

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 671 732**

51 Int. Cl.:

C07D 417/04 (2006.01)

C07D 417/14 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **26.10.2012 PCT/IB2012/055900**

87 Fecha y número de publicación internacional: **02.05.2013 WO13061285**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **26.10.2012 E 12790677 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **18.04.2018 EP 2771339**

54 Título: **Procedimiento mejorado para preparar un compuesto intermedio del inhibidor de proteasa macrocíclico TMC 435**

30 Prioridad:

28.10.2011 EP 11187025

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

08.06.2018

73 Titular/es:

**JANSSEN PHARMACEUTICALS, INC. (100.0%)
1125 Trenton-Harbourton Road
Titusville, NJ 08560, US**

72 Inventor/es:

**HORVATH, ANDRAS;
WUYTS, STIJN;
DEPRÉ, DOMINIQUE PAUL MICHEL;
COUCK, WOUTER LOUIS J;
CUYPERS, JOZEF LUDO JAN;
HARUTYUNYAN, SYUZANNA y
BINOT, GREGORY FABIEN SEBASTIEN**

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 671 732 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

Procedimiento mejorado para preparar un compuesto intermedio del inhibidor de proteasa macrocíclico TMC 435

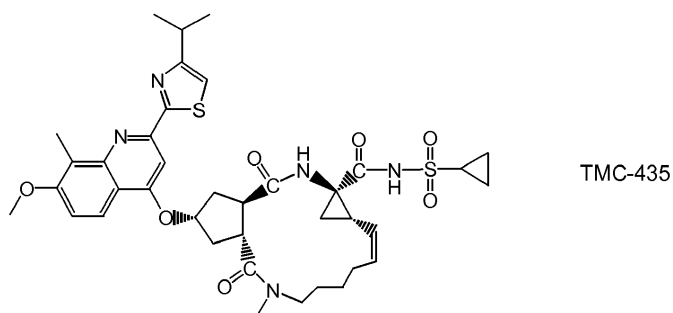
Campo de la invención

5 La presente invención se refiere a un procedimiento mejorado para preparar ácido (2R,3aR,10Z,11aS,12aR,14aR)-ciclopenta[c]ciclopropa[g][1,6]diazacicotetradecina-12a(1H)-carboxílico, 2,3,3a,4,5,6,7,8,9,11a,12,13,14,14a-tetradecahidro-2-[[7-metoxi-8-metil-2-[4-(1-metiletil)-2-tiazolil]-4-quinolinil]oxi]-5-metil-4,14-dioxo-, éster etílico (o compuesto (2) como se denomina en lo que sigue). Este compuesto es un compuesto intermedio en la ruta de síntesis global del compuesto macrocíclico TMC 435. TMC 435 es un inhibidor de la proteasa NS3/4A que juega un papel importante en la replicación del virus de la hepatitis C.

10 Antecedentes de la Invención

El virus de la hepatitis C (VHC) es la principal causa de la hepatitis crónica, que puede progresar a fibrosis hepática que conduce a cirrosis, enfermedad hepática en fase terminal y HCC (carcinoma hepatocelular), lo que la convierte en la principal causa de trasplantes de hígado. La terapia anti-VHC, basada en interferón alfa (IFN- α) (pegilado) en combinación con ribavirina padece de una eficacia limitada, efectos secundarios significativos y es tolerada de manera deficiente en muchos pacientes. Esto condujo a la búsqueda de una terapia más efectiva, conveniente y mejor tolerada. Recientemente, determinados inhibidores de la proteasa han sido aprobados para su uso en combinación con peginterferón más ribavirina. Sin embargo, existe una necesidad de inhibidores de proteasa mejorados.

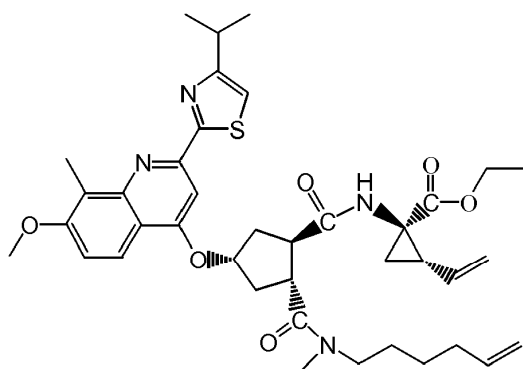
20 El documento WO-2007/014926 describe derivados de ciclopentano y prolina macrocíclicos que incluyen el compuesto TMC-435 con la estructura representada aquí a continuación.



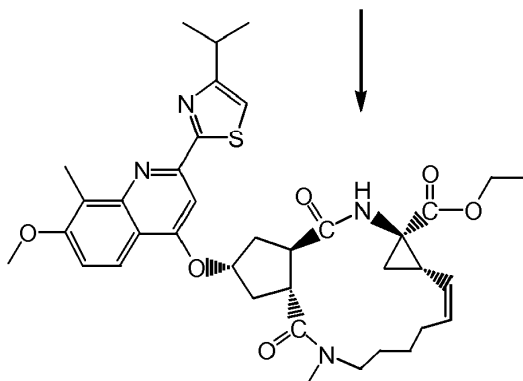
25 TMC-435 es un inhibidor muy eficaz de la proteasa NS3 del VHC y es particularmente atractivo en términos de farmacocinética. Debido a sus propiedades favorables, se está desarrollando como un medicamento anti-VHC. En consecuencia, existe la necesidad de producir cantidades mayores de este ingrediente activo en base a procedimientos que proporcionan un alto rendimiento y un alto grado de pureza del producto.

Los procesos de síntesis para preparar TMC-435 se han descrito en el documento WO-2007/014926, en donde TMC-435 se identifica como el compuesto (47) en el Ejemplo 5 en la página 76.

Un paso importante en la síntesis de TMC-435 tal como se describe en el documento WO-2007/014926 es la metátesis de cierre de anillo (RCM) que se muestra a continuación:



compuesto (1)

compuesto intermedio (44)
en WO-2007/014926

compuesto (2)

compuesto intermedio (45)
en WO-2007/014926

5

Dicha metátesis con cierre de anillo ha sido descrita en el documento WO-2007/014926 en el Ejemplo 4, Etapa E en la página 74. La metátesis con cierre del anillo del compuesto intermedio (44) en el documento WO-2007/014926 se realiza por medio de un catalizador de primera generación de Hoveyda-Grubbs en 1,2-dicloroetano a 75°C durante 12 horas, dando como resultado un compuesto intermedio (45) con un rendimiento del 60%. En estas condiciones se forman grandes cantidades de subproductos oligoméricos, y se requieren tediosos procesos de purificación, p. ej., cromatografía preparativa, para aislar el producto de la mezcla de reacción.

10

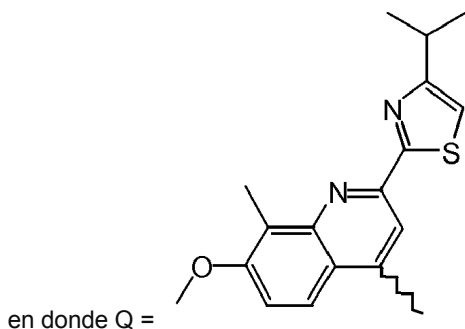
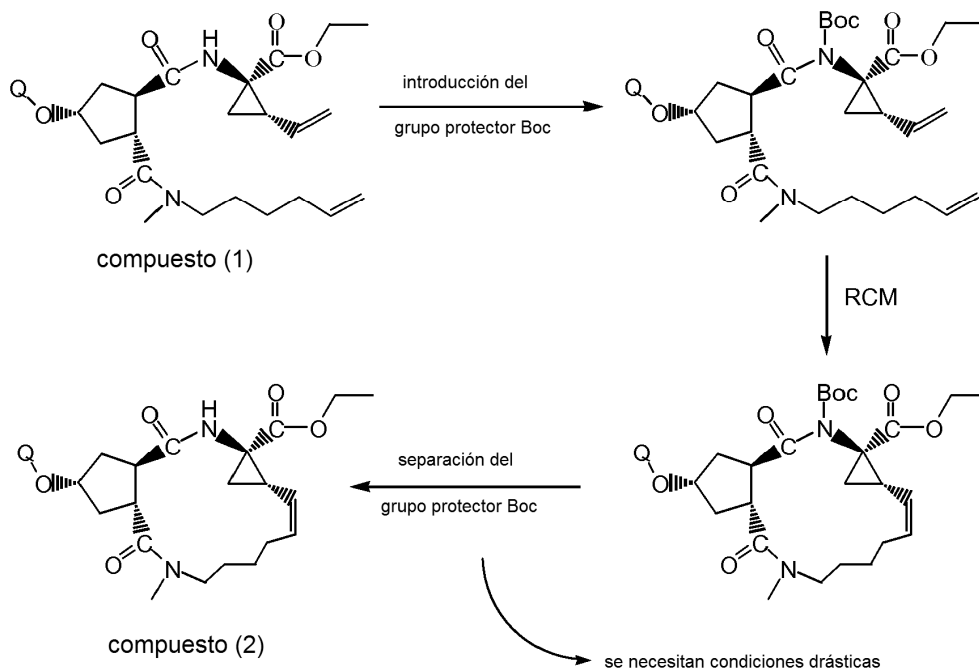
La eficacia con la que ocurre la ciclación de metátesis con cierre del anillo es importante porque el material de partida, *es decir*, el compuesto (1) o compuesto intermedio (44) en el documento WO-2007/014926, es el resultado de un largo proceso multi-etapa. La reacción de metátesis con cierre del anillo produce productos secundarios tales como dímeros y polímeros, reduciendo con ello el rendimiento y complicando el aislamiento del producto. Una solución que se ha propuesto en Goldring *et al.*, Tetrahedron Letters 39, 4955-4958 (1998), es la introducción de un grupo N-protector, en particular un grupo Boc, en la función amida secundaria que se separa después de la metátesis con cierre del anillo. Dicha introducción y separación de un grupo N-protector para aumentar el rendimiento de metátesis de cierre de anillo en la síntesis de compuestos macrocíclicos también se ha descrito en el documento WO-2007/030656, el documento WO-2009/073780 y el documento WO-2010/015545. El grupo N-protector descrito en dichas referencias es, p. ej. alquil C₁₋₆oxicarbonilo tal como Boc (*tert.*-butiloxicarbonilo), alquil C₁₋₆carbonilo, benzoilo y arilcarbonilo (en particular, el grupo N-protector es benzoilo).

15

20

Al aplicar esta tecnología de grupo N-protector utilizando Boc en la metátesis con cierre del anillo del compuesto (1), resultó que el grupo Boc solo podía separarse del producto de metátesis macrocíclica bajo condiciones drásticas, en particular calentamiento prolongado con ácidos fuertes (p. ej., ácido sulfúrico o ácido bencenosulfónico), dando como resultado la descomposición del producto durante el procedimiento de desprotección de Boc. Este proceso se describe a continuación en el Esquema 1.

Esquema 1



5 Cuando se aplica el grupo protector N-benzoilo, por otro lado, la escisión del grupo protector benzoilo puede realizarse mediante el tratamiento del macrociclo N-benzoilado con bases tales como KOH. Esta escisión también va acompañada de la pérdida de producto debido al ataque no selectivo de la base y la apertura del anillo del macrociclo. La introducción tanto del grupo Boc como del grupo benzoilo necesita una etapa de síntesis adicional, y es necesaria una purificación antes de la metátesis con cierre del anillo para evitar el envenenamiento del catalizador.

10 Por lo tanto, existe una necesidad de mejorar la eficacia de esta reacción de metátesis con cierre del anillo, preferiblemente con tan pocas etapas adicionales como sea posible. En particular, existe la necesidad de un grupo protector en la función amida secundaria que pueda separarse fácilmente en condiciones de reacción no drásticas.

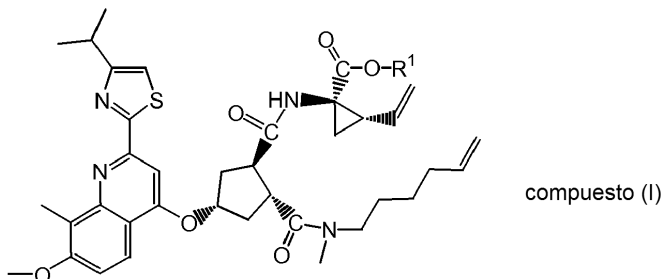
15 Ahora se ha encontrado que los grupos acilo halogenados se pueden utilizar *in situ* en la reacción de metátesis con cierre del anillo y se pueden separar fácilmente una vez completada la reacción. Se ha encontrado, además, que el ciclo de protección-macro ciclación-desprotección se puede llevar a cabo en un proceso en un solo recipiente con alto rendimiento del producto final, que se obtiene en alta pureza.

El procedimiento de la invención ofrece un proceso directo, rápido y económico para producir el compuesto (2), que puede convertirse fácilmente en el producto final TMC-435.

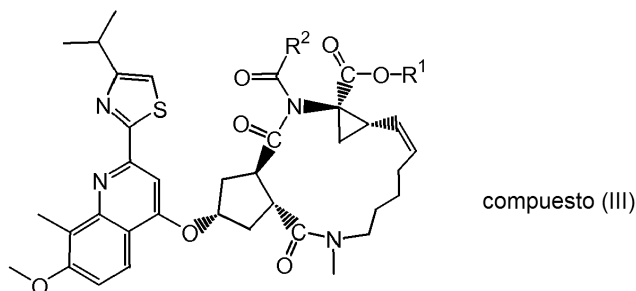
Descripción de la Invención

En un aspecto, la presente invención se refiere a un procedimiento para preparar un compuesto de fórmula (II), que se caracteriza por las etapas de

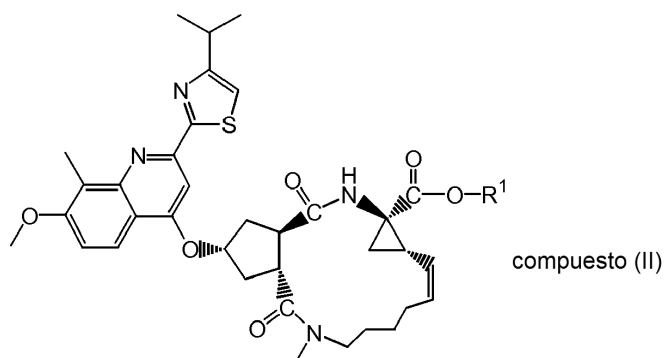
- a) acilar un compuesto dieno de fórmula (I), en donde R^1 es alquilo C_{1-6} ,



- 5 con un compuesto de acilo halogenado (R^2-CO)₂O o R^2-COCl , en donde R^2 es polihaloalquilo C_{1-4} , seguido de una reacción de metátesis con cierre del anillo del producto de reacción acilado con un catalizador adecuado en un disolvente inerte a la reacción para proporcionar un compuesto de fórmula (III); y



- 10 b) separar el grupo acilo halogenado del compuesto (III), obteniendo así el compuesto de fórmula (II), en donde R^1 es alquilo C_{1-6} .



Tal como se utiliza en las definiciones anteriores:

- halo es genérico para flúor, cloro, bromo y yodo;
- alquilo C_{1-4} define radicales hidrocarbonados saturados de cadena lineal y ramificada que tienen de 1 a 4 átomos de carbono tales como, por ejemplo, metilo, etilo, propilo, butilo, 1-metiletilo, 2-metilpropilo y similares;
- alquilo C_{1-6} significa que incluye alquilo C_{1-4} y sus homólogos superiores que tienen 5 o 6 átomos de carbono tales como, por ejemplo, 2-metilbutilo, pentilo, hexilo y similares;

- 15 polihaloalquilalquilo C_{1-4} se define como alquilo C_{1-4} polihalosustituido, en particular alquilo C_{1-4} (tal como se ha definido anteriormente en esta memoria) sustituido con 1 a 6 (p. ej., 1 a 4) átomos de halógeno tales como fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, cloro-difluorometilo, trifluoroetilo, heptafluoro-propilo y similares.

- 20

Preferiblemente, tales grupos polihaloalquilo C_{1-4} están totalmente sustituidos con átomos de halógeno (es decir, no hay átomos de hidrógeno).

5 En una realización de la presente invención el sustituyente el sustituyente R^1 en los compuestos de fórmula (II) se define alquilo C_{1-4} , en particular etilo, y R^2 en el compuesto de acilo halogenado $(R^2-CO)_2O$ o R^2-COCl representa polihaloalquilo C_{1-4} , en particular trifluorometilo, clorodifluorometilo, heptafluoropropilo y similares.

Se cree que la reacción de acilación realizada en el compuesto de fórmula (I) proporciona un producto de reacción N-acilado, pero no se excluye que también tenga lugar la O-acilación. Asimismo, el grupo acilo en los compuestos de fórmula (III) se puede unir al átomo de N o al átomo de O del grupo funcional amida.

10 La metátesis con cierre del anillo en la etapa de reacción a) anterior para obtener el compuesto (III) se realiza mediante una reacción de metátesis con cierre del anillo de olefina en presencia de un catalizador metálico adecuado tal como, p. ej., un catalizador basado en Ru de ilideno, en particular un catalizador de alquilideno o indenilideno opcionalmente sustituido tal como [1,3-bis(2,4,6-trimetilfenil)-2-imidazolidinilideno]dicloro(fenilmetileno)(triciclohexilfosfina)rutenio, (catalizador de Grubbs 2), [1,3-bis(2,4,6-trimetilfenil)-2-imidazolidinilideno]dicloro[[2-(1-metiletoxi- κ O)fenil]metileno- κ C]rutenio (catalizador de Hoveyda-Grubbs 2) dicloro(3-fenil-1H-inden-1-ilideno)bis(triciclohexilfosfina)rutenio o dicloruro de bis(triciclohexilfosfina)[(feniltio)metileno]rutenio. Otros catalizadores que se pueden utilizar son los catalizadores de primera generación de Grubbs y de primera generación de Hoveyda-Grubbs, es decir, dicloro(fenilmetileno)bis(triciclohexilfosfina)rutenio y dicloro[[2-(1-metiletoxi- α -O)fenil]metileno- α -C](triciclohexilfosfina)rutenio, respectivamente. De particular interés son los catalizadores [1,3-bis(2,4,6-trimetilfenil)-2-imidazolidinilideno]dicloro(3-fenil-1H-inden-1-ilideno) (triciclohexilfosfina)rutenio (catalizador M2), [1,3-bis(2,4,6-trimetilfenil)-2-imidazolidinilideno]dicloro(3-fenil-1H-inden-1-ilideno)(trifenilfosfina)rutenio (catalizador M20) y [1,3-bis(2,4,6-trimetilfenil)-2-imidazolidinilideno]dicloro[[4-[(dimetilamino)sulfonil]-2-(1-metiletoxi- κ O)fenil]metil- κ C]rutenio (catalizador Zhan1b).

25 Las reacciones de metátesis se pueden llevar a cabo en un disolvente adecuado tal como, por ejemplo, un éter, p. ej., THF, dioxano; hidrocarburos halogenados, p. ej., diclorometano, cloroformo, 1,2 dicloroetano y similares, hidrocarburos aromáticos, p. ej., tolueno, o hidrocarburos aromáticos halogenados tales como trifluorometilbenceno, fluorobenceno, hexafluorobenceno y similares.

30 La etapa de protección a), en donde la función de amida secundaria se protege con un grupo R^2-CO por acilación de un compuesto de fórmula (I) con un compuesto de acilo halogenado $(R^2-CO)_2O$ o R^2COCl puede realizarse utilizando cualquiera de los protocolos y condiciones de protección de nitrógeno convencionales bien conocidos en la técnica. Procesos de protección adecuados también se pueden encontrar en la sección de Ejemplos de Trabajo en esta memoria.

35 La separación del grupo acilo halogenado R^2-CO del compuesto (III) en la etapa b) mediante desprotección puede realizarse utilizando cualquiera de los protocolos y condiciones de desprotección de nitrógeno convencionales bien conocidos en la técnica. También se pueden encontrar procedimientos de desprotección adecuados en la sección de Ejemplos de Trabajo de esta memoria, por ejemplo tratamiento con una amina secundaria, p. ej., una solución acuosa de dimetilamina.

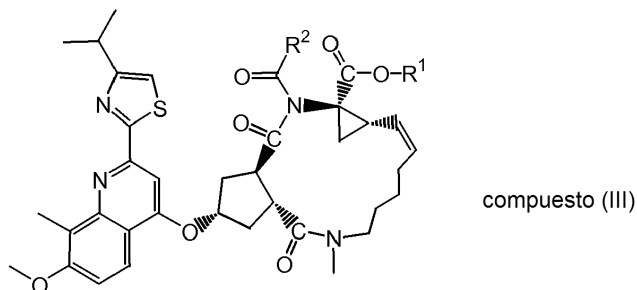
En una realización de la presente invención, las etapas a) y b) se ejecutan como un proceso de "síntesis en un solo recipiente".

40 Los productos intermedios que se preparan mediante el procedimiento de la invención no necesitan aislarse (p. ej., a partir de la mezcla de reacción, incluido el disolvente) o purificarse y, por lo tanto, esto puede reducir el número de etapas del procedimiento que deben realizarse. Por ejemplo, el producto de la etapa (a) del procedimiento (el compuesto de fórmula (III)) no necesita aislarse, sino que puede utilizarse directamente en la subsiguiente etapa (b) (en donde el grupo acilo halogenado se separa para proporcionar un compuesto de fórmula II)). De forma similar, las etapas de reacción de acilación y metátesis pueden realizarse con la necesidad de aislar cualesquiera productos intermedios.

50 En un aspecto adicional de la invención, se ha encontrado que la adición de yoduros de tetraalquilamonio solubles en un disolvente de reacción tales como, p. ej., yoduro de tetrametilamonio (TMAI), yoduro de tetraetilamonio (TEAI), yoduro de tetrapropilamonio (TPAI) o yoduro de tetrabutilamonio (TBAI), mejora la velocidad de reacción y el rendimiento de la reacción de metátesis con cierre del anillo que se lleva a cabo en presencia de un catalizador basado en Ru de ilideno (véanse los Ejemplos 10 a 13). Los yoduros de tetraalquilamonio tienen que ser solubles en el disolvente elegido para realizar la metátesis con cierre del anillo y, por ejemplo en disolventes apolares, los

yoduros de alquiltetraalquilamonio inferiores tales como TMAI pueden no disolverse por completo y luego se deben utilizar yoduros de alquiltetraalquilamonio tales como .p. ej., TBAI.

La presente invención también se refiere a nuevos compuestos de fórmula (III)



5 en donde R¹ representa alquilo C₁₋₆ y R² representa polihaloalquiloC₁₋₄.

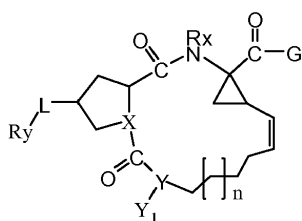
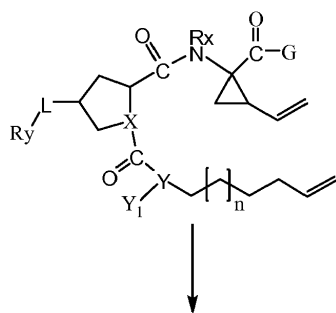
Un grupo particular de compuestos de fórmula (III) son aquellos compuestos de fórmula (III) en donde R¹ representa etilo y R² representa trifluorometilo, clorodifluorometilo o heptafluoropropilo.

En una realización de la presente invención, el sustituyente R¹ en los compuestos de fórmula (III) se definen como R¹ representa alquilo C₁₋₄, en particular etilo.

10 En una realización adicional, se proporciona una etapa para la conversión del compuesto de fórmula (II) (u otro compuesto que resulta del procedimiento de la invención) en el inhibidor de proteasa del VHC final (p. ej., TMC435), procedimiento que puede implicar la conversión del resto -C(O)OR¹ en -C(O)-N(H)SO₂-ciclopropilo de acuerdo con métodos conocidos (p. ej., por reacción con sulfonamino). El inhibidor de proteasa final puede luego convertirse en un producto farmacéutico en una etapa de procedimiento adicional, por ejemplo poniendo en contacto el producto con un soporte, diluyente y/o excipiente farmacéuticamente aceptable. Por lo tanto, se proporciona un procedimiento correspondiente para preparar un medicamento (o composición/formulación farmacéutica) de este tipo.

20 Aunque se prefiere que el procedimiento de la invención se pueda llevar a cabo en precursores del inhibidor de proteasa del VHC TMC435, se entenderá que esta metodología se puede utilizar para sintetizar cualquier macrociclo en el que la reacción de metátesis es la etapa clave. Esto está abarcado por la invención. Por ejemplo, particularmente, la metodología puede utilizarse para sintetizar otros inhibidores de proteasa del VHC (p. ej., similares).

A este respecto, se proporciona un procedimiento tal como se describe en esta memoria, pero en el que se preparan los siguientes compuestos:



en donde:

n es 0-8 (p. ej., 0-6);

R_x representa hidrógeno;

5 G representa -OR^{x1} o -N(H)SO₂R^{x2};

R^{x1} representa hidrógeno o alquilo C₁₋₆;

R^{x2} representa alquilo C₁₋₆ o cicloalquilo C₃₋₆;

X representa N o CH;

Y representa N o CH;

10 cuando Y representa N, entonces Y¹ representa hidrógeno o alquilo C₁₋₆;

cuando Y representa CH, entonces Y¹ representa -C(O)-R^{x3}, -S(O)₁₋₂-R^{x3}, -C(S)-R^{x3}, -N(R^{x3})-R^{x4}, -N(H)-C(O)-OR^{x3} o -N(H)-C(O)-R^{x4};

R^{x3} y R^{x4} representan, independientemente, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, arilo o heteroarilo (cuyos dos últimos grupos están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de halo y alquilo C₁₋₆);

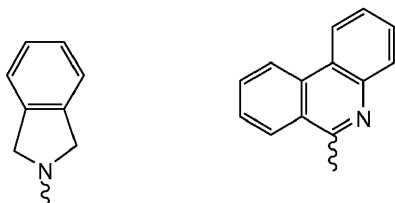
15 más preferiblemente, R^{x3} representa alquilo C₁₋₆ o cicloalquilo C₃₋₆ (p. ej., terc.-butilo);

más preferiblemente, R^{x4} representa arilo o heteroarilo, p. ej., heteroarilo (p. ej., un grupo heteroarilo de 5 o 6 miembros que contiene uno a cuatro, p. ej., uno o dos heteroátomos, formando así, p. ej., pirimidina (cuyos últimos grupos arilo/heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados entre halo y alquilo C₁₋₆, p. ej., metilo);

20 L representa -O- u -OC(O)-;

R_y representa arilo, heteroarilo o grupo no aromático cíclico, todos los cuales están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de halo, alquilo C₁₋₆ o R⁴, R⁵ y R⁶ (como se define más adelante);

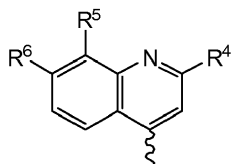
por ejemplo, R_y puede representar los siguientes grupos:



cuyos grupos R^y pueden estar sustituidos tal como se define en esta memoria, p. ej., con halo (p. ej., fluoro).

Por lo tanto, el R_x resto se puede convertir de H a $-C(O)R^2$ (tal como se define en esta memoria), seguido de metátesis y la separación del resto $-C(O)R^2$.

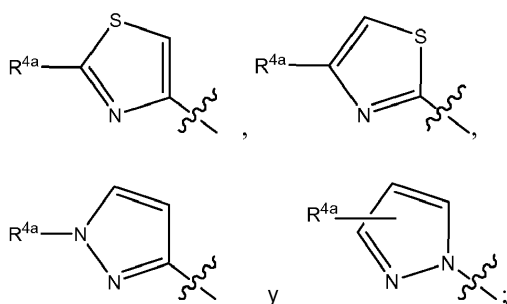
- 5 Lo más preferiblemente, en las fórmulas anteriores:
 R_y representa:



en la que:

R^4 se selecciona del grupo que consiste en fenilo, piridin-4-ilo,

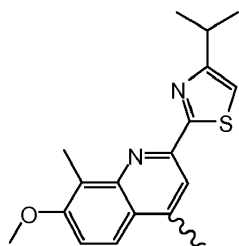
10



en donde R^{4a} es, cada uno independientemente, hidrógeno, halo, alquilo C_{1-6} , amino, o mono- o di-alquil C_{1-6} amino;

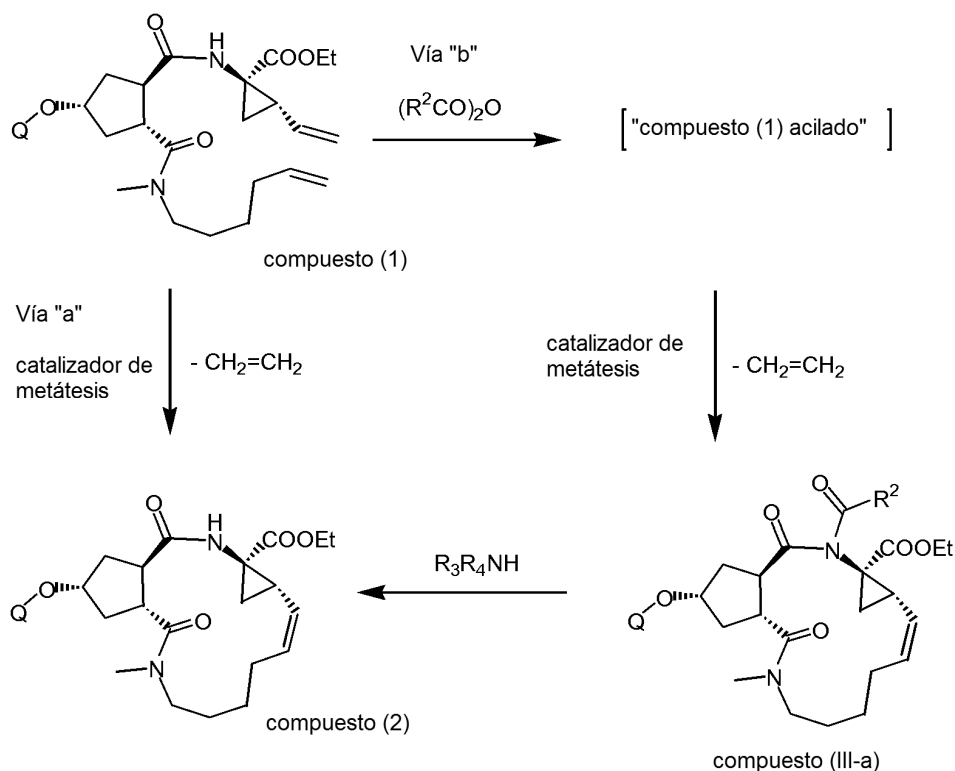
- 15 R^5 representa halo, alquilo C_{1-6} , hidroxilo, alcoxi C_{1-6} o polihaloalquilo C_{1-6} (p. ej., es metilo, etilo, isopropilo, *terc.*-butilo, fluoro, cloro, o bromo);

R^6 representa alcoxi C_{1-6} , mono- o di-alquil C_{1-6} amino (en particular, R^6 representa metoxi);
 en particular, R_y representa:

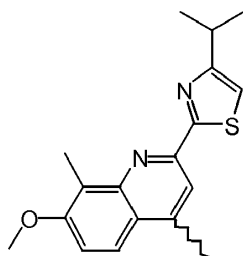


- 20 en que la línea ondulada en el grupo quinolinilo representa el punto de unión a los átomos de O del macrociclo (y su precursor).

Parte experimental



5 en donde Q =



$\text{R}^2 = \text{CF}_3, \text{CClF}_2, \text{CF}_3\text{CF}_2\text{CF}_2$

10 Las siguientes reacciones (Ejemplos 1-7) se realizaron en presencia de 5,12-naftoquinona (NQ), que se utilizó como un patrón interno (IS) para determinar los rendimientos in situ por análisis de HPLC. Soluciones de la NQ en diclorometano o en tolueno se prepararon mezclando 0,206 g de NQ con 100 mL de diclorometano, o 0,73 g de NQ con 150 mL de tolueno, respectivamente, durante 5 minutos, y luego, opcionalmente, filtrando las mezclas resultantes. Se utilizaron partes alícuotas de las mezclas de la NQ en diclorometano o tolueno en las reacciones.

Todos los análisis cuantitativos descritos en la parte experimental se realizaron utilizando técnicas estándares de HPLC y utilizando materiales de referencia.

15 El siguiente método analítico se puede utilizar para vigilar las reacciones descritas en los ejemplos de trabajo que figuran más adelante.

Sistema UPLC	Parámetros
Columna:	Acquity UPLC BEH C18 2,1x50mm 1,7 μm
Temperatura de la columna:	35 °C
Temperatura del Automuestreador:	Temperatura ambiente

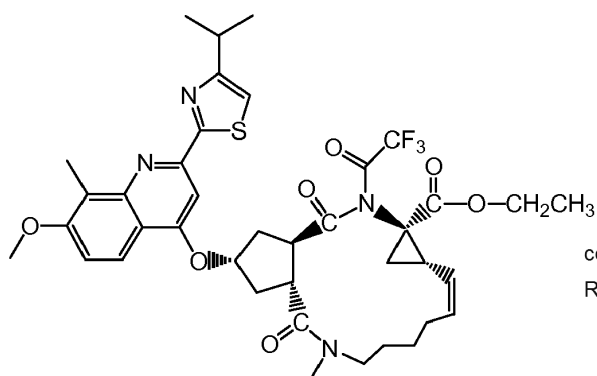
Caudal :	0,6 ml/min		
Disolventes de lavado:	Débil: agua - metanol (90/10, v/v): 600 µl Fuerte: metanol - agua (90/10, v/v): 200 µl		
Volumen de inyección:	2,5 µl - Bucle parcial con sobrellenado de aguja		
Longitud de onda de detección:	UV 240 nm		
Disolvente de dilución:	DMF		
Fase móvil A: Fase móvil B:	NH ₄ OAc 10 mM en agua/acetonitrilo (95/5; v/v) Acetonitrilo		
Gradiente	Tiempo (min)	% de A	% de B
	0	20	80
	2	0	100
	2,5	0	100
	2,6	20	80
	3	20	80

Ejemplo 1 (vía "a")

Se añadió 1 mL de una solución de NQ en diclorometano (como se preparó anteriormente) a una solución de 0,17 g (0,24 mmol) de compuesto (1) en 6 mL de diclorometano y la solución resultante se sometió a reflujo con agitación magnética en un tubo Radleys Caroussel durante 1 hora. La solución se enfrió y a t_0 se tomó una muestra para determinar el patrón interno (IS) de relación inicial sobre el compuesto (1). Se añadieron 0,5 mL de una solución de 0,008 g de [1,3-bis(2,4,6-trimetilfenil)-2-imidazolidinilideno]dicloro(3-fenil-1*H*)-inden-1-ilideno(triciclohexilfosfina)rutenio (catalizador M2) en 1 mL de diclorometano y la solución resultante se calentó a reflujo. Una muestra tomada después de 3 horas contiene 64,8% de compuesto (1) no convertido, 6,5% del compuesto (2) deseado y 14% de especies oligoméricas (% de área de HPLC). Después de 20 horas de reflujo, el análisis mostró un 59% de compuesto (1) no convertido con un 11% del compuesto (2) deseado formado junto con un 28% de especies oligoméricas.

Ejemplo 2 (vía "b", en donde R² es CF₃)

Se añadió 1 mL de una solución de NQ en diclorometano (tal como se preparó anteriormente) a una solución de 0,17 g (0,24 mmol) del compuesto (1) en 6 mL de diclorometano y la solución resultante se sometió a reflujo con agitación magnética en un tubo Radleys Caroussel durante 1 hora. La solución se enfrió y se tomó una muestra para determinar la relación inicial IS sobre el compuesto (1). Se añadieron 0,5 mL de anhídrido trifluoroacético (CF₃CO)₂O y la mezcla se sometió a reflujo durante 35 minutos. Se añadieron 0,5 mL de una solución de 0,008 g de [1,3-bis(2,4,6-trimetilfenil)-2-imidazolidinilideno]dicloro(3-fenil-1*H*)-inden-1-ilideno(triciclohexilfosfina)rutenio (catalizador M2) en 1 mL de diclorometano y la solución resultante se calentó a reflujo. Una muestra tomada después de 3 horas contenía 4% de compuesto (1) no convertido, 69% del compuesto macrocíclico monomérico (III-a) deseado, en donde R² es CF₃ y 0,8% de "compuesto (1) acetilado" (% de área de HPLC). El rendimiento *in situ* del compuesto (III-a), en donde R² es CF₃, determinado en base al IS, fue del 65%.

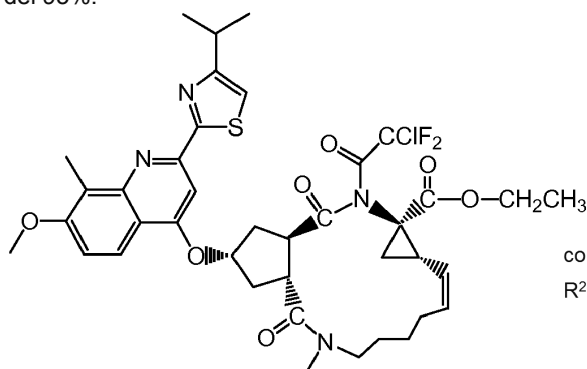


compuesto (III-a), en donde
R² es CF₃

Ejemplo 3 (vía "b", en donde R² es CClF₂)

Se añadieron 3,5 mL de una solución de NQ en diclorometano (como se preparó anteriormente) y 0,17 mL (1 mmol) de anhídrido clorodifluoroacético a una solución 0,1192 M del compuesto (1) (2,5 mL, 0,298 mmol) en diclorometano y la solución resultante se sometió a reflujo, con agitación magnética, en un tubo Radleys Carousel durante 1 hora y 20 minutos. La solución se enfrió y a *t*₀ se tomaron muestras.

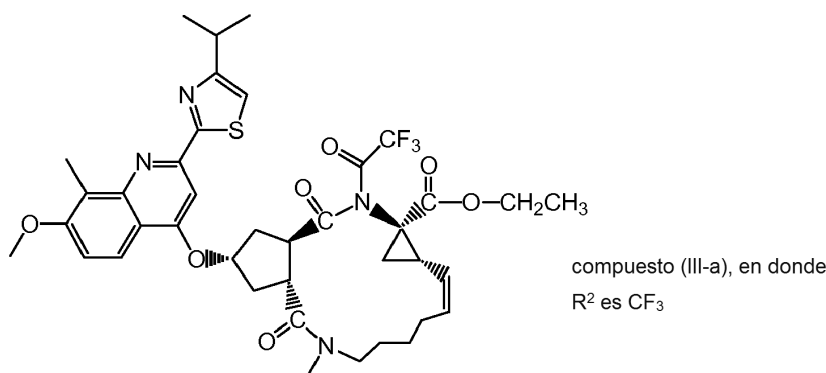
0,2 mL de una solución de 0,018 g de [1,3-bis(2,4,6-trimetilfenil)-2-imidazolidinilideno]dicloro(3-fenil-1*H*-inden-1-ilideno)-(triciclohexilo-fosfina)-rutenio (catalizador M2) en 1 mL de diclorometano y la solución resultante se calentó a reflujo. Una muestra tomada después de 40 minutos contenía 78% del compuesto macrocíclico monomérico (III-a) deseado, en donde R² es CClF₂, y no hay cantidades detectables de compuesto (1) y "compuesto (1) acilado" (% de área de HPLC). El rendimiento *in situ* del compuesto (III-a), en donde R² es CClF₂, determinado en base al IS, fue del 95%.



compuesto (III-a), en donde
R² es CClF₂

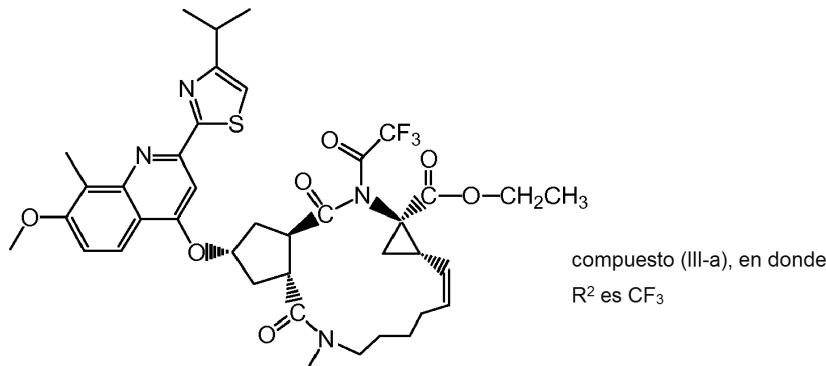
Ejemplo 4 (vía "b", en donde R² es CF₃)

Una solución de NQ en diclorometano (3,5 mL) (tal como se preparó anteriormente) y anhídrido trifluoroacético (0,14 mL, 1 mmol) se añadió a una solución 0,1192 M de compuesto (1) (2,5 mL, 0,298 mmol) en diclorometano y la solución resultante se sometió a reflujo con agitación magnética en un tubo Radleys Carousel durante 1 hora y 20 minutos. La solución se enfrió y a *t*₀ se tomó una muestra. Se añadieron 0,2 mL de una solución de 0,018 g de [1,3-bis(2,4,6-trimetilfenil)-2-imidazolidinilideno]dicloro(3-fenil-1*H*-inden-1-ilideno)(triciclohexilfosfina)rutenio (catalizador M2) en 1 mL de diclorometano y la solución resultante se calentó a reflujo. Una muestra tomada después de 40 minutos contenía 77% del compuesto (III-a) deseado, en donde R² es CF₃, 2,4% de compuesto (1) que no había reaccionado y 0,5% de "compuesto (1) acilado" (% de área de HPLC). El rendimiento *in situ* de compuesto (III-a), en donde R² es CF₃, determinado en base al IS, fue del 94%.



Ejemplo 5a (vía "b", en donde R² es CF₃)

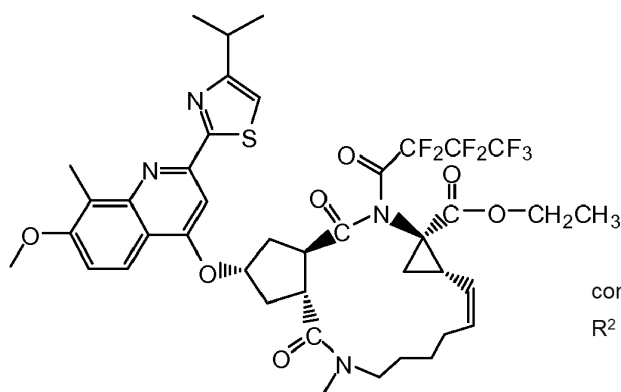
Un matraz de fondo redondo de 1000 mL, equipado con agitación mecánica, termómetro, inserción de destilación/reflujo y entrada de nitrógeno, se carga con 130 mL de una solución al 6,6% en peso de compuesto (1) en DCM (15,5 mmol). Por separado, en un vaso de precipitados de 1000 mL, se agitaron 0,2 g de NQ con 450 mL de tolueno durante 10 minutos, la mezcla se filtró para dar una solución amarilla transparente que se añadió al matraz. La mezcla de reacción amarilla en el matraz se agitó y se calentó y la mezcla de disolventes se separó por destilación hasta que la temperatura interna alcanzó 90°C (se condensaron 95 mL de destilado). La mezcla se enfrió a 50°C y se añadieron 6,9 mL (50 mmol) de anhídrido trifluoroacético. La solución resultante se sometió a reflujo con agitación durante 1 hora. La mezcla se enfrió a 40°C, se añadieron 0,15 g de [1,3-bis(2,4,6-trimetilfenil)-2-imidazolidinilideno]dicloro(3-fenil-1H-inden-1-ilideno)(triciclohexilfosfina)rutenio (catalizador M2) y la solución púrpura-roja resultante se calentó a 60°C durante 1 hora y 10 minutos. Una muestra tomada después de 30 minutos mostró una conversión casi completa de los dienos: 2,1% de compuesto (1) que no había reaccionado, 25,7% del compuesto macrocíclico monomérico (III-a) deseado, en donde R² es CF₃, y 0,7% de "compuesto (1) acilado", y 4,3% de especies oligoméricas (% de área de HPLC, el resto IS y tolueno). El rendimiento *in situ* del compuesto macrocíclico monomérico (III-a) deseado, en donde R² es CF₃, determinado en base al IS, fue del 67%.



Ejemplo 5b (vía "b", en donde R² es CF₂CF₂CF₃)

3,5 mL de una solución de NQ en DCM (preparada como anteriormente) y 0,24 mL (1 mmol) de anhídrido perfluorobutírico se añadieron a una solución 0,1192 M de compuesto (1) (2,5 mL, 0,298 mmol) en DCM y la solución resultante se sometió a reflujo con agitación magnética en un tubo Radleys Caroussel durante 1 hora y 20 minutos. Se añadieron 0,2 mL de una solución de 0,018 g de [1,3-bis(2,4,6-trimetilfenil)-2-imidazolidinilideno]dicloro(3-fenil-1H-inden-1-ilideno)(triciclohexilfosfina)rutenio (catalizador M2) en 1 mL de DCM y la solución resultante se calentó a reflujo. Una muestra tomada después de 40 minutos mostró la presencia de 73% del macrociclo monomérico T3009-COCF₂CF₂CF₃ deseado, 4% de T3008-COCF₂CF₂CF₃ y 3% de especies oligoméricas (HPLC-MS, % de área de detección UV). El rendimiento de T3009-COCF₂CF₂CF₃ *in situ*, determinado en base al IS, fue del 73%.

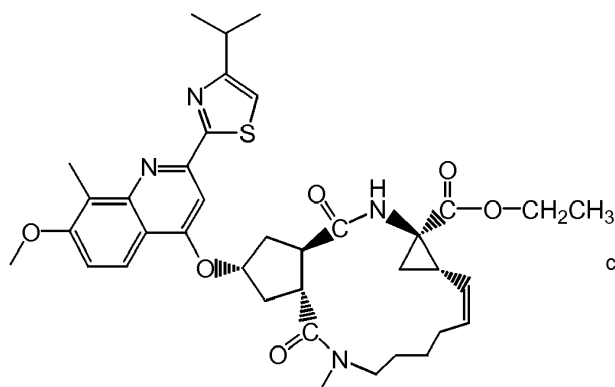
La mezcla de reacción se sometió a reflujo durante 3 horas y 20 minutos (tiempo de reacción de ciclación total de 4 horas), luego se enfrió a temperatura ambiente, se añadieron 0,5 mL de etanolamina y se agitó durante 1 hora. Una muestra analizada por LC-MS mostró la formación de una mezcla 2:1 del producto de escisión macrocíclico no deseado, y el producto deseado.



compuesto (III-a), en donde
R² es CF₃CF₂CF₂

Ejemplo 6

- 5 La mezcla de reacción del Ejemplo 4 se dejó enfriar a 30°C, y se añadieron 0,24 g de ácido 2-mercaptónico (MNA), seguido de la adición de 25 mL de 1-butanol y 0,2 mL de trietilamina. El análisis de esta mezcla después de 10 minutos no mostró cantidades detectables de compuesto (2). Se añadieron 13,5 mL adicionales de trietilamina y la mezcla se agitó durante la noche. El análisis de esta mezcla de reacción mostró una mezcla 12:15 del compuesto (2) deseado y el compuesto macrocíclico monomérico (III-a), en donde R² es CF₃. La mezcla se evaporó a continuación para dar un aceite, que se disolvió en 150 mL de DCM y se agitó intensamente con 100 mL de agua y 10 2,3 mL de una solución acuosa al 40% de dimetilamina durante 2 horas. Las capas se separaron, la capa orgánica se diluyó con 250 mL de DCM y se agitó con 6 g de carbón vegetal a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla se filtró y se evaporó a sequedad para dar 6,7 g de compuesto (2) (64% de rendimiento físico).



compuesto (2)

- 15 **Ejemplos 7, 8 y 9:** el uso de (2-metilamino) etanol (N-metiletanolamina) para la escisión del acilo frente al uso de dimetilamina

El material de partida, compuesto (III-a), en donde R² es CClF₂, para este experimento se preparó de acuerdo con el Ejemplo 3.

- 20 Una cantidad de 5 g de material de partida se distribuyó en tres tubos de ensayo de 15 ml. Al primero, se añadieron 6 equivalentes de dimetilamina. Esto correspondía a 345 µL de la solución acuosa al 40% en peso de dimetilamina. La solución resultante (bifásica) se agitó vigorosamente a temperatura ambiente.

- 25 A los otros dos tubos de ensayo se añadieron 5 equivalentes de N-metil etanolamina (correspondientes a 182 µL) y una de las soluciones resultantes se agitó vigorosamente a temperatura ambiente y la otra se calentó a 40°C en un easy-max.

Las reacciones se vigilaron regularmente mediante análisis LC a lo largo del tiempo.

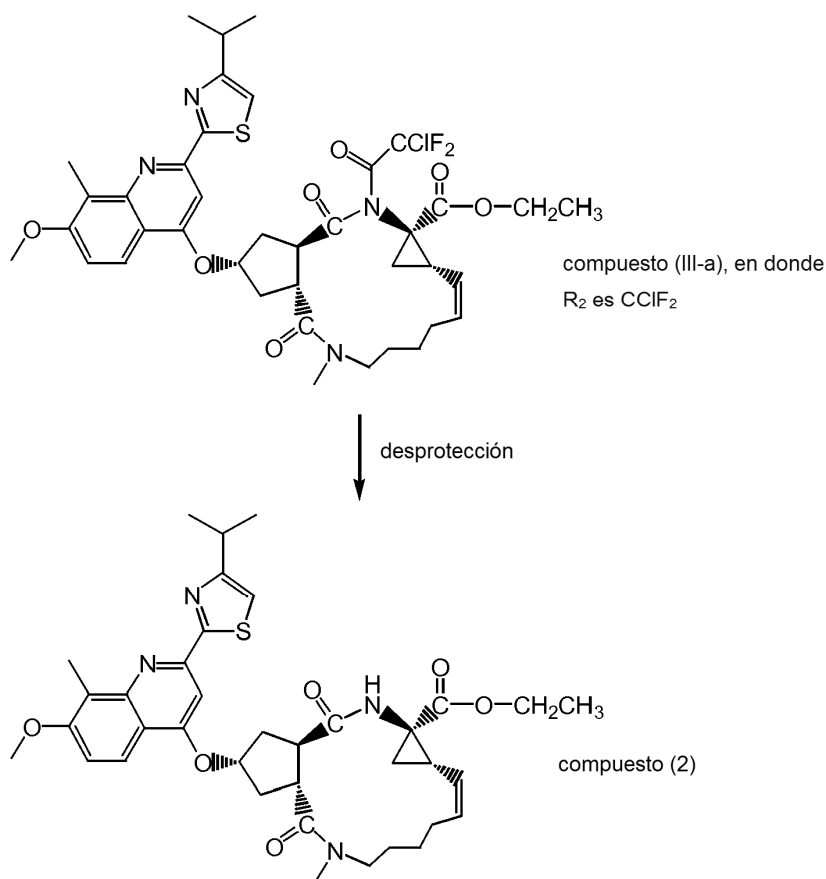


Tabla 1: conversión del material de partida (%) a lo largo del tiempo

Tiempo (minutos)	Conversión de material de partida (%)		
	Ejemplo 7	Ejemplo 8	Ejemplo 9
	6 equivalentes de dimetilamina	5 eq. de N-metil etanolamina	5 eq. de N-metil etanolamina a 40°C
15	97,5	97,8	87,3
30	100	100	96,2

5 **Ejemplo 10:** reacción de malonato de dietildialilo: mejora de la velocidad de reacción de metátesis con cierre del anillo mediante la adición de un compuesto yoduro, es decir, yoduro de tetrabutil-amonio

En un tubo de RMN se preparó una solución 0,2 M de 700 µL de CD₂Cl₂ y 34 µL de malonato de dietildialilo (DEDAM) (0,994 g/ml). Se prepararon soluciones madre de catalizador M2 en DCM (665 mg en 10 ml) y yoduro de tetrabutilamonio (TBAI) (518 mg en 10 ml) y 20 µL de cada una de las soluciones madre (que contenía 1% en moles de M2 y 2% en moles de TBAI, respectivamente) se añadieron al tubo de RMN.

Se preparó otra mezcla de reacción en paralelo y análoga a la anterior, pero en lugar de añadir 20 µL de la solución madre de TBAI, se añadieron 20 µL de DCM puro. Ambos tubos de RMN se dejaron sin agitación a temperatura ambiente y se analizaron por RMN en determinados puntos a lo largo de un período de 24 horas. Las conversiones se calcularon mediante la aparición y desaparición de los protones vinílicos frente a los protones del grupo etilo de la función éster y se representan frente al tiempo en la Figura 1. De la Figura 1 se puede ver que la velocidad de reacción y el rendimiento para la conversión de malonato de dietildialilo (DEDAM) por parte del catalizador M2 se mejora en presencia del compuesto de yodo yoduro de tetrabutilamonio (TBAI).

15 **Ejemplo 11a:** reacción del compuesto (1) con (ClCF₂CO)₂O y M2 (vía "b"), dilución 50 L/M, lote, sin compuesto yoduro

Se cargó un reactor EasyMax con 7 mL de una solución del compuesto (1) (1,99 mmol) y anhídrido clorodifluoracético (4 mmol) en DCM. Se añadieron 95,6 mL de DCM y la solución amarilla resultante se calentó a reflujo con agitación durante 1 h 30 min. Se añadieron 2,22 mL de una solución de DCM que contiene 28,39 mg (0,03 mmol) de [1,3-bis(2,4,6-trimetil-fenil)-2-imidazolidinilideno]dicloro(3-fenil-1H-inden-1-ilideno)-(tricyclohexilfosfina)rutenio (catalizador M2) y la solución pardo rojiza resultante se calentó a reflujo durante 4 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se trató con una solución de ácido 2-mercaptónico (46,36 mg, 0,3 mmol) en solución de dimetilamina acuosa al 40% (1,26 mL, 9,96 mmol) y 5 mL de agua y se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Las fases se separaron, la fase orgánica se trató con 30 mL de DMF y se evaporó en vacío a 60 grados C para dar una solución de DMF del compuesto macrocíclico desacilado deseado (2) que se analizó mediante HPLC cuantitativa. Rendimiento: 79.9%.

Ejemplo 11b: reacción de compuesto (1) con (ClCF₂CO)₂O y M2 (vía "b"), dilución 50 L/M, lote, 10 equivalentes de TEAI

Un reactor EasyMax se cargó con yoduro de tetraetilamonio (TEAI) (76,83 mg, 0,30 mmol) y 7 mL de una solución de compuesto (1) (1,99 mmol) y anhídrido clorodifluoracético (4 mmol) en DCM. Se añadieron 95,6 mL de DCM y la solución parda resultante se calentó a reflujo con agitación durante 1 hora y 30 minutos. Se añadieron 2,22 mL de una solución de DCM que contiene 28,39 mg (0,03 mmol) de [1,3-bis(2,4,6-trimetilfenil)-2-imidazolidinilideno]dicloro(3-fenil-1H-inden-1-ilideno)(tricyclohexilfosfina)rutenio (catalizador M2) y la solución pardo rojiza resultante se calentó a reflujo durante 4 horas. El tratamiento se hizo tal como se indicó anteriormente. Rendimiento: 80.2%.

Tabla 2: comparación del rendimiento de los Ejemplos 11a y 11b

Ejemplo:	11a	11b
compuesto de yoduro:	no	10 eq. de TEAI
rendimiento de compuesto (2)	79,9%	80,2%

Ejemplo 12a: reacción de compuesto (1) con 1,2 equivalentes de (ClCF₂CO)₂O y M2 (vía "b"), dilución 20 L/M, ningún compuesto yoduro

Un reactor EasyMax se cargó con 85 mL de DCM y se calentó a reflujo con agitación. Se añadieron 5 mL de una solución de DCM que contiene 71,26 mg (0,08 mmol) de [1,3-bis(2,4,6-trimetilfenil)-2-imidazolidinilideno]dicloro(3-fenil-1H-inden-1-ilideno)(tricyclohexilfosfina)rutenio (catalizador M2). A continuación, se añadieron 15,1 mL de solución de DCM que contenía 3,51 g (5 mmol) de compuesto (1) y 1,05 mL (6 mmol) de anhídrido clorodifluoracético y la mezcla se agitó a reflujo durante 13 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se trató con una solución de ácido 2-mercaptónico (116,38 mg) en una solución de dimetilamina acuosa al 40% (3,17 mL) y 5 mL de agua, y se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Las fases se separaron y la fase orgánica se sometió a análisis de HPLC cuantitativo. Rendimiento: 76,3%.

Ejemplo 12b: reacción de compuesto (1) con 1,2 equivalentes de (ClCF₂CO)₂O y M2 (vía "b"), dilución 20 L/M, 0,1 eq.de KI

Un reactor EasyMax se cargó con 85 mL de DCM y se calentó a reflujo con agitación. Se añadieron 83,0 mg de yoduro de potasio y la mezcla se agitó durante 5 minutos. 5 mL de una solución de DCM que contenía 71,26 mg (0,08 mmol) de [1,3-bis(2,4,6-trimetilfenil)-2-imidazolidinilideno]dicloro(3-fenil-1H-inden-1-ilideno)-(tricyclohexilfosfina)rutenio (catalizador M2). A continuación, 14,53 mL de una solución de DCM que contiene 3,51 g (5 mmol) de compuesto (1) y 1,05 mL (6 mmol) de anhídrido clorodifluoroacético se añadieron a través de una bomba de jeringa a lo largo de 6 horas. Después de terminada la adición, la mezcla se agitó adicionalmente a reflujo durante 3,5 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se trató con una solución de ácido 2-mercaptónico (116,38 mg) en solución acuosa de dimetilamina al 40% (3,17 mL) y 5 mL de agua, y se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Las fases se separaron y la fase orgánica se sometió a análisis de HPLC cuantitativo. Rendimiento: 86.6%.

Tabla 3: comparación de rendimiento de los Ejemplos 12a y 12b

Ejemplo:	12a	12b
compuesto de yoduro:	no	0,1 eq. de KI
rendimiento de compuesto (2)	76,3%	86,6%

Ejemplo 13a: reacción de compuesto (1) con 1,2 equivalentes de (CICF₂CO)₂O y M2 (vía "b"), dilución 20 L/M, ningún compuesto yoduro

Se preparó una solución madre de catalizador disolviendo 113 mg de [1,3-bis(2,4,6-trimetilfenil)-2-imidazolidinilideno]dicloro(3-fenil-1H-inden-1-ilideno)(triciclohexilfosfina)rutenio (catalizador M2) en 8 mL de DCM a temperatura ambiente. Un reactor EasyMax se cargó con 85 mL de DCM y se calentó a reflujo con agitación. Se añadieron 1,67 mL de la solución madre de catalizador anterior al reactor y la mezcla se agitó a reflujo durante 5 minutos. Utilizando dos bombas de jeringa separadas, se comenzó la adición de las dos soluciones al mismo tiempo: 3,33 mL de la solución madre de catalizador anterior se añadieron a lo largo de 6 horas y 15 minutos y 13,87 mL de una solución de DCM que contenía 3,51 g (5 mmol) de compuesto (1) y 1,05 mL (6 mmol) de anhídrido clorodifluoracético se añadieron a lo largo de 6 horas. Después de terminada la adición, la mezcla se agitó adicionalmente a reflujo durante 3,5 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se trató con una solución de ácido 2-mercaptónico (116,38 mg) en una solución de dimetilamina acuosa al 40% (3,17 mL) y 5 mL de agua, y se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Las fases se separaron y la fase orgánica se sometió a análisis de HPLC cuantitativo. Rendimiento: 80,6%.

Ejemplo 13b: reacción de compuesto (1) con 1,2 equivalentes de (CICF₂CO)₂O y M2 (vía "b"), dilución 20 L/M, 0,1 equivalentes de TBAI

Se preparó una solución madre de catalizador disolviendo 114 mg de [1,3-bis(2,4,6-trimetilfenil)-2-imidazolidinilideno]dicloro(3-fenil-1H-inden-1-ilideno)(triciclohexilfosfina)rutenio (catalizador M2) y 297 mg de yoduro de tetrabutilamonio en 8 mL de DCM a temperatura ambiente. Un reactor EasyMax se cargó con 85 mL de DCM y se calentó a reflujo con agitación. Se añadieron 1,67 mL de la solución madre de catalizador anterior al reactor y la mezcla se agitó a reflujo durante 5 minutos. Utilizando dos bombas de jeringa separadas, se comenzó la adición de las dos soluciones al mismo tiempo: 3,33 mL de la solución madre de catalizador anterior se añadieron a lo largo de 6 horas y 15 minutos y 13,87 mL de una solución de DCM que contenía 3,51 g (5 mmol) de compuesto (1) y 1,05 mL (6 mmol) de anhídrido clorodifluoracético se añadieron a lo largo de 6 horas. Después de terminada la adición, la mezcla se agitó adicionalmente a reflujo durante 3,5 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se trató con una solución de ácido 2-mercaptónico (116,38 mg) en una solución de dimetilamina acuosa al 40% (3,17 mL) y 5 mL de agua, y se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Las fases se separaron y la fase orgánica se sometió a análisis de HPLC cuantitativo. Rendimiento: 86,4%.

Ejemplo 13c: reacción de compuesto (1) con 1,2 equivalentes de (CICF₂CO)₂O y M2 (vía "b"), dilución 20 L/M, 0,1 eq. de TEAI

Se preparó una solución madre de catalizador mezclando 124 mg de [1,3-bis(2,4,6-trimetilfenil)-2-imidazolidinilideno]dicloro(3-fenil-1H-inden-1-ilideno)(triciclohexilfosfina)rutenio (catalizador M2) y 173 mg de yoduro de tetrabutilamonio en 6,7 mL de DCM a temperatura ambiente. El yoduro de tetrabutilamonio no se disolvió por completo – se utilizó el sobrenadante, es decir, la fase en solución de esta mezcla.

Un reactor EasyMax se cargó con 85 mL de DCM y se calentó a reflujo con agitación. Se añadieron 1,67 mL de la solución madre de catalizador anterior al reactor y la mezcla se agitó a reflujo durante 5 minutos. Utilizando dos bombas de jeringa separadas, se comenzó la adición de las dos soluciones al mismo tiempo: 3,33 mL de la solución madre de catalizador anterior se añadieron a lo largo de 3 horas y 15 minutos y 13,87 mL de una solución de DCM que contenía 3,51 g (5 mmol) de compuesto (1) y 1,05 mL (6 mmol) de anhídrido clorodifluoracético se añadieron a lo largo de 3 horas. Después de terminada la adición, la mezcla se agitó adicionalmente a reflujo durante 3 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se trató con una solución de ácido 2-mercaptónico (116,38 mg) en una solución de dimetilamina acuosa al 40% (3,17 mL) y 5 mL de agua, y se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Las fases se separaron y la fase orgánica se sometió a análisis de HPLC cuantitativo. Rendimiento: 89,3%.

Tabla 4: comparación de rendimiento de los ejemplos 13 a a 13 c

Ejemplo:	13a	13b	13c
compuesto de yoduro:	no	0,1 eq. de TBAI	0,1 eq. de TEAI
rendimiento del compuesto (2)	80,6%	86,4%	89,3%

Ejemplo 14: reacción de compuesto (1) con 2,0 equivalentes de (CICF₂CO)₂O y M2 (vía "b", dilución 50 L/M, 0,15 eq. de TEAI

Se preparó una solución madre de catalizador mezclando 1,03 g de [1,3-bis(2,4,6-trimetilfenil)-2-imidazolidinilideno]dicloro(3-fenil-1H-inden-1-ilideno)-(triciclohexilfosfina)rutenio (catalizador M2) y 100,82 ml de DCM a temperatura ambiente bajo nitrógeno en un reactor EasyMax.

5 Se preparó una solución madre del dieno acilado en un matraz de fondo redondo de 4 bocas de 250 mL mezclando 148,85 mL de solución de DCM que contenía 72,014 mmol de compuesto (1), 57,61 mL de DCM y 25,12 mL de anhídrido clorodifluoracético. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos y se diluyó hasta un volumen final de 200 mL. En un matraz de fondo redondo de 5 L equipado con agitación mecánica, condensador de reflujo, termómetro y entrada para las cánulas de adición, se mezclaron 2,78 g de yoduro de tetraetilamonio con 3,36
10 L de DCM. La mezcla se calentó luego a reflujo con agitación.

Desde una bomba de jeringa se añadieron 100 mL de la solución madre de catalizador anterior durante 2 horas y 30 minutos. A partir de una segunda bomba de jeringa, se añadieron 200 mL de la solución madre del dieno acilado a lo largo de 2 horas (la adición de la segunda bomba de jeringa se inició 15 minutos después del inicio de la primera bomba de jeringa). Después de terminada la adición, la mezcla se agitó adicionalmente a reflujo durante 10 horas.
15 Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se trató con una solución de ácido 2-mercaptónico (1,68 g) en una solución de dimetilamina acuosa al 40% (3,17 mL) y se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Se añadieron 540,10 mL de agua, se detuvo la agitación y las fases se separaron. La capa orgánica se lavó con 410,48 mL de agua, se separaron y se evaporaron hasta un volumen total de 274,11 mL y se transfirieron a un RBF (siglas inglesas de matraz de fondo redondo) de 4 bocas de 500 ml para el proceso de
20 cristalización.

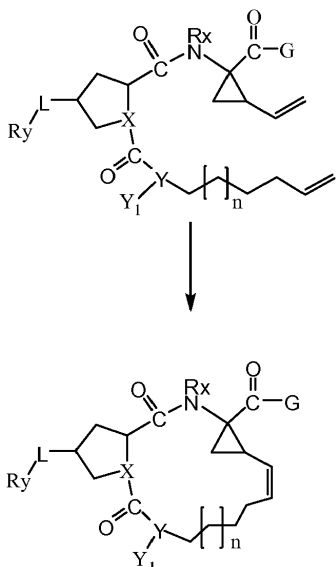
La mezcla se evaporó adicionalmente mientras se añadía gradualmente 2-butanona para alcanzar una temperatura interna de 79,6°C (volumen total de 2-butanona 279,83 mL). La mezcla se enfrió a 75°C, se sembró y se dejó enfriar. El precipitado se filtró, se lavó consecutivamente con 28,81 mL de 2-butanona y con 2 porciones de 28,81 mL de EtOH. La torta de filtración se secó a 60°C durante 71,75 horas para dar 33,88 g del producto compuesto (2),
25 69,71% de rendimiento aislado. Los datos de caracterización física y química de este compuesto eran consistentes con los datos reseñados en el documento WO-2007/014926 en el Ejemplo 4, Etapa E en la página 74.

Descripción de los dibujos

30 Figura 1: conversión de malonato de dietildialilo (DEDAM) mediante catalizador M2 en presencia y ausencia de yoduro de tetrabutilamonio (TBAI)

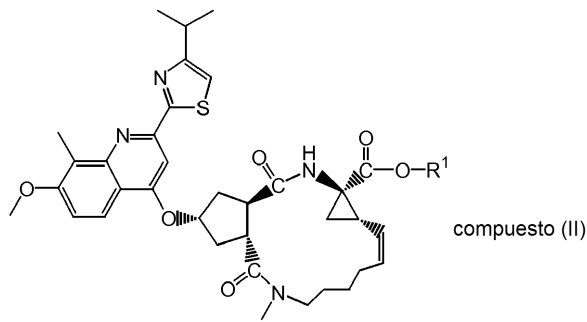
REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para preparar un compuesto de acuerdo con el siguiente esquema



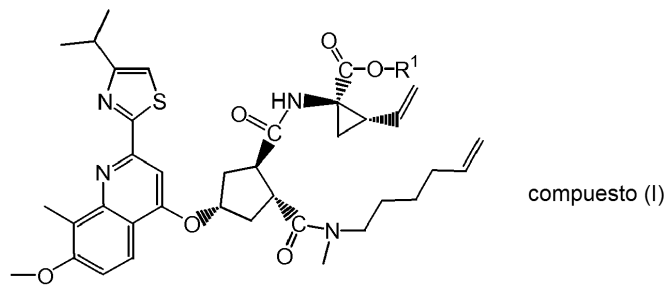
en donde:

- 5 n es 0-8;
- R_x representa hidrógeno;
- G representa -OR^{x1} o -N(H)SO₂R^{x2};
- R^{x1} representa hidrógeno o alquilo C₁₋₆;
- 10 R^{x2} representa alquilo C₁₋₆ o cicloalquilo C₃₋₆;
- X representa N o CH;
- Y representa N o CH;
- cuando Y representa N, entonces Y¹ representa hidrógeno o alquilo C₁₋₆;
- cuando Y representa CH, entonces Y¹ representa -C(O)-R^{x3}, -S(O)₁₋₂-R^{x3}, -C(S)-R^{x3}, -N(R^{x3})-R^{x4}, -N(H)-C(O)-OR^{x3} o -N(H)-C(O)-R^{x4};
- 15 R^{x3} y R^{x4} representan, independientemente, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, arilo o heteroarilo (cuyos dos últimos grupos están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de halo y alquilo C₁₋₆);
- L representa -O- u -OC(O)-;
- 20 R_y representa arilo, heteroarilo o grupo no aromático cíclico, todos los cuales están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes,
- que se caracteriza por las etapas de
- a) acilar el primer compuesto (en R_x) con un compuesto de acilo halogenado (R²-CO)₂O o R²-COCl, en donde R² es polihaloalquilo C₁₋₄, seguido de una reacción de metátesis con cierre del anillo del producto de reacción acilado con un catalizador adecuado en un disolvente inerte a la reacción para proporcionar un compuesto; y
- 25 b) separar el grupo acilo halogenado del compuesto obtenido en (a) anterior, obteniendo así el compuesto final.
2. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1 para preparar un compuesto de fórmula (II), en donde R¹ es alquilo C₁₋₆,



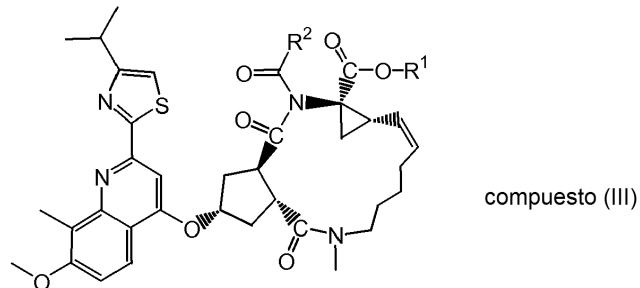
que se caracteriza por las etapas de

a) acilar un compuesto dieno de fórmula (I), en donde R¹ es alquilo C₁₋₆,

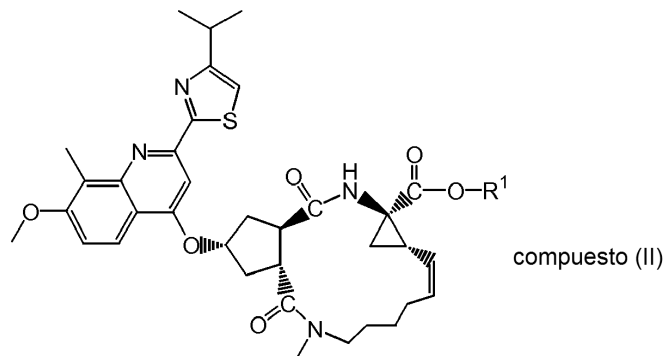


5

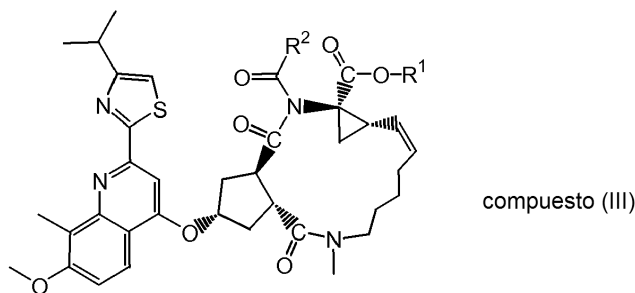
con un compuesto de acilo halogenado (R²-CO)₂O o R²-COCl, en donde R² es polihaloalquilo C₁₋₄, seguido de una reacción de metátesis con cierre del anillo del producto de reacción acilado con un catalizador adecuado en un disolvente inerte a la reacción para proporcionar un compuesto de fórmula (III); y



10 b) separar el grupo acilo halogenado del compuesto (III), obteniendo así el compuesto de fórmula (II), en donde R¹ es alquilo C₁₋₆.



3. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 2, en el que R¹ representa alquilo C₁₋₄.
4. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 3, en el que R¹ representa etilo.
5. El procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que el compuesto acilo halogenado es (R²-CO)₂O.
6. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 5, en el que R² representa trifluorometilo, cloro-difluorometilo o heptafluoropropilo.
7. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 6, en el que R² representa clorodifluorometilo.
8. El procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en el que el catalizador adecuado en la reacción de metátesis con cierre del anillo se selecciona de [1,3-bis(2,4,6-trimetilfenil)-2-imidazolidinilideno]dicloro(fenilmetileno)(triciclohexilfosfina)rutenio, [1,3-bis(2,4,6-trimetilfenil)-2-imidazolidinilideno]dicloro[[2-(1-metiletoxi-κO)fenil]metileno-κC], dicloro(3-fenil-1H-inden-1-ilideno)bis(triciclohexilfosfina)rutenio o dicloruro de bis(triciclohexil-fosfina)[(feniltio)metileno]rutenio, dicloro(fenilmetileno)bis(triciclohexilfosfina)rutenio, dicloro[[2-(1-metiletoxi-α-O)fenil]metileno-α-C](triciclohexilfosfina)rutenio, [1,3-bis(2,4,6-trimetilfenil)-2-imidazolidinilideno]dicloro(3-fenil-1H-inden-1-ilideno)(triciclohexilfosfina)rutenio, [1,3-bis(2,4,6-trimetilfenil)-2-imidazolidinilideno]dicloro(3-fenil-1H-inden-1-ilideno)(trifenilfosfina)rutenio y [1,3-bis(2,4,6-trimetilfenil)-2-imidazolidinilideno]dicloro[[4-[(dimetilamino)sulfonil]-2-(1-metiletoxi-κO)fenil]metil-κC]rutenio.
9. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 8, en el que el catalizador adecuado en la reacción de metátesis con cierre del anillo es [1,3-bis(2,4,6-trimetilfenil)-2-imidazolidinilideno]dicloro(3-fenil-1H-inden-1-ilideno)(triciclohexilfosfina)rutenio.
10. El procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en el que la reacción de metátesis con cierre del anillo se lleva a cabo en presencia de yoduro de tetraalquilamonio soluble en un disolvente de reacción, seleccionado de yoduro de tetrametilamonio (TMAI), yoduro de tetraetilamonio (TEAI), yoduro de tetrapropilamonio (TPAI) o yoduro de tetrabutilamonio (TBAI).
11. El procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en el que la separación del grupo acilo halogenado (p. ej., del compuesto (III)) se lleva a cabo mediante tratamiento con una amina secundaria, en particular dimetilamina.
12. El procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, en el que las etapas a) y b) se llevan a cabo en una reacción en un solo recipiente.
13. Un compuesto de fórmula (III)



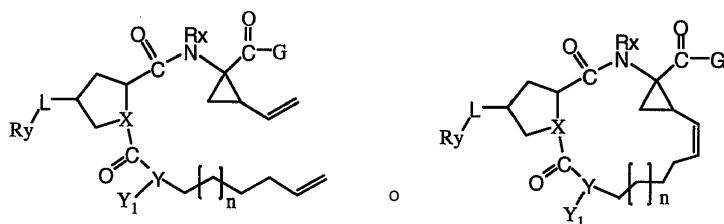
en donde R¹ representa alquilo C₁₋₆ y R² representa R² polihaloalquiloC₁₋₄.

14. El compuesto según la reivindicación 13, en donde R¹ representa etilo y R² representa trifluorometilo, clorodifluorometilo o heptafluoropropilo.

15. Uso de yoduros de tetraalquilamonio solubles en un disolvente de reacción para aumentar la velocidad de reacción y el rendimiento en una reacción de metátesis con cierre del anillo según una cualquiera de las reivindicaciones 1 - 9, llevada a cabo en un catalizador basado en ilideno Ru.

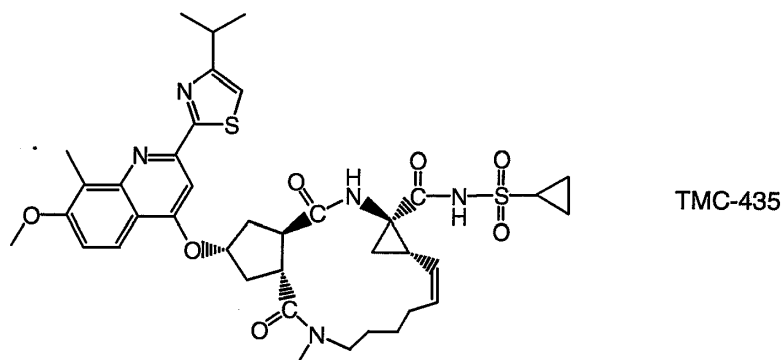
5 16. El uso según la reivindicación 15, en donde los yoduros de tetraalquilamonio se seleccionan de yoduro de tetrametilamonio (TMAI), yoduro de tetraetilamonio (TEAI), yoduro de tetrapropilamonio (TPAI) o yoduro de tetrabutilamonio (TBAI).

17. Un compuesto de fórmula:



en donde R_x representa $-C(O)R^2$, y los enteros restantes se definen en las reivindicaciones 1 y 2.

10 18. Un procedimiento para la preparación de TMC435:



procedimiento que comprende la conversión de un compuesto de fórmula (II), según se define en la reivindicación 2, en TMC435, en el que el compuesto de fórmula (II) se prepara de acuerdo con un procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 2 a 12.

15 19. Un procedimiento para la preparación de una composición farmacéutica que comprende TMC435, procedimiento que comprende un procedimiento para la preparación de TMC435 según la reivindicación 18, seguido de la puesta en contacto del producto con un soporte, diluyente y/o excipiente farmacéuticamente aceptable.

Figura 1: conversión de malonato de dietildialilo (DEDAM) mediante catalizador M2 en presencia y ausencia de yoduro de tetrabutilamonio (TBAI)

