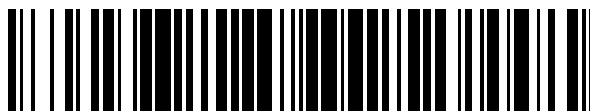


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 388 994**

51 Int. Cl.:
C07C 235/06 (2006.01)
C07C 235/16 (2006.01)
C07D 295/185 (2006.01)
C07D 487/04 (2006.01)
C07F 15/00 (2006.01)
A61K 38/05 (2006.01)
A61P 31/12 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **09730174 .1**
96 Fecha de presentación: **30.03.2009**
97 Número de publicación de la solicitud: **2276725**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **26.01.2011**

54 Título: **Nuevos complejos de rutenio, como catalizadores para reacciones de metátesis**

30 Prioridad:
11.04.2008 EP 08154367

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
22.10.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
22.10.2012

73 Titular/es:
F. HOFFMANN-LA ROCHE AG (100.0%)
Grenzacherstrasse 124
4070 Basel, CH

72 Inventor/es:
PUENTENER, KURT y
SCALONE, MICHELANGELO

74 Agente/Representante:
ISERN JARA, Jorge

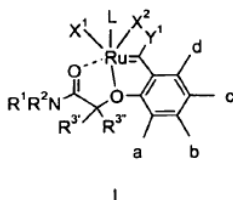
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar 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).

ES 2 388 994 T3

DESCRIPCIÓN

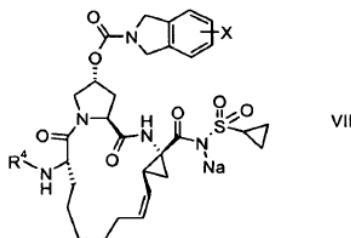
Nuevos complejos de rutenio, como catalizadores para reacciones de metátesis.

La presente invención, se refiere a nuevos catalizadores de metátesis de la fórmula

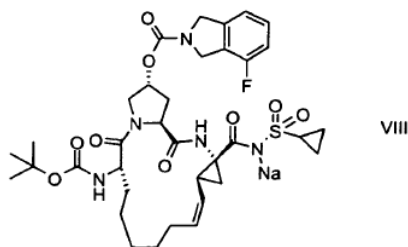


a un procedimiento para la preparación de los mismos, y a su uso en reacciones de metátesis, tales como la metátesis de cierre de anillo (RCM – [del inglés, Ring Closing Metatesis]-) o metátesis cruzada.

La invención, se refiere, adicionalmente, a un procedimiento para la fabricación de un compuesto macrocíclico de la fórmula



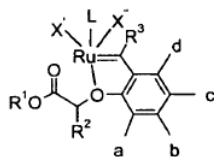
en donde, R⁴, es un grupo protector de amino y, X, es un átomo de halógeno. De una forma particular, se ha nominado el compuesto inhibidor de proteasa HCV de la fórmula



para el desarrollo pre-clínico.

Las reacciones de metátesis en las que se utilizan complejos de metal de rutenio o de otros metales de transición de transición, mientras tanto, son bien conocidos, y se han venido aplicando ampliamente, en las síntesis de compuestos macrocíclicos.

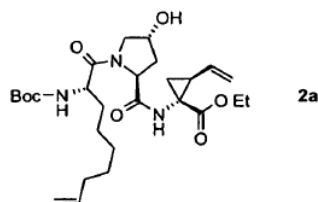
Así, por ejemplo, la publicación del documento de prioridad PCT de la patente internacional WO 2005 / 016 944, da a conocer un complejos de metal de rutenio, del tipo éster, de la fórmula



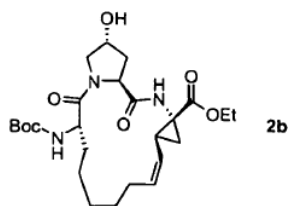
y su aplicación en reacciones de metástasis-

También, por parte de Grela et al. et al, en Chem. Eur. J., 2008, 14, 806-818, se muestra la aplicación de catalizadores de indilideno-rutenio, en metátesis de olefinas.

Así, por ejemplo, la publicación del documento de prioridad PCT de la patente internacional WO 2005 / 037 214 ó en la publicación del documento de prioridad PCT de la patente internacional WO 2007/015 824 se da a conocer una RCM de un dieno de la fórmula



en presencia de un catalizador de Nolan ó de Hoveyda, para formar un macrociclo de la fórmula

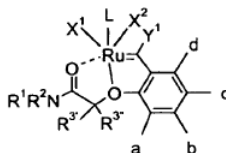


Se encontró que, la RCM, tal y como se discute en el arte especializado de la técnica, sufre de un bajo rendimiento de la reacción, debido a los modestos rendimientos productivos y a la reducida selectividad del catalizador, lo cual se traduce en una eficacia reducida y altos costes.

La finalidad y objetivo de la presente invención, por lo tanto, era la de encontrar catalizadores de metátesis superiores, y un procedimiento mejorado que fuera aplicable, a escala técnica, y que fuese apto para superar las desventajas conocidas en el arte especializado de la técnica.

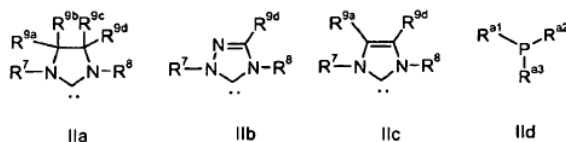
Se encontró que, los complejos de rutenio de la fórmula I, tenían el potencial para ser catalizadores de utilidad en reacciones de metátesis, tales como la metátesis de cierre de anillo y las reacciones de metátesis cruzada.

Los compuestos de la presente invención, se caracterizan mediante la fórmula



en donde, la línea de puntos, significa la existencia de bien ya sea un eslabón, o bien que no hay eslabón;

L es un ligando neutro, seleccionado de entre



en donde, R⁷ y R⁸, de una forma independiente la una con respecto a la otra, son alquilo C₁₋₆, arilo, alquenilo C₂₋₆ ó 1-adamantilo, y

R^{9a-d} son, de una forma independiente la una con respecto a la otra, hidrógeno, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, ó arilo, ó R^{9b} y R^{9c}, ó R^{9a} y R^{9d}, tomadas conjuntamente, forman un puente -(CH₂)₄,

ó en la fórmula IIc, R^{9a} y R^{9d}, son ambas halógeno;

R^{a1}, R^{a2} y R^{a3}, de una forma independiente la una con respecto a la otra, son alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₈, arilo, heteroarilo ó R^{a1} y R^{a2}, ó R^{a2} y R^{a3}, ó R^{a1} y R^{a3}, tomadas conjuntamente, forman un grupo ciclooctilo puentado en 1-5.

X¹ y X², de una forma independiente la una con respecto a la otra, son ligandos aniónicos;

Y^1 , es hidrógeno, alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-8} , alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} , alcoxi C_{1-6} , alquenoiloxi C_{2-6} , alquinoiloxi C_{2-6} , ariloxi, alcocarbonilo C_{1-6} , alquiltio C_{1-6} , arilo, ariltio, alquilsulfonilo C_{1-6} , alquilsulfino C_{1-6} ;

- 5 a, b, c y d, de una forma independiente la una con respecto a la otra, tienen el significado de hidrógeno, alquilo C_{1-6} , halógeno-alquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} , alcoxi C_{1-6} , alquenoiloxi C_{2-6} , alquinoiloxi C_{2-6} , alquilcarbonilo C_{1-6} , arilo, hydroxi, arilo, nitro, alcocarbonilo C_{1-6} , amino, mono-alquilamino C_{1-6} , ó di-alquilamino C_{1-6} , halógeno, tio, alquiltio C_{1-6} , ariltio, alquilsulfonilo C_{1-6} , alquilsulfino C_{1-6} , arilsulfonilo, SO_3H , alquilcarbonilamino C_{1-6} , arilcarbonilamino, alquilsulfonilamino C_{1-6} , arilsulfonilamino, halógeno-alquilsulfonilamino C_{1-6} , SO_3 -alquilo C_{1-6} u
10 $OSi(alquil\ C_{1-6})_3$ y $SO_2-NR'R''$, en donde, R' y R'' , de una forma independiente la una con respecto a la otra, tienen el significado de hidrógeno, arilo ó alquilo C_{1-6} , ó R' y R'' , conjuntamente con el átomo de N, forman un ciclo;

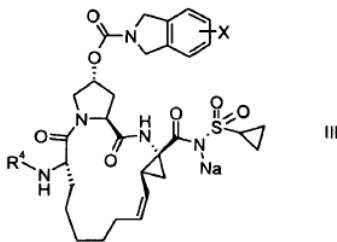
R^1 y R^2 , de una forma independiente la una con respecto a la otra, son hidrógeno, alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-8} , arilo, aril-alquilo C_{1-6} ó
15

R^1 y R^2 , conjuntamente con el átomo de N, forman un ciclo de 5 a 8 miembros, el cual puede contener nitrógeno, oxígeno ó azufre como heteroátomo adicional;

R^3 y $R^{3'}$, de una forma independiente la una con respecto a la otra, son alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-8} , arilo, aril-alquilo C_{1-6} .
20

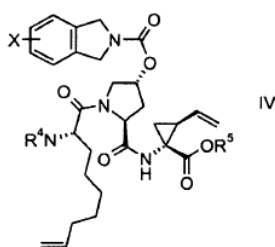
El objeto, podría alcanzarse adicionalmente, con el procedimiento de la presente invención, el cual se explica abajo, a continuación, de una forma general.

25 El procedimiento para la fabricación de un compuesto macrocíclico de la fórmula



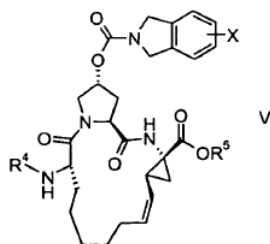
en donde, R^4 , es un grupo protector de amino, y X, es un átomo de halógeno, comprende las etapas de

40 a) someter un compuesto de dieno de la fórmula



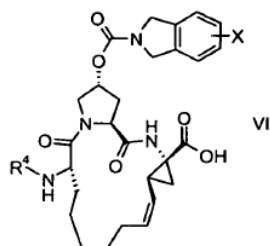
50 en donde, R^4 , es un grupo protector de amino, R^5 , es alquilo C_{1-4} y X, es halógeno, para la reacción de metátesis de cierre del anillo, en presencia de un compuesto de la fórmula I, de la forma que se ha definido anteriormente, arriba;

para formar un éster macrocíclico de la fórmula



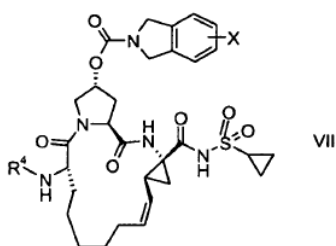
65 en donde, R^4 , es un grupo protector de amino, R^5 , es alquilo C_{1-4} , y X, es halógeno;

b) hidrolizando el éster metacrílico de la fórmula V, en presencia de una base, para formar el ácido macrocíclico de la fórmula



en donde, R^4 , es un grupo protector de amino y X, es halógeno

c) formando la sulfonamida macrocíclica de la fórmula



en donde, R^4 , es un grupo protector de amino y, X, es halógeno, mediante el acoplamiento del ácido macrocíclico de la fórmula VI, con una ciclopropilsulfonamida, y

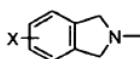
d), tratar la sulfonamida macrocíclica de la fórmula VII, con una base sódica, para formar el compuesto macrocíclico de la fórmula III.

Las definiciones que se facilitan abajo, a continuación, se exponen para ilustrar y definir el significado y el alcance de los varios términos utilizados para describir la invención aquí presentada.

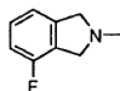
El término "grupo protector de amino" (o grupo amino-protector), se refiere a cualesquiera sustituyentes convencionalmente utilizados para impedir la reactividad del grupo amino. Los grupos protectores de amino (grupos amino-protectores) apropiados, se describen en Green T., "Protective Groups in Organic Synthesis", - Grupos protectores en la síntesis orgánica -, Capítulo 7, John Wiley and Sons, Inc., 1991, 309-385. los grupos protectores de amino apropiados, son los Fmoc, Cbz, Moz, Boc, Troc, Teoc ó Voc. El grupo protector de amino, tal y como se ha definido para R^4 , es el Boc.

El término "halógeno", se refiere a flúor, cloro, bromo, y yodo. El halógeno preferido, para X, es flúor, y para X^1 y X^2 , el cloro.

En una forma preferida de presentación, la porción de la fórmula



está para



El término "alquilo C_{1-6} ", solo o en combinación con otros grupos, se refiere a un radical hidrocarburo alifático, saturado, monovalente, de cadena ramificada o de cadena lineal, de uno a seis átomos de carbono, de una forma preferible, de uno a cuatro átomos de carbono. Este término, se ejemplifica adicionalmente mediante radicales tales

como los consistentes en metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, s-butilo, ter.-butilo, y pentilo ó hexilo, y sus isómeros.

El término "alquilo C₁₋₄", tal y como se utiliza aquí, en este documento, para R⁵, se refiere a un radical hidrocarburo alifático, saturado, monovalente, de cadena ramificada o de cadena lineal, de uno a cuatro átomos de carbono, tal como metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, s-butilo, tert.-butilo, de una forma preferible, etilo.

El término "alquenilo C₂₋₆", solo o en combinación con otros grupos, tal y como se utiliza aquí, en este documento, se refiere a un radical hidrocarburo alifático, insaturado, monovalente, de cadena ramificada o de cadena lineal, de uno a seis átomos de carbono, de una forma preferible, de uno a cuatro átomos de carbono. Este término, se ejemplifica adicionalmente mediante radicales tales como vinilo, propenilo, butenilo, petenilo, y hexenilo, y sus isómeros. De una forma preferible, el radical alquenilo, es vinilo.

El término "alquinilo C₂₋₆", solo o en combinación con otros grupos, tal y como se utiliza aquí, en este documento, se refiere a un radical hidrocarburo alifático, insaturado, monovalente, de cadena ramificada o de cadena lineal, de uno a seis átomos de carbono, de una forma preferible, de uno a cuatro átomos de carbono. Este término, se ejemplifica adicionalmente mediante radicales tales como etinilo, propinilo, butinilo, pentinilo ó hexinilo y sus isómeros.

El término "halógeno-alquilo C₁₋₆", se refiere a un radical alquilo C₁₋₆, en donde, halógeno, sustituido por halógeno, en donde, halógeno, tiene el significado proporcionado anteriormente, arriba. De una forma preferible, los radicales "halógeno-alquilo C₁₋₆", son los radicales alquilo C₁₋₆ fluorados, tales como CF₃, CH₂CF₃, CH(CF₃)₂, CH(CH₃)(CF₃), C₄F₉.

El término "alcoxi C₁₋₆", se refiere a un radical hidrocarburo alifático, saturado, monovalente, de cadena ramificada o de cadena lineal, de uno a seis átomos de carbono, de una forma preferible, de uno a cuatro átomos de carbono, unidos al átomo de oxígeno. Los ejemplos de "alcoxi" son metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, isobutoxi, y hexiloxi. Se prefieren los grupos alcoxi específicamente ejemplificados aquí, en este documento.

La cadena de alquilo de los grupos alcoxi, puede encontrarse opcionalmente sustituida, de una forma particular, mono-, di- ó tri-sustituida por grupos alcoxi, de la forma que se define anteriormente, arriba, de una forma preferible, mediante grupos metoxi ó etoxi ó mediante grupos arilo, de una forma preferible, mediante fenilo. El grupo alcoxi sustituido preferido, es el grupo benciloxi.

El término "alquilcarbonilo C₁₋₆", se refiere al grupo carbonilo sustituido por alquilo C₁₋₆, de una forma preferible, a un grupo alquilcarbonilo C₁₋₄. Éste incluye, por ejemplo, a acetilo, propanoílo, butanoílo, o pivaloílo. El grupo alquilcarbonilo preferido, es acetilo.

El término "alquiltio C₁₋₄", se refiere al grupo alquil C₁₋₆-S-, de una forma preferible, alquilo C₁₋₄, como por ejemplo, metiltio ó etiltio. Se prefieren los grupos alquiltio específicamente ejemplificados aquí, en este documento.

El término "ariltio", se refiere a un grupo aril-S, de una forma preferible, a feniltio.

El término "alquilsulfonilo C₁₋₆", se refiere a un grupo sulfonilo sustituido por alquilo C₁₋₆, de una forma preferible, a metilsulfonilo.

El término "alquilsulfínilo C₁₋₆", se refiere a un grupo sulfínilo sustituido por alquilo C₁₋₆, de una forma preferible, a metilsulfínilo.

El término "SO₂-arilo", se refiere a un radical arilo sustituido por sulfonilo. El radical SO₂-arilo preferido, es el SO₂-fenilo.

El término "SO₂NR'R", se refiere a un grupo sulfonilo, sustituido con un grupo amino NR'R", en donde, R' y R", de una forma independiente la una con respecto a la otra, tienen el significado de hidrógeno ó alquilo C₁₋₆, ó R' y R", conjuntamente con el átomo de N, forman un ciclo, como por ejemplo, -(CH₂)₄ ó -(CH)₄. El radical SO₂.NR'R" preferido, es SO₂N(CH₃)₂.

El término "mono- ó di-alquilamino C₁₋₆", se refiere a un grupo amino, el cual se encuentra mono- ó di-sustituido con alquilo C₁₋₆, de una forma preferible, alquilo C₁₋₄. Un grupo mono-alquilamino C₁₋₆, incluye, por ejemplo, a metilamino ó etilamino. El término "di-alquilamino C₁₋₆", incluye, por ejemplo, a dimetilamino, dietilamino, ó etilmetilamino. Se prefieren el mono- ó dialquilamino C₁₋₄, específicamente ejemplificados aquí, en este documento. Se entiende, mediante ello, el hecho de que, el término "di-alquilamino C₁₋₆, incluye sistemas de anillo, en donde, los dos grupos alquilo, conjuntamente con el átomo de nitrógeno a los cuales se encuentran éstos unidos, forman un h heterociclo de 4 a 7 miembros, el cual puede también portar uno o más heteroátomos seleccionados de entre nitrógeno, oxígeno ó azufre.

El término “cicloalquilo”, significa un grupo “cicloalquilo C₃₋₈”, que contiene de 3 a 8 átomos de carbono, tales como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo ó ciclooctilo.

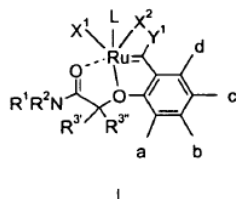
El grupo “arilo”, se refiere a un grupo fenilo ó naftilo, el cual puede encontrarse opcionalmente sustituido por halógeno, hidroxilo, CN, halógeno-alquilo C₁₋₆, NO₂, NH₂, N(H,alquilo), N(alquilo)₂, carboxi, aminocarbonilo, alquilo, alcoxi, alquilcarbonilo, alquilsulfonilo C₁₋₆, SO₂-arilo, SO₃H, SO₃-alquilo, SO₂-NR'R'', arilo y / ó ariloxi. El grupo arilo usualmente preferido, es fenilo, si bien, no obstante, la preferencia para el arilo, puede diferir, de la forma que se ha indica posteriormente, a continuación, para ciertos sustituyentes.

El término “ariloxi”, se refiere a un radical arilo, unido a un átomo de oxígeno. El término “arilo”, tiene el significado como el que se ha definido anteriormente, arriba. El grupo ariloxi preferido, es el feniloxi.

El término “arilalquilo”, se refiere a un radical arilo, unido a un grupo alquilo. El término “arilo”, tiene el significado como el que se ha definido anteriormente, arriba. El grupo arilalquilo preferido, es el bencilo.

El término “heteroarilo”, se refiere a un radical arilo heterocíclico, el cual contiene de 1 a 3 heteroátomos en el anillo, siendo el resto átomos de carbono. Los heteroátomos apropiados, incluyen, sin limitación, al oxígeno, al azufre, y al nitrógeno. Los grupos heteroarilo ejemplares, incluyen a los grupos furanilo, tienilo, piridilo, pirrolilo, N-alquilpirrolo, pirimidilo, pirazinilo, imidazolilo, benzofuranilo, quinolinilo, e indolilo. Tal como el grupo arilo, el grupo heteroarilo, puede encontrarse opcionalmente mono-, di-, tri- ó multi-sustituido por halógeno, hidroxilo, CN, NO₂, NH₂, N(H,alquilo), N(alquilo)₂, carboxi, aminocarbonilo, alquilo, alcoxi, alquilcarbonilo, alquilsulfonilo C₁₋₆, SO₂-arilo, SO₃H, SO₃-alquilo, SO₂-NR'R'', arilo y / ó ariloxi.

Los compuestos de la fórmula I



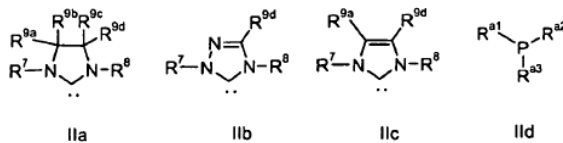
pueden caracterizarse, de una forma preferible, por las siguientes definiciones.

En donde, la línea de puntos, significa la existencia de un eslabón, a saber, un grupo carbonilo amídico, se coordina con el rutenio (II), y genera un entorno hexacoordinado.

Los compuestos de la fórmula I, con entorno hexacoordinado, son los que se prefieren.

En donde, la línea de puntos, significa que no hay eslabón, a saber, que no existe coordinación entre el grupo carbonilo amídico, y el átomo de rutenio (II), y existe un entorno pentacoordinado.

El ligando L, es un ligando neutro, seccionado, de una forma preferible, de entre



en donde, R⁷ y R⁸, de una forma independiente la una con respecto a la otra, son alquilo C₁₋₆, arilo, alqueno C₂₋₆ ó 1-adamantilo, y

R^{9a-d} son, de una forma independiente la una con respecto a la otra, alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, ó arilo, ó R^{9b} y R^{9c}, ó R^{9a} y R^{9d}, tomadas conjuntamente, forman un puente -(CH₂)₄;

Ó R^{9a} y R^{9d}, en la fórmula IIc, tienen ambas el significado de halógeno, de una forma preferible, cloro;

R^{a1}, R^{a2} y R^{a3}, de una forma independiente la una con respecto a la otra, son alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₈, arilo, heteroarilo ó R^{a1} y R^{a2} ó R^{a2} y R^{a3} ó R^{a1} y R^{a3}, tomadas conjuntamente, forman un grupo ciclooctilo puenteado en 1,5.

En una forma preferida de presentación, R^7 y R^8 , son alquilo C_{1-6} , 1-adamantilo, un grupo fenilo que se encuentra di- ó tri-sustituido con alquilo C_{1-6} ó naftilo, el cual se encuentra di- ó tri-sustituido con alquilo C_{1-6} .

R^7 y R^8 , tienen, de una forma más preferible, el significado de tert.-butilo, 1-adamantilo, isopropilo, 2,6-diisopropilfenilo, 2,7-diisopropilnaftilo, ó 2,4,6-trimetilfenilo, de una forma mayormente preferible, 2,4,6-trimetilfenilo ó 2,7-diisopropilnaftilo.

En una forma preferida de presentación, R^{9a} y R^{9c} , son metilo ó fenilo, y R^{9b} y R^{9d} , son hidrógeno, ó R^{9a} y R^{9c} ó R^{9b} y R^{9d} , se toman conjuntamente, para formar un puente $-(CH_2)_n$, teniendo, n, el significado de 5 ó 6. Se entiende, con ello, el hecho de que, si se encuentran presentes átomos quirales de carbono, se encuentran comprendidas ambas formas, la forma racémica y la forma enantioméricamente pura.

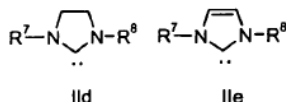
En una forma adicionalmente preferida de presentación, R^{9a-d} , es hidrógeno.

En una forma preferida de presentación, R^{a1} , R^{a2} y R^{a3} , de una forma independiente la una con respecto a la otra, son alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-8} ó fenilo.

En una forma más preferida de presentación, R^{a1} , R^{a2} y R^{a3} , de una forma independiente la una con respecto a la otra, significan ciclohexilo, ciclopentilo, isopropilo y fenilo.

Las representaciones apropiadas de los ligandos L, de la fórmula IId, son Cy_3P , iPr_3P , Cyp_3P ó Ph_3P , en donde, Cy, significa ciclohexilo, Cyp, significa ciclopentilo, e iPr, significa isopropilo.

En una forma adicionalmente preferida de presentación, L, es



en donde, R^7 y R^8 , son tal y como se han descrito anteriormente, arriba.

Como ligando aniónico X^1 y X^2 , puede seleccionarse un halogenuro ó pseudohalogenuro, tal como un cianuro, un rodianuro, un cianato, un isocianato, un acetato o un trifluoroacetato. El ligando aniónico preferido, para X^1 y X^2 , es un halogenuro, en donde, el cloro, es el ligando aniónico mayormente preferido.

Y^1 , de una forma preferible, es hidrógeno.

El significado preferido de a, b y d, es hidrógeno.

El significado preferido para c, es hidrógeno, halógeno, nitro alquilcarbonilamino C_{1-6} , arilcarbonilamino, arilsulfonilamino, alquilsulfonilamino, halógeno-alquilsulfonilamino C_{1-6} , $SO_2-NR'R''$, en donde, R' y R'' , de una forma independiente la una con respecto a la otra, tienen el significado de hidrógeno, alquilo C_{1-6} , arilo ó R' y R'' , conjuntamente con el átomo de nitrógeno, forman un ciclo.

De una forma más preferible, c significa hidrógeno, Cl, nitro, $SO_2-NR'R''$.

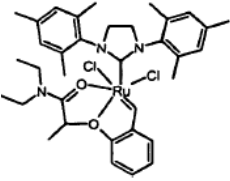
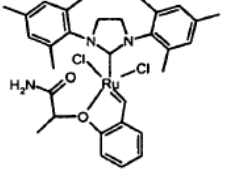
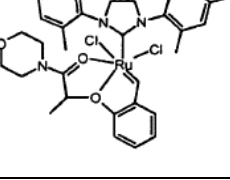
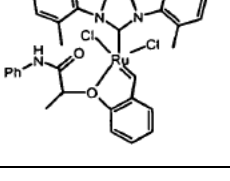
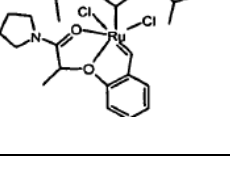
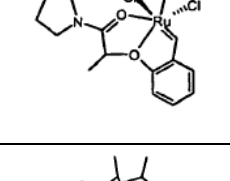
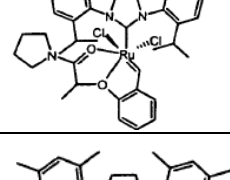
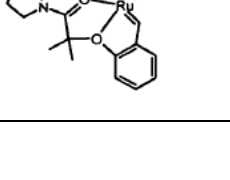
En una forma preferida de presentación, R^1 y R^2 , de una forma independiente la una con respecto a la otra, son hidrógeno, alquilo C_{1-6} ó

R^1 y R^2 , conjuntamente con el átomo de N, forman un ciclo de 6 miembros, el cual contiene oxígeno, como heteroátomo adicional.

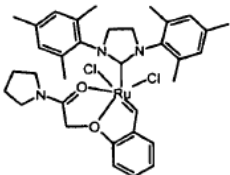
De una forma todavía más preferible, R^1 y R^2 , de una forma independiente la una con respecto a la otra, son hidrógeno ó alquilo C_{1-6} .

R^3 y R^3 , de una forma independiente la una con respecto a la otra, son hidrógeno ó alquilo C_{1-6} , de una forma más preferible, hidrógeno ó metilo.

Los compuestos que se facilitan a continuación, representan representaciones preferidas de la presente invención.

D		$[\text{RuCl}_2(=\text{CH}(\text{o-OCH}(\text{Me})\text{CONEt}_2)\text{Ph})(\text{ImH}_2\text{Mes})]$
E		$[\text{RuCl}_2(=\text{CH}(\text{o-OCH}(\text{Me})\text{CONH}_2)\text{Ph})(\text{ImH}_2\text{Mes})]$
F		$[\text{RuCl}_2(=\text{CH}(\text{o-OCH}(\text{Me})\text{CO-N-Morfolin})\text{Ph})(\text{ImH}_2\text{Mes})]$
G		$[\text{RuCl}_2(=\text{CH}(\text{o-OCH}(\text{Me})\text{CONHPh})\text{Ph})(\text{ImH}_2\text{Mes})]$
J		$[\text{RuCl}_2(=\text{CH}(\text{o-OCH}(\text{Me})\text{CO-N-Pirrolidin})\text{Ph})(\text{ImH}_2\text{Mes})]$
K		$[\text{RuCl}_2(=\text{CH}(\text{o-OCH}(\text{Me})\text{CO-N-Pirrolidin})\text{Ph})(\text{PCy}_3)]$
L		$(\text{RuCl}_2(=\text{CH}(\text{o-OCH}(\text{Me})\text{CO-N-Pirrolidin})\text{Ph})(\text{SIPrNap}))]$
M		$\text{RuCl}_2(=\text{CH}(\text{o-OCMe}_2\text{CO-N-Pirrolidin})\text{Ph})(\text{ImH}_2\text{Mes})]$

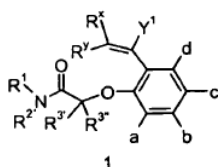
(Continuación tabla)

N		[RuCl ₂ (=CH(o-OCH ₂ CO-N-Pirrolidin)Ph)(ImH ₂ Mes)]
---	---	---

Se prefieren, todavía más, los complejos de Ru (II), hexacoordinados, de las fórmulas D, F, J, L, M y N.

- 5 Los nuevos compuestos de la fórmula I, pueden obtenerse procediendo a hacer reaccionar los pre-ligandos de la fórmula

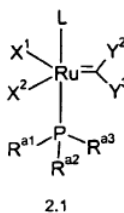
10



15

con complejos de rutenio de la fórmula

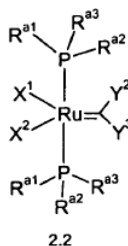
20



25

o procediendo a hacer reaccionar pre-ligandos de la fórmula 1, con complejos de rutenio de la fórmula 2,2,

30

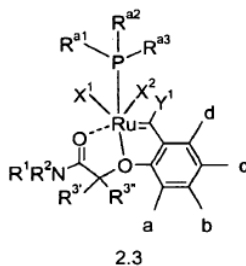


35

40

vía complejos de rutenio intermediarios, de la fórmula 2,3

45



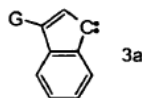
50

los cuales pueden convertirse, a continuación, en los compuestos de la fórmula I, mediante tratamiento con ligandos L de los tipos IIa a IIc.

En el procedimiento que se ha explicado anteriormente, arriba, los sustituyentes L, X¹, X², Y¹, a,b,c,d, R¹, R², R^{3'} y R^{3''}, son tal y como éstos se han definido anteriormente, arriba.

Y² e Y³, de una forma independiente la una con respecto a la otra, son hidrógeno, alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, alquiltio C₁₋₆, arilo, ariltio, alquilsulfonilo C₁₋₆, alquilsulfinilo C₁₋₆,

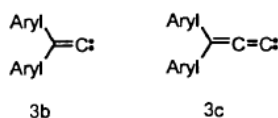
ó Y² e Y³, tomadas conjuntamente, forman un ciclo del tipo



con G siendo hidrógeno ó arilo;

ó

Y² e Y³, conjuntamente, forman un grupo cumulenilo del tipo



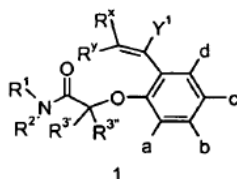
R^x y R^y, de una forma independiente la una con respecto a la otra, significan hidrógeno, alquilo C₁₋₆, opcionalmente sustituido por uno o más átomos de halógeno, o arilo opcionalmente sustituido por uno o más átomos de halógeno, o por alquilo C₁₋₆.

R^{a1}, R^{a2} y R^{a3}, de una forma independiente la una con respecto a la otra, son alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₈, arilo, heteroarilo, ó R^{a1} y R^{a2}, ó R^{a2} y R^{a3}, ó R^{a1} y R^{a3}, forman, conjuntamente, un grupo ciclooctilo puenteado en 1,5.

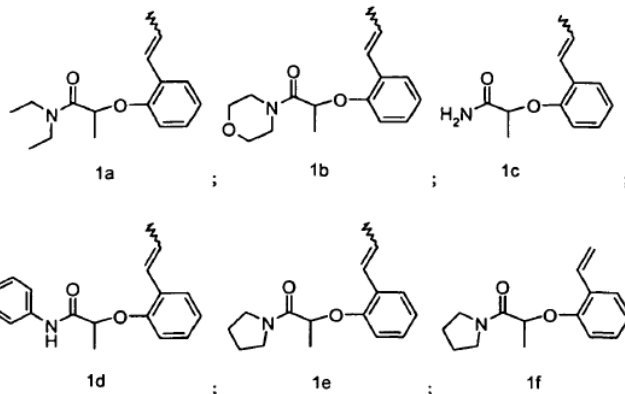
La reacción de los pre-ligandos de la fórmula 1, con complejos de rutenio de la fórmula 2,1 ó 2,2, puede llevarse a cabo, en principio, siguiendo las instrucciones dadas a conocer en el documento de prioridad PCT de la publicación de patente internacional WO 2005 / 0 016 944.

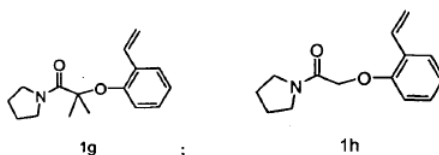
Brady et al. J. Org. Chem. 1987, 52, 2216-2220, dan a conocer amidas y su uso en la cicloadición intramolecular [2 + 2] de sales de queteno-iminio. Estas amidas, tienen el potencial para ser utilizadas como pre-ligandos, en la síntesis de los compuestos de la fórmula I.

Los pre-ligandos de la fórmula I



seleccionados de entre





son nuevos y, así, de este modo, representan una forma adicional de presentación de la presente invención.

El ligando y complejos, pueden acontecer como enantiómeros o como mezclas de enantiómeros. El disolvente apropiado, para la reacción con 1 a 2, es un disolvente inerte, tal como un hidrocarburo hidrogenado, como el diclorometano.

La temperatura de reacción, puede elegirse, dentro de unos márgenes situados entre los 0°C y los 80°C.

Para las conversiones con pre-ligandos de la fórmula 1a a 1e, puede ser ventajoso el proceder a añadir CuCl, a la mezcla de reacción. En este caso, los reactivos, se utilizan en unas cantidades equivalentes, pero puede ser ventajoso el proceder a incrementar la cantidad de uno de los reactivos, con objeto de incrementar el rendimiento productivo.

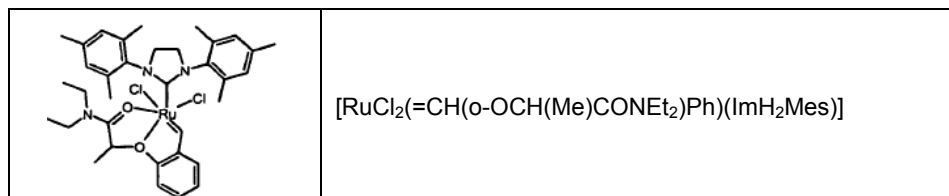
Los compuestos de la fórmula I, pueden separarse a partir de otros productos de reacción, como por ejemplo, mediante filtrado, y éstos pueden obtenerse en forma pura, mediante cromatografía o mediante cristalización. Es también posible, el utilizar productos crudos, o el catalizador producido in situ, directamente, para llevar a cabo las reacciones de metátesis (de cierre de anillo).

Los compuestos de la fórmula I, pueden utilizarse, de una forma ventajosa, en reacciones de metátesis, de una forma particular, en reacciones de metátesis de cierre de anillo o de metátesis cruzada.

Para la determinación de la hexacoordinación, se procedió a hacer crecer cristales del complejo D, apropiados para el análisis de la estructura de los cristales, mediante rayos X, mediante difusión por vapor de pentano, en una solución saturada de tetrahidrofurano, a la temperatura ambiente.

Figura 1

La figura 1, muestra una vista marcada, del complejo de la fórmula D

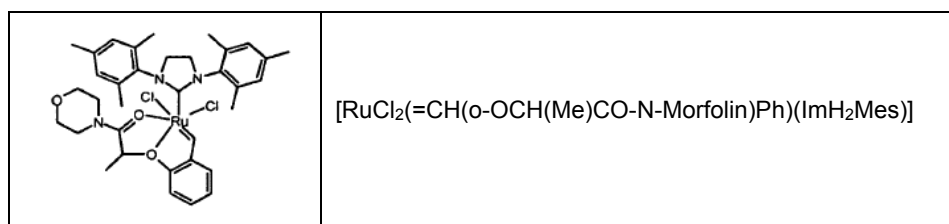


La recolección y el refinamiento de los parámetros para el análisis cristalográfico, se encuentran recopilados en la Tabla X1, y las longitudes de los eslabones representativos y ángulos de los eslabones, se encuentran recopilados en la Tabla X2, en la sección de los ejemplos.

Para la determinación de la hexacoordinación, se procedió a hacer crecer cristales del complejo F, apropiados para el análisis de la estructura de los cristales, mediante rayos X, mediante difusión por vapor de pentano, en una solución saturada de diclorometano, a la temperatura ambiente.

Figura 2

La figura 2, muestra una vista marcada, del complejo de la fórmula F



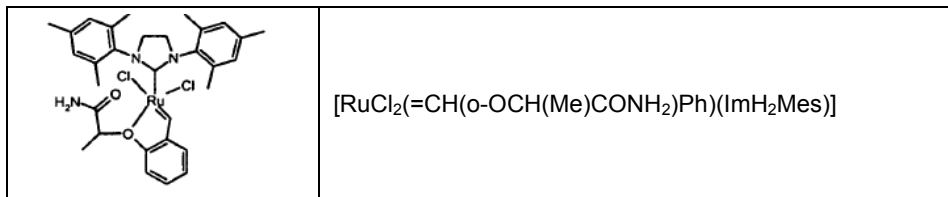
La recolección y el refinamiento de los parámetros para el análisis cristalográfico, se encuentran recopilados en la Tabla X3, y las longitudes de los eslabones representativos y ángulos de los eslabones, se encuentran recopilados en la Tabla X4, en la sección de los ejemplos.

- 5 Para la determinación de la hexacoordinación, se procedió a hacer crecer cristales del complejo E, apropiados para el análisis de la estructura de los cristales, mediante rayos X, mediante difusión por vapor de pentano, en una solución saturada de tetrahidrofurano, a la temperatura ambiente.

Figura 3

10

La figura 3, muestra una vista marcada, del complejo de la fórmula E



- 15 La recolección y el refinamiento de los parámetros para el análisis cristalográfico, se encuentran recopilados en la Tabla X5, y las longitudes de los eslabones representativos y ángulos de los eslabones, se encuentran recopilados en la Tabla X6, en la sección de los ejemplos.

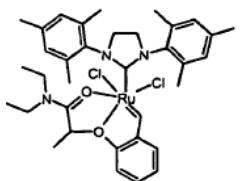
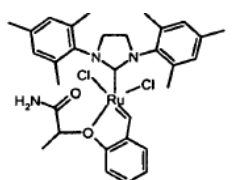
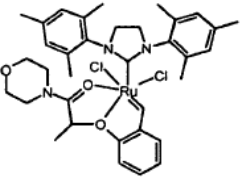
- 20 Para la determinación de la hexacoordinación, se procedió a hacer crecer cristales del complejo F, apropiados para el análisis de la estructura de los cristales, mediante rayos X, mediante difusión por vapor de pentano, en una solución saturada de diclorometano, a la temperatura ambiente.

Etapas a)

- 25 La etapa a), requiere la transformación del compuesto de dieno de la fórmula IV, vía reacción de RCM, en el éster macrocíclico de la fórmula V.

La reacción de RCM, se explica en términos generales, abajo, a continuación, realizada con un compuesto de la fórmula 1, según se ha definido anteriormente, arriba.

- 30 Se prefieren los siguientes compuestos representativos de la fórmula I.

D		$[\text{RuCl}_2(=\text{CH}(\text{o-OCH}(\text{Me})\text{CONEt}_2)\text{Ph})(\text{ImH}_2\text{Mes})]$
E		$[\text{RuCl}_2(=\text{CH}(\text{o-OCH}(\text{Me})\text{CONH}_2)\text{Ph})(\text{ImH}_2\text{Mes})]$
F		$[\text{RuCl}_2(=\text{CH}(\text{o-OCH}(\text{Me})\text{CO-N-Morfolin})\text{Ph})(\text{ImH}_2\text{Mes})]$

(Continuación tabla)

G		$[RuCl_2(=CH(o-OCH(Me)CONHPh)Ph)(ImH_2Mes)]$
J		$[RuCl_2(=CH(o-OCH(Me)CO-N-Pirrolidin)Ph)(ImH_2Mes)]$
K		$[RuCl_2(=CH(o-OCH(Me)CO-N-Pirrolidin)Ph)(PCy_3)]$
L		$(RuCl_2(=CH(o-OCH(Me)CO-N-Pirrolidin)Ph)(SIPrNap))$
M		$RuCl_2(=CH(o-OCMe_2CO-N-Pirrolidin)Ph)(ImH_2Mes)]$
N		$[RuCl_2(=CH(o-OCH_2CO-N-Pirrolidin)Ph)(ImH_2Mes)]$

Los complejos hexacoordinados de Ru(II) de la fórmula D, F, J, M, L y N, son los mayormente preferidos.

- 5 La reacción de RCM, se lleva a cabo, usualmente, en un disolvente orgánico, de una forma preferible, en un disolvente orgánico aromático, tal como en benceno, tolueno, mesitileno ó en disolventes aromáticos halogenados, tal como en bencenos ó toluenos polifluorados. Los hidrocarburos halogenados, tales como el diclorometano o el dicloroetano, son también disolventes apropiados. Los disolventes, pueden utilizarse como disolventes individuales, o como una mezcla de diferentes disolventes. Adicionalmente, además, puede asimismo utilizarse un co-disolvente
- 10 seleccionado de entre un hidrocarburo alifático, tal como el pentano, el hexano, o el heptano.

La temperatura de reacción, como regla, se selecciona dentro de unos márgenes que van desde los 20°C hasta los 140°C, seleccionándose ésta, de una forma preferible, dentro de unos márgenes que van desde los 40°C hasta los 100°C, ó incluso de una forma más preferible, dentro de unos márgenes que van desde los 50°C hasta los 90°C.

15

El factor de relación molar del sustrato con respecto al catalizador, S/C, se selecciona, usualmente, dentro de unos márgenes que van desde 20 hasta 10,000, pero, de una forma preferible, éste se selecciona dentro de unos márgenes que van desde 200 hasta 4,000.

- 5 Es conveniente el llevar a cabo la reacción, bien ya sea procediendo a burbujear un gas inerte, a través de la mezcla de reacción, o bien ya sea bajo un ligero vacío.

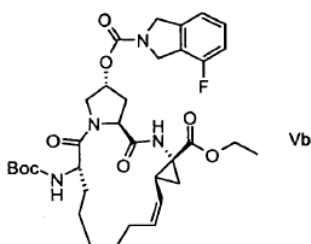
El éster macrocíclico de la fórmula I, puede aislarse mediante procedimientos de acoplamiento que son conocidos para aquéllas personas expertas en el arte especializado de la técnica, tales como mediante cromatografía de columna o mediante cristalización. La mezcla de reacción de metátesis, puede también conducirse a la siguiente etapa, después de un simple procesamiento de extracción.

Con objeto de retirar la mayor parte del catalizador, de la solución del éster macrocíclico, es conveniente el proceder a tratar la mezcla de reacción, con un agente complejante, tal como la etilendiamina, y extraer la especie soluble de rutenio resultante, en agua ácida. La cantidad de etilendiamina, no es crítica; ésta puede utilizarse en un factor de relación molar, con relación a catalizador, correspondiente a unos valores que van desde 1 : 1 hasta 100:1, de una forma preferible, en factor de relación molar correspondiente a unos valores que van desde 20 : 1 hasta 70 : 1.

Etapas b)

La etapa b), requiere la hidrólisis de éster macrocíclico de la fórmula V, en un ácido macrocíclico de la fórmula VI.

En una forma preferida de presentación, se utiliza el éster macrocíclico de la fórmula



35 La hidrólisis, puede llevarse a cabo, usualmente, mediante un tratamiento con una solución alcalina de hidróxido, tal como con una solución acuosa de hidróxido sódico, en disolventes tales como el metanol ó el etanol, a una temperatura comprendida dentro de unos márgenes que van desde 0°C hasta 40°C.

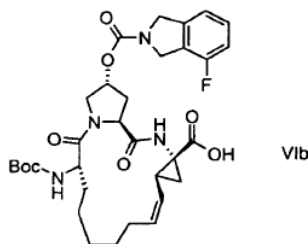
Después de la neutralización de la mezcla de reacción, usualmente, con ácido clorhídrico, el ácido macrocíclico de la fórmula VI, puede aislarse por mediación de una extracción con un disolvente apropiado, tal como con diclorometano. La cristalización en un disolvente apropiado, de una forma preferible, en tetrahidrofurano, conduce a un producto cristalino, con una pureza superior a un porcentaje del 98%.

Etapas c)

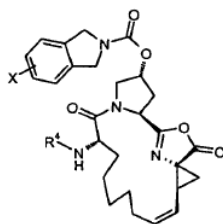
La etapa c), requiere el acoplamiento del ácido macrocíclico de la fórmula VI, con ciclopropilsulfonamida, para formar la sulfonamida macrocíclica de la fórmula VIII.

En una forma preferida de presentación, se utiliza el ácido macrocíclico de la fórmula VIII.

En una forma preferida de presentación, se utiliza el ácido macrocíclico de la fórmula



En una primera etapa, el ácido macrocíclico de la fórmula VI, se hace reaccionar con anhídrido del ácido acético, en presencia de una base inorgánica, tal como con un carbonato alcalino, como el carbonato sódico, y un disolvente orgánico apropiado, tal como con tetrahidrofurano, proporcionando un intermediario de azlactona de la fórmula



en donde, R^4 , es un grupo protector de amino y X, es halógeno.

La reacción, se realiza, de una forma conveniente, a una temperatura comprendida dentro de unos márgenes que van desde los 10°C hasta los 50°C.

Como norma, el intermediario de azlactona, no se aislará, sino que se hará reaccionar adicionalmente, in situ, con ciclopropilsulfonamida, en presencia de una base inorgánica, tal como un carbonato de álcali, como el carbonato potásico, para la obtención de una sulfonamida macrocíclica de la fórmula VII.

La reacción, en esta segunda etapa, se realiza, de una forma conveniente, a una temperatura comprendida dentro de unos márgenes que van desde los 50°C hasta los 70°C.

Después de haberse completado la reacción, la mezcla de reacción, puede tratarse con agua. Después de la separación y la retirada de la fase de agua, la fase orgánica, puede adicionalmente diluirse con un disolvente orgánico, tal como con acetato de etilo ó tolueno, como por ejemplo, con un ácido sulfúrico acuoso y agua.

El aislamiento de la sulfonamida macrocíclica de la fórmula VII, puede llevarse a cabo mediante un disolvente, como el etanol, seguido de la adición de la solución etanólica, a agua, provocando, con ello, la precipitación del producto deseado.

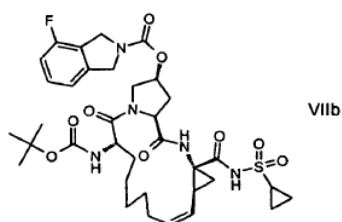
No obstante, en una forma preferida de presentación, la sulfonamida macrocíclica de la fórmula VII, no se aislará, sino que, la fase orgánica que se había tratado de la forma que se ha descrito anteriormente, arriba, se liberará del agua residual, por mediación de una destilación azeotrópica.

La mezcla, puede entonces utilizarse directamente para la subsiguiente etapa d).

Etapa d)

La etapa d, requiere el tratamiento de la sulfonamida macrocíclica de la fórmula VII, con una base de sodio, para formar el producto final, a saber, el compuesto macrocíclico de la fórmula III.

En una forma preferida de presentación, se utiliza la sulfonamida macrocíclica de la fórmula



Como norma, la mezcla exenta de agua obtenida a partir de la etapa c), se trata con una base de sodio, consistente en hidróxido sódico, de una forma preferible, un solución acuosa de ésta, metilato sódico ó etóxido sódico, de una forma preferible, con metilato sódico, en presencia de metanol, a una temperatura comprendida dentro de unos márgenes situados entre los 0°C y los 50°C.

Después de haberse completado la reacción, la mezcla de reacción, puede tratarse con una mezcla de un disolvente orgánico apropiado, tal como acetato de etilo, y agua, después de lo cual, los cristales del compuesto de sodio de la fórmula III, de una forma preferible, el compuesto de la fórmula VIII, puede recolectarse, en una buenas condiciones de pureza y de rendimiento productivo.

Los ejemplos que se facilitan a continuación, ilustrarán la invención, sin limitarla.

EJEMPLOSAbreviaciones:

r.t. = temperatura ambiente

5 ImH₂Mes = 1,3-bis-(2,4,6-trimetilfenil)-2-imidazolidinilideno

ImMes = 1,3-bis-(2,4,6-trimetilfenil)-2-imidazolilideno

ImH₂Pr = 1,3-bis-(2,6-diisopropilfenil)-2-imidazolidinilideno

SIPrNap = 1,3-Bis(2,7-diisopropilnaftalen-1-il)-2-imidazolidinilideno

RCM = metátesis de cierre de anillo

10 RP column = columna de fase inversa

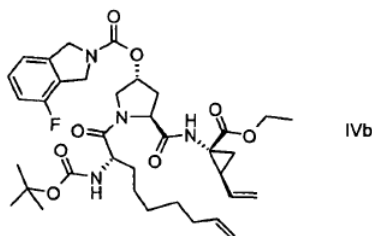
S/C = factor de relación molar del sustrato con respecto al catalizador

Mes = 2,4,6-trimetilfenilo

Cy = ciclohexilo

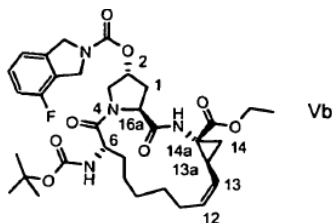
Cyp = ciclopentilo

15 Diene IVb = (3R,5S)-1-((S)-2-tert-butoxicarbonilamino-non-8-enoil)-5-((1R,2S)-1-etoxicarbonil-2-vinil-ciclopropilcarbamoil)-pirrolidin-3-il-éster del ácido 4-fluoro-1,3-dihidro-isoindol-2-carboxílico, de la fórmula



30 RCM-Ester Vb = éster 6-[[tert-butoxi]carbonil]amino]-2-[[4-fluoro-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il]carbonil]oxi]-1,2,3,6,7,8,9,10,11,13a,14,15,16,16a-hexadecahidro-5,16-dioxo-etílico del ácido (2R,6S,12Z,13aS,14aR,16aS)-Ciclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-14a(5H)-carboxílico

35 La numeración de los átomos, es tal y como se define abajo, a continuación



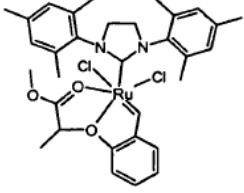
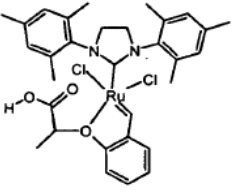
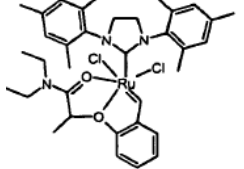
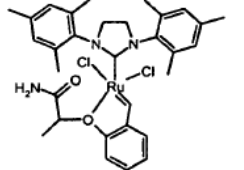
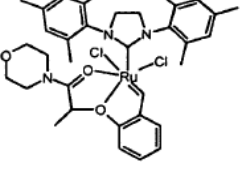
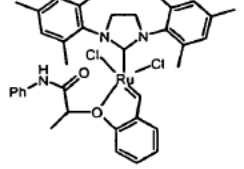
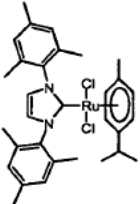
45 Epi-Vb = 13aR epímero del éster de RCM de la fórmula Vb

Epi-IVb: epímero en átomo de carbono sustituido por vinilo de la unidad ciclopropilo en IVb

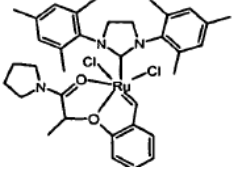
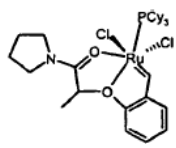
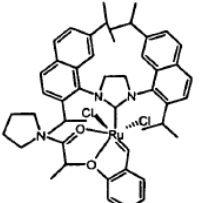
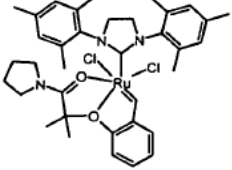
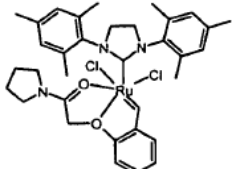
a% = área% de HPLC

Nº de catalizador	Estructura del catalizador	Nombre químico resumido
A <u>A efectos comparativos</u>		[RuCl₂(=CHPh)(ImH₂Mes)(m-Br-Pir)₂] CAS No.477218-66-9; a)

(Continuación tabla – 1 -)

B <u>A efectos comparativos</u>		[RuCl₂(=CH(o-OCH(Me)CO₂Me)Ph)(ImH₂Mes)] CAS No. 837392-94-6 M. Bieniek, R. Bujok, M. Cabaj, N. Lugan, G. Lavigne, D. Arlt, K. Grela, J. Am. Chem. Soc. 2006, 128, 13652.
C <u>A efectos comparativos</u>		[RuCl₂(=CH(o-OCH(Me)CO₂H)Ph)(ImH₂Mes)] CAS No. 959710-27-1 Generated in situ according to: R. Gawin, A. Makal, K. Wozniak, M. Mauduit, K. Grela, Angew. Chem. Int. Ed. 2007, 46, 7206.
D		[RuCl₂(=CH(o-OCH(Me)CONEt₂)Ph)(ImH₂Mes)]
E		[RuCl₂(=CH(o-OCH(Me)CONH₂)Ph)(ImH₂Mes)]
F		[RuCl₂(=CH(o-OCH(Me)CO-N-Morfolin)Ph)(ImH₂Mes)]
G		[RuCl₂(=CH(o-OCH(Me)CONHPh)Ph)(ImH₂Mes)]
H <u>A efectos comparativos</u>		[RuCl₂(ImMes)(p-cymene)] CAS NO. 244187-82-4 L. Jafarpour, J. Huang, E. D. Stevens, S. Nolan, Organometallics 1999, 18, 3760.

(Continuación tabla – 2 -)

J		$[\text{RuCl}_2(=\text{CH}(\text{o-OCH}(\text{Me})\text{CO-N-Pirrolidin})\text{Ph})(\text{ImH}_2\text{Mes})]$
K		$[\text{RuCl}_2(=\text{CH}(\text{o-OCH}(\text{Me})\text{CO-N-Pirrolidin})\text{Ph})(\text{PCy}_3)]$
L		$(\text{RuCl}_2(=\text{CH}(\text{o-OCH}(\text{Me})\text{CO-N-Pirrolidin})\text{Ph})(\text{SIPrNap}))]$
M		$\text{RuCl}_2(=\text{CH}(\text{o-OCMe}_2\text{CO-N-Pirrolidin})\text{Ph})(\text{ImH}_2\text{Mes})]$
N		$[\text{RuCl}_2(=\text{CH}(\text{o-OCH}_2\text{CO-N-Pirrolidin})\text{Ph})(\text{ImH}_2\text{Mes})]$
a) Comercialmente disponible en el mercado, de procedencia de la firma Sigma-Aldrich Chemie GmbH, Postfach, CH-9471 Buchs, Suiza.		

5 Ejemplo 1

En una caja de (manipulación con) guantes ($\text{O}_2 < 2 \text{ ppm}$), se procedió a agitar una solución de 50,0 mg (0,073 mmol, corregida mediante contenido) de Diene IVb y 2,62 mg (0,0036 mmol) de catalizador D en 6,5 ml de tolueno (destilado bajo atmósfera de argón), a una temperatura de 65°C en un matraz de 15 ml de capacidad, cerrado con tapa roscada. Después de un transcurso de tiempo de 4 horas, se procedió a añadir una gota de etilendiamina y, la mezcla, se agitó, durante un transcurso de tiempo de 10 minutos, fuera de la caja de guantes. Después de la adición de 1 ml de solución acuosa 1M de ácido clorhídrico, la mezcla bifásica, se agitó, durante un transcurso de tiempo de 10 minutos. Se retiró un alícuoto de 0,5 ml, de la fase orgánica, y éste se evaporó hasta secado; el residuo aceitoso, se disolvió en 1 ml de acetonitrilo, y se analizó mediante HPLC. El grado de conversión, era > 99 % área, el producto deseado (RCM-Ester Vb), tenía una pureza de 67% área.

Procedimiento de HPLC en columna de fase inversa (RP): Waters XBridge C18 column, 4,6 x 150 mm, disolvente A: agua / acetonitrilo 95/5, disolvente B: acetonitrilo, gradiente de A/B 50/50 a 10/90, en un transcurso de tiempo de 11 minutos, y a continuación, durante un transcurso de tiempo de 4 minutos a 10/90, 40°C, 210 nm, 1 ml/minuto.

Tiempos de retención : tolueno 5,2 minutos, Diene IVb 8,85 minutos, RCM-Ester Vb 6,97 minutos (identificado mediante HPLC/MS, $[MH]^+$ 657,4 u), unidades de productos secundarios diméricos, a 10,2, 10,4, 12,1 y 13,1 minutos (MS: $[MH]^+$ 1313 u). se proporciona únicamente la suma de los picos de dímeros, en las tablas de los experimentos.

- 5 Procedimiento de HPLC en columna quiral: Chiralcel OD-RH, 4,6-150 mm, Disolvente A: agua + 5% acetonitrilo (62%), acetonitrilo (38%), sin gradiente, 40°C, 1 ml/minuto, 210 nm. Tiempos de retención: Diene IVb 3,4 minutos, 2R Diene epi-IVb 74,2 minutos, RCM éster Vb 47,6 minutos, a RCM-Ester V (EpiVb) 13a epimérico 33,9 minutos.

Ejemplos 2a-2i

- 10 Los ejemplos de la tabla 1, se llevaron a cabo mediante la utilización del mismo procedimiento y las mismas condiciones (si no se menciona específicamente en la nota del pie), como en el ejemplo, pero en presencia de varios catalizadores.

15 Tabla 1

Nº de reacción	Nº de catalizador	Columna RP			Columna quiral	
		Diene IVb (a%)	RCM-Ester Vb (a%)	Dímeros (a%)	RCM-Ester Vb (a%)	Vb-Epi-Vb
2a	A	6	74	11	74	99/1
2b	C	0,2	78	16	82	99/1
2c	B	2	58	13	62	77/23
2d	E	1	72	18	79	99/11
2e	F	0,3	67	14	88	89/11
2f	G	0,3	77	16	99	>99/1
2g	H	31	37	3	48	84/16
2h	J	0,2	64	13	85	86/14
2i	K	12	71	8	85	>99/1
2j	L	<0,1	70	12	96	98/2
2k	M	0,5	69	12	88	90/10
2l	N	0,2	76	11	96	97/3

%y = % rendimiento productivo determinado mediante HPLC, con un patrón estándar interno; a% : área % HPLC; n.d.: no determinado, Nº de reacción, se hizo una pasada de 2 g, a una temperatura de 80°C, mediante la adición de 0,007 mmol de fenilacetileno.

Ejemplo 3 (S/C 135 – 200)

- 20 A una solución de 2,67 g (2,00 mmol) de Diene IVb (como una solución al 51,4% en tolueno) en 155 ml de tolueno, se le añadió, bajo burbujeo de argón (33 ml/minuto), a una temperatura de 60°C, 6,58 mg (0,005 mmol) de catalizador E. Después de un régimen de agitación de un transcurso de tiempo de 2 horas, a esta temperatura (en caso requerido, se procedió a tomar una muestra analítica), se añadieron 3,26 mg de catalizador E. Después de un tiempo total de 5 horas, se procedió a añadir 50 µl (0,74 mmol) de etilendiamina y, la mezcla, se agitó, a la
- 25 temperatura ambiente, durante un transcurso de tiempo de 10 minutos. Después de este período de tiempo, la mezcla, se extrajo con una solución acuosa 1M de ácido clorhídrico, y con agua. La evaporación de la fase orgánica, proporcionó 1,32 g de RCM-Ester Vb, con una pureza del 78,5%.

Ejemplos 4a-4f (S/C 135 – 200)

- 30 Los ejemplos, en la Tabla 2, se llevaron a cabo mediante la utilización del mismo procedimiento y las mismas condiciones que en el ejemplo 3, pero en presencia de varios catalizadores.

Tabla 2

35

Nº de reacción	Nº de catalizador	Columna RP			Columna quiral	
		Diene IVb (a%)	RCM-Ester Vb (a%)	Dímeros (a%)	RCM-Ester Vb (a%)	Vb-Epi-Vb
4a	D	23	59	5	>99,8	<0,2
4b	B	5	76	12	>99,8	<0,2
4c	C	0,5	80	14,6	>99,8	<0,2
4d	F	28	55	4	68	<0,2
4e	G	2,7	78	13	>99,8	<0,2
4f	J	18	64	6	>99,8	<0,2
4g	J	26	57	10	>99,8	<0,2

Tabla 2 (continuación)

Nº de reacción	Nº de catalizador	Columna RP			Columna quiral	
		Diene IVb (a%)	RCM-Ester Vb (a%)	Dímeros (a%)	RCM-Ester Vb (a%)	Vb-Epi-Vb
4h	N	10	72	11	>99,8	<0,2
4i ⁷⁾	L	1,7	79	13	>99,8	<0,2
4j	M	27	52	10	>99,8	<0,2

%y = % rendimiento productivo determinado mediante HPLC, con un patrón estándar interno; a% : área % HPLC; Las reacciones N^{os} 4a a 4f, se llevaron a cabo con Diene IVb crudo, a una temperatura de 60°C; las reacciones 4g a 4j, se llevaron a cabo a una temperatura de 50°C, con Diene IVb, el cual se había purificado mediante cromatografía sobre gel de sílice, y cristalización en tolueno / éter dietílico.

⁷⁾ No se añadió catalizador después de un transcurso de tiempo de 2 horas.

Ejemplo 5 (S/C 100, vacío, P = 0,26 bar)

A una solución de 6,60 g (5,00 mmol) de Diene IVb (como una solución al 51,4% en tolueno) en 390 ml de tolueno, se le añadió, a una temperatura de 70°C y bajo la acción del vacío (presión = aproximadamente 0,26 bar), mediante un embudo de goteo, una solución de 2,5 mg (0,005 mmol) de catalizador D, en 20 ml de tolueno. El catalizador, se añadió en durante un transcurso de tiempo de 1 hora. Bajo estas condiciones, una reducida cantidad de tolueno (19 ml) se destiló, durante el transcurso de la reacción. Después de un tiempo total de reacción de 2 horas, se añadieron 17 µl (0,252 mmol) de etilendiamina, a la presión ambiente, y la mezcla de reacción, se concentró, bajo la acción del vacío, se lavó con una solución acuosa 0,5 M de ácido clorhídrico, se trató con carbón vegetal descolorante, y se evaporó hasta secado. El RCM-Ester Vb, se aisló, como un sólido de color blanquecino (3,58 g) con una pureza del 84,2% (75,7% de contenido, 82,5% de rendimiento productivo).

Ejemplos 6a-f

Los experimentos de la Tabla 3, se llevaron a cabo de una forma análoga a la del Ejemplo 5, proporcionándose, en la tabla, el número de catalizador, la temperatura, el tiempo de reacción, y la pureza del RCM-Ester Vb.

Tabla 3

Nº de reacción	Nº de catalizador	T °C	Columna RP			Columna quiral	
			Diene IVb (a%)	RCM-Ester Vb a%/y.	Dímeros (a%)	RCM-Ester Vb (a%)	Vb-Epi-Vb
6a	B	70	0,2	84/83	12,2	>99,8	<0,2
6b	C	70	1,6	84/81	10,0	>99,8	<0,2
6c	E	70	1,4	83/82	10,3	>99,8	<0,2
6d	F	70	0,3	83/85	13,4	>99,8	<0,2
6e ^s	G	70	1,7	83/82	10	>99,8	<0,2
6f	J	70	0,3	84/-	11	>99,8	<0,2

%y = % rendimiento productivo determinado mediante HPLC, con un patrón estándar interno; a% : área % HPLC; ^s El tiempo total de reacción fue de 4 horas.

Ejemplos 7a-e

Los experimentos de la tabla 4, se llevaron a cabo de una forma análoga a la del ejemplo 5, pero con los siguientes cambios: 10 mmol de dieno IVb en 780 ml de tolueno, catalizador (tipo y cantidad, compárese en la tabla 4), añadido durante un transcurso de tiempo de aproximadamente 1,5 horas, como una solución en 40 ml de tolueno, a una temperatura de 70°C.

Tabla 4

Nº de reacción	Nº de catalizador	S/C	Columna RP			Columna quiral	
			Diene IVb (a%)	RCM-Ester Vb a%/y.	Dímeros (a%)	RCM-Ester Vb (a%)	Vb-Epi-Vb
7a	D	2000	1,7	83/83	10	>99,8	<0,2
7b ^s	D	2500	4,3	82/79	9	>99,8	<0,2
7c [#]	E	2000	2,5	83/80	9	>99,8	<0,2

Tabla 4 (continuación)

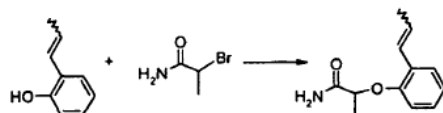
Nº de reacción	Nº de catalizador	S/C	Columna RP			Columna quiral	
			Diene IVb (a%)	RCM-Ester Vb a%/y.	Dímeros (a%)	RCM-Ester Vb (a%)	Vb-Epi-Vb
7d ^t	E	2200	4,5	79/-	10	>99,8	<0,2
7e ^s	F	2200	1,2	84/83	10	>99,8	<0,2
7f	L	2000	4,7	83/82	9	>99,8	<0,2

%y = % rendimiento productivo determinado mediante HPLC, con un patrón estándar interno; a% : área % HPLC;
^sEl tiempo total de reacción fue de 2,5 horas, el catalizador, se añadió durante un transcurso de tiempo de 1,5 horas.
[#]El tiempo total de reacción fue de 4 horas.
[£]El tiempo total de reacción fue de 5 horas.

5 Ejemplo 8

2-[(*E,Z*)-2-propenil]-fenoxi-propionamida

10



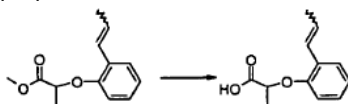
15 A una suspensión de 12,24 g (87,6 mmol) de carbonato potásico y 5,78 g (17,7 mmol) de carbonato de cesio en 200 ml de *N,N*-dimetilformamida, se añadieron 6,00 g (43,8 mmol) de (*E,Z*)-2-propenilfenol (mezcla 4:1 de isómeros *E/Z*). Después de proceder a agitar durante un transcurso de tiempo de 30 minutos, a la temperatura ambiente, se añadieron 6,73 g (43,8 mmol) de 2-bromo-propionamida, durante un transcurso de tiempo de 2 días, a una temperatura de 40°C. La mezcla de reacción, se filtró, y se concentró, en unas condiciones de temperatura y de presión de 50°C/10 bar). Al residuo, se le añadieron 150 ml de éter dietílico y 150 ml de agua. Las capas, se separaron y, la capa acuosa, se extrajo con 200 ml de éter dietílico. Las capas orgánicas combinadas, se lavaron sucesivamente con 100 ml de agua y 100 ml de salmuera, se secaron sobre sulfato sódico, y se evaporaron hasta secado, en unas condiciones de temperatura y de presión de 40°C/10 mbar, para proporcionar 9,44 g (96%) del compuesto del epígrafe, como una mezcla 3,5:1 de isómeros *E/Z*, con una pureza del 91% (GC-área%), como cristales de color blanco. (Procedimiento de GC: Columna HP-5, 5% de fenilmetilsiloxano, 30 m x 0,32 mm, df: 0,25 µm; temperatura del inyector: 250°C; temperatura del detector: 250°C; temperatura del horno: 50°C a 300°C (10°C/minutos), y a continuación, a una temperatura de 300°C, durante un transcurso de tiempo de 5 minutos; tiempos de retención: 2-bromo-propionamida 4,8 minutos, (*Z*)-2-propenilfenol 6,7 minutos, (*E*)-2-propenilfenol 8,5 minutos, 2-[(*Z*)-2-propenil]-fenoxi-propionamida a 14,3 minutos, 2-[(*E*)-2-propenil]-fenoxi-propionamida 15,0 minutos).

MS: 206,0 (M+H⁺).

Ejemplo 9

Ácido 2-[(*E,Z*)-2-Propenil]-fenoxi-propiónico

40



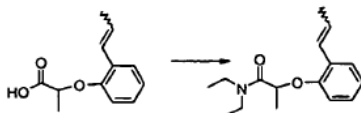
A una solución de 0,50 g (2,2 mmol) de 2-[(*E,Z*)-2-propenil]-fenoxi-propanoato de metilo, (mezcla 4:1 de isómeros *E/Z*, preparada en concordancia con D. Arlt, K. Grela et al, J. Am. Chem. Soc. 2006, 128, 13652-13653) en dioxano, se añadieron 11 ml (20,0 mmol) de una solución acuosa 2M de hidróxido sódico y, la mezcla de reacción, se agitó, durante un transcurso de tiempo de 16 horas a la temperatura ambiente. A la mezcla de reacción, se le añadieron 50 ml de agua y 100 ml de éter tert.-butilmetílico. La capa orgánica se lavó con 40 ml de agua. Después de que el pH de las capas acuosas combinadas se ajustara con ácido clorhídrico acuoso al 25%, a un valor de 1, se procedió a añadir 150 ml de diclorometano. La capa orgánica, se lavó con 100 ml de salmuera, ésta se secó sobre sodio, y se evaporó hasta secado, en unas condiciones de temperatura y presión de 40°C/10 mbar, para proporcionar 0,50 g (99% de rendimiento productivo) del compuesto del epígrafe, como una mezcla 3:1 mixture de los isómeros *E/Z*, con una pureza >99,9% (GC-área%) como cristales de color blanco. (Procedimiento de GC, según se describe en el Ejemplo 7. Tiempos de retención: 2-[(*Z*)-2-propenil]-fenoxi-propanoato de metilo, 12,2 minutos,

2-[(*E*)-2-propenil]-fenoxi]-propanoato de metilo, 12,9 minutos, ácido 2-[(*Z*)-2-propenil]-fenoxi]-propiónico, 13,3 minutos, ácido 2-[(*E*)-2-propenil]-fenoxi]-propiónico, 14,0 minutos).

Punto de fusión: 96°C. MS: 206,0 (M^+).

Ejemplo 10

N,N-Dietil-2-[(*E,Z*)-2-propenil-fenoxi]-propionamida



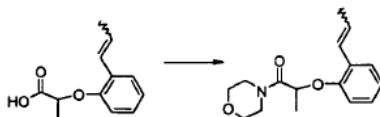
A una solución de 1,26 ml (12,1 mmol) de dietilamina en 100 ml de *N,N*-dimetilformamida, se le añadieron 2,12 ml (12,1 mmol)

de *N,N*-diisopropiletilamina, 0,50 g (2,4 mmol) de ácido 2-[(*E,Z*)-2-propenil]-fenoxi]-propiónico (mezcla 3:1 de isómeros *E/Z*) y 1,01 g (3,0 mmol) de tetrafluoroborato de *O*-benzotriazol-1-il-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio (TBTU) y, la mezcla de reacción, se agitó, durante un transcurso de tiempo de 16 horas, a la temperatura ambiente. A la mezcla de reacción, se le añadieron 100 ml de agua y 200 ml acetato de etilo. La capa orgánica, se separó, se lavó con 50 ml de agua, se secó sobre sulfato sódico, y se evaporó hasta secado, en unas condiciones de temperatura y presión de 40°C/10 mbar. El producto crudo del epígrafe, se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (heptano / acetato de etilo 3:1) para proporcionar 0,57 g (87% de rendimiento productivo) del compuesto, como una mezcla 4:1 de isómeros, *E/Z*-con una pureza del 96,2 % (GC-área%) como un aceite incoloro. (procedimiento de GC, según se describe en el Ejemplo 7. Tiempos de retención: ácido 2-[(*Z*)-2-propenil]-fenoxi]-propanóico, 13,9 minutos, ácido 2-[(*E*)-2-propenil]-fenoxi]-propanóico, 14,0 minutos, *N,N*-dietil-2-[(*Z*)-2-propenil]-fenoxi]-propionamida, 16,2 minutos, *N,N*-dietil-2-[(*E*)-2-propenil]-fenoxi]-propionamida, 16,6 minutos).

MS: 262,0 ($M+H^+$).

Ejemplo 11

1-Morfolin-4-il-2-[(*E,Z*)-2-propenil]-fenoxi]-propan-1-ona

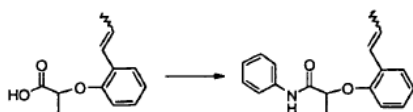


A una solución de 0,21 ml (2,4 mmol) de morfolina en 13 ml de *N,N*-dimetilformamida, se le añadieron 0,42 ml (2,4 mmol) de *N,N*-diisopropiletilamina, 0,10 g (0,5 mmol) de ácido 2-[(*E,Z*)-2-propenil]-fenoxi]-propiónico (mezcla 3:1 de los isómeros *E/Z*) y 0,20 g (0,6 mmol) de tetrafluoroborato de *O*-benzotriazol-1-il-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio (TBTU) y, la mezcla de reacción, se agitó, durante un transcurso de tiempo de 45 minutos, a la temperatura ambiente. A la mezcla de reacción, se le añadieron 20 ml de agua y 40 ml acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se lavó con 10 ml de agua, se secó sobre sulfato sódico, y se evaporó hasta secado, en unas condiciones de temperatura y de presión de 40°C/10 mbar. El producto crudo del epígrafe, se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (heptano/acetato de etilo 3:1), para proporcionar 71 mg (53% de rendimiento productivo) del compuesto del epígrafe, como una mezcla 4:1 de mixture de isómeros *E/Z*. con una pureza del >99,9 % (GC-área%) como una materia en polvo, de color blanco. (Procedimiento de GC, según se describe en el Ejemplo 7. Tiempos de retención: ácido 2-[(*Z*)-2-propenil]-fenoxi]-propanóico, 13,9 minutos, ácido 2-[(*E*)-2-propenil]-fenoxi]-propanóico, 14,0 minutos, 1-morfolin-4-il-2-[(*Z*)-2-propenil]-fenoxi]-propan-1-ona, 18,4 minutos, 1-morfolin-4-il-2-[(*E*)-2-propenil]-fenoxi]-propan-1-ona 18,7 minutos).

MS: 276,1 ($M+H^+$).

Ejemplo 12

N-Fenil-2-[(*E,Z*)-2-propenil]-fenoxi]-propionamida

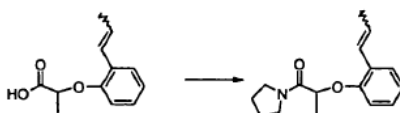


A una solución de 0,11 ml (1,2 mmol) de anilina en 6 ml de *N,N*-dimetilformamida, se le añadieron 0,21 ml (1,2 mmol) de *N,N*-diisopropiletilamina, 0,05 g (0,3 mmol) de ácido 2-[(*E,Z*)-2-propenil]-fenoxi]-propiónico (mezcla 3:1 de isómeros *E/Z*) y 0,10 g (0,3 mmol) de tetrafluoroborato de *O*-benzotriazol-1-il-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio (TBTU), y la mezcla de reacción, se agitó, durante un transcurso de tiempo de 2 horas, a la temperatura ambiente. A la mezcla de reacción, se le añadieron 10 ml de agua y 20 ml acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se lavó con 10 ml de agua, se secó sobre sulfato sódico y evaporó hasta secado, en unas condiciones de temperatura y de presión de 40°C/10 mbar. El producto crudo del epígrafe, se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (heptano/acetato de etilo 3:1), para proporcionar 58 mg (85% de rendimiento productivo) del compuesto del epígrafe como una mezcla 4:1 de isómeros *E/Z*, con una pureza > 99,9% (GC-área%), como una materia en polvo de color blanco. (Procedimiento de GC, según se describe en el Ejemplo 7. Tiempos de retención: ácido 2-[(*Z*)-2-propenil]-fenoxi]-propanóico, 13,9 minutos, ácido 2-[(*E*)-2-propenil]-fenoxi]-propanóico, 14,0 minutos, *N*-fenil-2-[(*Z*)-2-propenil]-fenoxi]-propionamida, 19,9 minutos, *N*-fenil-2-[(*E*)-2-propenil]-fenoxi]-propionamida, 20,3 minutos).

MS: 282,3 ($M+H^+$).

Ejemplo 13a

2-[(*E,Z*)-2-Propenil]-fenoxi]-1-pirrolidin-1-il-propan-1-ona

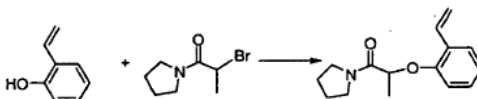


A una solución de 1,92 ml (23,0 mmol) de pirrolidina en 200 ml de *N,N*-dimetilformamida, se le añadieron 4,02 ml (23,0 mmol) de *N,N*-diisopropiletilamina, 1,00 g (4,6 mmol) de ácido 2-[(*E,Z*)-2-propenil]-fenoxi]-propiónico (mezcla 3:1 de isómeros *E/Z*) y 1,92 g (5,8 mmol) de tetrafluoroborato de *O*-benzotriazol-1-il-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio (TBTU) y la mezcla de reacción, se agitó, durante un transcurso de tiempo de 2 horas, a la temperatura ambiente. A la mezcla de reacción, se le añadieron 200 ml de agua y 400 ml de acetato de etilo. La capa orgánica, se separó, se lavó con 100 ml de agua, se secó sobre sulfato sódico, y se evaporó hasta secado, en unas condiciones de temperatura y presión de 40°C/10 mbar. El producto crudo del epígrafe, se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (heptano / acetato de etilo 3:1), para proporcionar 0,69 g (57% de rendimiento productivo) del compuesto del epígrafe, como una mezcla 4:1 mixture Isómeros *E/Z*, con una pureza del 98,1% (GC-área%), como una materia en polvo, de color blanco. (Procedimiento de GC, según se describe en el Ejemplo 7. Tiempos de retención: ácido 2-[(*Z*)-2-propenil]-fenoxi]-propanóico, 13,9 minutos, ácido 2-[(*E*)-2-propenil]-fenoxi]-propanóico, 14,0 minutos, 2-[(*Z*)-2-propenil]-fenoxi]-1-pirrolidin-1-il-propan-1-ona 18,0 minutos, 2-[(*E*)-2-propenil]-fenoxi]-1-pirrolidin-1-il-propan-1-ona 18,4 minutos).

MS: 260,0 ($M+H^+$).

Ejemplo 13b

1-Pirrolidin-1-il-2-(2-vinilfenoxi)-propan-1-ona



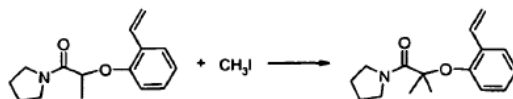
A una solución de 7,00 g (30,47 mmol, con una pureza del 89,4%, mediante análisis de GC) de 2-bromo-1-pirrolidin-1-il-propan-1-ona y 3,7 g (30,49 mmol) de 2-hidroxiestireno en 120 ml de *N,N*-dimetilformamida, se le añadieron 8,20 g (59,33 mmol) de carbonato potásico y 3,90 g (11,91 mmol) de carbonato de cesio. La suspensión de color amarillo, se agitó, a una temperatura de 45°C, durante un transcurso de tiempo de 3,5 horas. La mezcla de reacción, se filtró, y el filtrado, se concentró, en unas condiciones de temperatura y presión de 60°C/10 bar. La espesa suspensión resultante, se agitó, de una forma vigorosa, en una mezcla de acetato de etilo y de agua desionizada. La fase orgánica, se lavó, otra vez, con agua, se secó con sulfato sódico, y se evaporó hasta secado. La cristalización del residuo semisólido, de color marrón claro, con éter tert.-butilmetílico / heptano, y el secado (en unas condiciones de temperatura y de presión de 50°C/10 mbar), proporcionó 5,4 g del compuesto del epígrafe, como una materia en polvo de color blanco, con un punto de fusión de 84-85°C.

MS: 246,1496 ($M+H^+$), 268,1317 ($M+Na^+$).

Ejemplo 13c

2-Metil-1-pirrolidin-1-il-2-(2-vinilfenoxi)-propan-1-ona

5



10 A una solución de diisopropilamida de litio (preparada a una temperatura de -40°C , mediante el tratamiento de 3,492 ml (24,46 mmol) de diisopropilamina con 14,0 ml (22,42 mmol) de una solución 1,6 molar de *n*-butil-litio en hexano) en 100 ml de tetrahidrofurano, se le añadió, a una temperatura de -40°C , una solución de 5,00 g (20,38 mmol) de 1-pirrolidin-1-il-2-(2-vinilfenoxi)-propan-1-ona en 20 ml de tetrahidrofurano. La mezcla, se agitó, a la misma temperatura, durante un transcurso de tiempo de 30 minutos y, a continuación, se procedió a añadir 1,55 ml (25,0 mmol) de yodometano, mediante procedimiento de goteo. La adición de agua, después de un transcurso de tiempo de 1 hora, la extracción de la fase orgánica, a la temperatura ambiente, con una solución de HCl 1 molar, seguido de una solución de NaOH 1 molar, proporcionó, después del secado (sulfato sódico), el producto crudo, el cual se purificó mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice, para proporcionar 4,5 g del compuesto del epígrafe, como un aceite de color amarillo claro, el cual se convirtió en sólido, al permanecer en reposo.

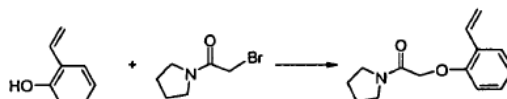
20

MS: 260,1 ($\text{M}+\text{H}^+$), 282,5 ($\text{M}+\text{Na}^+$).

Ejemplo 13d

25 Pirrolidin-1-il-2-(2-vinilfenoxi)-etanona

30



35

A una solución de 12,7 g (80,2 mmol) de la sal de potasio del 2-hidroxiestireno (obtenida mediante el tratamiento del 2-hidroxiestireno con hidróxido potásico en agua) en 180 ml de agua, se le añadieron 300 ml de tolueno y 1,0 g (3,07 mmol) de boruro de tetrabutilamonio. A continuación, se procedió a añadir una solución de 16,3 g (81,6 mmol) de 2-bromo-1-(1-pirrolidinil)-etanona en 14 ml de tolueno y, la mezcla bifásica, se agitó vigorosamente a una temperatura de 40°C . Después de un transcurso de tiempo de 16 horas, la mezcla de reacción, se enfrió a la temperatura ambiente, la fase orgánica se lavó con una solución de NaOH 2M, con una solución de HCl 1 molar, se secó sobre sulfato sódico y se evaporó hasta secado, para proporcionar el compuesto del epígrafe, con un 99,9% de pureza, mediante GC.

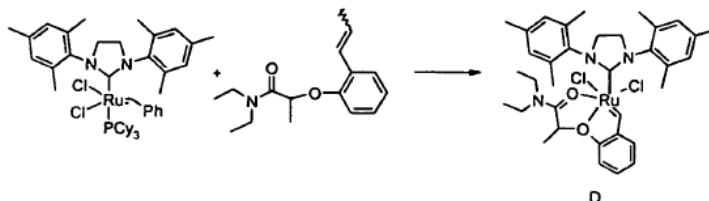
40

MS: 232,1327 ($\text{M}+\text{H}^+$), 254,1150 ($\text{M}+\text{Na}^+$).

Ejemplo 14

45 Catalizador No. D, $[\text{RuCl}_2(=\text{CH}(\text{o}-\text{OCH}(\text{Me})\text{CONEt}_2)\text{Ph})(\text{ImH}_2\text{Mes})]$

50



55

60

Se procedió a mezclar una suspensión de 1,50 g (1,77 mmol) de $[\text{RuCl}_2(\text{PCy}_3)(\text{ImH}_2\text{Mes})(\text{fenilmetileno})]$ (comercialmente disponible en el mercado, de procedencia de la firma Sigma-Aldrich Inc., St. Louis, USA), 0,19 g (1,94 mmol) de cloruro de cobre y 0,51 g (1,94 mmol) de *N,N*-dietil-2-[(*E,Z*)-2-propenil]-fenoxi]-propionamida, como una mezcla 4:1 de isómeros *E/Z*, en 110 ml de diclorometano, durante un transcurso de tiempo de 40 minutos, a una temperatura de 40°C . La mezcla de reacción, se evaporó hasta secado, en unas condiciones de temperatura de y de presión de $40^{\circ}\text{C}/10$ mbar. El producto crudo del epígrafe, se purificó, mediante digestión repetida con acetato de etilo / pentano / tetrahidrofurano, para proporcionar 0,73 g (58%) del compuesto del epígrafe, como un sólido cristalino de color verde.

MS: 711,2 (M⁺). Análisis: calculado para C₃₅H₄₅Cl₂N₃O₂Ru: C, 59,06; H, 6,37; N, 5,90; Cl, 9,96. Encontrado: C, 58,56; H, 6,44; N, 5,23; Cl, 9,86.

- 5 Se procedió hacer crecer cristales del compuesto del epígrafe, apropiados para el análisis de la estructura los cristales mediante rayos X, mediante difusión de vapor de pentano, al interior de una solución de 20 mg de [RuCl₂(-CH(o-OCH(Me)CONEt₂)Ph)(ImH₂Mes)] en 2 ml de tetrahidrofurano, a la temperatura ambiente.

La figura 1, muestra una vista marcada del complejo de la fórmula D.

10 Tabla X1

Datos de los cristales y refinación de la estructura para el complejo D	
Fórmula empírica	C ₃₅ H ₄₅ Cl ₂ N ₃ O ₂ Ru
Peso fórmula	711,71
Hábito del cristal	Verde, cúbico
Temperatura	110 K
Longitud de onda	0,7107 Å
Sistema de cristal, grupo espacial	Monoclínico, C2/c
Dimensiones unitarias de las células	a = 30,5023(11) Å; alfa = 90 grados b = 13,0991(4) Å; beta = 102,893(4) grados c = 17,1676(5) Å; gamma = 90 grados
Volumen	6686,4(4) Å ³
Z, densidad calculada	8, 1,414 Mg/m ³
Coeficiente de absorción	0,664 mm ⁻¹
F(000)	2960
Tamaño del cristal	0,18 x 0,18 x 0,15 mm
Rango theta para la recolección de datos	3,04 a 26,37 grados
Índices de limitación	-38<=h<=38, -15<=k<=16, -21<=l<=21
Reflexiones recogidas / única	24158 / 6073 [R(int) = 0,0362]
Complejidad a theta = 26,37	88,7%
Corrección de la absorción	Semi-empírica procedente de equivalentes
Transmisión máxima y mínima	1,00000 y 0,84916
Procedimiento de refinación	Cuadrados mínimos de matriz entera en F ²
Datos / limitaciones / parámetros	6073 / 0 / 401
Bondad de ajuste en F ²	0,966
Índices R finales [I>2sigma(I)]	R1 = 0,0291, wR2 = 0,0727
Índices R (todos los datos)	R1 = 0,0426, wR2 = 0,0764
Mayor diferencia entre pico y hoyo	0,415 y -0,476 e.Å ⁻³

Tabla X2

15

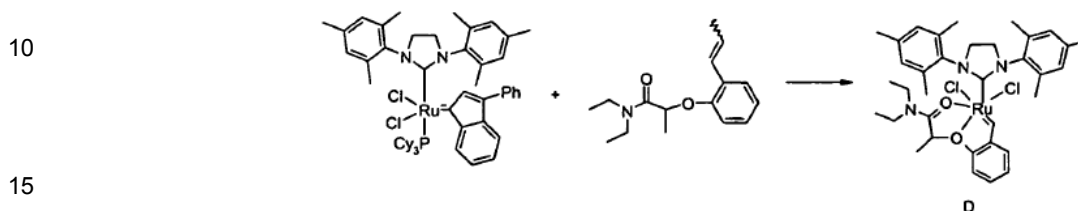
Longitudes (Å) y ángulos (grados) del eslabón, seleccionados, para el complejo D	
Longitudes de onda (Å)	
Ru(1) C(15)	1,840(2)
Ru(1) C(23)	1,984(2)
Ru(1) O(4)	2,1873(16)
Ru(1) O(5)	2,3494(16)
Ru(1) Cl(2)	2,3692(6)
Ru(1) Cl(3)	2,4023(6)
Ángulos del eslabón (grados)	
C(15)-Ru(1)-C(23)	99,12(10)
C(15)-Ru(1)-O(4)	80,90(8)
C(23)-Ru(1)-O(4)	173,37(8)

Tabla X2 (continuación)

Longitudes (Å) y ángulos (grados) del eslabón, seleccionados, para el complejo D	
Ángulos del eslabón (grados) (continuación)	
C(15)-Ru(1)-O(5)	147,19(9)
C(23)-Ru(1)-O(5)	112,54(8)
O(4)-Ru(1)-O(5)	68,66(6)
C(15)-Ru(1)-Cl(2)	100,04(8)
C(23)-Ru(1)-Cl(2)	89,05(7)
O(4)-Ru(1)-Cl(2)	84,43(5)
O(5)-Ru(1)-Cl(2)	89,22(4)
Cl(2)-Ru(1)-Cl(3)	170,68(2)

5 Ejemplo 15

Catalizador No. D, $[\text{RuCl}_2(=\text{CH}(\text{o}-\text{OCH}(\text{Me})\text{CONEt}_2)\text{Ph})(\text{ImH}_2\text{Mes})]$

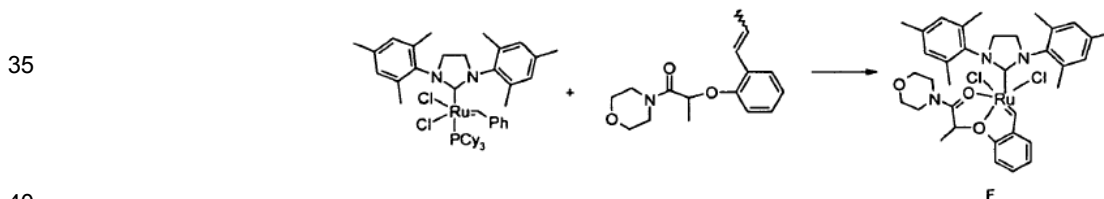


Se procedió a agitar una suspensión de 0,50 g (0,53 mmol) de $[\text{RuCl}_2(\text{PCy}_3)(\text{ImH}_2\text{Mes})(3\text{-fenil-indenilideno})]$ (comercialmente disponible en el mercado, de procedencia de la firma Umicore AG, D-63457 Hanau-Wolfgang), 0,06 g (0,59 mmol) de cloruro de cobre y 0,16 g (0,53 mmol) de *N,N*-dietil-2-[[*(E,Z)*-2-propenil]-fenoxy]-propionamida, como una mezcla 4:1 de isómeros *E/Z*, en 16 ml de diclorometano, durante un transcurso de tiempo de 40 minutos, a una temperatura de 40°C. La mezcla de reacción, se evaporó hasta secado, en unas condiciones de temperatura y de presión de 40°C/10 mbar. El residuo, se agitó, en 45 ml de tetrahidrofurano, durante un transcurso de tiempo de 15 minutos, a la temperatura ambiente. La suspensión de color verde claro obtenida, se filtró y, el filtrado, se evaporó hasta secado, en unas condiciones de temperatura y de presión de 40°C/10 mbar. El producto crudo del epígrafe, se purificó mediante digestión repetida con acetato de etilo / pentano, para proporcionar 0,29 g (76%) del compuesto del epígrafe, como un sólido cristalino de color verde.

MS: 711,2 (M^+).

30 Ejemplo 16

Catalizador No. F, $[\text{RuCl}_2(=\text{CH}(\text{o}-\text{OCH}(\text{Me})\text{CO}-N\text{-Morfolin})\text{Ph})(\text{ImH}_2\text{Mes})]$



Se procedió a agitar una suspensión de 1,00 g (1,18 mmol) de $[\text{RuCl}_2(\text{PCy}_3)(\text{ImH}_2\text{Mes})(\text{fenilmetileno})]$ (comercialmente disponible en el mercado, de procedencia de la firma Sigma-Aldrich Inc., St. Louis, USA), 0,13 g (1,30 mmol) de cloruro de cobre y 0,36 g (1,30 mmol) de 1-morfolin-4-il-2-[[*(E,Z)*-2-propenil]-fenoxy]-propan-1-ona, como una mezcla 4:1 de isómeros *E/Z*, en 75 ml de diclorometano, durante un transcurso de tiempo de 30 minutos a una temperatura de 40°C. La mezcla de reacción, se evaporó hasta secado, en unas condiciones de temperatura y de presión de 40°C/10 mbar. El residuo, se agitó en 250 ml de acetato de etilo, durante un transcurso de tiempo de 30 minutos, a la temperatura ambiente. La suspensión de color verde oscuro obtenida, se filtró y, el filtrado, se evaporó hasta secado, en unas condiciones de temperatura y de presión de 40°C/10 mbar. El producto crudo del epígrafe, se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (ciclo-hexano/acetato de etilo 1:2), para proporcionar 0,38 g (45% de rendimiento productivo) del compuesto del epígrafe como una materia en polvo, de color verde.

MS: 725,2 (M^+). Análisis: calculado para $\text{C}_{35}\text{H}_{43}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}_3\text{Ru} \cdot \frac{1}{2} \text{CH}_2\text{Cl}_2$: C, 55,51; H, 5,77; N, 5,47; Cl, 13,85. Encontrado: C, 54,75; H, 5,76; N, 5,30; Cl, 13,71.

Se procedió hacer crecer cristales del compuesto del epígrafe, apropiados para el análisis de la estructura los cristales mediante rayos X, mediante difusión de vapor de pentano, al interior de una solución de 10 mg de $[\text{RuCl}_2(\text{=CH}(\text{o-OCH}(\text{Me})\text{CO-N-Morfolin})\text{Ph})(\text{ImH}_2\text{Mes})]$ en 0,5 ml de diclorometano, a la temperatura ambiente.

- 5 La figura 2, muestra una vista marcada del complejo de la fórmula F.

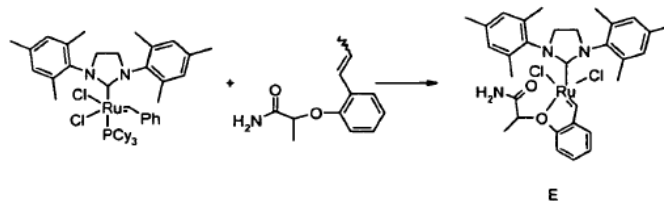
Tabla X3

Datos de los cristales y refinación de la estructura para el complejo F	
Fórmula empírica	C ₃₅ H ₄₅ Cl ₂ N ₃ O ₂ Ru
Peso fórmula	777,67
Hábito del cristal	Verde, cúbico
Temperatura	100 K
Longitud de onda	0,7107 Å
Sistema de cristal, grupo espacial	Romboédrico, R-3
Dimensiones unitarias de las células	a = 28,620(4) Å α = 90 grados b = 28,620(4) Å β = 90 grados c = 23,355(5) Å γ = 120 grados
Volumen	16567(5) Å ³
Z, densidad calculada	18, 1,403 Mg/m ³
Coeficiente de absorción	0,612 mm ⁻¹
F(000)	7164
Tamaño del cristal	0,1 x 0,1 x 0,1 mm
Rango theta para la recolección de datos	2,98 a 26,34 grados
Índices de limitación	-34 ≤ h ≤ 26, -23 ≤ k ≤ 35, -20 ≤ l ≤ 29
Reflexiones recogidas / única	18933 / 7461 [R(en t) = 0,0426]
Complejidad a theta = 26,37	99,5%%
Corrección de la absorción	Semi-empírica procedente de equivalentes
Transmisión máxima y mínima	1,00000 y 0,87423
Procedimiento de refinación	Cuadrados mínimos de matriz entera en F ²
Datos / limitaciones / parámetros	7461 / 0 / 424
Bondad de ajuste en F ²	1,076
Índices R finales [$l > 2\sigma(l)$]	R1 = 0,0662, wR2 = 0,1875
Índices R (todos los datos)	R1 = 0,1032, wR2 = 0,2081
Mayor diferencia entre pico y hoyo	2,722 y -0,626 e.Å ⁻³

10 Tabla X4

Longitudes (Å) y ángulos (grados) del eslabón, seleccionados, para el complejo F	
Longitudes de onda (Å)	
Ru(1)-C(10)	1,833(6)
Ru(1)-C(24)	2,000(6)
Ru(1)-O(4)	2,221(4)
Ru(1)-O(5)	2,4966(43)
Ru(1)-Cl(3)	2,3566(15)
Ru(1)-Cl(2)	2,3787(16)
Ángulos del eslabón (grados)	
C(10)-Ru(1)-C(24)	100,5(2)
C(10)-Ru(1)-O(4)	79,6(2)
C(24)-Ru(1)-O(4)	178,9(2)
C(10)-Ru(1)-O(5)	145,73 (20)
C(24)-Ru(1)-O(5)	113,76 (19)
O(4)-Ru(1)-O(5)	66,08 (14)
C(10)-Ru(1)-Cl(2)	94,76(18)
C(24)-Ru(1)-Cl(2)	90,84(16)
O(4)-Ru(1)-Cl(2)	88,04(11)
O(4)-Ru(1)-Cl(3)	87,93(11)
Cl(2)-Ru(1)-Cl(3)	167,82 (6)

Ejemplo 17

Catalizador E, $[\text{RuCl}_2(\text{=CH}(\text{o-CH}(\text{Me})\text{CONH}_2)\text{Ph})(\text{ImH}_2\text{Mes})]$ 

Se procedió a agitar una suspensión de 1,00 g (1,19 mmol) de $[\text{RuCl}_2(\text{PCy}_3)(\text{ImH}_2\text{Mes})(\text{fenilmetileno})]$ (comercialmente disponible en el mercado, de procedencia de la firma Sigma-Aldrich Inc., St. Louis, USA), 0,15 g (1,47 mmol) de cloruro de cobre y 0,30 g (1,47 mmol) de 2-(((E,Z)-2-propenil)-fenoxy]-propionamida, como una mezcla 3,5:1 de isómeros E/Z, en 75 ml de diclorometano, agitó, durante un transcurso de tiempo de 30 minutos, a una temperatura de 40°C. La mezcla de reacción, se evaporó hasta secado, en unas condiciones de temperatura y de presión de 40°C/10 mbar. El producto crudo del epígrafe, se disolvió en 100 ml de acetato de etilo y, la suspensión formada, se filtró. El filtrado, se evaporó hasta secado, en unas condiciones de temperatura y de presión de 40 °C/10 mbar. El producto crudo del epígrafe, se purificó mediante digestión repetida, con pentano / THF, para proporcionar 0,41 g (53%) del compuesto del epígrafe, como un sólido de color verde.

MS: 655,1 (M^+). Análisis: calculado para $\text{C}_{31}\text{H}_{37}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}_2\text{Ru}$: C, 56,79; H, 5,69; N, 6,41; Cl, 10,81. Encontrado: C, 56,23; H, 5,59; N, 6,16; Cl, 10,84.

Se procedió a hacer crecer cristales del compuesto del epígrafe, apropiados para el análisis de la estructura los cristales mediante rayos X, mediante difusión de vapor de pentano, al interior de una solución de 10 mg de $[\text{RuCl}_2(\text{=CH}(\text{o-OCH}(\text{Me})\text{CONH}_2)\text{Ph})(\text{ImH}_2\text{Mes})]$ en 0,5 ml de tetrahidrofurano, a la temperatura ambiente.

La figura 3, muestra una vista marcada del complejo de la fórmula E.

Tabla X5

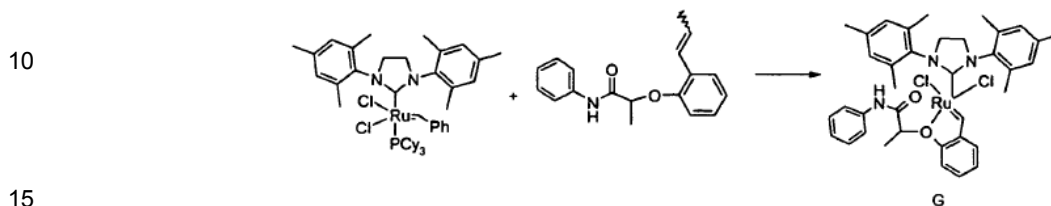
Datos de los cristales y refinación de la estructura para el complejo E	
Fórmula empírica	$\text{C}_{35}\text{H}_{45}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}_2,50\text{Ru}$
Peso fórmula	687,63
Hábito del cristal	Verde, placas
Temperatura	100 K
Longitud de onda	0,7107 Å
Sistema de cristal, grupo espacial	Monocíclico, C2/c
Dimensiones unitarias de las células	a = 31,8797(11) Å α = 90 grados b = 15,8204(4) Å β = 110,956(3) grados c = 16,6158(5) Å γ = 90 grados
Volumen	7825,9(4) Å ³
Z, densidad calculada	8, 1,167 Mg/m ³
Coeficiente de absorción	0,566 mm ⁻¹
F(000)	2832
Tamaño del cristal	0,2 x 0,1 x 0,05 mm
Rango theta para la recolección de datos	2,98 a 26,02 grados
Índices de limitación	-39<= h <=39, -19<= k <=19, -20<= l <=16
Reflexiones recogidas / única	22018 / 7675 [$R(\text{en } t) = 0,1382$]
Complejidad a theta = 26,37	99,5%
Corrección de la absorción	Ninguna
Procedimiento de refinación	Cuadrados mínimos de matriz entera en F^2
Datos / limitaciones / parámetros	7675 / 0 / 369
Bondad de ajuste en F^2	1,103
Índices R finales [$I > 2\sigma(I)$]	$R_1 = 0,0650$, $wR_2 = 0,1988$
Índices R (todos los datos)	$R_1 = 0,1050$, $wR_2 = 0,2223$
Mayor diferencia entre pico y hoyo	1,946 y -0,879 e.Å ⁻³

Tabla X6

Longitudes (Å) y ángulos (grados) del eslabón, seleccionados, para el complejo E	
Longitudes de onda (Å)	
Ru(1)-C(18)	1,839(5)
Ru(1)-C(19)	1,970(6)
Ru(1)-O(4)	2,257(4)
Ru(1)-Cl(2)	2,337(15)
Ru(1)-Cl(3)	2,3415(15)
Ángulos del eslabón (grados)	
C(18)-Ru(1)-C(19)	103,1(3)
C(18)-Ru(1)-O(4)	79,6(2)
C(19)-Ru(1)-O(4)	177,19(18)
C(18)-Ru(1)-Cl(2)	96,61(19)
C(19)-Ru(1)-Cl(2)	93,01(17)
O(4)-Ru(1)-Cl(2)	87,38(11)
O(4)-Ru(1)-Cl(3)	85,21(11)
Cl(2)-Ru(1)-Cl(3)	161,50(6)

5 Ejemplo 18

Catalizador No. G, $[\text{RuCl}_2(=\text{CH}(\text{o-OCH}(\text{Me})\text{CONHPh})\text{Ph})(\text{ImH}_2\text{Mes})]$

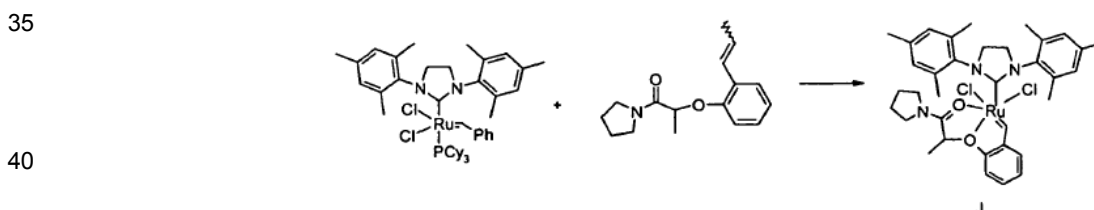


Se procedió a agitar una suspensión de 1,00 g (1,18 mmol) de $[\text{RuCl}_2(\text{PCy}_3)(\text{ImH}_2\text{Mes})(\text{fenilmetileno})]$ (comercialmente disponible en el mercado, de procedencia de la firma Sigma-Aldrich Inc., St. Louis, USA), 0,13 g (1,30 mmol) de cloruro de cobre y 0,38 g (1,30 mmol) de *N*-fenil-2-[(*E,Z*)-2-propenil]-fenoxy]-propionamida, como una mezcla 4:1 de isómeros *E/Z*, en 75 ml de diclorometano, durante un transcurso de tiempo de 30 minutos, a una temperatura de 40°C. La mezcla de reacción, se evaporó hasta secado, en unas condiciones de temperatura y de presión de 40°C/10 mbar. El residuo, se agitó en 75 ml de acetato de etilo, durante un transcurso de tiempo de 30 minutos, a la temperatura ambiente. La suspensión de color verde oscuro obtenida, se filtró y, el filtrado, se evaporó hasta secado, en unas condiciones de temperatura y de presión de 40°C/10 mbar. El producto crudo del epígrafe, se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (ciclohexano/acetato de etilo 4:1), para proporcionar 0,75 g (88% de rendimiento productivo) del compuesto del epígrafe, como una materia en polvo, de color verde.

MS: 731,1 (M^+). Análisis: calculado para $\text{C}_{37}\text{H}_{41}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}_2\text{Ru} \cdot 1/3 \text{C}_6\text{H}_{12}$: C, 61,65; H, 5,97; N, 5,53; Cl, 9,33. Encontrado: C, 61,83; H, 6,71; N, 5,35; Cl, 8,93.

30 Ejemplo 19a

Catalizador No. J, $[\text{RuCl}_2(=\text{CH}(\text{o-OCH}(\text{Me})\text{CO-N-Pirrolidin})\text{Ph})(\text{ImH}_2\text{Mes})]$



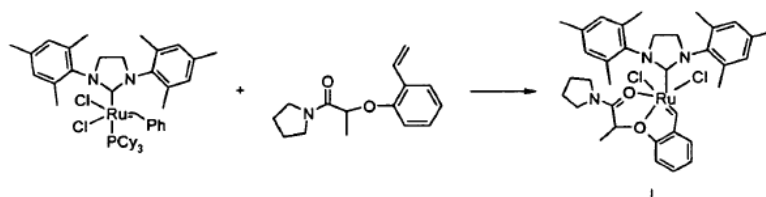
Se procedió a agitar una suspensión de 1,00 g (1,18 mmol) de $[\text{RuCl}_2(\text{PCy}_3)(\text{ImH}_2\text{Mes})(\text{fenilmetileno})]$ (comercialmente disponible en el mercado, de procedencia de la firma Sigma-Aldrich Inc., St. Louis, USA), 0,13 g (1,30 mmol) de cloruro de cobre y 0,36 g (1,30 mmol) de 2-[(*E,Z*)-2-propenil]-fenoxy]-1-pirrolidin-1-il-propan-1-ona, como una mezcla 4:1 isómeros *E/Z*, en 75 ml de diclorometano, durante un transcurso de tiempo de 30 minutos, a

una temperatura de 40°C. La mezcla de reacción, se evaporó hasta secado, en unas condiciones de temperatura y de presión de 40°C/10 mbar. El residuo, se agitó en 60 ml de acetato de etilo, durante un transcurso de tiempo de 30 minutos, a la temperatura ambiente. La suspensión de color verde oscuro obtenida, se filtró y, el filtrado, se evaporó hasta secado, en unas condiciones de temperatura y de presión de 40°C/10 mbar. El producto crudo del epígrafe, se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (diclorometano / metanol 98:2) para proporcionar 0,52 g (62% de rendimiento productivo) del compuesto del epígrafe, como una materia en polvo, de color verde.

MS: 709,2 (M⁺). Análisis: calculado para C₃₅H₄₃Cl₂N₃O₂Ru · 0,85 CH₂Cl₂: C, 55,04; H, 5,76; N, 5,37, Cl 16,83. Encontrado: C, 54,52; H, 5,74; N, 5,29, Cl 16,82.

Ejemplo 19b

Catalizador No. J, [RuCl₂(=CH(o-OCH(Me)CO-N-Pirrolidin)Ph)(ImH₂Mes)]



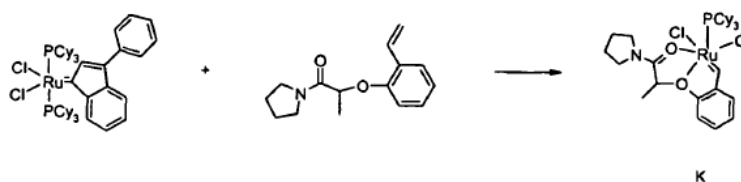
Se procedió a agitar una solución de 2,00 g (2,11 mmol) de [RuCl₂(PCy₃)(ImH₂Mes)(3-fenil-indenilideno)] (comercialmente disponible en el mercado, de procedencia de la firma Umicore AG, D-63457 Hanau-Wolfgang), 0,52 g (2,11 mmol) de 1-Pirrolidin -1-il-2-(2-vinilfenoxi)-propan-1-ona en 60 ml de tolueno, durante un transcurso de tiempo de 6 horas, a una temperatura de 60°C. La mezcla de reacción, se evaporó hasta secado, y el producto crudo residual, se digirió en 80 ml de acetato de etilo / pentano 3:5, durante un transcurso de tiempo de 30 minutos, a la temperatura ambiente, se filtró, y se lavó con 50 ml de acetato de etilo / pentano 1:4. El producto crudo de color verde, se digirió en 10 ml de tolueno, durante un transcurso de tiempo de 30 minutos, a una temperatura de 0-5°C, se filtró, y se lavó con 5 ml de tolueno, a una temperatura de 0-5°C y, sucesivamente, con 30 ml de hexano, a la temperatura ambiente, para proporcionar 0,52 g (34% de rendimiento productivo) del compuesto del epígrafe, como una materia en polvo, de color verde.

MS: 709,2 (M⁺). Análisis: calculado para C₃₅H₄₃Cl₂N₃O₂Ru: C, 59,23; H, 6,11; N, 5,92, Cl 9,99. Encontrado: C, 58,92; H, 5,98; N, 5,36, Cl 9,14.

Ejemplo 19c

Catalizador No. K, [RuCl₂(=CH(o-OCH(Me)CO-N-Pirrolidin)Ph)(PCy₃)]

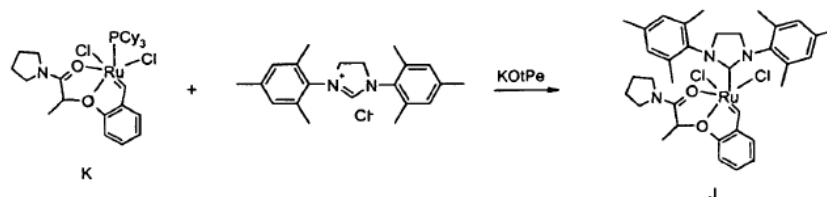
Etapas 1: [RuCl₂(=CH(o-OCH(Me)CO-N-Pirrolidin)Ph)(PCy₃)]



Se procedió a agitar una solución de 20,00 g (21,70 mmol) de [RuCl₂(PCy₃)₂(3-fenil-indenilideno)] (comercialmente disponible en el mercado, de procedencia de la firma Umicore AG, D-63457 Hanau-Wolfgang) y 5,32 g (21,70 mmol) de 1-Pirrolidin -1-il-2-(2-vinilfenoxi)-propan-1-ona en 200 ml de tolueno, durante un transcurso de tiempo de 16 horas, a una temperatura de 100°C. La solución de color verde oscura, se concentró a un volumen total de 100 ml, se añadieron 200 ml de pentano y, la suspensión de color verde oscuro formada, se agitó, durante un transcurso de tiempo de 30 minutos en un baño de hielo. Después del filtrado, el producto crudo residual K, se lavó con 110 ml de pentano / tolueno 11:1 y sucesivamente, con 100 ml de pentano, y se secó, bajo la acción del vacío, a la temperatura ambiente, para proporcionar 8,93 g (60%), del compuesto del epígrafe, como una materia en polvo, de color verde.

MS: 683,2 (M⁺). 31P-NMR (CDCl₃): δ 56,6 ppm.

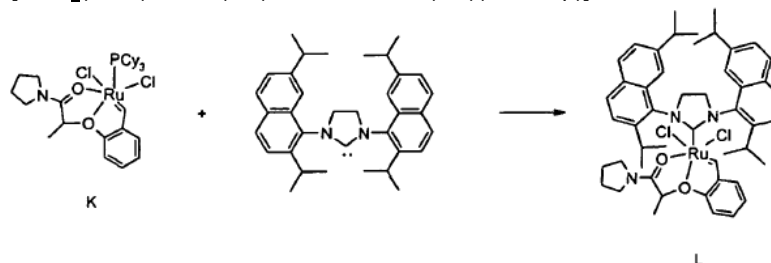
Ejemplo 19d

Catalizador No. J, $[\text{RuCl}_2(=\text{CH}(\text{o-OCH}(\text{Me})\text{CO-N-Pirrolidin})\text{Ph})(\text{ImH}_2\text{Mes})]$ 

Se procedió a agitar una suspensión de 6,52 g (17,55 mmol) de cloruro de 1,3-bis(2,4,6-trimetilfenil)-imidazolidinio (comercialmente disponible en el mercado, de procedencia de la firma Umicore AG, D-63457 Hanau-Wolfgang) y 11,40 ml (19,38 mmol) de *tert*-pentilato de potasio (1,7 M en tolueno) en 400 ml de hexano, durante un transcurso de tiempo de 10 minutos, a una temperatura de 50°C. Después de haberse evaporado la mezcla reacción hasta secado, el residuo de color blanco, se volvió a disolver en 400 ml de hexano y, la suspensión formada, se transformó en una suspensión de 4,00 g (5,85 mmol) de $[\text{RuCl}_2(=\text{CH}(\text{o-OCH}(\text{Me})\text{CO-N-Pirrolidin})\text{Ph})(\text{PCy}_3)]$, en 400 ml de hexano. La mezcla de reacción resultante, se agitó, durante un transcurso de tiempo de 23 horas, a una temperatura de 50°C. la suspensión de color verde formada, se filtró y, la torta de filtrado, se lavó con 60 ml de hexano, y se disolvió en 50 ml de diclorometano. Se añadieron 140 ml de agua y, la capa orgánica, se separó, se secó sobre Na_2SO_4 y se evaporó hasta secado. El producto crudo, se lavó dos veces con 70 ml de acetato de etilo / pentano 1:5, y sucesivamente, con 50 ml de pentano, y se secó, bajo la acción del vacío, a la temperatura ambiente, para proporcionar 2,75 g (66% de rendimiento productivo) del producto del epígrafe, como una materia en polvo, de color verde.

MS: 709,2 (M^+). Análisis: calculado para $\text{C}_{35}\text{H}_{43}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}_2\text{Ru} \cdot 0,9 \text{ CH}_2\text{Cl}_2$: C, 54,80; H, 5,74; N, 5,34, Cl 17,10. Encontrado: C, 54,77; H, 5,76; N, 5,30, Cl 16,30.

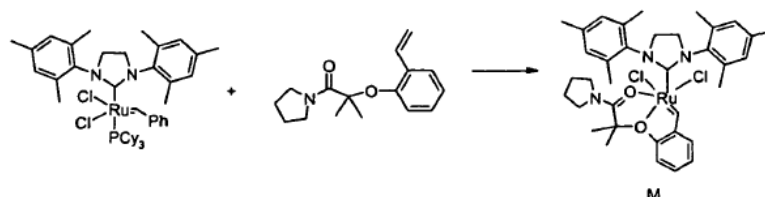
Ejemplo 20a

Catalizador No. L, $[\text{RuCl}_2(=\text{CH}(\text{o-OCH}(\text{Me})\text{CO-N-Pirrolidin})\text{Ph})(\text{SIPrNap})]$ 

Se procedió a agitar una suspensión de 0,50 g (0,73 mmol) de $[\text{RuCl}_2(=\text{CH}(\text{o-OCH}(\text{Me})\text{CO-N-Pirrolidin})\text{Ph})(\text{PCy}_3)]$ y 0,54 g (1,09 mmol) de SIPrNap (preparada en concordancia con R. Dorta et al., JACS 2008, 130, 6848) en 100 ml de hexano, durante un transcurso de tiempo de 23 horas, a una temperatura de 50°C. La suspensión de color verde oscuro obtenida, se filtró, el residuo, se disolvió en 20 ml de diclorometano, y se filtró. Después de la evaporación del disolvente, el producto crudo, se lavó dos veces con 12 ml de acetato de etilo / pentano 1:2 y 10 ml de pentano, y se secó, bajo la acción del vacío, a la temperatura ambiente, para proporcionar 0,45 g (69%) del compuesto del epígrafe, como una materia en polvo, de color verde.

MS: 893,3 (M^+). Análisis: calculado para $\text{C}_{49}\text{H}_{59}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}_2\text{Ru}$: C, 65,83; H, 6,65; N, 4,70, Cl 7,93. Encontrado: C, 66,04; H, 6,74; N, 4,50, Cl 7,75.

Ejemplo 20b

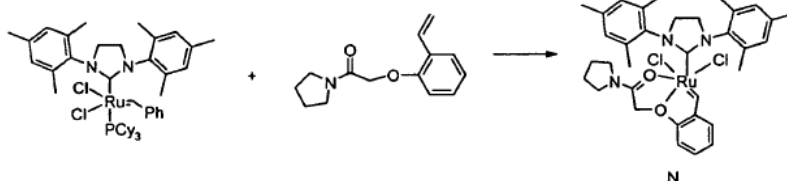
Catalizador No. M, $[\text{RuCl}_2(=\text{CH}(\text{o-OCMe}_2\text{CO-N-Pirrolidin})\text{Ph})(\text{ImH}_2\text{Mes})]$ 

Se procedió a agitar una suspensión de 1,00 g (1,18 mmol) de $[\text{RuCl}_2(\text{PCy}_3)(\text{ImH}_2\text{Mes})(\text{fenilmetileno})]$ (comercialmente disponible en el mercado, de procedencia de la firma Sigma-Aldrich Inc., St. Louis, USA), 0,14 g (1,41 mmol) de cloruro de cobre y 0,37 g (1,41 mmol) de 2-metil-1-pirrolidin-1-il-2-(2-vinil-fenoxi)-propan-1-ona, en 80 ml de diclorometano, durante un transcurso de tiempo de 90 minutos, a una temperatura de 40°C. La mezcla de reacción, se evaporó hasta secado, en unas condiciones de temperatura y de presión de 40°C/10 mbar. El residuo, se agitó en 25 ml de acetato de etilo, durante un transcurso de tiempo de 15 minutos, a la temperatura ambiente. La suspensión de color verde oscuro obtenida, se filtró y, el filtrado, se concentró a un volumen total de 5 ml. A la solución de color verde, se le añadieron 15 ml de pentano y, la suspensión formada, se agitó, durante un transcurso de tiempo de 30 minutos, a la temperatura ambiente, y se filtró. La torta de filtrado, se lavó con 40 ml de pentano, y se secó, en unas condiciones de temperatura y de presión de 25°C/10 mbar, durante el transcurso de toda la noche, para proporcionar 0,68 g (80% de rendimiento productivo) del compuesto del epígrafe, como una materia en polvo, de color verde.

MS: 723,2 (M^+).

Ejemplo 20c

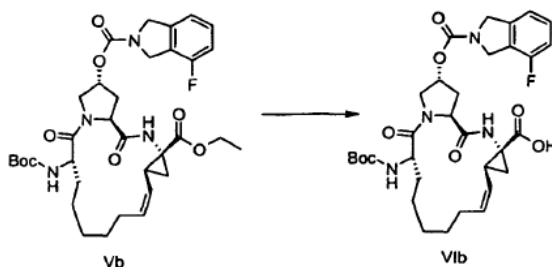
Catalizador No. N, $[\text{RuCh}(\text{=CH}(\text{o-OCH}_2\text{CO-N-PirrolidinPh})(\text{ImH}_2\text{Mes}))]$



Se procedió a agitar una solución de 1,00 g (1,18 mmol) de $[\text{RuCl}_2(\text{PCy}_3)(\text{ImH}_2\text{Mes})(\text{fenilmetileno})]$ (comercialmente disponible en el mercado, de procedencia de la firma Sigma-Aldrich Inc., St. Louis, USA) y 0,28 g (1,20 mmol) de 1-pirrolidin-1-il-2-(2-vinil-fenoxi)-etanona en 30 ml de tolueno, durante un transcurso de tiempo de 6 horas, a una temperatura de 60°C. Se dejó que la suspensión de color verde formada, se enfriara, a la temperatura ambiente. Se añadieron 50 ml de pentano, a la precipitación, con objeto de completar la precipitación del producto. La suspensión, se agitó, durante un transcurso de tiempo de 30 minutos, a la temperatura ambiente, y se filtró. La torta de filtrado, se lavó con 100 ml de pentano, y se secó, en unas condiciones de temperatura y de presión de 25°C/10 mbar, durante el transcurso de toda la noche, para proporcionar 0,59 g (72% de rendimiento productivo) del compuesto del epígrafe, como un sólido de color verde.

MS: 695,2 (M^+). Análisis: calculado para $\text{C}_{34}\text{H}_{41}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}_2\text{Ru}$: C, 58,70; H, 5,94; N, 6,04, Cl 10,19. Encontrado: C, 58,56; H, 5,82; N, 5,90, Cl 10,14.

Ejemplo 21



Preparación del ácido (2R,6S,12Z,13aS,14aR,16aS)-6-[[tert.-butoxi]carbonil]amino]-2-[[4-fluoro-1,3-dihidro-2H-isindol-2-il]carbonil]oxi]-1,2,3,6,7,8,9,10,11,13a,14,15,16,16a-hexadecahidro-5,16-dioxo]-ciclopropa[e]pirrolo[1,2-][1,4]diazaciclopentadecen-14a(5H)-carboxílico.

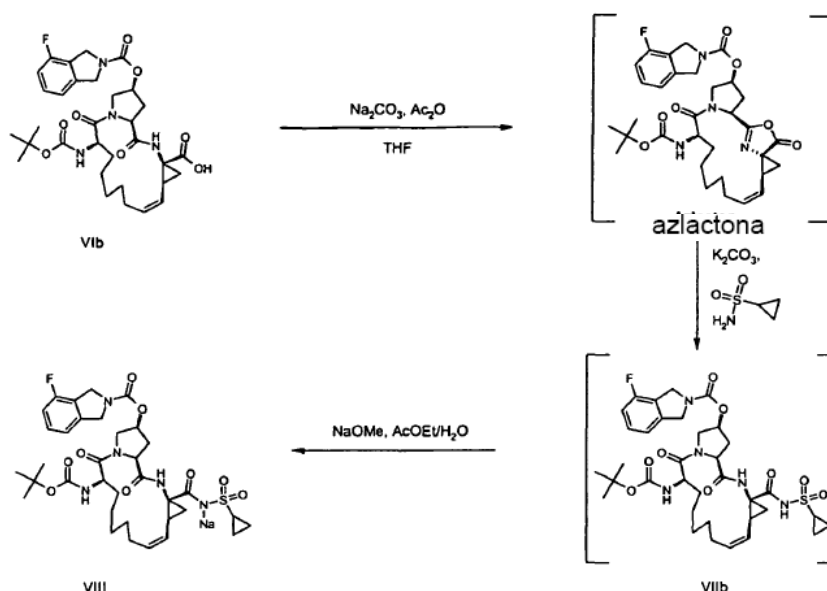
Se procedió a añadir, a una solución de 59,7 g (90,9 mmol) de RCM-Ester Vb en 350 g de etanol, en un transcurso de tiempo de una hora, ya a una temperatura de 7°C, 231 g de una solución de hidróxido sódico (20% en agua) y, la mezcla resultante, se agitó, durante un transcurso de tiempo de 6 horas a una temperatura de 5-10°C. La mezcla, se trató, a una temperatura de 10°C, con 110 g de ácido clorhídrico concentrado (37%). De la mezcla resultante (aproximadamente 800 ml), se destiló etanol / agua, hasta que se obtuvo un volumen residual de 350 – 400 ml, en el reactor. El residuo, se trató, a una temperatura de 40°C, con 320 g de diclorometano y 55 g de agua y, la mezcla bifásica resultante, se agitó, a una temperatura de 40°C, durante un transcurso de tiempo de 20 minutos. Se interrumpió el régimen de agitación, y se dejó que las capas se separaran, durante un transcurso de tiempo de 15

minutos. La capa orgánica inferior, se separó. La capa acuosa, se extrajo con 64 g de diclorometano, y las capas orgánicas combinadas, se lavaron con agua (1 x 55 g). Se destiló diclorometano, de la capa orgánica, a la presión atmosférica, y el disolvente eliminado, se reemplazó, continuamente, mediante tetrahidrofurano; con la cual, el producto, cristalizó. En total, se añadieron 600 g de tetrahidrofurano. Al final de la destilación, se ajustó, en el reactor, un volumen total de 700 ml. Después de la destilación, la suspensión, se calentó, a reflujo, durante un transcurso de tiempo de 5 horas. Se procedió, a continuación, a enfriar la suspensión, a una temperatura de 0°C, en un transcurso de tiempo de 2 horas, y ésta se agitó, a esta temperatura, durante un transcurso de tiempo adicional de 3 horas. Los cristales, se filtraron, se lavaron con 95 g de tetrahidrofurano y se secaron en unas condiciones de temperatura y de presión de 50°C / <30 mbar, durante un transcurso de tiempo de 10 horas, para proporcionar 55,30 g (87% de rendimiento productivo, corregido) del compuesto del epígrafe, como cristales de color blanco, con una pureza del 98,4%(área), un ensayo del 90,2% (m/m) y un contenido de THF de un 8,5%.

MS: 627,3 (M+ - H).

¹H-NMR(400 MHz, DMSO-d₆): 12,2 (s, 1H), 8,73-8,66 (m, 1H), 7,39-7,31 (m, 1H), 7,22-7,02 (m, 3H), 5,57-5,46 (m, 1H), 5,31-5,21 (m, 2H), 4,67 (s, bra, 4H), 4,47-4,38 (m, 1H), 4,29-4,20 (m, 1H), 3,98-3,88 (m, 1H), 3,71-3,62 (m, 1H), 2,70-2,55 (m, 1H), 2,29-2,08 (m, 3H), 1,75-1,0 (m, 11H), 1,10 y 1,07 (2s, 9H).

Ejemplo 22



Preparación de la ((2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-6-(tert.-butoxicarbonilamino)-2-(4-fluoroisopropil-2-carboniloxi)-5,16-dioxo-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,15,16a-hexadecahidrociclopropa [e] pirrolo [1,2-a] [1,4]diazaciclopentadecin-14a-carbonil) (ciclopropilsulfonil)amida sódica (inhibidor de proteasa HCV; compuesto VIII).

A una suspensión de 30,0 g (0,043 mol) de ácido carboxílico (producto del ejemplo 20, con un ensayo del 90,2% (m/m)) y 14,0 g de carbonato sódico en 225 g de tetrahidrofurano, se le añadieron, a una temperatura de 45°C y en un transcurso de tiempo de 30 minutos, 7,60 g (0,074 mol) de anhídrido de ácido acético y, la mezcla resultante, se agitó, a una temperatura de 45°C, durante un transcurso de tiempo de 8 horas. A la suspensión resultante, se le añadieron, a continuación, 30,2 g (0,17 ml) de carbonato potásico y 8,0 g (0,065 mol) de ciclopropilsulfonamida. La mezcla, se calentó, a una temperatura de 62°C, y se afijito, a esta temperatura, durante un transcurso de tiempo de 17 horas. La mezcla, se concentró a un volumen residual de 200 ml y, a continuación, ésta se trató 200 g de agua. La mezcla bifásica, se agitó, durante un transcurso de tiempo de 15 minutos, y de dejó que se separaran las capas. La capa inferior acuosa, se retiró. La fase orgánica, se diluyó con 90 g de acetato de etilo, y se lavó con ácido sulfúrico al 3% (1 x 140 g) y agua (3 x 130 g). La capa orgánica, se concentró hasta secado y, a continuación, ésta se diluyó con 400 ml de acetato de etilo. Se retiraron las cantidades residuales de agua, mediante una destilación azeotrópica continua, con acetato de etilo. Se procedió, a continuación, a tratar la mezcla, a una temperatura de 10°C, con 20 ml de metanol, seguido de 10,0 g de metilato sódico (30% en metanol). A continuación, de la mezcla resultante, se destilaron aproximadamente 300 ml de acetato de etilo / metanol. Después, la mezcla, se trató, a una temperatura de 34°C, en un transcurso de tiempo de una hora, con 300 ml de acetato de etilo y 5 g de agua. Se dejó que, la mezcla resultante, se enfriara a la temperatura ambiente, en un transcurso de tiempo de 4 horas. Los cristales, se separaron mediante filtrado, se lavaron con 80 ml de acetato de etilo, y se secaron en unas condiciones

de temperatura y presión de 80°C/<30 mbar, durante un transcurso de tiempo de 20 horas, para proporcionar 30,4 g (87% de rendimiento productivo, corregido) del compuesto del epígrafe, como cristales de color blanco, con un ensayo del 92,7 %(m/m).

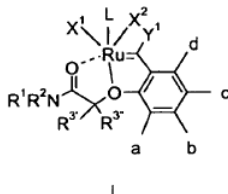
5 MS: 732,28 ($M^+ + H$), 676,23, 632,25.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_4): 7,89-7,80 (m, 1H), 7,39-7,31 (m, 1H), 7,21-7,06 (m, 2H), 6,97-6,90 (m, 1H), 5,49-4,41 (m, 1H), 5,31-5,21 (m, 2H), 4,66 (s, br, 4H), 4,45-4,35 (m, 1H), 4,19-4,08 (m, 2H), 3,91-3,81 (m, 1H), 2,68-2,58 (m, 1H), 2,30-2,14 (m, 3H), 2,0-1,2 (m, 12H), 1,17 y 1,14 (2s, 9H), 0,78-0,69 (m, 2H), 0,62-0,53 (m, 2H).

10

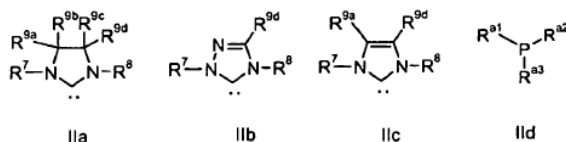
REIVINDICACIONES

1.- Un compuesto de la fórmula



en donde, la línea de puntos, significa la existencia de bien ya sea un eslabón, o bien que no hay eslabón;

L es un ligando neutro, seleccionado de entre



en donde, R⁷ y R⁸, de una forma independiente la una con respecto a la otra, son alquilo C₁₋₆, arilo, alquenilo C₂₋₆ ó 1-adamantilo, y

R⁹ᵃ-ᵈ son, de una forma independiente la una con respecto a la otra, hidrógeno, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, ó arilo, ó R⁹ᵇ y R⁹ᶜ, ó R⁹ᵃ y R⁹ᵈ, tomadas conjuntamente, forman un puente -(CH₂)₄,

ó en la fórmula IIc, R⁹ᵃ y R⁹ᵈ, son ambas halógeno;

R¹, R² y R³, de una forma independiente la una con respecto a la otra, son alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₈, arilo, heteroarilo ó R¹ y R², ó R² y R³, ó R¹ y R³, tomadas conjuntamente, forman un grupo ciclooctilo puentado en 1-5.

X¹ y X², de una forma independiente la una con respecto a la otra, son ligandos aniónicos;

Y¹, es hidrógeno, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₈, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, alcoxi C₁₋₆, alqueniloxi C₂₋₆, alquililoxi C₂₋₆, ariloxi, alcoxicarbonilo C₁₋₆, alquiltio C₁₋₆, arilo, ariltio, alquilsulfonilo C₁₋₆, alquilsulfonilo C₁₋₆;

a, b, c y d, de una forma independiente la una con respecto a la otra, tienen el significado de hidrógeno, alquilo C₁₋₆, halógeno-alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, alcoxi C₁₋₆, alqueniloxi C₂₋₆, alquililoxi C₂₋₆, alquilcarbonilo C₁₋₆, arilo, hydroxi, ariloxi, nitro, alcoxicarbonilo C₁₋₆, amino, mono-alquilamino C₁₋₆, ó di-alquilamino C₁₋₆, halógeno, tio, alquiltio C₁₋₆, ariltio, alquilsulfonilo C₁₋₆, alquilsulfonilo C₁₋₆, arilsulfonilo, SO₃H, alquilcarbonilamino C₁₋₆, arilcarbonilamino, alquilsulfonilamino C₁₋₆, arilsulfonilamino, halógeno-alquilsulfonilamino C₁₋₆, SO₃-alquilo C₁₋₆ u OSi(alquil C₁₋₆)₃ y SO₂-NR'R'', en donde, R' y R'', de una forma independiente la una con respecto a la otra, tienen el significado de hidrógeno, arilo ó alquilo C₁₋₆, ó R' y R'', conjuntamente con el átomo de N, forman un ciclo;

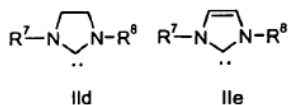
R¹ y R², de una forma independiente la una con respecto a la otra, son hidrógeno, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₈, arilo, aril-alquilo C₁₋₆ ó

R¹ y R², conjuntamente con el átomo de N, forman un ciclo de 5 a 8 miembros, el cual puede contener nitrógeno, oxígeno ó azufre como heteroátomo adicional;

R³ y R³'', de una forma independiente la una con respecto a la otra, son alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₈, arilo, aril-alquilo C₁₋₆.

2.- Compuestos de la reivindicación 1, en donde, la línea de puntos, significa un eslabón, y genera un complejo hexacoordinado de Ru (II) .

3.- Un compuesto de la reivindicación 2, en donde, L, es



en donde, R^7 y R^8 son, de una forma independiente la una con respecto a la otra, alquilo C_{1-6} , 1-adamantilo, un grupo fenilo, el cual se encuentra di- ó tri-sustituido con alquilo C_{1-6} , ó naftilo, el cual se encuentra di- ó tri-sustituido con alquilo C_{1-6} .

4.- Un compuesto de la reivindicación 3, en donde, R^7 y R^8 , son 2,4,6-trimetilfenilo ó 2,7 diisopropilnaftilo.

5.- Un compuesto de la reivindicación 1 ó 2, en donde, X^1 y X^2 , de una forma independiente la una con respecto a la otra, son halógeno.

6.- Un compuesto de la reivindicación 5, en donde, X^1 y X^2 , son cloro.

7.- Un compuesto de la reivindicación 1 ó 2, en donde, Y^1 , es hidrógeno,

8.- Un compuesto de la reivindicación 1 ó 2, en donde, b y de, son hidrógeno.

9.- Un compuesto de la reivindicación 1 ó 2, en donde, c, es hidrógeno, halógeno, nitro, alquilcarbonilo C_{1-6} , arilcarbonilamino, arilsulfonilamino, alquilsulfonilamino, halógeno-alquilsulfonilamino C_{1-6} , $SO_2-NR'R''$, en donde, R' y R'' , de una forma independiente la una con respecto a la otra, tienen el significado de hidrógeno, alquilo C_{1-6} , arilo ó R' y R'' , conjuntamente con el átomo de N, forman un ciclo.

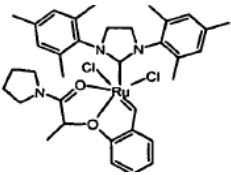
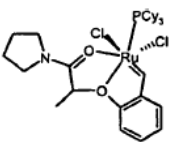
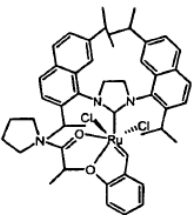
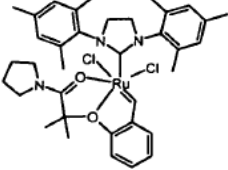
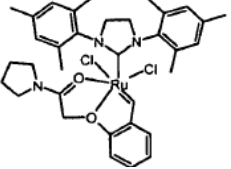
10.- Un compuesto de las reivindicaciones 1 ó 2, en donde, R^1 y R^2 , de una forma independiente la una con respecto a la otra, son hidrógeno, alquilo C_{1-6} , ó R^1 y R^2 , conjuntamente con el átomo de N, forman un ciclo de 6 miembros, el cual contiene oxígeno, como heteroátomo adicional.

11.- Un compuesto de las reivindicaciones 1 ó 2, en donde, R^3 y R^3 , de una forma independiente la una con respecto a la otra, son hidrógeno ó alquilo C_{1-6} .

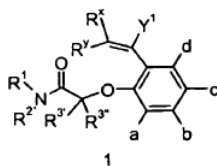
12.- Compuestos de las reivindicaciones 1 a 11, seleccionado de entre

	$[RuCl_2(=CH(o-OCH(Me)CONEt_2)Ph)(ImH_2Mes)]$
	$[RuCl_2(=CH(o-OCH(Me)CONH_2)Ph)(ImH_2Mes)]$
	$[RuCl_2(=CH(o-OCH(Me)CO-N-Morfolin)Ph)(ImH_2Mes)]$
	$[RuCl_2(=CH(o-OCH(Me)CONHPh)Ph)(ImH_2Mes)]$

(Continuación tabla)

	$[\text{RuCl}_2(\text{=CH}(\text{o-OCH}(\text{Me})\text{CO-N-Pirrolidin})\text{Ph})(\text{ImH}_2\text{Mes})]$
	$[\text{RuCl}_2(\text{=CH}(\text{o-OCH}(\text{Me})\text{CO-N-Pirrolidin})\text{Ph})(\text{PCy}_3)]$
	$(\text{RuCl}_2(\text{=CH}(\text{o-OCH}(\text{Me})\text{CO-N-Pirrolidin})\text{Ph})(\text{SIPrNap})]$
	$\text{RuCl}_2(\text{=CH}(\text{o-OCMe}_2\text{CO-N-Pirrolidin})\text{Ph})(\text{ImH}_2\text{Mes})]$
	$[\text{RuCl}_2(\text{=CH}(\text{o-OCH}_2\text{CO-N-Pirrolidin})\text{Ph})(\text{ImH}_2\text{Mes})]$

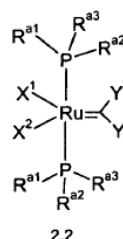
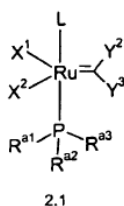
13.- Un procedimiento para la preparación de un compuesto de la fórmula 1, el cual comprende la conversión de un preligando de la fórmula



en donde, R^1 , R^2 y R^3 , y $\text{R}^{3'}$ y $\text{R}^{3''}$, Y^1 y a,b,c,d, son tal y como se han definido anteriormente, arriba;

R^1 y R^2 , de una forma independiente la una con respecto a la otra, significan hidrógeno, alquilo C_{1-6} , opcionalmente sustituido por uno o más átomos de halógeno, o arilo opcionalmente sustituido por uno o más átomos de halógeno, o por alquilo C_{1-6}

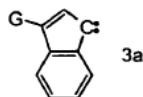
con un complejo de Ru, seleccionado de entre



en donde, L, X¹ y X², son tal y como se definen anteriormente, arriba;

Y² e Y³, de una forma independiente la una con respecto a la otra, son hidrógeno, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, alquiltio C₁₋₆, arilo, ariltio, alquilsulfonilo C₁₋₆, alquilsulfonilo C₁₋₆,

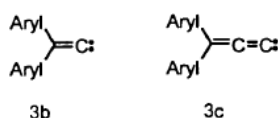
ó Y² e Y³, tomadas conjuntamente, forman un ciclo del tipo



con G siendo hidrógeno ó arilo;

ó

Y² e Y³, conjuntamente, forman un grupo cumulenilo del tipo

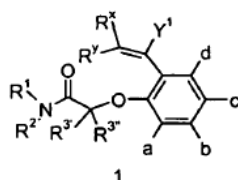


R^{a1}, R^{a2} y R^{a3}, de una forma independiente la una con respecto a la otra, son alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₈, arilo, heteroarilo, ó R^{a1} y R^{a2}, ó R^{a2} y R^{a3}, ó R^{a1} y R^{a3}, forman, conjuntamente, un grupo ciclooctilo puentado en 1,5.

14.- Procedimiento de la reivindicación 13, caracterizado por el hecho de que, la conversión, se realiza en un disolvente inerte, a una temperatura situada dentro de unos márgenes que van de 0°C a 80°C.

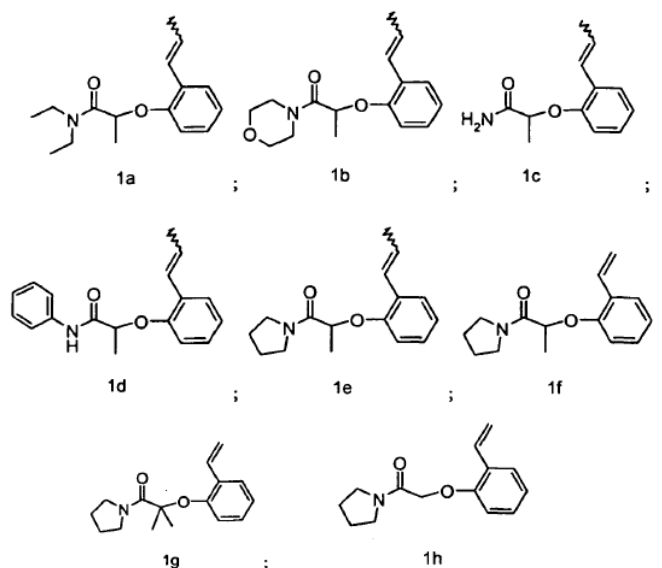
15.- Procedimiento de las reivindicaciones 13 y 14, caracterizado por el hecho de que, la conversión, se realiza en presencia de CuCl.

16.- Preligandos de la fórmula



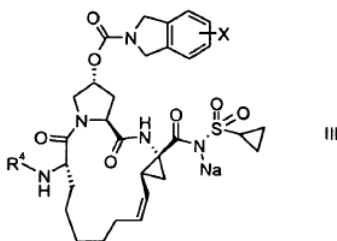
en donde, R¹, R² y R³, y R^{3'} y R³, Y¹ y a,b,c,d, son tal y como se han definido anteriormente, arriba;

seleccionados de entre

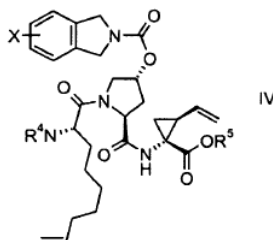


17.- Uso de los compuestos de las reivindicaciones 1 a 12, en reacciones de metátesis.

18.- Procedimiento para la fabricación de un compuesto macrocíclico de la fórmula

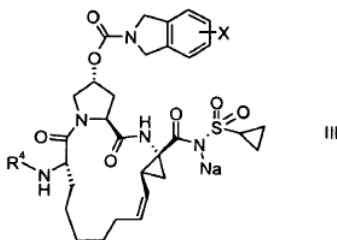


en donde, R^4 , es un grupo protector de amino, y X, es un átomo de halógeno, que comprende someter un compuesto de dieno de la fórmula

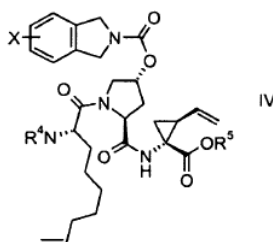


en donde, R^4 , es un grupo protector de amino, R^5 , es alquilo C_{1-4} y X, es halógeno, a una reacción de metátesis de cierre del anillo, en presencia de un compuesto de las reivindicaciones 1 a 12,

19.- Procedimiento para la fabricación de un compuesto macrocíclico de la fórmula

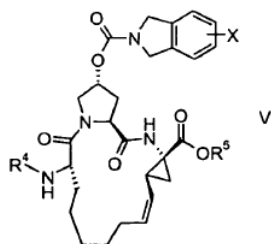


en donde, R^4 , es un grupo protector de amino, y X, es un átomo de halógeno, que comprende las etapas de a) someter un compuesto de dieno de la fórmula



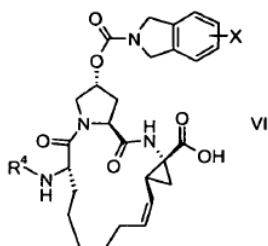
en donde, R^4 , es un grupo protector de amino, R^5 , es alquilo C_{1-4} y X, es halógeno, a una reacción de metátesis de cierre del anillo, en presencia de un compuesto de las reivindicaciones 1 a 12,

para formar un éster macrocíclico de la fórmula



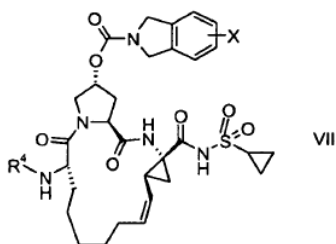
en donde, R^4 , es un grupo protector de amino, R^5 , es alquilo C_{1-4} , y X, es halógeno;

b) hidrolizando el éster metacrílico de la fórmula V, en presencia de una base, para formar el ácido macrocíclico de la fórmula



en donde, R^4 , es un grupo protector de amino y X, es halógeno

c) formando la sulfonamida macrocíclica de la fórmula



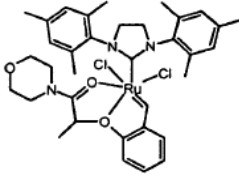
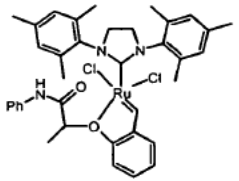
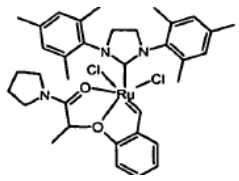
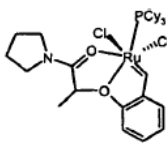
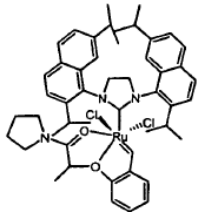
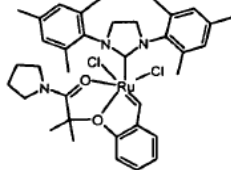
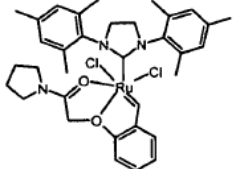
en donde, R^4 , es un grupo protector de amino y X, es halógeno, mediante el acoplamiento del ácido macrocíclico de la fórmula VI, con una ciclopropilsulfonamida, y

d), tratar la sulfonamida macrocíclica de la fórmula XXI, con una base sódica, para formar el compuesto macrocíclico de la fórmula III.

20.- Procedimiento de la reivindicación 18 ó 19, en donde, el compuesto de las reivindicaciones 1 a 12, se selecciona de entre los compuestos

	$[RuCl_2(=CH(o-OCH(Me)CONEt_2)Ph)(ImH_2Mes)]$
	$[RuCl_2(=CH(o-OCH(Me)CONH_2)Ph)(ImH_2Mes)]$

(Continuación tabla)

	$[\text{RuCl}_2(=\text{CH}(\text{o-OCH}(\text{Me})\text{CO-N-Morfolin})\text{Ph})(\text{ImH}_2\text{Mes})]$
	$[\text{RuCl}_2(=\text{CH}(\text{o-OCH}(\text{Me})\text{CONHPh})\text{Ph})(\text{ImH}_2\text{Mes})]$
	$[\text{RuCl}_2(=\text{CH}(\text{o-OCH}(\text{Me})\text{CO-N-Pirrolidin})\text{Ph})(\text{ImH}_2\text{Mes})]$
	$[\text{RuCl}_2(=\text{CH}(\text{o-OCH}(\text{Me})\text{CO-N-Pirrolidin})\text{Ph})(\text{PCy}_3)]$
	$(\text{RuCl}_2(=\text{CH}(\text{o-OCH}(\text{Me})\text{CO-N-Pirrolidin})\text{Ph})(\text{SIPrNap})]$
	$\text{RuCl}_2(=\text{CH}(\text{o-OCMe}_2\text{CO-N-Pirrolidin})\text{Ph})(\text{ImH}_2\text{Mes})]$
	$[\text{RuCl}_2(=\text{CH}(\text{o-OCH}_2\text{CO-N-Pirrolidin})\text{Ph})(\text{ImH}_2\text{Mes})]$

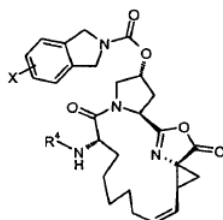
21.- Procedimiento de las reivindicaciones 18 a 20, en donde, la reacción de metátesis de cierre de anillo, en la etapa a), se realiza en un disolvente orgánico, a una temperatura situada dentro de unos márgenes que van de 20°C a 140°C.

22.- Procedimiento de las reivindicaciones 18 a 21, en donde, la reacción de metátesis de cierre de anillo, en la etapa a), se realiza mediante un factor de relación del sustrato con respecto al catalizador, correspondiente a un valor situado dentro de unos márgenes que van desde 20 hasta 10000.

23.- Procedimiento de las reivindicaciones 19 a 22, en donde, la hidrólisis, en la etapa b), se realiza con un hidróxido en una solución acuosa alcalina de hidróxido, a una temperatura situada dentro de unos márgenes que van de 0°C a 40°C.

5 24.- Procedimiento de las reivindicaciones 19 a 23, en donde, el ácido macrocíclico de la fórmula VI, obtenido en la etapa b), se aísla, mediante la extracción con diclorometano y las subsiguiente cristalización en tetrahidrofurano.

10 25.- Procedimiento de las reivindicaciones 19 a 24, en donde, la formación de las sulfonamida macrocíclica de la fórmula VII, en la etapa c), es, en una primera etapa, la reacción del ácido macrocíclico de la fórmula VI, con anhídrido del ácido acético, en presencia de una bases inorgánica, y disolvente orgánico, proporcionando un intermediario de azlactona de la fórmula



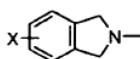
20 en donde, R⁴, es un grupo protector de amino y X, es halógeno.,y la subsiguiente reacción de la azlactona con ciclopropilsulfonamida, en presencia de una base inorgánica, proporcionando una sulfonamida macrocíclica de la fórmula VII.

25 26.- Procedimiento de la reivindicación 19 a 25, en donde, la base de sodio, la cual se utiliza para el tratamiento de la sulfonamida macrocíclica de la fórmula VII, en la etapa d), es hidróxido sódico, metilato sódico ó etóxido sódico.

30 27.- Procedimiento de las reivindicaciones 18 a 26, en donde,

R⁴, es Boc,
R⁵, es etilo,

35 y la porción de la fórmula



40 está para

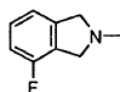


Figura 1

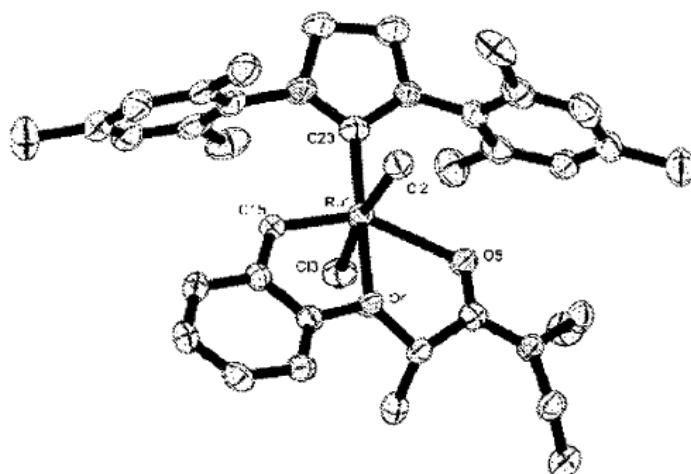


Figura 2

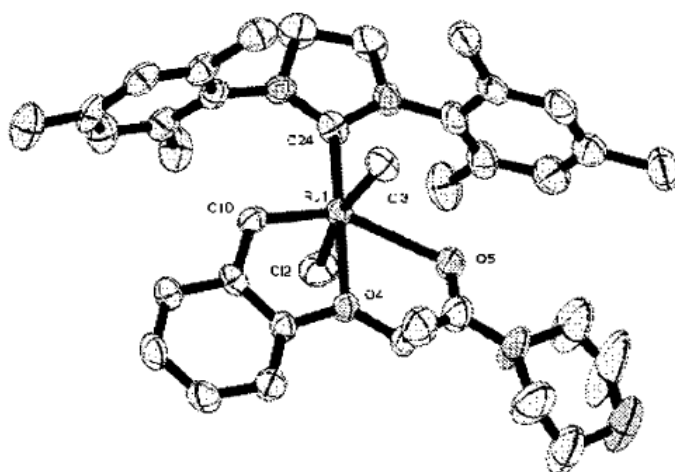


Figura 3

