

(19)



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS
ESPAÑA



(11) Número de publicación: **2 806 150**

(51) Int. Cl.:

C07D 453/04 (2006.01)
B01J 31/02 (2006.01)

(12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **13.03.2013 PCT/US2013/030688**

(87) Fecha y número de publicación internacional: **19.09.2013 WO13138413**

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **13.03.2013 E 13761100 (0)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **17.06.2020 EP 2825536**

(54) Título: **Sales alcaloides de cincona bis-cuaternaria como catalizadores de transferencia de fases asimétricos**

(30) Prioridad:

14.03.2012 US 201261610746 P

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

16.02.2021

(73) Titular/es:

**MERCK SHARP & DOHME CORP. (100.0%)
126 East Lincoln Avenue
Rahway, NJ 07065-0907 , US**

(72) Inventor/es:

**XIANG, BANGPING y
YASUDA, NOBUYOSHI**

(74) Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 806 150 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

Sales alcaloides de cincona bis-cuaternaria como catalizadores de transferencia de fases asimétricos

5 Antecedentes de la invención

Las sales alcaloides de cincona son catalizadores de transferencia de fases conocidos útiles en la formación asimétrica de enlaces de carbono-carbono, carbono-heteroátomo o carbono-haluro. Véase Takashi Ooi y Keiji Maruoka, Recent Advances in Asymmetric Phase-Transfer Catalysis, Angew. Chem. Int. Ed. 2007, 46, 4222-4266 ("Maruoka"). Maruoka analiza las diversas reacciones en las que es útil un catalizador de transferencia de fases, incluyendo alquilación enantioselectiva, adición de Michael, aldol y reacciones relacionadas y reacción de Darzens. En la página 4223, Maruoka discute las ventajas de tales procesos de catálisis de transferencia de fases puesto que implican "procedimientos experimentales simples, condiciones de reacción suaves, disolventes y reactivos económicos y buenos para el ambientalmente benignos y la posibilidad de realizar preparaciones a gran escala". Por lo tanto, la catálisis de transferencia de fases asimétrica permanece como un área importante para la investigación de síntesis orgánica.

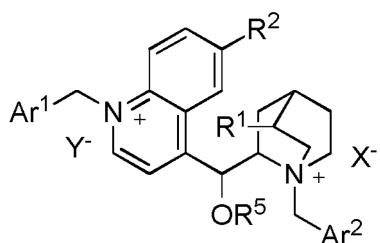
La presente invención se refiere unas sales alcaloides bis-cuaternarias y al uso de sales alcaloides de cincona bis-cuaternaria en catálisis de transferencia de fases asimétrica. En determinados sustratos y en condiciones de reacción específicas, los inventores han descubierto que el uso de sales de alcaloide de cincona bis-cuaternarias en catálisis de transferencia de fases asimétrica proporciona sorprendentemente un proceso más activo y eficiente en comparación con la catálisis mono-cuaternaria, proporcionando altas tasas de eficacia y productos asimétricos con un alto exceso enantiomérico.

25 Sumario de la invención

La invención se refiere a nuevas sales alcaloides bis-cuaternarias que son útiles en catálisis de transferencia de fases asimétrica.

30 Descripción detallada de la invención

La invención abarca sales alcaloides bis-cuaternarias que tienen la estructura química de Fórmula II:



II

35 en la que:

R¹ es vinilo o etilo,

R² es hidrógeno o metoxi,

40 R⁵ es hidrógeno,

Ar¹ es fenilo que está opcionalmente sustituido con uno a cinco sustituyentes seleccionados independientemente entre R^{3a},

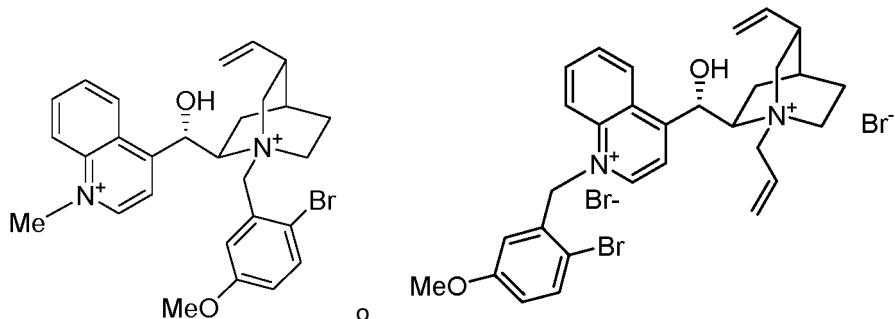
Ar² es fenilo que está opcionalmente sustituido con uno a cinco sustituyentes seleccionados independientemente entre R^{3a}, cada R^{3a} se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄,

45 arilo, alcoxi C₁₋₄, hidroxi, CN, acilo C₁₋₄, N(R^{4a})₂, NO₂, halógeno, O-fenilo y (C=O)Oalquilo C₁₋₄,

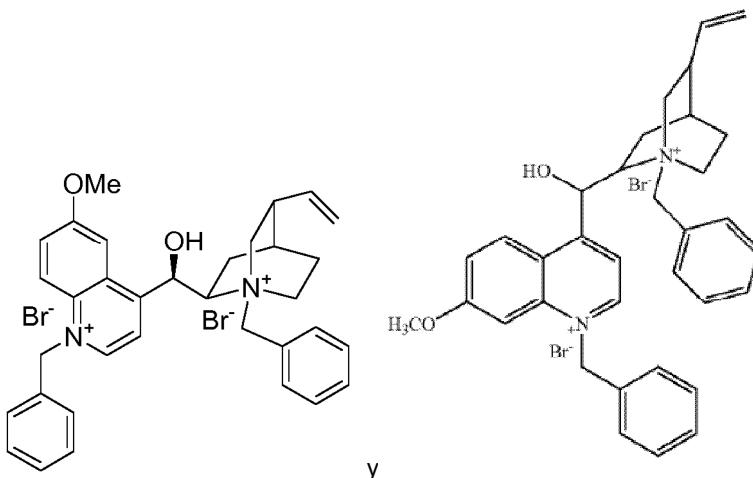
cada R^{4a} es independientemente H o alquilo C₁₋₄, y

cada X e Y son independientemente aniones seleccionados entre haluro, OH, HSO₄, SO₄, BF₄, SbF₆, carboxilato, carbonato, hidrogenocarbonato, NO₃, sulfonato, hexafluorofosfato, fosfato, hidrogenofosfato y perclorato;

50 o un compuesto que es:



y con la excepción de los compuestos:



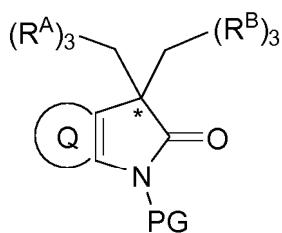
5

y

Los compuestos son útiles como catalizadores de transferencia de fases en la formación estereoselectiva de un enlace carbono-carbono, carbono-heteroátomo o carbono-haluro en un sustrato en un medio bifásico que comprende una fase acuosa y una fase orgánica o un medio de micelas.

- 10 A menos que se represente o especifique lo contrario, las sales alcaloides de Fórmula II abarcan todos los estereoisómeros de cincona, incluyendo cinconina, cinconidina, quinina, quinidina, dihidroquinidina y dihidroquinina.
- 15 Las sales alcaloides bis-cuaternarias de Fórmula II son útiles como catalizadores de transferencia de fase en una de las siguientes reacciones asimétricas: (1) alquilación con un agente de alquilación electrófilo, (2) adición de Michael con una deficiente en electrones, (3) reacción de aldol con un aldehído, (4) reacción de Mannich con un α -imino éster, (5) reacción de Darzens con un aldehído, (6) reordenamiento de Neber de una oxima en una α -aminocetona, (7) epoxidación de una olefina deficiente en electrones, (8) aziridinación de una olefina deficiente en electrones, (9) dihidroxilación de olefinas deficientes en electrones, (10) fluoración de un sustrato de carbonilo y (11) sulfenilación de 20 un β -ceto sulfóxido. Las reacciones mencionadas anteriormente son bien conocidas en la técnica y se describen por Maruoka.

También se describe un proceso para producir estereoselectivamente un compuesto de Fórmula A



25

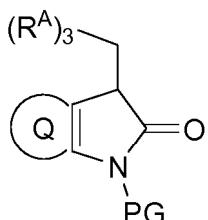
A

en la que:

Q forma un anillo aromático carbocíclico o heterocíclico condensado de 5 o 6 miembros, cada uno opcionalmente sustituido con 1 a 4 grupos R^C,
 5 cada R^A y cada R^B son independientemente hidrógeno, halógeno, hidroxi, amino o un grupo sustituyente orgánico, y un R^A y un R^B pueden unirse entre sí para formar un sistema de anillos carbocíclico o heterocíclico mono, bi o tricíclico, opcionalmente sustituido con 1 a 4 grupos R^C,
 R^C es hidrógeno, halógeno, hidroxi, amino o un sustituyente orgánico,
 PG es un grupo protector de nitrógeno y * representa un centro asimétrico,

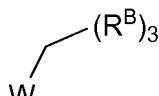
que comprende iniciar una reacción de un compuesto de Fórmula B

10



B

con un compuesto de Fórmula C

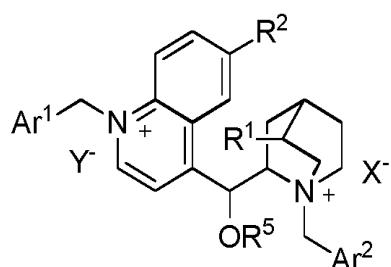


C

15

en la que W es un grupo funcional que tiene capacidad saliente, en una fase orgánica inmiscible con agua en presencia de una sal alcaloide de cincona biscuaternaria y una base en una fase acuosa para formar un medio bifásico que comprende la fase acuosa y una fase orgánica inmiscible con agua,

20 en la que la sal de alcaloide de cincona bis-cuaternaria tiene la estructura química de Fórmula II:



II

en la que, R¹, R², R⁵, Ar¹, Ar², R^{3a}, R^{3b}, X e Y son como se han descrito previamente.

25

En el proceso mencionado anteriormente en la Fórmula A, cada R^A y cada R^B se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en:

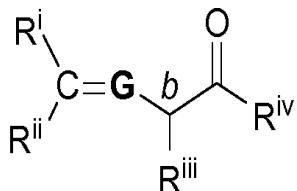
- (i) hidrógeno,
- (ii) halógeno,
- (iii) OR⁷,
- (iv) N(R⁷)₂,
- (v) CN,
- (vi) alquilo C₁₋₈ o alquenilo C₂₋₈, cualquiera de los cuales tiene opcionalmente hasta 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, OH, CN, CF₃, OR⁷, SR⁸, SO₂R⁸, SO₂N(R⁷)₂, COR⁷, CO₂R⁷, CON(R⁷)₂, N(R⁷)₂, NR⁷COR⁸ y NR⁷SO₂R⁸; y
- (vii) cicloalquilo C₃₋₁₀, cicloalquil C₃₋₁₀alquilo C₁₋₄, Het, Hetalquilo C₁₋₄, ARY o ARY-alquilo C₁₋₄, cualquiera de los cuales tiene opcionalmente hasta 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, OH, oxo, CN, CF₃, R⁸, OR⁷, SR⁸, SO₂R⁸, SO₂N(R⁷)₂, COR⁷, CO₂R⁷, CON(R⁷)₂, N(R⁷)₂, NR⁷COR⁸ y NR⁷SO₂R⁸; donde "ARY" se refiere a fenilo o heteroarilo de 5 o 6 miembros, cualquiera de tales fenilo o heteroarilo está opcionalmente condensado a un carbociclo o heterociclo de 5 o 6 miembros y "Het" se refiere a un sistema heterocíclico mono o bicíclico no aromático de hasta 10 átomos en el anillo;

- y uno de R^A y R^B pueden completar juntos un sistema carbocíclico o heterocíclico mono o bicíclico de hasta 10 átomos en el anillo que tiene opcionalmente hasta 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, OH, oxo, CN, CF₃, R⁸, OR⁷, SR⁸, SO₂R⁸, SO₂N(R⁷)₂, COR⁷, CO₂R⁷, CON(R⁷)₂, N(R⁷)₂, NR⁷COR⁸ y NR⁷SO₂R⁸;
- 5 R⁷ es H o alquilo C₁₋₆ que está opcionalmente sustituido con hasta 3 átomos de halógeno o con OH, CN, CF₃, alcoxi C₁₋₄, amino, alquilamino C₁₋₄ o di(alquil C₁₋₄)amino, o R⁷ es fenilo, bencilo o heteroarilo de 5 o 6 miembros, cualquiera de los cuales tiene opcionalmente hasta 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, OH, CN, CF₃, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, amino, alquilamino C₁₋₄ o di(alquil C₁₋₄)amino; o dos grupos R⁷ unidos al mismo átomo de nitrógeno pueden completar un heterociclo de hasta 6 átomos en el anillo
- 10 que tiene opcionalmente hasta 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, OH, oxo, CN, CF₃, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, amino, alquilamino C₁₋₄ y di(alquil C₁₋₄)amino; y R⁸ es alquilo C₁₋₆ que está opcionalmente sustituido con hasta 3 átomos de halógeno o con OH, CN, CF₃, alcoxi C₁₋₄, amino, alquilamino C₁₋₄ o di(alquil C₁₋₄)amino, o R⁸ es fenilo, bencilo o heteroarilo de 5 o 6 miembros, cualquiera de los cuales tiene opcionalmente hasta 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, OH, CN, CF₃, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, amino, alquilamino C₁₋₄ y di(alquil C₁₋₄)amino;
- 15 o dos grupos R⁸ unidos al mismo átomo de nitrógeno pueden completar un heterociclo de hasta 6 átomos en el anillo que tiene opcionalmente hasta 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, OH, oxo, CN, CF₃, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, amino, alquilamino C₁₋₄ y di(alquil C₁₋₄)amino.
- 20 También, en el proceso mencionado anteriormente en la Fórmula A, R^C se selecciona entre el grupo que consiste en:
- (i) hidrógeno,
 - (ii) halógeno,
 - (iii) OR⁷,
 - 25 (iv) N(R⁷)₂,
 - (v) CN,
 - (vi) alquilo C₁₋₈ o alquenilo C₂₋₈, cualquiera de los cuales tiene opcionalmente hasta 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, OH, CN, CF₃, OR⁷, SR⁸, SO₂R⁸, SO₂N(R⁷)₂, COR⁷, CO₂R⁷, CON(R⁷)₂, N(R⁷)₂, NR⁷COR⁸ y NR⁷SO₂R⁸; y
 - 30 (vii) cicloalquilo C₃₋₁₀, cicloalquil C₃₋₁₀alquilo C₁₋₄, Het, Hetalquilo C₁₋₄, ARY o ARY-alquilo C₁₋₄, cualquiera de los cuales tiene opcionalmente hasta 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, OH, oxo, CN, CF₃, R⁸, OR⁷, SR⁸, SO₂R⁸, SO₂N(R⁷)₂, COR⁷, CO₂R⁷, CON(R⁷)₂, N(R⁷)₂, NR⁷COR⁸ y NR⁷SO₂R⁸; donde "ARY" se refiere a fenilo o heteroarilo de 5 o 6 miembros, cualquiera de tales fenilo o heteroarilo está opcionalmente condensado a un carbociclo o heterociclo de 5 o 6 miembros y "Het" se refiere a un sistema heterocíclico mono o bicíclico no aromático de hasta 10 átomos en el anillo;
 - 35 R⁷ es H o alquilo C₁₋₆ que está opcionalmente sustituido con hasta 3 átomos de halógeno o con OH, CN, CF₃, alcoxi C₁₋₄, amino, alquilamino C₁₋₄ o di(alquil C₁₋₄)amino, o R⁷ es fenilo, bencilo o heteroarilo de 5 o 6 miembros, cualquiera de los cuales tiene opcionalmente hasta 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, OH, CN, CF₃, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, amino, alquilamino C₁₋₄ y di(alquil C₁₋₄)amino; o dos grupos R⁷ unidos al mismo átomo de nitrógeno pueden completar un heterociclo de hasta 6 átomos en el anillo que tiene opcionalmente hasta 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, OH, oxo, CN, CF₃, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, amino, alquilamino C₁₋₄ y di(alquil C₁₋₄)amino; y
 - 40 R⁸ es alquilo C₁₋₆ que está opcionalmente sustituido con hasta 3 átomos de halógeno o con OH, CN, CF₃, alcoxi C₁₋₄, amino, alquilamino C₁₋₄ o di(alquil C₁₋₄)amino, o R⁸ es fenilo, bencilo o heteroarilo de 5 o 6 miembros, cualquiera de los cuales tiene opcionalmente hasta 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, OH, CN, CF₃, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, amino, alquilamino C₁₋₄ y di(alquil C₁₋₄)amino; o dos grupos R⁸ unidos al mismo átomo de nitrógeno pueden completar un heterociclo de hasta 6 átomos en el anillo que tiene opcionalmente hasta 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, OH, oxo, CN, CF₃, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, amino, alquilamino C₁₋₄ y di(alquil C₁₋₄)amino.
 - 45 También en el proceso mencionado anteriormente en la Fórmula A, PG se selecciona entre el grupo que consiste en: alquilo C₁₋₆, vinilo, C(O)-O-L, C(O)-L, arilo, heteroarilo, bencilo, benzhidrilo, trítilo y alcoximetilo C₁₋₆, en el que el arilo, heteroarilo, bencilo, benzhidrilo y trítilo están opcionalmente sustituidos con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre metoxi y nitro, el alcoximetilo C₁₋₆ está opcionalmente sustituido con trimetilsililo y L es alquilo C₁₋₆, arilo o bencilo.
 - 50 También dentro del proceso mencionado anteriormente en la Fórmula A, W se selecciona entre el grupo que consiste en: halógeno y sulfonato.
 - 55 También dentro del proceso mencionado anteriormente, la fase orgánica inmiscible con agua se selecciona entre el grupo que consiste en benceno, tolueno, xilenos, clorobenceno, éter etílico, éter isopropílico, tetrahidrofurano, 2-metil tetrahidrofurano, dioxano, metil *terc*-butil éter, ciclopentil metil éter, acetato de isopropilo, acetato de etilo, hexanos, heptanos, ciclohexano, diclorometano y dicloroetano.
 - 60 También dentro del proceso mencionado anteriormente, la base se selecciona entre el grupo que consiste en: hidróxido
 - 65 También dentro del proceso mencionado anteriormente, la base se selecciona entre el grupo que consiste en: hidróxido

sódico, hidróxido de litio, hidróxido potásico, carbonato sódico, carbonato de litio, carbonato potásico, hidróxido de cesio, carbonato de cesio, hidrogenocarbonato sódico, hidrogenocarbonato potásico, hidrógeno carbonato de litio, hidrógeno carbonato de cesio, fluoruro de litio, fluoruro de sodio, fluoruro de potasio, fluoruro de cesio, *terc*-butóxido de litio, *terc*-butóxido sódico, *terc*-butóxido potásico, fosfato sódico, fosfato de litio y fosfato potásico.

- 5 También dentro del proceso mencionado anteriormente, la fase orgánica inmiscible con agua es tolueno y la base es hidróxido sódico.
- 10 También se describe las sales alcaloides bis-cuaternarias de Fórmula II para su uso como un catalizador de transferencia de fases en una de las siguientes reacciones:

(1) la formación asimétrica de un enlace de carbono-carbono en la posición b de un sustrato que tiene la siguiente fórmula



15

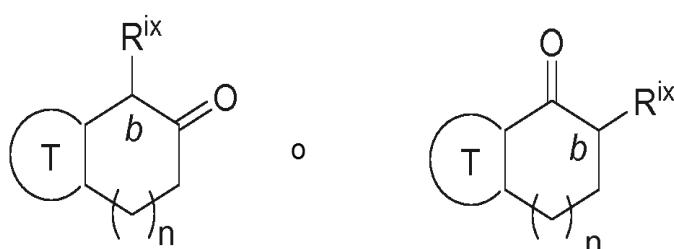
en la que:

20 G es N o CH,

Rⁱ, Rⁱⁱ y Rⁱⁱⁱ son independientemente H, halógeno o un grupo sustituyente orgánico

25 R^{iv} se selecciona entre -OR^v, SR^{vi} y NR^{vii}R^{viii}, en los que R^v y R^{vi} son independientemente H o un grupo sustituyente orgánico, R^{vii} y R^{viii} son independientemente H o un grupo sustituyente orgánico, o R^{vii} y R^{viii} pueden unirse juntos con el nitrógeno al que están unidos para formar un anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros, y cuando G es N, Rⁱⁱ y Rⁱⁱⁱ pueden unirse juntos con los átomos a los que están acoplados para formar un anillo monocíclico de 5 o 6 miembros o bicíclico de 9 o 10 miembros que contiene uno o más heteroátomos además del nitrógeno, dicho anillo opcionalmente sustituido con 1 a 5 sustituyentes seleccionados independientemente entre: halógeno, hidroxí, amino o un grupo sustituyente orgánico;

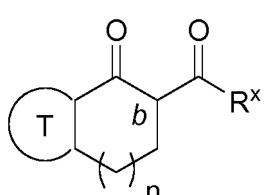
30 (2) la formación asimétrica de un enlace de carbono-carbono en la posición b de un sustrato que tiene la siguiente fórmula



35

en la que n es 0 o 1, el anillo T es opcional y forma un anillo aromático carbocíclico o heterocíclico condensado de 5 o 6 miembros, estando cada anillo opcionalmente sustituido con hidrógeno, halógeno, hidroxí, amino o un grupo sustituyente orgánico y R^{ix} es H o un grupo sustituyente orgánico,

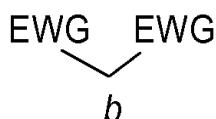
40 (3) la formación asimétrica de un enlace de carbono-carbono en la posición b de un sustrato que tiene la siguiente fórmula



45

en la que n es 0 o 1, el anillo T es opcional y forma un anillo aromático carbocíclico o heterocíclico condensado de 5 o 6 miembros, estando cada anillo opcionalmente sustituido con hidrógeno, halógeno, hidroxi, amino o un grupo sustituyente orgánico y R^x se selecciona entre -OR^{xii}, SR^{xii} y NR^{xiii}R^{xiv}, en los que R^{xii} y R^{xiv} son independientemente H o un grupo sustituyente orgánico y R^{xiii} y R^{xiv} son independientemente H o un grupo sustituyente orgánico o R^{xiii} y R^{xiv} pueden unirse junto con el nitrógeno al están acoplados para formar un anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros;

(4) la formación asimétrica de un enlace de carbono-carbono en la posición b de un sustrato que tiene la siguiente fórmula



10

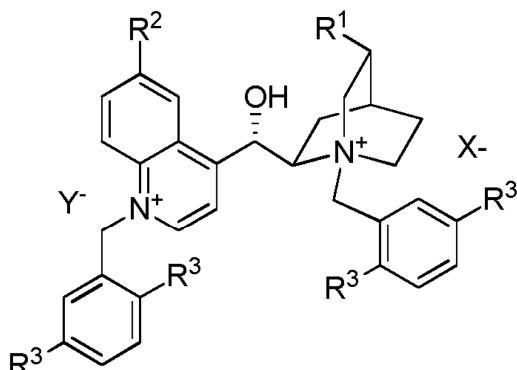
en la que cada EWG es independientemente un grupo de retirada de electrones; que comprende hacer reaccionar el sustrato con un agente de alquilación electrófilo, una olefina deficiente en electrones o un aldehído en presencia de una sal alcaloide de cinco bis-cuaternaria y una base en un medio bifásico que comprende una fase acuosa y una fase orgánica para formar el enlace carbono-carbono.

A menos que se represente o especifique lo contrario, las sales alcaloides de Fórmula II abarcan todos los estereoisómeros de cincona, incluyendo cinconina, cinconidina, quinina, quinidina, dihidroquinidina y dihidroquinina.

20 Una realización de la invención abarca sales alcaloides bis-cuaternarias de Fórmula II en la que Ar¹ es fenilo que está opcionalmente sustituido con uno a cinco sustituyentes seleccionados independientemente entre R³, y Ar² es fenilo que está opcionalmente sustituido con uno a cinco sustituyentes seleccionados independientemente entre R³.

Una realización de la invención abarca sales alcaloides bis-cuaternarias de Fórmula IIa

25



IIa,

y por lo demás como se ha definido anteriormente.

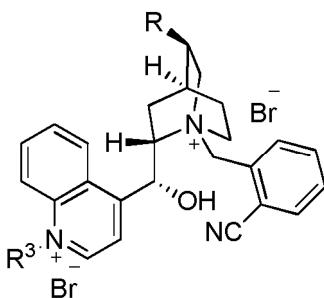
30 Una realización de la invención abarca sales alcaloides bis-cuaternarias de Fórmula IIa en las que R¹ es vinilo y R² es metoxi.

Otra realización de la invención abarca sales alcaloides bis-cuaternarias de Fórmula IIa en la que R³ se selecciona entre halógeno y metoxi.

35

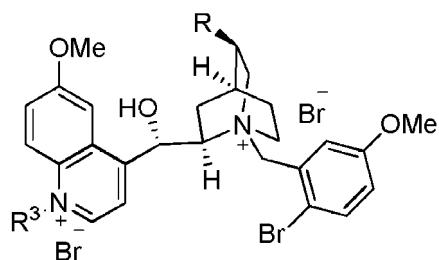
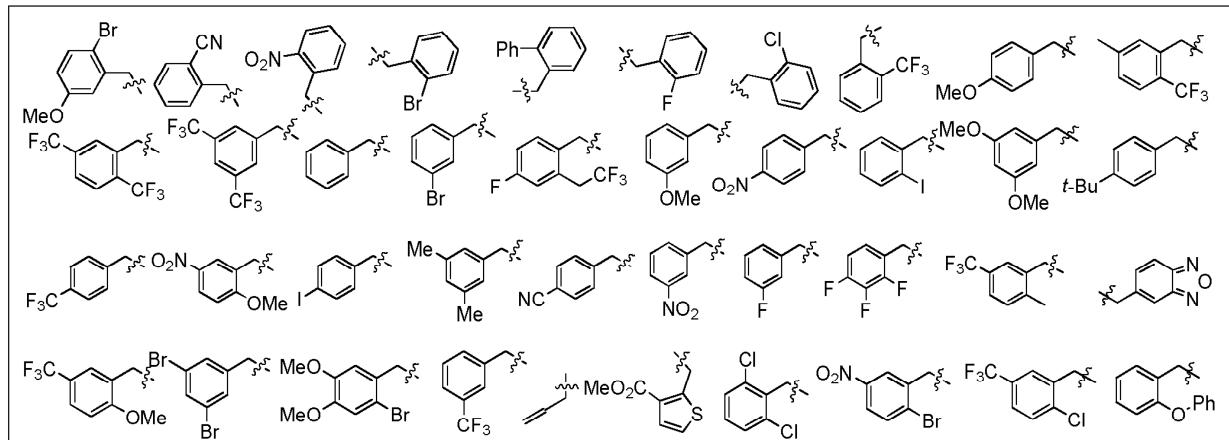
Otra realización de la invención abarca una sal alcaloide bis-cuaternaria seleccionada entre:

R ²	R ³	R ⁴	X ⁻	Y ⁻
OMe			Br	Br
H			Br	Br
H			I	I
H			Br	I
H			Br	Br
H	Me		Br	I
H			Br	Br
H		alilo	Br	Br

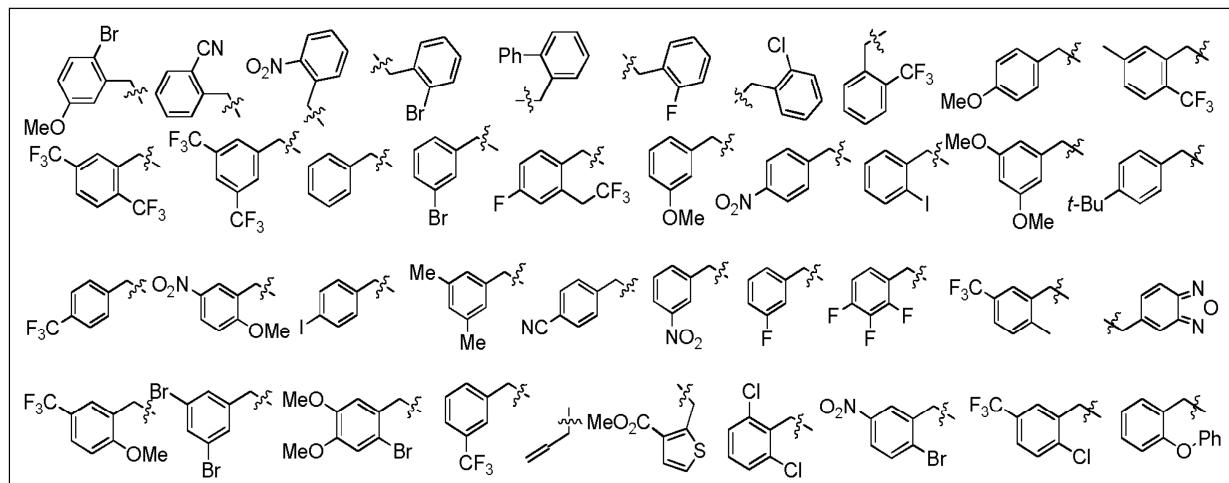


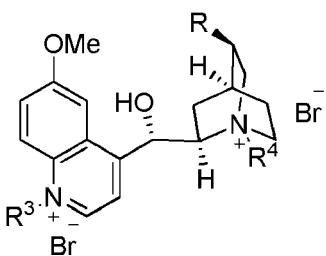
en la que R se selecciona entre el grupo que consiste en vinilo y etilo;
 R^3 se selecciona entre los siguientes grupos:

5



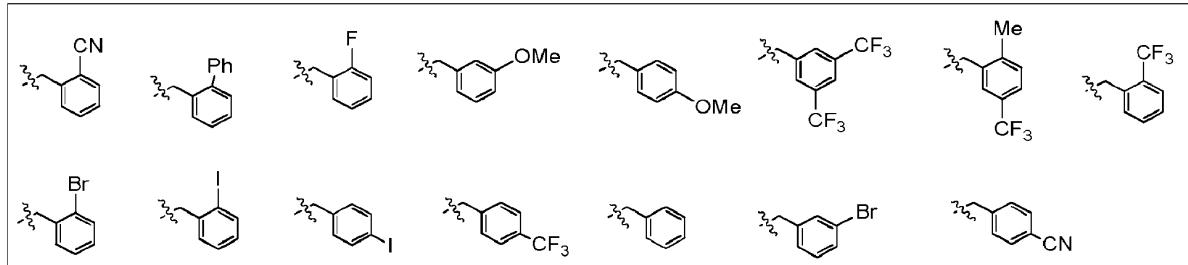
10 en la que R se selecciona entre el grupo que consiste en vinilo y etilo;
 R^3 se selecciona entre los siguientes grupos:



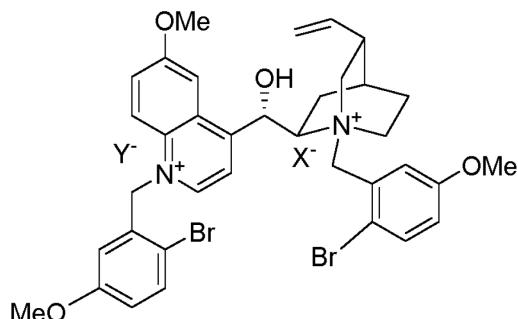


en la que R se selecciona entre el grupo que consiste en vinilo y etilo;
 R³ y R⁴ se seleccionan independientemente entre los siguientes grupos:

5

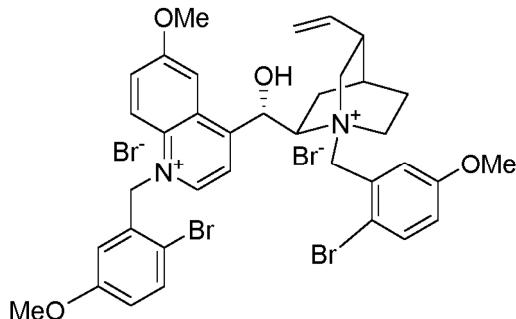


Otra realización de la invención abarca una sal alcaloide bis-cuaternaria que tiene la estructura:



10

Otra realización de la invención abarca una sal alcaloide bis-cuaternaria que tiene la estructura:



15

Tal como se usa en el presente documento, el término "alquilo" se refiere a un radical de hidrocarburo monovalente alifático saturado, de cadena lineal o ramificada, que tiene un número de átomos de carbono en el intervalo especificado. Por lo tanto, por ejemplo, "alquilo C₁₋₆" (o "alquilo C_{1-C₆}") se refiere a cualquiera de los isómeros de hexil alquilo y pentil alquilo, así como a n-, iso-, sec- y t-butilo, n- e iso-propilo, etilo y metilo. Como otro ejemplo, "alquilo C₁₋₄" se refiere a n-, iso-, sec- y t-butilo, n- e isopropilo, etilo y metilo. Como otro ejemplo, "alquilo C₁₋₃" se refiere a n-propilo, isopropilo, etilo y metilo.

20

El término "haloalquilo" significa un radical alquilo como se ha definido anteriormente, a menos que se especifique de otro modo, que está sustituido con uno a cinco, preferiblemente de uno a tres halógenos. Los ejemplos representativos incluyen, pero sin limitación, trifluorometilo, dicloroetilo y similares.

25

El término acilo significa -C(O)-alquilo donde el alquilo es como se ha definido anteriormente.

El término "alcoxi" significa -O-alquilo donde el alquilo es como se ha definido anteriormente.

El término "alquenilo" se refiere a un radical hidrocarburo alifático saturado monovalente de cadena lineal o ramificada que tiene un número de átomos de carbono en el intervalo especificado y al menos un doble enlace carbono-carbono, y los demás enlaces simples carbono-carbono. Alquenilo incluye, por ejemplo, etenilo, 1-metiletinilo, 2-propenonilo, 2-buteno, 1,4-pentadienilo y similares.

El término "alquinilo" se refiere a un radical hidrocarburo alifático saturado monovalente de cadena lineal o ramificada que tiene un número de átomos de carbono en el intervalo especificado y al menos un triple enlace carbono-carbono, y los demás enlaces dobles o simples carbono-carbono. Alquinilo incluye, por ejemplo, 2-propinilo, 1-butinilo, 3-hexen-5-inilo y similares.

El término "cicloalquilo" se refiere a cualquier anillo monocíclico de un alcano que tiene un número de átomos de carbono en el intervalo especificado. Por lo tanto, por ejemplo, "cicloalquilo C₃₋₆" (o "cicloalquilo C_{3-C₆}") se refiere a ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo, y "cicloalquilo C₃₋₅" se refiere a ciclopropilo, ciclobutilo y ciclopentilo.

El término "halógeno" (o "halo") se refiere a flúor, cloro, bromo y yodo (denominados alternativamente como flúor, cloro, bromo y yodo).

20 El término "arilo" se refiere a fenilo, naftilo y antranilo.

El término "heteroarilo" se refiere a (i) un anillo heteroaromático de 5 o 6 miembros que contiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S, o (ii) es un anillo heterobicíclico seleccionado entre quinolinilo, isoquinolinilo y quinoxalinilo. Los anillos heteroaromáticos de 5 y 6 miembros adecuados incluyen, por ejemplo, piridilo (también denominado piridinilo), pirrolilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, triazinilo, tienilo, furanilo, imidazolilo, pirazolilo, triazolilo, oxazolilo, isooxazolilo, oxadiazolilo, oxatriazolilo, tiazolilo, isotiazolilo y tiadiazolilo. Son heteroarilos de interés particular pirrolilo, imidazolilo, piridilo, pirazinilo, quinolinilo (o quinolilo), isoquinolinilo (o isoquinolilo) y quinoxalinilo.

30 Los ejemplos de anillos heterocíclicos saturados de 4 a 7 miembros dentro del alcance de esta invención incluyen, por ejemplo, azetidinilo, piperidinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, tiazolidinilo, isotiazolidinilo, oxazolidinilo, isoxazolidinilo, pirrolidinilo, imidazolidinilo, piperazinilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidrotienilo, pirazolidinilo, hexahidropirimidinilo, tiazinanilo, tiazepanilo, azepanilo, diazepanilo, tetrahidropiranilo, tetrahidropiranilo y dioxanilo. Los ejemplos de anillos heterocíclicos insaturados de 4 a 7 miembros dentro del alcance de esta invención (véase HetB) incluyen anillos heterocíclicos monoinsaturados correspondientes a los anillos heterocíclicos saturados listados en la frase anterior en los que un enlace sencillo está reemplazado por un doble enlace (por ejemplo, un enlace simple carbono-carbono está reemplazado por un doble enlace carbono-carbono).

40 Se entiende que los anillos específicos listados anteriormente no son una limitación sobre los anillos que pueden usarse en la presente invención. Estos anillos son meramente representativos.

A menos que se indique expresamente lo contrario en un contexto particular, cualquiera de los diversos anillos cíclicos y sistemas de anillo descritos en el presente documento puede estar unido al resto del compuesto en cualquier átomo del anillo (es decir, cualquier átomo de carbono o cualquier heteroátomo) con la condición de que dé como resultado un compuesto estable.

50 A menos que se indique expresamente lo contrario, todos los intervalos citados en el presente documento son inclusivos. Por ejemplo, un anillo heteroaromático descrito como que contiene de "1 a 4 heteroátomos" significa que el anillo puede contener 1, 2, 3 o 4 heteroátomos. También se entiende que cualquier intervalo citado en el presente documento incluyen dentro de su alcance todos los subintervalos dentro de dicho intervalo. Por lo tanto, por ejemplo, un anillo heterocíclico descrito como que contiene de "1 a 4 heteroátomos" se pretende que incluya como aspectos del mismo, anillos heterocíclicos que contienen de 2 a 4 heteroátomos, 3 o 4 heteroátomos, de 1 a 3 heteroátomos, 2 o 3 heteroátomos, 1 o 2 heteroátomos, 1 heteroátomo, 2 heteroátomos, 3 heteroátomos y 4 heteroátomos. Como otro ejemplo, un arilo o heteroarilo descrito como opcionalmente sustituido con "de 1 a 4 sustituyentes" pretende incluir como aspectos del mismo, un arilo o heteroarilo sustituido con 1 a 4 sustituyentes, de 2 a 4 sustituyentes, de 3 a 4 sustituyentes, 4 sustituyentes, de 1 a 3 sustituyentes, de 2 a 3 sustituyentes, 3 sustituyentes, de 1 a 2 sustituyentes, 2 sustituyentes y 1 sustituyente.

60 Cuando cualquier variable aparece más de una vez en cualquier constituyente o en la Fórmula II, IIIa, A, B o C, o en cualquier otra fórmula que representa y que describe compuestos de la presente invención, su definición en cada caso es independiente de su definición en cualquier otro caso. Asimismo, solo se permiten las combinaciones de sustituyentes y/o variables en caso de que dichas combinaciones den como resultado compuestos estables.

65 A menos que se indique expresamente lo contrario, la sustitución con un sustituyente nombrado se permite en cualquier átomo en un anillo (por ejemplo, cicloalquilo, arilo o heteroarilo), con la condición de que dicha sustitución esté permitida químicamente y dé como resultado un compuesto estable.

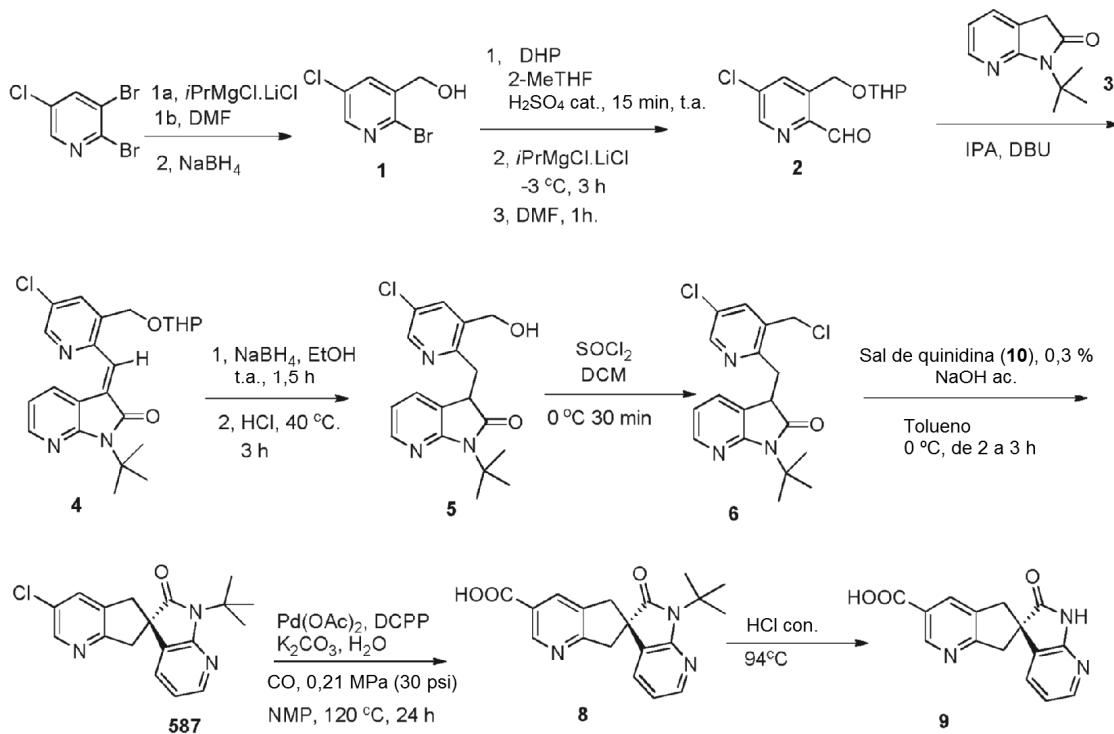
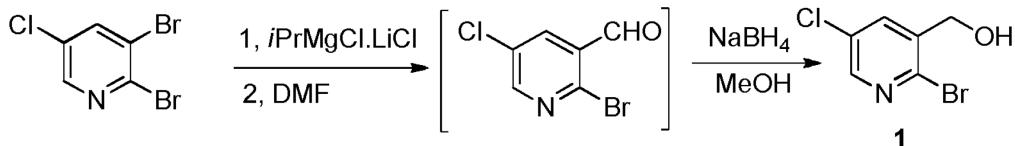
- Los compuestos de la invención contienen centros quirales, como resultado de la selección de sustituyentes y patrones de sustituyentes, pueden contener centros quirales adicionales y por tanto pueden aparecer como mezclas de estereoisómeros o como diastereómeros individuales o enantiómeros. Todas las formas isoméricas de estos compuestos, tanto individualmente como en mezclas, están dentro del alcance de la presente invención. A menos que se represente o especifique lo contrario, las sales alcaloides de cincona de la invención abarcan todos los estereoisómeros, incluyendo cinconina, cinconidina, quinina, quinidina, dihidroquinidina y dihidroquinina.
- En la medida en que los sustituyentes y patrones de sustituyentes proporcionan la existencia de tautómeros (por ejemplo, tautómeros ceto-enol) en los compuestos de la invención, todas las formas tautoméricas de estos compuestos, tanto presentes individualmente o en mezclas, están dentro del alcance de la presente invención. Se entiende que los compuestos de la presente invención que tienen un sustituyente hidroxi en un átomo de carbono de un anillo heteroaromático incluyen compuestos en los que solo está presente el hidroxi, compuestos en los que solo está presente la forma tautomérica ceto (es decir, un sustituyente oxo) y compuestos en los que las formas ceto y enol están ambas presentes.
- La expresión "grupo sustituyente orgánico" significa cualquier grupo sustituyente que contiene un átomo de carbono, que puede estar opcionalmente sustituido. Los grupos sustituyentes orgánicos incluyen, pero sin limitación, alquilo C₁₋₁₀, alquenilo C₂₋₁₀, alquinilo C₂₋₁₀, arilo, heteroarilo, heterociclos no aromáticos o parcialmente aromáticos, cicloalquilo C₃₋₁₀, alcoxi C₁₋₁₀, alquilitio C₁₋₁₀ y acilo C₁₋₁₀, cada uno opcionalmente sustituido con, por ejemplo, uno o más de los siguientes: haluro, hidroxi, sustituyentes que contienen nitrógeno, tales como amino, sustituyente que contiene azufre, tal como sulfatos, alcoxi C₁₋₄ y alquilitio C₁₋₄.
- La expresión "grupo protector de nitrógeno" significa un sustituyente que protege un átomo de nitrógeno en una reacción de un reactivo o entorno químico. Los grupos protectores de nitrógeno son bien conocidos en la técnica e incluyen, por ejemplo, *t*-butilo, vinilo, fenilo, bencilo, *p*-metoxibencilo, 3,4-dimetoxibencilo, *p*-nitrobencilo, benzhidrilo, trítilo, trialquilsililo, metoximetyl éter, (2,2,2-tricloroetoxi)metilo y 2-(trimetilsilil)etoxi)metilo, Boc, Cbz.
- La expresión "grupo funcional que tiene capacidad saliente" significa un átomo o grupo de átomos que sale de un sustrato en una reacción de sustitución o eliminación, es decir, un grupo saliente, e incluye, por ejemplo, halógeno y sulfonato.
- La expresión "agente de alquilación electrófilo" significa un agente que libera el equivalente de un catión de alquilo, tal como, por ejemplo, un haluro de alquilo.
- La expresión "olefina deficiente en electrones" significa un alqueno electrófilo sustituido con, por ejemplo, una cetona, tal como un carbonilo α, β-insaturado, un nitrilo o un grupo nitro.
- El término "sulfonato" significa un anión o grupo saliente que tiene la fórmula R[#]-SO₃⁻ que es la base de conjugado de ácido sulfónico. R[#] incluye, por ejemplo, alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos y arilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos o metilo o nitrógeno. Los ejemplos incluyen mesilato, triflato, tosilato y besilato.
- La expresión "grupo de retirada de electrones" es bien conocido en la técnica e incluye, por ejemplo, ciano, nitrógeno, -C(O)OR^{xvii}, -C(O)SR^{xviii} y -C(O)NR^{xix}R^{xx}, en los que R^{xvii} y R^{xviii} son independientemente H o un grupo sustituyente orgánico y R^{xix} y R^{xx} son independientemente H o un grupo sustituyente orgánico o R^{xix} y R^{xx} pueden unirse juntas con el nitrógeno al que están acoplados para formar un anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros;
- Abreviaturas
- Las siguientes abreviaturas se usan a lo largo de la memoria descriptiva.

DCM	= diclorometano
DCPP	= 1,3-bis(diciclohexilfosfino)propano
DHP	= 3,4-dihidro-2H-pirano
DMF	= dimetilformamida
DMSO	= dimetilsulfóxido
HCl	= ácido clorhídrico
IPA	= alcohol isopropílico
LCAP	= área porcentual de cromatografía líquida
MTBE	= metil <i>terc</i> -butil éter
NMP	= <i>N</i> -metil-2-pirrolidona
PTC	= catalizador de transferencia de fase
TA	= temperatura ambiente
SFC	= cromatografía de fluidos supercríticos

THF = tetrahidrofurano

Ejemplo 1ESQUEMA

5

(2-Bromo-5-chloropyridin-3-il)metanol (**1**)

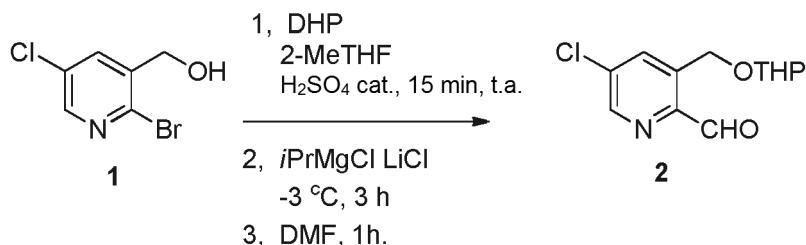
10

A una solución de 2,3-dibromo-5-chloropiridina (60 g, 221 mmol) en THF (500 ml) se añadió una solución de cloruro de isopropilmagnesio y solución de cloruro de litio en THF (1,3 M, 185 ml) a -40 °C durante aproximadamente 30 min. La solución se agitó durante 30 min a -40 °C y se añadió DMF (50 ml). La solución resultante se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 30 min. La reacción se interrumpió con HCl 1 N (400 ml) y se añadió MTBE (200 ml). La capa orgánica se separó y se lavó dos veces con NaHCO₃ acuoso al 5 % (200 ml). El disolvente se retiró al vacío a 50 °C. Los sólidos resultantes (intermedio de aldehído) se disolvieron en metanol (400 ml). La solución se enfrió a 5 °C en un baño de hielo. Se añadió lentamente NaBH₄ (3,6 g) durante 30 min mientras se mantenía la temperatura de reacción por debajo de temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante 30 min más, seguido de la adición de agua (125 ml). La mezcla resultante se concentró al vacío a aproximadamente 150 ml. Precipitaron sólidos durante la concentración. La suspensión se agitó vigorosamente a temperatura ambiente durante 1 h y los sólidos se recogieron por filtración.

La torta húmeda se secó en un horno de vacío durante una noche a 60 °C para dar **1** (45,6 g, 93 %) en forma de un sólido. RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 8,26 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,88 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 4,73 (d, J = 5,8 Hz, 2H), 2,33 (t, J = 11,4 Hz, 1H); RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz): δ 147,12, 138,48, 138,39, 136,14, 132,06, 62,76.

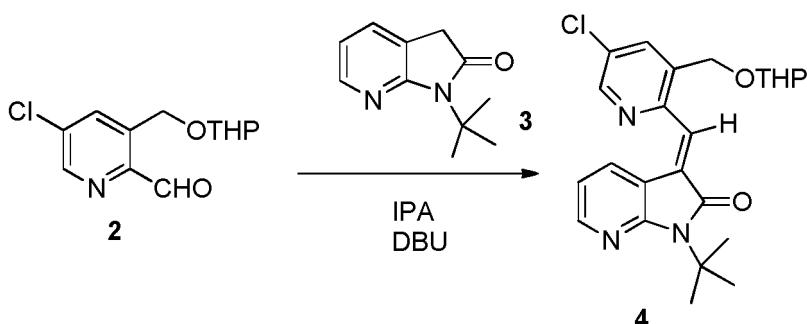
25

5-Chloro-3-(((tetrahidro-2H-piran-2-il)oximethyl)picolinaldehido (**2**)



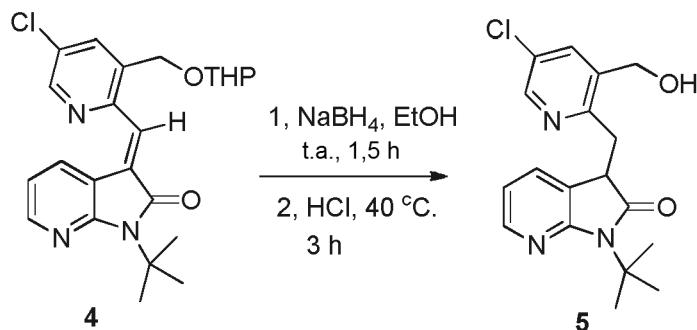
A una solución de 1 (5,0 g, 22,5 mmol) en 2-MeTHF (15 ml) se añadió 3,4-dihidro-2*H*-pirano (2,7 ml, 29,6 mmol) y ácido sulfúrico concentrado (125 mg) a temperatura ambiente. La solución se agitó durante 10 min y después se enfrió a -3 °C. Se añadió lentamente una solución de cloruro de isopropilmagnesio y cloruro de litio (1,3 M, 30 ml, 39 mmol) a entre -3 y 3 °C. La solución resultante se agitó a -3 °C durante 3 h hasta que la una HPLC mostró que la conversión era mayor del 97 %. Se añadió DMF (5 ml) durante 15 min por debajo de 5 °C. La solución resultante se agitó durante 1 h más a esta temperatura. La mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de MTBE (50 ml), ácido cítrico acuoso al 15 % (25 ml) y agua (15 ml). La capa orgánica se separó y se lavó dos veces con NaCl acuoso al 5 % (50 ml). La solución orgánica se concentró al vacío a 50 °C para dar 2 en forma de un aceite (6,2 g, 68 % en peso, 16,6 mmol, rendimiento del 74 %). El producto en bruto se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional. La muestra pura se aisló por chromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice con acetato de etilo al 5 % en hexano como eluyentes. RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 10,13 (s, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 5,25 (d, J = 16,6 Hz, 1H), 5,01 (d, J = 16,6 Hz, 1H), 4,80 (m, 1H), 3,88 (m, 1H), 3,58 (m, 1H), 1,7 (m, 6H); RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz): δ 194,20, 147,06, 146,32, 138,98, 136,41, 134,87, 99,04, 64,42, 62,72, 30,53, 25,30, 19,66.

(E)-1-(terc-Butil)-3-((5-cloro-3-((tetrahidro-2*H*-piran-2-il)oxi)methyl)piridin-2-il)metileno)-1*H*-pirrolo[2,3-b]piridin-2(3*H*)-ona (4)



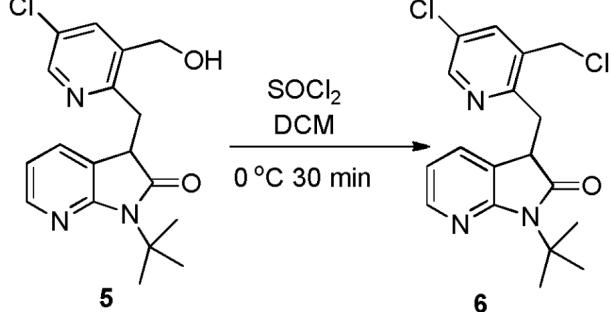
A una solución de 2 en bruto (6,2 g, 68 % en peso, 16,6 mmol) y 3 (3,46 g, 18,3 mmol) en isopropanol (40 ml) se añadió DBU (0,12 g, 0,83 mmol) a -2 °C. Después de agitar a -2 °C durante 2 h, la solución se calentó hasta 10 °C y se agitó a esta temperatura durante 3 h. Los sólidos de color amarillo precipitaron de la solución. La suspensión se agitó durante una noche mientras el lote se dejaba calentar lentamente hasta temperatura ambiente. Finalmente, la suspensión se calentó hasta 50 °C y se agitó durante 4 h a esta temperatura. Despues de enfriar a 30 °C, se añadió gota a gota agua (35 ml) durante 30 min desde un embudo de adición. La suspensión se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. La torta se lavó con una mezcla de isopropanol (3 ml) y agua (3 ml). Los precipitados se recogieron y se secaron en un horno de vacío durante una noche a 50 °C para dar 4 (6,2 g, 87 %) en forma de un sólido. RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 8,72 (dd, J = 7,5, 1,8 Hz), 8,66 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,18 (dd, J = 5,1, 1,8 Hz, 1H), 7,94 (d, J = 2,4Hz, 1H), 7,78 (s, 1H, 1H), 6,89 (dd, J = 7,5, 5,1 Hz, 1H), 4,99 (d, J = 13,8 Hz, 1H), 4,80 (m, 1H), 4,70 (d, J = 13,8 Hz, 1H), 3,90 (m, 1H), 3,60 (m, 1H), 1,83 (s, 9H), 2,0-1,5 (m, 6H). La conformación del doble enlace como isómero *trans* se confirmó por un experimento NOE. RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz): δ 168,75, 159,64, 148,99, 147,85, 146,65, 137,01, 135,29, 133,56, 132,41, 129,50, 129,37, 117,27, 116,32, 98,77, 64,80, 62,49, 58,62, 30,39, 29,01, 25,26, 19,34.

1-(tert-Butil)-3-((5-cloro-3-(hidroximetil)piridin-2-il)methyl)-1*H*-pirrolo[2,3-b]piridin-2(3*H*)-ona (5)



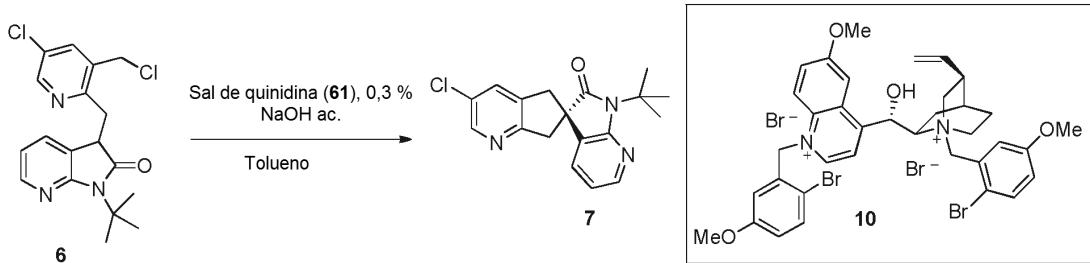
A una suspensión de **4** (3,0 g, 7,0 mmol) en etanol (25 ml) se añadió en una porción NaBH₄ (0,37 g). La suspensión resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La reacción se interrumpió añadiendo agua (10 ml), seguido lentamente de una solución 6 N de HCl en isopropanol (5 ml). La solución se calentó hasta 40 °C y se agitó durante 3 h. La mezcla de reacción se mezcló con MTBE (50 ml) y NaCl acuoso saturado (50 ml). El material orgánico se separó y se lavó con agua (50 ml). La solución se concentró al vacío a 50 °C y el residuo se trituró con hexano (30 ml). La suspensión resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Los precipitados se recogieron por filtración para dar **5** (2,2 g, 86 %) en forma de un sólido. RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 8,34 (s, 1H), 8,15 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,30 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 6,83 (t, J = 5,7 Hz, 1H), 4,73 (dd, J = 13,4, 4,9 Hz, 1H), 4,63 (dd, J = 13,4, 5,7 Hz, 1H), 4,01 (t, J = 6,1 Hz, 1H), 3,44 (dd, J = 15,4, 5,2 Hz, 1H), 3,17 (dd, J = 15,4, 7,2 Hz, 1H), 2,94 (t, J = 5,5 Hz, 1H), 1,79 (s, 9H); RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz): δ 178,72, 159,12, 153,82, 146,45, 145,83 135,72, 135,32, 130,63, 130,27, 124,04, 117,33, 61,40, 58,70, 44,12, 34,01, 28,81.

15 1-(*tert*-Butyl)-3-((5-cloro-3-(clorometil)piridin-2-il)metyl)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-2(3*H*)-ona (**6**)



A una solución de **5** (5,8 g, 16,8 mmol) en diclorometano (30 ml) se añadió DMF (60 μ l) y cloruro de tionilo (2,2 g) a 5 °C. La mezcla se agitó durante 30 min a esta temperatura, seguido de la adición de NaCl acuoso al 5 % (30 ml). La capa orgánica se separó y se lavó con NaCl acuoso al 5 % (30 ml). El disolvente se retiró y el residuo se disolvió en heptano (20 ml). La solución se agitó durante 30 min y el producto se precipitó. La suspensión se enfrió a 0 °C y se filtró para dar 6 (5,8 g, 93 %) en forma de un sólido: RMN 1 H (CDCl₃, 400 MHz): δ 8,36 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,13 (dd, J = 5,1, 1,4 Hz, 1H), 7,65 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,19 (om, 1H), 6,78 (dd, J = 7,3, 5,2 Hz, 1H), 4,58 (m, 2H), 4,06 (m, 1H), 3,66 (dd, J = 16,3, 4,6 Hz, 1H), 3,32 (dd, J = 16,3, 7,5 Hz, 1H), 1,75 (s, 9H); RMN 13 C (CDCl₃, 100 MHz): δ 178,06, 159,45, 154,58, 147,39, 145,73, 136,87, 132,47, 130,42, 130,11, 123,77, 117,03, 58,51, 43,37, 42,25, 33,69, 28,82.

(S)-1'-(tert-Butyl)-3-cloro-5,7-dihidroespiro[ciclopenta[b]piridin-6,3'-pirrolo[2,3-b]piridin]-2'(1'H)-ona (7)



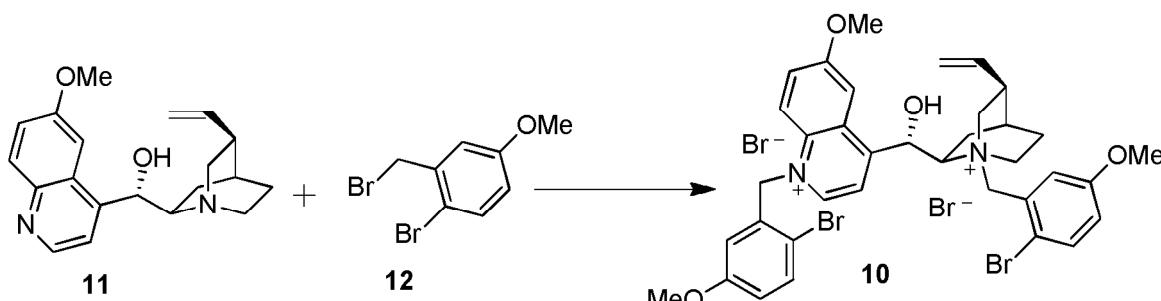
30

Una solución de **6** (2,39 g, 6,56 mmol) en tolueno (50 ml) se enfrió a -2,5 °C en una atmósfera de nitrógeno. Se cargó el compuesto **10** (17 mg, 0,020 mmol) y la solución resultante se maduró durante aproximadamente 15 min mientras se enfriaba a -3,3 °C. Se cargó NaOH acuoso (26,2 ml, 0,3 N) preenfriado (-1 °C) durante 4 min por debajo de -0,6 °C.

La reacción se maduró a -1,3 °C durante 3 h. La reacción se interrumpió con agua (10 ml). La capa orgánica se lavó con agua (10 ml), se concentró, se enjuagó con IPA para dar el producto en bruto **7** (2,59 g, 94,4 %ee, 83 % en peso según RMN frente a 1,3,5-trimetoxibenceno como patrón interno).

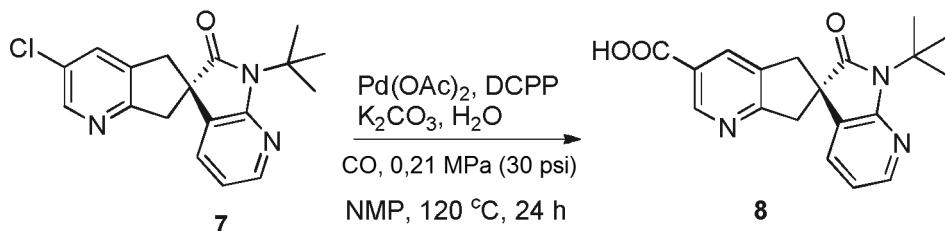
5 El producto en bruto se recristalizó en IPA y agua, se filtró y se secó en un horno a 50 °C para dar **58** (1,95 g, 95,7 % en peso, 99 %ee, rendimiento del 87 %) en forma de un sólido. RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 8,42 (s, 1H), 8,19 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,10 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 6,83 (dd, J = 7,3, 5,2 Hz, 1H), 3,60 (dd, J = 24,9, 16,8 Hz, 2H), 3,09 (dd, J = 28,6, 16,8 Hz, 2H); RMN ¹³C (CDCl₃, 100 Hz): δ 179,43, 160,54, 157,82, 147,44, 146,54, 135,80, 132,17, 130,62, 129,33, 128,36, 117,69, 58,83, 51,94, 44,35, 41,57, 28,83.

10 Bromuro de (1*S*,2*R*,4*S*,5*R*)-1-(2-bromo-5-metoxibencil)-2-((S)-(1-(2-bromo-5-metoxibencil)-6-metoxiquinolin-1-*o*-4-il)(hidroxi)methyl)-5-vinilquinuclidin-1-*o* (**10**)



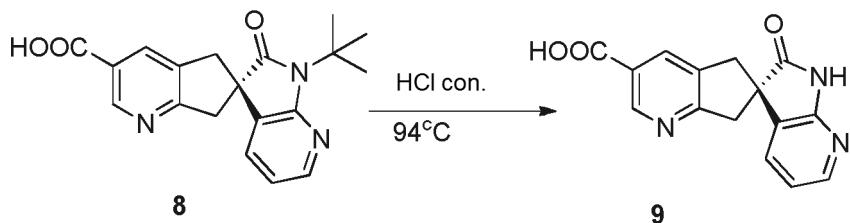
15 Una suspensión de quinidina (**11**, 8,1 g, 23,7 mmol, que contenía ~14 % de dihidroquinidina) y bromuro de 2-bromo-5-metoxibencilo (**12**, 16,59 g, 59,3 mmol) en IPA (4,0 ml) y DMF (28,4 ml) se desgasificó mediante vacío y se lavó abundantemente con N₂, después se calentó a 70 °C durante 7 h. La mezcla de reacción se enfrió a 22 °C, esta solución de reacción se cargó en AcOEt (320 ml) a 22 °C durante 10 min mientras se agitaba. La suspensión resultante se maduró a 22 °C durante de 1 a 2 h, se filtró, se enjuagó con AcOEt (2 x 24 ml), después hexano (2 x 24 ml). El sólido se secó al vacío para dar un polvo como una mezcla de bis-sales (sales de bisquinidina **10** y sal de bis-dihidroquinidina). (Total 19,7 g, rendimiento del 94 %). La muestra auténtica de **10** se purificó por SFC (columna IC, 20 x 250 mm, MeOH al 60 %/CO₂, 50 ml/min, 10 MPa (100 bar), 35 °C, 220 nm, concentración de la muestra: 133 mg/ml en MeOH; pico deseado: de 3 a 4,5 min). RMN ¹H (CDCl₃, 500 MHz): δ 9,34 (d, J = 6,1 Hz, 1H), 8,46 (d, J = 6,1 Hz, 1H), 8,38 (d, J = 9,7 Hz, 1H), 8,0 (dd, J = 9,7, 2,1 Hz, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,79 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,74 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,60 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,42 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,17 (dd, J = 8,8, 2,8 Hz, 1H), 7,03 (dd, J = 8,8, 2,7 Hz, 1H), 6,93 (s, 1H), 6,50 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,06 (m, 1H), 5,24 (m, 3H), 4,95 (d, J = 12,9 Hz, 1H), 4,37 (m, 1H), 4,23 (m, 4H), 4,12 (m, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,69 (s, 3H), 3,54 (m, 1H), 3,32 (s, 2H), 3,23 (m, 1H), 2,71 (m, 1H), 2,51 (s, 2H), 2,33 (m, 1H), 1,94 (a, 1H), 1,83 (a, 2H), 1,17 (a, 1H); RMN ¹³C (DMSO-d₆, 100 Hz): δ 159,45, 159,07, 158,67, 156,12, 146,01, 137,08, 134,68, 134,30, 133,21, 132,98, 128,18, 128,03, 127,45, 122,13, 121,89, 121,22, 118,08, 117,5, 117,07, 116,73, 116,20, 115,81, 112,67, 105,09, 66,81, 65,51, 62,43, 56,75, 56,06, 55,91, 55,52, 54,80, 36,84, 25,91, 23,10, 20,75.

35 Ácido (S)-1'-(terc-butil)-2'-oxo-1',2',5,7-tetrahidroespiro [ciclopenta[b]piridin-6,3'-pirrol[2,3-b]piridina]-3-carboxílico (**8**)



40 Una mezcla de **7** (5,0 g, 14,5 mmol), K₂CO₃ (5,01 g, 36,2 mmol), Pd(OAc)₂ (33 mg, 0,145 mmol), 1,3-bis(diciclohexilfosfino)propano (DCPP, 127 mg, 0,290 mmol) y agua (0,522 ml, 29,0 mmol) en NMP (32 ml) se calentó a 120 °C en una atmósfera de 0,21 MPa (30 psi) de CO durante 24 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la suspensión resultante se diluyó con agua (100 ml). El pH se ajustó lentamente a 3~4 con HCl 2 N. La suspensión se maduró a temperatura ambiente durante 1 h, se filtró, se enjuagó con agua (40 to 50 ml), se secó en un horno a 60 °C para dar **8** (4,64 g, 95 %) en forma de un sólido. RMN ¹H (DMSO-d₆, 500 MHz): δ 8,90 (s, 1H), 8,19 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 7,54 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 6,99 (dd, J = 7,3, 5,2 Hz, 1H), 3,33 (m, 4H), 1,72 (s, 9H); RMN ¹³C (DMSO-d₆, 125 MHz): δ 180,16, 167,44, 166,97, 158,07, 149,76, 146,61, 135,39, 133,09, 130,36, 128,81, 125,48, 118,44, 58,19, 51,12, 44,56, 41,24, 28,91.

Ácido (S)-2'-oxo-1',2',5,7-tetrahidroespiro [ciclopenta[b]piridin-6,3'-pirrolo[2,3-b]piridin]-3-carboxílico (9)

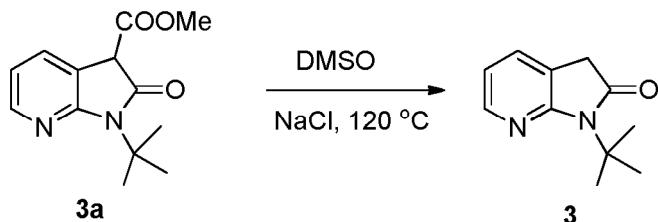


5 A **8** (4 g, 97 % en peso) se cargó HCl al 37 % (de 40 a 44 ml). La suspensión se calentó a 94 °C durante hasta 48 h, se enfrió a temperatura ambiente. El disolvente se retiró parcialmente reduciendo la presión a aproximadamente 2 vol totales (quedaron ~4 ml de agua). El residuo se diluyó con agua (20 ml) seguido de ajuste del pH a 2,6 con NaOH (3,5 N, 4,5 ml). La suspensión espesa se maduró durante de 1 a 2 h, se filtró, se enjuagó con agua (2 x 8 ml), seguido de agua/acetona (1:1, 8 ml). La torta húmeda se secó para dar el compuesto **9** (3,1 g, 98 % en peso, 94 %) en forma de cristales. RMN ¹H (DMSO-d₆, 500 MHz): δ 13,31 (a, 1H), 11,14 (s, 1H), 8,91 (s, 1H), 8,11 (m, 2H), 7,49 (dd, J = 7,3, 1,3 Hz, 1H), 6,93 (dd, J = 7,3, 5,3 Hz, 1H), 3,36 (m, 4H); RMN ¹³C (DMSO-d₆, 125 MHz): δ 181,06, 167,36, 166,95, 156,80, 149,79, 147,32, 135,37, 133,19, 130,73, 128,88, 125,50, 118,46, 51,78, 44,12, 40,70.

10

1-(terc-Butil)-1*H*-pirrolo[2,3-b]piridin-2(3*H*)-ona (**3**)

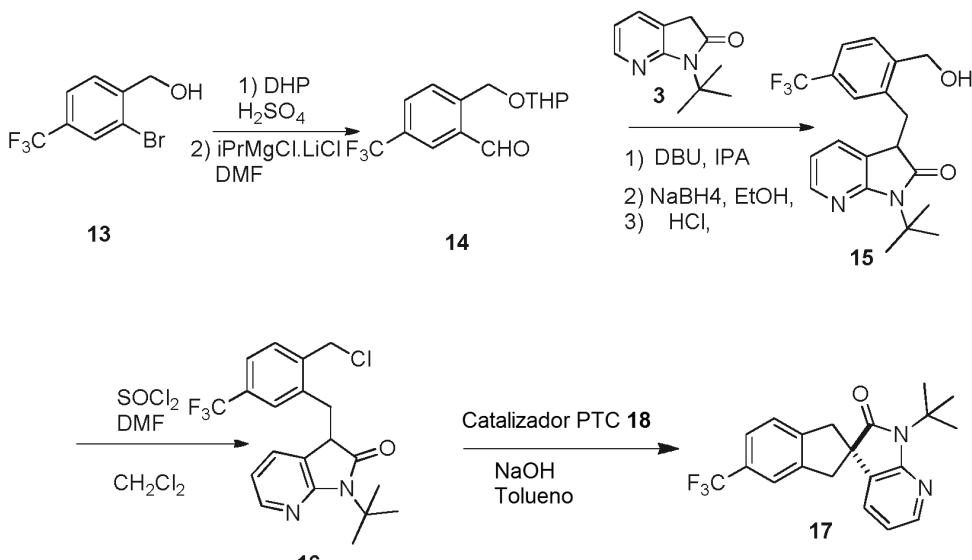
15



Una mezcla del compuesto **3a** (10,0 g, 40,3 mmol), NaCl (2,9 g, 1,25 equiv.) y agua (2 ml) en DMSO (50 ml) se calentó a 120 °C durante 30 min. La mezcla se enfrió a 30 °C, seguido de la adición de MTBE (200 ml) y agua (50 ml). La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con más cantidad de MTBE (50 ml). La capa orgánica combinada se lavó tres veces con agua (50 ml). El disolvente se retiró al vacío y el sólido resultante se secó en un horno de vacío a 30 °C para dar **3** (7,0 g, 92 %) en forma de un sólido. RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 8,15 (dd, J = 5,2, 1,4 Hz, 1H), 7,40 (dd, J = 7,2, 1,4 Hz, 1H), 6,88 (dd, J = 7,2, 5,2 Hz, 1H), 3,45 (s, 2H), 1,78 (s, 9H). RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz): δ 174,99, 160,06, 145,82, 130,80, 119,51, 117,15, 58,53, 35,98, 28,80;

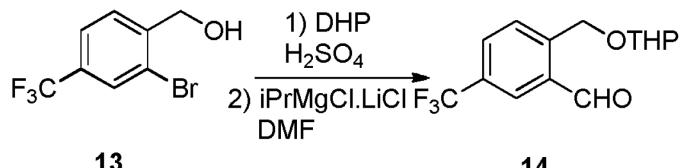
20

25

Ejemplo 2ESQUEMA

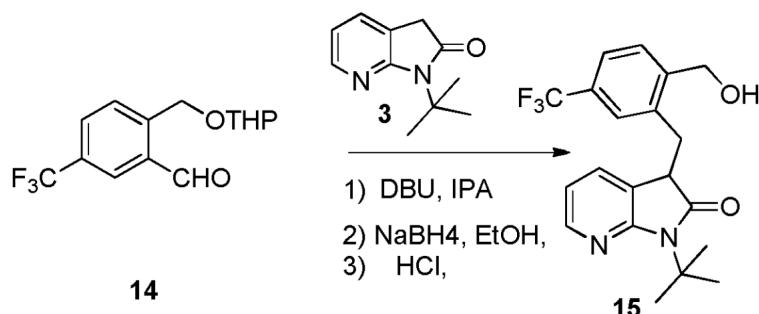
30

2-((Tetrahidro-2*H*-piran-2-il)oxi)metil)-5-(trifluorometil)benzaldehido (14)



5 A una solución del compuesto **13** (5,0 g, 15,7 mmol) en 2-MeTHF (12 ml) se añadió 3,4-dihidro-2*H*-pirano (2 ml, 20,4 mmol) y ácido sulfúrico concentrado (0,06 ml) a temperatura ambiente. La solución se agitó durante 10 min y después se enfrió a -3 °C. Se añadió lentamente una solución de cloruro de isopropilmagnesio y cloruro de litio (21 ml, 1,3 M, 26,7 mmol) a entre -3 y 3 °C. La solución resultante se agitó a -3 °C durante 3 h hasta que una HPLC mostró
10 que la conversión era mayor del 97 %. Se añadió DMF (4 ml) durante 15 min por debajo de 5 °C. La solución resultante se agitó durante otra hora más a esta temperatura. La mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de MTBE (40 ml), ácido cítrico acuoso al 15 % (20 ml) y agua (12 ml). La capa orgánica se separó y se lavó dos veces con NaCl acuoso al 5 % (40 ml). La solución se concentró al vacío a 50 °C para dar 4,65 g de **14** en forma de un aceite (97 % en peso, rendimiento del 98 %). El producto en bruto se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación
15 adicional.

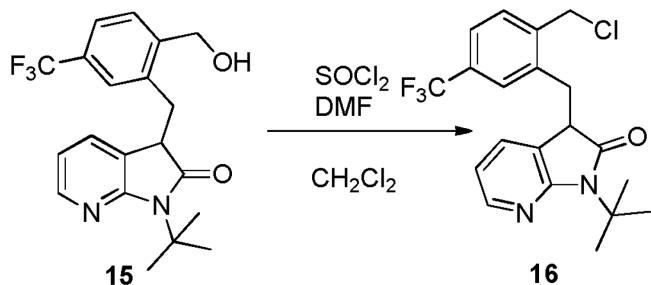
1-(terc-Butil)-3-(2-(hidroximetil)-5-(trifluorometil)bencil)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-2(3*H*)-ona (**15**)



En un matraz de fondo redondo se cargó **14** (4,50 g, 15,6 mmol), **3** (2,50 g, 17,2 mmol, 1,1 equiv.) e IPA (25 ml). Esta suspensión se maduró hasta que se disolvió. Se enfrió en un baño de hielo, seguido de carga de DBU (0,12 ml, 0,8 mmol), después se maduró durante media hora por debajo de 5 °C y 2 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se desgasificó mediante vacío y se lavó abundantemente con N₂, seguido de carga de NaBH₄ (0,80 g, 21,8 mmol). La reacción se maduró durante 2 h. Después de completarse la reducción, se añadió HCl 6 N (10 ml) y agua (16 ml) y la mezcla se calentó a 70 °C durante de 1 a 2 h hasta que se completó la desprotección de THP. La mezcla de reacción resultante se concentró, seguido de carga de diclorometano (60 ml) y agua (27 ml). El pH de la mezcla de reacción se ajustó a -10 con NaOH acuoso y la capa orgánica se separó. Después, la capa acuosa se extrajo dos veces con diclorometano (50 ml). La capa orgánica combinada se concentró al vacío y se purificó con una columna de gel de sílice (del 0 al 30 % de AcOEt/hexano) para dar el producto deseado **15** en forma de un sólido (4,07 g, 78 %).

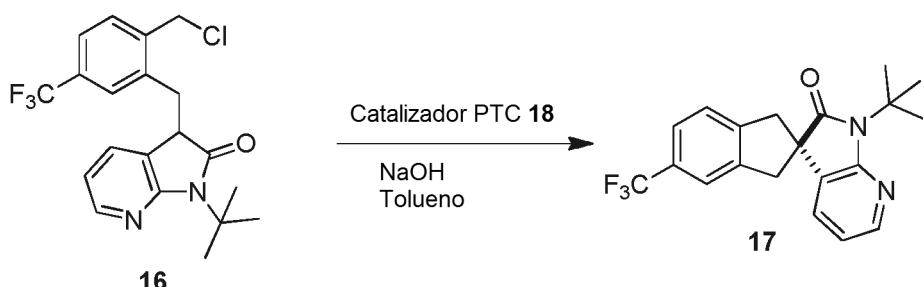
35 δ 8,21 (dd, J = 5,2, 0,8 Hz, 1H), 7,59 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,52 (dd, J = 8,0, 1,1 Hz, 1H),
 RMN ^1H (CDCl_3 , 500 MHz): δ 8,21 (dd, J = 5,2, 0,8 Hz, 1H), 7,59 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,52 (dd, J = 8,0, 1,1 Hz, 1H),
 7,19 (om, 2H), 6,90 (dd, J = 7,3, 5,3 Hz, 1H), 4,78 (ABC, J = 12,9 Hz, 2H), 3,71 (m, 1H), 3,45 (dd, J = 14,2, 4,4Hz, 1H),
 3,22 (dd, J = 14,2, 4,4 Hz, 1H), 2,77 (a, 1H), 1,67 (s, 9H); RMN ^{13}C (CDCl_3 , 125 MHz): δ 176,6, 159,1, 146,3, 140,1,
 137,4, 131,13, 131,10, 130,7 (c, J = 33,8 Hz), 127,3, 124,3, 123,5 (c, J = 272 Hz), 122,5, 117,1, 58,7, 45,7, 43,0, 33,0,
 28,7.

1-(*tert*-Butyl)-3-(2-(chloromethyl)-5-(trifluoromethyl)bencil)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-2(3*H*)-ona (16)



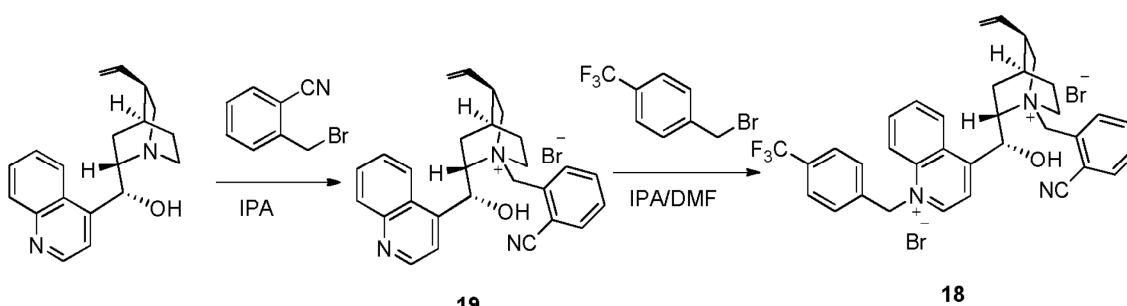
En una solución de **15** (3,5 g, 10,4 mmol) en diclorometano (20 ml) se cargó DMF (0,04 ml, 0,5 mmol). Esta solución se enfrió en un baño de hielo. Después, se añadió cloruro de tionilo (0,85 ml, 11,5 mmol) a 5 °C y la reacción resultante se maduró durante 3 h a esta temperatura. Una vez completada la reacción, se añadió NaCl acuoso al 5 % (16,5 ml). La capa orgánica se separó y se lavó con NaCl acuoso al 5 % (16,5 ml). El disolvente se retiró con un evaporador rotatorio y el material en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (AcOEt del 0 al 10 %/hexano) para dar el compuesto deseado **16** en forma de un aceite (3,05 g, 74 %). RMN ¹H (CDCl₃, 500 MHz): δ 8,20 (dd, *J* = 5,1, 1,7 Hz, 1H), 7,58 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,51 (dd, *J* = 8,1, 1,1 Hz, 1H), 7,18 (s, 1H), 7,12 (dd, *J* = 6,3, 2,7 Hz, 1H), 6,88 (dd, *J* = 7,3, 5,1 Hz, 1H), 4,77 (ABC, *J* = 12,9 Hz, 2H), 3,72 (m, 1H), 3,46 (dd, *J* = 14,2, 4,4, 1H), 3,18 (dd, *J* = 14,2, 8,7 Hz, 1H), 1,67 (s, 9H); RMN ¹³C (CDCl₃, 125 MHz): δ 177,6, 159,1, 146,5, 143,3, 136,6, 131,0, 129,7 (m, 2C), 124,0, 123,0, 123,9 (c, *J* = 271 Hz), 117,4, 126,6, 62,4, 58,8, 46,1, 32,9, 28,6.

1'-(*tert*-Butyl)-5-(trifluoromethyl)-1,3-dihidroespiro[inden-2,3'-pirrolo[2,3-b]piridin]-2'(*1'H*)-ona (17)



15 Una solución de **16** (50 mg, 0,126 mmol) en tolueno (2 ml) se enfrió a -1 °C, se desgasificó con vacío y se enjuagó con N₂. A esta solución se cargó NaOH acuoso (1 N, 1 ml) preenfriado (de -2 a 0 °C), seguido de carga de un catalizador **18**. La reacción resultante se maduró a entre -1 y 1 °C durante varias horas hasta su conversión completa.
 20 La capa orgánica se purificó con cromatografía en columna sobre gel de sílice (AcOEt del 0 al 10 %/hexano) para dar el compuesto deseado **17** en forma de un aceite (42 mg, RI 92 %, 85 %ee, *R* o *S* indeterminado).
 RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 8,17 (dd, *J* = 5,2, 1,8 Hz, 1H), 7,52 (m, 2H), 7,37 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,02 (dd, *J* = 7,3, 1,8 Hz, 1H), 6,80 (dd, *J* = 7,3, 5,2 Hz, 1H), 3,64 (d, *J* = 15,9 Hz, 2H), 3,09 (d, *J* = 16,1 Hz, 2H), 1,83 (s, 9H); RMN ¹³C (CDCl₃, 125 MHz): δ 179,6, 157,6, 146,3, 145,3, 141,9, 129,8, 129,6 (c, *J* = 32 Hz), 127,6, 124,8, 124,5 (c, *J* = 271 Hz), 121,4, 117,6, 58,7, 53,8, 43,8, 43,7, 28,9.

25 Bromuro de (1*S*,2*S*,4*S*,5*R*)-1-(2-cianobencil)-2-((*R*)-hidroxi(quinolin-4-il)metil)-5-vinilquinuclidin-1-io (**19**) y bromuro de (1*S*,2*S*,4*S*,5*R*)-1-(2-cianobencil)-2-((*R*)-hidroxi(1-(4-(trifluorometil)bencil)quinolin-1-io-4-il)metil)-5-vinilquinuclidin-1-io (**18**)



Preparación de 19

35 Una suspensión de cinconidina (5,0 g, 16,98 mmol) y bromuro de 2-ciano-bencilo (4,0 g, 20,38 mmol) en 50 ml de IPA se desgasificó mediante vacío y se lavó abundantemente con N₂, después se calentó a 67 °C hasta que se convirtió por completo (de 4 a 5 h). Se enfrió y se retiraron ~40 ml de disolvente reduciendo la presión. Esta solución concentrada se añadió en AcOEt (160 ml) durante 5 a 10 min mientras se agitaba. La suspensión resultante se maduró durante de 1 a 2 h a 22 °C, se filtró, se enjuagó con IPA/hexano (1:1; 50 ml) y se secó al vacío para dar **19** en forma de un sólido (7,43 g, RI 89 %).

40 RMN ¹H (DMSO-d₆, 500 MHz): δ 9,00 (d, *J* = 4,5 Hz, 1H), 8,39 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 8,17 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 8,12 (d, *J* = 7,6 Hz, 2H), 7,97 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,85 (m, 3H), 7,76 (t, *J* = 8,2 Hz, 1H), 6,87 (d, *J* = 3,0 Hz, 1H), 6,58 (s, 1H), 5,72 (m, 1H), 5,33 (c, *J* = 13,1 Hz, 2H), 5,21 (d, *J* = 17,3 Hz, 1H), 4,96 (d, *J* = 10,6 Hz, 1H), 4,47 (a, 1H), 4,07 (t, *J* = 9,8 Hz, 1H), 3,94 (dt, *J* = 12,0, 3,6 Hz, 1H), 3,44 (t, *J* = 12,0 Hz, 1H), 3,30 (dt, *J* = 11,5, 4,1 Hz, 1H), 2,68 (a, 1H), 2,13 (m, 2H), 2,02 (s, 1H), 1,81 (m, 1H), 1,22 (m, 1H); RMN ¹³C (DMSO-d₆, 125 MHz): δ 150,1, 147,6, 145,0, 138,0, 135,7, 134,3, 133,6, 131,1, 130,8, 129,8, 129,4, 127,1, 124,2, 123,6, 120,0, 117,8, 116,4, 115,7, 67,7, 64,7, 60,4, 59,3, 51,2, 37,0, 25,5, 24,3, 21,1.

Preparación de **18**

Una suspensión de **19** (0,15 g, 0,306 mmol) y bromuro de 2-nitrobencilo (0,104 g, 0,61 mmol) en IPA (0,075 ml) y DMF (0,53 ml) se desgasificó mediante vacío y se lavó abundantemente con N₂, después se calentó a 70 °C hasta que se convirtió por completo (de 4 a 5 h). Se enfrió y se añadió en AcOEt (6 ml) durante 5 a 10 min. La suspensión resultante se maduró durante de 1 a 2 h a 22 °C, se filtró, se enjuagó con AcOEt (2 x 5 ml) y se secó al vacío para dar **18** en forma de un sólido (0,19 g, RI 94 %).

RMN ¹H (DMSO-d₆, 500 MHz): δ 9,82 (d, J = 6,3 Hz, 1H), 8,81 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 8,55 (m, 1H), 8,30 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 8,13 (m, 3H), 8,0 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 7,82 (m, 3H), 7,63 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,45 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 6,86 (s, 1H), 6,50 (m, 2H), 6,5 (m, 2H), 5,70 (m, 1H), 5,33 (s, 2H), 5,21 (d, J = 17,4 Hz, 1H), 4,99 (d, J = 10,5 Hz, 1H), 4,49 (m, 1H), 4,15 (m, 1H), 3,90 (m, 1H), 3,53 (m, 1H), 3,38 (m, 1H), 2,70 (a, 1H), 2,10 (m, 3H), 1,88 (m, 1H), 1,48 (m, 1H); RMN ¹³C (DMSO-d₆, 125 MHz): δ 158,4, 149,8, 138,3, 138,0, 137,2, 135,8, 135,6, 134,3, 133,7, 131,2, 130,6, 130,5, 129,2 (c, J = 32,0 Hz), 128,3 (2C), 126,7, 126,2, 125,99, 125,96, 123,9 (c, J = 272,5 Hz), 122,8, 121,6, 119,8, 117,8, 116,7, 115,7, 67,3, 65,4, 60,4, 59,7, 59,4, 51,3, 37,0, 30,9, 25,5, 24,9, 22,0.

RESULTADOS

Como se muestra en la Tabla 1, el catalizador bis-cuaternario es mucho más activo y eficiente en comparación con el catalizador monocuaternario para la reacción de espirociclación mostrada. Para este experimento, los bis-catalizadores contenían del 12 al 15 % de los compuestos hidroquinidina o hidrocinconina doblemente saturados.

Tabla 1



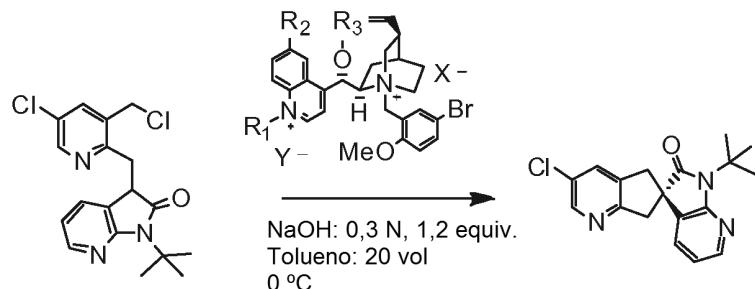
25

Catalizadores de PTC:	Carga	EE	conversión	Rendimiento
	3 %	58 %	80 %	ND
	0,3 %	92 %	100 %	RR 98 %
	0,3 %	94,4 %	100 %	100 %

Las Tablas 2 y 3 muestran un estudio SAR de catalizadores PTC bis-cuaternarios para espirociclación. Ambos catalizadores de quinidina y cinconina bis-cuaternaria son muy eficientes (Entradas 2 a 5). El catalizador de bis-quinidina es relativamente mejor que el de bis-cinconina (Entrada 2 y 3). El grupo 2-bromo-5-metoxi-bencilo es el grupo

optimizado para esta reacción.

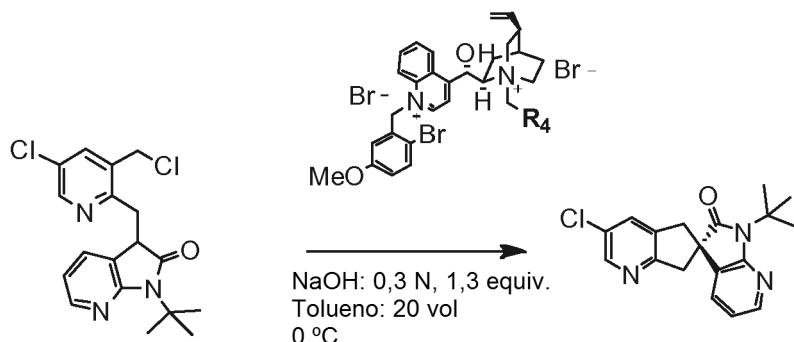
Tabla 2



5

Entrada	R1	R2	R3	X	Y	%ee
1	Sin sustitución	H	H	Br	Br	58 %ee
2		OMe	H	Br	Br	94,4 %ee
3		H	H	Br	Br	90 %ee
4		H	H	I	I	89,7 %ee
5		H	H	Br	I	89,4 %ee
6		H	H	Br	Br	84,8 %ee
7	Me	H	H	Br	I	80 %ee
8	Sin sustitución	H		Br	Br	67 %ee
9		H		Br	Br	27 %ee

Tabla 3

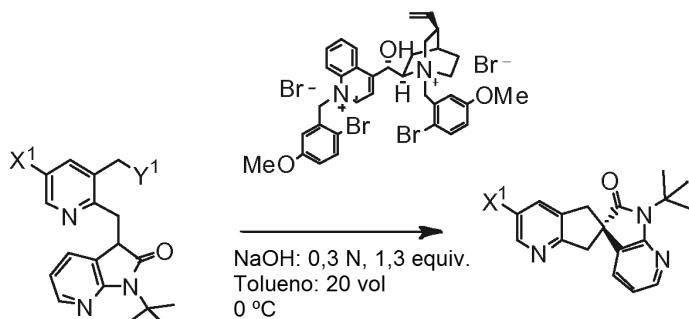


R4	EE	Conversión
Bencilo	66,3 %ee	93 %
Alilo	69,7 %ee	100 %
2-Br-5-MeO-bencilo	92 %ee	100 %

5

La Tabla 4 muestra un estudio de diferentes grupos funcionales.

Tabla 4

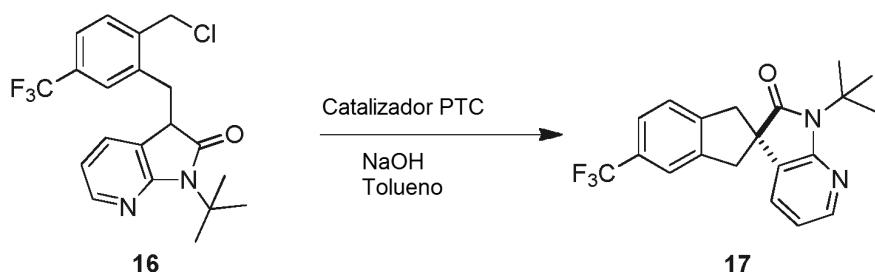


10

Entrada	X ¹	Y ¹	%ee
1	Cl	Cl	92
2	Br	Cl	92
3	CO ₂ Me	Cl	92
4	Br	Tos	51
5	Br	Br	70

15 La Tabla 5 muestra un estudio de diferentes sistemas de anillo; El PTC doblemente cuaternizado es un catalizador más activo que el PTC monocuaternizado.

Tabla 5



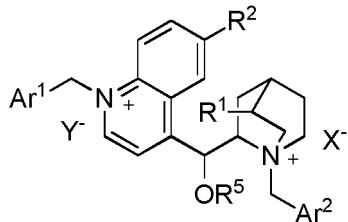
PCT 19: 3 %ee
PTC 18: 85 %ee

Configuración absoluta (R o S) no se ha determinado.

20

REIVINDICACIONES

1. Una sal alcaloide bis-cuaternaria que tiene la estructura química de Fórmula II:



5

en la que:

R¹ es vinilo o etilo;

10 R² es hidrógeno o metoxi;

R⁵ es H;

Ar¹ es fenilo que está opcionalmente sustituido con uno a cinco sustituyentes seleccionados independientemente entre R³a,

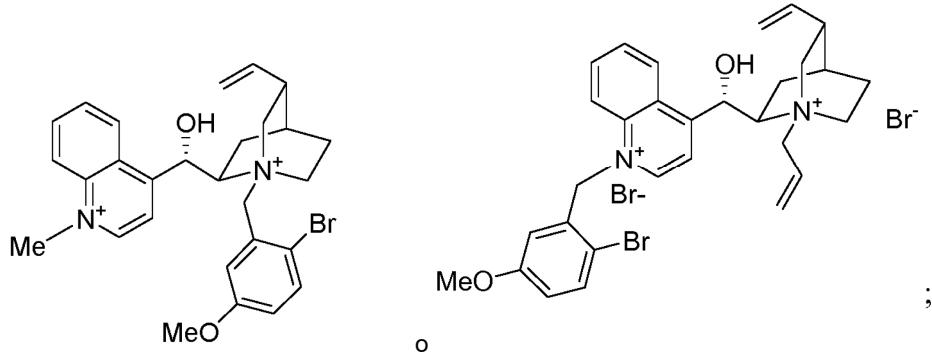
15 Ar² es fenilo que está opcionalmente sustituido con uno a cinco sustituyentes seleccionados independientemente entre R³a,

cada R³a se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, arilo, alcoxi C₁₋₄, hidroxi, CN, acilo C₁₋₄, N(R⁴a)₂, NO₂, halógeno, O-fenilo y (C=O)Oalquilo C₁₋₄,

cada R⁴a es independientemente H o alquilo C₁₋₄, y

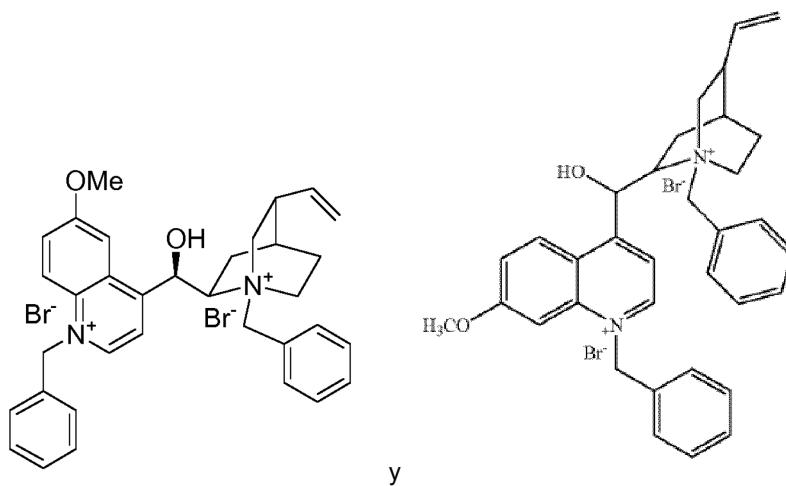
20 cada X e Y son independientemente aniones seleccionados entre haluro, OH, HSO₄, SO₄, BF₄, SbF₆, carboxilato, carbonato, hidrogenocarbonato, NO₃, sulfonato, hexafluorofosfato, fosfato, hidrogenofosfato y perchlorato;

o un compuesto que es:

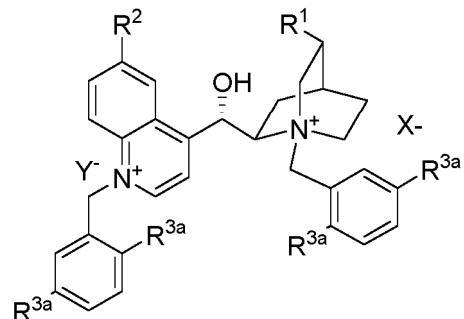


25

y con la excepción de los compuestos:



2. La sal alcaloide bis-cuaternaria de la reivindicación 1 que tiene la estructura química de Fórmula IIa



IIa.

5

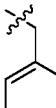
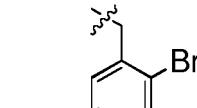
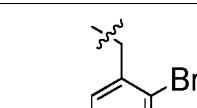
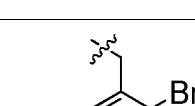
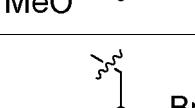
3. La sal alcaloide bis-cuaternaria de la reivindicación 2, en la que R¹ es vinilo y R² es metoxi.

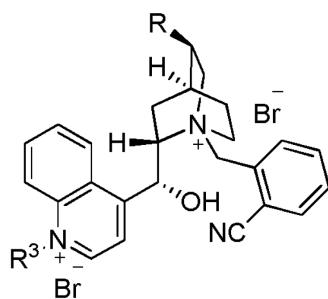
4. La sal alcaloide bis-cuaternaria de la reivindicación 3, en la que R^{3a} se selecciona entre halógeno y metoxi.

10 5. Una sal alcaloide bis-cuaternaria de la reivindicación 1 seleccionada entre:

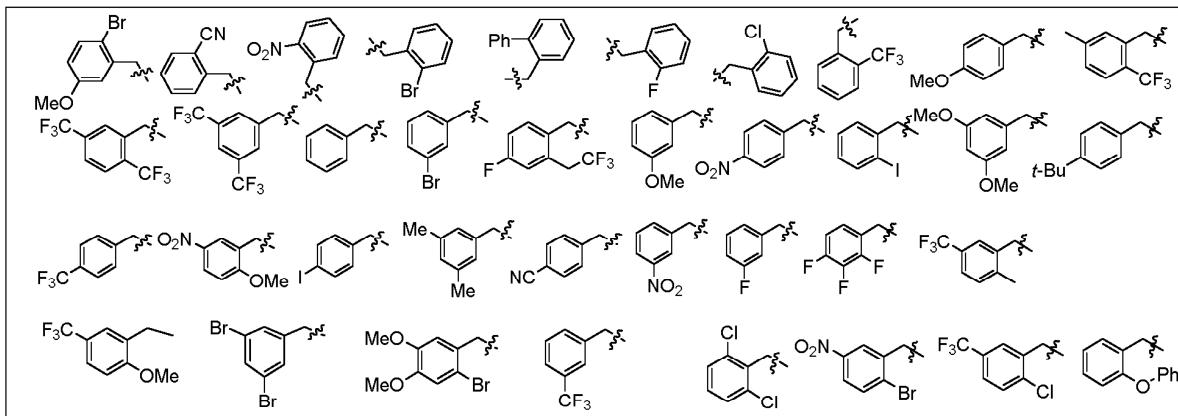
R ²	R ³	R ⁴		X-	Y-
OMe				Br	Br
H				Br	Br
H			I	I	
H			Br	I	

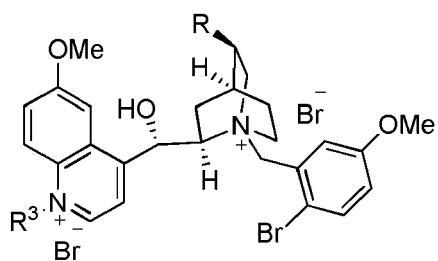
(continuación)

R ²	R ³	R ⁴	X ⁻	Y ⁻
H			Br	Br
H	Me		Br	I
H			Br	Br
H		alilo	Br	Br



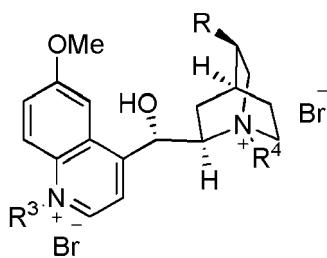
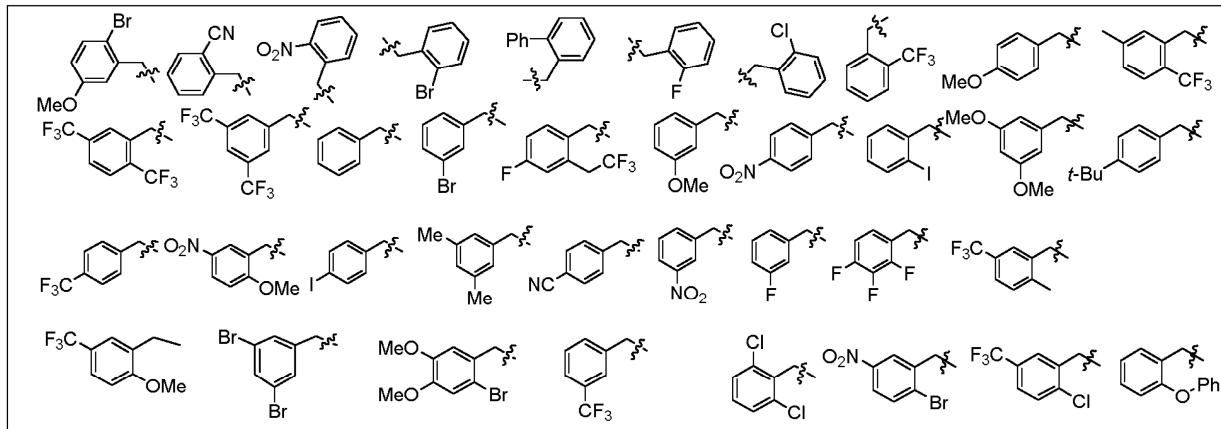
en la que R se selecciona entre el grupo que consiste en vinilo y etilo;
5 R³ se selecciona entre los siguientes grupos:



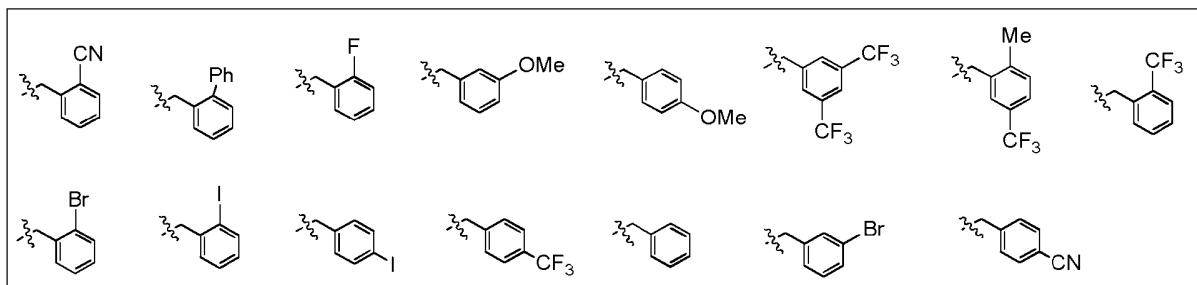


en la que R se selecciona entre el grupo que consiste en vinilo y etilo;
 R^3 se selecciona entre los siguientes grupos:

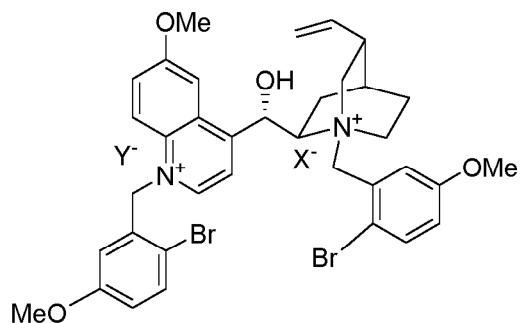
5



10 en la que R se selecciona entre el grupo que consiste en vinilo y etilo;
 R^3 y R^4 se seleccionan independientemente entre los siguientes grupos:



15 6. La sal bis-cuaternaria de la reivindicación 1 que es:



7. La sal bis-cuaternaria de las reivindicaciones 5 o 6 que es:

