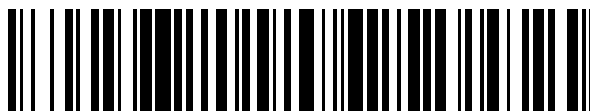


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 524 884**

51 Int. Cl.:

**C07C 67/31** (2006.01)

**C07C 231/14** (2006.01)

**C07C 67/333** (2006.01)

**C07D 307/54** (2006.01)

**C07C 405/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **09.04.2009 E 09750175 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **15.10.2014 EP 2274266**

54 Título: **Procedimiento para preparar análogos de prostaglandina y compuestos intermedios de los mismos**

30 Prioridad:

**09.04.2008 US 123527 P**

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

**15.12.2014**

73 Titular/es:

**SCINOPHARM TAIWAN, LTD. (100.0%)**

**1, Nan-Ke 8th Road**

**Tainan Science-Based Industrial Park Tainan  
County 74144, TW**

72 Inventor/es:

**HENSCHKE, JULIAN;**

**LIU, YUANLIAN;**

**CHEN, YUNG-FA;**

**MENG, DECHAO y**

**SUN, TING**

74 Agente/Representante:

**DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto**

**ES 2 524 884 T3**

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

**DESCRIPCIÓN**

Procedimiento para preparar análogos de prostaglandina y compuestos intermedios de los mismos

**Solicitudes relacionadas**

5 Esta solicitud reivindica la prioridad de la solicitud de patente provisional de EE.UU. número de serie 61/123.527 que se presentó el 9 de abril de 2008.

**Antecedentes de la invención**

## 1. Campo de la invención

La presente solicitud se dirige a compuestos intermedios para preparar análogos de prostaglandinas y a procedimientos para preparar análogos de prostaglandinas y compuestos intermedios de los mismos.

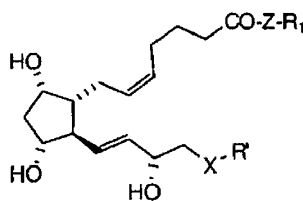
## 10 2. Descripción de la técnica relacionada

15 Las prostaglandinas naturales tienen una estructura única basada en el ácido prostanico y presentan una amplia variedad de actividades fisiológicas, incluso cuando están presentes en cantidades extremadamente pequeñas, que atraen el interés de muchos químicos orgánicos sintéticos. Por lo tanto, se han desarrollado y descrito diferentes procedimientos para sintetizar análogos estructurales de prostaglandinas naturales tanto por interés académico como con fines de fabricación. El documento JP-9-20788 describe un procedimiento que es similar al procedimiento descrito en la presente solicitud.

Sin embargo, se necesita todavía un procedimiento más sencillo, práctico y/o económico para producir análogos de prostaglandina.

**Sumario de la invención**

20 El primer aspecto de la presente solicitud, es un procedimiento para preparar un análogo de prostaglandina de fórmula (11)



(11)

en la que

R<sub>1</sub> representa H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> o bencilo;

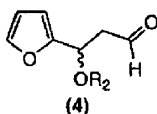
25 X representa CH<sub>2</sub>, O o S;

Z representa O o NH; y

30 R' representa alquilo C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>; fenilo opcionalmente sustituido con halógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, CF<sub>3</sub>, polihalogenoalquilo C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub> o acilamino alifático C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>; heterociclo de 5 o 6 miembros que contiene uno o más heteroátomos seleccionados de un grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre; cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>; o cicloalquenilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>.

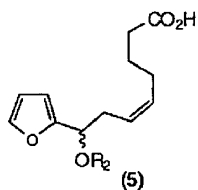
El procedimiento comprende las etapas de:

(a) convertir un compuesto de fórmula (4):



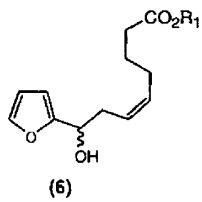
(4)

en un compuesto de fórmula (5):

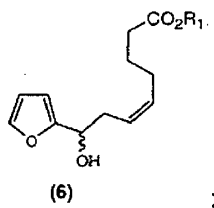


en donde  $R_2$  representa un grupo protector de hidroxilo;

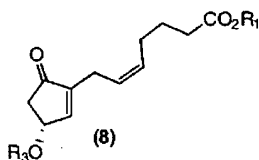
(b) esterificar y desproteger el compuesto de fórmula (5) para dar un compuesto de fórmula (6):



5 (c) convertir el compuesto de fórmula (6) en un compuesto de fórmula (8):

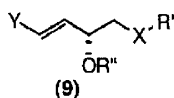


(c) convertir el compuesto de fórmula (6) en un compuesto de fórmula (8):

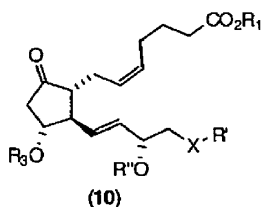


en donde  $R_3$  representa un grupo protector de hidroxilo;

10 (d) hacer reaccionar el compuesto de fórmula (8) con un compuesto de fórmula (9):



para dar un compuesto de fórmula (10):



en donde Y representa un complejo metálico,  $R''$  representa un grupo protector de hidroxilo; y

15 (e) convertir el compuesto de fórmula (10) para dar el compuesto de fórmula (11).

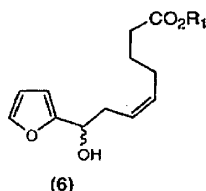
El segundo aspecto de la presente solicitud proporciona un procedimiento para preparar una ciclopentanona que tiene la fórmula (8) indicada, en donde  $R_1$  representa H, alquilo  $C_1$ - $C_5$  o bencilo;  $R_3$  representa H o un grupo protector de hidroxilo. El procedimiento comprende las etapas (a)-(c) expuestas antes. Preferiblemente,  $R_1$  es isopropilo.

20 Preferiblemente, el complejo metálico descrito antes es una sal de cobre (I). Más preferiblemente, el complejo metálico es una sal de cobre (I) seleccionada del grupo que consiste en un cuprato de litio, un cianocuprato de litio,

un metilcianocuprato de dilitio, un 2-tienilcianocuprato de dilitio, un vinilcuprato de litio, un vinilcianocuprato de dilitio y combinaciones de los mismos.

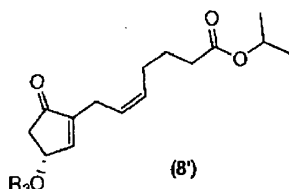
De acuerdo con una realización preferida de la presente invención, el grupo protector de hidroxilo usado en la presente invención se selecciona del grupo que consiste en trietilsililo (TES), triisopropilsililo (TIPS), dimetilfenilsililo, difenilmetilsililo, *terc*-butildifenilsililo (TBDPS), *terc*-butildimetilsililo (TBS), tetrahidropiranilo (THP), trifenilmetilo y combinaciones de los mismos. Más preferiblemente, el grupo protector de hidroxilo es *terc*-butildimetilsililo (TBS).

El tercer aspecto de la presente solicitud proporciona un compuesto de fórmula (6) como se ha descrito antes. Específicamente, un compuesto de fórmula (6)



10 en donde  $R_1$  representa H, alquilo  $C_1$ - $C_5$  o bencilo. Preferiblemente,  $R_1$  es isopropilo.

El cuarto aspecto de la presente invención proporciona un procedimiento para preparar un análogo de prostaglandina de fórmula (11) como se ha definido antes. El procedimiento comprende una etapa de convertir un compuesto de fórmula (8'):



15 en un compuesto de fórmula (11), en donde  $R_3$  representa hidrógeno o un grupo protector de hidroxilo. Preferiblemente, el compuesto de fórmula (11) es travoprost o bimatoprost.

Como se ha mostrado antes, de acuerdo con al menos una realización de la presente invención (p. ej., del primer al tercer aspectos de la presente solicitud como se han descrito antes), para hacer el compuesto de fórmula (6), la cadena lateral prevista no se acopla con un furfural directamente. En su lugar, se llevan a cabo la reacción de Wittig y esterificación para obtener el furano intermedio (6) a partir del compuesto (4). En dicho procedimiento, se puede obtener compuesto (6) más enriquecido en *cis*.

Además, de acuerdo con al menos un aspecto de la presente invención (p. ej., el tercer y cuarto aspectos de la presente solicitud), se pueden obtener prostaglandinas similares o derivados de prostaglandinas (p. ej., travoprost o bimatoprost) de forma rápida y eficaz usando el mismo compuesto intermedio divergente (p. ej., el compuesto 8'). La ruta divergente es económica a escala de fabricación cuando se hace una pluralidad de prostaglandinas o derivados de prostaglandinas.

Las ventajas de aplicar los ésteres de isopropilo intermedios de fórmula 8' para hacer el travoprost y bimatoprost incluyen:

30 (a) El grupo isopropilo actúa tanto como grupo protector (para el grupo carboxilo durante la síntesis de bimatoprost) como parte del propio producto (para el travoprost).

(b) El grupo isopropilo es superior al grupo metilo y grupo *terc*-butilo. El problema con los grupos metilo y *terc*-butilo, cuando están unidos a grupos funcionales carboxilato, es que los grupos metilo y *terc*-butilo son sensibles a ácido y ácido acuoso, y pueden ser escindidos parcial o completamente durante la etapa de transposición (6 → 7A o 7B, véase, el esquema proporcionado más adelante). Se informa de este problema con el grupo metilo en *J. Org. Chem.* 1991, 56, 2549-2552, para la síntesis de la prostaglandina enisoprost, en este informe, los autores tienen que volver a unir el grupo metilo después de la etapa de transposición, conduciendo a una etapa sintética extra en la secuencia de reacción.

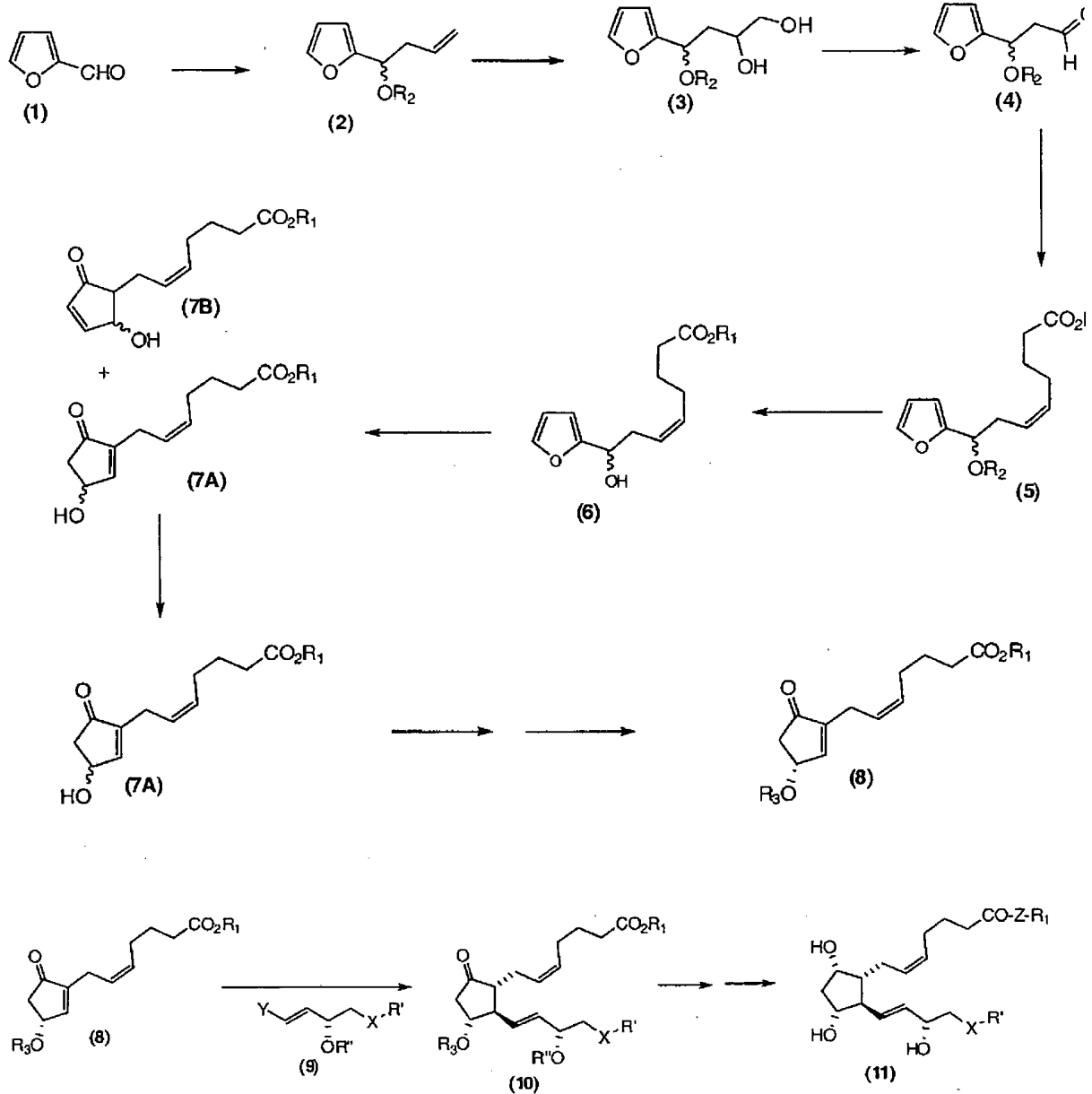
40 (c) El grupo isopropilo se trata específicamente como un grupo protector cuando se usa en la síntesis de bimatoprost. La síntesis de bimatoprost usando la ruta divergente es sencillamente una extensión de la síntesis de travoprost.

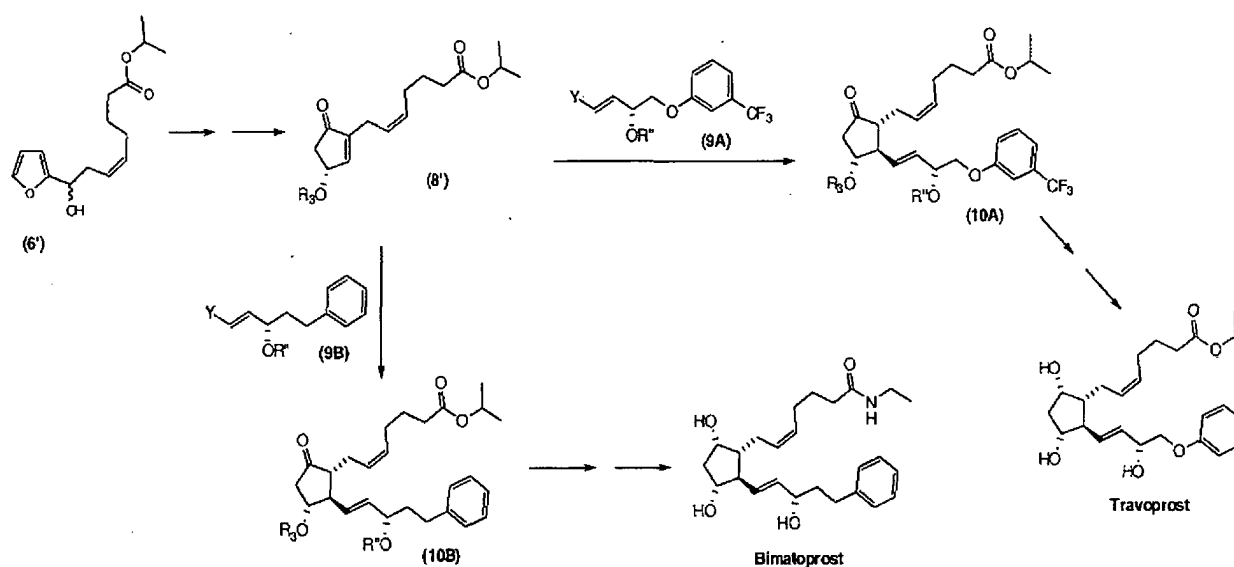
Las diferentes características de novedad que caracterizan la invención se señalan en particular en las reivindicaciones adjuntas y que forman parte de la descripción. Para un mejor entendimiento de la invención, de sus ventajas de operación, y de los objetivos específicos logrados por su uso, se debe hacer referencia al dibujo y

descripción en la que se ilustran y describen las realizaciones preferidas de la invención.

Descripción detallada de las realizaciones actualmente preferidas

El siguiente esquema se proporciona como una realización para ilustrar, pero no para limitar la presente invención.





Como se ha mostrado antes, el material de partida es el furfural (1). Un furfural reacciona secuencialmente con un reactivo de alil-metal, un reactivo de protección, un reactivo de hidroxilación y un reactivo de escisión para dar un compuesto (4). Después, el grupo aldehído del compuesto (4) reacciona con un iluro para dar el compuesto (5).  
 5 Después, el compuesto (5) se esterifica y desprotege para dar el compuesto (6), el cual se transpone para dar una mezcla de los compuestos hidroxí-ciclopentenonas (7A) y (7B). Después, el compuesto (7B) se convierte en el compuesto (7A). El compuesto racémico resultante (7A) se resuelve y purifica para dar la forma (*R*) ópticamente activa. Después de esto, la forma (*R*) ópticamente activa del compuesto (7A) reacciona con un reactivo protector para dar el compuesto intermedio divergente (8). Finalmente, el compuesto intermedio divergente (8) se puede convertir en un análogo de prostaglandina.

Como una realización, el compuesto intermedio divergente (8) puede reaccionar con un compuesto cuprato (9) para dar un compuesto (10). El compuesto (10) después se puede modificar opcionalmente y desproteger para dar un análogo de prostaglandina (11).

Como una realización, el grupo aldehído del compuesto (4) puede reaccionar con  $\text{Ph}_3\text{PCH}(\text{CH}_2)_3\text{COONa}$  para dar el compuesto (5), el cual después se puede esterificar y desproteger para dar el compuesto (6'), el cual posteriormente se puede convertir en el compuesto (8') después de varias etapas de reacción. Después, el éster de isopropilo intermedio (8') se puede hacer reaccionar respectivamente con el compuesto cuprato (9A) o (9B) para dar el compuesto (10A) o (10B), el cual después se puede modificar y desproteger para dar el travoprost o bimatoprost.

Como una realización preferida, el compuesto de fórmula (1) se puede hacer reaccionar primero 1) con un haluro de alilo en presencia de cinc, magnesio, alquil-litio o yoduro de samario (II), en particular cinc, y después 2) el compuesto resultante de la etapa 1) se puede proteger para dar el compuesto de fórmula (2) en la que  $\text{R}_2$  representa un grupo protector de hidroxí.

Preferiblemente, el procedimiento de la presente invención puede comprender (1) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (I):  $\text{X} [\text{Ph}_3\text{P}(\text{CH}_2)_4\text{COOH}]$  (I), en donde X representa un haluro, con una base que contiene metal, en un sistema de disolvente para dar un compuesto de fórmula (II):  $\text{Ph}_3\text{PCH}(\text{CH}_2)_3\text{COOM}$  (II), en donde M representa un ion metálico, y (2) hacer reaccionar el compuesto de fórmula (4) con el compuesto de fórmula (II) a una temperatura baja de  $-100$  a  $0^\circ\text{C}$ , para dar el compuesto de fórmula (5). Más preferiblemente, la temperatura baja es de  $-80$  a  $-15^\circ\text{C}$ , en particular de  $-30$  a  $-70^\circ\text{C}$ .

Los ejemplos de la base que contiene metal usada en la presente invención incluyen bases que contienen sodio, potasio y litio, individualmente o en combinación, en particular base que contiene sodio. Por ejemplo, la base que contiene metal se puede seleccionar del grupo que consiste en NaHMDS, KHMDS, *t*-BuOK, *n*-BuLi, LiHMDS, y combinaciones de los mismos. Más preferiblemente, la base que contiene metal es NaHMDS. Cuando se usa la base que contiene litio, p. ej., *n*-BuLi, el sistema de disolvente preferiblemente contiene HMPA, TTPA o DMSO.

Preferiblemente, el sistema de disolvente usado en la reacción de conversión del compuesto de fórmula (I) en el compuesto de fórmula (II) es THF o 2-metil-THF. Y la reacción entre el compuesto de fórmula (4) y el compuesto de fórmula (II) se lleva a cabo a la temperatura baja de  $-80$  a  $-15^\circ\text{C}$ , en particular de  $-70$  a  $-50^\circ\text{C}$ .

Como otra realización preferida, el sistema de disolvente usado en la reacción de conversión del compuesto (I) en el compuesto (II) es THF mezclado con un codisolvente. Y la reacción entre el compuesto (4) y el compuesto (II) se lleva a cabo a la temperatura baja de  $-50$  a  $-30^\circ\text{C}$ . El codisolvente se selecciona preferiblemente del grupo que consiste en TTPA, HMPA, DMSO, y combinaciones de los mismos. Más preferiblemente, el codisolvente es TTPA.

Preferiblemente, la cantidad de codisolvente es 5-25% en v/v, en particular 5-10%, del sistema de disolvente.

De acuerdo con una realización preferida de la presente invención, el procedimiento de la presente invención comprende las etapas de:

- (1) desproteger el compuesto de fórmula (5),
- 5 (2) formar una sal del compuesto desprotegido de fórmula (5),
- (3) purificar la sal de la etapa (2) para separar el isómero *trans* y obtener la sal enriquecida en el isómero *cis*, y
- (4) esterificar la sal enriquecida en el isómero *cis* para dar el compuesto de fórmula (6).

La sal del compuesto desprotegido de fórmula (5) preferiblemente es una sal de bencilamina.

- 10 El compuesto racémico de fórmula (7A) se resuelve preferiblemente a una temperatura de 30-50°C, más preferiblemente 38-42°C, lo más preferiblemente aproximadamente 40°C. Los autores de la invención encontraron, sorprendentemente, que comparado con la temperatura ambiente usada convencionalmente, una temperatura superior puede dar como resultado una mayor tasa de conversión y un procedimiento mucho más rápido.

Como una realización preferida, el compuesto de fórmula (11) es travoprost. El procedimiento puede comprender las etapas de:

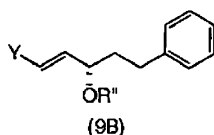
- 15 (a) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (8'), en donde R<sub>3</sub> representa un grupo protector de hidroxilo, con un compuesto de fórmula (9A), en donde Y representa un complejo metálico, R'' representa un grupo protector de hidroxilo, para dar un compuesto de fórmula (10A); y
- (b) convertir el compuesto de fórmula (10A) para dar travoprost.

Preferiblemente, el grupo protector de hidroxilo es *terc*-butildimetilsililo (TBS).

- 20 El complejo metálico preferiblemente es una sal de cobre (I), más preferiblemente una sal de cobre (I) seleccionada del grupo que consiste en metilcianocuprato de dilitio, un 2-tienilcianocuprato de dilitio, y combinaciones de los mismos.

Como otra realización preferida, el compuesto de fórmula (11) puede ser bimatoprost, R<sub>3</sub> en la fórmula 8' representa un grupo protector de hidroxilo. El procedimiento puede comprender:

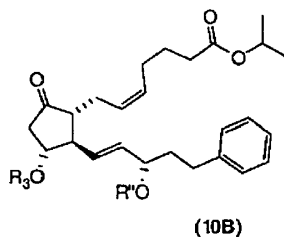
- 25 a) hacer reaccionar el compuesto de fórmula (8') con un compuesto de fórmula (9B):



en la que

Y representa un complejo metálico,

R'' representa un grupo protector de hidroxilo, para dar un compuesto de fórmula (10B):



30

y

- (b) convertir el compuesto de fórmula (10B) en bimatoprost.

Preferiblemente, el grupo protector de hidroxilo es *terc*-butildimetilsililo (TBS). El complejo metálico es preferiblemente una sal de cobre (I), más preferiblemente un metilcianocuprato de dilitio o un 2-tienilcianocuprato de dilitio.

- 35 La etapa (b) de conversión del compuesto de fórmula (10B) en bimatoprost puede comprender las etapas de:

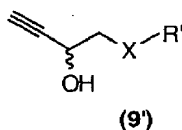
- (1) reducir el grupo cetona del compuesto de fórmula (10B);
- (2) desproteger la forma reducida del compuesto de fórmula (10B); y
- (3) hacer reaccionar el compuesto resultante de la etapa (2) con etilamina para dar el bimatoprost.

Alternativamente, las etapas (2) y (3) se pueden llevar a cabo en el orden inverso.

- 5 Preferiblemente, la etapa (3) anterior de conversión del compuesto resultante de la etapa (2) en bimatoprost se lleva a cabo en presencia de etilamina del 40 al 80% en v/v en metanol, más preferiblemente, etilamina al 70% en v/v en metanol. La aminación se debe llevar a cabo en ausencia de cualquier agua; de lo contrario se producirá la hidrólisis del ácido carboxílico.

Como una realización, el compuesto de fórmula (9) se purifica antes de convertirlo en su complejo metálico mediante

- 10 (1) resolución de una mezcla racémica del compuesto de fórmula (9'):



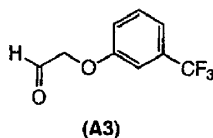
para dar el correspondiente acetato con la configuración deseada y el correspondiente alcohol con la configuración no deseada,

- 15 (2) conversión del alcohol con la configuración no deseada en la mezcla de reacción de la etapa (1) directamente para dar el correspondiente formiato con la configuración deseada, y

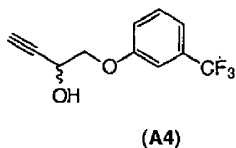
(3) conversión del acetato y formiato con la configuración deseada en la mezcla de reacción de la etapa (2) directamente para dar el compuesto de fórmula (9') con la configuración deseada.

De acuerdo con una realización preferida de la presente invención, el procedimiento para hacer el compuesto de fórmula (9A) comprende:

- 20 (a) proporcionar un compuesto (A3):



(b) hacer reaccionar el compuesto (A3) con un acetiluro haluro de magnesio o un acetiluro de litio, sodio o potasio, para dar una mezcla racémica del compuesto (A4):



- 25 (c) purificar la mezcla racémica del compuesto (A4) para dar la forma (R) del compuesto (A4), y

(d) convertir la forma (R) del compuesto (A4) en el compuesto (9A).

Preferiblemente, la etapa (c) anterior de purificación de la mezcla racémica del compuesto (A4) comprende las etapas de:

- 30 (1) resolver una mezcla racémica de fórmula (A4) para dar el acetato del compuesto (A4) en forma (R) y el alcohol del compuesto (A4) en forma (S),

(2) convertir el alcohol del compuesto (A4) en forma (S) en la mezcla de reacción de la etapa (1) directamente para dar el formiato del compuesto (A4) en forma (R), y

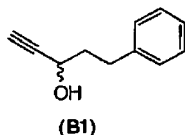
(3) convertir el acetato y formiato del compuesto (A4) en forma (R) en la mezcla de reacción de la etapa (2) directamente para dar la forma (R) del compuesto (A4).

- 35 De acuerdo con otra realización preferida de la presente invención, el procedimiento para hacer el compuesto de



fórmula (9B) comprende las etapas de:

(a) hacer reaccionar el 3-fenil-1-propanal con un acetiluro haluro de magnesio o un acetiluro de litio, sodio o potasio, para dar una mezcla racémica del compuesto (B1):



5 (b) purificar la mezcla racémica del compuesto (B1) para dar la forma (S) del compuesto (B1), y

(c) convertir la forma (S) del compuesto (B1) en el compuesto (9B).

Preferiblemente, la etapa (b) anterior de purificación de la mezcla racémica del compuesto (B1) comprende las etapas de:

10 (1) resolver una mezcla racémica de fórmula (B1) para dar el acetato del compuesto (B1) en forma (S) y el alcohol del compuesto (B1) en forma (R),

(2) convertir el alcohol del compuesto (B1) en forma (R) en la mezcla de reacción de la etapa (1) directamente para dar el formiato del compuesto (B1) en forma (S), y

(3) convertir el acetato y formiato del compuesto (B1) en forma (S) en la mezcla de reacción de la etapa (2) directamente para dar la forma (S) del compuesto (B1).

## 15 Ejemplos

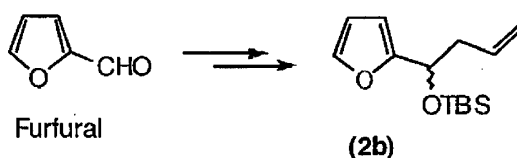
Los siguientes ejemplos se proporcionan para ilustrar, pero no para limitar, la presente invención.

Las abreviaturas usadas en los siguientes ejemplos se explican primero a continuación:

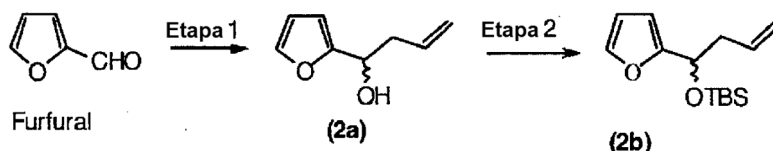
	TTPA	Triamida del ácido tris( <i>N,N</i> -tetrametilen)fosfórico
	TBSCI	Cloruro de <i>tert</i> -butildimetilsililo
20	THF	Tetrahidrofurano
	(DHQ) <sub>2</sub> PHAL	Diéter 1,4-ftalazinadiílico de hidroquinina (4-[( <i>R</i> )-[(5 <i>S</i> ,7 <i>R</i> )-5-etil-1-azabicyclo[2.2.2]octan-7-il]- (6-metoxiquinolin-4-il)metoxi]-1-[( <i>R</i> )-[(5 <i>R</i> ,7 <i>R</i> )-5-etil-1-azabicyclo[2.2.2]octan-7-il]- (6-metoxiquinolin-4-il)metoxi]ftalazina)
	NMO	<i>N</i> -óxido de <i>N</i> -Metilmorfolina
25	LHMDS	Hexametildisilazida de litio (LiN(SiMe <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> )
	NaHMDS	Hexametildisilazida de sodio (NaN(SiMe <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> )
	KHMDS	Hexametildisilazida de potasio (KN(SiMe <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> )
	NMP	<i>N</i> -metil-2-pirrolidona
	DMPU	1,3-Dimetil-3,4,5,6-tetrahydro-2(1 <i>H</i> )-pirimidinona
30	DCC	Diciclohexilcarbodiimida
	DMAP	4-dimetilaminopiridina
	DBU	1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno
	TBAF	Fluoruro de tetra- <i>n</i> -butilamonio
	DEAD	Azodicarboxilato de dietilo
35	AIBN	Azobis(isobutironitrilo)

Parte I: Preparación del compuesto intermedio divergente, etapas A a J

Etapas A: Adición de alilo y protección - Síntesis de 1-(*tert*-butildimetilsililo)-1-(furan-2-il)-but-3-eno (2b)



Ejemplo 1 - Síntesis en dos recipientes de los compuestos (2b)



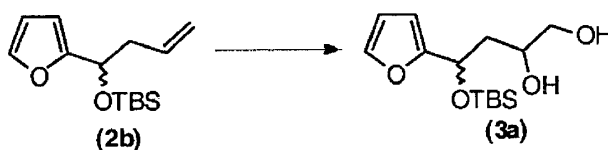
5 (Reacción de Barbier) A una mezcla de cinc (aproximadamente 75 g) y THF anhidro (aproximadamente 100 ml) a 60-65°C se añadió una mezcla de bromuro de alilo (aproximadamente 140 g) y furfural (aproximadamente 100 g) al 4% en THF anhidro (aproximadamente 100 ml). La mezcla se agitó a 60-65°C, y después se añadió la mezcla anterior que quedaba. Tras completarse la adición, la mezcla se calentó a 60-70°C. Se añadió éter de *terc*-butilo y metilo (MTBE) (aproximadamente 250 ml) y la mezcla de reacción se enfrió a aproximadamente -5°C y después se añadió HCl 2 N (aproximadamente 500 ml). La mezcla se extrajo dos veces con MTBE (aproximadamente 250 ml cada vez). Las capas orgánicas combinadas se lavaron dos veces con disolución acuosa saturada de NaCl (aproximadamente 200 ml), se secaron (MgSO<sub>4</sub>), se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar 157 g de los compuestos brutos (2a) (89% de pureza por GC) con 97% de rendimiento.

Alternativamente, los compuestos (2a) se pueden obtener haciendo reaccionar furfural con reactivos de Grignard de alilo, p. ej., bromuro de alil magnesio.

15 (Protección con TBS) A una disolución fría de los compuestos (2a) brutos (aproximadamente 150 g) e imidazol (aproximadamente 100 g) en DMF (aproximadamente 400 ml) se añadió TBSCl (aproximadamente 150 g) disuelto en DMF (aproximadamente 200 ml). Tras completarse la adición, la mezcla se calentó a 20-30°C. Se añadieron agua (aproximadamente 400 ml) y *n*-heptano (aproximadamente 500 ml) y la mezcla de reacción se extrajo dos veces con *n*-heptano (aproximadamente 250 ml cada vez). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con disolución acuosa saturada de NaCl (aproximadamente 300 ml) y se concentraron a presión reducida para dar 280 g de los compuestos (2b) brutos. Este se purificó por destilación a presión reducida y se recogió la fracción dando aproximadamente 150 g (57% de rendimiento) de compuestos (2b) 97% puros por GC.

Alternativamente, los compuestos (2b) se pueden obtener por síntesis en un solo recipiente usando la reacción de Barbier y protección con TBS in situ.

25 Etapa B: Síntesis de 4-(*terc*-butildimetilsililoxi)-4-(furan-2-yl)-butano-1,2-diol (3a)

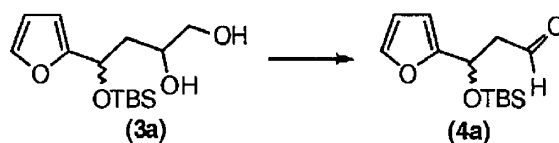


Ejemplo 2

30 Una mezcla de compuestos (2b) (aproximadamente 20 kg), K<sub>2</sub>O<sub>2</sub>(OH)<sub>4</sub> (aproximadamente 0,1 kg) y diéter 1,4-ftalaziniídico de hidroquinina ((DHQ)<sub>2</sub>PHAL) (aproximadamente 0,2 kg) en acetona (aproximadamente 86 kg) se agitó a temperatura ambiente durante un periodo de tiempo corto y después se enfrió a 10-15°C. Se añadió una disolución de *N*-óxido de *N*-metilmorfolina (NMO) (aproximadamente 11 kg) en agua (aproximadamente 36 kg) y la temperatura se mantuvo en 10-25°C. La reacción se agitó a temperatura ambiente. Se añadió Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub> (aproximadamente 16 kg) en agua (aproximadamente 47 kg) para inactivar la reacción, y la mezcla después se calentó a 40-43°C durante 1,5 h, se filtró y la torta de filtración se lavó con acetona (aproximadamente 27 kg). Los filtrados combinados se concentraron a presión reducida. El residuo concentrado se extrajo dos veces con acetato de etilo (EtOAc) (aproximadamente 33 kg cada vez) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con disolución acuosa saturada de NaCl (aproximadamente 41 kg), y después se concentraron a presión reducida proporcionando 20 kg de compuestos (3a) brutos 90% puros por GC.

Alternativamente, la etapa de síntesis de los compuestos (3a) se puede llevar a cabo en *t*-BuOH acuoso.

40 Etapa C: Síntesis de 3-(*terc*-butildimetilsililoxi)-3-(furan-2-yl)propanal (4a)

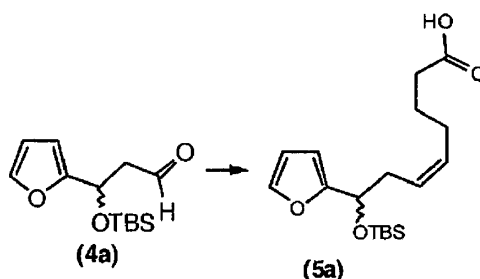


## Ejemplo 3 - Síntesis en una etapa

A una disolución agitada de  $\text{NaIO}_4$  (aproximadamente 20 kg) en agua (aproximadamente 62 kg) en atmósfera de argón, se añadió disolución de los compuestos (3a) (aproximadamente 20 kg) en acetona (aproximadamente 58 kg). La mezcla resultante se agitó. La mezcla de reacción se filtró y la torta de filtración se lavó con MTBE (aproximadamente 15 kg). Los filtrados combinados se separaron y la capa acuosa se extrajo con MTBE (aproximadamente 15 kg), las capas orgánicas combinadas se lavaron con disolución acuosa saturada de  $\text{NaCl}$  (aproximadamente 27 kg) y después se secaron sobre  $\text{MgSO}_4$  anhidro, durante 2 h en atmósfera de argón. La mezcla se filtró a través de gel de sílice y la torta de filtración se lavó con MTBE (aproximadamente 50 kg). El filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar los compuestos (4a) (aproximadamente 18 kg) en forma de un aceite marrón que se usó directamente sin purificar en la siguiente etapa.

Alternativamente, los compuestos (4a) se pueden obtener por síntesis en un recipiente usando la reacción descrita en el ejemplo 2 y la reacción in situ descrita en el ejemplo 3.

Etapa D: Reacción de Wittig - Síntesis y purificación de ácido (Z)-8-(*terc*-butildimetilsililoxi)-8-(furan-2-il)-oct-5-enoico (5a)



## Ejemplo 4 - Sin codisolvente de -70 a -60°C

A una suspensión fría de bromuro de (4-carboxibutil)trifenilfosfonio ( $\text{BrPPh}_3(\text{CH}_2)_4\text{COOH}$ ) (aproximadamente 40 kg) en THF (aproximadamente 190 kg) en atmósfera de argón, se añadió una disolución de hexametildisilazida de sodio ( $\text{NaHMDS}$ ) (disolución 2 M en THF, aproximadamente 80 kg). La mezcla naranja oscuro resultante se agitó durante 0,5 h y después se enfrió a -70 ~ -60°C. Después se añadió una disolución previamente enfriada de los compuestos (4a) (aproximadamente 18 kg) en THF (aproximadamente 50 kg). La mezcla se agitó a -70 ~ -60°C. Se añadió acetona (aproximadamente 6 kg) a esta temperatura, se agitó, seguido de EtOAc (aproximadamente 150 kg) y después disolución acuosa saturada de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (aproximadamente 298 kg). Tras completarse la adición, la temperatura de reacción se calentó a aproximadamente -5°C y se separó la capa acuosa. Se añadió algo de agua (aproximadamente 55 kg) a la capa acuosa para disolver el sólido precipitado y después se extrajo con EtOAc (aproximadamente 50 kg) y las capas orgánicas combinadas se lavaron dos veces con disolución acuosa saturada de  $\text{NaCl}$  (aproximadamente 73 kg cada vez) y después se concentraron a presión reducida para proporcionar los compuestos (5a) brutos.

Después de esto, los compuestos (5a) brutos se esterificaron (véase el ejemplo 5) para dar el (Z)-8-(*terc*-butildimetilsililoxi)-8-(furan-2-il)-oct-5-enoato de isopropilo (5b), después se desprotegieron (véase el ejemplo 6) para dar el (Z)-8-(furan-2-il)-8-hidroxi-oct-5-enoato de isopropilo (6a) que el análisis de HPLC indicaba que contenía 90,6% del isómero *cis* deseado y 9,4% del isómero *trans* no deseado.

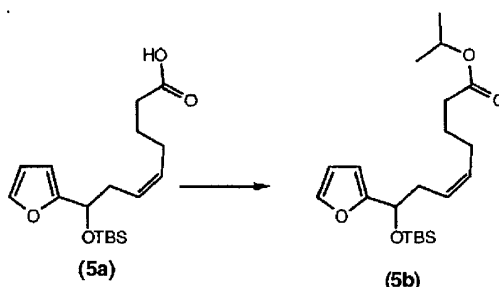
Alternativamente, el THF en esta reacción de Wittig se puede sustituir por el 2-metil-THF. La  $\text{NaHMDS}$  se puede sustituir por  $\text{KHMDS}$ ,  $t\text{-BuOK}$ ,  $n\text{-BuLi}$ , o  $\text{LiHMDS}$ .

Además, esta reacción de Wittig también se llevó a cabo en las siguientes condiciones alternativas. También se dan los rendimientos (a lo largo de las tres etapas a partir de los compuestos 3a) y las purezas por GC de los compuestos (5b) resultantes siguiendo el ejemplo 5, y las relaciones de isómeros de los compuestos (6a) resultantes siguiendo el ejemplo 6.

Reactivo	Disolvente	Temperatura de reacción	Base	Rendimiento y pureza por GC (5b)	Relación de isómeros de (6a) ( <i>cis</i> a <i>trans</i> )
bromuro de (4-carboxibutil)-trifenilfosfonio	TTPA 4,5% THF	al en -15° C	NaHMDS	75%; 92%	90,0:10,0
bromuro de (4-carboxibutil)-trifenilfosfonio	TTPA 9% THF	al en -15° C	NaHMDS	71%; 88%	91,1:8,9
bromuro de (4-carboxibutil)-trifenilfosfonio	TTPA 19% THF	al en -15° C	NaHMDS	72,2; 85%	91,2:8,8
bromuro de (4-carboxibutil)-trifenilfosfonio	TTPA 24% THF	al en -15° C	NaHMDS	75%; 64,4%	92,2:7,8
bromuro de (4-carboxibutil)-trifenilfosfonio	TTPA 9% THF	al en -35° C	NaHMDS	81%; 96,1%	91,8:8,2
bromuro de (4-carboxibutil)-trifenilfosfonio	TTPA 9% THF	al en -55° C	NaHMDS	61%; 88%	91,4:8,6
bromuro de (4-carboxibutil)-trifenilfosfonio	TTPA 5% THF	al en -55° C	NaHMDS	46%; 83%	91,1:8,9
bromuro de (4-carboxibutil)-trifenilfosfonio	TTPA 9% THF	al en -78° C	NaHMDS	52%; 96%	91,5:8,5
bromuro de (4-carboxibutil)-trifenilfosfonio	HMPA 10% THF	al en -15° C	NaHMDS	43%; 81%	90,9:9,1
bromuro de (4-carboxibutil)-trifenilfosfonio	HMPA 10% THF	al en -15° C	LiHMDS	74%; 96%	90,5:9,5
bromuro de (4-carboxibutil)-trifenilfosfonio	DMSO 10% THF	al en -15° C	NaHMDS	43%; 61%	91,3:8,7

TTPA representa triamida del ácido tris(*N,N*-tetrametil)fosfórico  
 LHMDS representa hexametildisilazida de litio (LiN(SiMe<sub>3</sub>)<sub>2</sub>)  
 KHMDS representa hexametildisilazida de potasio (KN(SiMe<sub>3</sub>)<sub>2</sub>)  
 HMPA representa hexametilfosforamida  
 NMP representa *N*-metil-2-pirrolidona  
 DMPU representa 1,3-dimetil-3,4,5,6-tetrahidro-2(1H)-pirimidinona  
*t*-BuOK representa *t*-butóxido potásico

Etapa E: Esterificación - Síntesis de (*Z*)-8-(*terc*-butildimetilsililoxi)-8-(furan-2-il)-oct-5-enoato de isopropilo (5b)



Ejemplo 5

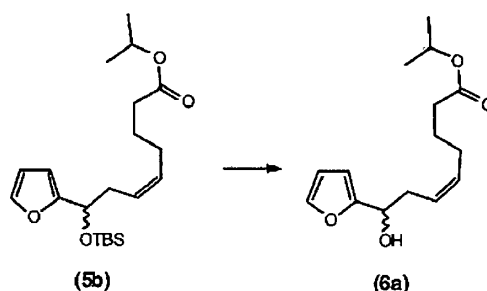
- 5 A una disolución en acetona (aproximadamente 132 kg) de los compuestos (5a) brutos preparados en el ejemplo 4, se añadió K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (aproximadamente 28 kg) y 2-yodopropano (aproximadamente 35 kg) y la mezcla se calentó a temperatura de reflujo. Después de 4 h, se añadieron más K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (aproximadamente 14 g) y 2-yodopropano (aproximadamente 18 kg). Se añadieron agua (aproximadamente 112 kg) y MTBE (aproximadamente 83 kg) y la mezcla se agitó durante 20 min. La capa acuosa se separó y se extrajo con MTBE (aproximadamente 26 kg), las

capas orgánicas combinadas se lavaron dos veces con disolución acuosa saturada de NaCl (aproximadamente 47 kg cada vez) y después se concentraron a presión reducida para proporcionar un aceite marrón. El aceite se disolvió en EtOAc (aproximadamente 20 kg) y se añadió n-heptano (aproximadamente 46 kg) que produjo la precipitación de un sólido. El sólido se filtró y se lavó con EtOAc/n-heptano 1:3 (aproximadamente 34 kg) y el filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar aceite. El aceite se purificó por cromatografía en columna y después se concentró a presión reducida para proporcionar los compuestos (5b) 94% puros por GC (5b), 17 kg, 60% de rendimiento a lo largo de las tres etapas a partir de los compuestos (3a).

Alternativamente, se pueden aplicar otras bases, tales como  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  o 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU), en esta reacción de esterificación.

Alternativamente, esta reacción de esterificación se puede llevar a cabo usando diciclohexilcarbodiimida (DCC), 4-dimetilaminopiridina (DMAP) e isopropanol.

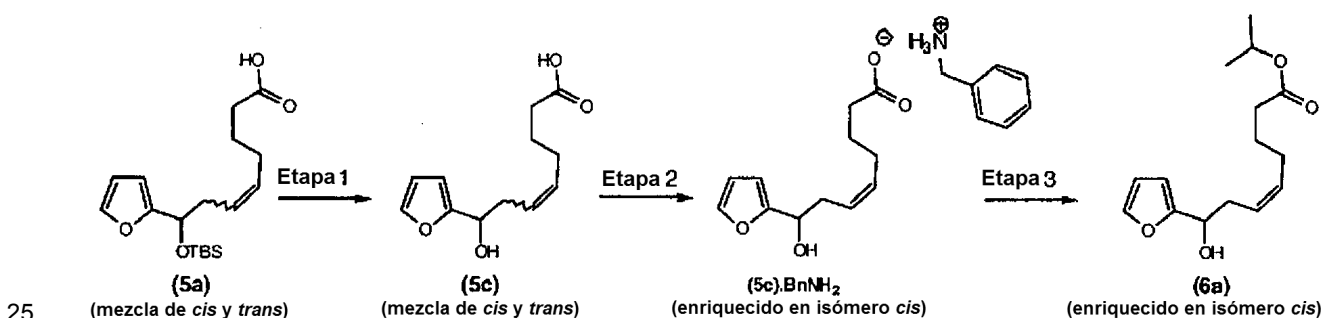
Etapas F: Síntesis de (Z)-8-(furan-2-il)-8-hidroxi-oct-5-enoato de isopropilo (6a)



Ejemplo 6 - Desprotección

Una mezcla de los compuestos (5b) (aproximadamente 16 kg) preparados en el ejemplo 5 y fluoruro de tetra-n-butilamonio trihidrato ( $\text{TBAF} \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ ) (aproximadamente 13 kg) en THF (aproximadamente 70 kg) se agitó a 35~45° C. Se añadió disolución acuosa saturada de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (aproximadamente 23 kg) y NaCl (aproximadamente 0,16 kg). Se separó la capa acuosa y se extrajo con EtOAc (aproximadamente 110 kg) y las capas orgánicas combinadas se concentraron a presión reducida. Se añadió EtOAc (aproximadamente 110 kg), se agitó durante varios minutos, y después la disolución resultante se lavó dos veces con agua (aproximadamente 46 kg cada vez). La capa orgánica se concentró a presión reducida para dar los compuestos 6a brutos en forma de un aceite marrón. Este se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación. El análisis por HPLC indicaba que contenía 90,6% del isómero *cis* deseado y 9,4% del isómero *trans* no deseado.

Ejemplo 7 - Síntesis en tres etapas de los compuestos (6a) enriquecidos en el isómero *cis*:



Etapas 1. Desprotección

Una mezcla de los compuestos 5a (aproximadamente 35 g) y  $\text{TBAF} \cdot 3\text{H}_2\text{O}$  (aproximadamente 40,6 g) en THF (aproximadamente 175 ml) se agitó a 35~45°C. Se añadieron disolución acuosa saturada de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (aproximadamente 140 ml) y EtOAc (aproximadamente 140 ml) y la mezcla se agitó enérgicamente durante 30 min. Las capas se separaron y la capa orgánica se concentró a vacío. Se añadió EtOAc (aproximadamente 140 ml), se agitó durante varios minutos, y después la disolución resultante se lavó dos veces con agua (aproximadamente 140 ml cada vez). La capa orgánica se concentró a vacío para dar aproximadamente 20 g de los compuestos (5c) brutos en forma de aceite marrón. Después el aceite se purificó por cromatografía en columna y después se concentró para proporcionar los compuestos (5c) 95% puros por GC (aproximadamente 13 g, 60% de rendimiento). El análisis por HPLC mostraba que contenía 90,8% del isómero *cis* deseado y 9,2% del isómero *trans* no deseado.

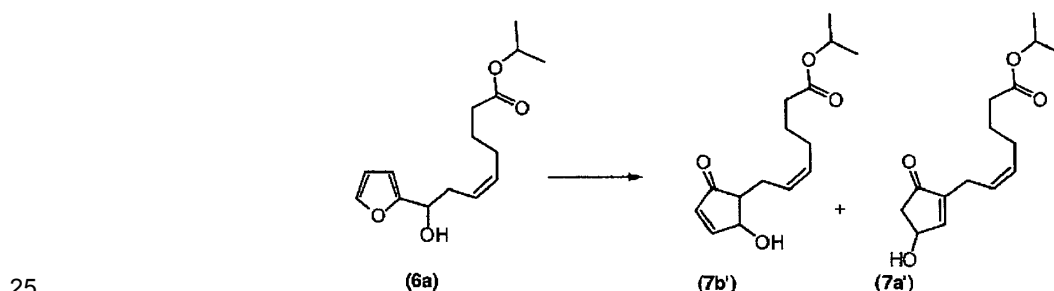
Etapas 2. Formación de la sal y recristalización

A una mezcla de los compuestos (5c) preparados antes (aproximadamente 5 g) y MTBE (aproximadamente 13 ml) se añadió bencilamina (aproximadamente 2,4 g). La mezcla formó dos capas. La mezcla se agitó a aproximadamente 0°C hasta que la capa inferior aceitosa pegajosa produjo un sólido. El sólido se filtró, se lavó con MTBE anhidro (aproximadamente 5 ml) y se secó a vacío dando 4,7 g (aproximadamente 64% de rendimiento) de la sal de bencilamina de los compuestos (5c) brutos ((5c).BnNH<sub>2</sub>). El análisis por HPLC mostraba que contenía 90,8% del isómero *cis* deseado y 8,5% del isómero *trans* no deseado. La sal de bencilamina de los compuestos (5c) brutos (aproximadamente 3 g) se mezcló con EtOAc (aproximadamente 4,5 ml), se agitó a 35~45°C durante 15~30 minutos y después se enfrió a 15~25°C durante 3 horas. El sólido resultante se filtró, se lavó tres veces con EtOAc (aproximadamente 3 ml cada vez) y se secó a vacío. El análisis de HPLC mostró que la sal de bencilamina de los compuestos (5c) (aproximadamente 1,6 g, 52% de rendimiento) estaba enriquecida en el isómero *cis* (96,4% de isómero *cis*) y contenía solo 3,6% del isómero *trans* no deseado. En cambio, el análisis de HPLC de las aguas madre de la cristalización contenía 18% del isómero *trans* no deseado y 82% del isómero *cis*.

### Etapa 3. Esterificación

A una disolución en acetona (aproximadamente 10 ml) de la sal de bencilamina de los compuestos (5c) enriquecidos en el isómero *cis* (aproximadamente 1 g) se añadió K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (aproximadamente 4 g) y 2-yodopropano (aproximadamente 5 g). La mezcla se calentó a reflujo. Se añadieron agua (aproximadamente 15 ml) y MTBE (aproximadamente 15 ml) y la mezcla se agitó durante 20 min. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con MTBE (aproximadamente 5 ml) y las capas orgánicas combinadas se lavaron dos veces con disolución acuosa saturada de NaCl (aproximadamente 5 ml cada vez) y se concentraron a vacío para proporcionar aproximadamente 0,9 g (66% de rendimiento) de los compuestos (6a) en forma de un aceite de color marrón. El análisis de HPLC mostró que los compuestos (6a) estaban enriquecidos en el isómero *cis* (98,1% de isómero *cis*) y contenían solo 1,9% del isómero *trans* no deseado.

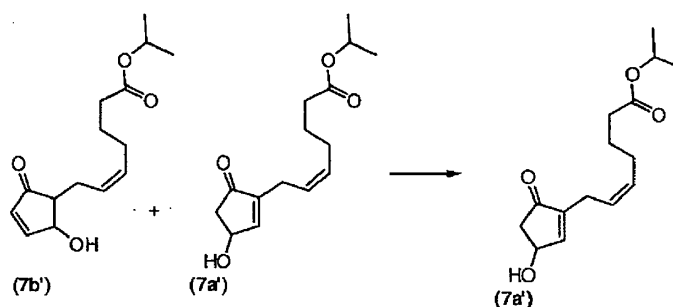
Etapa G: Transposición - Síntesis de (Z)-7-(3-hidroxi-5-oxo-ciclopent-1-enil)-hept-5-enoato de isopropilo (7a') y (Z)-7-(2-hidroxi-5-oxo-ciclopent-3-enil)-hept-5-enoato de isopropilo (7b')



### Ejemplo 8

A una mezcla de ZnCl<sub>2</sub> (aproximadamente 65 kg) y agua (aproximadamente 73 kg) se añadieron los compuestos (6a) brutos preparados en el ejemplo 6 o 7, dioxano (aproximadamente 86 kg) e hidroquinona (aproximadamente 4,6 g). La mezcla se calentó en una atmósfera de N<sub>2</sub> a temperatura de reflujo. La mezcla de productos se enfrió y después el dioxano se evaporó a presión reducida. Se añadieron EtOAc (aproximadamente 75 kg) y disolución acuosa saturada de NH<sub>4</sub>Cl (aproximadamente 44 kg) a la mezcla de reacción. La capa acuosa se separó y se extrajo con EtOAc (aproximadamente 36 kg) y después las capas orgánicas combinadas se lavaron con disolución acuosa saturada de NaCl (aproximadamente 44 kg) y se concentraron a presión reducida para dar la mezcla de compuestos (7a') y (7b'), en formas racémicas.

35 Etapa H: Isomerización - Síntesis de los compuestos racémicos (7a')

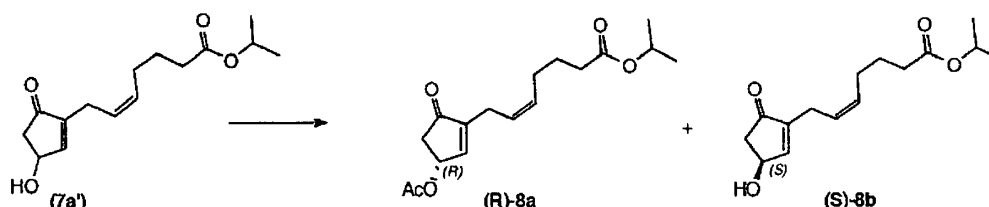


### Ejemplo 9

Después se añadieron tolueno (aproximadamente 81 kg), Et<sub>3</sub>N (aproximadamente 5,5 kg) y cloral (aproximadamente

1,3 kg) a la mezcla de los compuestos (7a') y (7b') preparados en el ejemplo 8 y la disolución se agitó durante 12 h. Se añadieron más trietilamina (Et<sub>3</sub>N) (aproximadamente 2,7 kg) y cloral (aproximadamente 0,4 kg) y la reacción se agitó durante 3 h adicionales. Se añadió disolución acuosa saturada de NH<sub>4</sub>Cl (aproximadamente 44 kg). La capa acuosa se separó, se filtró y después se extrajo con tolueno (aproximadamente 29 kg), las capas orgánicas combinadas se lavaron con disolución acuosa saturada de NaCl (aproximadamente 23 kg) y se concentraron a presión reducida para dar un aceite marrón (aproximadamente 10 kg). El aceite se purificó por cromatografía en columna para proporcionar los compuestos (7a') 100% puros por GC en forma racémica (aproximadamente 4,4 kg).

Etapas I: Resolución enzimática y purificación - Síntesis de la forma (R) de los compuestos (8b)



10 Ejemplo 10 - La primera resolución usando lipasa PS de "Amano" al 50% en p/p en acetato de vinilo a 40°C

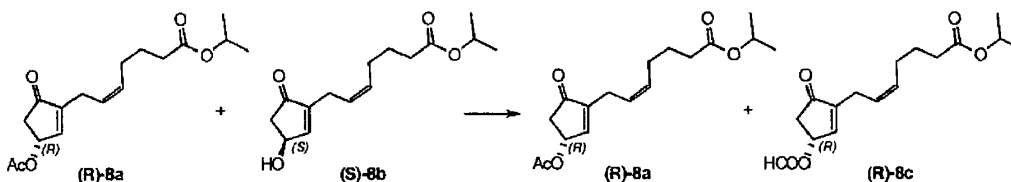
A la disolución de los compuestos racémicos (7a') (aproximadamente 4,6 kg) preparados en el ejemplo 9 y acetato de vinilo (aproximadamente 35 kg) se añadió la lipasa PS "Amano" (aproximadamente 2,4 kg, aproximadamente 50% en p/p de los compuestos 7a'). La mezcla se agitó a 38-42°C. Después, la mezcla de reacción se filtró a través de una capa de celite y la torta de filtración se lavó tres veces con EtOAc (aproximadamente 4 kg cada vez) y después se concentró para dar un aceite amarillo-marrón compuesto de una mezcla de compuestos (8a) en forma (R), un compuesto acetato, (96,7% e.e.) y compuestos (8b) en forma (S), un compuesto alcohol, (89,6% e.e.). La mezcla se usó directamente en la reacción de Mitsunobu, ejemplo 11.

Además, la primera resolución enzimática también se llevó a cabo en las siguientes condiciones alternativas, y algunas de las mezclas resultantes de compuestos (8a) en forma (R) y (8b) en forma (S) se separaron por cromatografía en columna. También se listan los rendimientos y las purezas enantioméricas de los compuestos brutos/purificados (8a) en forma (R) y (8b) en forma (S).

Enzima en p/p de (7a')	Disolvente	Temperatura de reacción	Rendimiento; Pureza enantiomérica
Lipasa pancreática porcina de tipo II al 100% en p/p	n-heptano/acetato de vinilo = 6,25:1	38-42°C	Purificados (R-8a): 31%; 94% e.e. (S-8b): 59%; 42% e.e.
Lipasa PS "Amano" SD al 50% en p/p	acetato de vinilo	30°C.	Mezcla bruta de (R-8a) (95,7% e.e., 59,1% de pureza por HPLC) y (S-8b) (89,4% e.e., 37,7% de pureza por HPLC)
Lipasa PS "Amano" IM al 25% en p/p	acetato de vinilo	40°C	Mezcla bruta de (R-8a) (94,6% e.e., 58,2% de pureza por HPLC) y (S-8b) (100% e.e., 40,2% de pureza por HPLC)
Lipasa PS "Amano" IM al 5% en p/p	MTBE/acetato de vinilo = 3,6:1	50° C	Mezcla bruta de (R-8a) (97,4% e.e., 54,2% de pureza por HPLC) y (S-8b) (87,6% e.e., 42,3% de pureza por HPLC)

La mezcla que contenía el enantiómero no deseado, compuestos (8b) en forma (S), o los compuestos (8b) en forma (S) aislados, se podía volver a reciclar por reacción de Mitsunobu como en el ejemplo 11 y escisión del compuesto de formiato así formado (compuestos 8c) para proporcionar la forma (R) de los compuestos (8b) que se podría enriquecer enantioméricamente por un segundo ciclo de resolución enzimática.

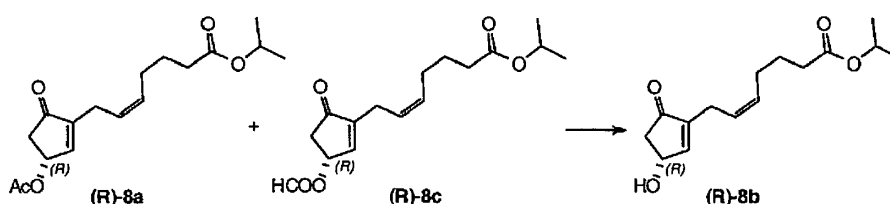
Ejemplo 11 - La reacción de Mitsunobu de los compuestos (8b) en forma (S) (en una mezcla) a los compuestos (8c) en forma (R)



5 A una mezcla fría de los compuestos (8a) en forma (R) y (8b) en forma (S) preparada en el ejemplo 10, trifenilfosfina (Ph<sub>3</sub>P) (aproximadamente 7 kg) y ácido fórmico (aproximadamente 1 kg) en THF (aproximadamente 22 kg) se añadió una disolución de azodicarboxilato de dietilo (DEAD) (aproximadamente 4,7 kg) en THF (aproximadamente 4,5 kg) mientras se mantenía una temperatura de 0-10°C. Después de completarse la adición, se retiró el baño de enfriamiento y la mezcla de reacción se calentó a 20-25°C y se agitó. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, se añadió EtOAc (aproximadamente 5,6 kg) en el residuo caliente seguido de n-heptano (aproximadamente 13 kg) produciendo la precipitación de un sólido blanco. La suspensión se enfrió, se filtró y la torta de filtración se lavó tres veces con EtOAc/n-heptano 1:5 (aproximadamente 3 kg cada uno), se concentró y se purificó por cromatografía en columna proporcionando una mezcla (aproximadamente 5 kg) de los compuestos (8a) en forma (R) y (8c) en forma (R), un compuesto formiato, que se usó directamente en la siguiente etapa como en el ejemplo 12.

Esta reacción de Mitsunobu también se podía aplicar en los compuestos (8b) en forma (S) aislados, de modo que solo se formarán los compuestos (8c) en forma (R) en esta situación.

15 Ejemplo 12 - Guanidinólisis de una mezcla de compuestos (8a) y (8c) en forma (R) a la forma (R) de los compuestos (8b)

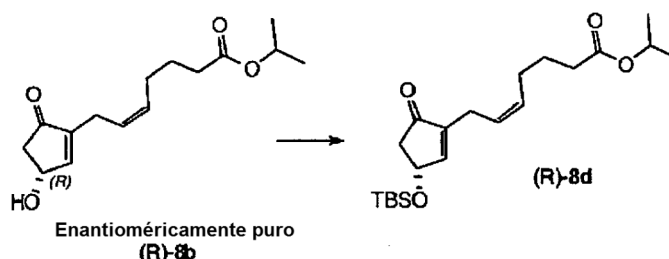


20 A una disolución en metanol (MeOH) (aproximadamente 20 kg) enfriada de una mezcla (aproximadamente 5 kg) de compuestos (8a) y (8c) en forma (R) preparados en el ejemplo 11, se añadió disolución de guanidina en MeOH (0,5 M, aproximadamente 14 kg). Se añadió ácido acético (AcOH) (aproximadamente 0,5 g) y la mezcla se agitó durante 15 min antes de calentar la mezcla a temperatura ambiente. La mezcla de productos se concentró a presión reducida para separar el MeOH. Se añadieron EtOAc (aproximadamente 22 kg) y agua (aproximadamente 48 kg) y la capa acuosa separada se extrajo con EtOAc (aproximadamente 22 kg). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (aproximadamente 24 kg) seguido de disolución acuosa saturada de NaCl (aproximadamente 24 kg) y después se secaron sobre MgSO<sub>4</sub> durante 2 h. La disolución se filtró y la torta de filtración se lavó tres veces con EtOAc (aproximadamente 5 kg cada vez) y se concentró para dar 91% de e.e. de la forma (R) de los compuestos (8b) (aproximadamente 4,5 kg, 94% puro por GC). Este compuesto (8b) enriquecido en la forma (R) se podría purificar más enantioméricamente usando una segunda resolución enzimática.

30 Esta reacción de guanidinólisis también se podría aplicar a los compuestos (8c) en forma (R) aislados de la mezcla preparada en el ejemplo 11, o los compuestos (8c) en forma (R) producidos por conversión de los compuestos (8b) en forma (S) aislados.

Los compuestos (8b) enriquecidos en la forma (R) preparados en el ejemplo 12, se purificaron más llevando a cabo al menos una resolución enzimática más y seguido de guanidinólisis como se describe en los ejemplos 10 y 12, y se obtuvieron entonces los compuestos (8b) en forma (R) enantioméricamente purificados (100% e.e.).

35 Etapa J: Protección con TBS - Síntesis de (3R,Z)-7-(3-(*tert*-butildimetilsililoxi)-5-oxo-ciclopent-1-enil)-hept-5-enoato de isopropilo (8d)



Ejemplo 13

40 A una disolución enfriada de los compuestos (8b) en forma (R) (aproximadamente 3,4 kg) preparados en el ejemplo 12 e imidazol (aproximadamente 1,6 kg) en DMF (aproximadamente 9 kg) se añadió una disolución de TBSCl (aproximadamente 3 kg) en DMF (aproximadamente 12 kg). Después la mezcla se agitó. La reacción se inactivó con agua (aproximadamente 22 kg) y se extrajo dos veces con MTBE (aproximadamente 17 kg cada vez). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (aproximadamente 22 kg) y después dos veces con disolución acuosa saturada de NaCl (aproximadamente 22 kg cada vez). La capa orgánica se concentró a presión reducida y se

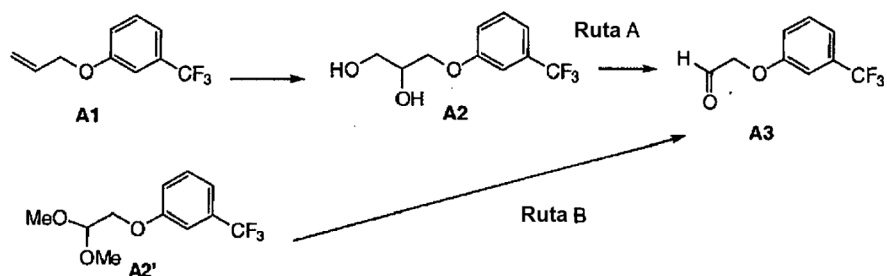


cromatografió para proporcionar los compuestos (8d) en forma (*R*) (aproximadamente 3,8 kg, 98% puro por GC). El análisis de HPLC mostró que los compuestos (8d) en forma (*R*) contenían 9,2% del isómero *trans* no deseado.

Parte II: Preparación de las cadenas laterales inferiores

5 Ejemplo 14 - Síntesis de (3*R*,*E*)-3-(*terc*-butildimetilsililoxi)-1-(tributylestannil)-4-(3-(trifluorometil)-fenoxi)-but-1-eno (9a forma (*R*))

Etapa 1. Síntesis de compuestos (A3)



Ruta A:

10 A una disolución de 3-(trifluorometil)fenol (aproximadamente 200 g), bromuro de alilo (aproximadamente 224 g) y THF (aproximadamente 1,2 litros) se añadió  $K_2CO_3$  anhidro (aproximadamente 256 g). Después la mezcla se calentó a 60-65°C durante 16 h, y después se filtró a 15-30°C. Se añadió n-heptano (aproximadamente 400 ml) al filtrado, y la disolución combinada se lavó con agua (aproximadamente 200 ml), disolución acuosa saturada de KOH (aproximadamente 300 ml) y disolución acuosa saturada de NaCl (300 ml) y después se concentró a 45-50°C a presión reducida. Se obtuvieron 250 g del compuesto (A1) bruto para la siguiente etapa sin purificación.

15 Una mezcla del compuesto (A1) bruto (250 g), osmiato potásico (aproximadamente 2 g) y (DHQ)<sub>2</sub>PHAL (aproximadamente 5 g) en acetona (aproximadamente 750 ml) se agitó y después se enfrió a 0-5°C. Se añadió una disolución de NMO (aproximadamente 240 g) en agua (aproximadamente 500 ml). Se añadió  $Na_2SO_3$  (aproximadamente 200 g) para inactivar la reacción, y después la mezcla se calentó a 40-45°C durante 1 h, se filtró y se lavó con acetona (aproximadamente 50 ml). Los filtrados combinados se concentraron a presión reducida. El concentrado se extrajo dos veces con EtOAc (aproximadamente 250 ml cada vez), y la disolución orgánica se lavó con disolución acuosa saturada de NaCl (aproximadamente 200 ml), y después se concentró a presión reducida. Se obtuvieron 281 g del compuesto (A2) bruto.

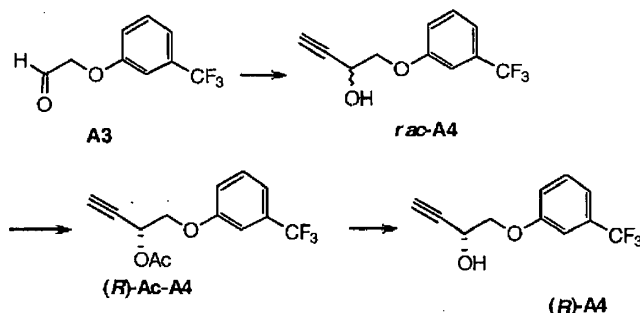
25 A una disolución agitada de  $NaIO_4$  (aproximadamente 72 g) en agua caliente (aproximadamente 15 g) se añadió gel de sílice (aproximadamente 360 g). La mezcla se evaporó para dar un polvo, después se añadió DCM (aproximadamente 800 ml) al polvo y se enfrió a 0-5°C. El compuesto (A2) bruto (aproximadamente 40 g) se añadió a la disolución fría, la mezcla se calentó y se agitó. La mezcla de reacción se filtró, la torta de filtración se lavó con DCM (aproximadamente 50 ml), los filtrados combinados se evaporaron a presión reducida dando 34 g del compuesto (A3) bruto.

Ruta B:

30 A una disolución agitada de  $K_2CO_3$  (aproximadamente 5,7 kg) y DMF (aproximadamente 16 kg) se añadió una mezcla de trifluorometilfenol (aproximadamente 5,6 kg) y 2-bromo-1,1-dimetoxietano (aproximadamente 7 kg). La mezcla se agitó a 140-150°C. Se añadieron agua (aproximadamente 29 kg) y MTBE (aproximadamente 9 kg). Después de mezclar, la capa acuosa se extrajo dos veces con MTBE (aproximadamente 9 kg cada vez), y la disolución orgánica se lavó dos veces con agua (aproximadamente 9 kg cada vez) y después se concentró para proporcionar el compuesto (A2') 99% puro por GC (aproximadamente 8,4 kg, 96% de rendimiento). Alternativamente, esta reacción se podría llevar a cabo en disolvente NMP.

40 Una mezcla del compuesto (A2') (aproximadamente 2,7 kg),  $H_2SO_4$  (2 M, aproximadamente 15 kg) y THF (aproximadamente 13 kg) en atmósfera de  $N_2$  se calentó a temperatura de reflujo. Se añadió tolueno (aproximadamente 11 kg) a la mezcla de reacción y después se separó, la capa acuosa se extrajo con tolueno (aproximadamente 11 kg) y las disoluciones orgánicas combinadas se lavaron con disolución acuosa saturada de  $NaHCO_3$  (aproximadamente 2,5 litros), dos veces con disolución acuosa saturada de NaCl (aproximadamente 4 litros cada vez), se secaron sobre  $MgSO_4$ , se filtraron y se concentraron para dar 2,35 kg (98% de rendimiento) del compuesto (A3) 92% puro por GC.

## Etapa 2. Síntesis de los compuestos (A4) en forma (R)



(Reacción de Grignard) - A una disolución fría de acetiluro bromuro de magnesio (0,5 M, 24 litros) en atmósfera de N<sub>2</sub> se añadió una disolución del compuesto (A3) bruto (aproximadamente 2,3 kg en THF seco (aproximadamente 25 litros)). La mezcla de reacción se agitó a 0-10°C. Se añadieron disolución acuosa saturada de NH<sub>4</sub>Cl (aproximadamente 10 litros) y MTBE (aproximadamente 8 kg) para inactivar la reacción. La mezcla de reacción se separó y la capa acuosa separada se extrajo con MTBE (8 kg), las capas orgánicas combinadas se lavaron dos veces con disolución acuosa saturada de NaCl (aproximadamente 4,5 litros cada vez) y se concentraron a presión reducida para proporcionar los compuestos (A4) 93% puros por GC en forma racémica (aproximadamente 2,05 kg, 80% de rendimiento).

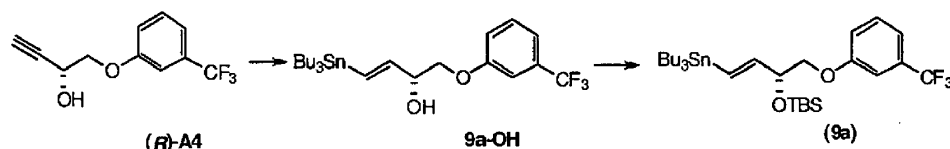
(Resolución) - Una mezcla de los compuestos racémicos (A4) (aproximadamente 5,6 kg), Lipasa PS "Amino" (aproximadamente 2,8 kg), acetato de vinilo (aproximadamente 7,6 kg) y n-heptano (aproximadamente 19 kg) se agitó a 40°C. La mezcla de reacción se filtró a través de una capa de celite y después se concentró para dar una mezcla bruta de los compuestos (R)-Ac-A4 y (A4) en forma (S).

(Reacción de Mitsunobu) - Una mezcla de compuestos (R)-Ac-A4 y (A4) en forma (S) preparados como se ha descrito antes, Ph<sub>3</sub>P (aproximadamente 9,8 kg) y HCOOH (aproximadamente 1,7 kg) en THF (aproximadamente 15 kg) se enfrió 0-10°C. Se añadió DEAD (aproximadamente 6,5 kg) en THF (aproximadamente 10 kg) a 0-10°C. Se detuvo el enfriamiento y la mezcla de reacción se dejó calentar y se agitó. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y después se añadió una mezcla de EtOAc/n-heptano (1/3) y se agitó durante 15 min produciendo la precipitación de un sólido blanco. La mezcla se filtró y la torta de filtración se lavó tres veces con EtOAc/n-heptano (1/3), después se concentró y se purificó por cromatografía en columna proporcionando una mezcla de (R)-Ac-A4 y el formiato de (A4) en forma (R).

(Guanidinólisis) - A una mezcla de (R)-Ac-A4 y el formiato de (A4) en forma (R) preparada antes en MeOH (aproximadamente 22 kg) de -5 a 0°C, se añadió guanidina 0,5 M en MeOH (aproximadamente 17 kg). Se añadió AcOH (aproximadamente 0,6 kg) y la mezcla se dejó calentar y después se concentró a presión reducida para eliminar el MeOH. Se añadió EtOAc (aproximadamente 15 kg) para disolver el residuo y después la disolución se lavó con agua (aproximadamente 17 kg), se separó y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (aproximadamente 10 kg). Las capas orgánicas combinadas se lavaron dos veces con disolución acuosa saturada de NaCl (aproximadamente 5,7 kg cada vez) y se concentraron para dar aproximadamente 5 kg de los compuestos (A4) en forma (R) con aproximadamente 90% de e.e.

El compuesto (A4) enriquecido en la forma (R) preparado antes, se purificó más llevando a cabo directamente al menos una resolución más seguido de cromatografía en columna para separar el (R)-Ac-A4 del (A4) en forma (S) no deseado. Después, se llevó a cabo la guanidinólisis como se ha descrito antes y después cromatografía en columna para dar el compuesto (A4) en forma (R) enantioméricamente purificado (>=99,0% de e.e.).

## Etapa 3. Síntesis de los compuestos (9a)



Una mezcla de los compuestos (A4) en forma (R) (aproximadamente 100 g), hidruro de tributilestaño (Bu<sub>3</sub>SnH) (aproximadamente 140 g), azobis(isobutironitrilo) (AIBN) (aproximadamente 7 g, catalítico) y tolueno (aproximadamente 300 ml) se calentó a aproximadamente 80°C. La disolución de la reacción se evaporó y después se purificó por cromatografía en columna para proporcionar aproximadamente 117 g de compuesto (9a-OH).

A una disolución del compuesto (9a-OH) (aproximadamente 110 g) e imidazol (aproximadamente 23 g) en DMF seca (aproximadamente 0,3 litros) a 0-10°C en atmósfera de N<sub>2</sub>, se añadió TBSCl (aproximadamente 48 g) en DMF (aproximadamente 0,5 litros). Después la mezcla se agitó. La mezcla de producto se diluyó con n-heptano



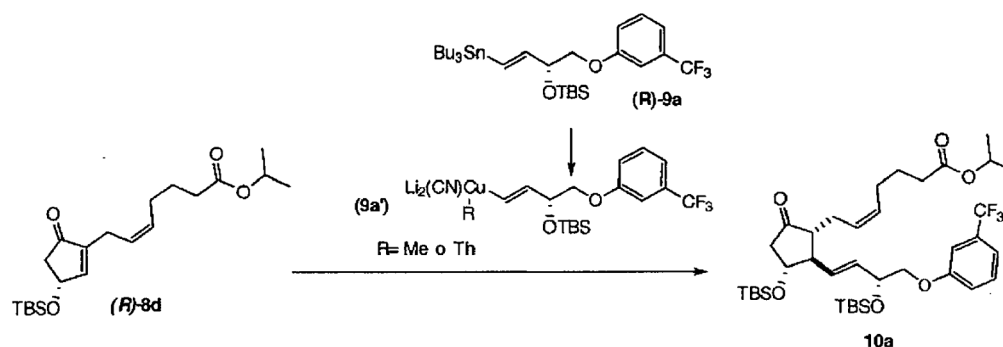
en atmósfera de N<sub>2</sub>. Después la mezcla se agitó. La mezcla de producto se diluyó con n-heptano (aproximadamente 1 litro), se lavó con agua (aproximadamente 1 litro) y la capa acuosa separada se extrajo con n-heptano (aproximadamente 1 litro). Las capas orgánicas combinadas se lavaron dos veces con disolución acuosa saturada de NaCl (aproximadamente 1 litro cada vez) y se concentraron para proporcionar 245 g (95% de rendimiento) de los compuestos (9b) en forma (S).

Parte III: Acoplamiento del compuesto intermedio divergente con la cadena lateral inferior para dar derivados de prostaglandina

(A) Síntesis de Travoprost, ejemplos 16-18

Ejemplo 16 - Adición de Michael

10 Síntesis de (Z)-7-((1R,2R,3R)-2-((3R,E)-3-(*tert*-butildimetilsililoxi)-4-(3-(trifluorometil)fenoxi)-but-1-enil)-3-(*tert*-butildimetilsililoxi)-5-oxo-ciclopentil)-hept-5-enoato de isopropilo (10a)



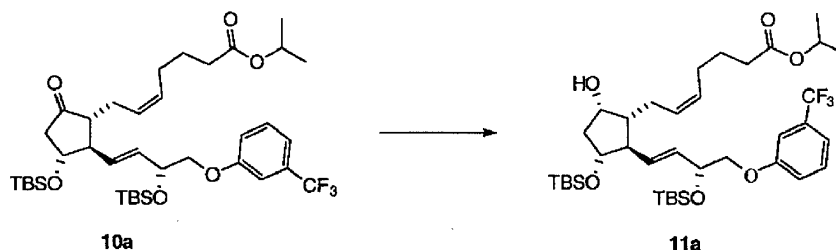
15 A una disolución fría de CuCN (aproximadamente 16 g) en THF (300 ml) se añadió una disolución de metil-litio (MeLi) en éter dietílico (Et<sub>2</sub>O) (1,6 M, 350 ml). Después de agitar durante 10 minutos, se añadió el compuesto (9a) en forma (R) (110 g) en THF (250 ml) y la disolución se agitó. La mezcla de reacción se enfrió a -80 ~ -70° C y se añadió una disolución del compuesto (8d) en forma (R) (aproximadamente 50 g) en THF (100 ml). La mezcla de reacción se agitó. Se añadió disolución acuosa saturada de NH<sub>4</sub>Cl (200 ml), y después la disolución de la reacción se calentó y se filtró. La torta de filtración se lavó con agua (150 ml) y después con EtOAc (200 ml). El filtrado se separó y la capa acuosa se extrajo dos veces con EtOAc (400 ml cada vez). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con disolución acuosa saturada de NaCl (400 ml) y después se concentraron a presión reducida para dar 155 g del compuesto (10a) bruto. Este material se usó en un periodo de tiempo corto en el ejemplo 17 ya que es inestable.

La reacción de adición de Michael mencionada antes también se podría llevar a cabo manteniendo la reacción a temperatura ambiente.

25 La reacción de adición de Michael mencionada antes también se podría llevar a cabo usando 2-tienilcianocuprato preparado a partir del compuesto 9a en forma (R).

Ejemplo 17 - Reducción de cetona

Síntesis de (Z)-7-((1R,2R,3R,5S)-2-((3R,E)-3-(*tert*-butildimetilsililoxi)-4-(3-(trifluorometil)-fenoxi)-but-1-enil)-3-(*tert*-butildimetilsililoxi)-5-hidroxi-ciclopentil)-hept-5-enoato de isopropilo (11 a)



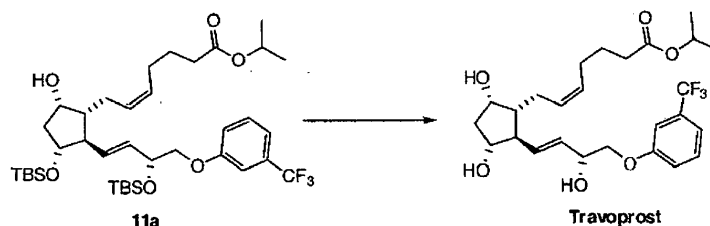
30 A una disolución fría del compuesto (10a) bruto (155 g) preparado en el ejemplo 16, en THF (450 ml), se añadió una disolución de L-Selectride en THF (1,06 M, 230 ml). Después se añadió H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> al 30% (40 ml) a -30°C, se agitó durante 1 h. Se añadió disolución acuosa saturada NaCl (150 ml) a la mezcla de reacción, se separaron las capas, la capa acuosa se extrajo dos veces con MTBE o tolueno (PhMe) (300 ml cada vez) y después las capas orgánicas combinadas se concentraron a presión reducida. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna para proporcionar 51,3 g de compuesto (11a) (92% de pureza por HPLC, 50% de rendimiento). Este se usó directamente en el ejemplo 18.

La reducción de la cetona también se llevó a cabo en las siguientes condiciones.

Reactivo	Disolvente	Temperatura de reacción
L-Selectride	PhMe/THF=1,5:1	de -50 a -30°C
NaBH <sub>4</sub>	THF	de -5 a 0°C

#### Ejemplo 18 - Desprotección de TBS

5 Síntesis de (Z)-7-((1R,2R,3R,5S)-3,5-dihidroxi-2-((3R,E)-3-hidroxi-4-(3-(trifluorometil)-fenoxi)-but-1-enil)-ciclopentil)-hept-5-enoato de isopropilo (Travoprost)



10 Una mezcla del compuesto (11a) bruto (10 g), HCl 2 N (37 ml) e isopropanol (IPA) (100 ml) se agitó. La disolución de la reacción se neutralizó con disolución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> y se extrajo dos veces con EtOAc (80 ml cada vez), una vez con disolución acuosa saturada de NaCl (80 ml) y después la capa orgánica se concentró a presión reducida. El producto se purificó dos veces por cromatografía en columna usando mezclas de EtOAc y n-heptano para dar Travoprost (HPLC >99,0%).

Caracterización de Travoprost:

15 RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 1,22 (d, J = 6,3 Hz, 6H), 1,56 (septete, J = 5,1 Hz, 1 H), 1,66 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 1,81 (dd, J = 2,85 Hz, 14,85 Hz, 1 H), 2,26 (m, 7H), 2,40 (m, 1H), 2,53 (s ancho, 1H), 3,13 (s ancho, 2H), 3,99 (m, 3H), 4,19 (t, J = 1,05 Hz, 1H), 4,55 (m, 1H), 5,00 (septete, J = 6,3 Hz, 1 H), 5,39 (m, 2H), 5,71 (m, 2H), 7,11 (dd, J = 2,55 Hz, 8,1 Hz, 1H), 7,15 (s, 1 H), 7,24 (d, J = 7,8 Hz, 1 H), 7,39 (t, J = 7,95 Hz, 1H).

m/z (API-ES, Pos): 539 (MK<sup>+</sup>, 8), 523 (MNa<sup>+</sup>, 100), 501 (MH<sup>+</sup>, 10), 321 (60).

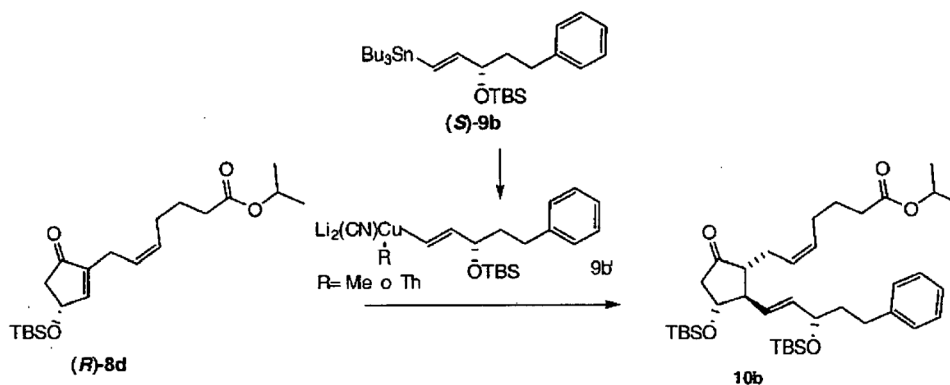
20 La desprotección de TBS también se llevó a cabo en las siguientes condiciones. También se listan los rendimientos y purezas por HPLC del Travoprost. El travoprost bruto se podía purificar más por cromatografía en columna repetida.

Reactivo	Disolvente	Temperatura de reacción	Rendimiento; Pureza por HPLC
TBAF	THF	40-45 °C	70%; 91,8%
HF al 4%	IPA	40-45°C	30%; 89%

#### (B) Síntesis de Bimatoprost, Ejemplos 19-22

##### Ejemplo 19 - Adición de Michael

25 Síntesis de (Z)-7-((1R,2R,3R)-2-((3S,E)-3-(*tert*-butildimetilsililoxi)-5-fenil-pent-1-enil)-3-(*tert*-butildimetilsililoxi)-5-oxo-ciclopentil)-hept-5-enoato de isopropilo (10b)

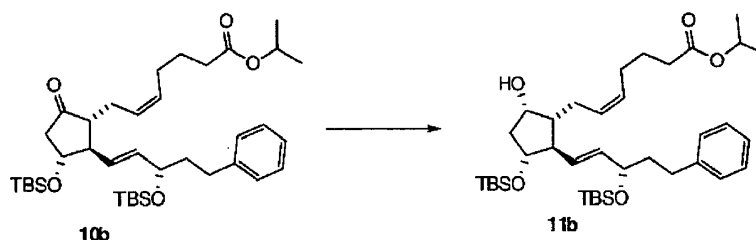


5 A una disolución fría de CuCN (aproximadamente 40 g) en THF (480 ml) se añadió una disolución de MeLi en Et<sub>2</sub>O (1,6 M, 650 ml). Después de agitar durante 5 min, la mezcla de reacción se calentó y se añadió el compuesto (9b) en forma (S) (aproximadamente 260 g) en THF (770 ml). La mezcla de reacción se enfrió a entre -80 ~ -70° C y se añadió el compuesto (8d) en forma (R) (aproximadamente 130 g) en THF (aproximadamente 130 ml). La mezcla de reacción se agitó. Se añadió disolución acuosa saturada de NH<sub>4</sub>Cl (700 ml) a la mezcla de producto fría a aproximadamente -70° C, después la disolución se calentó y se filtró, y la torta de filtración se lavó con EtOAc (1,2 litros). El filtrado se separó, la capa acuosa se extrajo con EtOAc (250 ml), las capas orgánicas combinadas se lavaron dos veces con disolución acuosa saturada de NaCl (500 ml cada vez) y después se concentraron a presión reducida para dar 393 g del compuesto (10b) bruto. Este material era inestable y se usó directamente en el ejemplo 20.

Alternativamente, la adición de Michael también se podría llevar a cabo en las condiciones descritas en el ejemplo 16, tal como usando materiales de partida racémicos, n-BuLi y ThCu(CN)Li.

#### Ejemplo 20 - Reducción de cetona

15 Síntesis de (Z)-7-((1R,2R,3R,5S)-2-((3S,E)-3-(*tert*-butildimetilsililoxi)-5-fenil-pent-1-enil)-3-(*tert*-butildimetilsililoxi)-5-hidroxi-ciclopentil)-hept-5-enoato de isopropilo (11b)

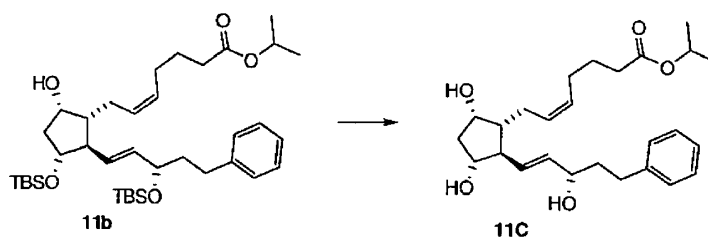


20 A una disolución fría del compuesto 10b bruto (aproximadamente 400 g) preparado en el ejemplo 19 en THF (1,2 litros) se añadió una disolución de L-Selectride en THF (1 M, 400 ml) con agitación. Se añadió H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> al 30% (150 ml) a -30° C, la mezcla se calentó y después se agitó durante 0,5 h. Se añadió disolución acuosa saturada de NaCl (1400 ml) y la mezcla se extrajo dos veces con MTBE (1 litro cada vez), y se concentró a presión reducida. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna para dar aproximadamente 120,5 g del compuesto (11 b).

Esta reducción de cetona también se llevó a cabo usando NaBH<sub>4</sub> en MeOH y manteniendo de -5 a 0°C.

#### Ejemplo 21 - Desprotección de TBS

25 Síntesis de (Z)-7-((1R,2R,3R,5S)-3,5-dihidroxi-2-((3S,E)-3-hidroxi-5-fenil-pent-1-enil)-ciclopentil)-hept-5-enoato de isopropilo (11 c)



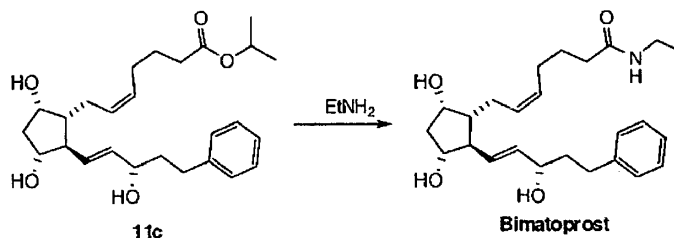
30 Una disolución del compuesto (11 b) (60 g) preparado en el ejemplo 20 y HF acuoso (2 N, 135 ml) en IPA (240 ml) se agitó. Se añadió disolución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> (120 ml) y la mezcla se extrajo con EtOAc (600 ml). La capa acuosa separada se extrajo con EtOAc (300 ml) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con disolución acuosa saturada de NaCl (300 ml), se secaron con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y la torta de filtración se lavó con EtOAc (200 ml). El filtrado se concentró para proporcionar 43,5 g de compuesto (11c) bruto (84,3% de pureza por HPLC, 84% de rendimiento) que se usó directamente sin purificación en el ejemplo 22.

Esta desprotección de TBS también se llevó a cabo en las siguientes condiciones.

Reactivo	Disolvente	Temperatura de reacción
TBAF	THF	50°C
HCl 2 M	IPA	20-30°C
HCl 2 M	MeOH	20-30°C
HCl 2 M	THF	20-30°C

## Ejemplo 22 - Aminación

Síntesis de (Z)-7-((1R,2R,3R,5S)-3,5-dihidroxi-2-((3S,E)-3-hidroxi-5-fenil-pent-1-enil)-ciclopentil)-N-etil-hept-5-enamida (Bimatoprost)



- 5 Una disolución del compuesto (11c) (aproximadamente 40 g) preparado en el ejemplo 21 en MeOH (44 ml) y EtNH<sub>2</sub> al 45% en MeOH (800 ml) se calentó a aproximadamente 90°C. La mezcla de reacción se enfrió a aproximadamente 30°C y se concentró a vacío para separar el MeOH para proporcionar 45 g de producto bruto. Este se purificó por cromatografía en columna para proporcionar 27 g (94,8% de pureza por HPLC, 73% de rendimiento) de Bimatoprost bruto. Una disolución de Bimatoprost (27 g) en MeOH (aproximadamente 26 ml) y MTBE (aproximadamente 800 ml)
- 10 se calentó hasta que la disolución era transparente y después se enfrió. Los cristales resultantes se filtraron y la torta de filtración se lavó dos veces con MTBE (150 ml cada vez) y se secó a presión reducida para dar 22 g (99,7% de pureza por HPLC, 62% de rendimiento basado en el compuesto 11c) de Bimatoprost. Este se podía purificar más hasta 99,9% de pureza por HPLC de Bimatoprost por recristalización.

Caracterización de Bimatoprost:

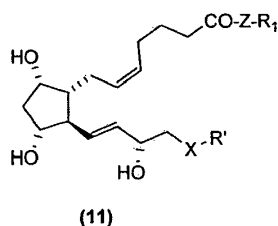
- 15 RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 1,09 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 1,50 (m, 1 H), 1,62 (m, 3H), 1,83 (m, 2H), 2,11 (m, 8H), 2,68 (septete, J = 7,5 Hz, 2H), 3,15 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 3,83 (m, 1H), 4,03 (t, J = 6,45 Hz, 1 H), 4,09 (m, 1 H), 5,36 (m, 1H), 5,50 (m, 2H), 5,62 (d, J = 6,3 Hz, 1 H), 7,20 (m, 5H), 7,89 (ancho, 1H).

m/z (API-ES, Neg): 460 ([M+HCOO]<sup>-</sup>, 100%).

- 20 La invención no está limitada por las realizaciones descritas antes que se presentan solamente como ejemplos pero se pueden modificar de varias maneras dentro del alcance de protección definido por las reivindicaciones de patente anexas.

REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para preparar un análogo de prostaglandina de fórmula (11)



en donde

5 R<sub>1</sub> representa H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> o bencilo;

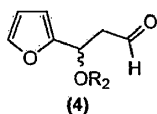
X representa CH<sub>2</sub>, O o S;

Z representa O o NH; y

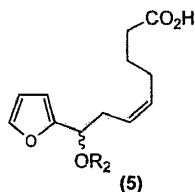
10 R' representa alquilo C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>; fenilo opcionalmente sustituido con halógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, CF<sub>3</sub>, polihalogenoalquilo C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub> o acilamino alifático C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>; heterociclo de 5 o 6 miembros que contiene uno o más heteroátomos seleccionados de un grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre; cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>; o cicloalquenilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>;

el procedimiento comprende las etapas de:

(a) convertir un compuesto de fórmula (4):

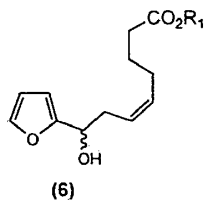


15 en un compuesto de fórmula (5):

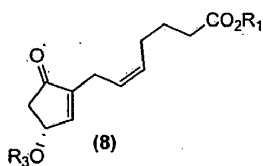


en donde R<sub>2</sub> representa un grupo protector de hidroxilo;

(b) esterificar y desproteger el compuesto de fórmula (5) para dar un compuesto de fórmula (6):



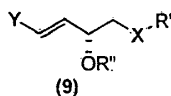
20 (c) convertir el compuesto de fórmula (6) en un compuesto de fórmula (8):



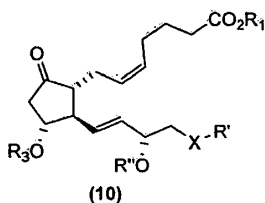
en donde R<sub>3</sub> representa un grupo protector de hidroxilo;



(d) hacer reaccionar el compuesto de fórmula (8) con un compuesto de fórmula (9):



para dar un compuesto de fórmula (10):



5 en donde Y representa un complejo metálico, R'' representa un grupo protector de hidroxilo; y

(e) convertir el compuesto de fórmula (10) para dar el compuesto de fórmula (11).

2. El procedimiento de la reivindicación 1, en donde el complejo metálico es una sal de cobre (I).

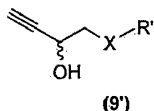
3. El procedimiento de la reivindicación 2, en donde la sal de cobre (I) se selecciona del grupo que consiste en un cuprato de litio, un cianocuprato de litio, un metilcianocuprato de dilitio, un 2-tienilcianocuprato de dilitio, un vinilcuprato de litio, un vinilcianocuprato de dilitio y combinaciones de los mismos.

4. El procedimiento de la reivindicación 1, en donde el grupo protector de hidroxilo se selecciona del grupo que consiste en trietilsililo (TES), triisopropilsililo (TIPS), dimetilfenilsililo, difenilmetilsililo, *tert*-butildifenilsililo (TBDPS), *tert*-butildimetilsililo (TBS), tetrahidropiranilo (THP), trifenilmetilo y combinaciones de los mismos.

5. El procedimiento de la reivindicación 1, en donde el grupo protector de hidroxilo es *tert*-butildimetilsililo (TBS).

15 6. El procedimiento de la reivindicación 1, en donde el compuesto de fórmula (9) se prepara por un procedimiento que comprende:

(1) resolver una mezcla racémica de un compuesto de fórmula (9')



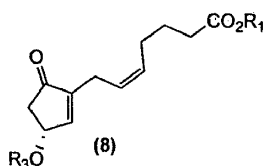
20 para dar el correspondiente acetato con la configuración deseada y el correspondiente alcohol con la configuración no deseada,

(2) convertir el alcohol con la configuración no deseada en la mezcla de reacción de la etapa (1) directamente para dar el correspondiente formiato con la configuración deseada, y

(3) convertir el acetato y formiato con la configuración deseada en la mezcla de reacción de la etapa (2) directamente para dar el compuesto de fórmula (9') con la configuración deseada.

25 (4) convertir el compuesto de fórmula (9') con la configuración deseada en el compuesto de fórmula (9).

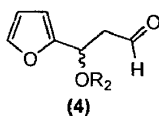
7. Un procedimiento para preparar una ciclopentenona que tiene la fórmula (8):



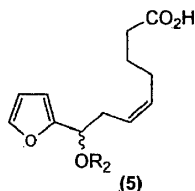
en donde R<sub>1</sub> representa H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> o bencilo; y R<sub>3</sub> representa un grupo protector de hidroxilo;

el procedimiento comprende las etapas de:

30 (a) convertir un compuesto de fórmula (4):

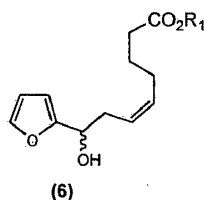


en un compuesto de fórmula (5):



en donde R<sub>2</sub> representa un grupo protector de hidroxilo;

- 5 (b) esterificar y desproteger el compuesto de fórmula (5) para dar un compuesto de fórmula (6):



y

(c) convertir el compuesto de fórmula (6) para obtener el compuesto de fórmula (8).

8. El procedimiento de la reivindicación 7, en donde R<sub>1</sub> es isopropilo.

- 10 9. El procedimiento de la reivindicación 7, en donde la etapa (a) comprende las etapas de:

(1) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (I):

X [Ph<sub>3</sub>P(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>COOH] (I), en donde X representa un haluro, con una base que contiene metal en un sistema de disolvente para dar un compuesto de fórmula (II):

Ph<sub>3</sub>PCH(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>COOM (II), en donde M representa un ion metálico, y

- 15 (2) hacer reaccionar el compuesto de fórmula (4) con el compuesto de fórmula (II) a una temperatura baja de -100 a 0°C para dar el compuesto de fórmula (5).

10. El procedimiento de la reivindicación 9, en donde la base que contiene metal se selecciona del grupo que consiste en NaHMDS, KHMDS, t-BuOK, n-BuLi, LiHMDS, y combinaciones de los mismos.

11. El procedimiento de la reivindicación 9, en donde la base que contiene metal es NaHMDS

- 20 12. El procedimiento de la reivindicación 9, en donde el sistema de disolvente es THF o 2-metil-THF y la temperatura baja es de -70 a -50°C.

13. El procedimiento de la reivindicación 9, en donde el sistema de disolvente es THF mezclado con un codisolvente y la temperatura baja es de -50 a -30°C.

- 25 14. El procedimiento de la reivindicación 13, en donde el codisolvente se selecciona del grupo que consiste en TTPA, HMPA, DMSO, y combinaciones de los mismos.

15. El procedimiento de la reivindicación 13, en donde la cantidad del codisolvente es 5-25% en v/v del sistema de disolvente.

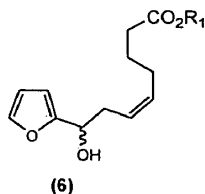
16. El procedimiento de la reivindicación 9, en donde la temperatura baja es de -80 a -15°C.

17. El procedimiento de la reivindicación 7, en donde la etapa (b) comprende las etapas de:

- 30 (1) desproteger el compuesto de fórmula (5);

- (2) formar una sal del compuesto desprotegido de fórmula (5);  
 (3) purificar la sal de la etapa (2) para separar el isómero *trans* y obtener la sal enriquecida en el isómero *cis*; y  
 (4) esterificar la sal enriquecida en el isómero *cis* para dar el compuesto de fórmula (6).  
 18. El procedimiento de la reivindicación 17, en donde la sal es una sal de bencilamina.

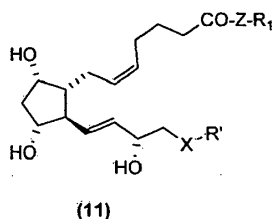
5 19. Un compuesto de fórmula (6):



R<sub>1</sub> representa H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> o bencilo.

20. El compuesto de la reivindicación 19, en donde R<sub>1</sub> es isopropilo.

21. Un procedimiento para preparar un análogo de prostaglandina de fórmula (11)



10

en donde

R<sub>1</sub> representa H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> o bencilo;

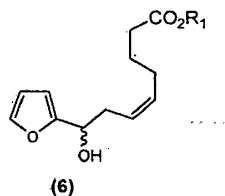
X representa CH<sub>2</sub>, O o S;

Z representa O o NH; y

15 R' representa alquilo C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>; fenilo opcionalmente sustituido con halógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, CF<sub>3</sub>, polihalogenoalquilo C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub> o acilamino alifático C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>; heterociclo de 5 o 6 miembros que contiene uno o más heteroátomos seleccionados de un grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre; cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>; o cicloalquenilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>;

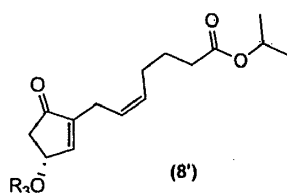
el procedimiento comprende las etapas de

20 a) convertir un compuesto de fórmula (6):



en donde R<sub>1</sub> es isopropilo,

en un compuesto de fórmula (8')



en donde  $R_3$  representa hidrógeno o un grupo protector de hidroxilo; y

b) convertir el compuesto de fórmula (8')

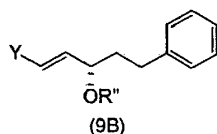
para dar el compuesto de fórmula (11).

5 22. El procedimiento de la reivindicación 21, en donde el compuesto de fórmula (11) es travoprost.

23. El procedimiento de la reivindicación 21, en donde el compuesto de fórmula (11) es bimatoprost.

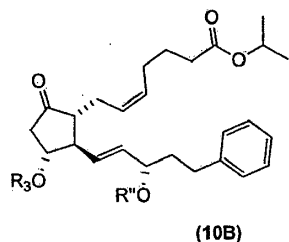
24. El procedimiento de la reivindicación 21, en donde el compuesto de fórmula (11) es bimatoprost,  $R_3$  en la fórmula (8') representa un grupo protector de hidroxilo, y la etapa de conversión comprende:

a) hacer reaccionar el compuesto de fórmula (8') con un compuesto de fórmula (9B):



10

para dar un compuesto de fórmula (10B):



y

(b) convertir el compuesto de fórmula (10B) en bimatoprost;

15 en donde Y representa un complejo metálico,  $R''$  representa un grupo protector de hidroxilo.

25. El procedimiento de la reivindicación 24, en donde la etapa (b) comprende las etapas de:

(1) reducir el grupo cetona del compuesto de fórmula (10B);

(2) desproteger la forma reducida del compuesto de fórmula (10B); y

(3) hacer reaccionar el compuesto resultante de la etapa (2) con etilamina para dar el bimatoprost.

20 26. El procedimiento de la reivindicación 25, en donde la etapa (3) se lleva a cabo en presencia de etilamina del 40 al 80% en v/v en metanol.

27. El procedimiento de la reivindicación 24, en donde la etapa (b) comprende las etapas de:

(1) reducir el grupo cetona del compuesto de fórmula (10B);

(2) hacer reaccionar el compuesto reducido de la etapa (1) con etilamina; y

25 (3) desproteger el compuesto resultante de la etapa (2) para dar el bimatoprost.

28. El procedimiento de la reivindicación 27, en donde la etapa (2) se lleva a cabo en presencia de etilamina del 40 al 80% en v/v en metanol.