



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 320 776**

51 Int. Cl.:
B01J 31/40 (2006.01)
C07C 6/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **04813023 .1**
96 Fecha de presentación : **06.12.2004**
97 Número de publicación de la solicitud: **1699558**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **13.09.2006**

54 Título: **Eliminación de subproductos de rutenio por tratamiento con fluidos supercríticos.**

30 Prioridad: **08.12.2003 US 527668 P**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
28.05.2009

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
28.05.2009

73 Titular/es:
Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Strasse 173
55216 Ingelheim am Rhein, DE

72 Inventor/es: **Gallou, F.;**
Saim, S. y
Yee, N. K.

74 Agente: **Isern Jara, Jorge**

ES 2 320 776 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

Eliminación de subproductos de rutenio por tratamiento con fluidos supercríticos.

5 **Antecedentes de la presente invención**1. **Ámbito técnico**

10 La presente invención se refiere en general a un proceso para eliminar rutenio, o compuestos que contienen rutenio, de las mezclas reactivas, empleando técnicas de tratamiento con fluidos supercríticos. La presente invención se aplica, concretamente, para eliminar catalizadores y subproductos que llevan rutenio, de las mezclas resultantes de las reacciones de metátesis de olefinas con ciclación (RCM).

2. **Información precedente**

15 La reacción de metátesis de olefinas ha llegado a ser un método importante en síntesis orgánica (véase, por ejemplo, R.H. Grubbs y S. Chang, Tetrahedron 1998, 54, 4413; D.L. Wright, Curr. Org. Chem., 1999, 3, 211; A. Fürstner, Angew. Chem. Int. Ed. Engl., 2000, 39, 3012). En esta reacción se juntan dos alquenos para formar una nueva olefina que lleva un carbono de cada alqueno original. La reacción tiene lugar en presencia de un catalizador tipo carbeno metálico.

20 En general hay tres tipos de reacciones de metátesis de olefinas: polimerización metatésica por apertura de anillo, metátesis cruzada acíclica y metátesis ciclante (RCM). La RCM es un método eficaz de preparar compuestos cíclicos a partir de una diolefina (figura 1).

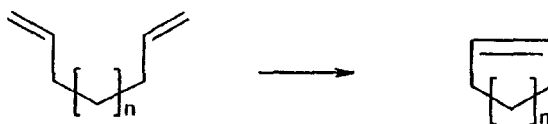


Figura 1

35 La reacción se puede utilizar para preparar anillos de diversos tamaños y admite heteroátomos y varios grupos funcionales en la molécula. Como especies conocidas de catalizadores reactivos para las reacciones de metátesis olefinicas cabe citar los carbenos de rutenio y de molibdeno generados a partir de complejos precatalíticos tales como el complejo de viniliden-rutenio representado en la figura 2 (catalizador de Grubbs, G. Fu y R.H. Grubbs, J. Am. Chem. Soc. 1992, 114, 5426).

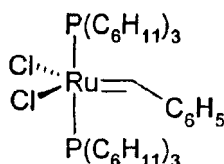


Figura 2

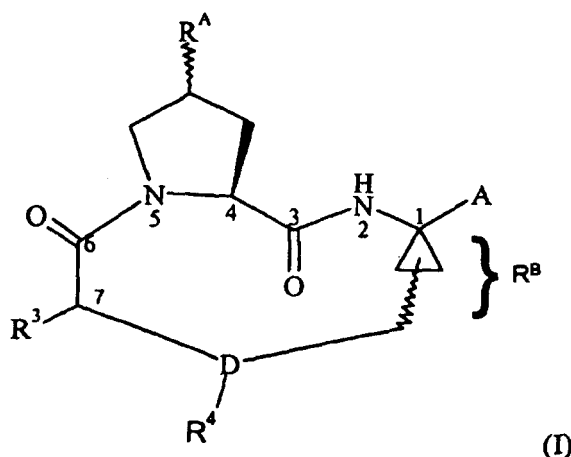
50 Aunque es una herramienta valiosa para sintetizar moléculas orgánicas complejas, la reacción de metátesis olefinica tiene algunas complicaciones. El uso del catalizador puede causar la formación de subproductos muy coloreados, probablemente indeseables, que son difíciles de eliminar. La presencia de estos subproductos es inaceptable en productos farmacéuticos. A menudo se requieren varias etapas cromatográficas para eliminar tales subproductos. Además, si las impurezas no se eliminan pueden causar problemas adicionales, incluyendo descomposición y migración de dobles enlaces.

55 Se han descrito diversas técnicas para eliminar subproductos de rutenio de las mezclas de reacción de metátesis olefinicas. Una de las técnicas emplea un ligando de fosfina hidrosoluble para coordinar el rutenio y facilitar su eliminación por extracción acuosa (H.D. Maynard y R.H. Grubbs, Tetrahedron Letters 1999, 40, 4137). Otro método descrito en la literatura consiste en agitar varias horas con tetraacetato de plomo, para oxidar los subproductos de rutenio, seguido de filtración a través de gel de sílice (L.A. Paquette y otros, Org. Lett. 2000, 2, 1259). Un tercer método consiste en tratar la mezcla cruda de reacción con óxido de trifenilfosfina o DMSO, seguido de filtración cromatográfica a través de gel de sílice (Y.M. Ahn y otros, Org. Lett. 2001, 3, 1411). En otro método se describe el tratamiento de la mezcla reactiva con gel de sílice y carbón activo, seguido de cromatografía sobre gel de sílice (J.H. Cho y B.M. Kim, Org. Lett., 2003, 5, 531).

ES 2 320 776 T3

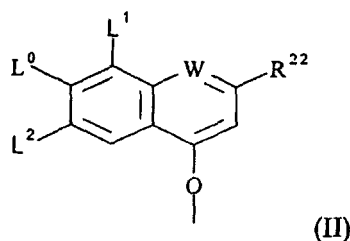
Sin embargo cada una de dichas técnicas aún tiene desventajas que las hacen desaconsejables para preparaciones a gran escala o para productos farmacéuticos. Introducen nuevas especies potencialmente tóxicas que incluso pueden ser químicamente incompatibles con el producto de reacción deseado que está siendo purificado. El ligando hidrosoluble es caro y hay que emplearlo en gran exceso respecto a los subproductos que deben eliminarse. Todos los métodos requieren extracciones o filtraciones cromatográficas, que son tediosas y aumentan el tiempo de proceso. Además estos métodos modifican químicamente el catalizador de rutenio, lo cual complica o elimina la posibilidad de reciclarlo.

Los compuestos macrocíclicos de la siguiente fórmula (I) y sus métodos de preparación son conocidos de: Tsanztrizos y otros, patente U.S. n° 6,608,027 B1; Llinas Brunet y otros, solicitud de patente U.S. n° 2003/0224977 A1; Llinas Brunet y otros, solicitud de patente U.S. n° 10/686,755, registrada el 16 de octubre de 2003; Llinas Brunet y otros, solicitud de patente U.S. n° 10/945,518, registrada el 20 de septiembre de 2004; Brandenburg y otros, solicitud de patente U.S. n° 10/818,657, registrada el 6 de abril de 2004, y patente WO 2004/092203; Samstag y otros, solicitud de patente U.S. n° 10/813,344, registrada el 30 de marzo de 2004, y patente WO 2004/089974:



donde

R^A es un grupo saliente o un grupo de la fórmula II



W es CH o N,

L^0 es H, halo, alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-6} , haloalquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , cicloalcoxi C_{3-6} , hidroxilo o $N(R^{23})_2$, en que cada R^{23} , independientemente, es H, alquilo C_{1-6} o cicloalquilo C_{3-6} ;

L^1 , L^2 son independientemente H, halógeno, alquilo C_{1-4} , -O-alquilo C_{14} , o -S-alquilo C_{14} (con el azufre en un estado oxidado); o bien

L^0 y L^1 o

L^0 y L^2 pueden estar unidos por enlace covalente, formando junto con los dos átomos de C a los que van unidos un anillo carbocíclico de 4, 5 o 6 miembros, en que uno o dos (en el caso de un anillo de 5 o 6 miembros) grupos - CH_2 - no unidos directamente entre sí pueden estar sustituidos independientemente por -O- o NR^a , donde R^a es H o alquilo C_{1-4} , y dicho anillo está opcionalmente monosustituido o disustituido con alquilo C_{1-4} ;

R^{22} es H, halo, alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-6} , haloalquilo C_{1-6} , tioalquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , cicloalcoxi C_{3-6} , alcoxialquilo C_{2-7} , arilo C_6 o C_{10} o Het, siendo Het un heterociclo saturado o insaturado de cinco, seis o siete miembros que contiene de uno a cuatro heteroátomos escogidos entre nitrógeno, oxígeno y azufre; y dicho cicloalquilo, arilo o Het están sustituidos con R^{24} ,

ES 2 320 776 T3

siendo R^{24} H, halo, alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-6} , alcoxi C_{1-6} , cicloalcoxi C_{3-6} , NO_2 , $N(R^{25})_2$, $NH-C(O)-R^{25}$ o $NH-C(O)-NH-R^{25}$, en que cada R^{25} es independientemente: H, alquilo C_{1-6} o cicloalquilo C_{3-6} ;

o bien R^{24} es $NH-C(O)-R^{26}$, donde R^{26} es alquilo C_{1-6} o cicloalquilo C_{3-6} ;

R^3 es hidroxilo, NH_2 o un grupo de fórmula $-NH-R^9$, en que R^9 es arilo C_6 o 10 , heteroarilo, $-C(O)-R^{20}$, $-C(O)-NHR^{20}$ o $-C(O)-OR^{20}$, siendo R^{20} alquilo C_{1-6} o cicloalquilo C_{3-6} ;

D es una cadena alquilen saturada o insaturada de 5 a 10 átomos que lleva opcionalmente uno a tres heteroátomos elegidos independientemente entre: O, S o $N-R^{27}$, en que R^{27} es H, alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-6} o $C(O)R^{28}$, en que R^{28} es alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-6} o arilo C_6 o 10 ;

R^4 es H o bien uno hasta tres sustituyentes en cualquier átomo de dicha cadena D, elegidos del grupo formado por: alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , hidroxilo, halo, amino, oxo, tio o tioalquilo C_{1-6} ;

y

A es una amida de la fórmula $-C(O)-NH-R^{11}$, en que R^{11} se escoge del grupo formado por: alquilo C_{1-8} , cicloalquilo C_{3-6} , arilo C_6 o 10 , aralquilo C_{7-16} o SO_2R^{5A} , donde R^{5A} es alquilo C_{1-8} , cicloalquilo C_{3-7} , alquil- C_{1-6} -cicloalquilo C_{3-7} ;

o bien A es un ácido carboxílico o una sal o un éster farmacéuticamente aceptables del mismo.

Los compuestos de la fórmula (I) se revelan en los documentos de patente arriba citados como agentes para el tratamiento de infecciones por el virus de la hepatitis C (VHC) o como productos intermedios para la preparación de estos agentes anti-VHC, tal como se describe ahí, mediante RCM de una diolefina acíclica, usando catalizadores a base de rutenio. En estos procesos previos el producto ciclado se purifica por cromatografía en columna o empleando un agente secuestrante tal como trishidroximetilfosfina (THP) para eliminar el sub-producto de rutenio de la mezcla reactiva. Sin embargo estos procesos tienen las mismas desventajas anteriormente descritas, que los hacen desaconsejables para preparaciones a gran escala o para productos farmacéuticos.

Aquí describimos un método que no tiene las desventajas arriba descritas, para eliminar los subproductos del catalizador de rutenio del producto ciclado de la fórmula (I). En el proceso de la presente invención se emplea un tratamiento con fluido supercrítico como técnica para separar el producto macrocíclico de la fórmula (I) de los subproductos del catalizador de rutenio.

Se ha referido que puede utilizarse dióxido de carbono supercrítico como un medio de reacción versátil para llevar a cabo ciertas reacciones de metátesis olefínica, y en el caso de las reacciones de metátesis olefínica con ciclación (RCM) las propiedades de solubilidad del dióxido de carbono supercrítico pueden aprovecharse para aislar los productos RCM de bajo peso molecular del complejo de rutenio mediante extracción con fluido supercrítico (Furstner y otros, J. Am. Chem. Soc., 2001, 123, 9000; W. Leitner, C. R. Acad. Sci. Paris, Serie IIc, Chimie, 2000, 3, 595; Furstner y otros, Angew. Chem., 1997, 109, 2562, y Angew. Chem. Int. Ed. Engl., 1997, 36, 2466). Sin embargo, aunque existen numerosos ejemplos del uso de productos RCM de bajo peso molecular, no hay ninguna revelación o sugerencia de que esta técnica sea efectiva para extraer y separar productos RCM de mayor peso molecular como los compuestos de fórmula (I) de los subproductos de rutenio.

Resumen breve de la presente invención

La presente invención se refiere a un proceso para eliminar rutenio o compuesto de rutenio de una mezcla que lleva:

- (i) un compuesto de fórmula (I) como el anteriormente descrito;
- (ii) un disolvente orgánico; y
- (iii) rutenio o compuesto de rutenio;

dicho proceso consiste en:

- (1) exponer dicha mezcla a una cantidad suficiente de dióxido de carbono presurizado, para formar una solución fluida en que el compuesto de fórmula (I) y el disolvente orgánico son sustancialmente solubles, pero dicho rutenio o compuesto de rutenio es sustancialmente insoluble, con lo cual las partículas de rutenio o de compuesto de rutenio precipitan de dicha solución;
- (2) introducir la solución fluida en un área de presión inferior, para expeler al menos parte de dicho dióxido de carbono de la solución fluida y obtener una solución de disolvente orgánico que contiene el compuesto de fórmula (I) y el disolvente orgánico;

ES 2 320 776 T3

(3) repetir opcionalmente las etapas (1) y (2) una o más veces, usando la solución en disolvente orgánico obtenida en la etapa (2) como mezcla para exponer en la etapa (1) a dicho dióxido de carbono presurizado; y

5 (4) recuperar opcionalmente el compuesto de fórmula (I) de la solución en disolvente orgánico.

Dependiendo de las condiciones empleadas, este proceso se puede utilizar para reducir significativamente el nivel de rutenio en el compuesto recuperado de fórmula (I), en algunos casos hasta menos de unos 60 ppm.

10 Descripción detallada de la presente invención

I. Definiciones

15 A no ser que se indique de otro modo, todos los términos empleados en esta solicitud de patente deben entenderse según su significado corriente, tal como es conocido en el estado técnico. A continuación se establecen otras definiciones más específicas para ciertos términos usados en la presente solicitud de patente:

20 El término "aproximadamente" referido a un valor citado significa $\pm 20\%$ de dicho valor, preferiblemente $\pm 10\%$, con mayor preferencia $\pm 5\%$, sobre todo $\pm 1\%$. Cuando el término "aproximadamente" se usa en relación con un margen de valores se refiere a ambos límites de dicho margen. Por ejemplo, la frase "aproximadamente 30 hasta 150" equivale a "aproximadamente 30 hasta aproximadamente 150".

25 El término "condiciones de proceso" se refiere a las condiciones específicas en que se lleva a cabo un proceso de la presente invención.

30 El término "sustancialmente soluble", referido por ejemplo a la solubilidad del compuesto de la fórmula (I) y del disolvente orgánico en la solución fluida, significa que en las condiciones elegidas para el proceso el disolvente orgánico y el compuesto de la fórmula (I) pueden disolverse hasta un nivel de al menos 95% aproximadamente, preferiblemente de al menos 99% aproximadamente, en la solución fluida.

35 El término "sustancialmente insoluble", referido por ejemplo a la solubilidad del rutenio o del compuesto de rutenio en la solución fluida, significa que en las condiciones elegidas para el proceso el rutenio o el compuesto de rutenio no sería más soluble del 10% en peso aproximadamente, preferiblemente no más del 5% en peso aproximadamente, sobre todo no más del 1% en peso aproximadamente, en la solución fluida. Es preferible que en las condiciones elegidas para el proceso el rutenio o el compuesto de rutenio sea básica y totalmente insoluble en la solución fluida.

Los siguientes productos químicos pueden ser citados por estas abreviaciones:

Abreviación	Nombre químico
Boc	terc-butoxicarbonilo
45 DABCO	1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano
DBU	1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno
50 DCC	1,3-diciclohexilcarbodiimida
DCHA	diciclohexilamina
55 DIPEA	diisopropiletilamina o base de Hünigs
DMAP	dimetilaminopiridina
60 DMF	N,N-dimetilformamida
DMSO	dimetilsulfóxido
65 DMTMM	4-(4,6-dimetoxi-1,3,5-triazin-2-il)-4-metilmorfolinio cloruro

ES 2 320 776 T3

(Continuación)

Abreviación	Nombre químico
EDC	1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida hidrocloruro
HATU	O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetra- metiluronio hexafluorofosfato
HBTU	O-benzotriazol-1-il-N,N,N',N'-tetrametil- uronio hexafluorofosfato
HOAT	1-hidroxi-7-azabenzotriazol
HOBT	1-hidroxibenzotriazol
MCH	metilciclohexano
MIBK	4-metil-2-pentanona
NMP	1-metil-2-pirrolidona
SHE	2-etilhexanoato sódico
TBTU	O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametil- uronio tetrafluoroborato
THF	tetrahidrofurano
THP	trishidroximetilfosfina

II. Etapas del proceso

Etapa 1

Exposición de la mezcla al dióxido de carbono

En esta primera etapa, una mezcla que lleva un compuesto macrocíclico de fórmula (I), rutenio o compuesto de rutenio y un disolvente orgánico se expone a dióxido de carbono presurizado para formar una solución fluida. En una forma de ejecución, la mezcla que se expone es una mezcla reactiva procedente de una reacción de metátesis olefínica ciclante (RCM) del correspondiente compuesto de dieno acíclico, disuelta en un disolvente orgánico y catalizada por un catalizador basado en rutenio. Esta reacción RCM da generalmente como resultado una mezcla reactiva que contiene un compuesto macrocíclico de fórmula (I), catalizador de rutenio y subproductos del catalizador de rutenio, todo disuelto en un disolvente orgánico. En esta forma de ejecución es dicha mezcla reactiva la que se puede exponer al dióxido de carbono presurizado, para extraer con fluido supercrítico el producto macrocíclico de fórmula (I) disuelto en disolvente orgánico y separarlo del rutenio, del catalizador de rutenio y de los subproductos del catalizador. Esta extracción es factible gracias a las diferentes solubilidades del compuesto macrocíclico de fórmula (I), del disolvente orgánico, del rutenio, del catalizador de rutenio y de los subproductos del catalizador en la solución fluida resultante que puede obtenerse en las condiciones de proceso adecuadas.

En general la mezcla reactiva se expone a una cantidad de dióxido de carbono presurizado suficiente para formar una solución fluida en la cual el compuesto de la fórmula (I) y el disolvente orgánico sean sustancialmente solubles, pero el rutenio o compuesto de rutenio sea sustancialmente insoluble, de manera que el compuesto de la fórmula (I) permanezca sustancialmente disuelto mientras el rutenio y los compuestos de rutenio precipitan de la solución fluida, proporcionando la separación deseada. La cantidad de dióxido de carbono usada debería ser suficiente para que la solución fluida resultante quede saturada con los compuestos de rutenio, provocando su precipitación. El tipo y

ES 2 320 776 T3

cantidad de dióxido de carbono y las condiciones de proceso a emplear en cada caso son fáciles de determinar por un especialista en el campo de las técnicas de tratamiento con fluidos supercríticos, por referencia a la descripción y a los ejemplos de la presente invención, así como a técnicas conocidas.

5 En formas de ejecución particulares la mezcla se puede exponer al dióxido de carbono presurizado (a) introduciendo el dióxido de carbono en un recipiente que contenga la mezcla (generalmente un proceso discontinuo) o (b) introduciendo la mezcla en un recipiente que contenga el dióxido de carbono, por ejemplo, inyectando la mezcla en el recipiente que contiene el dióxido de carbono (generalmente para procesos continuos). Para introducir el dióxido de carbono presurizado en un recipiente que contiene la mezcla se puede usar cualquiera de las condiciones convencionales (es decir temperatura, presión, caudal de fluido, recipientes de precipitación, variaciones de boquillas, etc.) comúnmente empleadas en el estado técnico para el proceso de recristalización gas antisolvente (GAS). Al introducir la mezcla en un recipiente que contiene un dióxido de carbono presurizado se puede usar cualquiera de las condiciones corrientes (es decir, temperatura, presión, caudal de fluido, recipientes de precipitación, variaciones de boquillas, etc.) comúnmente empleadas en el estado técnico para procesos con fluidos supercríticos antisolventes (SAS). Véase Saim y otros, solicitud de patente U.S. nº de publicación 2003/0066800 A1, incorporada aquí por referencia, como descripción de técnicas adaptables a la presente invención. Evidentemente las condiciones de proceso ahí descritas pueden ser adaptadas por el especialista experto, dentro de amplios márgenes, a fin de obtener el rendimiento óptimo deseado del método de la presente invención.

20 En el proceso continuo la mezcla suele introducirse en un recipiente que contiene el dióxido de carbono presurizado, por ejemplo, inyectando la mezcla continuamente, a un caudal adecuado, en un recipiente que contenga el dióxido de carbono comprimido a un nivel de presión apropiado para extraer el compuesto de la fórmula (I) y el disolvente orgánico, y para precipitar los compuestos de rutenio. Habitualmente la mezcla y el dióxido de carbono se introducen simultánea y continuamente en el recipiente a caudales relativos apropiados. La relación de caudales molares entre la mezcla y el dióxido de carbono debería estar comprendida preferiblemente en el intervalo de 0,001 hasta 0,2 aproximadamente, con mayor preferencia en el intervalo de 0,01 hasta 0,05 aproximadamente. La presión, la temperatura y los caudales molares de dióxido de carbono y de mezcla deberían ser preferentemente apropiados para que la solución fluida fuera homogénea en el recipiente de precipitación. La boquilla para introducir la mezcla en el recipiente de precipitación puede ser, por ejemplo, de orificio, capilar, ultrasónica o coaxial, p.ej. del tipo empleado en un método de SEDS, tal como se ha expuesto anteriormente. Alternativamente la mezcla se puede introducir a través de una línea u orificio corriente, sin capacidad de atomización por pulverización.

Las condiciones de proceso preferidas para la etapa de exposición son las siguientes: la exposición se efectúa preferiblemente a una temperatura comprendida en el intervalo de aproximadamente 0,8 a 2,0 veces la temperatura crítica del dióxido de carbono en grados Kelvin y a una presión comprendida en el intervalo de aproximadamente 0,5 a 30 veces la presión crítica del dióxido de carbono; con mayor preferencia a una temperatura comprendida en el intervalo de aproximadamente 1,0 a 1,1 veces la temperatura crítica del dióxido de carbono en grados Kelvin y a una presión comprendida en el intervalo de aproximadamente 1 a 10 veces la presión crítica del dióxido de carbono.

40 En una forma de ejecución específica la etapa de exposición se lleva a cabo a una temperatura de 30 a 150°C, aproximadamente, y a una presión de 74 a 500 bar, aproximadamente.

Es deseable que la solución final fluida, resultante de la exposición de la mezcla al dióxido de carbono, contenga un alto nivel de dióxido de carbono. Preferiblemente la cantidad de dióxido de carbono en la solución final fluida resultante está comprendida en el intervalo de 50 hasta 99,9% aproximadamente, con mayor preferencia de 80 a 99,9% aproximadamente.

50 En otra forma de ejecución la etapa de exposición puede realizarse en presencia de un lecho de material soporte capaz de retener partículas precipitadas de rutenio o de compuestos que contienen rutenio, el cual puede resultar efectivo para reducir más la cantidad de rutenio o de compuestos de rutenio en el compuesto extraído de fórmula (I). El material soporte usado en el método de la presente invención puede escogerse entre cualesquiera que sean efectivos para retener partículas precipitadas de rutenio o de compuestos que lleven rutenio. Como ejemplos de soportes utilizables cabe mencionar lactosa, incluyendo formas hidratadas de la misma, dextrosa, sacarosa, almidón, polietilenglicol, PVP, polivinilalcohol, lecitina, celulosa microcristalina, hidroxipropilmetilcelulosa, carbonato cálcico, fosfato dicálcico, trifosfato cálcico, carbonato magnésico, cloruro sódico y tierra de diatomeas. El lecho de material soporte se mantiene preferiblemente en un estado de mezcla, por ejemplo, agitándolo con uno o más dispositivos giratorios. Se prefieren las velocidades comprendidas en el intervalo de 50 hasta 3.000 rpm.

60 Como disolvente orgánico se puede usar cualquiera en el cual el compuesto de fórmula (I) sea sustancialmente soluble y que a su vez sea sustancialmente en dióxido de carbono y en la solución fluida resultante en las condiciones de proceso elegidas. En una forma de ejecución este disolvente orgánico puede ser el empleado en la reacción RCM de preparación del compuesto macrocíclico de fórmula (I) tal como se ha expuesto anteriormente. Como ejemplos de disolventes orgánicos utilizables cabe citar tolueno, diclorometano, THF, dioxano, acetato de etilo, acetato de terc-butilo, metil-terc-butiléter, metanol, agua y mezclas de los mismos.

65 El rutenio o el compuesto de rutenio que debe extraerse de la mezcla es normalmente el catalizador de rutenio usado en la reacción RCM y cualquier subproducto de rutenio en la mezcla reactiva resultante de la reacción RCM.

ES 2 320 776 T3

Etapa 2

Evaporación del dióxido de carbono

5 Tras la precipitación del rutenio o de los compuestos de rutenio en la solución fluida, ésta se introduce en una zona de menor presión para expeler, al menos en parte, el dióxido de carbono de la solución, con lo cual queda una disolución que contiene el compuesto de fórmula (I) en disolvente orgánico. La solución fluida sale del recipiente de precipitación y se expande a un nivel inferior de presión, para separar el dióxido de carbono de la solución en disolvente orgánico. La solución en disolvente orgánico puede recuperarse en un condensador y el dióxido de carbono se puede evaporar o reciclar al proceso. Normalmente la zona de presión inferior se halla a la presión ambiente.

Etapa 3

Proceso opcional de recirculación

15 Las dos primeras etapas -exposición de la mezcla al dióxido de carbono y evaporación de dióxido de carbono- pueden repetirse opcionalmente una o más veces, empleando la solución en disolvente orgánico resultante de la primera etapa de evaporación para exponerla nuevamente al dióxido de carbono. Esta recirculación puede ser útil para rebajar todavía más el contenido de rutenio en el producto de fórmula (I). Según una forma de ejecución el procedimiento puede repetirse una o dos veces.

Etapa 4

Recuperación opcional del compuesto de la fórmula (I)

25 Opcionalmente, el compuesto de la fórmula (I) con menor contenido de rutenio se puede recuperar de la solución en disolvente orgánico, por ejemplo, empleando técnicas corrientes de destilación o precipitación. Luego el compuesto de la fórmula (I) recuperado se podría formular para preparar una composición farmacéutica anti-VHC o se podría utilizar como producto intermedio para preparar agentes anti-VHC, tal como se puede deducir de los numerosos documentos de patente citados anteriormente en la información sobre los antecedentes.

30 El proceso de la presente invención ha demostrado que el nivel de rutenio en el compuesto recuperado de la fórmula (I) se puede reducir significativamente a niveles más aceptables para los procesos farmacéuticos. En formas de ejecución concretas el nivel de rutenio en el compuesto recuperado de la fórmula (I) es inferior a 10000 ppm aproximadamente, preferiblemente inferior a 1000 ppm aproximadamente, preferiblemente inferior a 300 ppm aproximadamente, preferiblemente inferior a 100 ppm aproximadamente, preferiblemente inferior a 60 ppm aproximadamente. Las condiciones de proceso aquí descritas se pueden ajustar por el técnico especialista, a fin de obtener el rendimiento óptimo deseado y los menores niveles posibles de rutenio con el método de la presente invención.

40

III. Los compuestos de fórmula (I)

Otras formas de ejecución más específicas de los compuestos de fórmula (I) incluyen los siguientes:

45

III.A.

50 R^A es un grupo saliente escogido entre: OH, O-PG, donde PG es un grupo protector, o $-\text{OSO}_2-\text{R}^{27}$, donde R^{27} está escogido entre p-tolilo, p-bromofenilo, p-nitrofenilo, metilo, trifluorometilo, perfluorobutilo y 2,2,2-trifluoroetilo; o bien R^A es un grupo de fórmula II, y

W es N;

L^0 es H, alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , hidroxilo, cloro;

55

L^1 y L^2 son independientemente H, halógeno o alquilo C_{1-4} ;

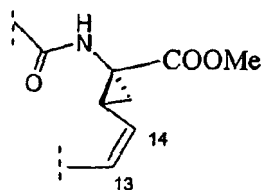
60

65

ES 2 320 776 T3

D es una cadena totalmente carbonada de 7 átomos que contiene un doble enlace cis en la posición 13, 14; y R^B es un fragmento de la fórmula siguiente, donde el enlace 14-isopropilo está en posición sin respecto al grupo éster:

5



10

IV. Métodos para sintetizar compuestos de fórmula (I)

15

Los compuestos de la fórmula (I) se pueden preparar por los métodos descritos en los numerosos documentos de patente citados anteriormente en el apartado informativo sobre antecedentes y/o por los métodos expuestos más adelante. Los compuestos de fórmula (I) se preparan preferentemente mediante reacciones de metátesis olefínica ciclante (RCM) en presencia de catalizadores a base de rutenio.

20

En los siguientes esquemas de síntesis, a no ser que se especifique otra cosa, todos los grupos sustituyentes en las fórmulas químicas tienen los mismos significados que en la fórmula (I). Los reactantes utilizados en los esquemas de síntesis descritos más adelante se pueden obtener tal como aquí se indica o, si no, pueden adquirirse en el comercio o pueden prepararse a partir de materiales comercialmente disponibles, usando métodos conocidos del estado técnico. Así, por ejemplo, algunos materiales de partida, pueden obtenerse mediante los métodos descritos en las solicitudes de patente internacional WO 00/09543 y WO 00/09558, y en las patentes U.S. n° 6,323,180 B1 y U.S. n° 6,608,027 B1.

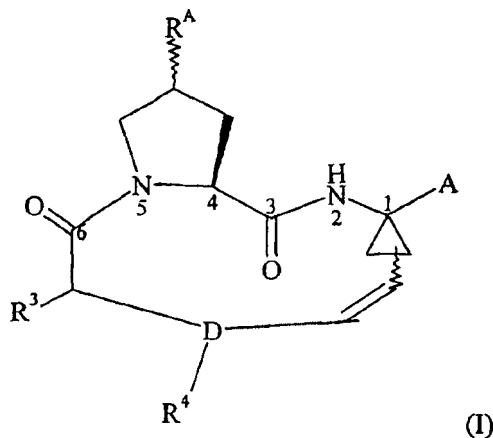
25

30

Las condiciones y tiempos óptimos de reacción variarán según los reactantes empleados en concreto. Si no se indica de otra manera, los disolventes, las temperaturas, las presiones y otras condiciones de reacción pueden seleccionarse fácilmente por cualquier especialista experimentado. En el apartado de ejemplos de síntesis se ofrecen procedimientos específicos. El curso de la reacción puede controlarse normalmente por cromatografía líquida de alta presión (HPLC), si se desea, y los productos intermedios y finales pueden purificarse por cromatografía sobre gel de sílice y/o por recristalización.

En una forma de ejecución particular, los compuestos de fórmula I abajo definidos:

35



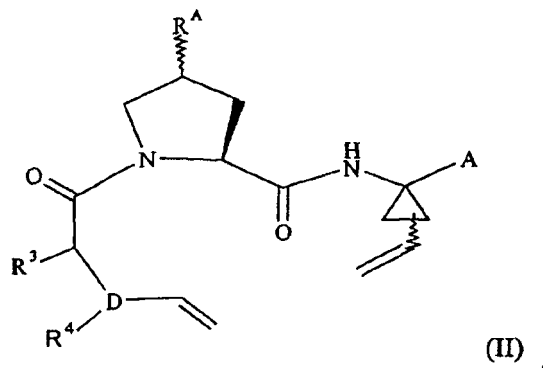
40

45

50

se pueden preparar sometiendo un dieno de la fórmula II

55



60

65

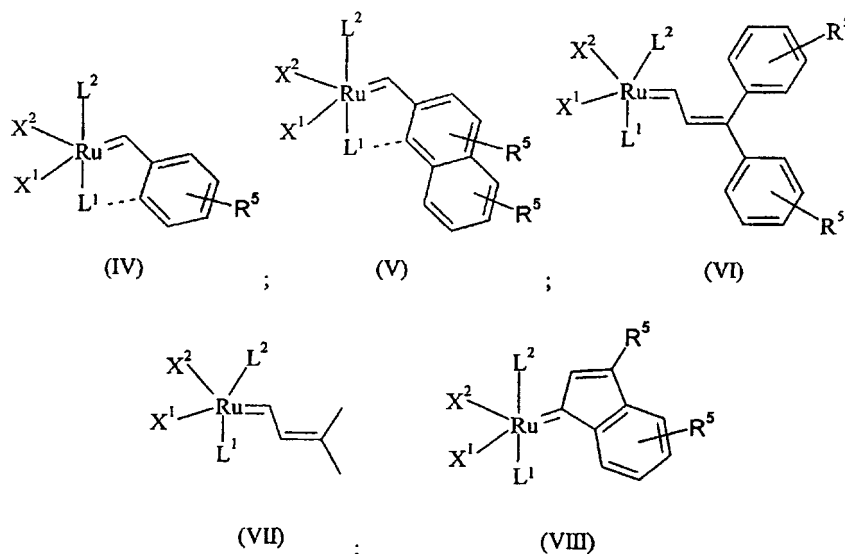
ES 2 320 776 T3

donde R^A , R^3 , R^4 , D y A son tal como se han definido arriba, a una reacción de metátesis ciclante en presencia de un catalizador de rutenio;

y cuando A es un grupo éster de ácido carboxílico en el compuesto resultante de fórmula (I), sometiendo opcionalmente el compuesto de la fórmula (I) a condiciones de hidrólisis para obtener un compuesto de fórmula (I) en que A es un grupo de ácido carboxílico;

y cuando A es un grupo de ácido carboxílico en el compuesto resultante de fórmula (I), combinando opcionalmente este compuesto con una sulfonamida de fórmula $R^{5A}SO_2NH_2$ en presencia de un agente de copulación adecuado como TBTU o HATU, con el fin de obtener un compuesto de la fórmula (I), en la cual A es $-C(O)-NH-SO_2R^{5A}$.

Entre los catalizadores de rutenio idóneos para la etapa de metátesis ciclante cabe citar cualquiera de los catalizadores bien conocidos de rutenio que son útiles para las reacciones RCM, incluyendo los compuestos de fórmula IV, V, VI, VII o VIII:



donde

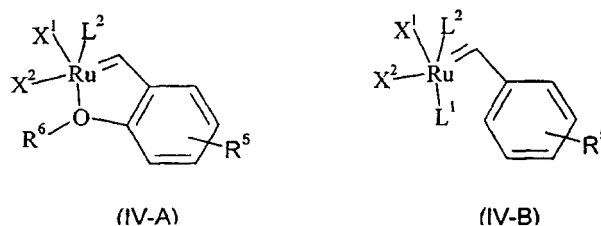
X^1 y X^2 representan independientemente un ligando aniónico,

L^1 representa un ligando neutro dador de electrones, que está unido al átomo de rutenio y opcionalmente al grupo fenilo, y

L^2 representa un ligando neutro dador de electrones, que está unido al átomo de rutenio; y R^5 es uno o más sustituyentes en el anillo benzénico, cada uno de ellos seleccionado independientemente entre hidrógeno, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , HS-alquilo C_{1-6} , HO-alquilo C_{1-6} , perfluoroalquilo C_{1-6} , ciclo-alquilo C_{3-6} , alcoxi C_{1-6} , hidroxilo, halógeno, nitro, imino, oxo, tio o arilo; y

donde X^2 y L^2 juntos pueden formar opcionalmente un ligando bidentado.

En una forma de ejecución más específica el catalizador de rutenio es un compuesto de fórmula (IV-A) o (IV-B):



donde

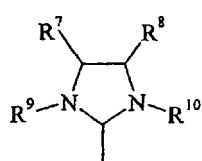
L^1 es un grupo fosfino trisustituido de fórmula PR_3 , en que R se escoge entre alquilo C_{1-6} y cicloalquilo C_{3-8} ,

ES 2 320 776 T3

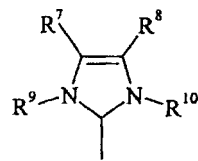
L^2 es un grupo fosfino trisustituido de fórmula PR_3 , en que R se escoge entre alquilo C_{1-6} y cicloalquilo C_{3-8} , o

L^2 es un grupo de la fórmula A o B:

5



(A)



(B)

10

donde

15

R^7 y R^8 simbolizan independientemente un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , arilo C_{6-12} , o aril- C_{6-12} -alquilo C_{1-6} , y

20

R^9 y R^{10} simbolizan independientemente un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , arilo C_{6-12} , o aril- C_{6-12} -alquilo C_{1-6} , cada uno de ellos opcionalmente sustituido con uno, dos o tres grupos escogidos entre hidrógeno, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , HS-alquilo C_{1-6} , HO-alquilo C_{1-6} , perfluoroalquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-6} , alcoxi C_{1-6} , hidroxilo, halógeno, nitro, imino, oxo, tio o arilo;

25

X^1 y X^2 representan independientemente un átomo de halógeno;

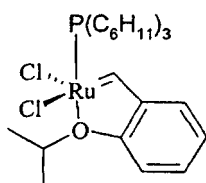
R^5 representa hidrógeno o nitro; y

R^6 representa un grupo alquilo C_{1-6} .

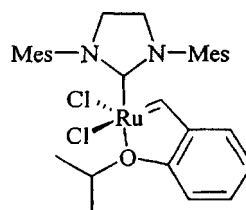
30

En otra forma de ejecución más específica el catalizador de rutenio se elige entre:

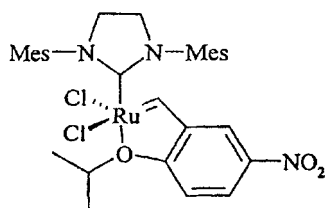
35



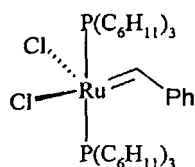
40



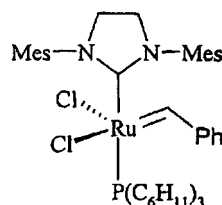
45



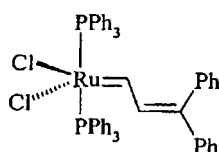
50



55



60



65

donde Ph es fenilo y Mes es 2,4,6-trimetilfenilo.

ES 2 320 776 T3

Los catalizadores a base de rutenio que son útiles para la etapa de metátesis ciclante -como los arriba descritos- son todos conocidos y pueden obtenerse mediante técnicas de síntesis usuales. Véanse por ejemplo las referencias citadas preliminarmente en el apartado de antecedentes, y también las siguientes, como ejemplos de dichos catalizadores basados en rutenio:

Organometallics 2002, 21, 671; 1999, 18, 5416; y 1998, 17, 2758;

J. Am. Chem. Soc. 2001, 123, 6543; 1999, 121, 791; 1999, 121, 2674; **2002**, 124, 4954; 1998, 120, 2484; 1997, 119, 3887; 1996, 118, 100; y 1996, 118, 9606;

J. Org. Chem. 1998, 63, 9904; y 1999, 64, 7202; Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 1998, 37, 2685; 1995, 34, 2038; 2000, 39, 3012 y 2002, 41, 4038;

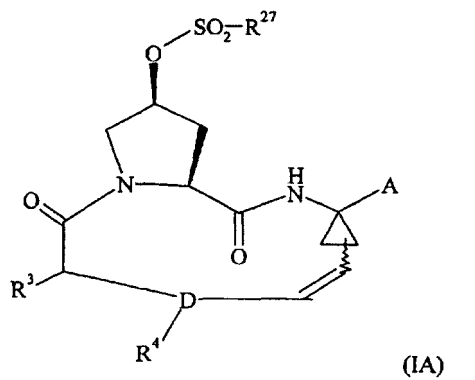
patentes U.S. 5,811,515; 6,306,987 B1; y 6,608,027 B1.

La reacción de metátesis puede efectuarse en presencia de un disolvente orgánico como diluyente, en un intervalo de temperatura de 40 hasta 120°C aproximadamente, con preferencia de 60 hasta 100°C aproximadamente, en particular a 80°C aproximadamente. En una forma de ejecución preferida el disolvente orgánico está escogido entre alcanos tales como n-pentano, n-hexano o n-heptano, hidrocarburos aromáticos como benceno, tolueno y xileno, e hidrocarburos clorados como diclorometano, triclorometano, tetraclorometano o dicloroetano.

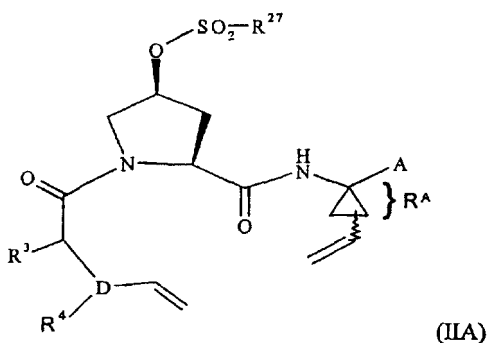
En otra forma de ejecución preferida la relación molar entre el compuesto diénico de la fórmula II y el catalizador está comprendida entre 1000:1 y 100:1, preferiblemente entre 500:1 y 110:1, en especial entre 250:1 y 150:1.

En otra forma de ejecución preferida el proceso se lleva a cabo a una relación entre compuesto diénico de fórmula II y diluyente comprendida entre 1:400 en peso y 1:25 en peso, preferiblemente entre 1:200 en peso y 1:50 en peso, sobre todo entre 1:150 en peso y 1:75 en peso.

En otra forma de ejecución concreta los siguientes compuestos de fórmula IA:



donde R³, R⁴, R²⁷, A y D tienen el significado indicado para la fórmula I, se pueden preparar mediante macrociclación de un compuesto de fórmula IIA:



donde R³, R⁴, R²⁷, D y A son tal como se ha definido anteriormente;

en presencia de un catalizador de rutenio.

ES 2 320 776 T3

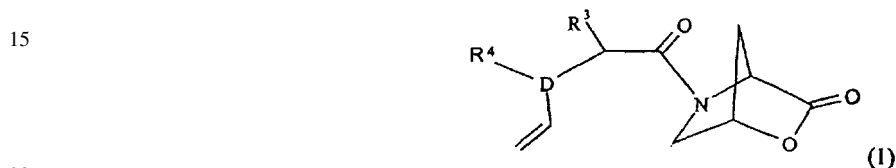
Las condiciones y los catalizadores idóneos para transformar por metátesis el dieno IIA en el macrociclo IA son los mismos que anteriormente se han descrito para transformar por metátesis el dieno II en el macrociclo I.

Los compuestos diénicos de fórmula (II) utilizados como materiales de partida se pueden obtener partiendo de materias primas disponibles en el comercio, mediante las técnicas descritas en la patente U.S. nº 6,608,027 B1.

Los compuestos diénicos de fórmula (IIA) utilizados como materiales de partida se pueden obtener partiendo de materias primas disponibles en el comercio, mediante las técnicas descritas en las siguientes etapas (i), (ii) y (iii):

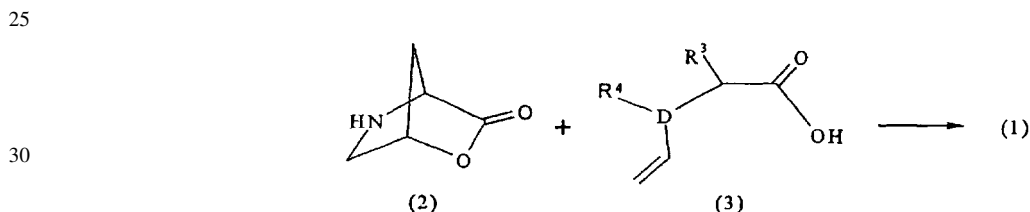
10 Etapa (i)

Esta etapa se refiere a un proceso para preparar un compuesto de fórmula (1):



que consiste en:

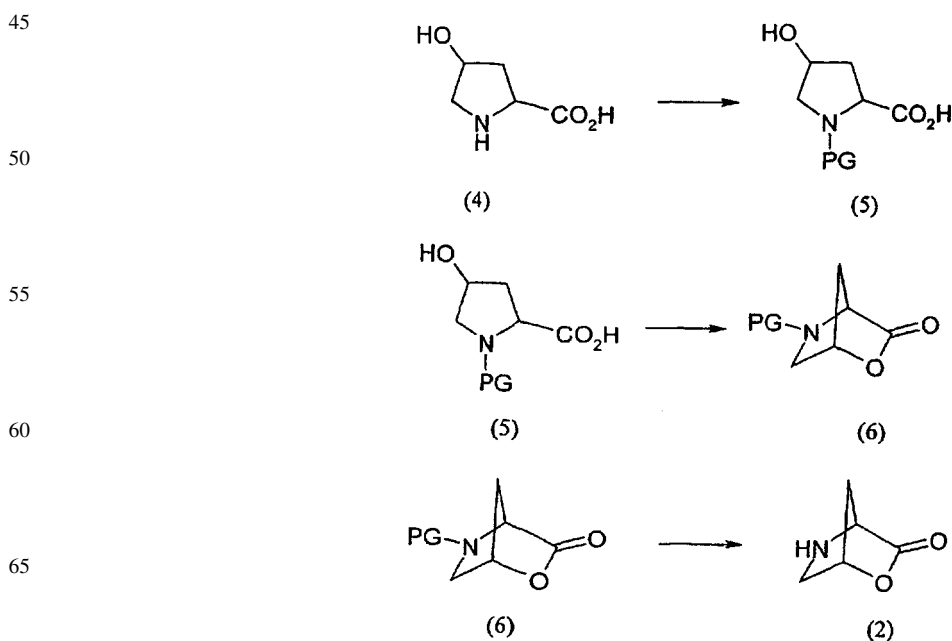
hacer reaccionar un compuesto de fórmula (2), o una sal del mismo, con un compuesto de fórmula (3):



35 El acoplamiento peptídico entre los compuestos de las fórmulas (2) y (3) puede lograrse bajo una variedad de condiciones conocidas del estado técnico, utilizando reactivos de acoplamiento peptídico tales como DCC, EDC, TBTU, HBTU, HATU, DMTMM, HOBT o HOAT, en disolventes apróticos como diclorometano, cloroformo, DMF, NMP, DMSO.

40 En una forma de ejecución específica el compuesto de la fórmula (2) se emplea bajo la forma de su sal de mesilato.

La lactona cíclica de la fórmula (2) usada como material de partida se puede obtener a partir de un compuesto de 4-hidroxiprolina de la fórmula (4), comercialmente disponible, empleando técnicas corrientes, tal como se ilustra en el siguiente esquema general:



ES 2 320 776 T3

En la primera etapa se introduce un grupo aminoprotector adecuado en el átomo de nitrógeno del anillo del compuesto de 4-hidroxirolina de la fórmula (4), empleando métodos convencionales. Por ejemplo, el compuesto de la fórmula (4) puede disolverse en un disolvente adecuado y hacerse reaccionar con un reactivo apropiado para la introducción del grupo amino-protector. Por ejemplo, sin pretender limitar su alcance, si el grupo protector propuesto es Boc (terc-butiloxicarbonilo), el compuesto (4) se hace reaccionar con el anhídrido Boc₂O (o Boc-ON), en una mezcla de disolventes tal como acetona/agua, MIBK/agua, THF/agua, añadiendo una base como NaOH, KOH, LiOH, trietilamina, diisopropiletilamina o N-metilpirrolidina, a la temperatura de 20-60°C.

En la segunda etapa, el compuesto de 4-hidroxirolina protegido de la fórmula (5) se transforma en el compuesto de lactona cíclica de fórmula (6), por reacción con un agente de ciclación adecuado en un disolvente apropiado. En una forma de ejecución el grupo OH del compuesto de fórmula (5) se hace reaccionar primero con un cloruro de ácido (tal como cloruro de metansulfonilo, cloruro de p-toluensulfonilo o cloruro de trifluorometansulfonilo) en un disolvente aprótico (tal como THF, dioxano, diclorometano, cloroformo, N-metilpirrolidona, dimetilsulfóxido, dimetilformamida, acetona o metilisobutilcetona) y en presencia de una base de amina terciaria (como N-metil-pirrolidina, diisopropiletilamina o trietilamina), a fin de obtener un compuesto con un grupo saliente apropiado, seguido de la ciclación del compuesto resultante en un disolvente aprótico polar (tal como dioxano), en presencia de una base de amina terciaria, para dar la lactona cíclica deseada de fórmula (6).

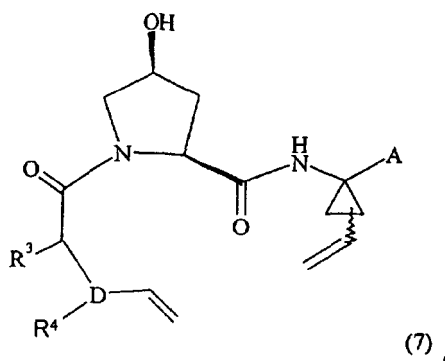
En la tercera etapa, el compuesto de lactona cíclica de la fórmula (6) se desprotege mediante técnicas convencionales de desprotección, por ejemplo calentando el compuesto de fórmula (6) en presencia de un ácido, tal como ácido p-toluen-sulfónico, HCl, HBr, HI, HF, H₂SO₄, H₃PO₄, ácido metanosulfónico o ácido trifluoroacético, para obtener el compuesto de la fórmula (2).

El compuesto de fórmula (2) puede convertirse opcionalmente en una forma salina por reacción con un ácido adecuado. En el siguiente apartado de ejemplos de síntesis se encuentra un ejemplo concreto de preparación de la sal de mesilato del compuesto de fórmula (2), partiendo de un compuesto apropiado de hidroxiprolina correspondiente a la fórmula (4).

El compuesto ácido sustituido de la fórmula (3) empleado como material de partida se puede obtener de materias primas comercialmente disponibles, usando las técnicas descritas en la patente U.S. n° 6,608,027 B1.

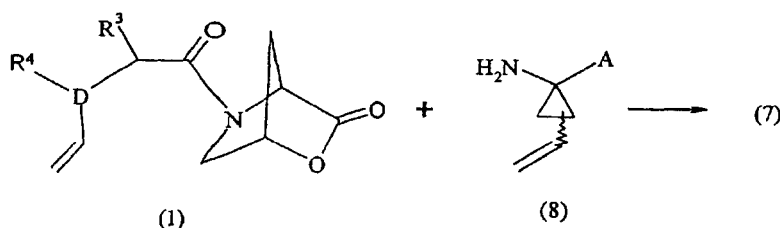
Etapa (ii)

La etapa (ii) se refiere a un proceso para preparar un compuesto de la fórmula (7):



que consiste en

hacer reaccionar un compuesto de la fórmula (1) con un compuesto de fórmula (8):



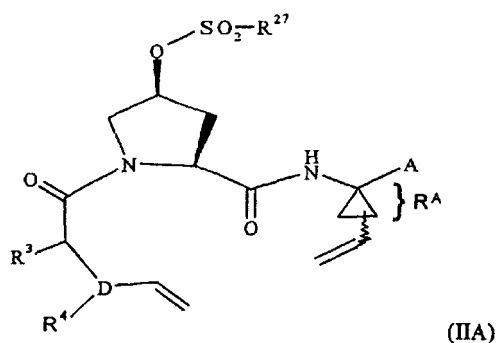
ES 2 320 776 T3

Una mezcla formada por un compuesto de la fórmula (1), un compuesto de la fórmula (8) y una base apropiada, tal como el 2-etilhexanoato sódico (SEH), en un disolvente idóneo (tal como agua, tolueno, piridina, una mezcla adecuada de disolventes tal como tolueno/THF o un sistema disolvente bifásico adecuado como agua/tolueno) se agita a una temperatura entre 20°C y 80°C, aproximadamente, hasta completar la reacción. La capa orgánica puede lavarse para separar el producto después de eliminar el disolvente.

El compuesto de la fórmula (8) empleado como material de partida se puede obtener de materias primas comercialmente disponibles, usando las técnicas descritas en las solicitudes de patente internacional WO 00/09543, WO 00/09558, y en las patentes U.S. n° 6,323,180 B1 y 6,608,027 B1.

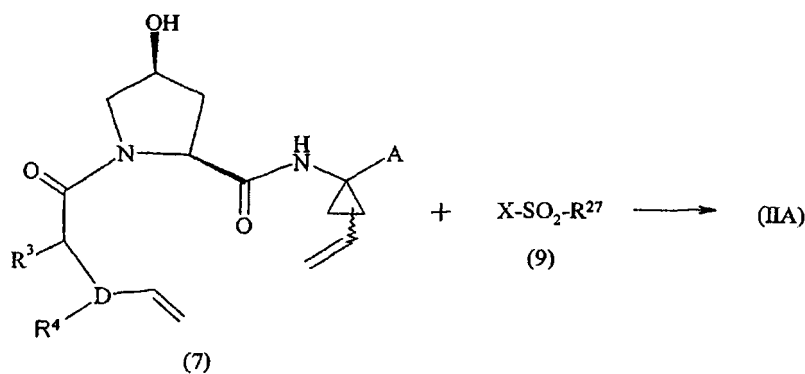
Etapa (iii)

La etapa (iii) se refiere a un proceso para preparar un compuesto de la fórmula (IIA):



que consiste en

hacer reaccionar un compuesto de la fórmula (7) con un compuesto de fórmula (9):



donde X representa un grupo saliente adecuado y R²⁷ se selecciona entre p-tolilo, p-bromofenilo, p-nitrofenilo, metilo, trifluorometilo, perfluorobutilo y 2,2,2-trifluoroetilo.

A una mezcla del compuesto de la fórmula (7) y una base orgánica (tal como DABCO, trietilamina, 1-metilpirrolidina o piridina) en un disolvente orgánico (tal como éter, diclorometano, cloroformo o tolueno) se le agrega una disolución del compuesto de la fórmula (9) y la mezcla resultante se agita a temperatura ambiente (15-25°C) hasta completar la reacción.

ES 2 320 776 T3

El siguiente esquema proporciona un sistema alternativo mediante el uso de métodos conocidos, para preparar un compuesto clave de fórmula 1h a partir de productos intermedios acíclicos:

5

Esquema 1

10

15

20

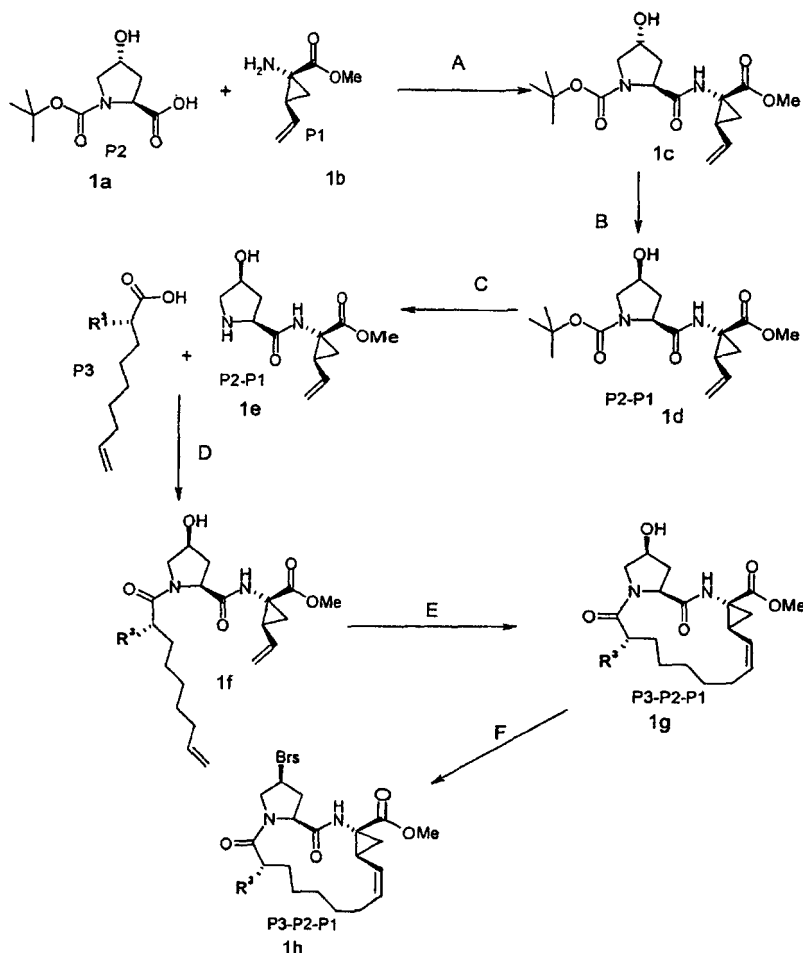
25

30

35

40

45



Esquema I

50 Etapas A, C, D: brevemente, los fragmentos P1, P2 y P3 se pueden unir mediante técnicas bien conocidas de acoplamiento de péptidos descritas de modo general en las patentes WO 00/09543 y WO 00/09558.

55 Etapa B: esta etapa consiste en invertir la configuración del sustituyente 4-hidroxilo. Hay varias vías para conseguirlo, como reconocerán los especialistas en la materia. Como ejemplo de método conveniente es bien conocida la reacción de Mitsunobu (Síntesis de Mitsunobu, enero 1981, 1-28; Rano y otros, Tet. Lett. 1994, 36, 3779-3792; Krchnak y otros, Tet. Lett. 1995, 36, 6193-6196).

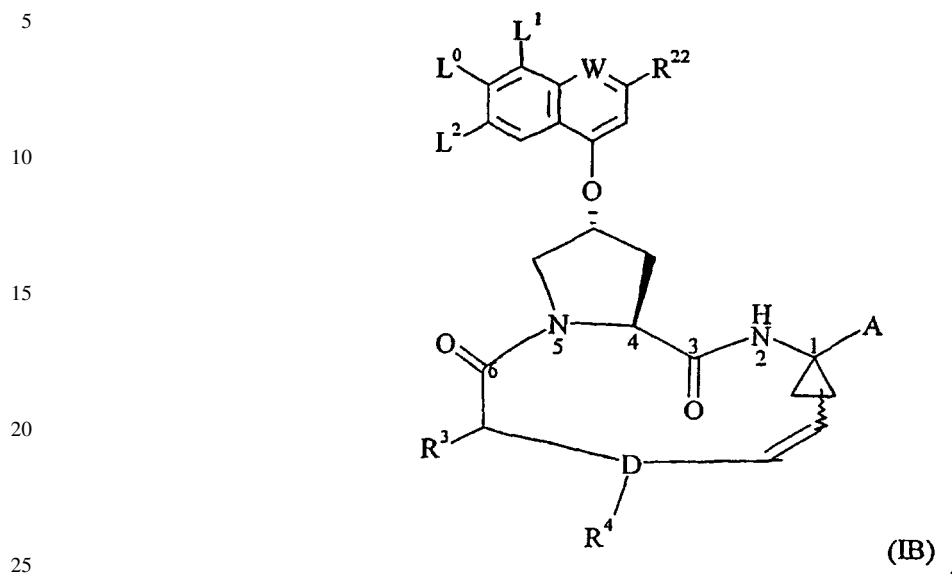
60 Etapa E: la formación del macrociclo se puede realizar mediante una metátesis olefínica, empleando un catalizador a base de rutenio como los citados previamente para la transformación por metátesis del compuesto diénico II en el macrociclo I.

Etapa F: la conversión del grupo hidroxilo de la prolina en un grupo saliente adecuado (p.ej. brosilato) se llevó a cabo haciendo reaccionar el OH libre con el correspondiente haloderivado (p.ej. cloruro de 4-bromobenzenosulfonilo).

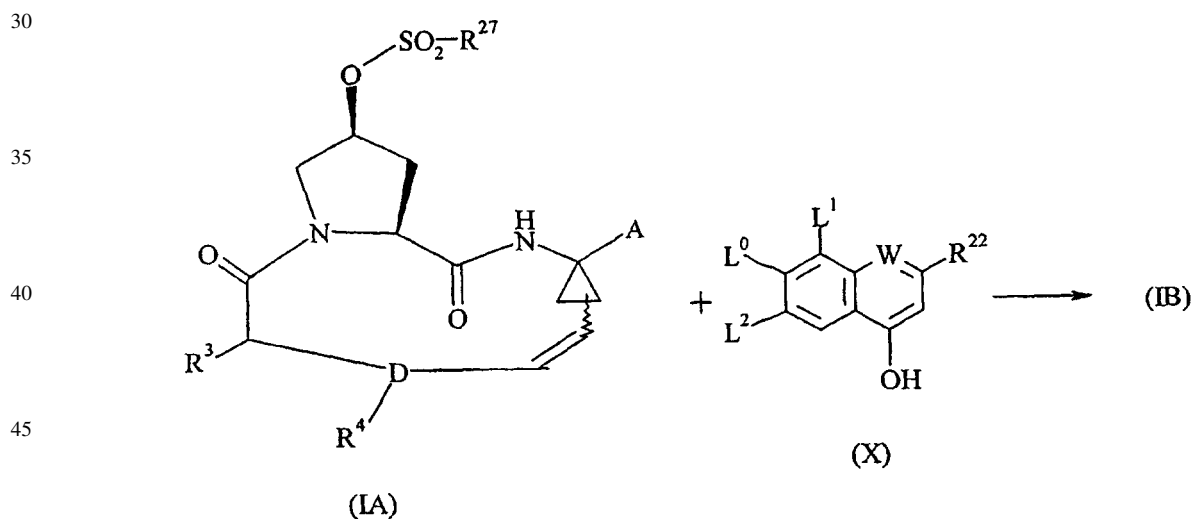
65 La subsiguiente transformación del compuesto principal de la fórmula 1h en otros compuestos de fórmula I se describe detalladamente en los ejemplos expuestos más adelante.

ES 2 320 776 T3

En una forma de ejecución los compuestos ciclados de la anterior fórmula IA se pueden utilizar para preparar otros compuestos de fórmula I, en que R^A es un grupo de fórmula II (p.ej. los siguientes compuestos de la fórmula IB), mediante esta secuencia:



cuyo proceso incluye la reacción de un compuesto macrocíclico de la fórmula (IA) con un compuesto de la fórmula (X):



50 y cuando A es un grupo éster de ácido carboxílico en el compuesto resultante de fórmula (IB), este compuesto se somete opcionalmente a condiciones de hidrólisis, para obtener un compuesto de fórmula (IB) en que A es un grupo ácido carboxílico;

55 y cuando A es un grupo de ácido carboxílico en el compuesto resultante de fórmula (IB), este compuesto se acopla opcionalmente con una sulfonamida de la fórmula R^{11A}SO₂NH₂ en presencia de un agente de acoplamiento adecuado, tal como TBTU o HATU, para obtener un compuesto de fórmula (IB) en el cual A es -C(O)-NH-SO₂R^{11A}.

60 Los compuestos de fórmula (IA) y (X) se mezclan en un disolvente orgánico aprótico (tal como THF, dioxano, diclorometano, cloroformo, N-metilpirrolidona, dimetilsulfóxido, dimetilformamida, acetona o metilisobutilcetona) en presencia de una base inorgánica u orgánica (como carbonato de cesio o DBU) a 40°C hasta 100°C, hasta completar la reacción. El tratamiento con agua, seguido de cristalización a partir de un disolvente adecuado, como acetato de etilo-heptano o acetato de etilo-metilciclohexano, proporciona los compuestos de la fórmula (IB).

65 Cuando en la fórmula (IB) A es un grupo éster de ácido carboxílico, el compuesto esterificado de la fórmula (IB) se puede someter opcionalmente a condiciones de hidrólisis, para obtener el respectivo compuesto de ácido carboxílico libre. La hidrólisis se puede efectuar empleando las condiciones usuales del estado técnico.

ES 2 320 776 T3

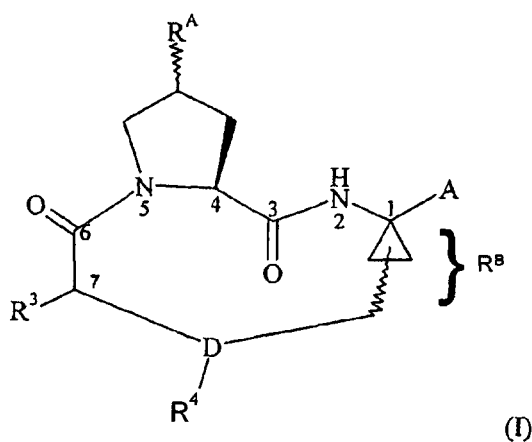
El compuesto de fórmula (X) utilizado como material de partida se puede obtener de materias primas comercialmente disponibles, mediante las técnicas descritas en las solicitudes de patente internacional WO 00/09543, WO 00/09558 y en las patentes U.S. n° 6,323,180 B1 y 6,608,027 B1.

Los compuestos de fórmula I se pueden someter al proceso de la presente invención como etapa siguiente a la fase de la reacción RCM formadora del producto ciclado o tras la conversión del producto ciclado en otros compuestos. Por ejemplo, el producto de reacción que contiene el compuesto ciclado IA se puede someter al proceso de la presente invención tras la RCM del compuesto IIA para formar el IA; y/o el producto de reacción IB se puede someter al proceso de la presente invención tras la conversión del compuesto IA en el compuesto IB, tal como se ha detallado arriba.

V. Formas de ejecución del proceso más concretas

Lo que sigue son otras formas de ejecución específicas del proceso de la presente invención:

Un proceso para eliminar rutenio o compuesto de rutenio de una mezcla que contiene: (i) un compuesto de la siguiente fórmula I:



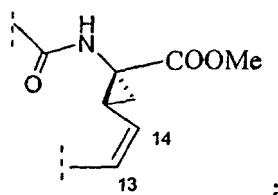
donde

R^A es $-\text{OSO}_2-\text{R}^{22}$, siendo R^{22} p-bromofenilo;

R^3 es $\text{NH}-\text{C}(\text{O})-\text{OR}^{20}$, siendo R^{20} ciclopentilo;

R^4 es H;

D es una cadena totalmente carbonada de 7 átomos, que lleva un doble enlace cis en la posición 13, 14; y R^B es un fragmento de la fórmula siguiente, en que el enlace 14-ciclopropilo está en posición sin respecto al grupo éster:



(ii) un disolvente orgánico; y

(iii) rutenio o compuesto de rutenio;

consistiendo dicho proceso en:

- (1) exponer dicha mezcla a dióxido de carbono presurizado, a una temperatura de 30 a 150°C aproximadamente y a una presión de 74 a 500 bar aproximadamente, para formar una solución que contiene dióxido de carbono, el compuesto de la fórmula (I) y el disolvente orgánico, de modo que las partículas de rutenio o del compuesto de rutenio precipitan de dicha solución;

ES 2 320 776 T3

- (2) introducir la solución en una zona de menor presión, para evaporar, al menos en parte, el dióxido de carbono de la solución y obtener una solución en disolvente orgánico que contiene el compuesto de la fórmula (I) y el disolvente orgánico;
- (3) repetir opcionalmente las etapas (1) y (2) una o más veces, empleando la solución en disolvente orgánico obtenida en la etapa (2) como mezcla para ser expuesta a dicho dióxido de carbono presurizado en la etapa (1); y
- (4) recuperar opcionalmente el compuesto de la fórmula (I) de la solución en disolvente orgánico.

Un proceso como el arriba descrito, en que la mezcla se expone al dióxido de carbono presurizado, inyectándola en un recipiente que contiene el dióxido de carbono presurizado, cuya proporción en la solución resultante es del orden del 80 al 99% aproximadamente.

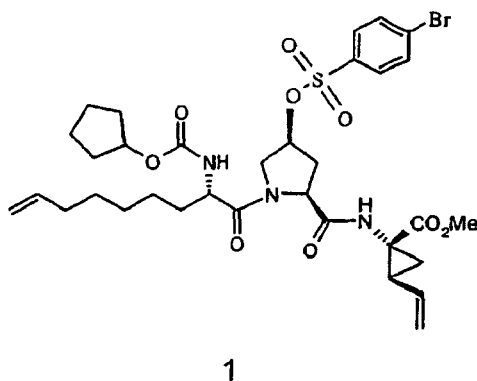
Un proceso como el arriba descrito, en que el nivel de rutenio en el compuesto recuperado de fórmula (I) es inferior a 1000 ppm aproximadamente, por ejemplo inferior a 300 ppm aproximadamente, por ejemplo inferior a 100 ppm aproximadamente, por ejemplo inferior a 60 ppm aproximadamente.

Los siguientes ejemplos describen técnicas que explican varios aspectos de la presente invención. No obstante, debe entenderse que estos ejemplos se presentan solo como ilustración y nada debe tomarse como limitación del alcance global de la presente invención.

Ejemplos

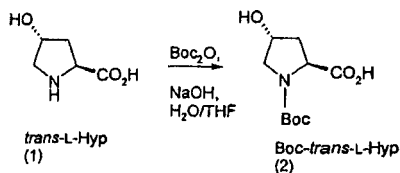
Ejemplo 1

Preparación de un producto intermedio diénico brosilado 1



Etapas 1

Introducción del protector Boc; síntesis de (2)



El grupo amino se protegió con el grupo Boc. (1) Se disolvió (trans-4-hidroxi-L-prolina) (249,8 g, 1,905 moles) en agua (375 ml) y solución de hidróxido sódico al 45% (203 g, 2,286 moles). Para asegurar una buena transferencia de fases se añadió terc-butanol (106 g). En un procedimiento diferente se usó acetona en vez de THF/terc-butanol. La mezcla de reacción se calentó a 50°C y se adicionó lentamente el anhídrido Boc₂O (424 g, 1,943 moles) disuelto en THF (425 ml) o en acetona. La reacción es exotérmica y genera gas (CO₂) al añadir el Boc₂O. Si la reacción no avanza como es de esperar, pueden agregarse cantidades catalíticas de DMAP (2,3 g, 19 mmoles). Tras la adición del Boc₂O la mezcla de reacción se mantuvo a 50°C durante ½ - 1 h y el THE se eliminó por destilación parcial. El pH de la solución restante se ajustó aproximadamente a 3 con HCl concentrado (204 g, 2,076 moles) y el producto se extrajo después con MIBK (1 litro) y nuevamente con MIBK (375 ml). Se calentó la capa orgánica y se destiló una parte del disolvente para eliminar las trazas de agua. El producto se cristalizó a partir de esta solución, añadiendo MCH (1,25 l), se separó por filtración, se lavó dos veces con MCH (375 ml) y se secó durante la noche a 40°C.

Rendimiento: 77-78%, cristales incoloros, P_f = 126-128°C.

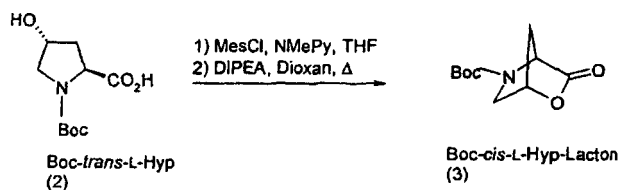
ES 2 320 776 T3

Etapa 2

Formación de la lactona; síntesis de (3)

5

10



15

20

Se disuelve (2) (416,3 g, 1,8 moles) en THE (2,08 l) y se enfría con hielo a una temperatura entre -5 y 10°C aproximadamente. Se añade cloruro de mesilo (392 g, 3,4 moles) y N-metilpirrolidina (429 g, 5 moles) y la mezcla se agita cerca de 1 h a -5°C aproximadamente. La mezcla se lava con agua y se calienta a reflujo. Se vierte dioxano (2,08 l) y el THE se elimina por destilación. Tras enfriar a temperatura ambiente se añade DIPEA (233 g, 1,8 moles) y la mezcla se calienta a reflujo. Después de 1 h se destila una parte del disolvente (830 ml), se enfría a la temperatura ambiente y se vierte una solución de KHSO₄ (14,4 g en 2,08 l de agua) y se deja que la solución se enfríe hasta temperatura ambiente. Los cristales resultantes se separan por filtración, se lavan con agua y se secan durante la noche a 45°C.

Rendimiento: 78-82%, agujas incoloras, P_f = 111°C.

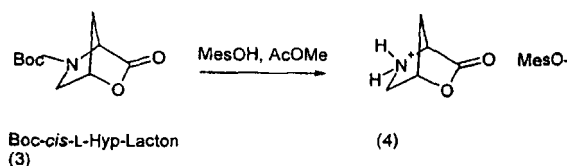
25

Etapa 3

Desprotección de la lactona; síntesis de (4)

30

35



40

45

La lactona (3) (267 g, 1,25 moles) se disuelve en metil-isobutilcetona (1467 ml). La suspensión se calienta a 50°C, hasta que la lactona queda completamente disuelta y parte del disolvente (130 ml) se separa por destilación, para eliminar trazas de agua. Se adiciona lentamente ácido metanosulfónico (240 g, 2,5 moles) a la mezcla reactiva. Durante la adición se desprende gas (CO₂, isobuteno). La mezcla reactiva se deja enfriar a temperatura ambiente y los cristales resultantes se separan por filtración, se lavan dos veces con acetona (con 400 ml cada vez) y se secan durante la noche a 40°C.

Rendimiento: 93-98%, cristales incoloros, P_f = 208-210°C.

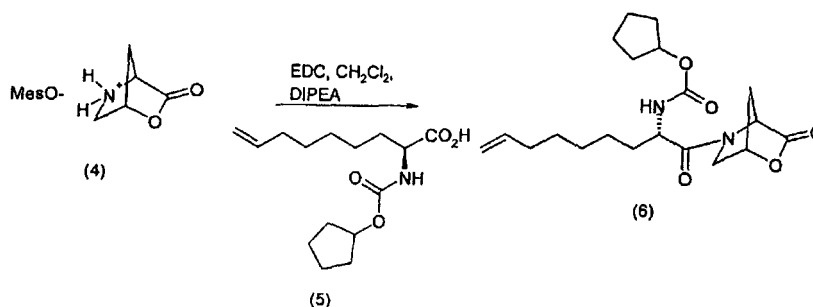
Etapa 4

50

Acoplamiento con (5); síntesis del dipéptido (6)

55

60



65

El compuesto (5) se puede obtener opcionalmente liberándolo de una forma salina del mismo. Por ejemplo, si se emplea una sal de DCHA, se disuelve (5)-DCHA (61,4 g, 132 mmoles) en tolueno (160 ml) y la solución resultante se lava con ácido sulfúrico diluido (5,3 g en 80 ml de agua) y agua (80 ml). Tras la separación de fases la solución se trata con carbón activo y la disolución resultante se almacena a temperatura ambiente.

ES 2 320 776 T3

La lactona desprotegida (4) (24,9 g, 119 mmoles) con EDC-HCl (26,8 g, 140 mmoles) se suspende en diclorometano (140 ml) y se enfría a temperatura ambiente. La suspensión se trata con la solución (5) obtenida anteriormente. A esta suspensión se le agrega lentamente diisopropiletilamina (base de Hünig, 16,3 g, 130 mmoles), manteniendo la reacción en atmósfera de nitrógeno a temperatura inferior a 20°C. Se filtra la suspensión y la solución resultante se lava con agua (80 ml), con ácido acético diluido (1,3 g en 80 ml de agua), con disolución de bicarbonato sódico al 5% (80 ml) y nuevamente con agua (80 ml). Tras la separación de las fases se elimina el diclorometano por destilación a presión reducida. La solución resultante se puede usar directamente en la etapa siguiente, aunque también puede purificarse por cristalización a partir de MCH.

10 Rendimiento: 95% (GC), solución amarillenta, $P_f = 58-60^\circ\text{C}$.

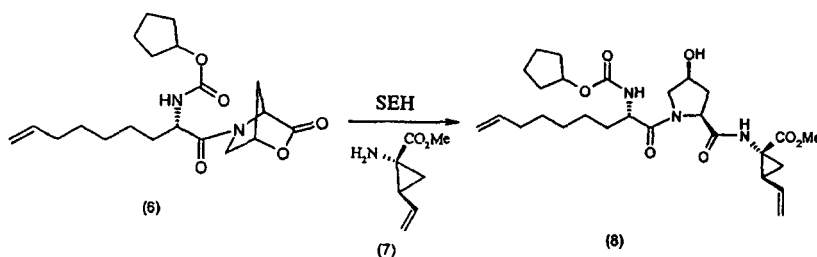
Etapa 5

Síntesis del dipéptido (8)

15

20

25



30

Una mezcla de (6) (10,0 g, 23,7 mmoles, 1,0 eq.), (7) (7,6 g, 24,2 mmoles, 1,02 eq.) y 2-etilhexanoato sódico (SEH) (5,9 g, 35,6 mmoles, 1,5 eq.) en agua (43 ml) y en tolueno (12 ml) se agita a 80°C durante 2 h. Para purificar se añade tolueno (75 ml) a 80°C. Después de agitar y separar la fase acuosa, la capa orgánica se lava con Na_2CO_3 1 M (3 x 30 ml), HCl 0,5 M (30 ml) y agua (2 x 30 ml). El disolvente se elimina al vacío.

35

Rendimiento de (8): 11,7 g, 22,5 mmoles, 95%; pureza: > 95% (área del pico HPLC) en forma de aceite ligeramente amarillo.

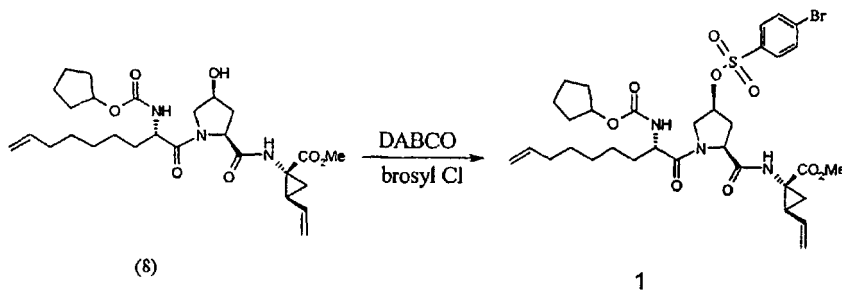
Etapa 6

Brosilación de (8); síntesis de 1

40

45

50



55

A una mezcla de (8) (10,7 g, 18,5 mmoles, 1,0 eq.), DABCO (3,3 g, 29,7 mmoles, 1,6 eq.) y tolueno (23 ml) se le agrega lentamente una solución de cloruro de 4-bromobencenosulfonilo (cloruro de brosilato, 6,6 g, 26,0 mmoles, 1,4 eq.) en tolueno (15 ml) a temperatura ambiente. La mezcla se agita 2 h. Para acabar, la capa orgánica se lava con Na_2CO_3 1 M (2 x 21 ml), se diluye con THF (21 ml) y se lava con HCl 0,5 M (21 ml) y agua (2 x 21 ml). El disolvente se elimina al vacío.

60

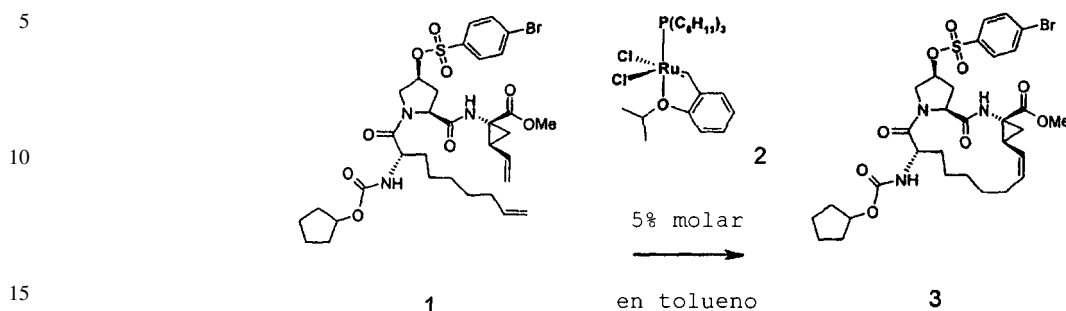
Rendimiento de (9): 12,3 g, 16,7 mmoles, 90%; pureza: > 95% (área del pico HPLC), en forma de un aceite de color ligeramente anaranjado. El producto crudo puede tratarse con carbón activo.

65

ES 2 320 776 T3

Ejemplo 2

Procedimiento de extracción de la mezcla de reacción RCM en una sola operación



El compuesto 1 (g) se disolvió en tolueno a una concentración de 0,01 M y se añadió un 5% molar del catalizador de rutenio 2. La reacción se agitó a 70°C durante 24 horas.

Una porción de la mezcla reactiva resultante (81 g) se introdujo después en un reactor de 1 l a presión. El reactor se calentó a 40°C y se introdujo CO₂ para lograr una presión de 96,5 bar. Se dejó equilibrar la mezcla en estas condiciones durante -30 minutos, luego se abrió cuidadosamente la salida del recipiente y el efluente se condujo a través de tubería inertizada, con un caudal de 1,5 ml/min., aproximadamente, hacia un frasco colector enfriado a 0°C. Se recogieron tres fracciones de aproximadamente igual volumen.

Se concentraron los extractos orgánicos y el residuo se secó a vacío elevado, para dar el producto 3 en forma de sólido amorfo (tres fracciones). La recuperación total fue de ~90% respecto a la masa del material recuperado concentrado. Las tres fracciones contenían casi exclusivamente el deseado producto 3 ciclado. La pureza del producto determinada por HPLC (220 nM) fue > 99% (menos del 1% de dímeros no deseados u otros subproductos). Comparativamente la HPLC de la mezcla de reacción cruda dio un 85% de pureza del producto deseado. Por análisis ICP-MS (espectroscopia de masas con plasma acoplado por inducción, véase H.D. Maynard y R. H. Grubbs, Tetrahedron Lett, 1999, 40, 4137, referencia 11) se encontró un nivel de rutenio de 56 ppm en el producto recuperado 3.

El sólido recuperado en el reactor era fuertemente coloreado y sobre todo contenía catalizador 2 recuperado junto con productos dímeros secundarios procedentes de la ciclación y subproductos del catalizador. La mezcla catalítica recuperada se recicló en una nueva reacción de metátesis y funcionó bien como catalizador (~95% de conversión después de 36 h).

Ejemplo 3

Procedimiento de extracción continua de la mezcla de reacción RCM

En un reactor a presión equipado y puesto a punto para la extracción con fluido supercrítico (véase US 6,294,194, que se incorpora aquí como referencia) se montaron filtros porosos de 0,5 micras a la entrada y a la salida. Se calentó a 40°C y se cargó CO₂ hasta una presión de 137,9 bar, manteniendo un flujo continuo de 100 ml/min. La mezcla cruda de reacción de metátesis (1.000 ml, obtenida por el mismo procedimiento del ejemplo 2) se inyectó continuamente a 5 ml/min. a través de una entrada separada. El efluente se condujo a través de una tubería inertizada, a un caudal de 5 ml/min., aproximadamente, hacia un frasco colector enfriado a 0°C y se dejó desgasificar. Tras haber inyectado un total de 1.000 ml de solución reactiva, el efluente recogido se dejó desgasificar totalmente, luego se concentró y el residuo se secó con vacío elevado. Por HPLC (220 nM) del residuo se encontró un producto 3 de pureza > 98%, con < 2% de dímeros no deseados u otros subproductos. La recuperación de 3 fue > 95%. El análisis ICP-MS dio un nivel de Ru de 839 ppm.

Ejemplo 4

Procedimiento de extracción continua con lactosa añadida

Se repitió el procedimiento de la misma manera que en el ejemplo 2, pero primero se cargó el reactor con lactosa (de 5-10 micras de tamaño de partícula, 10% en peso respecto al peso de solución reactiva inyectada). El producto de reacción se separó igual que en el ejemplo 2 y por análisis ICP-MS se hallaron 668 ppm de Ru.

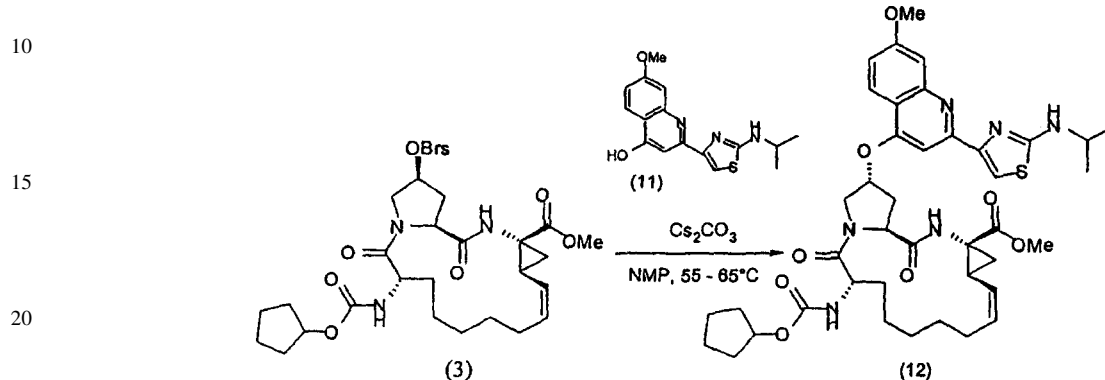
En lugar de lactosa también se puede utilizar tierra de diatomeas para disminuir la cantidad de Ru en el producto. Dicha cantidad también puede modularse ajustando el caudal del proceso.

Ejemplo 5

Posibles transformaciones subsiguientes del compuesto 3

5 Etapa 1

Síntesis de (12)



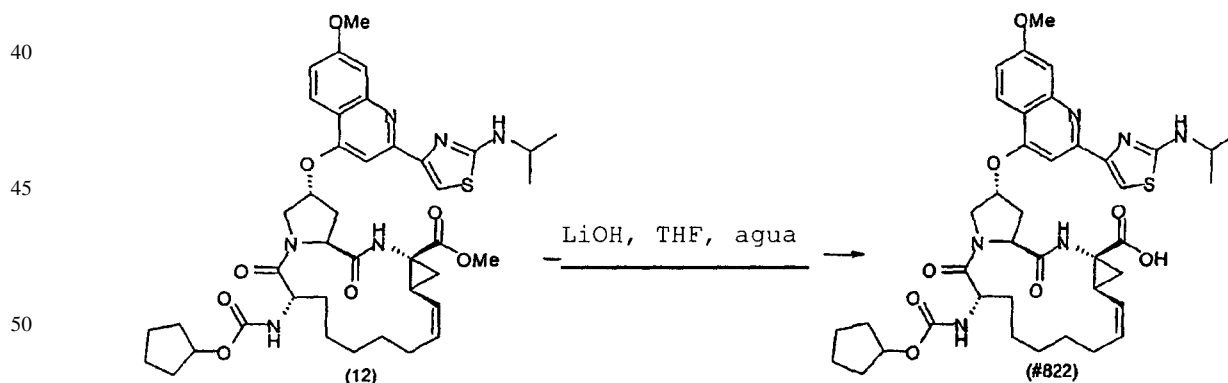
25 Una mezcla de (3) (1 eq.), Cs_2CO_3 (1 eq.) y 11 (1 eq.) en NMP se agita durante 8 h a 55 hasta 65°C. Después de completar la reacción la mezcla se diluye con acetato de etilo y se lava con 2,5% de solución de NaHCO_3 . La capa orgánica se extrae tres veces con una mezcla de una disolución de NaHCO_3 al 2,5% y NMP. La capa orgánica se trata con carbón activo, se filtra y el producto se cristaliza añadiendo n-heptano (o metilciclohexano). La suspensión se enfría a 5°C, el precipitado se filtra y se lava con acetato de etilo/n-heptano (o con acetato de etilo/metilciclohexano) y se seca al vacío.

30 Rendimiento: 60-70%, cristales blancos.

Si es necesario, el producto se puede recrystalizar a partir de acetato de etilo/metilciclohexano.

35 Etapa 2

Síntesis del compuesto #822 (un compuesto inhibidor de VHC)



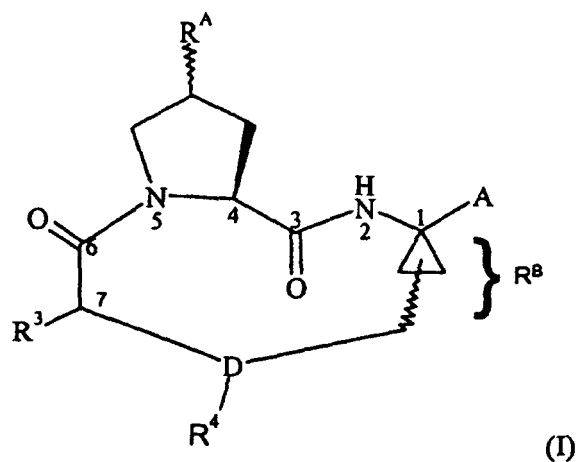
55 Se disuelven 20 g (0,025 moles) de (12) en 160 ml de THF y se añaden 2,45 g (0,0583 mmoles) de $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ a la solución. Tras agregar 54 ml de agua, la mezcla de reacción se agita al menos 8 h a una temperatura de 40-45°C. Una vez completada la conversión (HPLC), el sistema bifásico se enfría a 20-25°C. Después de separar las fases (se decanta una pequeña fase acuosa) se añaden 54 ml de etanol a la capa orgánica y el pH se ajusta a 5,5-5,7 añadiendo solución de HCl 1 M. La mezcla se calienta a 40-45°C y se agregan 80 ml de agua durante un periodo de al menos 30 min. (40-45°C). Durante este proceso la solución se enturbia. La mezcla se agita 60 min. más a una temperatura de 40-45°C (el producto debería precipitar a los 15 min.). Se añaden otros 80 ml de agua a 40-45°C durante un periodo de al menos 30 min. y la mezcla se agita 60 min. más a la misma temperatura. La suspensión se enfría a 20-25°C y se agita a esta temperatura durante 1 h. Después de filtrar el precipitado se lava tres veces con 20 ml de agua y se seca al vacío a 35°C (bajo ligera corriente de N_2).

65 Rendimiento: 17,7-18,7 g de (#822) crudo (90-95%)

El producto contiene entre 3 y 5% de agua.

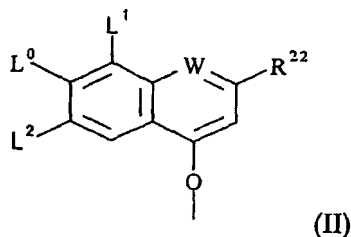
REIVINDICACIONES

1. Un proceso para eliminar rutenio o compuesto de rutenio de una mezcla que lleva: (i) un compuesto de la siguiente fórmula (I):



donde

R^A es un grupo saliente o un grupo de la fórmula II



W es CH o N,

L^0 es H, halo, alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-6} , haloalquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , cicloalcoxi C_{3-6} , hidroxilo o $N(R^{23})_2$, en que cada R^{23} , independientemente, es H, alquilo C_{1-6} o cicloalquilo C_{3-6} ;

L^1 , L^2 son independientemente H, halógeno, alquilo C_{1-4} , -O-alquilo C_{1-4} , o -S-alquilo C_{1-4} (con el azufre en un estado oxidado); o bien

L^0 y L^1 o

L^0 y L^2 pueden estar unidos por enlace covalente, formando junto con los dos átomos de C a los que van unidos un anillo carbocíclico de 4, 5 o 6 miembros, en que uno o dos (en el caso de un anillo de 5 o 6 miembros) grupos -CH₂- no unidos directamente entre sí pueden estar sustituidos independientemente por -O- o NR^a , donde R^a es H o alquilo C_{1-4} , y dicho anillo está opcionalmente monosustituido o disustituido con alquilo C_{1-4} ,

R^{22} es H, halo, alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-6} , haloalquilo C_{1-6} , tioalquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , cicloalcoxi C_{3-6} , alcoxialquilo C_{2-7} , arilo C_6 o C_{10} o Het, siendo Het un heterociclo saturado o insaturado de cinco, seis o siete miembros que contiene de uno a cuatro heteroátomos escogidos entre nitrógeno, oxígeno y azufre; y dicho cicloalquilo, arilo o Het están sustituidos con R^{24} ,

siendo R^{24} H, halo, alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-6} , alcoxi C_{1-6} , cicloalcoxi C_{3-6} , NO_2 , $N(R^{25})_2$, $NH-C(O)-R^{25}$ o $NH-C(O)-NH-R^{25}$, en que cada R^{25} es independientemente: H, alquilo C_{1-6} o cicloalquilo C_{3-6} ;

o bien R^{24} es $NH-C(O)-R^{26}$, donde R^{26} es alquilo C_{1-6} o cicloalquilo C_{3-6} ;

R^3 es hidroxilo, NH_2 o un grupo de fórmula $-NH-R^9$, en que R^9 es arilo C_6 o 10 , heteroarilo, $-O(O)-R^{20}$, $-C(O)-NHR^{20}$ o $-C(O)-OR^{20}$, siendo R^{20} alquilo C_{1-6} o cicloalquilo C_{3-6} ;

D es una cadena alquilenos saturada o insaturada de 5 a 10 átomos que lleva opcionalmente uno a tres heteroátomos elegidos independientemente entre: O, S o $N-R^{27}$, en que R^{27} es H, alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-6} o $C(O)R^{28}$, en que R^{28} es alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-6} o arilo C_6 o 10 ;

ES 2 320 776 T3

R⁴ es H o bien uno hasta tres sustituyentes en cualquier átomo de dicha cadena D, elegidos del grupo formado por: alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, hidroxilo, halo, amino, oxo, tio o tioalquilo C₁₋₆; y

A es una amida de la fórmula -C(O)-NH-R¹¹, en que R¹¹ se escoge del grupo formado por: alquilo C₁₋₈, cicloalquilo C₃₋₆, arilo C_{6 o 10}, aralquilo C₇₋₁₆ o SO₂R^{5A}, donde R^{5A} es alquilo C₁₋₈, cicloalquilo C₃₋₇, alquil-C₁₋₆-cicloalquilo C₃₋₇;

o bien A es un ácido carboxílico o una sal o un éster farmacéuticamente aceptables del mismo;

(ii) un disolvente orgánico; y

(iii) rutenio o compuesto de rutenio;

consistiendo dicho proceso en:

- (1) exponer dicha mezcla a una cantidad suficiente de dióxido de carbono presurizado, para formar una solución fluida en que el compuesto de fórmula (I) y el disolvente orgánico son sustancialmente solubles, pero dicho rutenio o compuesto de rutenio es sustancialmente insoluble, con lo cual las partículas de rutenio o de compuesto de rutenio precipitan de dicha solución;
- (2) introducir la solución fluida en un área de presión inferior, para expeler al menos parte de dicho dióxido de carbono de la solución fluida y obtener una solución en disolvente orgánico que contiene el compuesto de fórmula (I) y el disolvente orgánico;
- (3) repetir opcionalmente las etapas (1) y (2) una o más veces, usando la solución en disolvente orgánico obtenida en la etapa (2) como mezcla para exponer en la etapa (1) a dicho dióxido de carbono presurizado; y
- (4) recuperar opcionalmente el compuesto de fórmula (I) de la solución en disolvente orgánico.

2. Un proceso según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, cuya etapa (1) se lleva a cabo a una temperatura comprendida en el intervalo de aproximadamente 0,8 a 2,0 veces la temperatura crítica del dióxido de carbono en grados Kelvin y a una presión comprendida en el intervalo de aproximadamente 0,5 a 30 veces la presión crítica del dióxido de carbono.

3. Un proceso según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en cuya etapa (1) la mezcla se expone al dióxido de carbono presurizado (a) introduciendo el dióxido de carbono en un recipiente que lleve la mezcla o (b) introduciendo la mezcla en un recipiente que contenga el dióxido de carbono.

4. Un proceso según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en cuya etapa (1) la cantidad de dióxido de carbono en la solución fluida resultante está comprendida en el intervalo de 50 hasta 99,9% aproximadamente.

5. Un proceso según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, cuya etapa (1) se lleva a cabo en presencia de un lecho de material soporte capaz de retener partículas precipitadas de rutenio o de compuestos que contienen rutenio.

6. Un proceso según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, cuyas etapas (1) y (2) se repiten las etapas (1) y (2) una o más veces usando la solución en disolvente orgánico obtenida en la etapa (2) como mezcla para exponer en la etapa (1) a dicho dióxido de carbono presurizado.

7. Un proceso según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en que

R^A es un grupo saliente escogido entre: OH, O-PG, donde

PG es un grupo protector, o -OSO₂-R²⁷, donde R²⁷ se elige entre p-tolilo, p-bromofenilo, p-nitrofenilo, metilo, trifluorometilo, perfluorobutilo y 2,2,2-trifluoroetilo; o bien R^A es un grupo de fórmula II, y

W es N;

L⁰ es H, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, hidroxilo, cloro;

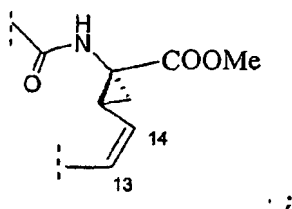
L¹ y L², independientemente entre sí, son H, halógeno o alquilo C₁₋₄;

ES 2 320 776 T3

R³ es NH-C(O)-OR²⁰, donde R²⁰ es ciclopentilo;

R⁴ es H;

D es una cadena totalmente carbonada de 7 átomos que contiene un doble enlace *cis* en la posición 13, 14; y R^B es un fragmento de la fórmula siguiente, donde el enlace 14-isopropilo está en posición *sin* respecto al grupo éster:



(ii) un disolvente orgánico; y

(iii) rutenio o compuesto de rutenio;

consistiendo dicho proceso en:

- (1) exponer dicha mezcla a una cantidad suficiente de dióxido de carbono presurizado, a una temperatura de 30 hasta 150°C aproximadamente y a una presión de 74 hasta 500 bar aproximadamente, para formar una solución fluida que contiene dióxido de carbono, el compuesto de fórmula (I) y el disolvente orgánico, con lo cual las partículas de rutenio o de compuesto de rutenio precipitan de dicha solución;
- (2) introducir la solución fluida en un área de presión inferior, para expeler al menos parte de dicho dióxido de carbono de la solución y obtener una solución en disolvente orgánico que contiene el compuesto de fórmula (I) y el disolvente orgánico;
- (3) repetir opcionalmente las etapas (1) y (2) una o más veces, usando la solución en disolvente orgánico obtenida en la etapa (2) como mezcla para exponer en la etapa (1) a dicho dióxido de carbono presurizado; y
- (4) recuperar opcionalmente el compuesto de fórmula (I) de la solución en disolvente orgánico.

10. Un proceso según la reivindicación 9, en que la mezcla se expone al dióxido de carbono presurizado inyectándola en un recipiente que contiene el dióxido de carbono presurizado y la cantidad de dióxido de carbono en la solución resultante está comprendida en el intervalo de 80 99% aproximadamente.

11. Un proceso según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en que el nivel de rutenio en el compuesto recuperado de la fórmula (I) es menor de 10000 ppm aproximadamente.

12. Un proceso según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en que el nivel de rutenio en el compuesto recuperado de la fórmula (I) es menor de 1000 ppm aproximadamente.

13. Un proceso según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en que el nivel de rutenio en el compuesto recuperado de la fórmula (I) es menor de 300 ppm aproximadamente.

14. Un proceso según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en que el nivel de rutenio en el compuesto recuperado de la fórmula (I) es menor de 100 ppm aproximadamente.

15. Un proceso según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en que el nivel de rutenio en el compuesto recuperado de la fórmula (I) es menor de 60 ppm aproximadamente.