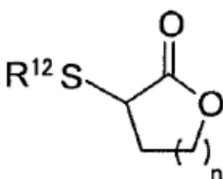
- 40 *Primera reacción de síntesis asimétrica*

Una reacción de síntesis asimétrica de la presente invención (una primera reacción de síntesis asimétrica) es permitir que un compuesto representado por la siguiente Fórmula General (4) y un compuesto representado por la siguiente Fórmula General (5) reaccionen entre sí en presencia de un complejo de plata quirral, para así obtener un compuesto representado por la siguiente Fórmula General (6).

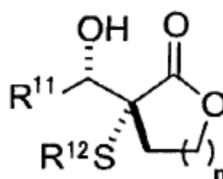
- 45 Compuesto representado por la Fórmula General (4), compuesto representado por la Fórmula General (5) y compuesto representado por la Fórmula General (6)



Fórmula General (4)



Fórmula General (5)



Fórmula General (6)

En las Fórmulas Generales (4) a (6), R^{11} representa un átomo de hidrógeno o un sustituyente, R^{12} representa un grupo metilo o etilo y n es un número entero de 1 a 3.

El sustituyente representado por R^{11} en las Fórmulas Generales (4) a (6) no está sometido a ninguna limitación particular y se puede seleccionar apropiadamente en función del objetivo previsto. Como ejemplos se incluyen los grupos alquilo, alquenilo, arilo, arilalquilo, arilalquenilo, hidroxialquilo, cuyo grupo hidroxilo puede estar protegido, y aminoalquilo, cuyo grupo amino puede estar protegido.

- 5 Ejemplos de grupos alquilo incluyen alquilo de 1 a 20 átomos de carbono. Ejemplos de grupos alquilo incluyen grupos isobutilo y n-pentilo.

Ejemplos de grupos alquenilo incluyen grupos alquenilo de 1 a 20 átomos de carbono.

Ejemplos de grupos arilo incluyen grupos arilo de 1 a 20 átomos de carbono.

- 10 Ejemplos de grupos arilalquilo incluyen grupos arilalquilo de 1 a 20 átomos de carbono. Ejemplos de grupos arilalquilo incluyen el grupo 2-feniletilo.

Ejemplos de grupos arilalquenilo incluyen grupos arilalquenilo de 1 a 20 átomos de carbono.

Los grupos alquilo, alquenilo, arilo, arilalquilo y arilalquenilo pueden tener, por ejemplo, un halógeno, un grupo nitro y/o un grupo ciano.

- 15 El grupo hidroxialquilo cuyo grupo hidroxilo puede estar protegido no está sometido a ninguna limitación particular y se puede seleccionar apropiadamente en función del objetivo previsto. Ejemplos de grupos alquilo del grupo hidroxialquilo cuyo grupo hidroxilo puede estar protegido incluyen grupos alquilo de 1 a 20 átomos de carbono. El grupo protector del grupo hidroxialquilo cuyo grupo hidroxilo puede estar protegido no está sometido a ninguna limitación particular y se puede seleccionar apropiadamente en función del objetivo previsto, siempre que sea un grupo protector para un grupo hidroxilo. Ejemplos del mismo incluyen los mismos grupos protectores que los indicados como ejemplos para R^1 en la Fórmula General (1). El grupo hidroxialquilo cuyo grupo hidroxilo puede estar protegido es preferiblemente un grupo p-metoxibenciloximetilo, benciloximetilo o terc-butildimetilsililoximetilo.
- 20

- 25 El grupo aminoalquilo cuyo grupo amino puede estar protegido no está sometido a ninguna limitación particular y se puede seleccionar apropiadamente en función del objetivo previsto. Ejemplos de grupos alquilo del grupo aminoalquilo cuyo grupo amino puede estar protegido incluyen grupos alquilo de 1 a 20 átomos de carbono. El grupo protector en el grupo aminoalquilo cuyo grupo amino puede estar protegido no está sometido a ninguna limitación particular y se puede seleccionar apropiadamente en función del objetivo previsto, siempre que sea un grupo protector para un grupo amino. Ejemplos del mismo incluyen un grupo metoxicarbonilo, terc-butoxicarbonilo, benciloxicarbonilo, aliloxicarbonilo, formilo, acetilo, benzoilo, metilo, etilo, alilo, bencenosulfonilo y ftaloilo.
- 30

Complejo de plata quirál (primer complejo de plata quirál)

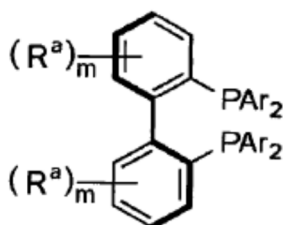
El complejo de plata quirál (primer complejo de plata quirál) no está sometido a ninguna limitación particular y se puede seleccionar apropiadamente en función del objetivo previsto, siempre que sea un complejo de plata obtenido a partir de un compuesto de plata y un compuesto representado por la siguiente Fórmula General (A).

- 35 Compuesto de plata

El compuesto de plata no está sometido a ninguna limitación particular y se puede seleccionar apropiadamente en función del objetivo previsto, siempre que sea un compuesto capaz de formar el complejo de plata quirál. Ejemplos del mismo incluyen $AgPF_6$, $AgBF_4$, $AgSbF_6$, $AgOTf$ (donde Tf designa un grupo trifluorometilsulfonilo (CF_3SO_2), lo mismo es aplicable más adelante), $AgClO_4$, $AgNTf_2$ y $AgOAc$ (donde Ac designa un grupo acetilo). Entre éstos, desde el punto de vista de la reactividad y la estereoselectividad, son preferibles $AgPF_6$, $AgBF_4$ y $AgSbF_6$, siendo especialmente preferible $AgPF_6$.

40

Compuesto representado por la Fórmula General (A)



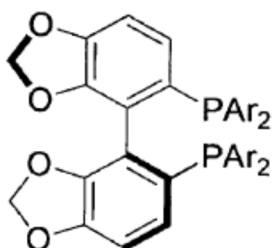
Fórmula General (A)

- 45 donde cada R^a representa independientemente un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo, alcoxi, alquenilo, arilo, arilalquilo, arilalquenilo, un anillo heterocíclico no aromático o un anillo heterocíclico aromático, m es un número entero 1 o 2; cuando m es 2, dos R^a pueden estar enlazados entre sí formando una estructura de anillo; y Ar representa un grupo arilo que puede tener un sustituyente.

- Ejemplos de grupos alquilo representados por R^a en la Fórmula General (A) incluyen grupos alquilo de 1 a 20 átomos de carbono. Ejemplos de grupos alquilo de 1 a 20 átomos de carbono incluyen los grupos metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, terc-butilo, 1-pentilo, 2-pentilo, 3-pentilo, isopentilo, neopentilo, terc-pentilo, 1-hexilo, 2-hexilo, 3-hexilo, 1-metiletil-n-pentilo, 1,1,2-trimetil-n-propilo, 1,2,2-trimetil-n-propilo, 3,3-dimetil-n-butilo, 1-heptilo, 2-heptilo, 1-etil-1,2-dimetil-n-propilo, 1-etil-2,2-dimetil-n-propilo, 1-octilo, 3-octilo, 4-metil-3-n-heptilo, 6-metil-2-n-heptilo, 2-propil-1-n-heptilo, 2,4,4-trimetil-1-n-pentilo, 1-nonilo, 2-nonilo, 2,6-dimetil-4-n-heptilo, 3-etil-2,2-dimetil-3-n-pentilo, 3,5,5-trimetil-1-n-hexilo, 1-decilo, 2-decilo, 4-decilo, 3,7-dimetil-1-n-octilo y 3,7-dimetil-3-n-octilo. Otros ejemplos incluyen grupos alquilo cíclicos tales como los grupos ciclopropilo, 1-metilciclopropilo, 2-metilciclopropilo, 4-metilciclohexilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo y ciclononilo, grupo ciclododecilo.
- Ejemplos de grupos alcoxi representados por R^a en la Fórmula General (A) incluyen grupos alcoxi de 1 a 10 átomos de carbono. Ejemplos de grupos alcoxi de 1 a 10 átomos de carbono incluyen los grupos metoxi, etoxi, n-propiloxi, isopropiloxi, n-butiloxi, sec-butiloxi, terc-butiloxi, isobutiloxi, n-pentiloxi, 2,2-dimetilpropiloxi, ciclopentiloxi, n-hexiloxi, ciclohexiloxi, 2-metilpentiloxi y 2-etilhexiloxi.
- Entre éstos, desde el punto de vista de la estereoselectividad de la reacción asimétrica, los grupo alcoxi de 1 a 5 átomos de carbono son preferentes, los grupos alcoxi de 1 a 3 átomos de carbono son especialmente preferentes y los grupos metoxi son particularmente preferentes.
- Ejemplos de grupos alquenilo representados por R^a en la Fórmula General (A) incluyen los grupos etenilo, 1-propenilo, 2-propenilo, 1-butenilo, 2-butenilo, 3-butenilo, 1-pentenilo, 2-pentenilo, 3-pentenilo, 4-pentenilo, 1-hexenilo, 2-hexenilo, 3-hexenilo, 4-hexenilo y 5-hexenilo.
- Ejemplos de grupos arilo representados por R^a en la Fórmula General (A) incluyen los grupos fenilo, α -naftilo, β -naftilo, o-bifenilo, m-bifenilo, p-bifenilo, 1-antrilo, 2-antrilo, 9-antrilo, 1-fenantrilo, 2-fenantrilo, 3-fenantrilo, 4-fenantrilo y 9-fenantrilo.
- Ejemplos de grupos arilarilo representados por R^a en la Fórmula General (A) incluyen los grupos bencilo, fenetilo, 3-fenilpropilo, 4-fenilbutilo, 5-fenilpentilo, 6-fenilhexilo, α -naftilmetilo, β -naftilmetilo, o-bifenililmetilo, m-bifenililmetilo, p-bifenililmetilo, 1-antrilmetilo, 2-antrilmetilo, 9-antrilmetilo, 1-fenantrilmetilo, 2-fenantrilmetilo, 3-fenantrilmetilo, 4-fenantrilmetilo, 9-fenantrilmetilo, α -naftiletilo, β -naftiletilo, o-bifenililetilo, m-bifenililetilo, p-bifenililetilo, 1-antriletilo, 2-antriletilo, 9-antriletilo, 1-fenantriletilo, 2-fenantriletilo, 3-fenantriletilo, 4-fenantriletilo, 9-fenantriletilo, bifenilmetilo y tritilo.
- Ejemplos de grupos arilalquenilo representados por R^a en la Fórmula General (A) incluyen los grupos 1-feniletenilo, 2-feniletenilo, 1-fenil-1-propenilo, 2-fenil-1-propenilo, 3-fenil-1-propenilo, 1-fenil-2-propenilo, 2-fenil-2-propenilo, 3-fenil-2-propenilo, 1-fenil-1-butenilo, 2-fenil-1-butenilo, 3-fenil-1-butenilo, 4-fenil-1-butenilo, 1-fenil-2-butenilo, 2-fenil-2-butenilo, 3-fenil-2-butenilo, 4-fenil-2-butenilo, 1-fenil-3-butenilo, 2-fenil-3-butenilo, 3-fenil-3-butenilo, 4-fenil-3-butenilo, 5-fenil-1-pentenilo, 5-fenil-2-pentenilo, 5-fenil-3-pentenilo, 5-fenil-4-pentenilo, 6-fenil-1-hexenilo, 6-fenil-2-hexenilo, 6-fenil-3-hexenilo, 6-fenil-4-hexenilo y 6-fenil-5-hexenilo.
- Ejemplos de anillos heterocíclicos no aromáticos representados por R^a en la Fórmula General (A) incluyen grupos de anillo monoheterocíclicos de 5 miembros a 7 miembros y un ejemplo de anillo diheterocíclico fusionado de 6 a 10 átomos constituyentes. Éstos pueden contener de 1 a 3 átomos de oxígeno, de 1 a 3 átomos de nitrógeno, de 1 a 3 átomos de azufre o de 1 a 3 átomos de cualquier combinación de los mismos.
- Ejemplos del anillo heterocíclico no aromático incluyen los grupos 2-tetrahidrofuranilo, 3-tetrahidrofuranilo, 2-tetrahidropirranilo, 3-tetrahidropirranilo, 1-pirrolidinilo, 2-pirrolidinilo, 3-pirrolidinilo, 1-pirrolinilo, 2-pirrolinilo, 3-pirrolinilo, 4-pirrolinilo, 5-pirrolinilo, 1-imidazolidinilo, 2-imidazolidinilo, 4-imidazolidinilo, 1-imidazolinilo, 2-imidazolinilo, 4-imidazolinilo, 1-pirazolidinilo, 3-pirazolidinilo, 4-pirazolidinilo, 1-pirazolinilo, 2-pirazolinilo, 3-pirazolinilo, 4-pirazolinilo, 5-pirazolinilo, 1-piperidilo, 2-piperidilo, 3-piperidilo, 4-piperidilo, 1-piperazinilo, 2-piperazinilo, 3-piperazinilo, 1-indolinilo, 2-indolinilo, 3-indolinilo, 4-indolinilo, 5-indolinilo, 6-indolinilo, 7-indolinilo, 1-isoindolinilo, 2-isoindolinilo, 4-isoindolinilo, 5-isoindolinilo, 2-quinuclidinilo, 3-quinuclidinilo, 4-quinuclidinilo, 2-morfolinilo, 3-morfolinilo, 4-morfolinilo, 1-azetidino, 2-azetidino, 3-azetidino, 1-azetidino, 3-azetidino y 4-azetidino.
- Ejemplos de grupos de anillo heterocíclico aromático representados por R^a en la Fórmula General (A) incluyen grupos de anillo monoheterocíclico de 5 miembros a 7 miembros y un ejemplo de anillo diheterocíclico fusionado de 8 a 10 átomos constituyentes. Éstos pueden contener de 1 a 3 átomos de oxígeno, de 1 a 3 átomos de nitrógeno, de 1 a 3 átomos de azufre o de 1 a 3 átomos de cualquier combinación de los mismos. Ejemplos de anillos heterocíclicos aromáticos incluyen los grupos 2-tienilo, 3-tienilo, 2-furilo, 3-furilo, 2-pirranilo, 3-pirranilo, 4-pirranilo, 2-benzofuranilo, 3-benzofuranilo, 4-benzofuranilo, 5-benzofuranilo, 6-benzofuranilo, 7-benzofuranilo, 1-isobenzofuranilo, 4-isobenzofuranilo, 5-isobenzofuranilo, 2-benzotienilo, 3-benzotienilo, 4-benzotienilo, 5-benzotienilo, 6-benzotienilo, 7-benzotienilo, 1-isobenzotienilo, 4-isobenzotienilo, 5-isobenzotienilo, 2-cromenilo, 3-cromenilo, 4-cromenilo, 5-cromenilo, 6-cromenilo, 7-cromenilo, 8-cromenilo, 1-pirrolilo, 2-pirrolilo, 3-pirrolilo, 1-imidazolilo, 2-imidazolilo, 4-imidazolilo, 1-pirazolilo, 3-pirazolilo, 4-pirazolilo, 2-tiazolilo, 4-tiazolilo, 5-tiazolilo, 3-isotiazolilo, 4-isotiazolilo, 5-isotiazolilo, 2-oxazolilo, 4-oxazolilo, 5-oxazolilo, 3-isooxazolilo, 4-isooxazolilo, 5-isooxazolilo, 2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo, 2-pirazinilo, 2-pirimidinilo, 4-pirimidinilo, 5-pirimidinilo, 3-piridazinilo, 4-piridazinilo, 1-indolizino, 2-indolizino, 3-indolizino, 5-indolizino, 6-indolizino, 7-indolizino, 8-indolizino,

- 1-isoindolilo, 4-isoindolilo, 5-isoindolilo, 1-indolilo, 2-indolilo, 3-indolilo, 4-indolilo, 5-indolilo, 6-indolilo, 7-indolilo, 1-indazolilo, 2-indazolilo, 3-indazolilo, 4-indazolilo, 5-indazolilo, 6-indazolilo, 7-indazolilo, 1-purinilo, 2-purinilo, 3-purinilo, 6-purinilo, 7-purinilo, 8-purinilo, 2-quinolilo, 3-quinolilo, 4-quinolilo, 5-quinolilo, 6-quinolilo, 7-quinolilo, 8-quinolilo, 1-isoquinolilo, 3-isoquinolilo, 4-isoquinolilo, 5-isoquinolilo, 6-isoquinolilo, 7-isoquinolilo, 8-isoquinolilo, 1-ftalazinilo, 5-ftalazinilo, 6-ftalazinilo, 2-naftiridinilo, 3-naftiridinilo, 4-naftiridinilo, 2-quinoxalinilo, 5-quinoxalinilo, 6-quinoxalinilo, 2-quinazolinilo, 4-quinazolinilo, 5-quinazolinilo, 6-quinazolinilo, 7-quinazolinilo, 8-quinazolinilo, 3-cinnolinilo, 4-cinnolinilo, 5-cinnolinilo, 6-cinnolinilo, 7-cinnolinilo, 8-cinnolinilo, 2-pteridinilo, 4-pteridinilo, 6-pteridinilo, 7-pteridinilo y 3-furazanilo.

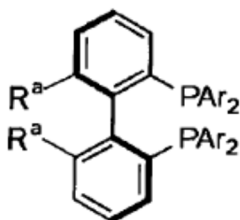
- 10 El compuesto representado por la Fórmula General (A) y que tiene una estructura de anillo en la que dos R^a están enlazados entre sí cuando m es 2 no está sometido a ninguna limitación particular y se puede seleccionar apropiadamente en función del objetivo previsto. Ejemplos del mismo incluyen un compuesto representado por la Fórmula General (A) que tiene una estructura bipiperonilo. Ejemplos específicos del mismo incluyen un compuesto representado por la siguiente Fórmula General (A-2).



Fórmula General (A-2)

- 15 En la Fórmula General (A-2), Ar designa un grupo 3,5-di-terc-butil-4-metoxifenilo.
- En la Fórmula General (A), Ar no está sometido a ninguna limitación particular y se puede seleccionar apropiadamente en función del objetivo previsto, siempre que sea un grupo arilo que puede tener un sustituyente.
- 20 El grupo arilo no está sometido a ninguna limitación particular y se puede seleccionar apropiadamente en función del objetivo previsto. Como ejemplos del mismo se incluyen los grupos arilo indicados como ejemplos para la explicación de R^a. Entre éstos es preferible un grupo fenilo.
- El sustituyente del grupo arilo que puede tener un sustituyente no está sometido a ninguna limitación particular y se puede seleccionar apropiadamente en función del objetivo previsto. Ejemplos del mismo incluyen grupos alquilo y alcoxi.
- 25 Preferentemente, el grupo alquilo es un grupo alquilo de 1 a 10 átomos de carbono, de forma especialmente preferible de 1 a 6 átomos de carbono, de forma particularmente preferible de 1 a 4 átomos de carbono. Ejemplos del mismo incluyen los grupos metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo y terc-butilo. Entre éstos es preferible el grupo terc-butilo.
- 30 El grupo alcoxi es preferiblemente un grupo alcoxi de 1 a 10 átomos de carbono, de forma especialmente preferible de 1 a 6 átomos de carbono, de forma particularmente preferible de 1 a 4 átomos de carbono. Ejemplos de grupos alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono incluyen los grupos metoxi, etoxi, n-propilo, isopropilo, n-butiloxi, sec-butoxi, terc-butoxi e isobutilo. Entre éstos es preferible el grupo metoxi.
- La posición de sustitución del sustituyente en el grupo arilo que puede tener un sustituyente no está sometida a ninguna limitación particular y se puede seleccionar apropiadamente en función del objetivo previsto.
- 35 El número de sustituyentes en el grupo arilo no está sometido a ninguna limitación particular y se puede seleccionar apropiadamente en función del objetivo previsto. Por ejemplo es de 1 a 3.

Desde el punto de vista de la estereoselectividad en la reacción asimétrica, el compuesto representado por la Fórmula General (A) es un compuesto representado por la siguiente Fórmula General (A-1).



Fórmula General (A-1)

En la Fórmula General (A-1), R^a representa un grupo metoxi y Ar representa un grupo 3,5-di-terc-butil-4-metoxifenilo.

Método de síntesis del complejo de plata quirál (primer complejo de plata quirál)

5 El método de síntesis del complejo de plata quirál (primer complejo de plata quirál) no está sometido a ninguna limitación particular y se puede seleccionar apropiadamente en función del objetivo previsto. En un ejemplo de método, el complejo de plata quirál se obtiene mezclando el compuesto de plata y el compuesto representado por la Fórmula General (A) bajo atmósfera inerte, opcionalmente en un disolvente.

10 La cantidad del compuesto de plata y del compuesto representado por la Fórmula General (A) utilizados en la síntesis del complejo de plata quirál (primer complejo de plata quirál) no están sometidas a ninguna limitación particular y se pueden seleccionar apropiadamente en función del objetivo previsto. La cantidad del compuesto representado por la Fórmula General (A) oscila preferiblemente entre 1,0 mol y 2,0 mol, de forma especialmente preferible entre 1,0 mol y 1,1 mol, en relación con 1,0 mol del compuesto de plata. Si el compuesto representado por la Fórmula General (A) está presente en una cantidad inferior a 1,0 mol, su estereoselectividad puede disminuir, mientras que si está presente en una cantidad superior a 2,0 mol, su actividad catalítica puede disminuir. La cantidad del compuesto representado por la Fórmula General (A) que entra dentro del intervalo preferible arriba mencionado es ventajosa en términos de estereoselectividad y actividad catalítica.

La atmósfera inerte no está sometida a ninguna limitación particular y se puede seleccionar apropiadamente en función del objetivo previsto. Por ejemplo, es una atmósfera de argón.

20 El disolvente no está sometido a ninguna limitación particular y se puede seleccionar apropiadamente en función del objetivo previsto. Por ejemplo es tolueno. Preferiblemente, el tolueno es tolueno anhidro.

La temperatura de la reacción de síntesis del complejo de plata quirál no está sometida a ninguna limitación particular y se puede seleccionar apropiadamente en función del objetivo previsto. Por ejemplo es temperatura ambiente. La temperatura ambiente es, por ejemplo, de 20°C a 30°C.

25 El tiempo de reacción en la síntesis del complejo de plata quirál no está sometido a ninguna limitación particular y se puede seleccionar apropiadamente en función del objetivo previsto. Por ejemplo oscila entre 0,5 horas y 1 hora.

Condiciones de reacción para la reacción de síntesis asimétrica (primera reacción de síntesis asimétrica)

30 En la reacción de síntesis asimétrica (primera reacción de síntesis asimétrica), se puede obtener un compuesto representado por la Fórmula General (6) permitiendo que el compuesto representado por la Fórmula General (4) y el compuesto representado por la Fórmula General (5) reaccionen entre sí utilizando el complejo de plata quirál y opcionalmente una cantidad catalítica de una base.

Base

35 La base no está sometida a ninguna limitación particular y se puede seleccionar apropiadamente en función del objetivo previsto. Ejemplos de la misma incluyen diazabicycloundeceno (DBU, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno), trietilamina, 1,5,7-triazabicyclo[4.4.0]dec-5-eno y N,N-diisopropiletilamina.

40 La cantidad de la base no está sometida a ninguna limitación particular y se puede seleccionar apropiadamente en función del objetivo previsto. Preferiblemente oscila entre el 0,5 mol% y el 10 mol%, de forma especialmente preferible entre el 1 mol% y el 8 mol%, de forma particularmente preferible entre el 2 mol% y el 6 mol%, en relación con el compuesto representado por la Fórmula General (5). Si la cantidad de base utilizada es inferior a 0,5 mol%, la reacción puede no producirse con éxito, mientras que si es superior a 10 mol%, se pueden producir reacciones secundarias. La cantidad de la base que entra dentro del intervalo particularmente preferible arriba indicado es ventajosa en términos de estereoselectividad y actividad catalítica.

Además, la cantidad de la base utilizada oscila preferiblemente entre 0,8 mol y 2 mol en relación con 1 mol de una cantidad del complejo de plata quirál utilizado, descrito más abajo.

45 Cantidad de complejo de plata quirál utilizado

50 La cantidad del complejo de plata quirál utilizado en la reacción de síntesis asimétrica (primera reacción de síntesis asimétrica) no está sometida a ninguna limitación particular y se puede seleccionar apropiadamente en función del objetivo previsto. Es preferible una cantidad del 0,5 mol% al 10 mol%, de forma especialmente preferible de 1 mol% al 8 mol%, de forma particularmente preferible del 2 mol% al 6 mol%, en relación con el compuesto representado por la Fórmula General (5). Si la cantidad del complejo de plata quirál utilizado es inferior a 0,5 mol%, la estereoselectividad puede disminuir, mientras que si es superior a 10 mol%, la cantidad de catalizador es grande, lo que puede conducir potencialmente a un coste mayor de la síntesis. La cantidad del complejo de plata quirál que entra dentro del intervalo particularmente preferible arriba indicado resulta ventajosa, ya que se puede obtener una estereoselectividad alta y se puede llevar a cabo una reacción de síntesis asimétrica a bajo coste.

Cantidad del compuesto representado por la Fórmula General (4) utilizado

La cantidad del compuesto representado por la Fórmula General (4) utilizado en la reacción de síntesis asimétrica (primera reacción de síntesis asimétrica) no está sometida a ninguna limitación particular y se puede seleccionar apropiadamente en función del objetivo previsto. Preferiblemente es de 1 mol o más, de forma especialmente preferible de 1 mol a 2 mol, de forma particularmente preferible de 1,1 mol a 1,5 mol, en relación con 1 mol del compuesto representado por la Fórmula General (5). Si la cantidad del compuesto representado por la Fórmula General (4) es inferior a 1 mol, el rendimiento de la reacción puede disminuir, mientras que si es superior a 2 mol, la purificación puede requerir mucho tiempo y esfuerzo. La cantidad del compuesto representado por la Fórmula General (4) que entra dentro del intervalo particularmente preferible arriba indicado resulta ventajosa porque el rendimiento de la reacción es bueno y la síntesis se puede llevar a cabo sin emplear mucho tiempo y esfuerzo para la purificación.

Disolvente orgánico

En la reacción de síntesis asimétrica (primera reacción de síntesis asimétrica) se utiliza preferiblemente un disolvente orgánico. El disolvente orgánico no está sometido a ninguna limitación particular y se puede seleccionar apropiadamente en función del objetivo previsto. Ejemplos del mismo incluyen tolueno, tetrahidrofurano (THF) y cloruro de metileno. La cantidad del disolvente orgánico utilizado no está sometida a ninguna limitación particular y se puede seleccionar apropiadamente en función del objetivo previsto.

Temperatura de reacción

La temperatura de reacción en la reacción de síntesis asimétrica (primera reacción de síntesis asimétrica) no está sometida a ninguna limitación particular y se puede seleccionar apropiadamente en función del objetivo previsto. Preferiblemente oscila entre -40°C y 20°C, de forma especialmente preferible entre -30°C y 10°C, de forma particularmente preferible entre -25°C y -15°C. Si la temperatura de reacción es inferior a -40°C, el progreso de la reacción puede ser lento, mientras que si es superior a 20°C, la estereoselectividad puede disminuir. La temperatura de reacción que entra dentro del intervalo particularmente preferible arriba indicado es ventajosa en términos de estereoselectividad y actividad catalítica.

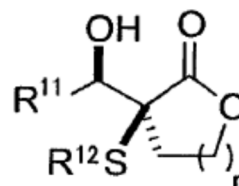
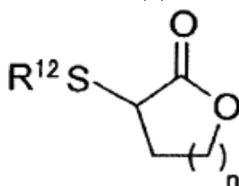
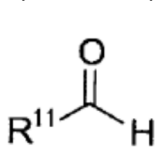
Tiempo de reacción

El tiempo de reacción de la reacción de síntesis asimétrica (primera reacción de síntesis asimétrica) no está sometido a ninguna limitación particular y se puede seleccionar apropiadamente en función del objetivo previsto. Preferiblemente oscila entre 6 horas y 72 horas, de forma especialmente preferible entre 12 horas y 36 horas, de forma particularmente preferible entre 20 y 28 horas. Si el tiempo de reacción es inferior a 6 horas, el rendimiento de reacción puede disminuir, mientras que si es superior a 72 horas, se pueden producir reacciones secundarias. El tiempo de reacción que entra dentro del intervalo particularmente preferible arriba indicado es ventajoso en términos de rendimiento de reacción.

Segunda reacción de síntesis asimétrica

Una reacción de síntesis asimétrica de la presente invención (segunda reacción de síntesis asimétrica) incluye permitir que un compuesto representado por la siguiente Fórmula General (4) y un compuesto representado por la siguiente Fórmula General (5) reaccionen entre sí en presencia de un complejo de plata quirral, para así obtener un compuesto representado por la siguiente Fórmula General (7).

Compuesto representado por la Fórmula General (4), compuesto representado por la Fórmula General (5) y compuesto representado por la Fórmula General (7)



Fórmula General (4)

Fórmula General (5)

Fórmula General (7)

En las Fórmulas Generales (4) y (7), R¹¹ representa un átomo de hidrógeno o un sustituyente y, en las Fórmulas Generales (5) y (7), R¹² representa un grupo metilo o etilo, y n es un número entero de 1 a 3.

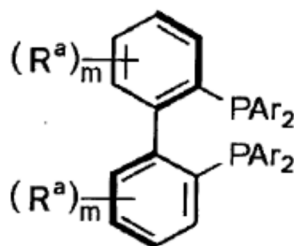
Los ejemplos del sustituyente representado por R¹¹ en las Fórmulas Generales (4) y (7) incluyen los mismos sustituyentes que los indicados como ejemplos para la explicación de R¹¹ en las Fórmulas Generales (4) a (6) en la primera reacción de síntesis asimétrica. Los ejemplos preferibles también son los mismos.

Complejo de plata quirral (segundo complejo de plata quirral)

El complejo de plata quirral (segundo complejo de plata quirral) no está sometido a ninguna limitación particular y se puede seleccionar apropiadamente en función del objetivo previsto, siempre que sea un complejo de plata obtenido a partir de un compuesto de plata y un compuesto representado por la siguiente Fórmula General (B).

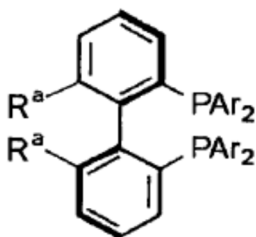
Compuesto de plata

- El compuesto de plata no está sometido a ninguna limitación particular y se puede seleccionar apropiadamente en función del objetivo previsto, siempre que sea un compuesto capaz de formar el complejo de plata quirál.
- 5 Ejemplos del mismo incluyen AgPF_6 , AgBF_4 , AgSbF_6 , AgOTf (donde Tf designa un grupo trifluorometilsulfonilo (CF_3SO_2), lo mismo es aplicable más adelante), AgClO_4 , AgNTf_2 y AgOAc (donde Ac designa un grupo acetilo). Entre éstos, desde el punto de vista de la reactividad y la estereoselectividad, son preferibles AgPF_6 , AgBF_4 y AgSbF_6 , siendo especialmente preferible AgPF_6 .

Compuesto representado por la Fórmula General (B)

Fórmula General (B)

- 10 donde cada R^a representa, independientemente, un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo, alcoxi, alqueno, arilo, arilalquilo, arilalqueno, un anillo heterocíclico no aromático o un anillo heterocíclico aromático, m es un número entero 1 o 2; cuando m es 2, dos R^a pueden estar enlazados entre sí formando una estructura de anillo; y Ar representa un grupo arilo que puede tener un sustituyente.
- 15 Ejemplos de grupos alquilo, alcoxi, alqueno, arilo, arilalquilo, arilalqueno, de anillo heterocíclico no aromático o anillo heterocíclico aromático representados por R^a en la Fórmula General (B) incluyen los mismos grupos que los grupos alquilo, alcoxi, alqueno, arilo, arilalquilo, arilalqueno, anillo heterocíclico no aromático o anillo heterocíclico aromático indicados como ejemplos para R^a en la Fórmula General (A). Los ejemplos preferibles también son los mismos.
- 20 El compuesto representado por la Fórmula General (B) y que tiene una estructura de anillo en la que dos R^a están enlazados entre sí cuando m es 2 no está sometido a ninguna limitación particular y se puede seleccionar apropiadamente en función del objetivo previsto. Ejemplos del mismo incluyen un compuesto representado por la Fórmula General (B) que tiene una estructura de bipiperonilo.
- 25 Ejemplos de Ar en la Fórmula General (B) incluyen los mismos grupos que los indicados como ejemplos para Ar en la Fórmula General (A) en la explicación de la primera reacción de síntesis asimétrica. Los ejemplos preferibles son también los mismos.
- Desde el punto de vista de la estereoselectividad en la reacción asimétrica, el compuesto representado por la Fórmula General (B) es preferiblemente un compuesto representado por la siguiente Fórmula General (B-1).



Fórmula General (B-1)

- 30 En la Fórmula General (B-1), R^a representa un grupo metoxi y Ar representa un grupo 3,5-di-terc-butil-4-metoxifenilo.

Método de síntesis del complejo de plata quirál

- El método de síntesis del complejo de plata quirál (segundo complejo de plata quirál) no está sometido a ninguna limitación particular y se puede seleccionar apropiadamente en función del objetivo previsto. En un ejemplo de método, el complejo de plata quirál se obtiene mezclando el compuesto de plata y el compuesto representado por la Fórmula General (B) bajo atmósfera inerte, opcionalmente en un disolvente.
- 35 Los intervalos preferibles del compuesto de plata y el compuesto representado por la Fórmula General (B) utilizados en la síntesis del complejo de plata quirál (segundo complejo de plata quirál) son los mismos que las cantidades del compuesto de plata y el compuesto representado por la fórmula General (A) utilizados en la síntesis del complejo de plata quirál (primer complejo de plata quirál). Las razones por las que los intervalos preferibles son preferibles también son las mismas.
- 40

La atmósfera inerte, el disolvente, la temperatura de reacción y el tiempo de reacción en la síntesis del complejo de plata quirál (segundo complejo de plata quirál) son, por ejemplo, la misma atmósfera inerte, disolvente, temperatura de reacción y tiempo de reacción que en la síntesis del complejo de plata quirál (primer complejo de plata quirál). Los ejemplos preferibles también son los mismos.

5 *Condiciones de reacción para la reacción de síntesis asimétrica (segunda reacción de síntesis asimétrica)*

En la reacción de síntesis asimétrica (segunda reacción de síntesis asimétrica), se puede obtener un compuesto representado por la Fórmula General (7) permitiendo que el compuesto representado por la Fórmula General (4) y el compuesto representado por la Fórmula General (5) reaccionen entre sí utilizando el complejo de plata quirál y opcionalmente una cantidad catalítica de una base.

10 Base

La base no está sometida a ninguna limitación particular y se puede seleccionar apropiadamente en función del objetivo previsto. Ejemplos de la misma incluyen diazabicycloundeceno (DBU, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno), trietilamina, 1,5,7-triazabicyclo[4.4.0]dec-5-eno y N,N-diisopropiletilamina.

15 El intervalo preferible de una cantidad de la base utilizada es el mismo que el intervalo preferible de la cantidad de la base utilizada en la reacción de síntesis asimétrica (primera reacción de síntesis asimétrica). Las razones por las que el intervalo preferible es preferible también son las mismas.

Cantidad de complejo de plata quirál utilizado

20 La cantidad del complejo de plata quirál utilizado en la reacción de síntesis asimétrica (segunda reacción de síntesis asimétrica) no está sometida a ninguna limitación particular y se puede seleccionar apropiadamente en función del objetivo previsto. Es preferible una cantidad del 0,5 mol% al 10 mol%, de forma especialmente preferible del 1 mol% al 8 mol%, de forma particularmente preferible del 2 mol% al 6 mol%, en relación con el compuesto representado por la Fórmula General (5). Si la cantidad del complejo de plata quirál utilizado es inferior al 0,5 mol%, la estereoselectividad puede disminuir, mientras que si es superior al 10 mol%, la cantidad de catalizador es grande, lo que puede conducir potencialmente a un coste mayor de la síntesis. La cantidad de complejo de plata quirál que entra dentro del intervalo particularmente preferible arriba indicado resulta ventajosa, ya que se puede obtener una estereoselectividad alta y se puede llevar a cabo una reacción de síntesis asimétrica a bajo coste.

Cantidad del compuesto representado por la Fórmula General (4) utilizado

30 La cantidad del compuesto representado por la Fórmula General (4) utilizado en la reacción de síntesis asimétrica (segunda reacción de síntesis asimétrica) no está sometida a ninguna limitación particular y se puede seleccionar apropiadamente en función del objetivo previsto. Preferiblemente es de 1 mol o más, de forma especialmente preferible de 1 mol a 2 mol, de forma particularmente preferible de 1,1 mol a 1,5 mol, en relación con 1 mol del compuesto representado por la Fórmula General (5). Si la cantidad del compuesto representado por la Fórmula General (4) es inferior a 1 mol, el rendimiento de la reacción puede disminuir, mientras que si es superior a 2 mol, la purificación puede requerir mucho tiempo y esfuerzo. La cantidad del compuesto representado por la Fórmula General (4) que entra dentro del intervalo particularmente preferible arriba indicado resulta ventajosa porque el rendimiento de la reacción es bueno y la síntesis se puede llevar a cabo sin emplear mucho tiempo y esfuerzo para la purificación.

Disolvente orgánico

40 En la reacción de síntesis asimétrica (segunda reacción de síntesis asimétrica) se utiliza preferiblemente un disolvente orgánico. El disolvente orgánico no está sometido a ninguna limitación particular y se puede seleccionar apropiadamente en función del objetivo previsto. Ejemplos del mismo incluyen tolueno, tetrahidrofurano (THF) y cloruro de metileno. La cantidad del disolvente orgánico utilizado no está sometida a ninguna limitación particular y se puede seleccionar apropiadamente en función del objetivo previsto.

45 Los intervalos preferibles de la temperatura de reacción y el tiempo de reacción en la reacción de síntesis asimétrica (segunda reacción de síntesis asimétrica) son los mismos que los intervalos preferibles de la temperatura de reacción y el tiempo de reacción en la reacción de síntesis asimétrica (primera reacción de síntesis asimétrica). Las razones por las que el intervalo preferible es preferible también son las mismas.

50 El compuesto de la presente invención representado por la Fórmula General (1) se puede sintetizar por la reacción de síntesis asimétrica arriba descrita de la presente invención sin utilizar una gran cantidad de un catalizador asimétrico costoso. Tal como se muestra en el Esquema de Reacción (1), el compuesto representado por la Fórmula General (1) también puede emplearse para la síntesis del compuesto g, que es un producto intermedio en la síntesis de un compuesto útil para fármacos antivirales de la hepatitis C descritos en la publicación internacional WO2004/071503. Además, se supone que un, así llamado, inhibidor de la serina palmitoiltransferasa (SPT) descrito en la publicación internacional WO2004/071503 es eficaz para otras enfermedades además de la hepatitis C. Por tanto, el compuesto representado por la Fórmula General (1) posibilita la síntesis de compuestos útiles para la producción de medicamentos, tales como fármacos antivirales de la hepatitis C, a bajo coste, mediante una técnica de química orgánica sintética.

- El compuesto de la presente invención representado por la Fórmula General (2) se puede sintetizar a partir del compuesto representado por la Fórmula General (1). Tal como se muestra en el Esquema de Reacción (1), el compuesto representado por la Fórmula General (2) también puede ser utilizado para la síntesis del compuesto g, que es un producto intermedio en la síntesis de un compuesto útil para los fármacos antivirales de la hepatitis C descritos en la publicación internacional WO2004/071503. Además, se supone que un, así llamado, inhibidor de la SPT descrito en la publicación internacional WO2004/071503 es eficaz para otras enfermedades además de la hepatitis C. Por tanto, el compuesto representado por la Fórmula General (2) posibilita la síntesis de compuestos útiles para la producción de medicamentos, tales como fármacos antivirales de la hepatitis C, a bajo coste, mediante una técnica de química orgánica sintética.
- El compuesto de la presente invención representado por la Fórmula General (3) se puede sintetizar a partir del compuesto representado por la Fórmula General (2). Tal como se muestra en el Esquema de Reacción (1), el compuesto representado por la Fórmula General (3) también puede ser utilizado para la síntesis del compuesto g, que es un producto intermedio en la síntesis de un compuesto útil para fármacos antivirales de la hepatitis C (VHC) descritos en la publicación internacional WO2004/071503. Además, se supone que un, así llamado, inhibidor de la SPT descrito en la publicación internacional WO2004/071503 es eficaz para otras enfermedades además de la hepatitis C. Por tanto, el compuesto representado por la Fórmula General (3) posibilita la síntesis de compuestos útiles para la producción de medicamentos, tales como fármacos antivirales de la hepatitis C, a bajo coste, mediante una técnica de química orgánica sintética.
- Tal como se describe más arriba, la reacción de síntesis asimétrica de la presente invención posibilita la síntesis de compuestos útiles para la producción de medicamentos, tales como fármacos antivirales de la hepatitis C, a bajo coste, mediante una técnica de química orgánica sintética.

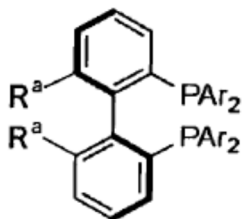
Ejemplos

La presente invención se describirá a continuación por medio de ejemplos. No se ha de interpretar que la presente invención está limitada a los ejemplos.

- En los siguientes ejemplos, "Me" significa un "grupo metilo", "THF" significa "tetrahidrofurano", "DMF" significa "N,N-dimetilformamida", "Bn" significa un "grupo bencilo", "PMB" significa un "grupo p-metoxibencilo", "TBDPS" significa un "grupo terc-butildifenilsililo", "TBS" significa un "grupo terc-butildimetilsililo", "Ph" significa un "grupo fenilo", "ta" significa temperatura ambiente.

Ejemplo de Producción 1: Preparación de la solución de catalizador (complejo de plata quirale) 1

- En una caja de guantes se pesaron AgPF_6 (22,8 mg, 0,09 mmol) y (S)-3,5-di-terc-butil-4-metoxi-metoxiBIFHEP (mín. 97%) ((S)-3,5-di-^tBu-4-MeO-MeOBIFHEP, la siguiente Fórmula General (A-1), 106,8 mg, 0,09 mmol) en un matraz de recuperación soplado de 50 ml que había sido secado bajo calentamiento y vacío. Después se sacó el matraz de la caja de guantes y se le añadió tolueno anhidro (14,8 ml) en una atmósfera de argón, y luego se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos para obtener así la solución de catalizador 1.



Fórmula General (A-1)

35

En la Fórmula General (A-1), R^a representa un grupo metoxi y Ar representa un grupo 3,5-di-terc-butil-4-metoxifenilo.

Ejemplo de Producción 2: Preparación de la solución de catalizador (complejo de plata quirale) 2

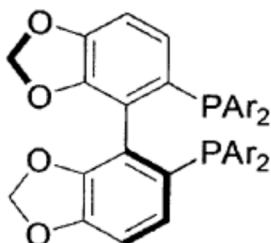
- En una caja de guantes se pesaron AgSbF_6 (97%, 3,5 mmol, 0,05 equivalentes) y (S)-3,5-di-^tBu-4-MeO-MeOBIFHEP (mín. 97%, 11,9 mg, 0,01 mmol, 0,05 equivalentes, la anterior Fórmula General (A-1)) en un tubo de ensayo marrón que había sido secado bajo calentamiento y vacío. Después se sacó el tubo de ensayo de la caja de guantes y se le añadió tolueno anhidro (0,98 ml) en una atmósfera de argón, y luego se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos para obtener así la solución de catalizador 2.

Ejemplo de Producción 3: Preparación de la solución de catalizador (complejo de plata quirale) 3

- En una caja de guantes se pesaron AgBF_6 (98%, 2,0 mg, 0,01 mmol, 0,05 equivalentes) y (S)-3,5-di-^tBu-4-MeO-MeOBIFHEP (mín. 97%, 11,9 mg, 0,01 mmol, 0,05 equivalentes, la anterior Fórmula General (A-1)) en un tubo de ensayo marrón que había sido secado bajo calentamiento y vacío. Después se sacó el tubo de ensayo de la caja de guantes y se le añadió tolueno anhidro (0,98 ml) en una atmósfera de argón, y luego se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos para obtener así la solución de catalizador 3.

Ejemplo de Producción 4: Preparación de la solución de catalizador (complejo de plata quirál) 4

- En una caja de guantes se pesaron AgPF_6 (2,5 mg, 0,01 mmol, 0,05 equivalentes) y (S)-DTBM-SEGPHOS (11,8 mg, 0,01 mmol, 0,05 equivalentes, la siguiente Fórmula General (A-2)) en un tubo de ensayo marrón que había sido secado bajo calentamiento y vacío. Después se sacó el tubo de ensayo de la caja de guantes y se le añadió tolueno anhidro (0,98 ml) en una atmósfera de argón, y luego se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos para obtener así la solución de catalizador 4.

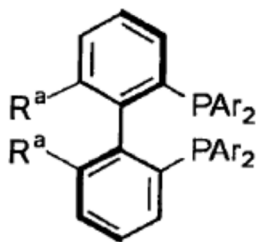


Fórmula General (A-2)

En la Fórmula General (A-2), Ar designa un grupo 3,5-di-terc-butil-4-metoxifenilo.

Ejemplo de Producción 5: Preparación de la solución de catalizador (complejo de plata quirál) 5

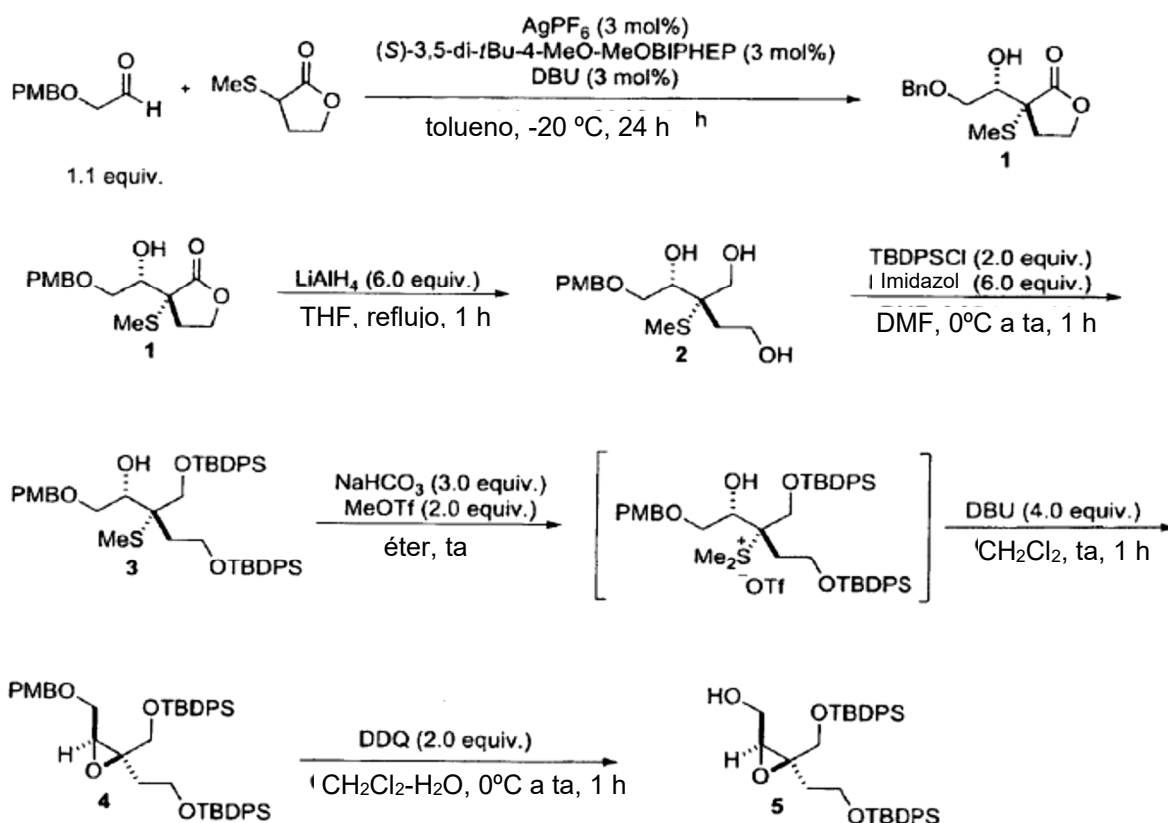
- En una caja de guantes se pesaron AgPF_6 (10,1 mg, 0,04 mmol) y (R)-3,5-di-^tBu-4-MeO-MeOBIFHEP (mín. 97%, 47,5 mg, 0,04 mmol, la siguiente Fórmula General (B-1)) en un tubo de ensayo marrón que había sido secado bajo calentamiento y vacío. Después se sacó el tubo de ensayo de la caja de guantes y se le añadió tolueno anhidro (0,8 ml) en una atmósfera de argón, y luego se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos para obtener así la solución de catalizador 5 (solución 0,05M en tolueno).



Fórmula General (B-1)

En la Fórmula General (B-1), R^a representa un grupo metoxi y Ar representa un grupo 3,5-di-terc-butil-4-metoxifenilo.

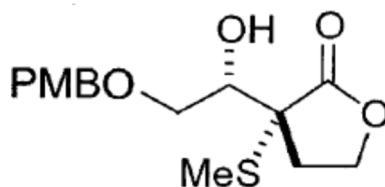
En primer lugar se mostrará más abajo el esquema general de los Ejemplos 1-1 a 1-5.



Aquí, los símbolos para los grupos protectores y los sustituyentes son tal como se han descrito más arriba, y los símbolos para los compuestos están descritos más arriba y en los siguientes ejemplos 1-1 a 1-5.

Ejemplo 1-1: Síntesis del compuesto 1

- 5 A la solución de catalizador 1 obtenida en el Ejemplo de Producción 1 se le añadieron en orden α -metiltio- γ -butirolactona (320 ml, 3,00 mmol, sintetizada por la técnica de Barry M. Trost, Henry. C. Arndt J. Org. Chem., 1973, 38, 3140-3144) y α -p-metoxibenciloxiacetaldehído (531 μ l, 3,30 mmol, sintetizado por la técnica de Amos B. Smith, III y Richard J. Fox Org. Lett, 2004, 6, 1477-1480). Después, la solución se enfrió a -20°C y se le
- 10 añadió una solución 0,5M en tolueno (180 μ l, 0,09 mmol) de 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU), y luego se agitó a la misma temperatura durante 24 horas. Después de 24 horas, se añadió gel de sílice a la solución de reacción en el mismo volumen que la solución de reacción y luego la mezcla se pasó a través de una columna de tampón corto de gel de sílice, se eluyó con acetato de etilo y se concentró bajo presión reducida. Después se añadió 1,1,2,2-tetracloroetano (200 μ l, 1,91 mmol) al residuo como patrón interno para obtener un
- 15 rendimiento RMN. Se comprobó que el rendimiento de RMN era del 98% (sin/anti = 12/1). El producto se purificó por cromatografía en columna flash (hexano/acetato de etilo = 4/1 (en volumen)) y se purificó adicionalmente por cromatografía en columna flash (diclorometano-diclorometano/acetato de etilo = 9/1 (en volumen)) para así obtener el siguiente compuesto 1 como una sustancia oleosa incolora. La cantidad obtenida fue de 800 mg (tasa de rendimiento: 85%, pureza óptica: 98%ee).



Compuesto 1

- 20 A continuación se muestran los resultados del espectro ¹H RMN (espectro de resonancia magnética nuclear de protón), la rotación específica y la HPLC (cromatografía líquida de alta resolución) del compuesto 1 obtenido.

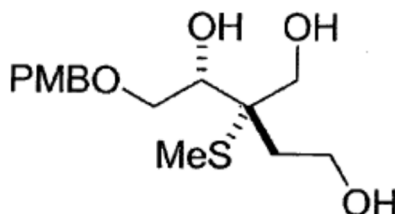
- ¹H RMN (CDCl₃): δ 7,27-7,21(m, 2H), 6,90-6,85 (m, 2H), 4,51(d, J = 11,7 Hz, 1H), 4,44 (d, J = 11,7Hz, 1H), 4,40 (ddd, J = 6,4, 8,7, 10,3 Hz, 1H), 4,30 (ddd, J = 1,6, 8,7, 9,0 Hz, 1H), 4,17 (ddd, J = 2,1, 5,3, 6,2 Hz, 1H), 3,81 (s, 3H), 3,71 (dd, J = 6,2, 9,8 Hz, 1H), 3,67 (dd, J = 5,3, 9,8 Hz, 1H), 3,29 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 2,58 (ddd, J = 9,0, 10,3, 14,0 Hz, 1H), 2,21 (s, 3H), 1,96 (ddd, J = 1,6, 6,4, 14,0 Hz, 1H).

$[\alpha]_D^{23} +27,9$ (c 1,11, CHCl_3 , 98%ee).

HPLC [Daicel CHIRALPAK AD-H, detección a 254 nm, 4:1 n-hexano/EtOH, caudal = 1,0 ml/min, t_R = 20,6 min (menor), t_R = 24,2 min (mayor)].

Ejemplo 1-2: Síntesis del compuesto 2

- 5 Bajo atmósfera de argón, en un matraz de recuperación de 100 ml que había sido secado bajo calentamiento y vacío se introdujeron y agitaron THF (15 ml) e hidruro de litio-aluminio (565 mg, 14,89 mmol, 6,0 equivalentes). La suspensión resultante se enfrió sobre hielo y se le añadió gradualmente, gota a gota, una solución en THF anhidro (10 ml) del compuesto 1 (775 mg, 2,48 mmol, 1,0 equivalentes) obtenido en el Ejemplo 1-1. Después de que se estabilizara la generación de gas, la mezcla se sometió a reflujo bajo calentamiento durante 1 hora.
- 10 La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y después la suspensión obtenida se enfrió sobre hielo. A continuación se añadieron gradualmente, gota a gota, por orden, 0,57 ml de agua, 0,57 ml de una disolución acuosa de hidróxido de sodio al 15% en masa y 1,71 ml de agua. Después, la mezcla se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante un tiempo. La mezcla obtenida se filtró a través de un filtro de vidrio, se eluyó con acetato de etilo y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna flash (hexano/acetato de etilo = 1/1 (en volumen)-acetato de etilo) para obtener así el siguiente compuesto 2 en forma de una sustancia oleosa incolora. La cantidad obtenida fue de 641 mg (tasa de rendimiento: 82%).



Compuesto 2

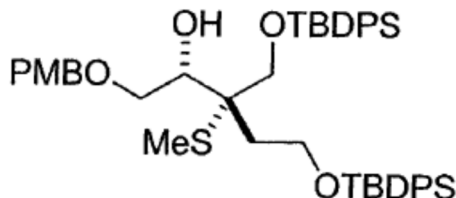
A continuación se muestran los resultados del espectro ^1H RMN (espectro de resonancia magnética nuclear de protón) y la rotación específica del compuesto 2 obtenido.

- 20 ^1H RMN (CDCl_3): δ 7,28-7,24 (m, 2H), 6,91-6,86 (m, 2H), 4,53 (d, J = 11,2 Hz, 1H), 4,49 (d, J = 11,2 Hz, 1H), 3,94 (dd, J = 4,4, 6,6 Hz, 1H), 3,90-3,82 (m, 2H), 3,81 (s, 3H), 3,78-3,62 (m, 4H), 3,36 (brs, 3H), 2,01 (s, 3H), 1,98-1,85 (m, 2H).

$[\alpha]_D^{23} -12,4$ (c 0,98, CHCl_3).

Ejemplo 1-3: Síntesis del compuesto 3

- 25 En un matraz de recuperación de 20 ml, bajo atmósfera de argón, al compuesto 2 (618 mg, 1,95 mmol, 1,0 equivalentes) obtenido en el Ejemplo 1-2 se le añadieron DMF anhidro (3,9 ml) e imidazol (798 mg, 11,72 mmol, 6,0 equivalentes) y la mezcla se enfrió a 0°C en un baño de hielo. A continuación, se añadió terc-butildifenilclorosilano (TBDPSCI, 1,0 ml, 3,91 mmol, 2,0 equivalentes), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Después se añadió una disolución acuosa saturada de cloruro de amonio para terminar la reacción. Luego se añadió agua a la mezcla y después se extrajo tres veces con dietil éter. La capa orgánica combinada se lavó con salmuera saturada y se secó con sulfato de sodio anhidro. Después de concentración bajo presión reducida, el residuo se purificó mediante cromatografía en columna flash (hexano-hexano/dietil éter = 4/1 (en volumen)) para obtener así el siguiente compuesto 3 en forma de una sustancia oleosa amarilla. La cantidad obtenida fue de 1,3 g (tasa de rendimiento: 90%).



Compuesto 3

35

A continuación se muestran los resultados del espectro ^1H RMN (espectro de resonancia magnética nuclear de protón) y la rotación específica del compuesto 3 obtenido.

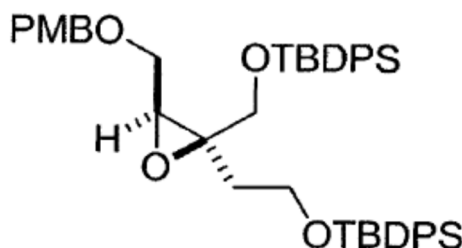
- ^1H RMN (CDCl_3): δ 7,70-7,63 (m, 8H), 7,48-7,34 (m, 12H), 7,27 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 6,88 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 4,51 (d, J = 11,7 Hz, 1H), 4,47 (d, J = 11,7 Hz, 1H), 4,08-4,04 (m, 1H), 3,99-3,90 (m, 1H), 3,87-3,75 (m, 6H),

3,72-3,61 (m, 2H), 3,17 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 2,09-1,99 (m, 1H), 1,96-1,87 (m, 1H), 1,85 (s, 3H), 1,08 (s, 9H), 1,06 (s, 9H).

$[\alpha]_D^{23} -6,4$ (c 4,20, CHCl_3).

Ejemplo 1-4: Síntesis del compuesto 4

- 5 Bajo atmósfera de argón, en un tubo de ensayo que había sido secado bajo calentamiento y vacío se introdujeron el compuesto 3 (79,3 mg, 0,10 mmol, 1,9 equivalentes) obtenido en el Ejemplo 1-3, bicarbonato de sodio (25,2 mg, 0,30 mmol, 3,0 equivalentes) y éter seco (1 ml). Después se añadió gradualmente gota a gota triflato de metilo (MeOTf , 23 μl , 0,20 mmol, 2,0 equivalentes). La mezcla se agitó a temperatura ambiente hasta que se confirmó que los materiales habían desaparecido y se concentró bajo presión reducida. El residuo se disolvió en diclorometano anhidro (1 ml) y a la solución se le añadió gota a gota 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU) (60 μl , 0,40 mmol, 4,0 equivalentes), y después se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. Después se añadió una disolución acuosa saturada de cloruro de amonio para terminar la reacción. La mezcla se extrajo con diclorometano y la capa orgánica combinada se lavó con salmuera saturada y se secó con sulfato de sodio anhidro. Después de filtración y concentración subsiguiente bajo presión reducida, el residuo se purificó mediante cromatografía en columna flash (hexano/dietil éter = 9/1 (en volumen)) para obtener así el siguiente compuesto 4 en forma de una sustancia oleosa incolora. La cantidad obtenida fue de 45,2 mg (tasa de rendimiento en dos etapas: 61%).



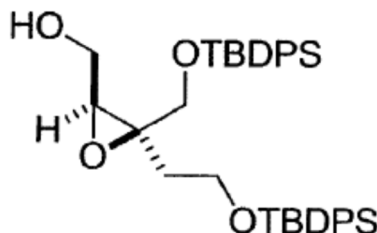
Compuesto 4

- 20 A continuación se muestran los resultados del espectro ^1H RMN (espectro de resonancia magnética nuclear de protón) del compuesto 4 obtenido.

^1H RMN (CDCl_3): δ 7,68-7,60 (m, 8H), 7,45-7,32 (m, 12H), 7,20 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 6,83 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 4,47 (d, J = 11,5 Hz, 1H), 4,35 (d, J = 11,5 Hz, 1H), 3,83-3,78 (m, 5H), 3,74 (d, J = 11,2 Hz, 1H), 3,67 (d, J = 11,2 Hz, 1H), 3,61 (dd, J = 2,8, 11,2 Hz, 1H), 3,31 (dd, J = 6,9, 11,2 Hz, 1H), 3,23 (dd, J = 2,8, 6,9 Hz, 1H), 2,35 (dt, J = 5,7, 14,2 Hz, 1H), 1,81 (dt, J = 7,1, 14,2 Hz, 1H), 1,04 (s, 9H), 1,03 (s, 9H).

- 25 **Ejemplo 1-5: Síntesis del compuesto 5**

- El compuesto 4 obtenido en el Ejemplo 1-4 (33 mg, 0,044 mmol, 1 equivalente) en disolvió en cloruro de metileno-agua (cloruro de metileno/agua = 20/1 (en volumen), 1 ml) en un tubo de ensayo. Después se añadió 2,3-dicloro-5,6-diciano-p-benzoquinona (DDQ, 21 mg, 0,089 mmol) a 0°C y la mezcla se calentó a temperatura ambiente y después de agitó durante 1 hora. A continuación, la mezcla de reacción se filtró a través de CELITE y se lavó con cloruro de metileno. La solución obtenida se lavó con agua de bicarbonato de sodio saturada y salmuera saturada, y se secó con sulfato de sodio anhidro. Después de filtración y concentración subsiguiente bajo presión reducida, el residuo se purificó mediante cromatografía en columna flash (hexano/acetato de etilo = 7/1 (en volumen)) para obtener así el siguiente compuesto 5 en forma de una sustancia oleosa incolora. La cantidad obtenida fue de 22,4 mg (tasa de rendimiento: 81%).



Compuesto 5

35

A continuación se muestran los resultados del espectro ^1H RMN (espectro de resonancia magnética nuclear de protón) y la rotación específica del compuesto 5 obtenido.

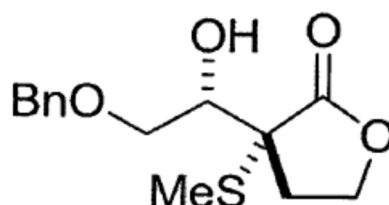
^1H RMN (CDCl_3): δ 7,66-7,60 (m, 8H), 7,45-7,32 (m, 12H), 3,79-3,54 (m, 6H), 3,18 (dd, J = 5,0, 6,4 Hz, 1H), 2,23 (dt, J = 6,0, 14,2 Hz, 1H), 1,82 (dt, J = 6,9, 14,2 Hz, 1H), 1,71 (t, J = 6,4 Hz, 1H), 1,04 (s, 9H), 1,03 (s, 9H).

$[\alpha]_D^{23} -3,0$ (c 1,15, CHCl_3).

Ejemplo 2-1: Síntesis del compuesto 6

En una caja de guantes se pesaron AgPF_6 (15,2 mg, 0,06 mmol) y (S)-3,5-di- t -Bu-4-MeO-MeOBIPHEP (mín. 97%) (71,2 mg, 0,06 mmol) en un matraz de recuperación de 20 ml que había sido secado bajo calentamiento y vacío. Después se sacó el matraz de la caja de guantes y se le añadió tolueno anhidro (9,88 ml) bajo atmósfera de argón, y luego se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos para obtener así una solución de catalizador.

A la solución de catalizador obtenida se le añadieron por orden α -metiltio- γ -butirolactona (213 μl , 2,00 mmol) y α -benciloxiacetaldehído (337 μl , 2,40 mmol). Después, la solución se enfrió a -20°C y se añadió una solución 0,5M en tolueno (120 μl , 0,06 mmol) de 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU), y luego se agitó a la misma temperatura durante 48 horas. Después de 48 horas se añadió gel de sílice a la solución de reacción en el mismo volumen que la solución de reacción y luego la mezcla se pasó a través de una columna de tampón corto de gel de sílice, se eluyó con hexano/acetato de etilo = 1/1 (en volumen), y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna flash (hexano/acetato de etilo = 7/1-2/1 (en volumen)) y se purificó adicionalmente por cromatografía en columna flash (diclorometano-diclorometano/acetato de etilo = 9/1 (en volumen)) para así obtener el siguiente compuesto 6 como una sustancia oleosa incolora. La cantidad obtenida fue de 395 mg (tasa de rendimiento: 70%, 98%ee).



Compuesto 6

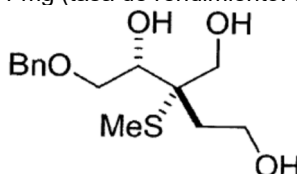
A continuación se muestran los resultados del espectro ^1H RMN (espectro de resonancia magnética nuclear de protón) y la HPLC (cromatografía líquida de alta resolución) del compuesto 6 obtenido.

^1H RMN (CDCl_3): δ 7,38-7,27 (m, 5H), 4,58 (d, J = 11,9 Hz, 1H), 4,52 (d, J = 11,9 Hz, 1H), 4,40 (ddd, J = 6,4, 8,9, 10,3 Hz, 1H), 4,30 (ddd, J = 1,8, 8,7, 8,9 Hz, 1H), 4,19 (m, 1H), 3,73 (m, 2H), 3,33 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 2,60 (ddd, J = 8,7, 10,3, 14,0 Hz, 1H), 2,21 (s, 3H), 1,98 (ddd, J = 1,8, 6,4, 14,0 Hz, 1H).

HPLC [Daicel CHIRALPAK AD-H, detección a 254 nm, 9:1 n-hexano/EtOH, caudal = 1,0 ml/min, t_R = 26,2 min (menor), t_R = 33,0 min (mayor)].

Ejemplo 2-2: Síntesis del compuesto 7

Bajo atmósfera de argón, en un matraz de recuperación de 50 ml que había sido secado bajo calentamiento y vacío se introdujeron y agitaron THF (8 ml) e hidruro de litio-aluminio (315 mg, 8,29 mmol, 6,0 equivalentes). A la suspensión resultante en un baño de hielo se le añadió gradualmente, gota a gota, una solución en THF anhidro (5,8 ml) del compuesto 6 obtenido en el Ejemplo 2-1 (390 mg, 1,38 mmol, 1 equivalente). Después de que se estabilizara la generación de gas, la mezcla se sometió a reflujo bajo calentamiento durante 1 hora. Luego se dejó que la mezcla se enfriara gradualmente a temperatura ambiente. A continuación se añadieron gradualmente gota a gota en orden 0,32 ml de agua, 0,32 ml de una disolución acuosa de hidróxido de sodio al 15% en masa y 0,96 ml de agua. Después, la mezcla se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante un tiempo. La mezcla obtenida se filtró a través de CELITE, se eluyó con acetato de etilo y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna flash (hexano/acetato de etilo = 1/3 (en volumen)-acetato de etilo) para obtener así el siguiente compuesto 7 en forma de una sustancia oleosa incolora. La cantidad obtenida fue de 351 mg (tasa de rendimiento: 89%).



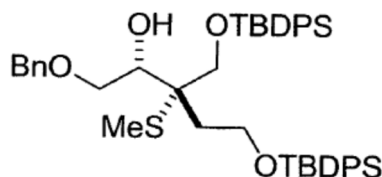
Compuesto 7 d_7

A continuación se muestran los resultados del espectro ^1H RMN (espectro de resonancia magnética nuclear de protón) del compuesto 7 obtenido.

^1H RMN (CDCl_3): δ 7,38-7,27 (m, 5H), 4,60 (d, J = 11,7 Hz, 1H), 4,56 (d, J = 11,7 Hz, 1H), 3,97 (m, 1H), 3,88-3,64 (m, 6H), 3,12 (brs, 3H), 2,01 (s, 3H), 1,98-1,82 (m, 2H).

Ejemplo 2-3: Síntesis del compuesto 8

Bajo atmósfera de argón, en un matraz de recuperación de 20 ml que había sido secado bajo calentamiento y vacío, al compuesto obtenido en el Ejemplo 2-2 se le añadieron DMF (2,4 ml) e imidazol (481 mg, 7,06 mmol, 6 equivalentes), y la mezcla se enfrió después a 0°C en un baño de hielo. Luego se añadió terc-butildifenilclorosilano (0,61 ml, 2,35 mmol, 2,0 equivalentes) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Después se añadió una disolución acuosa saturada de cloruro de amonio para terminar la reacción. La mezcla se extrajo con dietil éter y la capa orgánica combinada se lavó con salmuera saturada y se secó con sulfato de sodio anhidro. Después de concentración bajo presión reducida, el residuo se purificó mediante cromatografía en columna flash (hexano/éter acetato = 9/1 (en volumen)) para obtener así el siguiente compuesto 8 en forma de una sustancia oleosa incolora. La cantidad obtenida fue de 884 mg (tasa de rendimiento: 98%).



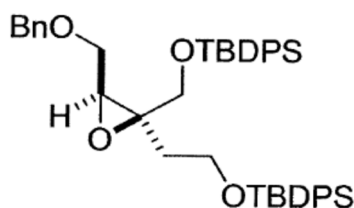
Compuesto 8

A continuación se muestran los resultados del espectro ^1H RMN (espectro de resonancia magnética nuclear de protón) del compuesto 8 obtenido.

^1H RMN (CDCl_3): δ 7,68-7,61 (m, 8H), 7,46-7,26 (m, 17H), 4,57 (d, J = 11,9 Hz, 1H), 4,53 (d, J = 11,9 Hz, 1H), 4,08-4,03 (m, 1H), 3,96-3,89 (m, 1H), 3,85-3,75 (m, 3H), 3,71-3,61 (m, 2H), 3,17 (d, J = 4,6 Hz, 1H), 2,08-1,97 (m, 1H), 1,93-1,84 (m, 1H), 1,83 (s, 3H), 1,06 (s, 9H), 1,04 (s, 9H).

Ejemplo 2-4: Síntesis del compuesto 9

En un tubo de ensayo, en atmósfera de argón, al compuesto 8 obtenido en el Ejemplo 2-3 (200 mg, 1,0 equivalentes) se le añadió éter seco (2,6 ml) y la mezcla se enfrió después a 0°C en un baño de hielo. Luego se añadió gradualmente gota a gota triflato de metilo (44 μl , 0,39 mmol, 1,5 equivalentes). La mezcla se agitó a temperatura ambiente hasta que se confirmó que los materiales habían desaparecido y se concentró bajo presión reducida. El residuo se disolvió en diclorometano anhidro (2,6 ml) y a la solución se le añadió gota a gota 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU) (0,12 μl , 0,79 mmol, 3 equivalentes), y después se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. Después se añadió una disolución acuosa saturada de cloruro de amonio para terminar la reacción. La mezcla se extrajo con diclorometano y la capa orgánica combinada se lavó con salmuera saturada y se secó con sulfato de sodio anhidro. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna flash (hexano/dietil éter = 9/1 (en volumen)) para obtener así el siguiente compuesto 9 en forma de una sustancia oleosa incolora. La cantidad obtenida fue de 99,8 mg (tasa de rendimiento en dos etapas: 54%).



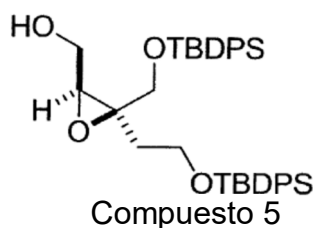
Compuesto 9

A continuación se muestran los resultados del espectro ^1H RMN (espectro de resonancia magnética nuclear de protón) del compuesto 9 obtenido.

^1H RMN (CDCl_3): δ 7,66-7,58 (m, 8H), 7,43-7,26 (m, 17H), 4,52 (d, J = 11,9 Hz, 1H), 4,39 (d, J = 11,9 Hz, 1H), 3,79 (dd, J = 5,7, 6,9 Hz, 2H), 3,72 (d, J = 11,4 Hz, 1H), 3,65 (d, J = 11,4 Hz, 1H), 3,62 (dd, J = 3,0, 11,2 Hz, 1H), 3,31 (dd, J = 6,9, 11,2 Hz, 1H), 3,23 (dd, J = 3,0, 6,9 Hz, 1H), 2,33 (dt, J = 5,7, 14,2 Hz, 1H), 1,79 (dt, J = 6,9, 14,2 Hz, 1H), 1,02 (s, 9H), 1,01 (s, 9H).

Ejemplo 2-5: Síntesis del compuesto 5

El compuesto 9 obtenido en el Ejemplo 2-4 (147 mg, 0,21 mmol, 1 equivalente), acetato de etilo (4 ml) y paladio/carbono (29,4 mg, 20% masa/masa) se añadieron a un tubo de ensayo. La mezcla se agitó durante 21 horas a temperatura ambiente en atmósfera de hidrógeno de 1 atm. Después, las sustancias innecesarias se filtraron a través de CELITE y el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna flash (hexano/acetato de etilo = 7/1 (en volumen)) para obtener así el siguiente compuesto 5 como una sustancia oleosa incolora. La cantidad obtenida fue de 45 mg (tasa de rendimiento: 35%).



A continuación se muestran los resultados del espectro ^1H RMN (espectro de resonancia magnética nuclear de protón) del compuesto 5 obtenido.

- 5 ^1H RMN (CDCl_3): δ 7,66-7,60 (m, 8H), 7,45-7,32 (m, 12H), 3,79-3,54 (m, 6H), 3,18 (dd, J = 5,0, 6,4 Hz, 1H), 2,24 (dt, J = 6,0, 14,2 Hz, 1H), 1,82 (dt, J = 6,9, 14,2 Hz, 1H), 1,77 (brs, 1H), 1,04 (s, 9H), 1,03 (s, 9H).

Ejemplo 3: Síntesis del compuesto 1 (Ejemplo de Síntesis donde se cambia el compuesto de plata en un catalizador)

- 10 A la solución de catalizador 2 obtenida en el Ejemplo de Producción 2 se le añadieron en orden α -metiltio- γ -butirolactona (21 μl , 0,20 mmol, 1,0 equivalentes) y α -p-metoxibenciloxiacetaldehído (39 μl , 0,24 mmol, 1,2 equivalentes). Después, la solución se enfrió a -20°C y se le añadió una solución 0,5M en tolueno (20 μl , 0,01 mmol, 0,05 equivalentes) de 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU), y luego se agitó a la misma temperatura (-20°C) durante 24 horas. Después de 24 horas se añadió gel de sílice a la solución de reacción en el mismo volumen que la solución de reacción y luego la mezcla se pasó a través de una columna de tampón corto de gel de sílice, se eluyó con acetato de etilo, y se concentró bajo presión reducida, para obtener así el compuesto
- 15 1. Después se añadió 1,1,2,2-tetracloroetano (20 μl , 0,19 mmol) al residuo como patrón interno para obtener un rendimiento de RMN. La pureza óptica (ee) se determinó mediante HPLC. Se comprobó que el rendimiento de RMN era del 85% (sin/anti = 18/1) y que la pureza óptica era del 98%ee.

Ejemplo 4: Síntesis del compuesto 1 (Ejemplo de Síntesis donde se cambia el compuesto de plata en un catalizador)

- 20 A la solución de catalizador 3 obtenida en el Ejemplo de Producción 3 se le añadieron en orden α -metiltio- γ -butirolactona (21 μl , 0,20 mmol, 1,0 equivalentes) y α -p-metoxibenciloxiacetaldehído (39 μl , 0,24 mmol, 1,2 equivalentes). Después, la solución se enfrió a -20°C y se le añadió una solución 0,5M en tolueno (20 μl , 0,01 mmol, 0,05 equivalentes) de 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU), y luego se agitó a la misma temperatura (-20°C) durante 24 horas. Después de 24 horas se añadió gel de sílice a la solución de reacción en el mismo volumen que la solución de reacción y luego la mezcla se pasó a través de una columna de tampón corto de gel de sílice, se eluyó con acetato de etilo, y se concentró bajo presión reducida, para obtener así el compuesto
- 25 1. Después se añadió 1,1,2,2-tetracloroetano (20 μl , 0,19 mmol) al residuo como patrón interno para obtener un rendimiento de RMN. La pureza óptica (ee) se determinó mediante HPLC. Se comprobó que el rendimiento de RMN era del 93% (sin/anti = 8/1) y que la pureza óptica era del 97%ee.

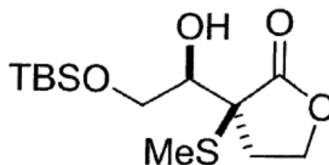
- 30 **Ejemplo 5:** Síntesis del compuesto 1 (Ejemplo de Síntesis donde se cambia el compuesto de plata en un catalizador)

- 35 A la solución de catalizador 4 obtenida en el Ejemplo de Producción 4 se le añadieron en orden α -metiltio- γ -butirolactona (21 μl , 0,20 mmol, 1,0 equivalentes) y α -p-metoxibenciloxiacetaldehído (39 μl , 0,24 mmol, 1,2 equivalentes). Después, la solución se enfrió a -20°C y se le añadió una solución 0,5M en tolueno (20 μl , 0,01 mmol, 0,05 equivalentes) de 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU), y luego se agitó a la misma temperatura (-20°C) durante 24 horas. Después de 24 horas se añadió gel de sílice a la solución de reacción en el mismo volumen que la solución de reacción y luego la mezcla se pasó a través de una columna de tampón corto de gel de sílice, se eluyó con acetato de etilo, y se concentró bajo presión reducida, para obtener así el compuesto
- 40 1. Después se añadió 1,1,2,2-tetracloroetano (20 μl , 0,19 mmol) al residuo como patrón interno para obtener un rendimiento de RMN. La pureza óptica (ee) se determinó mediante HPLC. Se comprobó que el rendimiento de RMN era $> 99\%$ (sin/anti = 10/1) y que la pureza óptica era del 97%ee.

Ejemplo 6: Síntesis del compuesto 10

- 45 En un tubo de ensayo marrón que había sido secado bajo calentamiento y vacío se introdujeron en orden tolueno anhidro (0,78 ml), α -metiltio- γ -butirolactona (21 μl , 0,20 mmol, 1,0 equivalentes), (terc-butildimetilsililo)acetaldehído (47 μl , 0,24 mmol, 1,2 equivalentes) y la solución de catalizador 5 obtenida en el Ejemplo de Producción 5 (200 μl , 0,01 mmol, 0,05 equivalentes). Después, la solución se enfrió a -20°C y se le añadió una solución 0,5M en tolueno (20 μl , 0,01 mmol, 0,05 equivalentes) de 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU), y luego se agitó a la misma temperatura (-20°C) durante 48 horas. Después se añadió gel de sílice a la solución de reacción en el mismo volumen que la solución de reacción y luego la mezcla se pasó a través de una columna de tampón corto de gel de sílice, se eluyó con acetato de etilo, y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna flash (hexano/acetato de etilo =
- 50

19/1 (en volumen)) para obtener así el siguiente compuesto 10 (rendimiento: 54,4 mg, sin/anti = > 20/1, tasa de rendimiento: 89%, 98%ee.).



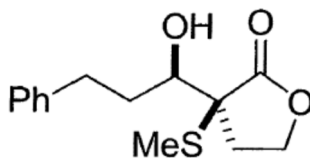
Compuesto 10

- 5 A continuación se muestran los resultados del espectro ^1H RMN (espectro de resonancia magnética nuclear de protón) del compuesto 10 obtenido.

^1H RMN (CDCl_3): δ 4,41 (ddd, $J = 6,4, 8,7, 10,1$ Hz, 1H), 4,34 (ddd, $J = 1,8, 8,7, 8,9$ Hz, 1H), 4,03 (ddd, $J = 2,1, 5,7, 6,2$ Hz, 1H), 3,86 (dd, $J = 5,7, 10,3$ Hz, 1H), 3,83 (dd, $J = 6,2, 10,3$ Hz, 1H), 3,32 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 2,68 (ddd, $J = 8,9, 10,1, 14,0$ Hz, 1H), 2,21 (s, 3H), 2,00 (ddd, $J = 1,8, 6,4, 14,0$ Hz, 1H), 0,89 (s, 9H), 0,08 (s, 3H), 0,08 (s, 3H).

10 **Ejemplo 7: Síntesis del compuesto 11**

- En un tubo de ensayo marrón que había sido secado bajo calentamiento y vacío se introdujeron en orden tolueno anhidro (0,88 ml), α -metiltio- γ -butirolactona (21 μl , 0,20 mmol, 1,0 equivalentes), hidrocinaldehído (32 μl , 0,24 mmol, 1,2 equivalentes) y la solución de catalizador 5 obtenida en el Ejemplo de Producción 5 (120 μl , 0,006 mmol, 0,03 equivalentes). Después, la solución se enfrió a -20°C y se le añadió una solución 0,5M en tolueno (10 μl , 0,006 mmol, 0,03 equivalentes) de 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU), y luego se agitó a la misma temperatura (-20°C) durante 48 horas. Después se añadió gel de sílice a la solución de reacción en el mismo volumen que la solución de reacción y luego la mezcla se pasó a través de una columna de tampón corto de gel de sílice, se eluyó con acetato de etilo, y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna flash (hexano/acetato de etilo = 9/1 (en volumen)) para obtener así el siguiente compuesto 11 (rendimiento: 49,8 mg, sin/anti = 18/1, tasa de rendimiento: 93%, 98%ee.).



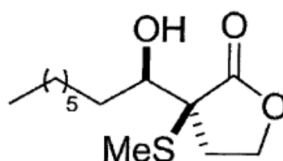
Compuesto 11

A continuación se muestran los resultados del espectro ^1H RMN (espectro de resonancia magnética nuclear de protón) del compuesto 11 obtenido.

- 25 ^1H RMN (CDCl_3): δ 7,32-7,27 (m, 2H), 7,24-7,17 (m, 3H), 4,41 (ddd, $J = 6,4, 8,9, 10,8$ Hz, 1H), 4,30 (ddd, $J = 1,2, 8,9, 9,0$ Hz, 1H), 3,92 (m, 1H), 3,23 (m, 1H), 3,00 (ddd, $J = 4,8, 10,3, 13,8$ Hz, 1H), 2,73 (ddd, $J = 6,9, 9,8, 13,8$ Hz, 1H), 2,41 (ddd, $J = 9,0, 10,8, 14,0$ Hz, 1H), 2,22 (s, 3H), 2,04-1,94 (m, 1H), 1,90 (ddd, $J = 1,2, 6,4, 14,0$ Hz, 1H), 1,66-1,58 (m, 1H).

Ejemplo 8: Síntesis del compuesto 12

- 30 En un tubo de ensayo marrón que había sido secado bajo calentamiento y vacío se introdujeron en orden tolueno anhidro (0,78 ml), α -metiltio- γ -butirolactona (21 μl , 0,20 mmol, 1,0 equivalentes), octanal (38 μl , 0,24 mmol, 1,2 equivalentes) y la solución de catalizador 5 obtenida en el Ejemplo de Producción 5 (200 μl , 0,01 mmol, 0,05 equivalentes). Después, la solución se enfrió a -20°C y se le añadió una solución 0,5M en tolueno (20 μl , 0,01 mmol, 0,05 equivalentes) de 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU), y luego se agitó a la misma temperatura (-20°C) durante 48 horas. Después de 48 horas se añadió gel de sílice a la solución de reacción en el mismo volumen que la solución de reacción y luego la mezcla se pasó a través de una columna de tampón corto de gel de sílice, se eluyó con acetato de etilo, y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna flash (hexano/acetato de etilo = 19/1 (en volumen)) para obtener así el siguiente compuesto 12 (rendimiento: 40,0 mg, sin/anti = 13/1, tasa de rendimiento: 77%, 99%ee.).



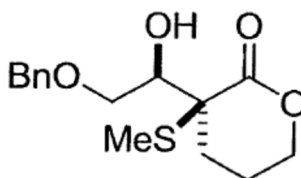
Compuesto 12

A continuación se muestran los resultados del espectro ^1H RMN (espectro de resonancia magnética nuclear de protón) del compuesto 12 obtenido.

- 5 ^1H RMN (CDCl_3): δ 4,40 (ddd, $J = 6,2, 8,9, 10,6$ Hz, 1H), 4,33 (ddd, $J = 1,4, 8,9, 9,0$ Hz, 1H), 3,87 (m, 1H), 3,09 (s, 1H), 2,49 (ddd, $J = 9,0, 10,6, 14,0$ Hz, 1H), 2,20 (s, 3H), 1,89 (ddd, $J = 1,4, 6,2, 14,0$ Hz, 1H), 1,68-1,56 (m, 2H), 1,45-1,21 (m, 10H), 0,87 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H).

Ejemplo 9: Síntesis del compuesto 13

- 10 En un tubo de ensayo marrón que había sido secado bajo calentamiento y vacío se introdujeron en orden tolueno anhidro (0,78 ml), α -metiltio- δ -valerolactona (25 μl , 0,20 mmol, 1,0 equivalentes), α -benciloxiacetaldehído (34 μl , 0,24 mmol, 1,2 equivalentes) y la solución de catalizador 5 obtenida en el Ejemplo de Producción 5 (200 μl , 0,01 mmol, 0,05 equivalentes). Después, la solución se enfrió a -20°C y se le añadió una solución 0,5M en tolueno (20 μl , 0,01 mmol, 0,05 equivalentes) de 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU), y luego se agitó a la misma temperatura (-20°C) durante 32 horas. Después de 32 horas se añadió gel de sílice a la solución de reacción en el mismo volumen que la solución de reacción y luego la mezcla se pasó a través de una columna de tampón corto de gel de sílice, se eluyó con acetato de etilo, y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna flash (hexano/acetato de etilo = 3/1 (en volumen)) para obtener así el siguiente compuesto 13 (rendimiento: 36,3 mg, sin/anti = 16/1, tasa de rendimiento: 61%, 99%ee.).



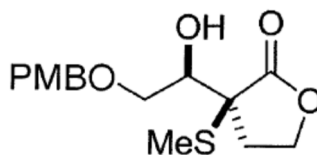
Compuesto 13

- 20 A continuación se muestran los resultados del espectro ^1H RMN (espectro de resonancia magnética nuclear de protón) del compuesto 13 obtenido.

^1H RMN (CDCl_3): δ 7,37-7,27 (m, 5H), 4,58 (d, $J = 11,9$ Hz, 1H), 4,52 (d, $J = 11,9$ Hz, 1H), 4,50-4,44 (m, 1H), 4,36-4,32 (m, 1H), 4,24-4,18 (m, 1H), 3,71 (dd, $J = 6,4, 9,8$ Hz, 1H), 3,65 (dd, $J = 4,6, 9,8$ Hz, 1H), 2,94 (m, 1H), 2,31-2,18 (m, 1H), 2,17-2,04 (m, 4H), 1,78-1,68 (m, 2H).

Ejemplo 10: Síntesis del compuesto 14

- 25 En un tubo de ensayo marrón que había sido secado bajo calentamiento y vacío se introdujeron en orden tolueno anhidro (0,78 ml), α -metiltio- γ -butirolactona (21 μl , 0,20 mmol, 1,0 equivalentes), α -p-metoxibenciloxiacetaldehído (39 μl , 0,24 mmol, 1,2 equivalentes) y la solución de catalizador 5 obtenida en el Ejemplo de Producción 5 (solución en tolueno 0,05M, 200 μl , 0,01 mmol, 0,05 equivalentes). Después, la solución se enfrió a -20°C y se le añadió una solución 0,5M en tolueno (20 μl , 0,01 mmol, 0,05 equivalentes) de trietilamina, y luego se agitó a la misma temperatura durante 24 horas. Después se añadió gel de sílice a la solución de reacción en el mismo volumen que la solución de reacción y luego la mezcla se pasó a través de una columna de tampón corto de gel de sílice, se eluyó con acetato de etilo, y se concentró bajo presión reducida, para así obtener el siguiente compuesto 14. Después se añadió 1,1,2,2-tetracloroetano (20 μl , 0,19 mmol) al residuo como patrón interno para obtener un rendimiento de RMN. La pureza óptica (ee) se determinó mediante HPLC. Se comprobó que el rendimiento de RMN era de un 4% (sin/anti = 10/1) y que la pureza óptica era del 39%ee.



Compuesto 14

A continuación se muestran los resultados del espectro ^1H RMN (espectro de resonancia magnética nuclear de protón) y la HPLC (cromatografía líquida de alta resolución) del compuesto 14 obtenido en el Ejemplo 10.

- 40 ^1H RMN (CDCl_3): δ 7,27-7,21 (m, 2H), 6,90-6,85 (m, 2H), 4,51 (d, $J = 11,7$ Hz, 1H), 4,44 (d, $J = 11,7$ Hz, 1H), 4,40 (ddd, $J = 6,4, 8,7, 10,3$ Hz, 1H), 4,30 (ddd, $J = 1,6, 8,7, 9,0$ Hz, 1H), 4,17 (ddd, $J = 2,1, 5,3, 6,2$ Hz, 1H), 3,81 (s, 3H), 3,71 (dd, $J = 6,2, 9,8$ Hz, 1H), 3,67 (dd, $J = 5,3, 9,8$ Hz, 1H), 3,29 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 2,58 (ddd, $J = 9,0, 10,3, 14,0$ Hz, 1H), 2,21 (s, 3H), 1,96 (ddd, $J = 1,6, 6,4, 14,0$ Hz, 1H).

HPLC [Daicel CHIRALPAK AD-H, detección a 254 nm, 4:1 n-hexano/EtOH, caudal = 1,0 ml/min, t_R = 21,3 min (mayor), t_R = 25,0 min (menor)].

Ejemplo 11: Síntesis del compuesto 14 (Ejemplo de Síntesis donde se cambia la base)

- En un tubo de ensayo marrón que había sido secado bajo calentamiento y vacío se introdujeron en orden tolueno anhidro (0,80 ml), α -metiltio- γ -butirolactona (21 μ l, 0,20 mmol, 1,0 equivalentes), α -p-metoxibenciloxiacetaldehído (39 μ l, 0,24 mmol, 1,2 equivalentes) y la solución de catalizador 5 obtenida en el Ejemplo de Producción 5 (solución en tolueno 0,05M, 200 μ l, 0,01 mmol, 0,05 equivalentes). Después, la solución se enfrió a -20°C y se le añadió 1,5,7-triazaciclo[4.4.0]dec-5-eno (1,4 mg, 0,01 mmol, 0,05 equivalentes), y luego se agitó a la misma temperatura durante 24 horas. Después se añadió gel de sílice a la solución de reacción en el mismo volumen que la solución de reacción y luego la mezcla se pasó a través de una columna de tampón corto de gel de sílice, se eluyó con acetato de etilo, y se concentró bajo presión reducida, para así obtener el siguiente compuesto 14. Después se añadió 1,1,2,2-tetracloroetano (20 μ l, 0,19 mmol) al residuo como patrón interno para obtener un rendimiento de RMN. La pureza óptica (ee) se determinó mediante HPLC. Se comprobó que el rendimiento de RMN era de un 99% (sin/anti = 6/1) y que la pureza óptica era del 95%ee.

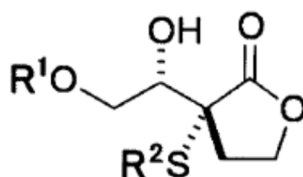
A continuación se muestran los resultados del espectro ^1H RMN (espectro de resonancia magnética nuclear de protón) y la HPLC (cromatografía líquida de alta resolución) del compuesto 14 obtenido en el Ejemplo 11.

- ^1H RMN (CDCl_3): δ 7,27-7,21 (m, 2H), 6,90-6,85 (m, 2H), 4,51 (d, J = 11,7 Hz, 1H), 4,44 (d, J = 11,7 Hz, 1H), 4,40 (ddd, J = 6,4, 8,7, 10,3 Hz, 1H), 4,30 (ddd, J = 1,6, 8,7, 9,0 Hz, 1H), 4,17 (ddd, J = 2,1, 5,3, 6,2 Hz, 1H), 3,81 (s, 3H), 3,71 (dd, J = 6,2, 9,8 Hz, 1H), 3,67 (dd, J = 5,3, 9,8 Hz, 1H), 3,29 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 2,58 (ddd, J = 9,0, 10,3, 14,0 Hz, 1H), 2,21 (s, 3H), 1,96 (ddd, J = 1,6, 6,4, 14,0 Hz, 1H).

HPLC [Daicel CHIRALPAK AD-H, detección a 254 nm, 4:1 n-hexano/EtOH, caudal = 1,0 ml/min, t_R = 21,1 min (mayor), t_R = 25,4 min (menor)].

Las realizaciones de la presente invención son, por ejemplo, las siguientes.

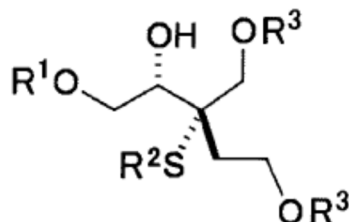
- 1) Un compuesto representado por la siguiente Fórmula General (1):



Fórmula General (1)

donde R^1 representa un grupo protector para un grupo hidroxilo seleccionado entre un grupo aralquilo, un grupo trialquilsililo, un grupo alcoxialquilo, un grupo alcanilo y un grupo arilcarbonilo, o representa un átomo de hidrógeno, y R^2 representa un grupo metilo o un grupo etilo.

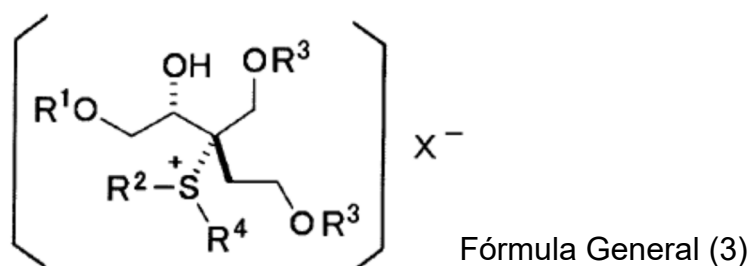
- 2) Un compuesto representado por la siguiente Fórmula General (2):



Fórmula General (2)

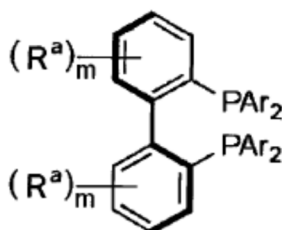
- donde R^1 representa un grupo protector para un grupo hidroxilo seleccionado entre un grupo aralquilo, un grupo trialquilsililo, un grupo alcoxialquilo, un grupo alcanilo y un grupo aril carbonilo, o representa un átomo de hidrógeno, R^2 representa un grupo metilo o un grupo etilo, y R^3 representa un grupo protector para un grupo hidroxilo seleccionado entre un grupo aralquilo, un grupo trialquilsililo, un grupo alcoxialquilo, un grupo alcanilo, un grupo arilcarbonilo y un grupo terc-butildifenilsililo, o representa un átomo de hidrógeno.

- 3) Un compuesto representado por la siguiente Fórmula General (3):

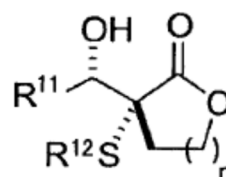
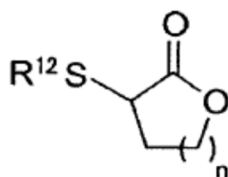
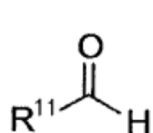


- 5 donde R¹ representa un grupo protector para un grupo hidroxilo seleccionado entre un grupo aralquilo, un grupo trialquilsililo, un grupo alcoxialquilo, un grupo alcanóilo y un grupo arilcarbonilo, o representa un átomo de hidrógeno, R² representa un grupo metilo o un grupo etilo, R³ representa un grupo protector para un grupo hidroxilo seleccionado entre un grupo aralquilo, un grupo trialquilsililo, un grupo alcoxialquilo, un grupo alcanóilo, un grupo arilcarbonilo y un grupo terc-butildifenilsililo, o representa un átomo de hidrógeno, R⁴ representa un grupo metilo o un grupo etilo, y X⁻ representa un anión monovalente.

- 4) Una reacción de síntesis asimétrica, que incluye:
- 10 permitir que un compuesto representado por la siguiente Fórmula General (4) y un compuesto representado por la siguiente Fórmula General (5) reaccionen entre sí en presencia de un complejo de plata quiral obtenido a partir de un compuesto de plata y un compuesto representado por la siguiente Fórmula General (A) para así obtener un compuesto representado por la siguiente fórmula general (6):

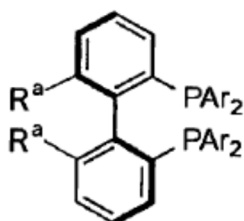


- 15 donde cada Rᵃ representa independientemente un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo, un grupo alcoxi, un grupo alquenilo, un grupo arilo, un grupo arilalquilo, un grupo arilalquenilo, un anillo heterocíclico no aromático, o un anillo heterocíclico aromático, m es un número entero 1 o 2; cuando m es 2, dos Rᵃ pueden estar enlazados entre sí formando una estructura de anillo; y Ar representa un grupo arilo que puede tener un sustituyente,



- 20 donde, en las Fórmulas Generales (4) a (6), R¹¹ representa un átomo de hidrógeno o un sustituyente, R¹² representa un grupo metilo o un grupo etilo, y n es un número entero de 1 a 3.

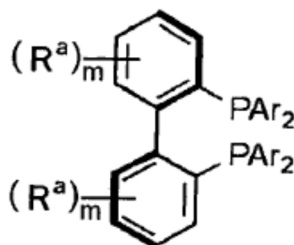
5) La reacción de síntesis asimétrica de acuerdo con 4), donde el compuesto de plata es AgPF₆, AgBF₄, o AgSbF₆, y el compuesto representado por la Fórmula General (A) es un compuesto representado por la siguiente Fórmula General (A-1):



- 25 donde Rᵃ representa un grupo metoxi y Ar representa un grupo 3,5-di-terc-butil-4-metoxifenilo.

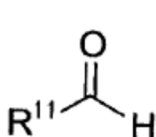
6) Una reacción de síntesis asimétrica, que incluye:

permitir que un compuesto representado por la siguiente Fórmula General (4) y un compuesto representado por la siguiente Fórmula General (5) reaccionen entre sí en presencia de un complejo de plata quirál obtenido a partir de un compuesto de plata y un compuesto representado por la siguiente Fórmula General (B) para así obtener un compuesto representado por la siguiente fórmula general (7):

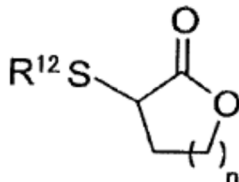


Fórmula General (B)

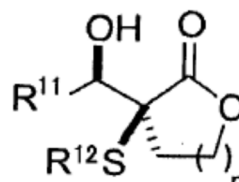
donde cada R^a representa independientemente un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo, un grupo alcoxi, un grupo alquenilo, un grupo arilo, un grupo arilalquilo, un grupo arilalquenilo, un anillo heterocíclico no aromático, o un anillo heterocíclico aromático, m es un número entero 1 o 2; cuando m es 2, dos R^a pueden estar enlazados entre sí formando una estructura de anillo; y Ar representa un grupo arilo que puede tener un sustituyente,



Fórmula General (4)



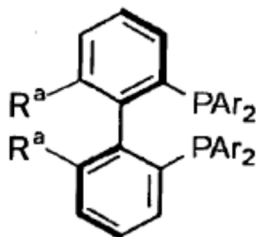
Fórmula General (5)



Fórmula General (7)

donde, en las Fórmulas Generales (4) y (7), R^{11} representa un átomo de hidrógeno o un sustituyente, y, en las Fórmulas Generales (5) y (7), R^{12} representa un grupo metilo o un grupo etilo, y n es un número entero de 1 a 3.

7) La reacción de síntesis asimétrica de acuerdo con 6), donde el compuesto de plata es $AgPF_6$, $AgBF_4$, o $AgSbF_6$, y el compuesto representado por la Fórmula General (B) es un compuesto representado por la siguiente Fórmula General (B-1):



Fórmula General (B-1)

donde R^a representa un grupo metoxi y Ar designa un grupo 3,5-di-terc-butil-4-metoxifenilo.

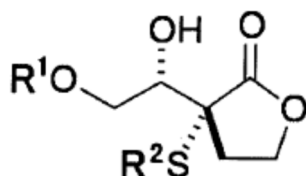
20 Aplicación industrial

El compuesto de la presente invención representado por la Fórmula General (1), el compuesto de la presente invención representado por la Fórmula General (2) y el compuesto de la presente invención representado por la Fórmula General (3) posibilitan la síntesis de compuestos útiles para la producción de medicamentos, tales como fármacos antivirales de la hepatitis C, a bajo coste, mediante una técnica de química orgánica sintética, y por tanto, son útiles como productos intermedios en síntesis de compuestos utilizados para medicamentos tales como fármacos antivirales de la hepatitis C.

La reacción de síntesis asimétrica de la presente invención posibilita la síntesis de compuestos útiles para la producción de medicamentos, tales como fármacos antivirales de la hepatitis C, a bajo coste, mediante una técnica de química orgánica sintética, y por lo tanto es útil para la producción de medicamentos tales como fármacos antivirales de la hepatitis C.

Reivindicaciones

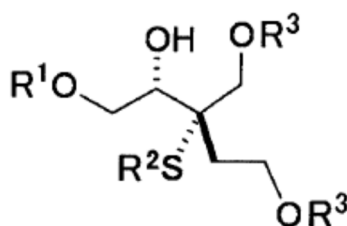
1. Compuesto representado por la siguiente Fórmula General (1):



Fórmula General (1)

5 donde R¹ representa un grupo protector de un grupo hidroxilo seleccionado entre un grupo aralquilo, un grupo trialquilsililo, un grupo alcoxialquilo, un grupo alcanoilo y un grupo arilcarbonilo, o representa un átomo de hidrógeno, y R² representa un grupo metilo o etilo.

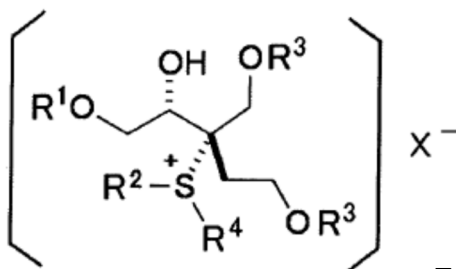
2. Compuesto representado por la siguiente Fórmula General (2):



Fórmula General (2)

10 donde R¹ representa un grupo protector de un grupo hidroxilo seleccionado entre un grupo aralquilo, un grupo trialquilsililo, un grupo alcoxialquilo, un grupo alcanoilo y un grupo arilcarbonilo, o representa un átomo de hidrógeno, R² representa un grupo metilo o etilo, y R³ representa un grupo protector de un grupo hidroxilo seleccionado entre un grupo aralquilo, un grupo trialquilsililo, un grupo alcoxialquilo, un grupo alcanoilo, un grupo arilcarbonilo y un grupo terc-butildifenilsililo, o representa un átomo de hidrógeno.

3. Compuesto representado por la siguiente Fórmula General (3):

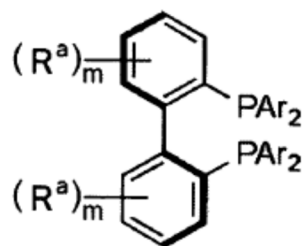


Fórmula General (3)

20 donde R¹ representa un grupo protector de un grupo hidroxilo seleccionado entre un grupo aralquilo, un grupo trialquilsililo, un grupo alcoxialquilo, un grupo alcanoilo y un grupo arilcarbonilo, o representa un átomo de hidrógeno, R² representa un grupo metilo o etilo, R³ representa un grupo protector de un grupo hidroxilo seleccionado entre un grupo aralquilo, un grupo trialquilsililo, un grupo alcoxialquilo, un grupo alcanoilo, un grupo arilcarbonilo y un grupo terc-butildifenilsililo, o representa un átomo de hidrógeno, R⁴ representa un grupo metilo o etilo y X⁻ representa un anión monovalente.

4. Reacción de síntesis asimétrica, que comprende:

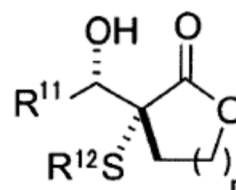
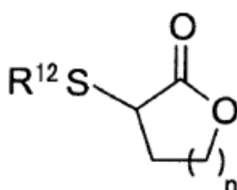
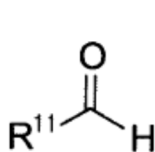
25 permitir que un compuesto representado por la siguiente Fórmula General (4) y un compuesto representado por la siguiente Fórmula General (5) reaccionen entre sí en presencia de un complejo de plata quiral, obtenido a partir de un compuesto de plata y un compuesto representado por la siguiente Fórmula General (A), para así obtener un compuesto representado por la siguiente fórmula general (6):



Fórmula General (A)

donde cada R^a representa, independientemente, un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo, un grupo alcoxi, un grupo alquenilo, un grupo arilo, un grupo arilalquilo, un grupo arilalquenilo, un anillo heterocíclico no aromático o un anillo heterocíclico aromático, m es un número entero 1 o 2; cuando m es 2, dos R^a pueden estar enlazados entre sí formando una estructura de anillo; y Ar representa un grupo arilo que puede tener un sustituyente,

5



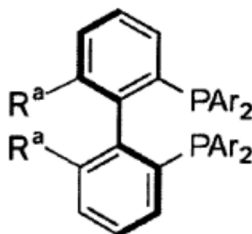
Fórmula General (4)

Fórmula General (5)

Fórmula General (6)

donde, en las Fórmulas Generales (4) a (6), R^{11} representa un átomo de hidrógeno o un sustituyente, R^{12} representa un grupo metilo o etilo, y n es un número entero de 1 a 3.

- 10 5. Reacción de síntesis asimétrica según la reivindicación 4, caracterizada porque el compuesto de plata es $AgPF_6$, $AgBF_4$, o $AgSbF_6$, y el compuesto representado por la Fórmula General (A) es un compuesto representado por la siguiente Fórmula General (A-1):



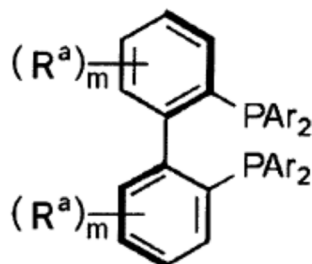
Fórmula General (A-1)

donde R^a representa un grupo metoxi y Ar representa un grupo 3,5-di-terc-butil-4-metoxifenilo.

- 15 6. Una reacción de síntesis asimétrica, que comprende:

permitir que un compuesto representado por la siguiente Fórmula General (4) y un compuesto representado por la siguiente Fórmula General (5) reaccionen entre sí en presencia de un complejo de plata quiral, obtenido a partir de un compuesto de plata y un compuesto representado por la siguiente Fórmula General (B), para así obtener un compuesto representado por la siguiente fórmula general (7):

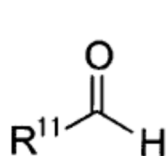
20



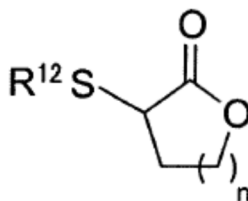
Fórmula General (B)

donde cada R^a representa independientemente un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo, un grupo alcoxi, un grupo alquenilo, un grupo arilo, un grupo arilalquilo, un grupo arilalquenilo, un anillo

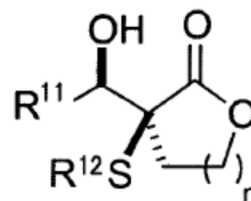
heterocíclico no aromático o un anillo heterocíclico aromático, m es un número entero 1 o 2; cuando m es 2, dos R^a pueden estar enlazados entre sí formando una estructura de anillo; y Ar representa un grupo arilo que puede tener un sustituyente,



Fórmula General (4)



Fórmula General (5)

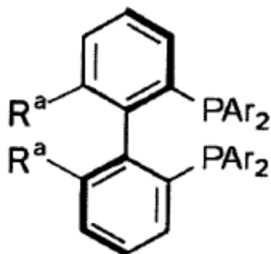


Fórmula General (7)

5 donde, en las Fórmulas Generales (4) y (7), R¹¹ representa un átomo de hidrógeno o un sustituyente y, en las Fórmulas Generales (5) y (7), R¹² representa un grupo metilo o etilo, y n es un número entero de 1 a 3.

7. Reacción de síntesis asimétrica según la reivindicación 6, caracterizada porque el compuesto de plata es AgPF₆, AgBF₄, o AgSbF₆, y el compuesto representado por la Fórmula General (B) es un compuesto representado por la siguiente Fórmula General (B-1):

10



Fórmula General (B-1)

donde R^a representa un grupo metoxi y Ar designa un grupo 3,5-di-terc-butil-4-metoxifenilo.