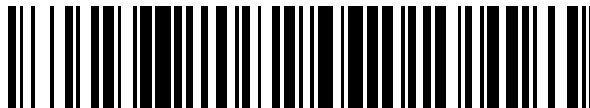


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 544 819**

51 Int. Cl.:

C07F 9/53

(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **23.05.2008 E 08762721 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **22.07.2015 EP 2167516**

54 Título: **Proceso para la producción de precursores de la vitamina D de óxido de fosfina**

30 Prioridad:

30.05.2007 US 940866 P

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

04.09.2015

73 Titular/es:

**OPKO IP HOLDINGS II, INC. (100.0%)
Maples Corporate Services, P.O. Box 309, Ugland
House
Grand Cayman, KY1-1104, KY**

72 Inventor/es:

SAHA, UTTAM

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

Observaciones :

Véase nota informativa (Remarks) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 544 819 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

Proceso para la producción de precursores de la vitamina D de óxido de fosfina

Antecedentes

Campo de la divulgación

- 5 La divulgación se refiere en general a los precursores de la vitamina D de óxido de fosfina. Más particularmente, la descripción se refiere a un proceso para preparar precursores de la vitamina D de óxido de fosfina usando una base acuosa y un catalizador de transferencia de fase para la desprotonación, en lugar de utilizar una base de hidruro de metal.

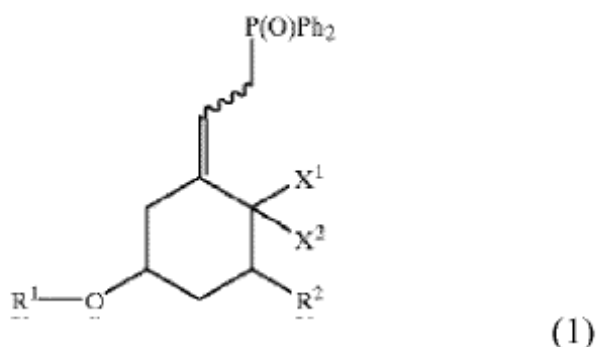
Breve descripción de la tecnología relacionada

- 10 Los análogos de la vitamina D, tales como 1α -fluoro-25-hidroxi-16-23E-dieno-26,27-bishomo-20-epi-colecalciferol, 25-dihidroxi-16-eno-23-yne-26,27-bishomo-19-nor-20-epicolecalciferol, $1\alpha,25$ -dihidroxi-18-norvitamina D_3 , $1\alpha,25$ -dihidroxi-18,19-dinorvitamina D_3 , 1α -fluoro-25-hidroxicolecalciferol, y 1α -fluoro-25-hidroxi-ergocalciferol, se sabe que tienen actividad farmacéutica y son útiles para el tratamiento de diversas condiciones, tales como la psoriasis y la enfermedad neoplásica.
- 15 Se utiliza un compuesto de óxido de fosfina clave de fórmula 1, abajo en la síntesis eficiente de tales análogos de vitamina D y provee el anillo A de la vitamina. Ciertas especies del compuesto de fórmula 1, son conocidas por ser productos intermedios valiosos en la síntesis de los análogos de vitamina D farmacológicamente activos mencionados (véase, por ejemplo, EP Publication No. 0 808 833). Las especies restantes del compuesto de fórmula 1, se pueden modificar para ser útiles en los procesos anteriores o pueden usarse para producir otros análogos de vitamina D.
- 20

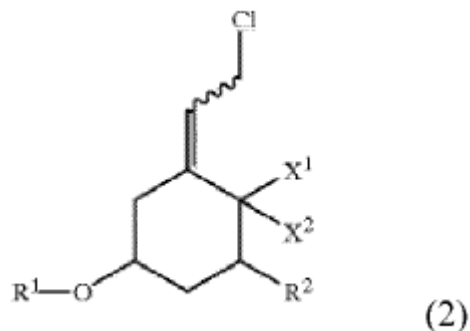
- 25 En Daniewski et al, Synth. Comm., 2002, 32(19), 3031-9 y Daniewski et al, J. Org. Chem., 2002, 67(5), 1580-7, se describen los procesos de fabricación de óxidos de fosfina del anillo A, a partir de alcoholes alílicos. Ambos procesos implican reacciones con óxido de difenil fosfina. Sin embargo, las reacciones descritas se llevan a cabo utilizando un solvente orgánico polar, aprótico. En Tsvetkov et al, Synthesis, 1986, (3), 198-208, se describe un proceso para producir óxidos de fosfina, que utiliza la reacción con óxido de difenil fosfina en un medio bifásico con un catalizador de transferencia de fase. Sin embargo, este documento revela el uso de un haluro de alquilo o cloruro de bencilo como el sustrato de alquilación.

Resumen

La invención provee un proceso para producir un compuesto de la fórmula:



- 30 en donde Ph es fenilo, X^1 y X^2 son ambos hidrógeno o X^1 y X^2 tomados juntos son CH_2 , R^1 es un grupo protector, R^2 es flúor, hidrógeno, u OR^3 , en donde R^3 es un grupo protector, y la línea ondulada representa un enlace que resulta del doble enlace adyacente, que tiene ya sea la configuración E o Z. Este proceso comprende la reacción de un compuesto de la fórmula:



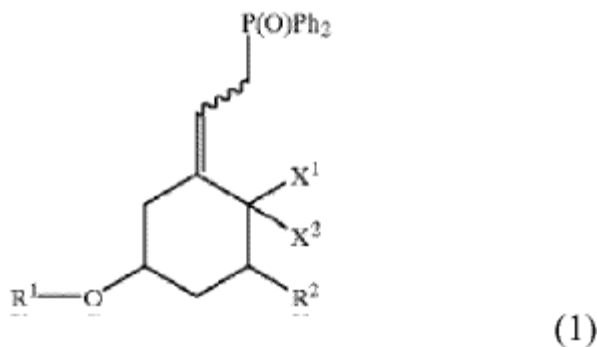
5 en donde X^1 , X^2 , R^1 , R^2 , y la línea ondulada son como anteriormente, con una mezcla de reacción de fase binaria incluyendo óxido de difenil fosfina en un solvente orgánico, una solución acuosa básica, y un catalizador de transferencia de fase, para obtener el compuesto de fórmula 1, en donde la etapa de reacción se realiza a una temperatura en un intervalo de aproximadamente 0 °C a aproximadamente 40 °C.

Otros aspectos y ventajas serán evidentes para los expertos en la técnica a partir de una revisión de la siguiente descripción detallada. Mientras que el método es susceptible de realizaciones en diversas formas, la descripción en lo sucesivo incluye realizaciones específicas con el entendimiento de que la descripción es ilustrativa, y no se pretende limitar la invención a las realizaciones específicas descritas en el presente documento.

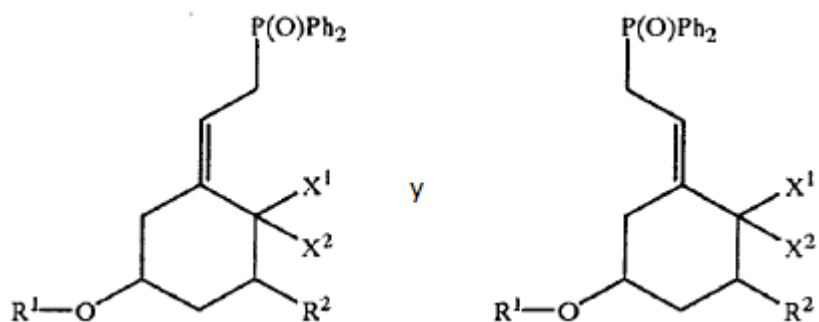
10 Descripción detallada

La invención es un procedimiento mejorado para producir un compuesto de fórmula 1 ("Compuesto 1"). El proceso implica la sustitución del cloro en un compuesto de fórmula 2 ("Compuesto 2") por óxido de fosfina usando una solución acuosa básica para obtener el Compuesto 1. Las estructuras de los compuestos 1 y 2 se exponen a continuación.

15 El compuesto 1, es un compuesto de la fórmula:



20 en donde Ph es fenilo, X^1 y X^2 son ambos hidrógeno o X^1 y X^2 tomados juntos son CH_2 , R^1 es un grupo protector, R^2 es flúor, hidrógeno, u OR^3 , en donde R^3 es un grupo protector, y la línea ondulada representa un enlace que resulta del doble enlace adyacente que está en la configuración ya sea E o Z. Para mayor claridad, la línea ondulada es la abreviatura de las siguientes dos configuraciones:

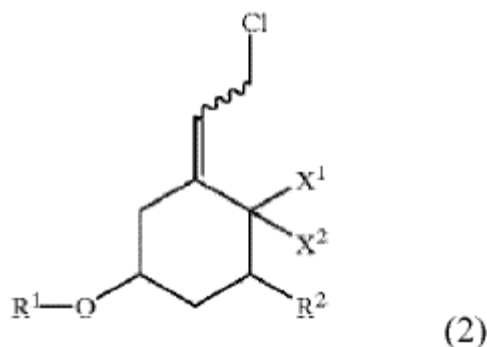


Dado que el Compuesto 1, se puede usar en numerosas rutas de síntesis, para producir análogos de vitamina D, los enlaces entre los carbonos del anillo y el sustituyente OR^1 y R^2 pueden estar en la configuración α o β , según sea necesario para la síntesis final.

- 5 Un proceso anterior para preparar compuestos similares al Compuesto 1 se ha descrito en la Patente de EE.UU. 6,603,030 ("la patente '030"). En la patente '030, un compuesto similar al Compuesto 2 se hace reaccionar con una sal de óxido de difenilfosfina para formar el Compuesto 1. En condiciones anhidras, una base fuerte, como un hidruro metálico, sustrae un protón del óxido de difenil fosfina para formar una sal de metal del óxido de difenil fosfina, que es estable en solventes anhidros, tales como dimetilformamida. La sal de metal reacciona con el haluro del Compuesto 2 a través de un mecanismo de desplazamiento nucleófilo aniónico para formar el Compuesto 1.

10 En el método actualmente revelado, se emplea un sistema bifásico de agua y un solvente orgánico. Como tal, una sal del tipo formado en el proceso de la patente '030, no puede estar presente, ya que reaccionaría con el agua. Más bien, una reacción de desplazamiento nucleofílico entre el haluro de alquilo del Compuesto 2 y el óxido de difenil fosfina se produce en la fase orgánica, seguido por la eliminación de una molécula de HCl efectuada por un catalizador de transferencia de fase asociado con un resto básico, por ejemplo, hidróxido de tetrabutilamonio (Bu_4NOH), para formar el Compuesto 2. En este ejemplo, la base, Bu_4NOH , se puede formar a partir de la reacción entre el hidróxido de potasio y una sal de tetrabutilamonio, por ejemplo, Bu_4NBr , en la fase acuosa y se mueve en la fase orgánica.

15 Como se revela en el presente documento, el Compuesto 1 se produce por reacción del Compuesto 2 de la fórmula:



20 en donde X^1 , X^2 , R^1 , R^2 , y la línea ondulada son como anteriormente, usando una mezcla de reacción de fase binaria incluyendo óxido de difenil fosfina en un solvente orgánico, una solución acuosa básica, y un catalizador de transferencia de fase, para obtener el compuesto de fórmula 1, en donde la etapa de reacción se realiza a una temperatura en un intervalo de aproximadamente $0^\circ C$ a aproximadamente $40^\circ C$.

25 Aunque no se desea estar unido a ninguna teoría, se postula que en el método revelado, el cloruro de alilo del Compuesto 2 y el óxido de difenilfosfina reaccionan para formar un intermedio de fósforo pentavalente. Véase, por ejemplo, Moriarty, et al., Phosphorus, Sulfur, and Silicon, 109-100:237-240 (1996); Moriarty, et al., J. Am. Chem. Soc., 112:8575-8577 (1990); y Moriarty, et al., J. Am. Chem. Soc., 113: 9374-9376 (1991) para las discusiones de la química del fósforo pentavalente. El catalizador de transferencia de fase puede entonces funcionar como chaperón de un ion hidróxido de la fase acuosa a la fase orgánica para reaccionar con el intermedio, fósforo pentavalente y formar el Compuesto 2. Para una discusión de catalizadores de transferencia de fase, véase, por ejemplo, Rabinovitz, et al., Angew. Chem. Int. Ed. Engl., 25:960-970 (1986).

30

ES 2 544 819 T3

- 5 La temperatura de reacción usada está en un intervalo de aproximadamente 0 °C a aproximadamente 40 °C. Se ha encontrado que las condiciones de reacción, temperatura ambiente producen resultados en un plazo razonable de tiempo (por ejemplo, cerca de 2 horas). Por lo tanto, los intervalos preferidos incluyen de aproximadamente 10 °C a aproximadamente 30 °C, y a temperatura ambiente (por ejemplo, aproximadamente 20 °C a aproximadamente 25 °C).
- 10 Preferiblemente, se utilizan solventes relativamente no polares en los que el agua tiene muy baja solubilidad para la fase orgánica, por ejemplo diclorometano, tolueno, o benceno. Los solventes orgánicos preferidos para la mezcla de reacción de fase binaria serán respetuosos con el medio ambiente. Ejemplos apropiados incluyen éter dietílico, éter metoxílico o etilfenílico, éter metilpropílico, éter de etilvinílico, éter haloetilílico, éter bencílico, éter dibutílico, éter dipropílico, éter butilfenílico, éter butilvinílico, éter ciclohexilvinílico, y éter t-butilmetílico. Como un solvente orgánico respetuoso con el medio ambiente, se prefiere el éter t-butilmetílico.
- 15 El compuesto básico para la fase acuosa puede ser una base orgánica o una base inorgánica. Las bases inorgánicas apropiadas incluyen, pero no se limitan a, LiOH, NaOH, Cs(OH), Ca(OH)₂, Mg(OH)₂, Al(OH)₃, e hidróxido de potasio, siendo preferido el hidróxido de potasio. Las bases orgánicas apropiadas incluyen, pero no se limitan a, hidróxido de dietildimetil amonio, hidróxido de tetrametilamonio (Me₄NOH), hidróxido de tetraetilamonio (Et₄NOH), e hidróxido de benciltrimetilamonio (BnMe₃NOH) o cualquier hidróxido de amonio tetra alquilo o tetra arilo.
- La reacción se realiza en presencia de un catalizador de transferencia de fase. Se contemplan las sales cuaternarias y éteres corona. Se prefieren, las sales cuaternarias, incluyendo cloruros, bromuros, sulfatos de hidrógeno, yoduros, sales de amonio y sales de fosfonio. Se prefieren las sales de amonio y fosfonio cuaternario.
- 20 Las sales de amonio cuaternario incluyen, pero no se limitan a, aquellas identificadas, a continuación en la Tabla 1. Se prefieren el cloruro de trietilbencilamonio y bromuro de tetra-n-butilamonio.

Tabla 1

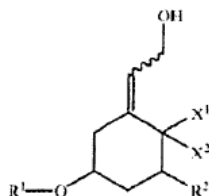
Bromuro de tetrametilamonio	p-Toluenosulfonato de tetrametilamonio
Cloruro de tetrametilamonio	Bromuro de (1-hexil)trimetilamonio
Hexafluorofosfato de tetrametilamonio	Bromuro de feniltrimetilamonio
Hidróxido de tetrametilamonio pentahidrato	Cloruro de feniltrimetilamonio
Hidróxido de tetrametilamonio	Yoduro de feniltrimetilamonio
Hidróxido de tetrametilamonio	Metosulfato de feniltrimetilamonio
Yoduro de tetrametilamonio	Bromuro de benziltrimetilamonio
Nitrato de tetrametilamonio	Cloruro de benciltrimetilamonio
Perclorato de tetrametilamonio	Hexafluorofosfato de benciltrimetilamonio
Tetrafluoroborato de tetrametilamonio	Hidróxido de benciltrimetilamonio
Cloruro de trietilmetilamonio	Hidróxido de benciltrimetilamonio,
Bromuro de tetraetilamonio	Yoduro de benciltrimetilamonio
Cloruro de tetraetilamonio monohidrato	Bromuro de (1-butil)triethylamonio
Hidróxido de tetraetilamonio	Bromuro de (1-octil)trimetilamonio
Hidróxido de tetraetilamonio	Bromuro de tetra-n-propilamonio
Hidróxido de tetraetilamonio	Cloruro de tetra-n-propilamonio
Yoduro de tetraetilamonio	Tetra-n-propilamonio hidrogenosulfato

ES 2 544 819 T3

Nitrato de tetraetilamonio	Hidróxido de tetra-n-propilamonio
Perclorato de tetraetilamonio	Yoduro de tetra-n-propilamonio
Tetrafluoroborato de tetraetilamonio	Yoduro de feniltrietilamonio
Bromuro de metiltri-n-butilamonio	Bromuro de (1-tetradecil)trimetilamonio
Cloruro de metiltri-n-butilamonio	Cloruro de (1-tetradecil)trimetilamonio
Bromuro de (1-decil)trimetilamonio	Bromuro de (1-tetradecil)trimetilamonio
Bromuro de benciltrietilamonio	Bromuro de (1-hexadecil)trimetilamonio
Cloruro de benciltrietilamonio	Etil(1-hexadecil)dimetilamonio
Hidróxido de benciltrietilamonio	Yoduro de tetra-n-pentilamonio
Tetrafluoroborato de benciltrietilamonio	Bromuro de benciltri-n-butilamonio
Cloruro de (1-dodecil)trimetilamonio	Cloruro de benciltri-n-butilamonio
Bromuro de (1-dodecil)trimetilamonio	Yoduro de benciltri-n-butilamonio
Cloruro de benciltri-n-propilamonio	Bromuro de (1-hexadecil)piridino monohidrato
Acetato de tetra-n-butilamonio	Cloruro de (1-hexadecil)piridino monohidrato
Acetato de tetra-n-butilamonio	Bromuro de di-n-decildimetilamonio
Bromuro de tetra-n-butilamonio	Bromuro de tetra-n-hexilamonio
Cloruro de tetra-n-butilamonio	Tetra-n-hexilamonio hidrogenosulfato
Cloruro de tetra-n-butilamonio	Yoduro de tetra-n-hexilamonio
Hexafluoro-fosfato de tetra-n-butilamonio	Perclorato de tetra-n-hexilamonio
Tetra-n-butilamonio hidrogenosulfato	Bromuro de di-n-dodecildimetilamonio
Hidróxido de tetra-n-butilamonio	Bromuro de tetra-n-heptilamonio
Hidróxido de tetra-n-butilamonio	Yoduro de tetra-n-heptilamonio
Hidróxido de tetra-n-butilamonio	Bromuro de tetra-n-octilamonio
Hidróxido de tetra-n-butilamonio	Cloruro de dimetildiestearilamonio
Yoduro de tetra-n-butilamonio	Yoduro de tetra-n-dodecilamonio
Nitrato de tetra-n-butilamonio	Bromuro de tetraoctadecilamonio
Perclorato de tetra-n-butilamonio	
Perclorato de tetra-n-butilamonio	
Fosfato de tetra-n-butilamonio	
Sulfato de tetra-n-butilamonio	
Tetra-n-butilamoniotrifluorometano sulfato	

Las sales de fosfonio incluyen, pero no se limitan a, cloruro de bis (trifenilfosforanilideno)-amonio, bromuro de (1-hexadecil)tri-n-butilfosfonio, bromuro de tetra-n-butilfosfonio, bromuro de tetrafenilfosfonio, cloruro de tetrafenilfosfonio, hexafluoro-antimoniato de tetrafenilfosfonio, yoduro de tetrafenilfosfonio, tetrafluoroborato de tetrafenilfosfonio, cloruro de (trifenilmetilo) de trifenilfosfonio.

El compuesto 2 puede ser producido por cloración de un compuesto de la fórmula:



(3)

en donde X¹, X², R¹, R², y la línea ondulada son como anteriormente, por ejemplo mediante el uso de N-cloro succinimida o una mezcla de cloruro de mesilo/lutidina/cloruro de litio o trifosgeno.

El compuesto 2 se obtiene a partir del Compuesto 3 por cloración del alcohol alílico del Compuesto 3 en el cloruro alílico en el Compuesto 2. Esta cloración se realiza en un solvente orgánico tal como hexano, diclorometano o dimetilformamida. Por cada mol del Compuesto 3, medio (1/2) mol o más de trifosgeno, dos (2) moles o más de N-clorosuccinimida o una mezcla de dos (2) moles o más de cloruro de mesilo y cuatro (4) moles o más de cloruro de litio se pueden usar como la fuente de cloro. Al menos 2 equivalentes de una base orgánica, preferiblemente una base de amina aprótica tal como piridina, o preferiblemente trietilamina, deben ser incluidos. La temperatura no es crítica y puede variar entre -30 °C y 50 °C. Se prefiere una temperatura de alrededor de 0 °C.

Se conocen muchas especies del Compuesto 3. Véase, por ejemplo, Perlman et al., Novel synthesis of 19-nor-vitamin D compounds, *Tetrahedron Lett.*, 32(52):7663-6 (1991); Courtney et al., Asymmetric synthesis of a key ring A synthon for 1 α -hidroxi-19-nor vitamin D, *Tetrahedron Lett.*, 39(21):3363-3366 (1998); Shiuey et al. Total synthesis of la-fluoro-25-hidroxicolecalciferol and -ergocalciferol., *J. Org. Chem.* 55(1):243-7 (1990); Reddy, Synthesis and activity of 3-epivitamin D₃ compounds for use in treatment of disorders involving aberrant activity of hyperproliferative skin, parathyroid, and bone cells, WIPO PCT Publication No. WO 98/51663; Sotojima, Preparation of cyclohexylideneethanol derivatives as intermediates for 1 α -hidroxi- and 1 α ,25-dihidroxitamin D₃; JP Kokai No. 05279283; Baggiolini et al., Stereoselective total synthesis of 1 α ,25-dihidroxicolecalciferol, *J. Am. Chem. Soc.*, 104(10):2945-8 (1982). Las especies restantes del Compuesto 3 se pueden producir a partir de estos compuestos conocidos usando procedimientos conocidos en la técnica. Dicha producción está dentro de la habilidad del técnico.

En cualquiera de los procesos anteriores de la invención, R¹ puede ser cualquier grupo protector apropiado. La elección de un grupo protector apropiado está dentro de la habilidad del técnico. Por ejemplo, los grupos protectores apropiados se describen en Wuts et al., *Greene's Protective Groups in Organic Synthesis*, 4th ed., (Wiley Interscience: Hoboken, NJ) 2007. Por grupo protector de hidroxilo se entiende cualquier compuesto para proteger un grupo hidroxilo durante una reacción química (preferiblemente, de tal manera que el grupo hidroxilo se restablece fácilmente), específicamente durante hidrólisis ácida o básica. Un grupo protector de sililo, tal como dimetil sililo tert-butilo ("TBDMS" o "TBS") es el preferido.

R² puede ser flúor, hidrógeno, o un grupo protector de hidroxilo. Un grupo protector de hidroxilo es un grupo en el que el oxígeno se une al anillo y está protegido por un grupo protector. Como anteriormente, la elección de un grupo protector apropiado está dentro de la habilidad del técnico. Por ejemplo, los grupos protectores apropiados se describen en Wuts et al., *Greene's Protective Groups in Organic Synthesis*, 4th ed., (Wiley Interscience: Hoboken, NJ) 2007. Los grupos hidroxilo protegidos preferidos incluyen grupos hidroxilo protegidos con sililo, tales como hidroxilo protegido por TBS. El uso de un grupo hidroxilo protegido con TBS resulta en R² siendo tert-butilo óxido de dimetil sililo ("TBDMSO"). Para cualquier compuesto usado de la invención, R¹ y R² pueden utilizar los mismos o diferentes grupos protectores de hidroxilo. En un procedimiento preferido, R¹ es TBS y R² es flúor o TBDMSO.

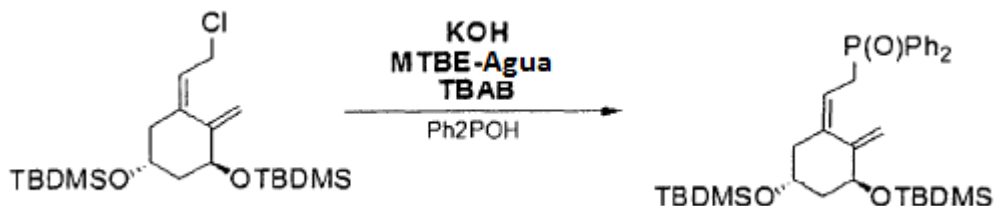
En otros procesos preferidos de la invención, R¹ es TBS, R² es OR³, y R³ es TBS. En incluso otros procedimientos preferidos, R¹ es TBS y R² es flúor. En todavía otros procedimientos preferidos, R¹ es TBS y R² es hidrógeno. En la presente invención, los Compuestos 1, 2, y 3 pueden tener la P(O)(Ph)₂, Cl, y OH, respectivamente, en cualquier posición cis o trans.

En cualquiera de estos compuestos, R¹ y R² pueden estar presentes por encima de (↖) o por debajo (↗) del plano del anillo ciclohexano al que están unidos. Ambos pueden estar por encima, ambos pueden estar por debajo de, o uno puede estar por encima y el otro puede estar debajo.

EJEMPLOS

- 5 Se proveen los siguientes ejemplos para ilustración y no están destinados a limitar el alcance de la invención.

Ejemplo 1 - Preparación del óxido 3S-(3α,5β,Z)-2-2-2-metileno-bis(1,1-dimetiletil)dimetil-silil-oxi-ciclohexilideno-etil-difenil fosfina



- 10 El hidróxido de potasio (1.0 g, 17.97 mmol) se disolvió en agua (0.5 mL) y después se adicionó a una mezcla de bromuro de tetra-n-butilamonio (TBAB) (1.16 g, 3.59 mmol) como catalizador de transferencia de fase y óxido de difenilfosfina (2.9 g, 14.37 mmol, preparado a partir de cloro-difenil fosfina) en metil-t-butil éter (MTBE) (40 mL) a temperatura ambiente. Después de agitar durante 15 minutos, se adicionó gota a gota una solución del compuesto-cloro (Z)-(1S,5R)-1,5-bis-(tert-butil-dimetilsilaniloxi)-3-(2-cloro-etilideno)-2-metileno-ciclohexano (5.0 g, 11.98 mmol) en MTBE (15 mL) (durante 5-10 min.). La mezcla de reacción se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente.

- 15 La cromatografía de capa delgada (TLC) mostró sólo una pequeña cantidad de material inicial (5-10%). El producto de reacción se diluyó con MTBE (50 mL) y agua (25 mL). Las capas se separaron y la capa orgánica se lavó con agua (25 mL) y salmuera (25 mL), se secó con Na₂SO₄ anhidro, se filtró, y se concentró a vacío. El crudo (6.0 g) se purificó por cromatografía en columna (EA: hexano) para dar 2.5 g (~ 50%) del óxido de fosfina deseado (94% deseado de pureza por HPLC). Este material se volvió a purificar por cromatografía en columna (EA: hexano) para dar 1.7 g de material puro (1.7 g, HPLC = 96.04%). La identificación y la pureza se verificaron mediante ¹H RMN y HPLC. Las fracciones restantes se recogieron y se adicionaron en el siguiente lote.

También se han obtenido resultados positivos utilizando Me₄NOH, Et₄NOH y BnMe₃NOH, como bases, cada una en lugar de hidróxido de potasio.

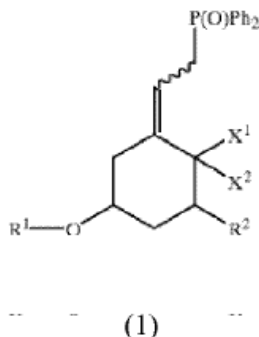
- 25 La descripción anterior se da solamente, para claridad de comprensión y no se deben entender limitaciones innecesarias de la misma, ya que modificaciones dentro del alcance de la invención, pueden ser evidentes para los expertos en la técnica.

En toda la memoria, donde los métodos se describen como incluyendo etapas, componentes o materiales, se contempla que las composiciones también pueden consistir esencialmente en, o consistir en, cualquier combinación de las etapas, componentes o materiales citados, a menos que se describa lo contrario.

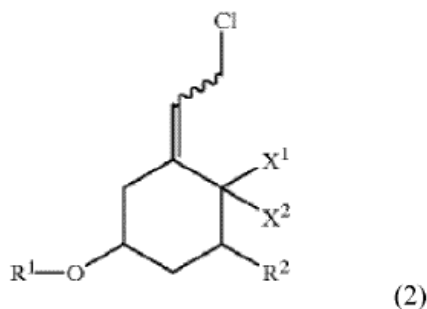
- 30 La práctica de un método descrito en el presente documento, y los pasos individuales de los mismos, se pueden realizar manualmente y/o con la ayuda de equipos electrónicos. Aunque los procesos se han descrito con referencia a realizaciones particulares, una persona de experiencia ordinaria en la técnica apreciará fácilmente que pueden utilizarse otras formas de realizar los actos asociados con los métodos. Por ejemplo, el orden de diversos pasos se puede cambiar sin apartarse del alcance del método, a menos que se describa lo contrario. Además, algunos de los pasos individuales se pueden combinar, omitir o adicionalmente subdividir en pasos adicionales.

REIVINDICACIONES

1. Un proceso para producir un compuesto de fórmula:



que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula:



5

con óxido de difenil fosfina usando una mezcla de reacción de fase binaria que comprende óxido de difenil fosfina en un solvente orgánico, una solución acuosa básica, y un catalizador de transferencia de fase, para obtener el compuesto de fórmula 1,

10 en donde Ph es fenilo, X^1 y X^2 son ambos hidrógeno o X^1 y X^2 tomados juntos son CH_2 , R^1 es un grupo protector, R^2 es flúor, hidrógeno, u OR^3 , en donde R^3 es un grupo protector, y la línea ondulada representa un enlace que resulta del doble enlace adyacente que está en la configuración ya sea E o Z y,

en donde la etapa de reacción se realiza a una temperatura en un intervalo de aproximadamente 0 °C a aproximadamente 40 °C.

2. El proceso de la reivindicación 1, en donde R^1 es un grupo protector de sililo.

15 3. El proceso de la reivindicación 2, en donde R^1 es un grupo tert-butil dimetil sililo.

4. El proceso de una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde R^2 es flúor.

5. El proceso de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde R^2 es óxido de tert-butil dimetil sililo.

6. El proceso de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde R^2 es flúor u óxido de tert-butil dimetil sililo.

7. El proceso de una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde X^1 y X^2 tomados juntos son CH_2 .

20 8. El proceso de una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde el solvente orgánico se selecciona del grupo que consiste de éter dietílico, éter metoxifenílico, éter etilfenílico, éter metilpropílico, éter etilvinílico, un éter haloetilo, éter bencílico, éter dibutílico, éter dipropílico, éter butilfenílico, éter butilvinílico, éter ciclohexilvinílico, éter t-butilmetílico, y las mezclas de los mismos.

25 9. El proceso de una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde el solvente orgánico comprende éter t-butilmetílico.

10. El proceso de una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde la solución acuosa básica comprende una base inorgánica, en donde, opcionalmente, la base inorgánica se selecciona entre el grupo que consiste en hidróxido de litio, hidróxido de sodio, hidróxido de cesio, hidróxido de calcio, hidróxido de magnesio, hidróxido de aluminio, hidróxido de potasio, y mezclas de los mismos.
- 5 11. El proceso de la reivindicación 10, en donde la base inorgánica es hidróxido de potasio.
12. El proceso de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en donde la solución acuosa básica comprende una base orgánica, en donde opcionalmente la base orgánica se selecciona entre el grupo que consiste en Me_4NOH , Et_4NOH , BnMe_3NOH , y mezclas de los mismos.
- 10 13. El proceso de una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde el catalizador de transferencia de fase comprende una o más sales de amonio cuaternario, en donde opcionalmente el catalizador de transferencia de fase comprende bromuro de tetra-n-butilamonio.
14. El proceso de una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde la reacción se realiza a una temperatura en un intervalo de aproximadamente 10 °C a aproximadamente 30 °C.
15. El proceso de la reivindicación 14, donde la reacción se lleva a cabo a temperatura ambiente.