



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



① Número de publicación: **2 298 067**

② Número de solicitud: 200602665

⑤ Int. Cl.:

C07F 9/50 (2006.01)

C07F 5/02 (2006.01)

C07F 15/06 (2006.01)

C07C 49/623 (2006.01)

C07C 49/643 (2006.01)

C07C 49/737 (2006.01)

C07B 53/00 (2006.01)

⑫

SOLICITUD DE PATENTE

A1

② Fecha de presentación: **17.10.2006**

④ Fecha de publicación de la solicitud: **01.05.2008**

④ Fecha de publicación del folleto de la solicitud:
01.05.2008

⑦ Solicitante/s: **ENANTIA, S.L.**
c/ **Josep Samitier, 1 - 5**
Parc. Científic de Barcelona
08028 Barcelona, ES

⑦ Inventor/es: **Solà Oller, Jordi;**
Verdaguer Espauella, Xavier y
Riera Escalé, Antoni

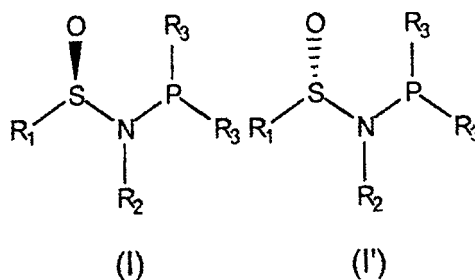
⑦ Agente: **Zea Checa, Bernabé**

⑤ Título: **Ligandos quirales bidentados de tipo P, S y su uso en la reacción de Pauson-Khand.**

⑤ Resumen:

Ligandos quirales bidentados de tipo P, S y su uso en la reacción de Pauson-Khand.

Se proporcionan nuevos ligandos quirales bidentados enantioméricamente enriquecidos de fórmula (I) o sus correspondientes enantiómeros de fórmula (I') que forman una coordinación tipo puente con complejos de dicobaltohexacarbonilo, en particular de manera diastereoselectiva cuando el alquino es monosustituido o disustituido con los dos sustituyentes diferentes. Se proporciona asimismo un procedimiento para la preparación de dichos ligandos quirales y un procedimiento para la preparación de los complejos de alquino-dicobaltotetra-carbonilo. Los nuevos complejos de alquino-dicobaltotetra-carbonilo formados permiten llevar a cabo la reacción de Pauson-Khand de manera enantioselectiva y con rendimientos elevados y, por tanto, son útiles en la síntesis de productos ciclopentánicos farmacéuticos y/o con actividad biológica.



ES 2 298 067 A1

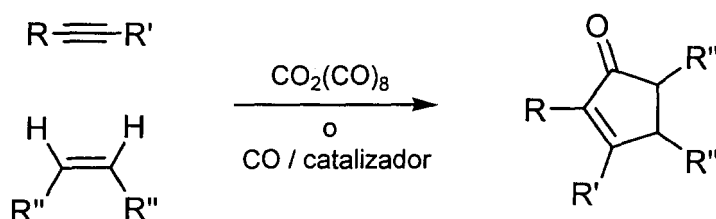
DESCRIPCIÓN

Ligandos quirales bidentados de tipo P, S y su uso en la reacción de Pauson-Khand.

5 La presente invención se refiere a ligandos quirales bidentados que se coordinan a complejos de alquino-dicobaltohexacarbonilo y a un procedimiento para su preparación. La invención también se refiere a complejos de alquino-dicobaltotetracarbonilo, a su procedimiento de preparación y a su uso en reacciones de Pauson-Khand enantioselectivas.

10 Estado de la técnica anterior

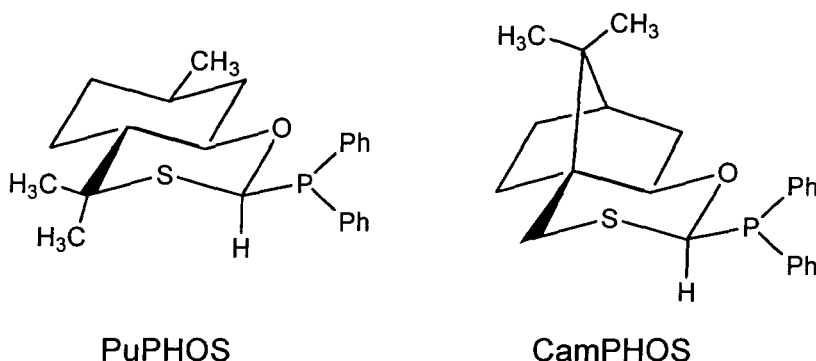
La reacción de Pauson-Khand es una de las herramientas más poderosas para la síntesis de ciclopentenonas. En la última década ha habido un creciente interés de los químicos sintéticos en esta transformación, debido a su utilidad en la obtención de intermedios para la producción de productos de elevado valor añadido, tales como productos farmacéuticos o de química fina.



Reacción de Pauson-Khand

30 Uno de los objetivos perseguidos en este campo es el desarrollo de métodos eficientes para llevar a cabo la reacción en condiciones asimétricas. Uno de estos métodos es la utilización de auxiliares quirales directamente unidos a cualquiera de los fragmentos de reacción, i.e. al alquino o al alqueno. Sin embargo, esta aproximación no ha proporcionado un procedimiento asimétrico útil a nivel práctico al precisar de dos etapas adicionales de introducción y eliminación del auxiliar quiral y presentar una baja diastereoselectividad en la formación del complejo intermedio y una reactividad relativamente baja en la reacción de Pauson-Khand.

35 Otra aproximación para llevar a cabo reacciones de Pauson-Khand enantioselectivas ha sido el desarrollo de ligandos quirales. El CamPHOS y el PuPHOS, que son derivados del alcanfor y la pulegona, respectivamente, se han utilizado para llevar a cabo la reacción de Pauson-Khand intermolecular (cf. X. Verdaguer *et al.* "Design of new hemilabile (P,S) ligands for the highly diastereoselective coordination to alkyne dicobalt complexes: application to the asymmetric intermolecular Pauson-Khand reaction", *Organometallics*, 2003, Vol. 22, pp. 1868-77; X. Verdaguer *et al.*, "PuPHOS: a synthetically useful chiral bidentate ligand for the intramolecular Pauson-Khand reaction", *J. Org. Chem.* 2004, vol. 69, pp. 8053-61).



PuPHOS

CamPHOS

60 Se trata de ligandos bidentados del tipo P,S que se coordinan de manera diastereoselectiva a complejos alquino-dicobalto hexacarbonilo a través del P y del S. Sin embargo, la preparación del complejo de alquino-dicobaltotetracarbonilo transcurre con una baja diastereoselectividad. Por ejemplo, cuando el PuPHOS se coordina con un complejo de dicobaltohexacarbonilo del trimetilsililacetileno se obtienen dos diastereómeros en proporción 3/1, con lo que son necesarias varias recrystalizaciones para aislar el diastereómero mayoritario.

65 A pesar de la información que proporcionan estos documentos del estado de la técnica, la investigación de nuevos complejos es todavía un campo activo, ya que los ligandos quirales conocidos presentan una relativamente baja diastereoselectividad en la formación del complejo de alquino-dicobaltotetracarbonilo. Además, los ligandos conocidos, tales como los arriba mencionados, presentan la desventaja de requerir muchos pasos de síntesis. Por ejemplo, par-

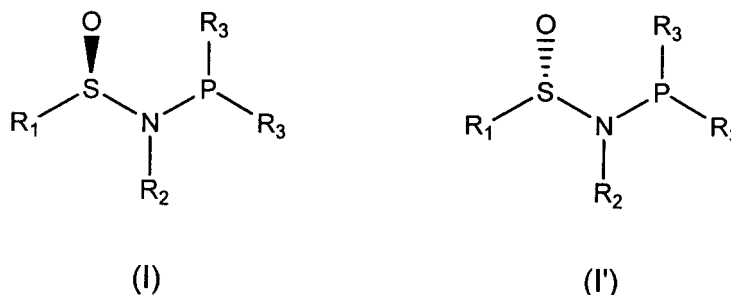
tiendo de la pulegona, la obtención del ligando PuPHOS protegido con borano requiere hasta 6 pasos de síntesis. Este hecho hace que el procedimiento de obtención de los mismos sea difícil de realizar a escala industrial.

Por tanto, es deseable el desarrollo de nuevos ligandos quirales que puedan prepararse de forma sencilla y que permitan obtener complejos de alquino-dicobaltotetracarbonilo, intermedios útiles en la reacción de Pauson-Khand. Asimismo es deseable que los nuevos complejos obtenidos permitan realizar la reacción de Pauson-Khand de manera enantioselectiva obteniendo valores de riqueza enantiomérica más elevados.

Explicación de la invención

Los presentes inventores han encontrado unos nuevos ligandos quirales bidentados del tipo P,S que forman una coordinación tipo puente con complejos alquino-dicobaltohexacarbonilo. En particular, cuando el alquino es mono-sustituido o disustituido con los dos sustituyentes diferentes, la coordinación se lleva a cabo con una diastereoselectividad sorprendentemente elevada. Los nuevos complejos de alquino-dicobaltotetracarbonilo formados permiten llevar a cabo la reacción de Pauson-Khand de manera enantioselectiva y con rendimientos elevados. En comparación con los complejos conocidos, los complejos de la presente invención permiten aumentar considerablemente la velocidad de la reacción de Pauson-Khand. Además, la reacción es estereoespecífica para una gran variedad de sustratos y permite obtener el enantiómero deseado con una riqueza enantiomérica muy elevada.

Según lo anterior, un aspecto de la invención es proporcionar un compuesto enantioméricamente enriquecido de fórmula (I) o su enantiómero de fórmula (I')



donde R_1 es un radical seleccionado entre el grupo formado por (C_1 - C_4)-alquilo, fenilo y fenilo mono- o disustituido por un radical seleccionado entre (C_1 - C_4)-alquilo, (C_1 - C_4)-alcoxilo y halógeno; R_2 es un radical seleccionado entre el grupo formado por hidrógeno, (C_1 - C_4)-alquilo, (C_1 - C_4)-alcoxilo, fenilmetilo y fenilmetilo mono- o disustituido por un radical seleccionado entre (C_1 - C_4)-alquilo, (C_1 - C_4)-alcoxilo y halógeno; y R_3 es un radical (C_1 - C_4)-alquilo o un radical derivado de un anillo conocido de 5-6 miembros saturado, parcialmente insaturado o aromático, opcionalmente sustituido por uno o varios radicales seleccionados independientemente entre el grupo formado por (C_1 - C_6)-alquilo y (C_1 - C_6)-alcoxilo, siendo cada miembro del anillo independientemente seleccionado entre C, N, O y S.

Los compuestos de fórmula (I) o de fórmula (I') de la presente invención son ligandos quirales bidentados del tipo P,S donde uno de los dos enantiómeros está en una proporción mayor respecto a su enantiómero. Preferentemente, la relación de enantiómeros (r.e.) es superior a 80:20, más preferentemente, superior a 95:5, y más preferentemente aún superior a 98:2.

En una realización preferida del primer aspecto de la invención los miembros del anillo de R_3 son carbonos. Los compuestos de fórmula (I) y (I') más preferidos son aquellos en los que R_1 es un radical seleccionado entre *tert*-butilo y toliilo; R_2 es un radical seleccionado entre el grupo formado por hidrógeno, metilo, *iso*-butilo, fenilmetilo, metoxifenilmetilo y fluorofenilmetilo; y R_3 es un radical seleccionado entre el grupo formado por *tert*-butilo, ciclohexilo, fenilo y toliilo. El término "tolilo" se refiere indistintamente a orto-, meta- o para-tolilo.

Los siguientes compuestos de fórmula (I) y de fórmula (I') más preferidos son los siguientes:

(*R*)-(-)-*N*-difenilfosfino-*tert*-butilsulfenamida (Ia; $R_1 = \textit{tert}$ -butilo, $R_2 = \text{H}$, $R_3 = \text{fenilo}$);

(*S*)-(+)-*N*-difenilfosfino-*tert*-butilsulfenamida (I'a; $R_1 = \textit{tert}$ -butilo, $R_2 = \text{H}$, $R_3 = \text{fenilo}$);

(*R*)-(+)-*N*-bencil-*N*-difenilfosfino-*tert*-butilsulfenamida (Ib; $R_1 = \textit{tert}$ -butilo, $R_2 = \text{fenilmetilo}$, $R_3 = \text{fenilo}$);

(*S*)-(-)-*N*-bencil-*N*-difenilfosfino-*tert*-butilsulfenamida (I'b; $R_1 = \textit{tert}$ -butilo, $R_2 = \text{fenilmetilo}$, $R_3 = \text{fenilo}$);

(*R*)-(+)-*N*-difenilfosfino-*N*-4-metoxibencil-*tert*-butilsulfenamida (Ic; $R_1 = \textit{tert}$ -butilo, $R_2 = \text{metoxifenilmetilo}$, $R_3 = \text{fenilo}$);

ES 2 298 067 A1

(S)-(-)-N-difenilfosfino-N-4-metoxibencil-*tert*-butilsulfinaida (I'c; R₁ = *tert*-butilo, R₂ = metoxifenilmetilo, R₃ = fenilo);

(R)-(+)-N-difenilfosfino-N-4-fluorobencil-*tert*-butilsulfinaida (Id; R₁ = *tert*-butilo, R₂ = fluorofenilmetilo, R₃ = fenilo);

(S)-(-)-N-difenilfosfino-N-4-fluorobencil-*tert*-butilsulfinaida (I'd; R₁ = *tert*-butilo, R₂ = fluorofenilmetilo, R₃ = fenilo);

(R)-(+)-N-bencil-N-di-o-tolilfosfino-*tert*-butilsulfinaida (Ie; R₁ = *tert*-butilo, R₂ = fenilmetilo, R₃ = o-tolilo);

(S)-(-)-N-bencil-N-di-o-tolilfosfino-*tert*-butilsulfinaida (I'e; R₁ = *tert*-butilo, R₂ = fenilmetilo, R₃ = o-tolilo);

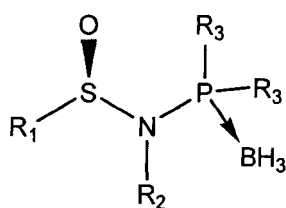
(R)-(+)-N-difenilfosfino-N-bencil-p-tolilsulfinaida (If; R₁ = p-tolilo, R₂ = fenilmetilo, R₃ = fenilo);

(S)-(-)-N-difenilfosfino-N-bencil-p-tolilsulfinaida (I'f; R₁ = p-tolilo, R₂ = fenilmetilo, R₃ = fenilo);

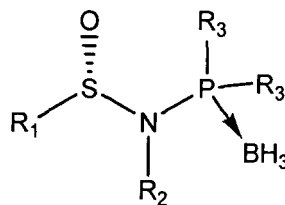
(R)-(+)-N-difenilfosfino-N-iso-butyl-p-tolilsulfinaida (Ig; R₁ = p-tolilo, R₂ = iso-butilo, R₃ = fenilo); y

(S)-(-)-N-difenilfosfino-N-iso-butyl-p-tolilsulfinaida (I'g; R₁ = p-tolilo, R₂ = iso-butilo, R₃ = fenilo).

Un segundo aspecto de la invención proporciona un compuesto enantioméricamente enriquecido de fórmula (II) o de fórmula (II')



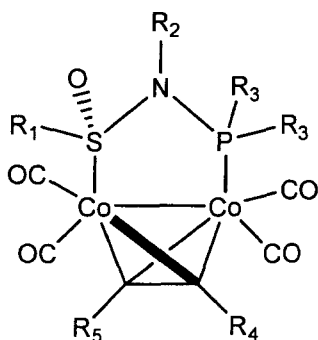
(II)



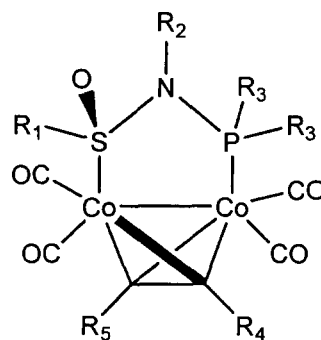
(II')

donde R₁, R₂ y R₃ son como se han definido anteriormente.

Un tercer aspecto de la invención proporciona un compuesto enantioméricamente enriquecido de fórmula (III) o de fórmula (III')



(III)



(III')

donde

R₁, R₂ y R₃ son como se han definido anteriormente; y

R₄ y R₅ son un radical independientemente seleccionado entre el grupo formado por hidrógeno; (C₁-C₄)-alquilo; (C₁-C₄)-alcohol; -(CH₂)_n-O-GP; fenilo; fenilo mono- o disustituido por un radical seleccionado entre (C₁-C₄)-alquilo, (C₁-C₄)-alcoxilo y halógeno; y -Si(R₆)₃ donde R₆ es un radical seleccionado independientemente entre el grupo formado por (C₁-C₄)-alquilo, fenilo y fenilo mono- o disustituido por un radical seleccionado entre (C₁-C₄)-alquilo, (C₁-C₄)-alcoxilo y halógeno; n es un entero de 1 a 8 y GP un grupo protector de hidroxilo.

Ejemplos de grupos protectores hidroxilo pueden encontrarse en T. W. Greene and P. G. M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, (Wiley, 3rd ed. 1999). Entre los grupos protectores de hidroxilo representativos se incluyen aquellos en los que el grupo hidroxilo está acilado o alquilado, tales como éteres de fenilmetilo y tritilo, así como éteres de alquilo, éteres de tetrahidropirano, éteres de trialkilsililo, tal como *tert*-butildimetilsililo (TBS), *tert*-butildifenilsililo (TBDPS), y éteres de alilo.

Preferentemente, los compuestos de fórmula (III) o de fórmula (III') son aquellos en los que R₄ se selecciona entre el grupo formado por fenilo, trimetilsililo (TMS), n-butilo, -C(CH₃)₂OH y -CH₂OGP, donde GP es *tert*-butildimetilsililo (TBS) o *tert*-butildifenilsililo (TBDPS); y R₅ es hidrógeno. Más preferentemente aún, R₄ es trimetilsililo y R₅ es hidrógeno.

En realizaciones preferidas de la presente invención, los compuestos de fórmula (III) y de fórmula (III') se seleccionan entre los siguientes:

- (i) R₁ es *tert*-butilo, R₂ es hidrógeno y R₃ es fenilo;
- (ii) R₁ es *tert*-butilo, R₂ es fenilmetilo y R₃ es fenilo;
- (iii) R₁ es *tert*-butilo, R₂ es metoxifenilmetilo y R₃ es fenilo;
- (iv) R₁ es *tert*-butilo, R₂ es fluorofenilmetilo y R₃ es fenilo;
- (iv) R₁ es *tert*-butilo, R₂ es fenilmetilo y R₃ es o-tolilo;
- (v) R₁ es p-tolilo, R₂ es fenilmetilo y R₃ es fenilo; o
- (vi) R₁ es p-tolilo, R₂ es iso-butilo y R₃ es fenilo,

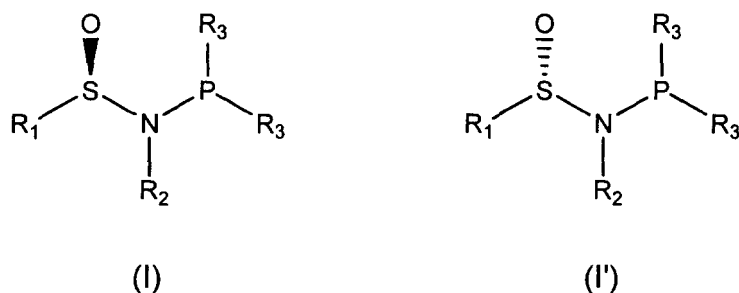
donde R₄ y R₅ son como se han definido anteriormente.

Los compuestos de fórmula (III) o de fórmula (III') más preferidos son los siguientes:

- (vii) R₁ es *tert*-butilo, R₂ es fenilmetilo, R₃ es fenilo, R₄ es -C(CH₃)₂OH y R₅ es hidrógeno;
- (viii) R₁ es *tert*-butilo, R₂ es fenilmetilo, R₃ es fenilo, R₄ es trimetilsililo y R₅ es hidrógeno;
- (ix) R₁ es *tert*-butilo, R₂ es fenilmetilo, R₃ es fenilo, R₄ es fenilo y R₅ es hidrógeno;
- (x) R₁ es *tert*-butilo, R₂ es fenilmetilo, R₃ es fenilo, R₄ es *tert*-butildifenilsililo y R₅ es hidrógeno;
- (xi) R₁ es *tert*-butilo, R₂ es metoxifenilmetilo, R₃ es fenilo, R₄ es trimetilsililo y R₅ es hidrógeno; o
- (xii) R₁ es p-tolilo, R₂ es iso-butilo, R₃ es fenilo, R₄ es trimetilsililo y R₅ es hidrógeno.

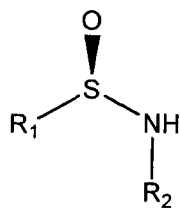
Una de las ventajas de los nuevos ligandos quirales de fórmula (I) o de fórmula (I') de la presente invención es que resulta relativamente fácil obtener riquezas enantioméricas (cuando R₄ y R₅ son iguales) o diastereoméricas (cuando R₄ y R₅ son diferentes) de los complejos de fórmula (III) o de fórmula (III') muy elevadas directamente o mediante la realización de una única etapa de recristalización adicional.

Los compuestos de fórmula (I) o, alternativamente, de fórmula (I')

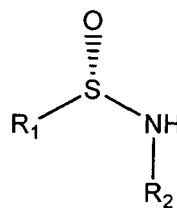


donde R₁, R₂ y R₃ son como se han definido anteriormente, pueden prepararse mediante un procedimiento que comprende las siguientes etapas:

(a) hacer reaccionar una sulfinamida de fórmula (IV) o, alternativamente, de fórmula (IV')



(IV)



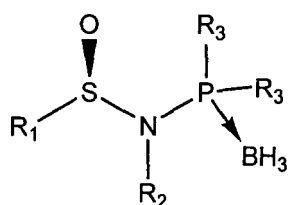
(IV')

15 con una base fuerte y, posteriormente, con $\text{Cl-P}(\text{R}_3)_2$, donde R_3 es como se define en la reivindicación 1; y (b) opcionalmente, proteger el compuesto obtenido en la etapa (a) con un borano y, posteriormente, desproteger el complejo de borano obtenido. En una realización preferida, la base fuerte se selecciona entre *n*-butil litio, *tert*-butil litio y metil litio.

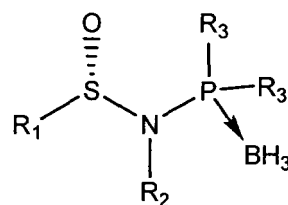
20 Las sulfinamidas de fórmula (IV) y de fórmula (IV') son comerciales o pueden obtenerse fácilmente mediante métodos conocidos tales como se describe en D. A. Cogan *et al.* "Catalytic asymmetric oxidation of tert-butyl disulfide. synthesis of tert-butanedisulfonamides, tert-butyl sulfoxides, and tert-butanedisulfonimines" *J. Am. Chem. Soc.* 1998, Vol.120, pp. 8011-9.

25 Como se ha comentado anteriormente, tras su preparación, los compuestos de fórmula (I) o, alternativamente, de fórmula (I'), opcionalmente, se protegen con un borano para evitar la oxidación de la fosfina y, seguidamente, se lleva a cabo la desprotección, preferentemente con una amina cíclica secundaria o terciaria, tal como morfolina, *N*-metilmorfolina, piperidina, piperazina o 4-diazabicyclo[2.2.2]octano (DABCO). Más preferentemente, la amina es DABCO. La protección con borano de la fosfina y su posterior desprotección permite obtener el compuesto de fórmula (I) o de fórmula (I'), es decir, el ligando quiral, en forma sólida y con una elevada pureza, lo que facilita su manipulación y su coordinación posterior con el complejo de dicobalto hexacarbonilo, obteniéndose mejores rendimientos de reacción. El borano utilizado como reactivo puede estar estabilizado formando un complejo con disolventes dadores de electrones, como por ejemplo éteres, tal como tetrahydrofurano, o tioéteres, tal como dimetilsulfuro, u otros compuestos. Asimismo el borano puede presentarse sin formar complejos, en forma de diborano, B_2H_6 .

35 Así, los compuestos de fórmula (II) o, alternativamente, de fórmula (II')

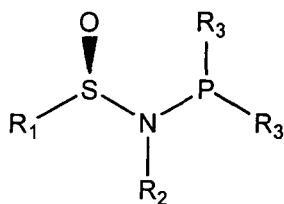


(II)

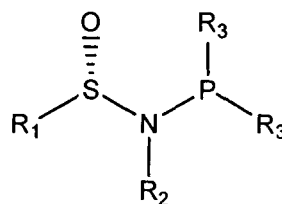


(II')

50 pueden prepararse mediante un procedimiento que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula (I) o de fórmula (I')



(I)

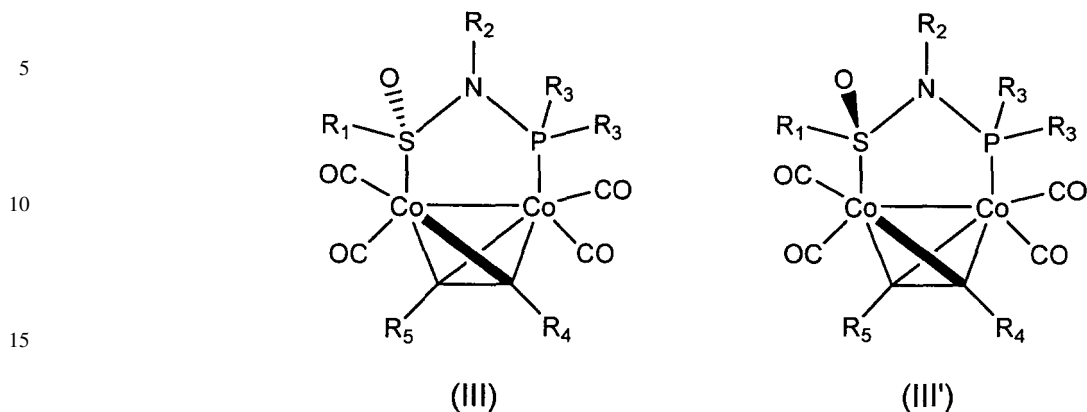


(I')

65 con un borano; donde R_1 , R_2 y R_3 son como se han definido anteriormente.

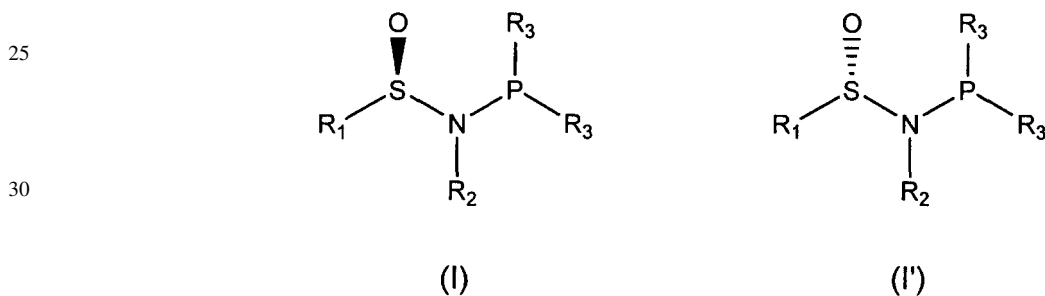
ES 2 298 067 A1

Los compuestos de fórmula (III) o, alternativamente, de fórmula (III')

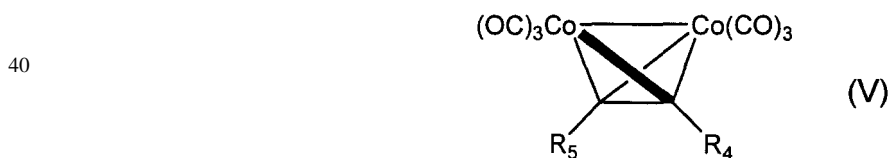


20 pueden prepararse mediante un procedimiento que comprende:

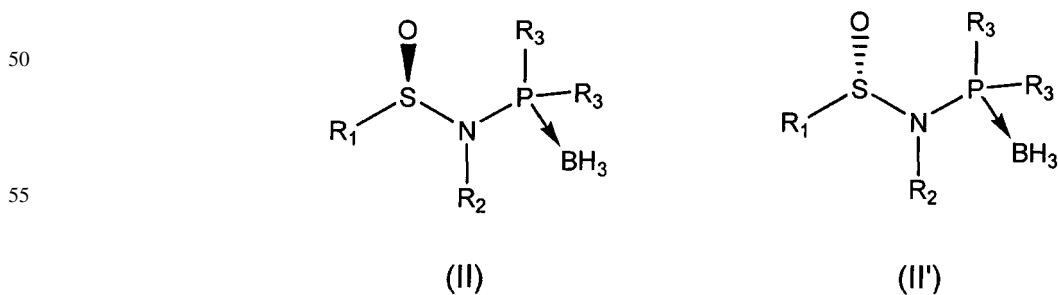
(a) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (I) o, alternativamente, de fórmula (I')



35 con un complejo de alquino-dicobalto hexacarbonilo de fórmula (V)



45 donde R₁, R₂, R₃, R₄ y R₅ son como se han definido anteriormente, o alternativamente, (b) desproteger un compuesto de fórmula (II) o, alternativamente, de fórmula (II')



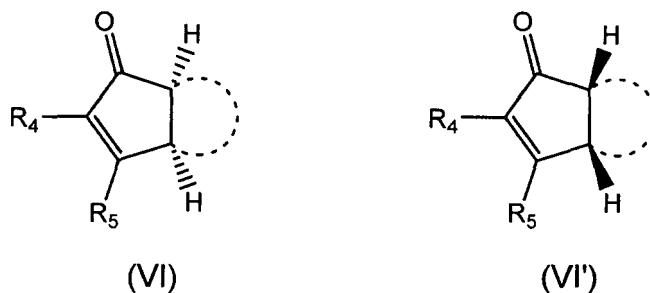
60 y hacerlo reaccionar con un complejo de alquino-dicobaltohexacarbonilo de fórmula (V).

65 La desprotección del compuesto de fórmula (II) o, alternativamente, de fórmula (II') para obtener nuevamente el compuesto de fórmula (I) o, alternativamente, de fórmula (I'), respectivamente, y la posterior reacción de éste con el complejo de alquinohexacarbonilo de fórmula (V) pueden llevarse a cabo *in situ* añadiendo simultáneamente los reactivos mencionados en el medio de reacción. En este caso no es necesario aislar los compuestos de fórmula (I) o de fórmula (I').

Cuando el alquino del complejo de alquino-dicobaltohexacarbonilo es monosustituido o disustituido con los dos sustituyentes diferentes, la reacción de obtención de los compuestos de fórmula (III) o de fórmula (III') procede con una elevada diastereoselectividad. Preferentemente, uno de los dos diastereómeros está en una proporción superior a 7:1, más preferentemente superiora 10:1, y más preferentemente aún, superiora 12:1, respecto al otro diastereómero.

La presente invención también tiene por objeto proporcionar etapas de reacción singulares del procedimiento de preparación del complejo desde la sulfonamida correspondiente, así como combinaciones de dos o más etapas secuenciales de dicho procedimiento.

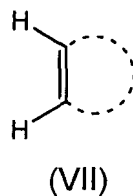
Los complejos de alquino-dicobaltocarbonilo de fórmula (III) y de fórmula (III') son útiles para llevar a cabo la reacción de Pauson-Khand de manera enantioselectiva. La reacción de Pauson-Khand es de gran utilidad para preparar compuestos de fórmula (VI) o, alternativamente, de fórmula (VI')



donde R_4 y R_5 son como se han definido anteriormente y A es un sistema de anillo conocido monocíclico o bicíclico de 3 a 12 miembros, saturado o parcialmente insaturado, opcionalmente sustituido por uno o varios radicales seleccionados independientemente entre el grupo formado por (C₁-C₆)-alquilo y (C₁-C₆)-alcoxilo, siendo cada miembro del anillo independientemente seleccionado entre C, N, O y S.

Entre los sistemas de anillos conocidos monocíclicos o bicíclicos de 3 a 12 carbonos, saturados o parcialmente insaturados se incluyen, aunque no están limitados a los mismos, ciclopropano, ciclobutano, ciclopentano, ciclopenteno, ciclohexano, ciclohexeno, biciclo[2.2.1]heptano (norbornano), biciclo[2.2.1]hept-2-eno (norborneno).

Así, un aspecto adicional de la invención es proporcionar un procedimiento para la preparación un compuesto de fórmula (VI) o, alternativamente, de fórmula (VI') según se ha definido anteriormente que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula (III) o, alternativamente, de fórmula (III') como se ha definido anteriormente con un alqueno de fórmula (VII)



donde la línea discontinua junto con el doble enlace representan un alqueno monocíclico o bicíclico conocido de 3 a 12 miembros, opcionalmente sustituido por uno o varios radicales seleccionados independientemente entre el grupo formado por (C₁-C₆)-alquilo y (C₁-C₆)-alcoxilo.

Entre los alquenos monocíclicos o bicíclicos conocidos de 3 a 12 carbonos se incluyen, aunque no están limitados a los mismos, ciclopropeno, ciclobuteno, ciclopenteno, ciclopentadieno, ciclohexeno, ciclohexadieno, biciclo[2.2.1]hept-2-eno (norborneno) y biciclo[2.2.1]hepta-2,5-diene(norbornadieno).

Preferentemente, el alqueno se selecciona entre norborneno y norbornadieno. La utilización de dichos dienos bicíclicos permite obtener el correspondiente compuesto de fórmula (VI) o de fórmula (VI') con una pureza óptica muy elevada.

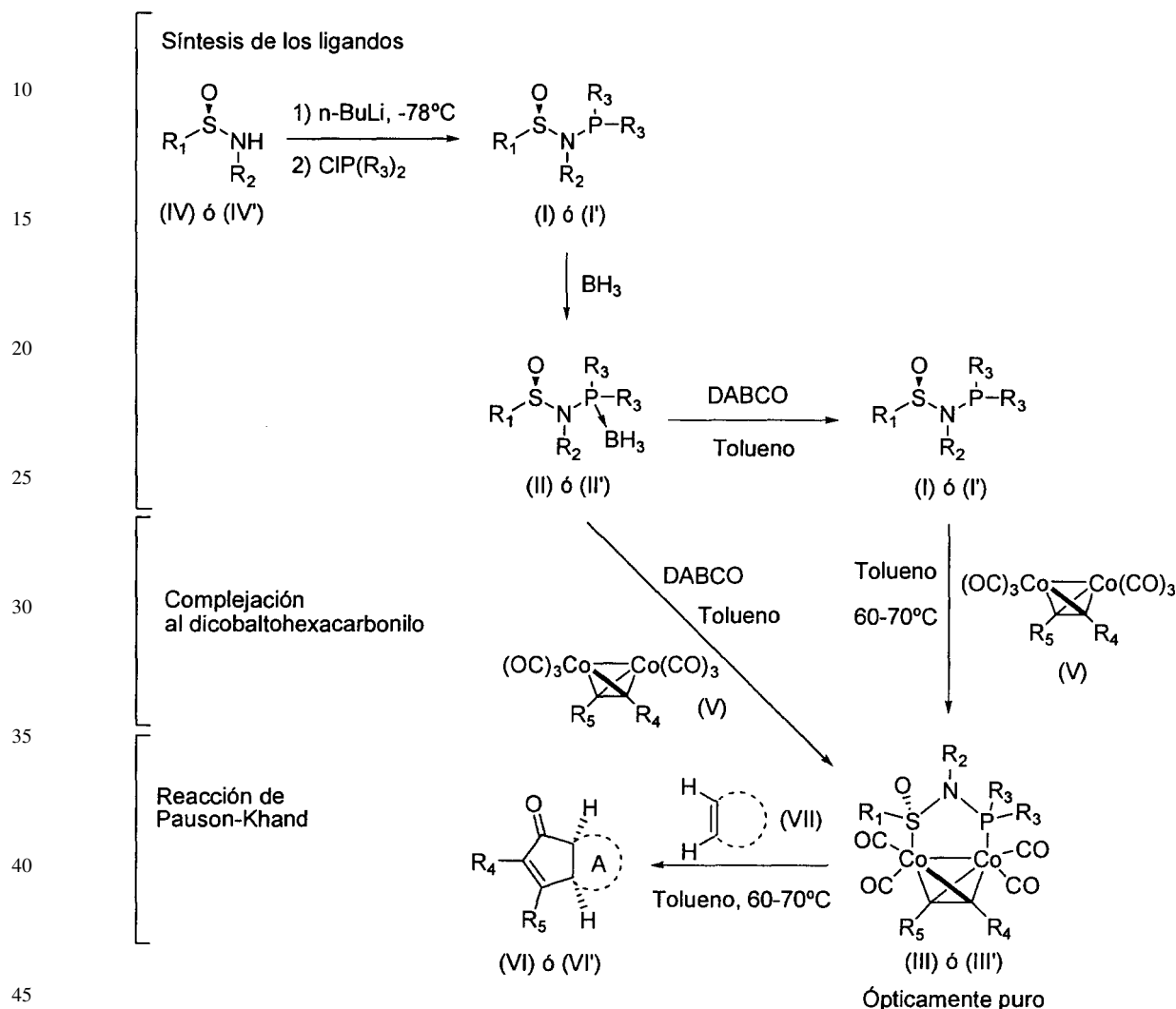
Preferentemente, la reacción de Pauson-Khand entre los compuestos de fórmula (III) o, alternativamente, de fórmula (III') y el alqueno de fórmula (VII) se lleva a cabo mediante calentamiento o mediante activación con óxidos de aminas terciarias, tales como *N*-óxido de *N*-metilmorfolina (NMO) y óxido de trimetilamina (IMANO).

La utilización de los compuestos de la presente invención permite llevar a cabo la reacción de Pauson-Khand de manera enantioselectiva de manera que se obtengan los compuestos de fórmula (VI) o, alternativamente, de fórmula (VI') con altos rendimientos y con una riqueza enantiomérica muy elevada.

El Esquema I ilustra una realización particular de la preparación de los compuestos de fórmula (VI) o, alternativa- mente, de fórmula (VI') a partir de la correspondiente sulfenamida de partida.

5

Esquema 1



50

Los compuestos de fórmula (VI) y fórmula (VI') son precursores de compuestos ciclopentánicos, por tanto, son útiles en la síntesis de productos farmacéuticos y/o con actividad biológica. En una realización particular, los compuestos ciclopentánicos donde R₅ es distinto de hidrógeno pueden obtenerse a partir de los compuestos de fórmula (VI) o, alternativa- mente, de fórmula (VI') donde R₅ es hidrógeno mediante adición conjugada de un compuesto organometálico de fórmula R₅M, donde R₅ es como se ha definido anteriormente excepto hidrógeno y M es un metal, seguida de una reacción de retro-Diels-Alder.

55

Desde un punto de vista práctico, los compuestos de (VI) y fórmula (VI') de la presente invención son intermedios clave en la síntesis altamente enantioselectiva de compuestos tales como la (+)-brefeldina A, la (+)-arnicenona, fitoprostano y el antiviral CTC-150. Así, forma parte de la invención un procedimiento para la preparación de un compuesto ciclopentánico farmacéutico que comprende llevar a cabo el procedimiento ilustrado en el esquema I. Pre- ferentemente, el compuesto ciclopentánico farmacéutico se selecciona entre el grupo formado por brefeldina A, (+)- arnicenona, fitoprostano y el antiviral CTC-150.

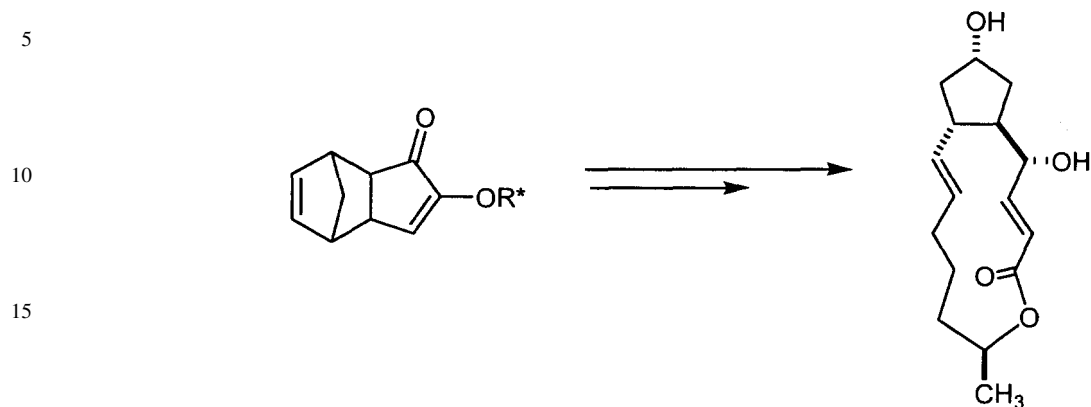
60

A continuación, a modo de ejemplo, se muestra de forma esquemática la síntesis de dichos compuestos.

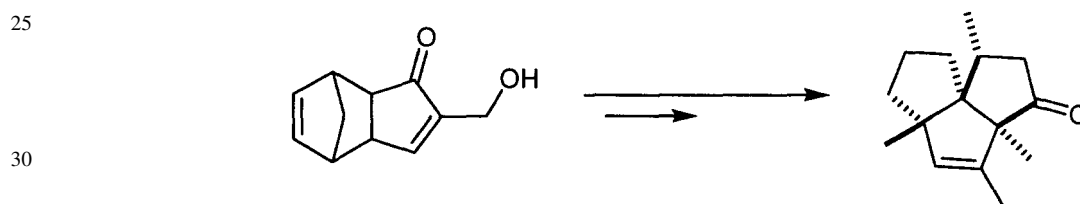
65

ES 2 298 067 A1

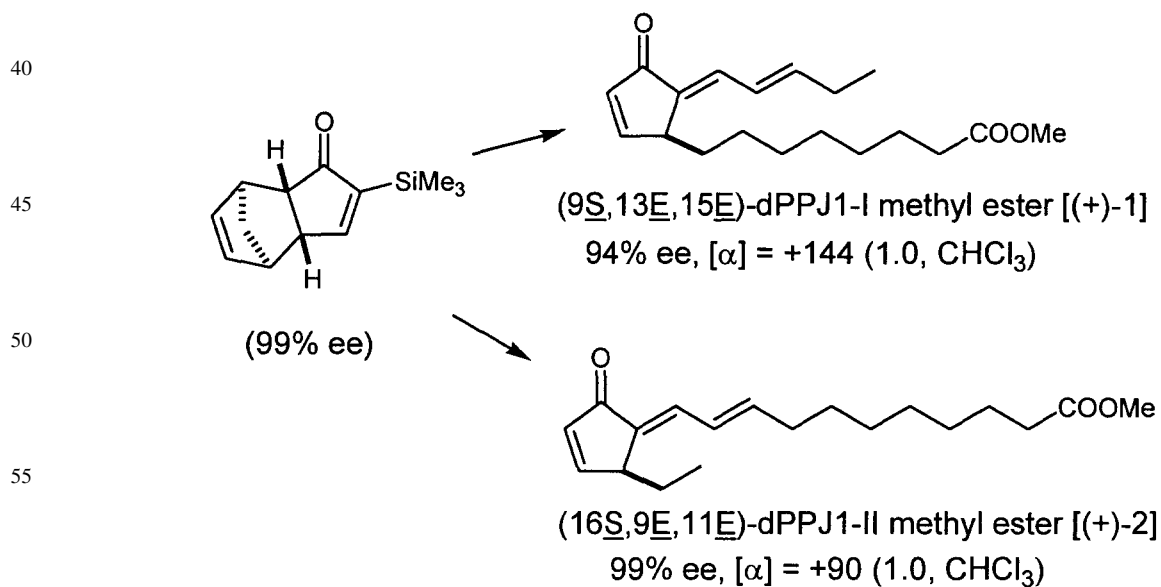
Preparación del antibiótico brefeldina A (cf. V. Bernardes *et al. J. Org. Chem.* 1995, Vol. 60, p. 6670):



Preparación del producto natural (+)-arnicenona (Y. Iura *et al. Org. Lett.*, 2001, 3, p. 291):



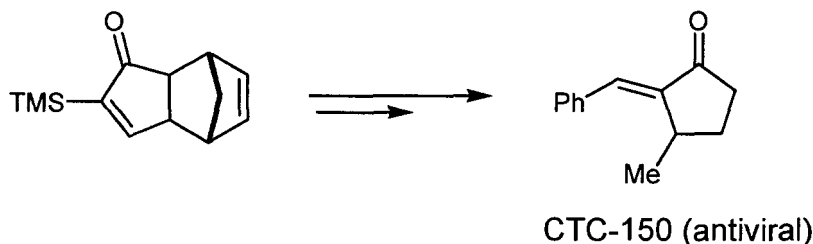
Preparación de fitoprostanoanos (cf. M. Igal *et al. J. ChemBioChem.* 2005, Vol. 6, pp. 276-280):



Preparación de otros prostanoideos (cf. M. Igal *et al. Tetrahedron* 2004, Vol. 60, pp. 2531-2538).

65

Preparación del antiviral CTC-150 (cf. WO 2003080552, p. 58):



15 La expresión “reacción de Pauson-Khand” incluye las reacciones entre monóxido de carbono, alquenos y alquinos promovidas por complejos de metales de transición y que dan lugar a la formación de ciclopentenonas. Específicamente, y preferentemente, la expresión incluye dicho tipo de reacciones en las que el metal de transición es cobalto.

20 Las expresiones “riqueza enantiomérica” o “enantioméricamente enriquecido” asociadas a un compuesto quiral se refieren a una mezcla de los dos enantiómeros en la que uno de los dos enantiómeros está en una relación superior al 50%, a diferencia del racémico que consiste en una mezcla que contiene cantidades iguales de los dos enantiómeros.

25 A lo largo de la descripción y las reivindicaciones la palabra “comprende” y sus variantes no pretenden excluir otras características técnicas, aditivos, componentes o pasos. Las descripciones en el resumen que acompaña a esta solicitud se incorporan aquí como referencia. Para los expertos en la materia, otros objetos, ventajas y características de la invención se desprenderán en parte de la descripción y en parte de la práctica de la invención. Los siguientes ejemplos y dibujos se proponerán a modo de ilustración, y no se pretende que sean limitativos de la presente invención.

Ejemplos

30 Método general A

Síntesis de ligandos fosfinilsulfonamida

35 En un matraz de 100 mL se disponen 5.0 mmol de la sulfonamida correspondiente. Se purga el sistema con N₂ y se adicionan 40 mL de THF anhidro. Se enfría la disolución a -78°C y se añaden 2.2 mL de BuLi 2.5 M (5.5 mmol) gota a gota. Se deja la mezcla agitando 15 minutos y se añaden con una jeringa 0.98 mL (1.20 g, 0.55 mmol) de cloruro de difenilfosfina. Se agita la mezcla durante una hora y se deja subir la temperatura hasta los -30°C. En este punto se añaden 0.58 mL (0.46 g, 6 mmol) de complejo de BH₃·SMe₂. Se deja la mezcla 20 minutos entre -30 y -20°C y se deja subir la temperatura hasta 0°C. Se adicionan entonces 15 mL de agua (con precaución, se produce abundante burbujeo) y 30 mL de Et₂O. Se separan las fases y la fase orgánica se seca sobre sulfato magnésico anhidro, se filtra y se elimina el disolvente destilando a presión reducida. El crudo resultante se purifica mediante cromatografía en columna obteniendo los complejos de las *N*-difenilfosfinosulfonamidas con borano. Los rendimientos oscilan entorno al 80-90%. Estos complejos se disuelven en tolueno en atmósfera inerte (aproximadamente 30-40 mL) y de añaden 1.5 equivalentes de DABCO para desproteger la fosfina. La disolución se agita durante una noche, se elimina el disolvente destilando a presión reducida y se filtra a través de SiO₂ y se eluye con hexano:AcOEt (50:50). Se obtienen las *N*-difenilfosfinosulfonamidas generalmente como sólidos blancos (el rendimiento de la desprotección suele ser superior al 90%).

Ejemplo 1

50 *Preparación de (R)-(-)-N-Difenilfosfino-terc-butilsulfonamida, complejo con borano (IIa)*

55 De acuerdo con el método general A descrito se usaron 500 mg (4.13 mmol) de (R)-(+)-*N*-terc-butilsulfonamida en 30 mL de THF anhidro, 1.8 mL de BuLi 2.5M (4.54 mmol), 0.81 mL (1.00 g, 4.54 mmol) de cloruro de difenilfosfina y 0.50 mL (4.9 mmol) de BH₃·SMe₂. El tratamiento habitual y purificación por cromatografía en columna (SiO₂, hexano:AcOEt 50:50) dio lugar a 866 mg (2.71 mmol, 66%) del producto de interés en forma de espuma blanca. P_f: 138-139°C. [α]_D = -18.6 (c 1.0, CHCl₃). IR (KBr); ν_{máx} 3058, 2961, 2390, 1437 cm⁻¹. ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 1.13 (s, 9H), 0.80-1.40 (sa, 3H, BH₃), 4.47 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.44-7.60 (m, 6H), 7.70-7.83 (m, 4H) ppm.

60 Ejemplo 2

Preparación de (R)-(-)-N-Difenilfosfino-terc-butilsulfonamida (Ia)

65 De acuerdo con el método general A descrito se usaron 850 mg (2.66 mmol) del complejo de borano de la (R)-(-)-*N*-difenilfosfino-terc-butilsulfonamida obtenido en el Ejemplo 1 en 30 mL de tolueno anhidro y 450 mg (4.00 mmol) de DABCO. Se obtuvieron 674 mg (2.21 mmol, 83%) del producto de interés como una espuma amarilla densa. [α]_D = -1.8 (c 1.0, CHCl₃). IR (KBr); ν_{máx} 3149, 3053, 2957, 1474, 1434, 1060 cm⁻¹. ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 1.16 (s, 9H), 4.38 (s, 1H), 7.30-7.60 (m, 10H) ppm.

ES 2 298 067 A1

Ejemplo 3

Preparación de (R)-(+)-N-Bencil-N-difenilfosfino-terc-butilsulfonamida, complejo con borano (IIb)

5 De acuerdo con el método general A se emplearon 1.06 g (5.0 mmol) de la (R)-(-)-N-Bencil-terc-butilsulfonamida, 2.2 mL de BuLi 2.5 M (5.5 mmol), 0.98 mL (1.20 g, 0.55 mmol) de cloruro de difenilfosfina y 0.58 mL (0.46 g, 6 mmol) de complejo de BH₃·SMe₂. El crudo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO₂, hexano/AcOEt 80:20) para obtener 1.76 g (4.3 mmol, 86%) de un aceite amarillento correspondiente al producto de interés. [α]_D= +114.4 (c 1.0, CHCl₃). IR (KBr); $\nu_{\text{máx}}$ 3060, 2962, 2389, 2345, 2245, 1437 cm⁻¹. ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 0.86 (s, 9H), 1.00-1.80 (sa, 3H, BH₃), 4.59 (dd, J= 17 y 17 Hz, 1H), 4.90 (dd, J= 9 y 17 Hz, 1H), 7.10-7.20 (m, 2H), 7.30 (m, 3H), 7.38-7.56 (m, 6H), 7.72-7.85 (m, 4H) ppm.

Ejemplo 4

15 Preparación de (R)-(+)-N-Bencil-N-difenilfosfino-terc-butilsulfonamida (Ib)

De acuerdo con el método general A descrito se usaron 1.76 g (4.3 mmol) del complejo de borano de (R)-(+)-N-Bencil-N-difenilfosfino-terc-butilsulfonamida obtenido en el Ejemplo 3 y 730 mg (6.5 mmol) de DABCO en 30 mL de tolueno anhidro. Se obtuvieron 1.61 g (4.08 mmol) del producto 2 en forma de sólido cristalino. Opcionalmente, el producto se recrystalizó en tolueno/hexano en caliente para obtener el producto ópticamente puro. HPLC (Chiracel OD, 95:5 heptano:2-propanol, 0.5 mL/min, λ = 254 nm): (S)-2 t_R= 12.7 min, (R)-2 t_R= 17.2 min. Pf: 145-146°C. [α]_D= +59.3 (c 1.0, CHCl₃). IR (KBr); $\nu_{\text{máx}}$ 3060, 2962, 2389, 2345, 2245, 1436 cm⁻¹. ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 0.94 (s, 9H), 4.46 (dd, J= 12 y 15 Hz, 1H), 4.60 (dd, J= 9 y 15 Hz, 1H), 7.12-7.22 (m, 5H), 7.32-7.42 (m, 6H), 7.51-7.62 (m, 4H) ppm.

Ejemplo 5

30 Preparación de (R)-(+)-N-Difenilfosfino-N-4-metoxibencil-terc-butilsulfonamida, complejo con borano (IIc)

De acuerdo con el método general A descrito se usaron 1.21 g (5.0 mmol) de (R)-(-)-N-4-metoxibencil-terc-butilsulfonamida, 2.2 mL de BuLi 2.5 M (5.5 mmol), 0.98 mL (1.20 g, 0.55 mmol) de cloruro de difenilfosfina y 0.58 mL (0.46 g, 6 mmol) de complejo de BH₃·SMe₂. El crudo se purificó por cromatografía en columna (SiO₂, hexano/AcOEt 80:20) para obtener 1.70 g (4.05 mmol, 81) del producto de interés en forma de espuma blanca. [α]_D= +117.1 (c 1.0, CHCl₃). IR (KBr); $\nu_{\text{máx}}$ 2960, 2389, 1612, 1513, 1437, 1247, 1086 cm⁻¹. ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 0.87 (s, 9H), 0.90-1.60 (sa, 3H, BH₃), 3.73 (s, 3H), 4.58 (dd, J= 17 y 17 Hz, 1H), 4.80 (dd, J= 7 y 17 Hz, 1H), 6.70 (d, J= 8 Hz, 2H), 7.25 (d, J= 8 Hz, 2H), 7.38-7.52 (m, 6H), 7.71-7.82 (m, 4H) ppm.

Ejemplo 6

Preparación de (R)-(+)-N-Difenilfosfino-N-4-metoxibencil-terc-butilsulfonamida (Ic)

45 De acuerdo con el método general A descrito se usaron 1.45 g (3.46 mmol) de complejo de borano de la (R)-(-)-N-difenilfosfino-N-4-metoxibencil-terc-butilsulfonamida obtenido en el Ejemplo 5 en 30 mL de tolueno anhidro y 580 mg (5.20 mmol) de DABCO. Se obtuvieron 1.26 g (3.1 mol, 90%) del producto de interés en forma de sólido blanco. HPLC (Chiracel OD, 95:5 heptano: 2-propanol, 0.5 mL/min, λ = 254 nm): (S)-3 t_R= 14.9 min, (R)-3 t_R= 24.0 min. Pf: 116-117°C. [α]_D= +69.8 (c 1.0, CHCl₃). IR (KBr); $\nu_{\text{máx}}$ 3053, 2958, 1611, 1512, 1436, 1250 cm⁻¹. ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 0.95 (s, 9H), 3.74 (s, 3H), 4.45 (d, J= 10 Hz, 2H), 6.72 (d, J= 8 Hz, 2H), 7.07 (d, J= 8 Hz, 2H), 7.30-7.42 (m, 6H), 7.50-7.61 (m, 4H) ppm.

Ejemplo 7

55 Preparación de (R)-(+)-N-Difenilfosfino-N-4-fluorobencil-terc-butilsulfonamida, complejo con borano (IIId)

De acuerdo con el método general A descrito se usaron 1.15 g (5.0 mmol) de (R)-(-)-N-4-fluorobencil-terc-butilsulfonamida, 2.2 mL de BuLi 2.5 M (5.5 mmol), 0.98 mL (1.20 g, 0.55 mmol) de cloruro de difenilfosfina y 0.58 mL (0.46 g, 6 mmol) de complejo de BH₃·SMe₂. El crudo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO₂, hexano/AcOEt 80:20) para obtener 1.88 g (4.40 mmol, 88%) del producto de interés en forma de espuma blanca. [α]_D= +99.0 (c 1.0, CHCl₃). IR (KBr); $\nu_{\text{máx}}$ 3058, 2963, 2389, 1510, 1437, 1086 cm⁻¹. ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 0.88 (s, 9H), 1.00-1.80 (sa, 3H, BH₃), 4.60 (dd, J= 17 y 17 Hz, 1H), 4.82 (dd, J= 8 y 17 Hz, 1H), 6.84 (m, 2H), 7.35 (m, 2H), 7.38-7.56 (m, 6H), 7.70-7.82 (m, 4H) ppm.

ES 2 298 067 A1

Ejemplo 8

Preparación de (R)-(+)-N-Difenilfosfino-N-4-fluorobencil-terc-butilsulfonamida (Id)

5 De acuerdo con el método general A descrito, se usaron 1.75 g (4.1 mmol) de complejo de borano de (R)-(+)-N-difenilfosfino-N-4-fluorobencil-terc-butilsulfonamida obtenido en el Ejemplo 7 en 30 mL de tolueno y 690 mg (6.2 mmol) de DABCO. Se obtuvieron 1.49 g (3.61 mmol, 88% rdt) del producto deseado en forma de sólido blanco cristalino. HPLC (Chiracel OD, 95:5 heptano:2-propanol, 0.5 mL/min, $\lambda=254$ nm): (S)-4 $t_R=11.1$ min, (R)-4 $t_R=12.2$ min. Pf: 98-99°C. $[\alpha]_D^{25}=+47.5$ (c 1.0, CHCl₃). IR (KBr); ν_{\max} 3054, 2960, 1603, 1509, 1075 cm⁻¹. ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 0.95 (s, 9H), 4.50 (d, J= 10 Hz, 2H), 6.86 (m, 2H), 7.11 (m, 2H), 7.30-7.42 (m, 6H), 7.48-7.60 (m, 4H) ppm.

Ejemplo 9

15 Preparación de (R)-(+)-N-Bencil-N-di-o-tolilfosfino-terc-butilsulfonamida (Ie)

Se disolvieron 415 mg (1.96) de (R)-(-)-N-bencil-terc-butilsulfonamida en 10 mL de THF anhidro bajo atmósfera inerte. Se enfrió la disolución a -78°C y se añadieron 0.86 mL (2.15 mmol) de BuLi 2.5 M. Se dejó agitando a esta temperatura durante 15 minutos y se añadió una disolución de 535 mg (2.15 mmol) de cloruro de di-o-tolilfosfina en 2 mL de THF. Se agitó a -78°C durante una hora y se dejó evolucionar la temperatura hasta -20°C y se añadieron 0.28 mL (2.92 mmol) de complejo de BH₃·SMe₂. Se dejó aumentar la temperatura hasta a 0°C y de añadieron cuidadosamente 10 mL de agua (se produjo un burbujeo violento) y posteriormente 10 mL de Et₂O. Se separaron las fases y la fase orgánica se secó sobre MgSO₄ anhidro, se filtró y se eliminó el disolvente destilando a presión reducida. El crudo se purificó por cromatografía en columna (SiO₂, hexano/AcOEt 80:20) y se obtuvieron 615 mg (1.45 mmol, 74%) del producto de interés en forma de sólido blanco. Pf: 127-128°C. $[\alpha]_D^{25}=+26.6$ (c 1.0, CHCl₃). IR (KBr); ν_{\max} 3056, 2960, 1471, 1453, 1361 cm⁻¹. ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 0.95 (s, 9H), 2.07 (d, J= 2 Hz, 3H), 2.51 (s, 3H), 4.50 (dd, J= 15 y 15 Hz, 1H), 4.61 (dd, J= 10 y 15 Hz, 1H), 7.02-7.30 (m, 12H), 7.71 (m, 1H) ppm.

30 Ejemplo 10

Preparación de (S)-(-)-N-Difenilfosfino-N-bencil-tolilsulfonamida, complejo con borano (II'f)

35 De acuerdo con el método general A descrito se usaron 400 mg (1.63 mmol) de (S)-(-)-N-bencil-tolilsulfonamida, 0.78 mL de BuLi 2.5 M (1.96 mmol), 0.32 mL (1.79 mmol) de cloruro de difenilfosfina y 0.23 mL (2.45 mmol) de complejo de BH₃·SMe₂. El crudo se purificó por cromatografía en columna (SiO₂, hexano/AcOEt 80:20). Se obtuvieron 606 mg (1.36 mmol, 84%) del producto de interés. $[\alpha]_D^{25}=-59.0$ (c = 0.49, CHCl₃). IR (KBr); ν_{\max} 3057, 2388, 2346 cm⁻¹. ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ = 7.81 (m, 4H), 7.48 (m, 6H), 7.25 (d, J= 8 Hz, 2H), 7.06 (d, J= 8.0 Hz, 2H), 6.94 (m, 5H), 4.64 (dd, J= 16.0 y 7.6 Hz, 1H), 4.36 (dd, J= 16.0 y 16.0 Hz, 1H) 2.28 (s, 3H), 1.8-0.9 (sa. 3H) ppm.

Ejemplo 11

45 Preparación de (S)-(-)-N-Difenilfosfino-N-iso-butil-tolilsulfonamida, complejo con borano (II'g)

De acuerdo con el método general A descrito se usaron 400 mg (1.89 mmol) de (S)-(-)-N-iso-butil-tolilsulfonamida, 0.83 mL de BuLi 2.5 M (2.08 mmol), 0.37 mL (2.08 mmol) de cloruro de difenilfosfina y 0.27 mL (2.83 mmol) de complejo de BH₃·SMe₂. El crudo se purificó por cromatografía en columna (SiO₂, hexano/AcOEt 80:20). Se obtuvieron 572 mg (1.39 mmol, 74%) del producto de interés. $[\alpha]_D^{25}=-161.7$ (c = 0.94, CHCl₃). IR (KBr); ν_{\max} 3056, 2960, 2926, 2869, 2389, 2347 cm⁻¹. ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ = 7.98 (m, 2H), 7.81(m, 2H), 7.54 (m, 5H), 7.20 (m, 4H), 3.40 (ddd, J= 6.4, 8.8 y 14.8 Hz, 1H), 2.78 (ddd, J= 8, 14.8 y 14.8, 1H), 2.39 (s, 3H), 1.66 (m. 3H), 0.90-1.80 (sa., 3H), 0.66 (d, J= 6.8 Hz, 3H), 0.60 (d, J= 6.8 Hz, 3H) ppm.

55 Método general B

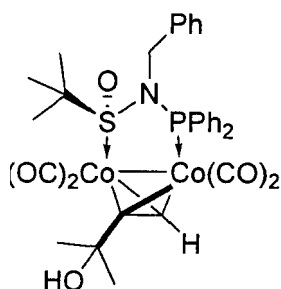
Síntesis de los complejos de dicobalto tetracarbonilo usando N-fosfinil sulfonamidas como ligando

En un matraz Schlenck equipado con agitación magnética se depositan 0.38 mmol de la N-fosfinil sulfonamida correspondiente y 0.42 mmol (1.1 eq) del complejo de I'alquino deseado. Se purga el sistema con nitrógeno y se añaden 4 mL de tolueno anhidro. Se purga el sistema de nuevo y la reacción se calienta a 65°C. El CO se evacua del medio de forma periódica efectuando vacío y llenando el sistema con nitrógeno. Los tiempos de reacción varían según el caso. Una vez completada la reacción se concentra el crudo destilando a presión reducida y la mezcla se purifica por cromatografía en columna. Se obtiene una mezcla de dos productos correspondientes a los dos diastereómeros de la reacción. En la mayoría de casos se puede aislar el diastereómero mayoritario por cristalización.

ES 2 298 067 A1

Ejemplo 12

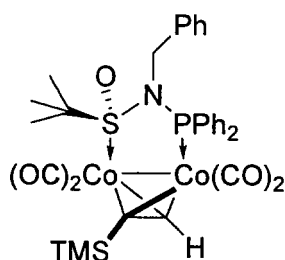
Preparación de $\text{Co}_2(\mu\text{-(HO(CH}_3)_2\text{C-C}_2\text{H)})(\text{CO})_4(\mu\text{-C}_{23}\text{H}_{26}\text{NOPS)}$



De acuerdo con el método general B se usaron 150 mg (0.38 mmol) del compuesto obtenido en el Ejemplo 4 y 155 mg (0.42 mmol) de complejo de dicobalto hexacarbonilo de 2-metil-3-butin-2-ol. La reacción se calentó a 65°C durante 16 horas. Se purificó el crudo por cromatografía en columna (SiO_2 ; hexano/AcOEt, 80:20) para obtener 260 mg (0.37 mmol, 96%) de una mezcla de diastereómeros 7:1. La cristalización en tolueno y hexano en caliente permitió obtener 118 mg (0.16 mmol, 44%) del diastereómero mayoritario puro, en forma de sólido rojo. IR (KBr); $\nu_{\text{máx}}$ 3767, 2974, 2035, 2004, 1976, 1436, 1095 cm^{-1} . $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, C_6D_6): δ 1.21 (s, 9H), 1.53 (s, 3H), 1.58 (s, 3H), 1.71 (s, 1H), 4.52 (dd, $J=9$ y 18 Hz, 1H), 4.85 (dd, $J=3$ y 18 Hz, 1H), 4.35 (d, $J=11$ Hz, 1H), 6.43 (d, $J=7$ Hz, 2H), 6.68-6.75 (m, 3H), 6.86-6.99 (m, 6H), 7.51 (m, 2H), 7.78 (m, 2H) ppm.

Ejemplo 13

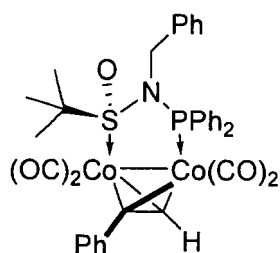
Preparación de $\text{Co}_2(\mu\text{-(TMS-C}_2\text{H)})(\text{CO})_4(\mu\text{-C}_{23}\text{H}_{26}\text{NOPS)}$



De acuerdo con el método general se usaron 150 mg (0.38 mmol) del compuesto obtenido en el Ejemplo 4 y 160 mg (0.42 mmol) de complejo de dicobalto hexacarbonilo del trimetilsililacetileno. La reacción se calentó a 65°C durante 16 horas. Se purificó el crudo por cromatografía en columna (SiO_2 ; hexano/AcOEt, 80:20) para obtener 217 mg (0.30 mmol, 78%) de una mezcla de diastereómeros 12:1. La cristalización en tolueno y hexano en caliente permitió obtener 145 mg (0.20 mmol, 53%) del diastereómero mayoritario puro en forma de sólido rojo cristalino. IR (KBr); $\nu_{\text{máx}}$ 2956, 2927, 2051, 2032, 2002, 1974, 1468 cm^{-1} . $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, C_6D_6): δ 0.41 (s, 9H), 1.22 (s, 9H), 4.60 (dd, $J=10$ y 18 Hz, 1H), 4.84 (dd, $J=4$ y 18 Hz, 1H), 5.98 (d, $J=12$ Hz, 1H), 6.45 (d, $J=7$ Hz, 2H), 6.68-6.75 (m, 3H), 6.86-6.96 (m, 6H), 7.53 (m, 2H), 7.82 (m, 2H) ppm.

Ejemplo 14

Preparación de $\text{Co}_2(\mu\text{-(PhC}_2\text{H)})(\text{CO})_4(\mu\text{-C}_{23}\text{H}_{26}\text{NOPS)}$

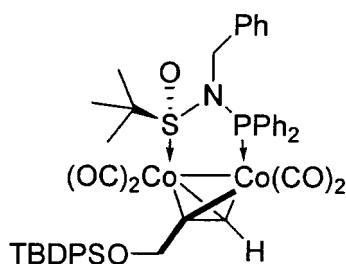


ES 2 298 067 A1

De acuerdo con el método general se usaron 150 mg (0.38 mmol) del compuesto obtenido en el Ejemplo 4 y 86 mg (0.22 mmol) de complejo de dicobalto hexacarbonilo del fenilacetileno. La reacción se calentó a 65°C durante 5 horas. Se purificó el crudo por cromatografía en columna (SiO₂; hexano/AcOEt, 80:20) para obtener 124 mg (0.17 mmol, 81%) de una mezcla de diastereómeros 8:1. La cristalización en tolueno y hexano en caliente permitió obtener 73 mg (0.16 mmol, 49%) del diastereómero mayoritario puro en forma de sólido rojo cristalino. IR (KBr): $\nu_{\text{máx}}$ 3059, 2034, 2005, 1977 cm⁻¹. ¹H-RMN (400 MHz, C₆D₆): δ 1.21 (s, 9H), 4.61 (dd, *J*= 9 y 17 Hz, 1H), 4.87 (dd, *J*= 4 y 17 Hz, 1H), 5.81 (d, *J*= 11 Hz, 1H), 6.46 (m, 2H), 6.70-6.76 (m, 6H), 6.88-7.11 (m, 9H), 7.55 (m, 2H), 7.75-7.85 (m, 4H) ppm.

Ejemplo 15

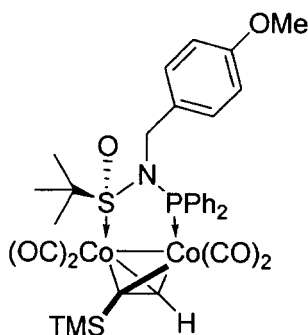
Preparación de $\text{Co}_2(\mu\text{-(CH}_2\text{OSi}(t\text{-BuPh}_2)\text{C}_2\text{H)})(\text{CO})_4(\mu\text{-C}_{23}\text{H}_{26}\text{NOPS})$



De acuerdo con el método general se usaron 150 mg (0.38 mmol) del compuesto obtenido en el Ejemplo 4 y 240 mg (0.42 mmol) del complejo de dicobalto hexacarbonilo del *tert*-butildifenilsililoxi metilacetileno. Se añadieron 4 mL de tolueno y se calentó la mezcla a 60°C durante 6 horas. El crudo se purificó por cromatografía en columna (SiO₂; hexano/AcOEt, 90:10) para obtener 289 mg (0.32 mmol, 85%) de una mezcla de diastereómeros 10:1. La cristalización en tolueno y etanol en caliente permitió obtener 154 (0.17 mmol, 43%) del diastereómero mayoritario puro en forma de sólido rojo cristalino. IR (KBr): $\nu_{\text{máx}}$ 2036, 2005, 1979 cm⁻¹. ¹H-RMN (400 MHz, C₆D₆): δ 1.23 (s, 9H), 1.32 (s, 9H), 4.58 (dd, *J*= 10 y 18 Hz, 1H), 4.80-4.94 (m, 3H), 5.28 (d, *J*= 11 Hz, 1H), 6.43 (d, *J*= 7 Hz, 1H), 6.68-6.76 (m, 3H), 6.84-6.98 (m, 6H), 7.16-7.30 (m, 6H), 7.47 (m, 2H), 7.79 (m, 2H), 7.98 (m, 4H) ppm.

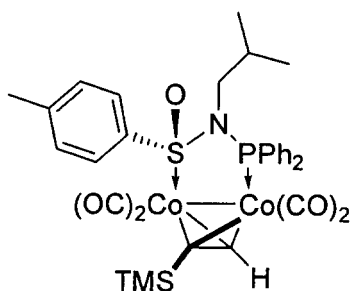
Ejemplo 16

Preparación de $\text{Co}_2(\mu\text{-(TMS-C}_2\text{H)})(\text{CO})_4(\mu\text{-C}_{24}\text{H}_{28}\text{NO}_2\text{PS})$



De acuerdo con el método general se usaron 180 mg (0.44 mmol) del compuesto obtenido en el Ejemplo 6 y 180 mg (0.47 mmol) de complejo de dicobalto hexacarbonilo del trimetilsililacetileno en 4 mL de tolueno. La reacción se calentó a 65°C durante 24 horas. Se purificó el crudo por cromatografía en columna (SiO₂; hexano/AcOEt, 80:20) para obtener 245 mg (0.33 mmol, 75%) de una mezcla de diastereómeros 12:1. La cristalización en tolueno y hexano en caliente permitió obtener 185 mg (0.25 mmol, 56%) del diastereómero mayoritario puro en forma de sólido rojo cristalino. IR (KBr): $\nu_{\text{máx}}$ 2032, 2001, 1973, 1512 cm⁻¹. ¹H-RMN (400 MHz, C₆D₆): δ 0.42 (s, 9H), 1.24 (s, 9H), 3.21 (s, 3H), 4.61 (dd, *J*= 9 y 18 Hz, 1H), 4.77 (dd, *J*= 3 y 18 Hz, 1H), 6.02 (d, *J*= 12 Hz, 1H), 6.34 (d, *J*= 8 Hz, 2H), 6.41 (d, *J*= 8 Hz, 2H), 6.94 (m, 6H), 7.52 (m, 2H), 7.84 (m, 2H) ppm.

Ejemplo 17

Preparación de $\text{Co}_2(\mu\text{-}(\text{TMS-C}_2\text{H})(\text{CO})_4(\mu\text{-C}_{23}\text{H}_{26}\text{NOPS}))$ 

En un matraz Schlenck se dispusieron 300 mg (0.73 mmol.) del complejo de borano obtenido en el Ejemplo 11, 123 mg (1.09 mmol) de DABCO y 307 mg (0.80 mmol) de complejo de dicobalto hexacarbonilo trimetilsililacetileno. Se purgó el sistema con N_2 y a continuación se añadieron 10 mL de tolueno anhidro, se calienta la reacción 2 horas a 65°C . Se purificó el crudo por cromatografía en columna (Hexano:AcOEt 90:10), para obtener 441 mg (0.61 mmol, 83%) de una mezcla de diastereómeros 5:1. La cristalización en tolueno y hexano en caliente permitió obtener 112 mg (0.15 mmol, 29%) del diastereómero mayoritario puro como un sólido rojo cristalino. IR (KBr); $\nu_{\text{máx}}$ 2960, 2034, 2002, 1977, cm^{-1} . ^1H -RMN (400 MHz, C_6D_6): δ 0.03 (d, $J=6.4$ Hz, 3H), 0.07 (d, $J=6.4$ Hz, 3H), 0.37 (s, 9H), 0.98 (m, 1H), 1.90 (s, 3H), 2.54 (m, 1 H), 3.39 (ddd, $J= 14.8, 4.8$ y 2.4 Hz, 1 H), 5.98 (d, $J= 8.4$ Hz, 1 H), 6.86 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 7.14 (m, 6H), 7.81 (m, 4H), 7.90 (d, $J=8.0$ Hz, 2H) ppm.

Reacciones de Pauson-Khand de los complejos

Método C

Activación térmica

0.06 mmol del complejo correspondiente se depositan en un matraz Schlenck en atmósfera inerte. Se añaden 3 mL de tolueno y $65 \mu\text{L}$ (0.6 mmol) de norbornadieno. Se calienta la reacción a 70°C y se deja evolucionar hasta la completa desaparición del producto de partida (CCF). El crudo se purifica por cromatografía en columna para obtener las ciclopentenonas de interés

Método D

Activación mediante N-óxido de N-metilmorfolina (NMO)

0.06 mmol del complejo correspondiente se depositan en un matraz esférico en atmósfera inerte. Se añaden 2 mL de diclorometano y $65 \mu\text{L}$ (0.6 mmol) de norbornadieno. Se adiciona vía cánula una solución de 42.5 mg (0.36 mmol) de NMO en diclorometano (1 mL). La reacción se deja evolucionar hasta la completa desaparición del producto de partida (CCF). El crudo se purifica por cromatografía en columna para obtener las ciclopentenonas de interés

Método E

Activación a temperatura ambiente

0.06 mmol del complejo correspondiente se depositan en un matraz esférico en atmósfera inerte. Se añaden 3 mL de tolueno y $65 \mu\text{L}$ (0.6 mmol) de norbornadieno. Se deja evolucionar hasta la completa desaparición del producto de partida (CCF). El crudo se purifica por cromatografía en columna para obtener las ciclopentenonas de interés

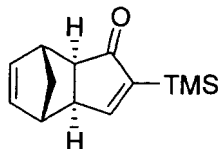
ES 2 298 067 A1

Ejemplo 18

Preparación de (-)-(1R,2R,6S,7S)-4-(trimetilsilil)-tricyclo[5.2.1.0^{2,6}]-4, 8-decadien-3-ona

5

10



15

A partir del compuesto del Ejemplo 13:

Método C

20

Se procedió según el método general C descrito usando 44.0 mg del compuesto del Ejemplo 13. Tras 20 horas de reacción el crudo se purificó por cromatografía en columna (SiO₂, Hexano:AcOEt 95:5) y se obtuvieron 13 mg (rdto. cuantitativo) del producto de interés.

r.e. (GC, β -Dex 120 30m, 150°C) = 99:1.

25

Método D

30

Se procedió según el método general descrito D descrito usando 44.0 mg del compuesto del Ejemplo 13. Tras 16 horas de reacción el crudo se purificó por cromatografía en columna (SiO₂, Hexano:AcOEt 95:5) y se obtuvieron 13 mg (rdto. cuantitativo) del producto de interés.

r.e. (GC, β -Dex 120 30m, 150°C) = 98.5:1.5.

35

Método C

40

Se procedió según el método general D descrito usando 45.0 mg del compuesto del Ejemplo 16. Tras 20 horas de reacción el crudo se purificó por cromatografía en columna (SiO₂, Hexano:AcOEt 95:5) y se obtuvieron 13 mg (rdto. cuantitativo) del producto de interés.

r.e. (GC, β -Dex 120 30m, 150°C) = 99:1.

45

Método D

50

Se procede según el método general D descrito usando 45.0 mg del compuesto del Ejemplo 16. Tras 40 horas de reacción el crudo se purifica por cromatografía en columna (SiO₂, Hexano:AcOEt 95:5) y se obtienen 13 mg (rdto. cuantitativo) del producto de interés.

r.e. (GC, β -Dex 120 30m, 150°C) >99.5:0.5.

55

Método C

60

Se procedió según el método general C descrito utilizando 43.0 mg del compuesto del Ejemplo 17. Después de 22 horas de reacción el crudo se purificó por cromatografía en columna (SiO₂, Hexano:AcOEt 95:5) y se obtuvieron 9.8 mg (0.04 mmol, 75%) del producto de interés.

r.e. (GC, β -Dex 120 30m, 160°C) = 91:9.

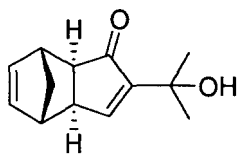
65

ES 2 298 067 A1

Ejemplo 19

Preparación de (-)-(1R,2R,6R,7S)-4-(1-hidroxi-1-metiletil)-triciclo[5.2.1.0^{2,6}]-4,8-decadien-3-ona

5



10

Método C

15 Se procedió según el método general C descrito usando 45 mg del compuesto del Ejemplo 12. Tras 16 horas de reacción se purificó el crudo por cromatografía en columna (SiO₂, Hexano:AcOEt 90:10) y se obtuvieron 12.0 mg (95%) del producto de interés. r.e.= 96:4 (HPLC). HPLC: Chiracel OD, Heptano/IPA 90:10, 1 mL/min, λ=254 nm, t_R (-)= 6.5 min, t_R (+)= 7.3 min.

20 Método D

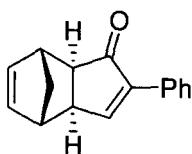
Se procedió según el método general D descrito usando 45 mg del compuesto del Ejemplo 12. Tras 16 horas de reacción se purificó el crudo por cromatografía en columna (SiO₂, Hexano:AcOEt 90:10) y se obtuvieron 10.2 mg (87%) del producto de interés. r.e.= 96.5:3.5 (HPLC). HPLC: Chiracel OD, Heptano/IPA 95:5, 1 mL/min, λ=254 nm, t_R (-)= 6.5 min, t_R (+)= 7.3 min.

25

Ejemplo 20

30 Preparación de (-)-(1R,2R,6R,7S)-4-feniltriciclo[5.2.1.0^{2,6}]-4,8-decadien-3-ona

35



Método E

40

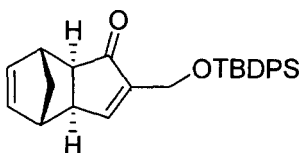
Se procedió según el método general E descrito usando 45 mg (0.04 mmol) del compuesto del Ejemplo 14. Tras 4 horas de reacción se purificó el crudo por cromatografía en columna. (SiO₂, Hexano:AcOEt 90:10) y se obtuvieron 13.5 mg (rdto. cuantitativo) del producto de interés. r.e.= 99.5:1.5 (HPLC). HPLC: Chiracel OD, Heptano/IPA 98:2, 0.5 mL/min, λ=254 nm, t_R (+)= 16.8 min, t_R (-)= 20.6 min.

45

Ejemplo 21

Preparación de (-)-(1R,2R,6R,7S)-4-terc-butildifenilsiloximetil-triciclo[5.2.1.0^{2,6}]-4,8-decadien-3-ona

50



55

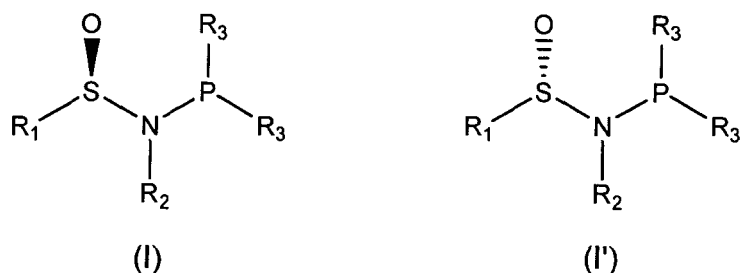
Método E

60 Se procedió según el método general E descrito usando 55 mg (0.04 mmol) del compuesto del Ejemplo 15. Tras 4 horas de reacción se purificó el crudo por cromatografía en columna. (SiO₂, Hexano:AcOEt 90:10) y se obtuvieron 25.0 mg (rdto. cuantitativo) del producto de interés. r.e.= 96:4 (HPLC). HPLC: Chiracel OD, Heptano/IPA 98:2, 0.5 mL/min, λ=254 nm, t_R (+)= 10.5 min, t_R (-)= 14.1 min.

65

REIVINDICACIONES

1. Compuesto enantioméricamente enriquecido de fórmula (I) o de fórmula (I')



donde:

R₁ es un radical seleccionado entre el grupo formado por (C₁-C₄)-alquilo, fenilo y fenilo mono- o disustituido por un radical seleccionado entre (C₁-C₄)-alquilo, (C₁-C₄)-alcoxilo y halógeno;

R₂ es un radical seleccionado entre el grupo formado por hidrógeno, (C₁-C₄)-alquilo, (C₁-C₄)-alcoxilo, fenilmetilo y fenilmetilo mono- o disustituido por un radical seleccionado entre (C₁-C₄)-alquilo, (C₁-C₄)-alcoxilo y halógeno; y

R₃ es un radical (C₁-C₄)-alquilo o un radical derivado de un anillo conocido de 5-6 miembros saturado, parcialmente insaturado o aromático, opcionalmente sustituido por uno o varios radicales seleccionados independientemente entre el grupo formado por (C₁-C₆)-alquilo y (C₁-C₆)-alcoxilo, siendo cada miembro del anillo independientemente seleccionado entre C, N, O y S.

2. Compuesto según la reivindicación 1, el cual está en una proporción superior a 80:20 respecto a su enantiómero.

3. Compuesto según la reivindicación 1, el cual está en una proporción superior a 95:5 respecto a su enantiómero.

4. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-3, donde los miembros del anillo de R₃ son carbonos.

5. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-3, donde:

R₁ es un radical seleccionado entre *tert*-butilo y toliilo;

R₂ es un radical seleccionado entre el grupo formado por hidrógeno, metilo, *iso*-butilo, fenilmetilo, metoxifenilmetilo y fluorofenilmetilo; y

R₃ es un radical seleccionado entre el grupo formado por *tert*-butilo, ciclohexilo, fenilo y toliilo.

6. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-3, seleccionado entre el grupo formado por:

(*R*)-(-)-*N*-difenilfosfino-*tert*-butilsulfinamida (Ia; R₁ = *tert*-butilo, R₂ = H, R₃ = fenilo);

(*S*)-(+)-*N*-difenilfosfino-*tert*-butilsulfinamida (I'a; R₁ = *tert*-butilo, R₂ = H, R₃ = fenilo);

(*R*)-(+)-*N*-bencil-*N*-difenilfosfino-*tert*-butilsulfinamida (Ib; R₁ = *tert*-butilo, R₂ = fenilmetilo, R₃ = fenilo);

(*S*)-(-)-*N*-bencil-*N*-difenilfosfino-*tert*-butilsulfinamida (I'b; R₁ = *tert*-butilo, R₂ = fenilmetilo, R₃ = fenilo);

(*R*)-(+)-*N*-difenilfosfino-*N*-4-metoxibencil-*tert*-butilsulfinamida (Ic; R₁ = *tert*-butilo, R₂ = metoxifenilmetilo, R₃ = fenilo);

(*S*)-(-)-*N*-difenilfosfino-*N*-4-metoxibencil-*tert*-butilsulfinamida (I'c; R₁ = *tert*-butilo, R₂ = metoxifenilmetilo, R₃ = fenilo);

(*R*)-(+)-*N*-difenilfosfino-*N*-4-fluorobencil-*tert*-butilsulfinamida (Id; R₁ = *tert*-butilo, R₂ = fluorofenilmetilo, R₃ = fenilo);

(*S*)-(-)-*N*-difenilfosfino-*N*-4-fluorobencil-*tert*-butilsulfinamida (I'd; R₁ = *tert*-butilo, R₂ = fluorofenilmetilo, R₃ = fenilo);

(*R*)-(+)-*N*-bencil-*N*-di-*o*-tolilfosfino-*tert*-butilsulfinamida (Ie; R₁ = *tert*-butilo, R₂ = fenilmetilo, R₃ = *o*-tolilo);

ES 2 298 067 A1

(S)-(-)-*N*-bencil-*N*-di-*o*-tolilfosfino-*tert*-butilsulfenamida (I'e; R₁ = *tert*-butilo, R₂ = fenilmetilo, R₃ = *o*-tolilo);

(*R*)-(+)-*N*-difenilfosfino-*N*-bencil-*p*-tolilsulfenamida (If; R₁ = *p*-tolilo, R₂ = fenilmetilo, R₃ = fenilo);

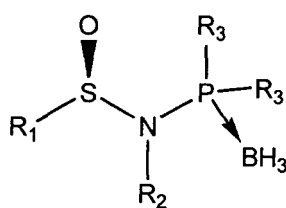
5 (S)-(-)-*N*-difenilfosfino-*N*-bencil-*p*-tolilsulfenamida (I'f; R₁ = *p*-tolilo, R₂ = fenilmetilo, R₃ = fenilo);

(*R*)-(+)-*N*-difenilfosfino-*N*-*iso*-butil-*p*-tolilsulfenamida (Ig; R₁ = *p*-tolilo, R₂ = *iso*-butilo, R₃ = fenilo); y

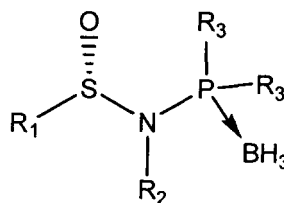
(S)-(-)-*N*-difenilfosfino-*N*-*iso*-butil-*p*-tolilsulfenamida (I'g; R₁ = *p*-tolilo, R₂ = *iso*-butilo, R₃ = fenilo).

10

7. Compuesto enantioméricamente enriquecido de fórmula (II) o de fórmula (II')



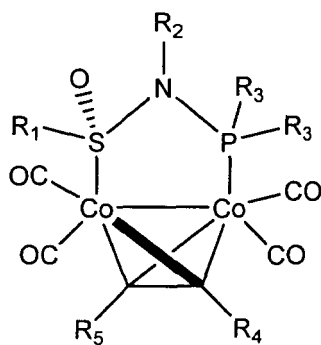
(II)



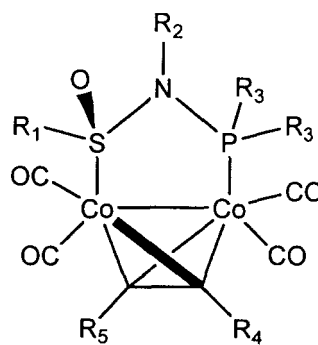
(II')

25 donde R₁, R₂ y R₃ son como se define en la reivindicación 1.

8. Compuesto enantioméricamente enriquecido de fórmula (III) o de fórmula (III')



(III)



(III')

45 donde

R₁, R₂ y R₃ son como se define en la reivindicación 1; y

50 R₄ y R₅ son un radical independientemente seleccionado entre el grupo formado por hidrógeno; (C₁-C₄)-alquilo; (C₁-C₄)-alcohol; -(CH₂)_n-O-GP; fenilo; fenilo mono- o disustituido por un radical seleccionado entre (C₁-C₄)-alquilo, (C₁-C₄)-alcoxilo y halógeno; y -Si(R₆)₃ donde R₆ es un radical seleccionado independientemente entre el grupo formado por (C₁-C₄)-alquilo, fenilo y fenilo mono- o disustituido por un radical seleccionado entre (C₁-C₄)-alquilo, (C₁-C₄)-alcoxilo y halógeno; n es un entero de 1 a 8 y GP un grupo protector de hidroxilo.

55

9. Compuesto según la reivindicación 8, donde R₄ se selecciona entre el grupo formado por fenilo, trimetilsililo, *n*-butilo, -C(CH₃)₂OH y -CH₂OGP, donde GP es *tert*-butildimetilsililo o *tert*-butildifenilsililo; y R₅ es hidrógeno.

10. Compuesto según la reivindicación 8, donde R₄ es trimetilsililo y R₅ es hidrógeno.

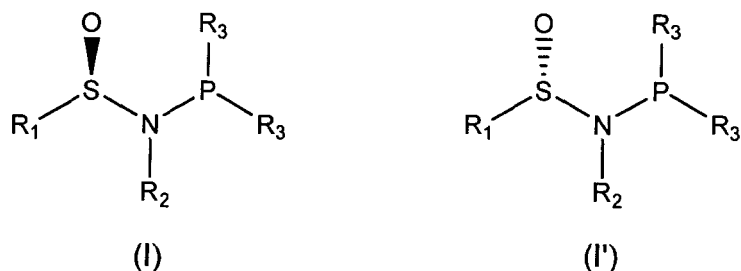
60

11. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 8-10, seleccionado entre el grupo formado por: el compuesto de fórmula (III) o de fórmula (III') donde R₁ es *tert*-butilo, R₂ es hidrógeno y R₃ es fenilo; el compuesto de fórmula (III) o de fórmula (III') donde R₁ es *tert*-butilo, R₂ es fenilmetilo y R₃ es fenilo; el compuesto de fórmula (III) o de fórmula (III') donde R₁ es *tert*-butilo, R₂ es metoxifenilmetilo y R₃ es fenilo; el compuesto de fórmula (III) o de fórmula (III') donde R₁ es *tert*-butilo, R₂ es fluorofenilmetilo y R₃ es fenilo; el compuesto de fórmula (III) o de fórmula (III') donde R₁ es *tert*-butilo, R₂ es fenilmetilo y R₃ es *o*-tolilo; el compuesto de fórmula (III) o de fórmula (III') donde R₁ es *p*-tolilo, R₂ es fenilmetilo y R₃ es fenilo; y el compuesto de fórmula (III) o de fórmula (III') donde R₁ es *p*-tolilo, R₂ es *iso*-butilo y R₃ es fenilo.

65

12. Compuesto según la reivindicación 11, seleccionado entre el grupo formado por: el compuesto de fórmula (III) o de fórmula (III') donde R₁ es *tert*-butilo, R₂ es fenilmetilo, R₃ es fenilo, R₄ es -C(CH₃)₂OH y R₅ es hidrógeno; el compuesto de fórmula (III) o de fórmula (III') donde R₁ es *tert*-butilo, R₂ es fenilmetilo, R₃ es fenilo, R₄ es trimetilsililo y R₅ es hidrógeno; el compuesto de fórmula (III) o de fórmula (III') donde R₁ es *tert*-butilo, R₂ es fenilmetilo, R₃ es fenilo, R₄ es fenilo y R₅ es hidrógeno; el compuesto de fórmula (III) o de fórmula (III') donde R₁ es *tert*-butilo, R₂ es fenilmetilo, R₃ es fenilo, R₄ es *tert*-butildifenilsililo y R₅ es hidrógeno; el compuesto de fórmula (III) o de fórmula (III') donde R₁ es *tert*-butilo, R₂ es metoxifenilmetilo, R₃ es fenilo, R₄ es trimetilsililo y R₅ es hidrógeno; y el compuesto de fórmula (III) o de fórmula (III') donde R₁ es *p*-tolilo, R₂ es *iso*-butilo, R₃ es fenilo, R₄ es trimetilsililo y R₅ es hidrógeno.

13. Procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (I) o, alternativamente, de fórmula (I')



donde R₁, R₂ y R₃ son como se definen en la reivindicación 1, **caracterizado** porque comprende las siguientes etapas:

(a) hacer reaccionar una sulfínamida de fórmula (IV) o, alternativamente, de fórmula (IV')



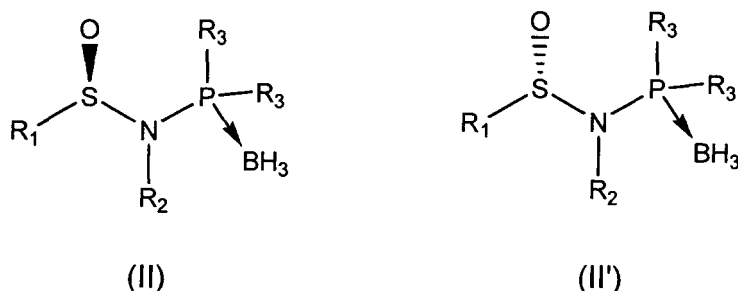
con una base fuerte y, posteriormente, con Cl-P(R₃)₂, donde R₃ es como se define en la reivindicación 1; y

(b) opcionalmente, proteger el compuesto obtenido en la etapa (a) con un borano y, posteriormente, desproteger el complejo de borano obtenido.

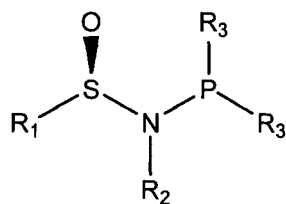
14. Procedimiento según la reivindicación 13, donde la base fuerte se selecciona entre *n*-butil litio, *tert*-butil litio y metil litio.

15. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 13 ó 14, donde la desprotección del complejo de borano se lleva a cabo con 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano.

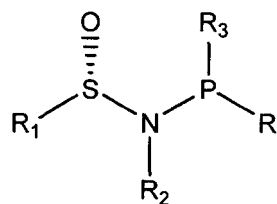
16. Procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (II) o de fórmula (II')



caracterizado porque comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula (I) o de fórmula (I')



(I)

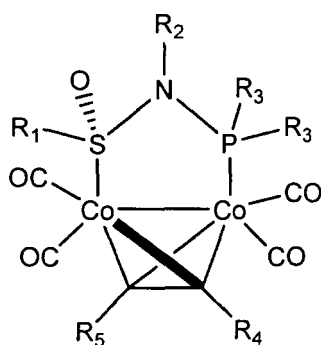


(I')

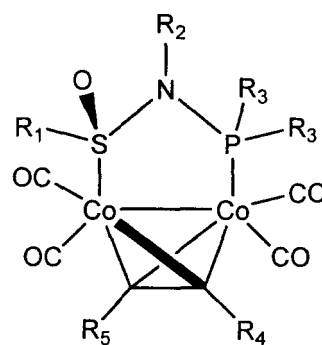
15 con un borano;

donde R₁, R₂ y R₃ son como se definen en la reivindicación 1.

17. Procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (III) o, alternativamente, de fórmula (III')



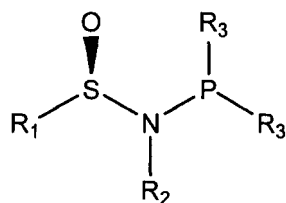
(III)



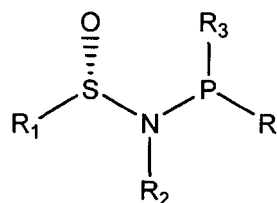
(III')

35 caracterizado porque comprende:

40 (a) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (I) o, alternativamente, de fórmula (I')

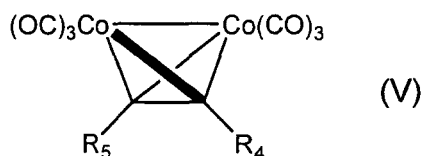


(I)



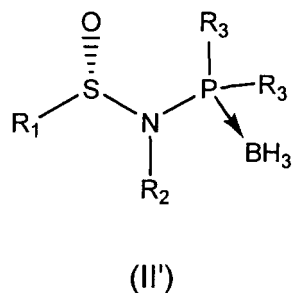
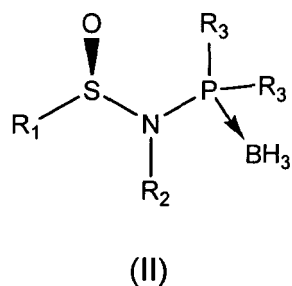
(I')

55 con un complejo de alquino-dicobalto hexacarbonilo de fórmula (V)



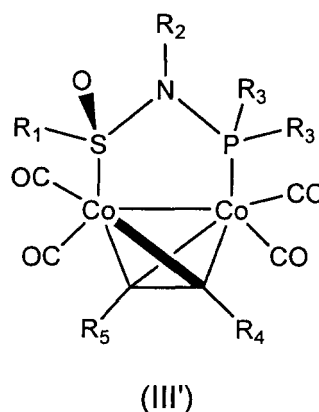
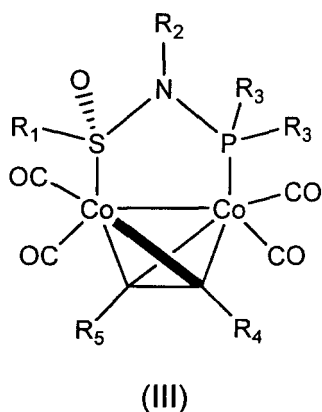
65 donde R₁, R₂, R₃, R₄ y R₅ son como se definen en la reivindicación 8, o alternativamente,

(b) desproteger un compuesto de fórmula (II) o, alternativamente, de fórmula (II')



15 y hacerlo reaccionar con un complejo de alquino-dicobalto hexacarbonilo de fórmula (V).

18. Procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (III) o, alternativamente, de fórmula (III')

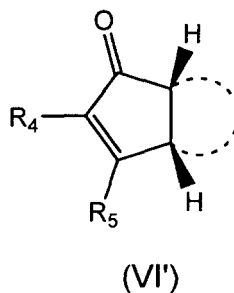
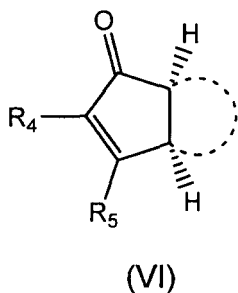


35 **caracterizado** porque comprende las siguientes etapas:

- 40 (a) hacer reaccionar una sulfonamida de fórmula de fórmula (IV) o de fórmula (IV') como se define en la reivindicación 13, con una base fuerte y, posteriormente, con Cl-P(R₃)₂;
- (b) proteger el compuesto obtenido en la etapa (a) con un borano;
- 45 (c) desproteger el complejo de borano obtenido; y
- (d) hacer reaccionar el compuesto obtenido en la etapa (c) con un complejo de alquino-dicobalto hexacarbonilo de fórmula (V) como se define en la reivindicación 15;

50 donde las etapas (c) y (d), opcionalmente, se llevan a cabo simultáneamente y donde R₁, R₂, R₃, R₄ y R₅ son como se definen en la reivindicación 8.

19. Procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (VI) o, alternativamente, de fórmula (VI')



ES 2 298 067 A1

donde R_4 y R_5 son como se define en la reivindicación 8; y A es un sistema de anillo conocido monocíclico o bicíclico de 3 a 12 miembros, saturado o parcialmente insaturado, opcionalmente sustituido por uno o varios radicales seleccionados independientemente entre el grupo formado por (C₁-C₆)-alquilo y (C₁-C₆)-alcoxilo, siendo cada miembro del anillo independientemente seleccionado entre C, N, O y S,

5

caracterizado porque comprende hacer reaccionar un compuesto como se ha definido en la reivindicación 8 con un alqueno monocíclico o bicíclico conocido de 3 a 12 miembros, opcionalmente sustituido por uno o varios radicales seleccionados independientemente entre el grupo formado por (C₁-C₆)-alquilo y (C₁-C₆)-alcoxilo.

10 20. Procedimiento según la reivindicación 19, donde el alqueno se selecciona entre norborneno y norbornadieno.

21. Procedimiento para la preparación de un compuesto ciclopentánico farmacéutico, que comprende llevar a cabo el procedimiento definido en las reivindicaciones 19 y 20.

15 22. Procedimiento según la reivindicación 21, donde el compuesto ciclopentánico farmacéutico se selecciona entre el grupo formado por brefeldina A, (+)-arnicenona, fitoprostano y el antiviral CTC-150.

23. Uso del compuesto definido en cualquiera de las reivindicaciones 8-12 en la reacción de Pauson-Khand.

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

① ES 2 298 067

② Nº de solicitud: 200602665

③ Fecha de presentación de la solicitud: 17.10.2006

④ Fecha de prioridad:

INFORME SOBRE EL ESTADO DE LA TÉCNICA

⑤ Int. Cl.: Ver hoja adicional

DOCUMENTOS RELEVANTES

Categoría	Documentos citados	Reivindicaciones afectadas
X	WENSCHUH, Von E. & FRITZSCHE, B. "Darstellung und reaktives Verhalten von Lithium-sulfinamiden". Journal für Praktische Chemie, 1970, Volumen 312, Número 1, páginas 129-134. Ver esquemas 1, 3 y 5.	1-6,13,14
A	HIROI, K. & WATANABE, T. "Asymmetric Pauson-Khand Reactions o Chiral Sulfinamides: Asymmetric Synthesis of 3-Azabicyclo[3.3.0]oct-5-en-7-one Derivatives". Heterocycles, 2001, Volumen 54, Número 1, páginas 73-76. Todo el documento.	1-23
A	MAGEE, M.P. et al. "Synthesis of electron-withdrawing butane- and arene-sulfonylamino phosphines and use in rhodium-catalyzed hydroformylation". Dalton Transactions, 2003, páginas 387-394.	1-23
A	HANQUET, G. et al. Recent developments in chiral non-racemic sulfinyl-group chemistry in asymmetric synthesis". ARKIVOC, 2003, Volumen viii, páginas 328-401. Ver apartado 3, páginas 382-385.	1-23

Categoría de los documentos citados

X: de particular relevancia

Y: de particular relevancia combinado con otro/s de la misma categoría

A: refleja el estado de la técnica

O: referido a divulgación no escrita

P: publicado entre la fecha de prioridad y la de presentación de la solicitud

E: documento anterior, pero publicado después de la fecha de presentación de la solicitud

El presente informe ha sido realizado

para todas las reivindicaciones

para las reivindicaciones nº:

Fecha de realización del informe

30.01.2008

Examinador

G. Esteban García

Página

1/2

CLASIFICACIÓN DEL OBJETO DE LA SOLICITUD

C07F 9/50 (2006.01)

C07F 5/02 (2006.01)

C07F 15/06 (2006.01)

C07C 49/623 (2006.01)

C07C 49/643 (2006.01)

C07C 49/737 (2006.01)

C07B 53/00 (2006.01)