

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 616 023**

51 Int. Cl.:

C07D 311/94 (2006.01) **C12P 31/00** (2006.01)

C07D 307/935 (2006.01)

C07C 31/38 (2006.01)

C07C 69/738 (2006.01)

C07C 29/143 (2006.01)

C07C 33/42 (2006.01)

C07D 311/74 (2006.01)

C07C 69/716 (2006.01)

C07C 405/00 (2006.01)

C07C 59/215 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **15.10.2010 PCT/CN2010/001614**

87 Fecha y número de publicación internacional: **19.04.2012 WO2012048447**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **15.10.2010 E 10858280 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **14.12.2016 EP 2627647**

54 Título: **Procedimientos para la preparación de lubiprostona**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
09.06.2017

73 Titular/es:

**SCINOPHARM (KUNSHAN) BIOCHEMICAL
TECHNOLOGY CO., LTD. (100.0%)
No. 88 Weiye Road Kunshan
Jiangsu 215300, CN**

72 Inventor/es:

**HENSCHKE, JULIAN, P.;
LIU, YUANLIAN;
XIA, LIZHEN y
CHEN, YUNG-FA**

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 616 023 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

Procedimientos para la preparación de lubiprostona

Antecedentes

Campo de la invención

5 La presente invención proporciona un procedimiento de síntesis eficiente para la fabricación de lubiprostona.

La lubiprostona, el ácido 7-[(1*R*,3*R*,6*R*,7*R*)-3-(1,1-difluoropentil)-3-hidroxi-8-oxo-2-oxabicyclo[4.3.0]non-7-il]heptanoico, es el ingrediente farmacéutico activo (API; sustancia farmacéutica) en el producto farmacéutico Amitiza®, un agente gastrointestinal utilizado para el tratamiento del estreñimiento idiopático crónico en adultos. Se comercializa por Sucampo Pharmaceuticals, Inc. y fue aprobado por la Agencia de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA) el 31 de enero de 2006. También fue aprobado por la FDA para tratar el síndrome del intestino irritable con estreñimiento (ISB-C) en mujeres adultas mayores de 18 años el 29 de abril de 2008. Amitiza® también está siendo probado clínicamente para otros trastornos gastrointestinales. La lubiprostona es un derivado de 13,14-dihidro-15-ceto-16,16-difluoro-prostaglandina E1 bicíclico (también conocido como el denominado derivado de 13,14-dihidro-15-ceto-prostaglandina). Las prostaglandinas poseen la estructura del ácido prostaico que es un ácido graso C20 (Figura 1).

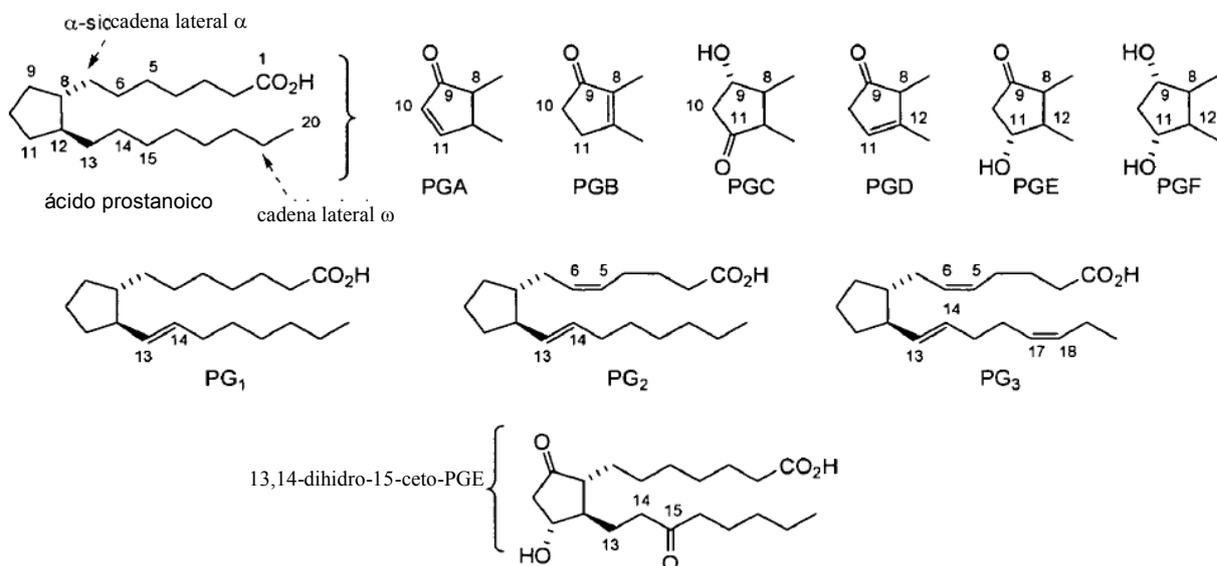
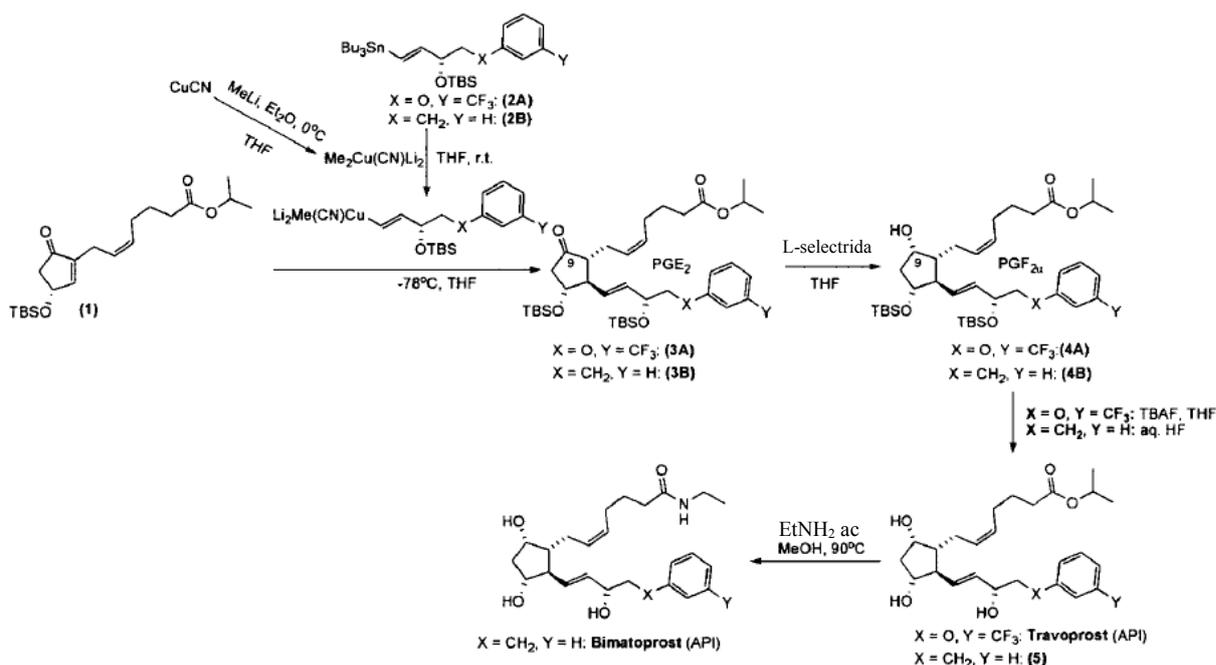


Figura 1 – Nomenclatura de prostaglandina

La existencia de una cetona deficiente en electrones en C15, junto con un grupo hidroxilo convenientemente situado en el C11 da como resultado que la lubiprostona exista predominantemente en una forma bicíclica que incluye un anillo hemicetal de 6 miembros. Esta forma existe en equilibrio con una forma monocíclica (Esquema 1). En conjunto, estas dos formas se denominan los isómeros tautómeros. En la química de los azúcares, este tipo de equilibrio de las formas cíclicas y acíclicas se conoce como tautomerización de anillo de la cadena (R-CT).¹ Mientras que en D₂O, la relación de la forma bicíclica a la forma monocíclica es 6:1, en CDCl₃ es 96:4.² A pesar de esa tautomerización y del predominio de la forma hemicetal bicíclica, la lubiprostona todavía se conoce como un derivado de 15-ceto-prostaglandina E1. Según el documento US2010056808A1 existen los dos polimorfos cristalinos de lubiprostona publicados como la forma bicíclica en el estado sólido.

US20090259058A1 y WO2009141718A2 en 2009. Las etapas finales en las síntesis de travoprost y bimatoprost se muestran en el Esquema 3 y pivotan alrededor de una reacción clave de adición de 1,4-conjugado Además (también conocida como la adición de Michael) de un cuprato de orden superior, formado a partir del compuesto (2A) o (2B), con ciclopentenona (1) (un intermedio común divergente) para dar el compuesto PGE₂s (3A) o (3B). A raíz de esto, los dos PGE₂s se convirtieron en el compuesto PGF_{2α}s (4A) o (4B) por reducción estereoselectiva C9 cetona. Esto fue seguido por doble desprotección TBS (de C11-OTBS y C15-OTBS) para proporcionar travoprost o el análogo del éster isopropílico de bimatoprost, el compuesto (5). El éster isopropílico se convirtió en el bimatoprost por intercambio de éster a amida. Para lubiprostona, que es el objeto de la presente invención, se ha utilizado una ruta sintética diferente, ya que la estructura de API es significativamente diferente a la de bimatoprost y travoprost, sin embargo, el compuesto intermedio clave (1) todavía se utiliza de manera similar en una adición de 1,4-conjugado de un compuesto de cuprato. Por lo tanto, el intermedio divergente (1), del cual los inventores tienen un proceso de fabricación todavía se puede utilizar en la síntesis de lubiprostona.



Esquema 3 - Las etapas finales en la síntesis de travoprost y bimatoprost utilizando la tecnología de plataforma de prostaglandina de los inventores (documentos US20090259058A1 y WO2009141718A2).

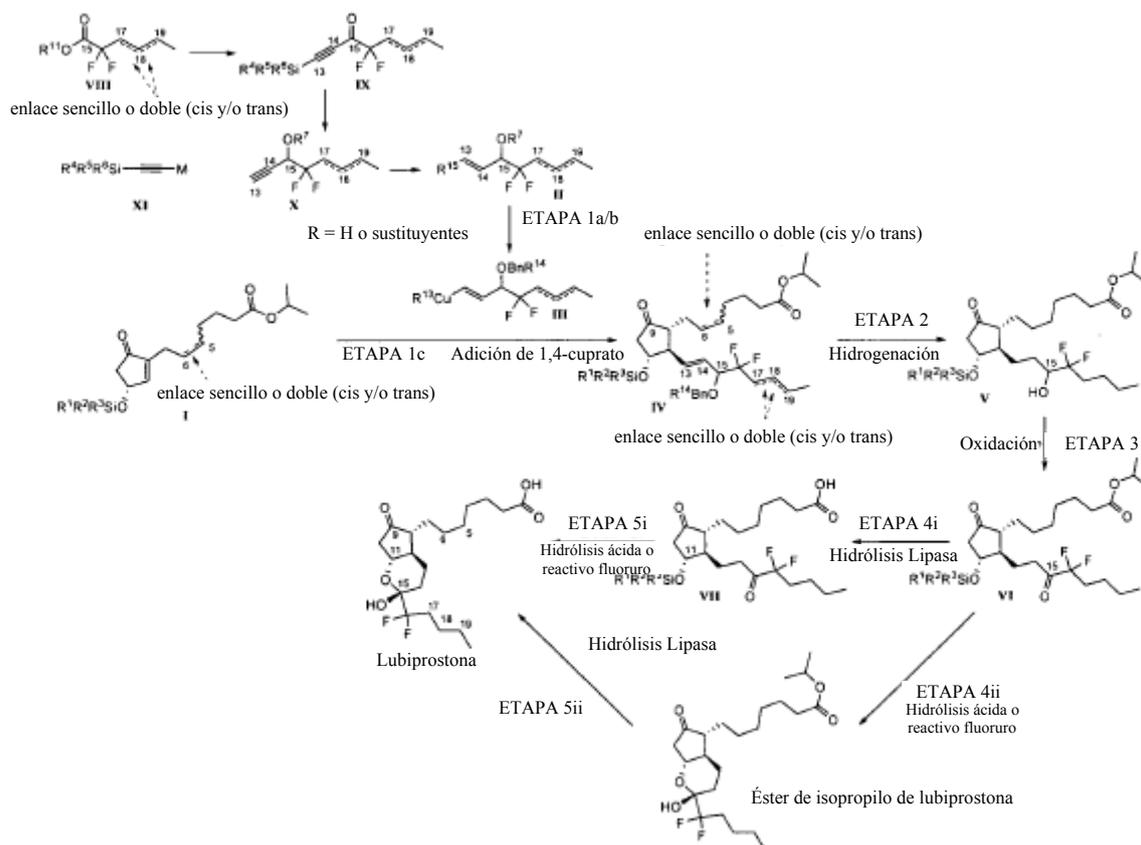
Aplicación de la tecnología de la plataforma de prostaglandina a la síntesis de lubiprostona:

La síntesis preferida de lubiprostona de los inventores se muestra en el Esquema 4. Se propone que el grupo protector sililo pueda ser seleccionado de una gama de análogos, pero se prefiere TBS. La cadena lateral α puede poseer un doble enlace entre C5 y C6, y esto puede ser cis- o trans- o una mezcla de cis- y trans-, o de C5 a C6 puede ser saturado. Los enlaces de C17 a C18 a C19 todos pueden ser enlaces simples C-C, o puede contener un enlace doble y uno simple. La existencia de un doble enlace de C17 a C18 Cl o de C18 a C19 sólo es un artefacto de la síntesis de II. La configuración estereoquímica de C15 puede ser (R)- o (S)- y puede ser una mezcla. El grupo protector bencilo puede estar no sustituido (es decir, R¹⁴ = H) o sustituido (es decir, R¹⁴ = 4-MeO, 2,4-DiMeo, etc.). R¹³ puede ser cualquier sustituyente o combinación de sustituyentes que permita al cuprato III transferir eficientemente su grupo vinilo a la ciclopentenona I, pero que en sí mismo no reaccione con la ciclopentenona I. R¹³ se selecciona preferiblemente del grupo de ciano, metilo y tienilo y combinaciones de estos con contraiones de litio. Otros reactivos de organocobre también podrían utilizarse concebiblemente. Después de la adición del 1,4-conjugado (etapa 1c) de cuprato III y ciclopentenona I, todos los dobles enlaces (C13, C14 y cualquier otro si está presente, tal como entre C5 y C6, C17 y C18, y C18 y C19) del compuesto IV se eliminan junto con el grupo bencilo o bencilo sustituido (etapa 2) usando un catalizador metálico, preferiblemente Pd, en una atmósfera de hidrógeno. Después de esto, el alcohol C15 del compuesto V se oxida a una cetona usando cualquier reactivo adecuado, pero preferiblemente uno (por ejemplo, reactivos de oxidación tipo Pfitzner Moffatt) que no contamine el producto con residuos metálicos. La prostaglandina 15-ceto VI, que es una forma doblemente protegida de lubiprostona, se convierte en lubiprostona, ya sea por hidrólisis del éster de isopropilo para proporcionar el compuesto VII (etapa 4i), preferiblemente realizada con la ayuda de una enzima, seguido por desililación para proporcionar el éster isopropílico de lubiprostona (etapa 5i) usando condiciones ácidas o un reactivo de fluoruro, o por desililación (etapa 4ii) utilizando condiciones ácidas o un reactivo de fluoruro seguido de hidrólisis del éster isopropílico (etapa 5ii), preferiblemente llevado a cabo mediante la ayuda de una enzima.

R¹¹ del éster VIII puede ser alquilo, bencilo, arilo, pero se prefieren metilo y etilo. R⁴, R⁵, R⁶ pueden ser cualquiera de alquilo, arilo, pero se prefiere todos metilo. R⁷ es H o BnR¹⁴. R¹⁵ puede ser SNR⁸R⁹R¹⁰, Br, I, ZrCp₂Me pero es preferiblemente SNR⁸R⁹R¹⁰. R⁸, R⁹, R¹⁰ pueden ser cualquiera de alquilo, arilo, pero se prefiere todos n-butilo. R¹³ es nada, Li(CN), Li₂(CN) Me, Li₂(CN)2-tienilo, Li(CH=CHCH(OBnR¹⁴)CF₂CH_nCH_mCH_oCH₃) (n, m y o es 1 ó 2, de tal manera que, o bien de C17 a C19 está totalmente saturado o de C17 a C19 contiene un enlace sencillo y doble o triple), Li₂(CN)(CH=CHCH(OBnR¹⁴)CF₂CH_nCH_mCH_oCH₃) (n, m y o es 1 o 2 tal que, o bien de C17 a C19 está totalmente saturado o de C17 a C19 contiene un enlace sencillo, doble o triple), pero es preferiblemente Li₂(CN)Me o Li₂(CN)2-tienilo.

Los aspectos clave de esta invención que no se han publicado antes incluyen el uso de una adición de 1,4-conjugado como una etapa clave para formar la estructura de la prostaglandina de lubiprostona en una sola etapa de ciclopentenona I y cuprato III de orden superior. Después de esto, un uso eficiente de hidrogenación/hidrogenolisis se utiliza para eliminar todos los dobles enlaces de IV que son artefactos de la síntesis de IV, así como la eliminación simultánea del grupo protector C15-O, para proporcionar V. Otro aspecto clave en la síntesis es el uso de una enzima para eliminar el grupo protector éster. Esto es preferible porque la hidrólisis del éster isopropílico utilizando condiciones acuosas ácidas o básicas conduce a la descomposición de la estructura sensible 15-ceto-PGE, y no sería ortogonal ya que el grupo protector de sililo también puede ser eliminado de ese modo sin proporcionar con ello un control sintético. Las dos últimas etapas, los cuales son etapas de desprotección del grupo, se pueden realizar en cualquier orden.

Por supuesto otros análogos de éster (por ejemplo, metilo, etilo, propilo, etc.) podrían utilizarse en la síntesis de lubiprostona siguiendo la ruta sintética de esta invención, sin embargo, se prefiere isopropilo.



Esquema 4 - Resumen del método preferido para la síntesis de lubiprostona (las numeraciones muestran reflejar el número de átomos como se encontrarían en la lubiprostona)

En consecuencia, la presente invención abarca una nueva ruta sintética para la lubiprostona (Esquema 5), que implica una adición 1,4-conjugado de un compuesto de cuprato de orden superior Cu-IM7 (preparado in situ a partir de IM7) a ciclopentenona protegida (1) como una etapa clave. También se proporcionan rutas sintéticas para IM7 (Esquema 7) y IM7b (Esquema 8) (y derivados de 4-metoxibencilo IM7i y IM7bi), que son los materiales de partida para la cadena lateral ω de lubiprostona. A diferencia de todas las síntesis de la técnica anterior de lubiprostona, se ha utilizado un grupo protector basado en silicio para la protección del alcohol que en última instancia se convierte en C11-O en la lubiprostona. Todos los otros métodos de la técnica anterior que han sido dados a conocer describen el uso de grupos protectores basados en carbono, tales como el THP. También, a diferencia de todos los otros

métodos de la técnica anterior, se preparó lubiprostona usando un enfoque de adición de 1,4-conjugado, lo que se diferencia en gran medida del método de Corey utilizado en todos los otros métodos de la técnica anterior. Esto también establece el enfoque de los inventores aparte de todos los otros métodos.

La ruta sintética se discute en detalle a continuación.

5 1) -Síntesis de la lubiprostona (Esquema 5):

ETAPA 1: La primera etapa consiste en la adición 1,4-conjugado de cuprato de orden superior Cu-IM7 con el intermedio divergente clave (1) (ETAPA 1c) para proporcionar el producto PGE₂ (7). El cuprato de orden superior Cu-IM7 en esa etapa se preparó in situ (ETAPA 1a) mediante la reacción por etapas de IM7 con MeLi para formar el derivado de litio de vinilo Li-IM7 seguido de la conversión (ETAPA 1b) al cuprato de orden mayor Cu-IM7 por reacción con una sal de cuprato preparada in situ (MECu(CN)Li) (también véase el Esquema 6). El THF se prefiere como el disolvente principal para esta etapa de reacción y la reacción se llevó a cabo a bajas temperaturas (preferiblemente por debajo de -30°C).

Además del grupo protector de bencilo que se utiliza para el C15-OH protegido (es decir, C3-OH de IM7), también se prueba el p-metoxibencilo (también conocido como 4-metoxibencilo) como grupo protector. Por lo tanto, la etapa 1 se ensayó también utilizando el derivado de p-metoxibencilo mediante la realización de la adición de 1,4-conjugado de cuprato de orden superior Cu-IM7i (preparado a partir del análogo de p-metoxibencilo IM7, IM7i) con el compuesto (1) para proporcionar el producto éter de p-metoxibencilo (7i).

ETAPA 2: Se realizó una hidrogenación/hidrogenolisis global en un disolvente orgánico usando un catalizador de paladio soportado sobre carbón en una atmósfera de hidrógeno, lo que eliminó los tres dobles enlaces (C5-C6, C13-C14 y C17-C18) y el grupo protector bencilo (o grupo p-metoxibencilo cuando se utilizó el compuesto (7i)) simultáneamente para proporcionar el compuesto (8). Aunque EtOAc es el disolvente preferido, se podrían utilizar otros disolventes incluyendo EtOH. Un catalizador ácido (por ejemplo, p-TsOH) también podría ser utilizado en la reacción.

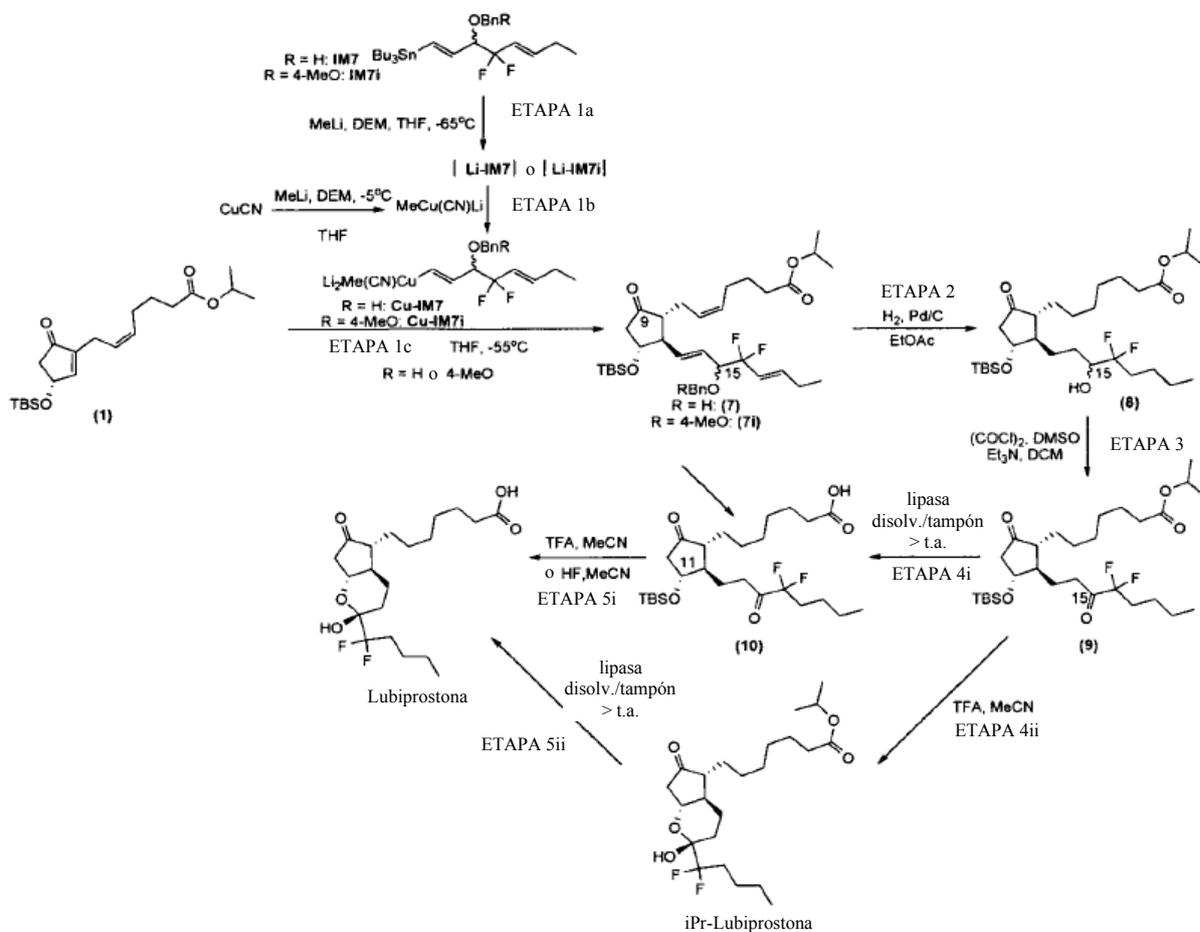
ETAPA 3: El C15-OH se oxida para proporcionar la dicetona (9) usando el método de oxidación de Swern (es decir, (COCl)₂ con DMSO). Otros oxidantes, incluyendo complejo de piridina trióxido de azufre/DMSO, también se pueden utilizar.

ETAPA 4i: Una gama de enzimas que pueden catalizar la hidrólisis de ésteres (incluyendo la lipasa PS IM, Lipasa PS SD, PPL, PS IM) bajo un rango de condiciones de reacción se encontró que eran capaces de hidrolizar el éster isopropílico del compuesto (9) para proporcionar su forma de ácido carboxílico (10). Una amplia gama de disolventes orgánicos pueden ser utilizados incluyendo acetona, glicol, glicerol, DMSO. Típicamente, la reacción de hidrólisis se llevó a cabo a una temperatura elevada (por ejemplo, entre 30 - 60°C) y un intervalo de pH apropiado. Se prefería la Lipasa PS SD comercialmente disponible cuando se utilizaba acetona como disolvente orgánico en combinación con un tampón acuoso a una temperatura elevada.

ETAPA 5i: La lubiprostona se prepara por desprotección de TBS del C11-OTBS del compuesto (10) utilizando ácidos minerales u orgánicos tales como H₂SO₄, HCl, TFA o reactivos de fluoruro, incluyendo TBAF y HF ac. en un disolvente orgánico. Se prefiere H₂SO₄ en MeCN.

Alternativamente, las dos últimas etapas (es decir, ETAPA 4i y ETAPA 5i) pueden llevarse a cabo en orden inverso con la desprotección de TBS (usando un ácido o un reactivo de fluoruro) en la ETAPA 4ii seguido de la hidrólisis del éster (usando una enzima hidrolizante del éster en tampón acuoso/disolvente orgánico) en la ETAPA 5ii.

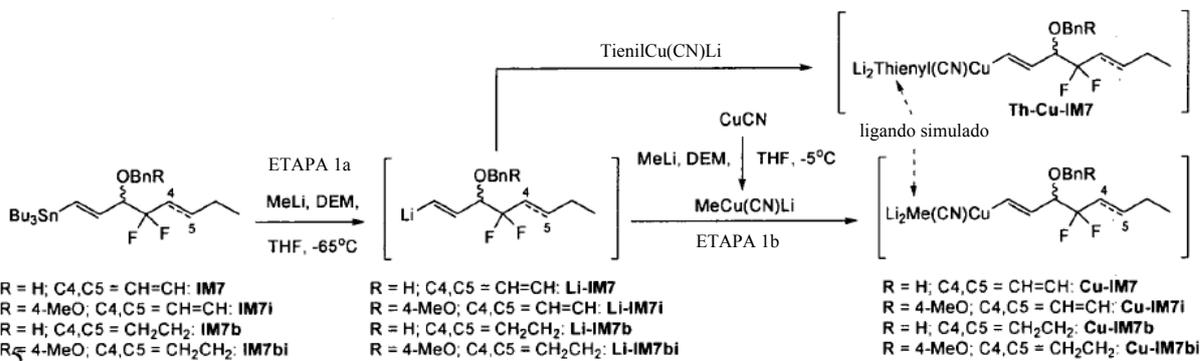
La lubiprostona se puede convertir en derivados de sales por reacción con bases, incluyendo bases que contienen nitrógeno, tales como guanidina, por ejemplo. Estas sales pueden poseer diferentes puntos de fusión y solubilidades en comparación con los de lubiprostona, proporcionando de ese modo el acceso a métodos alternativos por los cuales la lubiprostona se puede purificar. Se proporciona un método simple para formar la sal de guanidina de lubiprostona.



Esquema 5 - Síntesis de la lubiprostone.

2) Síntesis de la cadena lateral ω :

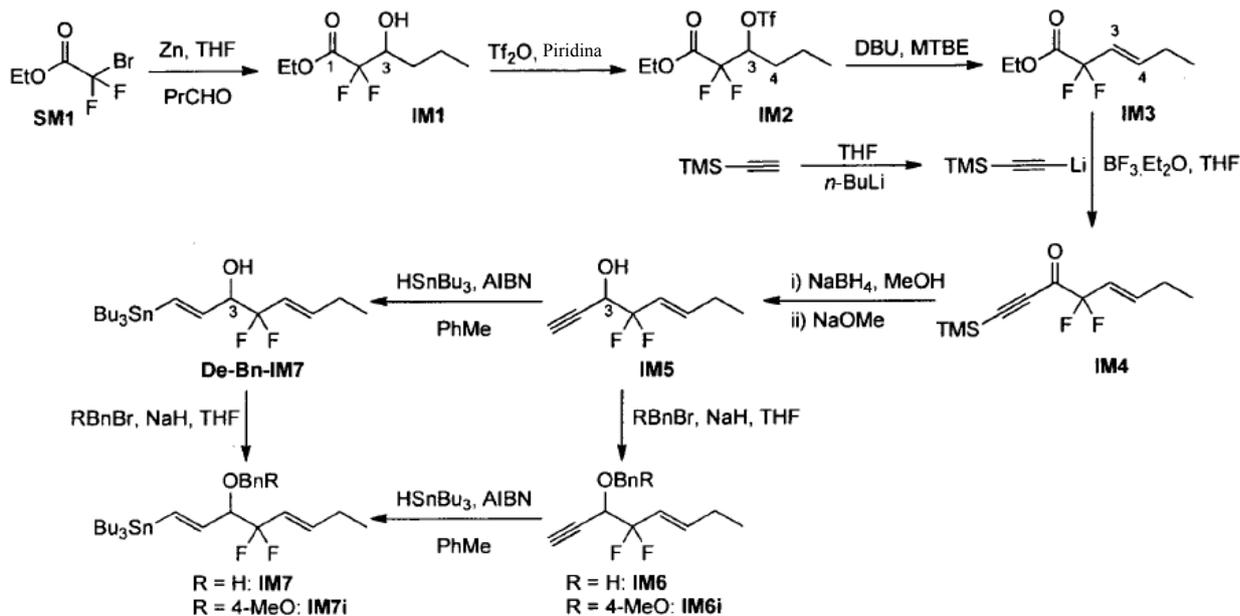
5 La lubiprostone se prepara por la adición 1,4-conjugado de un cuprato de orden superior (Cu-IM7, Cu-IM7b, Cu-IM7i o Cu-IM7bi) con el compuesto (1) para formar un compuesto PGE₂. El cuprato de orden superior Cu-IM7 (o Cu-IM7b, Cu-IM7i o Cu-IM7bi) se prepara a partir de trans-vinilo estannano IM7 (o IM7i, IM7b, o IM7bi) como se muestra en el Esquema 6. El ligando de metilo simulado puede ser sustituido con un grupo 2-tienilo por el uso de la sal de cuprato de orden inferior disponible comercialmente 2-tienil(ciano)cobre litio en la ETAPA 1b para proporcionar Th-Cu-IM7, en lugar de metil(ciano)cobre litio (MeCu(CN)Li).



Esquema 6 - Síntesis del requerido cuprato de orden superior necesitado en la adición de 1,4-conjugado con el compuesto (1)

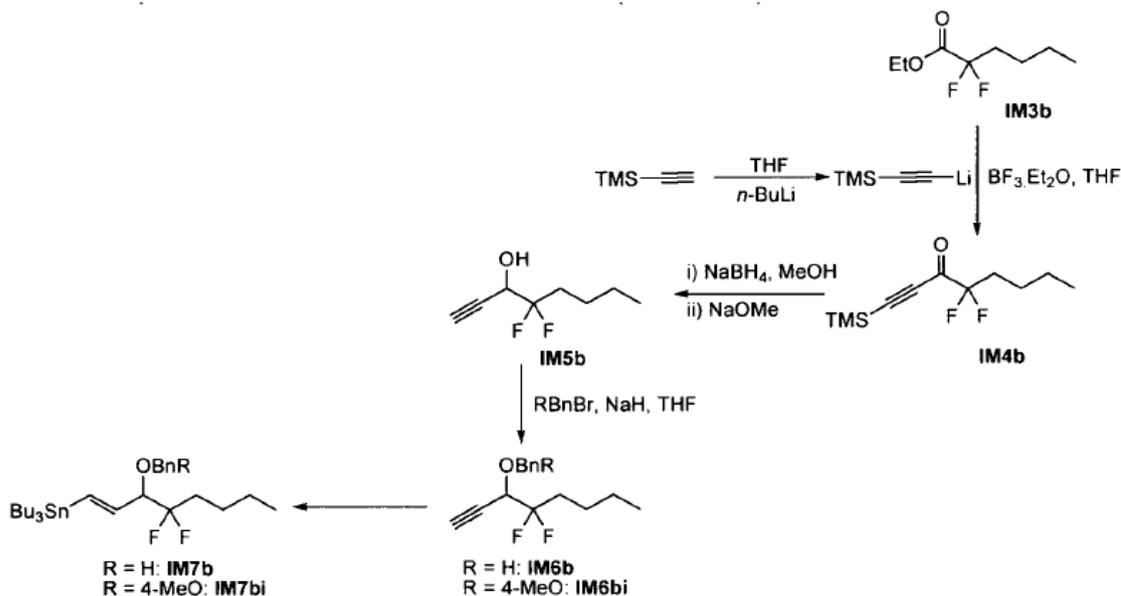
15 Se preparó el requerido trans-vinilo estannano IM7 (o IM7i) mediante el proceso que se muestra en el Esquema 7. El barato y comercialmente disponible SMI se convirtió in situ en su derivado de bromuro orgánico de zinc y se hizo reaccionar con butanal barato y disponible en el mercado para proporcionar el alcohol IM1. Esto se lleva a cabo

5
preferiblemente en THF y la adición de ácidos de Lewis podría ser beneficiosa. La eliminación del C3-oxígeno se logró mediante su conversión a triflato IM2, seguido de la eliminación promovida por bases incluyendo DBU para proporcionar IM3. La existencia del doble enlace en IM3 no tuvo ninguna consecuencia y la lubiprostona puede sintetizarse a partir de cualquiera de IM3 o IM3b (véase el Esquema 8). Después de su síntesis, IM3 se convirtió en el acetileno de acilo IM4 que se redujo y se sometió a desililación en un solo recipiente para proporcionar el alcohol de propargilo IM5. Así, IM5 se trató con Bu₃SnH en presencia del iniciador de radicales AIBN para proporcionar De-Bn-IM7, que fue entonces O-prottegido con bromuro de bencilo en condiciones básicas (por ejemplo, NaH o t-BuONa, el primero se prefiere) para proporcionar IM7. Como alternativa, C3-OH de IM5 podría ser protegido y el producto IM6 entonces estaniado para dar IM7.



Esquema 7 - Síntesis de IM7 como se requiere para el cuprato de orden Cu-IM7

Como se ha mencionado anteriormente, el análogo de IM3 de 2,2-difluorohexanoato de etilo (IM3b) está disponible comercialmente. Utilizando la misma secuencia de síntesis como se describe Esquema 7, IM3b se convirtió en IM7b (Esquema 8).



Esquema 8 - Síntesis de IM7b como se requiere para el cuprato de orden Cu-IM7b

Ejemplos

Ejemplo 1

Etapa 1: Síntesis de IM1 (2,2-difluoro-3-hidroxihexanoato de etilo)

5 A una mezcla agitada mecánicamente de zinc (108 g, 1,66 mol), n-butanal (100 g, 1,39 mol), $\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ (10,14 g, 0,027 mol) y THF anhidro (1,3 L) a aproximadamente 25°C se añadió 2-bromo-2,2-difluoroacetato de etilo (SMI, 33,8 g, 0,167 mol) en atmósfera de N_2 . La mezcla se agitó a aproximadamente 25°C hasta que la reacción se inició, a continuación, se añadió SMI (304 g, 1,50 mol) gota a gota a 35°C sin calentamiento externo. Después de completar la adición, la mezcla se agitó a 20 ~ 35°C hasta que n-butanal fue menos del 2,0%. La mezcla de reacción se enfrió a aproximadamente 5°C y se añadió NH_4Cl sat. ac. (800 ml) lentamente a aproximadamente 5°C, y luego se ajustó el pH a 3,0 con HCl 6N. La mezcla se agitó durante 15 min. y después se filtró a través de un tapón de celite; la torta del filtro se lavó una vez con MTBE (1 L). El filtrado combinado se separó entonces y la capa acuosa se extrajo una vez con MTBE (1 L). Las capas orgánicas combinadas se lavaron una vez con solución NaHCO_3 sat. ac. (1 L), una vez con solución NH_4Cl sat. ac. (1 L) y después se concentró a <50°C bajo presión reducida para dar 281 g de IM1 en bruto con 80% de pureza GC. El IM1 bruto se purificó por destilación al vacío para proporcionar 160 g de IM1 con 98% de pureza GC en 58% de rendimiento total de GC.

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 4,36 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 4,10-3,98 (m, 1 H), 1,68-1,58 (m, 2H), 1,57 -1,40 (m, 2H), 1,37 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 0,97 (t, J = 7,1 Hz, 3H)

m/z (GC-MS): 197 ($[\text{MH}]^+$, 1), 124 (75), 96 (100), 73 (45), 55 (80)

Ejemplo 2

20 Etapa 2. Síntesis de IM2 (2,2-difluoro-3-(trifluorometilsulfonilo)hexanoato de etilo)

A una solución agitada mecánicamente de IM1 (3 g, 0,015 mol) y piridina (1,42 g, 0,018 mol) en DCM anhidro (6 ml) a 0-5°C se añadió una mezcla de Tf_2O (4,53 g, 0,016 mol) en DCM anhidro (3 ml) gota a gota a 0-15°C en atmósfera de N_2 . La mezcla se agitó a 5-15°C hasta que IM1 fue de menos del 2,0%. Después se añadió agua (9 ml) y la mezcla resultante se separó. La capa acuosa se extrajo una vez con DCM (9 ml) y la capa orgánica combinada se lavó una vez con 5% HCl ac. (9 ml), una vez con solución NaHCO_3 sat. ac. (9 ml) y una vez con salmuera (9 ml) y después se concentró a <45°C bajo presión reducida para dar 4,2 g de IM2 en bruto con 96% de pureza GC.

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 5,21 (m, 1 H), 4,40 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 2,00-1,74 (m, 2H), 1,70-1,43 (m, 2H), 1,39 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 1,00 (t, J = 7,3 Hz, 3H)

m/z (GC-MS): 329 ($[\text{MH}]^+$, 1), 151 (20), 124 (15), 106 (70), 77 (100), 69 (45), 55 (55)

30 Ejemplo 3

Etapa 3. Síntesis de IM3 (2,2-difluorohex-3-enoato de etilo)

A un matraz agitado mecánicamente se añadió IM2 (300 g, 0,91 mol) y DBU (165 g, 1,08 mol) en MTBE anhidro (900 ml), la mezcla se calentó a reflujo con agitación hasta que IM2 fue menos del 3,0%. La mezcla de reacción se enfrió a 0 ~ 10°C seguido de la adición de 5% HCl ac. (900 ml). La solución resultante se separó y la capa acuosa se extrajo una vez con MTBE (900 ml). La capa orgánica combinada se lavó una vez con solución NaHCO_3 sat. ac. (900 ml), una vez con salmuera (900 ml), se secó con MgSO_4 anhidro y después se concentró a <45°C bajo presión reducida para dar 167 g de IM3 crudo. El IM3 en bruto se purificó por destilación al vacío para dar 125 g de IM3 con 85% de pureza GC con un rendimiento de GC 66% basado en IM1

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 6,33 (dt, J = 11,5, 6,2, 2,6 Hz, 1H), 5,75 – 5,58 (M, 1H), 4,32 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 2,24 a 2,11 (m, 2H), 1,35 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 1,05 (t, J = 7,4 Hz, 3H)

m/z (GC-MS): 179 ($[\text{MH}]^+$, 4), 106 (65), 77 (100), 55 (20)

Ejemplo 4

Etapa 4. Síntesis de IM4 (4,4-difluoro-1-(trimetilsilil)oct-5-en-1-in-3-ona)

45 A una solución agitada mecánicamente de TMS-acetiluro (182 g, 1,85 mol) en THF anhidro (880 ml) a 0-10°C se añadió gota a gota una solución de n-BuLi (2,5mol/L, 748 ml, 1,87 mol) a 0-10°C bajo N_2 . La mezcla de reacción se agitó a esta temperatura durante 1 h. A un matraz agitado mecánicamente se añadió IM3 (220 g, 1,23 mol, 1,0 eq., 92% de pureza GC) y $\text{BF}_3/\text{ET}_2\text{O}$ (264 g, 1,86 mol) en THF anhidro (220 ml) bajo N_2 . La solución se enfrió a -70 ~ -78°C y después se añadió una solución de TMS-acetileno-litio a -60 ~ -78°C en 2 h. La solución de reacción se agitó a -70 ~ -78°C hasta que desapareció IM3. Se añadió NH_4Cl sat. ac. (1,1 L) lentamente en la reacción, la temperatura se dejó calentar a 0 ~ 10°C. Después, la mezcla se extrajo una vez con EtOAc (550 ml) y después se separó; la capa acuosa se extrajo una vez con EtOAc (550 ml). La capa orgánica combinada se lavó una vez con agua (660

ml) y una vez con salmuera (660 ml) y después se concentró a <55°C bajo presión reducida para dar 297 g de IM4 en bruto con 87% de pureza GC.

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 6,37 (dtt, J = 11,3, 6,3, 2,5 Hz, 1H), 5,69-5,52 (m, 1H), 2,26 - 2,13 (m, 2H), 1,06 (t, J = 7,4 Hz, 3H), 0,28 (s, 9H)

5 m/z (GC-MS): 231 ($[\text{MH}]^+$, 1), 125 (100), 97 (35), 73 (30)

Ejemplo 5

Etapas 5. Síntesis de IM5 (4,4-difluorooct-5-en-1-in-3-ol)

10 A una solución de IM4 (321 g, 1,4 mol) en MeOH (1,5 L) a 0 ~ -5°C se añadió NaBH_4 sólido (19,6 g, 0,7 mol) lentamente. La solución de reacción se agitó a esta temperatura hasta que IM4 se consumió. Después, se añadió NaOMe sólido (37,7 g, 0,7 mol) y la solución de reacción se agitó a esta temperatura hasta que TMS-IM5 se consumió. Se añadió NH_4Cl sat. ac. (1 L) y H_2O (1 L) y después la mezcla se ajustó a pH 5-6 con HCl 6 M, la mezcla se extrajo tres veces con MTBE (600 ml de cada uno). La capa orgánica combinada se lavó una vez con agua (600 ml), una vez con salmuera (600 ml) y después se concentró a <45°C bajo presión reducida para dar 224 g de IM5 en bruto con 87% de pureza GC.

15 ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 6,32 (dtd, J = 10,8, 6,1, 2,3 Hz, 1H), 5,78-5,59 (m, 1H), 4,57-4,46 (m, 1H), 2,55 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 2,26-2,12 (m, 2H), 1,06 (t, J = 7,4 Hz, 3H)

m/z (GC-MS): 159 ($[\text{M-H}]^+$, 1), 105 (5), 77 (100), 55 (30)

Ejemplo 6

Etapas 6. Síntesis De-Bn-IM7 ((1E)-4,4-difluoro-1-(tributilestannil)octa-1,5-dien-3-ol)

20 A la solución caliente (70°C) de IM5 (110 g, 0,68 mol) en tolueno (550 ml) se añadió Bu_3SnH (219 g, 0,75 mol) y AIBN (12,4 g, 0,075 mol) con agitación, la mezcla se agitó a 80 ~ 85°C hasta que se consumió IM5. La mezcla de reacción se evaporó a <55°C para dar 338 g de De-Bn-IM7 bruto. El De-Bn-IM7 bruto se purificó mediante cromatografía en columna proporcionando 82,5 g de De-Bn-IM7 con un 91% de pureza GC y 111,5 g de mezcla de cis-De-Bn IM7 y De-Bn-IM7.

25 ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 6,48-6,40 (m, 1H), 6,27-6,13 (m, 1H), 6,01 (dd, J = 19,3, 5,1 Hz, 1H), 5,55 (dtd, J = 15,4, 11,9, 1,7 Hz, 1H), 4,34-4,22 (m, 1H), 2,20-2,11 (m, 2H), 1,55-1,43 (m, 6H), 1,30 (dq, J = 14,0, 7,1 Hz, 6H), 1,03 (t, J = 7,4 Hz, 3H), 0,90 (dd, J = 14,5, 7,3 Hz, 15H)

m/z (ES-API, Neg): 451, 495 (m + HCOO^-)

Ejemplo 7

Etapas 7. Síntesis de IM7 (((1E, 5E)-3-(benciloxi)-4,4-difluoroocta-1,5-dienil)tributilestannano)

35 A una mezcla agitada mecánicamente de NaH (4,0 g, 60%, 0,1 mol) en DMF (170 ml) se añadió una solución de De-Bn-IM7 (42 g, 93,1 mmol) en DMF (20 ml) a -10 ~ 0°C, la mezcla de reacción se agitó a esta temperatura durante 1 h, una solución de BnBr (16,7 g, 97,7 mmol) en DMF (20 ml) se añadió gota a gota a la mezcla de reacción a -10 ~ 0°C hasta que De-Bn-IM7 se consumió. Se añadió agua (210 ml) y la mezcla se extrajo dos veces con MTBE (210 ml de cada uno). La capa orgánica combinada se lavó una vez con solución NH_4Cl sat. ac. (210 ml), una vez con agua (210 ml) y una vez con salmuera (210 ml) y después se concentró a <45°C bajo presión reducida para dar 52,3 g de IM7 bruto con 91,1% de pureza HPLC.

40 ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 7,39-7,26 (m, 5H), 6,38 (d, J = 19,2 Hz, 1H), 6,19-6,9 (m, 1H), 5,88 (dd, J = 19,2, 6,8 Hz, 1H), 5,60 (dtd, J = 15,4, 11,9, 1,7 Hz, 1H), 4,69 (d, J = 12,2 Hz, 1H), 4,51 (d, J = 12,2 Hz, 1H), 3,94-3,87 (m, 1H), 2,20-2,06 (m, 2H), 1,57-1,43 (m, 6H), 1,32 (dt, J = 15,0, 7,4 Hz, 6H), 1,02 (t, J = 7,4 Hz, 3H), 0,91 (q, J = 7,5 Hz, 15H)

m/z (EI): 581 ($[\text{M} + \text{K}^+]$, 100), 565 ($[\text{M} + \text{Na}^+]$, 60)

Ejemplo 8

Etapas 8. Síntesis de IM7i (((1E, 5E)-3-(benciloxi)-4,4-difluoroocta-1,5-dienil)tributilestannano)

45 A una mezcla agitada mecánicamente de NaH (0,49 g, 60%, 0,012 mol) en DMF (20 ml) se añadió una solución de De-Bn-IM7 (5 g, 0,011 mol) en DMF (2,5 ml) a -10 ~ 0°C, la mezcla de reacción se agitó a esta temperatura durante 1 h, una solución de 1-(bromometil)-4-metoxibenceno (2,34 g, 0,0116 moles) en DMF (2,5 ml) se añadió gota a gota a la mezcla de reacción a -10 ~ 0°C hasta que De-Bn-IM7 se consumió. Se añadió agua (25 ml) y la mezcla se extrajo dos veces con MTBE (25 ml de cada uno). La capa orgánica combinada se lavó una vez con solución NH_4Cl sat. ac. (25 ml), una vez con agua (25 ml) y una vez con salmuera (25 ml) y después se concentró a <45°C bajo

50

presión reducida para dar 6,3 g de IM7i bruto. El IM7 bruto se purificó mediante cromatografía en columna proporcionando 4,2 g de IM7i con un 92% de pureza GC y con un rendimiento del 64% por HPLC.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 7,25 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 6,87 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 6,42-6,31 (m, 1H), 6,13 (d, J = 15,8 Hz, 1H), 5,87 (dd, J = 19,2, 6,7 Hz, 1H), 5,58 (dd, J = 26,5, 13,2 Hz, 1H), 4,62 (d, J = 11,8 Hz, 1H), 4,44 (d, J = 11,8 Hz, 1H), 3,94-3,87 (m, 1H), 2,20-2,06 (m, 2H), 1,57-1,43 (m, 6H), 1,32 (dt, J = 15,0, 7,4 Hz, 6H), 1,02 (t, J = 7,4 Hz, 3H), 0,91 (q, J = 7,5 Hz, 15H)

m/z (ES API, Pos): 611 ([M + K⁺], 100), 595 ([M + Na⁺], 70)

Ejemplo 9

Etapas 9. Síntesis de IM6 ((E)-((4,4-difluorooct-5-en-1-in-3-iloxi)metil)benzeno)

10 A una mezcla agitada mecánicamente de IM5 (100 g, 76% de pureza GC, 0,62 mol) y t-BuOK (71,4 g, 0,74 mol) en THF (300 ml) se añadió una solución de BnBr (116 g, 0,68 mol) en THF (200 ml) a 60 ~ 70°C, la mezcla de reacción se agitó a esta temperatura durante 1 h hasta que IM5 fue menos del 5%. La mezcla se enfrió a 15 ~ 30°C, se añadió agua (1 L) y MTBE (1 L) y la mezcla se agitó durante 15 min, la capa acuosa se extrajo una vez con MTBE (500 ml). La capa orgánica combinada se lavó una vez con solución NH₄Cl sat. ac. (500 ml) y una vez con salmuera (500 ml) y después se concentró a <45°C bajo presión reducida para dar 155 g de IM6 bruto con 61% de pureza HPLC. El IM6 bruto se purificó mediante cromatografía en columna proporcionando 86 g de IM6 con un 86% de pureza GC y con un rendimiento GC del 62%.

20 ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 7,37-7,31 (m, 5H), 6,35-6,22 (m, 1H), 5,78-5,61 (m, 1H), 4,86 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 4,64 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 4,29 (dt, J = 8,0, 2,2 Hz, 1H), 2,55 (d, J = 8,0, 2,1 Hz, 1H), 2,22-2,09 (m, 2H), 1,02 (t, J = 7,4 Hz, 3H)

Ejemplo 10

Etapas 10. Síntesis de IM7

25 A la solución caliente (80°C) de IM6 (69 g, 86%, 0,28 mol) en tolueno (340 ml), se añadió Bu₃SnH (88 g, 0,30 mol) y AIBN (5,1 g, 0,03 mol) con agitación. La mezcla se agitó a 80 ~ 85°C hasta que IM6 se consumió. La mezcla de reacción se evaporó a <55°C para dar 150 g de IM7 bruto. El IM7 bruto se purificó mediante cromatografía en columna proporcionando 75 g de IM7 con 61,2% de pureza GC y con un rendimiento GC del 65%.

Etapas 10. Síntesis COMPUESTO (7)

7-((1R,2R,3R)-2-((1E,5E)-3-(benciloxi)-4,4-difluoroocta-1,5-dienilo)-3-(terc-butildimetil-sililoxi)-5-oxociclopentil)hept-5-enoato de (Z)-isopropilo

Ejemplo 11

35 A una mezcla de CuCN (26,7 g, 0,3 mol) en THF (375 ml) a -10 ~ 0°C se añadió una solución de MeLi en dietoximetano (91 ml, 3 M, 0,27 mol) gota a gota en atmósfera de N₂. La mezcla de reacción se agitó a esta temperatura durante 0,5 h. A una solución de IM7 (147 g, 90% de pureza HPLC, 0,27 mol) en THF (750 ml) a -60 ~ -70°C se añadió una solución de MeLi en dietoximetano (91 ml, 3 M, 0,27 mol) gota a gota bajo N₂. La mezcla de reacción se agitó a esta temperatura hasta que se consumió IM7. La solución MeCu(CN)Li preparada se añadió gota a gota a la reacción a -40 ~ -50°C durante otra 0,5 h. Después, se añadió la solución del compuesto (1) (82,7 g, 0,22 mol) en THF (375 ml) gota a gota a la solución de reacción anterior a -50 ~ -60°C. La mezcla de reacción se agitó a esta temperatura hasta que la reacción terminó. Se añadió NH₄Cl sat. ac. (750 ml) a esta temperatura y después la mezcla resultante se calentó a t.a. y se filtró, la torta del filtro se lavó una vez con MTBE (750 ml). El filtrado se separó y la capa acuosa se extrajo una vez con MTBE (375 ml). La capa orgánica combinada se lavó una vez con salmuera (750 ml) y después se concentró a <55°C bajo presión reducida para dar 228 g de compuesto bruto (7), que se purificó por cromatografía en columna proporcionando 107 g del compuesto (7) con 90% de pureza HPLC y con un rendimiento del 70% basado en el compuesto (1).

Ejemplo 12

45 A una solución de IM7 (5 g, 9,2 mmol) en THF (30 ml) a -60 ~ -70°C se añadió una solución de MeLi en dietoximetano (3,1 ml, 3 M, 9,3 mmol) gota a gota en atmósfera de N₂. La mezcla de reacción se agitó a esta temperatura hasta que IM7 se consumió. Se añadió 2-tienilcianocuprato de litio (37 ml, 0,25 M, 9,25 mmol) gota a gota en atmósfera de N₂. La mezcla de reacción se agitó a esta temperatura durante 1 h. Se añadió una solución del compuesto (1) (2,8 g, 7,4 mmol) en THF (20 ml) después gota a gota a la solución de reacción anterior a -50 ~ -60°C. La mezcla de reacción se agitó a esta temperatura hasta que la reacción terminó. Se añadió NH₄Cl sat. ac. (15 ml) a esta temperatura y después la mezcla resultante se calentó a t.a. y se filtró, la torta del filtro se lavó una vez con EtOAc (25 ml). El filtrado se separó y la capa acuosa se extrajo una vez con EtOAc (25 ml). La capa orgánica combinada se lavó una vez con salmuera (25 ml) y después se concentró a <55°C bajo presión reducida

para dar 8,2 g del compuesto bruto (7) con 29,5% de pureza HPLC con un rendimiento de HPLC 51,8% basado en el compuesto (1).

5 ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 7,39-7,27 (m, 5H), 6,24-6,10 (m, 1H), 5,81-5,69 (m, 1H), 5,68-5,50 (m, 2H), 5,49-5,27 (m, 2H), 4,99 (dt, $J = 12,5, 6,3$ Hz, 1H), 4,68 (dd, $J = 12,0, 3,0$ Hz, 1H), 4,52 (dd, $J = 12,0, 5,9$ Hz, 1H), 4,14-4,4 (m, 1H), 4,04 -3,92 (m, 1H), 2,74-2,66 (m, 1H), 2,65-2,51 (m, 2H), 2,49-2,28 (m, 2H, H8), 2,28-1,96 (m, 5H), 1,75-1,58 (m, 2H), 1,30-1,23 (m, 2H), 1,21 (d, $J = 6,3$ Hz, 6H), 1,03 (t, $J = 7,4$ Hz, 3H), 0,88 (s, 9H), 0,05 (dd, $J = 5,9, 3,4$ Hz, 6H)

m/z (API-ES, Pos): 655 ($[\text{M} + \text{Na}^+]$, 100)

Ejemplo 13

10 Etapa lb: Síntesis del compuesto (7i)

(7-((1R,2R,3R)-3-(terc-butildimetilsililoxi)-2-((1E,5E)-4,4-difluoro-3-(4-metoxibenciloxi)octa-1,5-dienil)-5-oxociclopentil)hept-5-enoato de (Z)-isopropilo)

15 A una mezcla de CuCN (0,77 g, 8,5 mmol) en THF (10 ml) a $-10 \sim 0^\circ\text{C}$ se añadió una solución de MeLi en dietoximetano (2,6 ml, 3 M, 7,8 mmol) gota a gota en atmósfera de N_2 . La mezcla de reacción se agitó a esta temperatura durante 0,5 h. A una solución de IM7 (4,1 g, 92% de pureza HPLC, 7,8 mmol) en THF (20 ml) a $-60 \sim -70^\circ\text{C}$ se añadió una solución de MeLi en dietoximetano (2,6 ml, 3 M, 7,8 mmol) gota a gota bajo N_2 . La mezcla de reacción se agitó a esta temperatura hasta que IM7i se consumió. La solución MeCu(CN)Li preparada se añadió gota a gota a la reacción a $-40 \sim -50^\circ\text{C}$ durante otra 0,5 h. Después, se añadió la solución del compuesto (1) (2,37 g, 6,2 mmol) en THF (10 ml) gota a gota a la solución de reacción anterior a $-50 \sim -60^\circ\text{C}$. La mezcla de reacción se agitó a esta temperatura hasta que la reacción terminó. Se añadió NH_4Cl sat. ac. (20 ml) a esta temperatura y después la mezcla resultante se calentó a t.a. y se filtró, la torta del filtro se lavó una vez con MTBE (20 ml). El filtrado se separó y la capa acuosa se extrajo una vez con MTBE (10 ml). La capa orgánica combinada se lavó una vez con salmuera (20 ml) y después se concentró a $<55^\circ\text{C}$ bajo presión reducida para dar 6,8 g de compuesto bruto (7i), se purificó por cromatografía en columna proporcionando 2,3 g del compuesto (7i) con 88,6% de pureza HPLC con un rendimiento de HPLC 51% basado en el compuesto (1).

20 ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 7,26-7,20 (m, 2H), 6,91-6,83 (m, 2H), 6,25-6,08 (m, 1H), 5,72 (ddd, $J = 17,3, 12,8, 4,8$ Hz, 1H), 5,65-5,50 (m, 2H), 5,49-5,28 (m, 2H, H5), 4,99 (dt, $J = 12,5, 6,3$ Hz, 1H), 4,62 (dd, $J = 11,6, 2,3$ Hz, 1H), 4,45 (dt, $J = 11,6, 5,6$ Hz, 1H), 4,17-4,02 (m, 1H), 4,02-3,89 (m, 1H), 3,81 (s, 3H), 2,74-2,50 (m, 2H), 2,49-1,96 (m, 9H), 1,73-1,59 (m, 2H), 1,28 (dd, $J = 9,6, 4,4$ Hz, 2H), 1,21 (d, $J = 6,3$ Hz, 6H), 1,02 (t, $J = 7,4$ Hz, 3H), 0,88 (s, 9H), 0,05 (dd, $J = 6,0, 3,3$ Hz, 6H).

30 m/z (API-ES, Pos): 680 ($[\text{M} + \text{NH}_4]^+$, 100), 664 (M^+ , 10)

Etapa 2: Síntesis del compuesto (8)

(7-((1R,2R,3R)-3-(terc-butildimetilsililoxi)-2-(4,4-difluoro-3-hidroxiocetil)-5-oxociclopentil)heptanoato de isopropilo)

Ejemplo 14

35 El anterior compuesto preparado (7) (57 g, 91% de pureza HPLC, 0,90 mol), 10% de Pd/C (5,7 g, 53% de H_2O) y EtOAc (570 ml) se calentó a 60°C a 0,4 MPa bajo H_2 , la reacción se agitó hasta que el compuesto (7) fue consumido. A continuación, la mezcla de reacción se filtró a través de un tapón de celite y la torta del filtro se lavó una vez con EtOAc (285 ml), el filtrado se concentró luego a $<55^\circ\text{C}$ bajo presión reducida para dar 54 g del compuesto (8). El residuo se purificó por cromatografía en columna (EtOAc: n-heptano = 1:10) para aislar 47 g del compuesto (8) en el 96% de rendimiento bruto.

Ejemplo 15

45 El anterior compuesto preparado (7i) (2,3 g, 89% de pureza HPLC, 3,5 mmol), 10% de Pd/C (0,23 g, 40% de H_2O) y EtOAc (23 ml) se calentó a 60°C a 0,4 MPa bajo H_2 , la reacción se agitó hasta que el compuesto (7i) fue consumido. La mezcla de reacción se filtró a través de un tapón de celite y la torta del filtro se lavó una vez con EtOAc (12 ml), el filtrado se concentró luego a $<55^\circ\text{C}$ bajo presión reducida para dar 2,0 g del compuesto (8).

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 5,07-4,91 (m, 1H), 4,14-4,00 (m, 1H), 3,78-3,58 (m, 1H), 2,65-2,54 (m, 1H), 2,33 (dd, $J = 6,3, 30,2$ Hz, 1H), 2,25 (t, $J = 7,5$ Hz, 3H), 2,17 (dd, $J = 6,7, 5,3$ Hz, 1H), 2,02-1,71 (m, 7H), 1,67-1,25 (m, 14H), 1,22 (d, $J = 6,3, 6$ Hz), 0,93 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H), 0,89 (d, $J = 1,5$ Hz, 9H), 0,07 (dd, $J = 9,3, 2,6$ Hz, 6H)

m/z (API-ES, Pos): 549 ($\text{M} + \text{H}^+$, 100)

50

Ejemplo 16

Etapa 3: Síntesis del compuesto (9)

(7-((1R,2R,3R)-3-(terc-butildimetilsililoxi)-2-(4,4-difluoro-3-oxooctil)-5-oxocyclopentil)heptanoato de isopropilo)

5 Una solución de cloruro de oxalilo (1,27 g, 10,0 mmol) en DCM (20 ml) se enfrió a -60 ~ -70°C, se añadió gota a gota DMSO (1,56 g, 20,0 mmol) en DCM (5 ml) y la solución se agitó durante 30 min. Se añadió una solución del compuesto (8) (5,0 g, 9,1 mmol) en DCM (10 ml) gota a gota y la mezcla se agitó durante 1 h a -60 ~ -70°C. Se añadió Et₃N (3,04 g, 30,0 mol) gota a gota en la mezcla y la reacción se agitó a esta temperatura hasta que la reacción terminó. La mezcla se calentó a 0°C, se añadió a la solución agua (50 ml) y la mezcla se agitó durante 5 min y después se separó. La capa acuosa se extrajo con DCM (50 ml). La capa orgánica combinada se lavó una vez con solución NH₄Cl sat. (50 ml), una vez con agua (50 ml) y después se concentró a <50°C bajo presión reducida para dar 4,57 g de compuesto (9) con 87% de pureza HPLC con un rendimiento del 91% por HPLC.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 5,09-4,91 (m, 1H), 4,03 (q, J = 6,7, 1H), 3,00-2,73 (m, 2H), 2,60 (ddd, J = 18,1, 6,6, 1,1 Hz, 1H), 2,25 (t, J = 7,5, 2H), 2,20 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 2,14 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 2,10-1,25 (m, 21H), 1,22 (d, J = 6,3 Hz, 6H), 0,92 (t, J = 6,9 Hz, 3H), 0,89 (s, 9H), 0,07 (d, J = 8,6, 6H)

15 m/z (EI): 547 (m + H⁺, 100), 569 (M + Na⁺, 45)

Ejemplo 17

Etapa 4a: Síntesis del compuesto (10)

(ácido 7-((1R,2R,3R)-3-(terc-butildimetilsililoxi)-2-(4,4-difluoro-3-oxooctil)-5-oxociclopentil)heptanoico)

20 A una solución del compuesto (9) (5,0 g, 9,14 mmol) en acetona (15 ml) y pH 7,0 tampón (0,5% NaH₂PO₄ y ajuste del pH a 7,0 con NaOH 1 N; 35 ml) se añadió Lipasa PS SD (0,5 g) agitado a 50°C hasta que el compuesto (9) principalmente se consumió; la reacción se filtró a través de un tapón de gel de sílice y se lavó con MTBE (100 ml), el filtrado se lavó dos veces con agua (50 ml x 2), después se concentró a <40°C bajo presión reducida para dar 4,78 g del compuesto bruto (10).

25 ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ: 4,03 (q, J = 6,7 Hz, 1H), 3,00-2,72 (m, 2H), 2,66-2,55 (dd, J = 12,3 Hz, 7,5 Hz, 1H), 2,34 (t, J = 7,5, 2H), 2,17 (dd, J = 18,1 Hz, 7,3 Hz, 1H), 2,08-1,17 (m, 22H), 0,92 (t, J = 6,9 Hz, 3H), 0,89 (s, 9H), 0,07 (d, J = 8,6, 6H)

m/z (ES-API, Neg): 503 ([MH]⁻, 35), 371 (100)

Ejemplo 18

Etapa 4b: Síntesis de iPr-Lubiprostona

30 7-((2R,4aR,5R,7aR)-2-(1,1-difluoropentil)-2-hidroxi-6-oxo-octahidrociclopenta[b]piran-5-il)heptanoato de isopropilo

35 Se añadió a una solución del compuesto (9) (1,0 g, 1,8 mmol) en MeCN (10 ml) TFA (1,0 g, 8,8 mmol) y la mezcla se agitó a 15 ~ 30°C durante 16 h, el análisis por TLC mostró que el compuesto (9) era menos del 20%. Se añadieron entonces agua (10 ml) y MTBE (10 ml) y se agitó durante 5 min y después se separaron. La capa acuosa se extrajo una vez con MTBE (10 ml). La capa orgánica combinada se lavó dos veces con agua (10 ml x 2), una vez con solución NaHCO₃ sat. ac. (10 ml) y después se concentró a <50°C bajo presión reducida para dar 0,85 g de la iPr-lubiprostona cruda.

Ejemplo 19

Etapa 5a: Síntesis de Lubiprostona a través del compuesto (10)

(ácido 7-((2R,4aR,5R,7aR)-2-(1,1-difluoropentil)-2-hidroxi-6-oxo-octahidrociclopenta-[b]piran-5-il)heptanoico)

40 A una solución del compuesto (10) (3,6 g, 7,14 mmol) en MeCN (54 ml), se añadió H₂SO₄ (2 mol/L, 3,57 ml, 7,14 mmol) y la mezcla se agitó a 15°C ± 5°C hasta que el compuesto (10) fue consumido. Se añadió agua (54 ml) y se extrajo dos veces con MTBE (36 ml x 2). La capa orgánica combinada se lavó una vez con solución NaHCO₃ sat. ac. (36 ml), una vez con agua (36 ml) y se secó con MgSO₄ anhidro y después se concentró a <40°C bajo presión reducida para dar 2,58 g del producto bruto con 65% de pureza HPLC, que se purificó por cromatografía en columna para proporcionar 1,3 g de lubiprostona con un 80% de pureza por HPLC. La lubiprostona (0,5 g, 80% de pureza HPLC) se disolvió en MTBE (0,5 ml) a 20 ~ 30°C y n-heptano (2 ml) y luego se enfrió a 0-10°C con agitación vigorosamente durante 2 h. La lubiprostona sólida se filtró y se lavó con n-heptano (2 ml), se secó a 40°C bajo vacío para dar 0,32 g de lubiprostona sólida.

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 4,19 (ddd, $J = 1$ 1,4, 10,0, 7,2 Hz, 1 H), 2,58 (dd, $J = 17,6$, 7,2 Hz, 1H), 2,35 (t, $J = 7,4$ Hz, 2H), 2,26 (dd, $J = 17,7$, 1 1,6 Hz, 1H), 2,10-1,75 (m, 7H), 1,72-1,45 (m, 7H), 1,45-1,22 (m, 8H), 0,94 (t, $J = 7,3$ Hz, 3H)

m/z (ES-API, Neg): 389 ($[\text{MH}]^-$, 100)

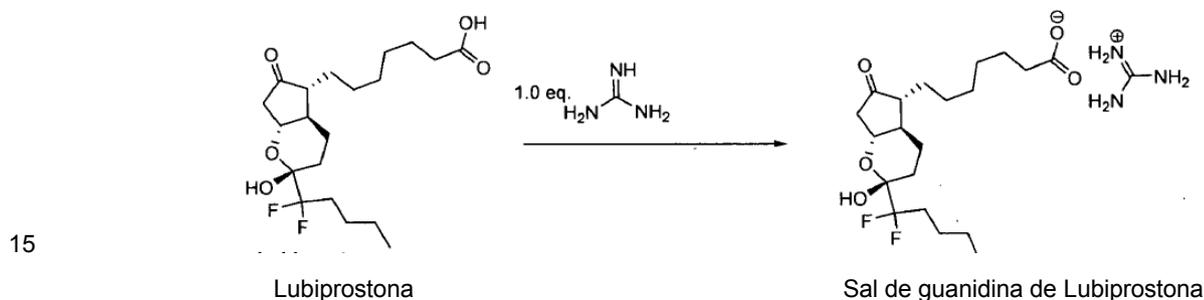
5 Ejemplo 20

Etapa 5b: Síntesis de Lubiprostona a través del éster isopropílico de lubiprostona

Una solución del éster isopropílico de lubiprostona (0,3 g), lipasa PS SD (0,3 g) en acetona (1,5 ml) y tampón pH 8,0 (2 ml) se agitó a 50 ~ 60°C durante 22 h. La solución de reacción se concentró a <50°C bajo presión reducida para dar 0,4 g del producto bruto, se añadió agua (6 ml) y MTBE (6 ml) en el residuo y se agitó durante 5 minutos, se separó y la capa acuosa se extrajo con MTBE (6 ml). La capa orgánica combinada se lavó una vez con agua (6 ml) y una vez con salmuera (6 ml) y después se concentró a <50°C bajo presión reducida para dar 0,3 g del producto bruto.

Ejemplo 21

Etapa 6: Síntesis de la sal de Lubiprostona.



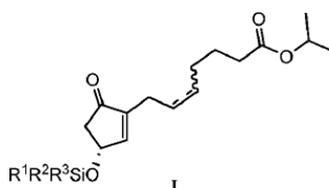
A una solución de clorhidrato de guanidina (10 g, 0,105 mol) en MeOH (100 ml) se añadió una solución de MeONa (4,0 g, 0,105 mol) en MeOH (50 ml) a aproximadamente 25. La solución se agitó a esta temperatura durante 1 h y precipitó un sólido blanco. La suspensión resultante se filtró para separar el NaCl precipitado proporcionando una solución de guanidina en MeOH. A una solución de lubiprostona (0,2 g, 0,513 mmol) en MeOH (2 ml) se añadió la solución de guanidina en MeOH (0,73 ml, 0,511 mmol) a aproximadamente 25°C. La mezcla se agitó a esta temperatura durante 1 h y después se evaporó el disolvente. Se añadió MTBE (2 ml) al residuo a <30°C y se evaporó a vacío. Esto se repitió dos veces más y después se añadió THF (2 ml) provocando que se formara un sólido blanco. Después de agitar a aproximadamente 25°C, el sólido se aisló por filtración para dar la sal de guanidina de lubiprostona como un sólido blanco. El análisis ^1H RMN del sólido blanco mostró que la señal de metileno alfa con respecto al grupo carboxilato se había desplazado en comparación con la lubiprostona libre.

^1H RMN (300 MHz, CD_3OD): $\delta = 4,22$ -4,10 (m, 1 H), 2,48 (dd, $J = 17,4$, 7,2 Hz, 1 H), 2,19 (dd, $J = 17,4$, 1 1 0,7 Hz, 1 H), 2,16 (t, $J = 7,5$ Hz, 2H), 2,10-1,26 (m, 22H), 0,93 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H).

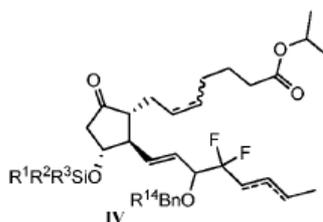
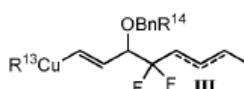
REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para la síntesis de lubiprostona que comprende:

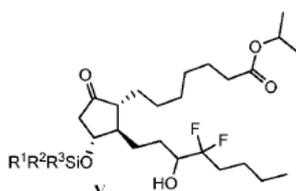
a) acoplar la ciclopentenona I



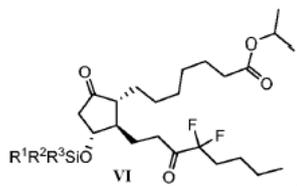
5 con un compuesto de organocobre III para proporcionar un compuesto de fórmula IV,



b) hacer reaccionar el compuesto de fórmula IV con hidrógeno en presencia de un catalizador para proporcionar un compuesto de fórmula V,



10 c) oxidar el compuesto de fórmula V para proporcionar un compuesto de fórmula VI



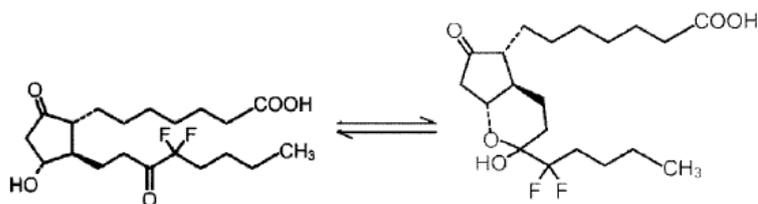
y

15 d) convertir el compuesto de fórmula VI a la lubiprostona a través de 1) hidrólisis seguido de desililación usando condiciones ácidas o un reactivo de fluoruro o 2) desililación usando condiciones ácidas o un reactivo de fluoruro seguido de hidrólisis,

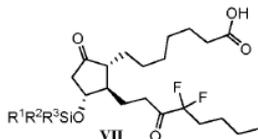
en donde R¹, R², R³ y Si juntos forman un grupo protector de sililo, preferiblemente terc-butildimetilsililoxi,

R¹³ no es nada, Li(CN), Li₂(CN)Me, Li₂(CN)₂-tienil, Li(CH=CHCH(OBnR¹⁴)CF₂CH_nCH_mCH_oCH₃), Li₂(CN)(CH=CHCH(OBnR¹⁴)CF₂CH_nCH_mCH_oCH₃), cada uno de n, m y o es 1 ó 2, y

20 BnR¹⁴ es un grupo protector bencilo sustituido o no sustituido, y R¹⁴ es preferiblemente H, 4-metoxi, o 2,4- dimetoxi, en donde lubiprostona tiene la siguiente estructura química:

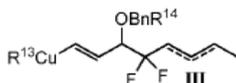


2. El procedimiento de la reivindicación 1, en donde la etapa d) comprende la hidrólisis del éster isopropílico por la ayuda de una enzima o una etapa de convertir el compuesto de fórmula VI en un compuesto de fórmula VII



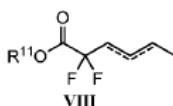
5 a través de la hidrólisis seguido por la desililación del compuesto de fórmula VII para formar lubiprostona.

3. Un procedimiento para la síntesis de un compuesto de fórmula III,



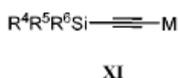
que comprende

a) hacer reaccionar el compuesto de fórmula VIII

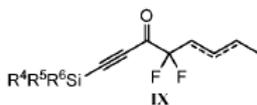


10

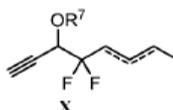
con un compuesto de metal de acetileno protegido con sililo de fórmula XI



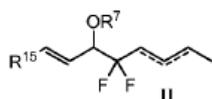
en la que M es un ion metálico, para proporcionar un compuesto de fórmula IX,



15 b) tratar el compuesto de fórmula IX con un agente reductor y un agente de desililación para proporcionar un compuesto de fórmula X,



c) convertir el compuesto de fórmula X en un compuesto de fórmula II



20 y

d) convertir el compuesto de fórmula II a III,

en el que M del compuesto de fórmula XI es preferiblemente Li, R⁴, R⁵, y R⁶ se seleccionan independientemente de alquilo y arilo;

R⁷ es hidrógeno o BnR¹⁴;

R⁸, R⁹, R¹⁰ se seleccionan independientemente de alquilo y arilo;

5 R¹¹ se selecciona de alquilo, bencilo y arilo;

R¹³ no es nada, Li(CN), Li₂(CN)Me, Li₂(CN)2-tienilo,

Li(CH=CHCH(OBnR¹⁴)CF₂CH_nCH_mCH_oCH₃) (cada uno de n, m y o es 1 ó 2) o

Li₂(CN)(CH=CHCH(OBnR¹⁴)CF₂CH_nCH_mCH_oCH₃) (cada uno de n, m y o es 1 ó 2);

BnR¹⁴ es un grupo protector bencilo sustituido o no sustituido; y

10 R¹⁵ es SnR⁸R⁹R¹⁰, Br, I o ZrCp₂Me.

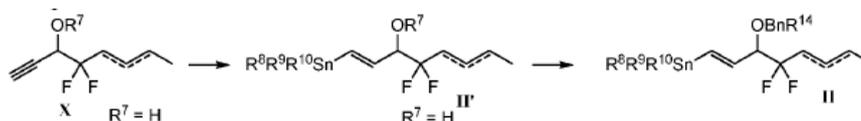
4. El procedimiento de la reivindicación 3, en el que la reacción del compuesto de fórmula VIII con un compuesto de acetileno de metal protegido con sililo de fórmula XI se lleva a cabo en presencia de un compuesto de ácido de Lewis, preferiblemente BF₃.

15 5. El procedimiento de la reivindicación 3, en el que el agente reductor en la etapa b) es un agente de hidruro reductor, preferiblemente un hidruro metálico, en el que el metal se selecciona del grupo que consiste en aluminio, boro, y rutenio.

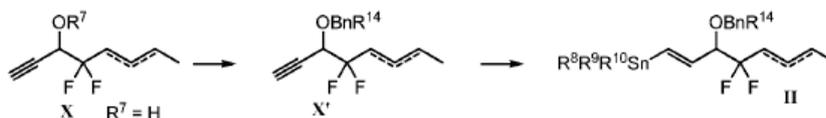
6. El procedimiento de la reivindicación 3 en el que el agente de desililación en la etapa b) es un alcóxido o un reactivo de fluoruro, en el que el reactivo de alcóxido es NaOMe.

20 7. El procedimiento de la reivindicación 3, en el que la etapa b) se lleva a cabo en un solo recipiente de reacción sin aislamiento de un compuesto intermedio.

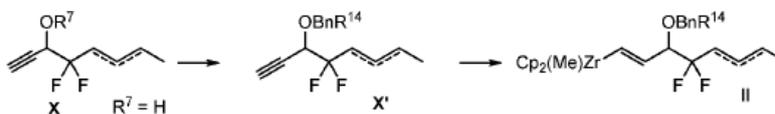
25 8. El procedimiento de la reivindicación 3, en el que la etapa c) de convertir el compuesto de fórmula X en un compuesto de fórmula II comprende primero fijar SnR⁸R⁹R¹⁰ mediante la reacción de X con un hidruro de estaño trisustituido en presencia de un agente de iniciación para producir un compuesto de fórmula II', y convertir R⁷ de H a R¹⁴Bn por reacción del compuesto de fórmula II' con una base y un agente de bencilación para producir el compuesto de fórmula II.



30 9. El procedimiento de la reivindicación 3, en el que la etapa c) de convertir el compuesto de fórmula X en un compuesto de fórmula II comprende primero convertir R⁷ de H a R¹⁴Bn por reacción del compuesto de fórmula X, en donde R⁷ es H con una base y un agente de bencilación para producir un compuesto de fórmula X' y luego instalar SnR⁸R⁹R¹⁰ por reacción del compuesto de fórmula X' con un hidruro de estaño trisustituido en presencia de un agente de iniciación para producir el compuesto de fórmula II.

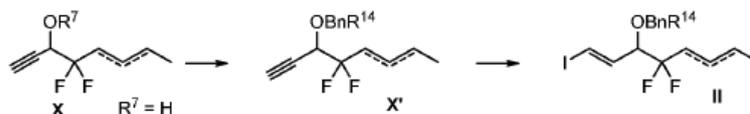


35 10. El procedimiento de la reivindicación 3, en el que la etapa c) de convertir el compuesto de fórmula X en un compuesto de fórmula II comprende primero convertir R⁷ de H a R¹⁴Bn por reacción del compuesto de fórmula X, en donde R⁷ es H con una base y un agente de bencilación para producir un compuesto de fórmula X', y luego instalar ZrCp₂Me por reacción del compuesto de fórmula X' con Cp₂Zr(H)Cl seguido de MeLi para producir el compuesto de fórmula II.

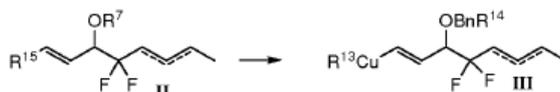


40 11. El procedimiento de la reivindicación 3, en el que la etapa c) de convertir el compuesto de fórmula X en un compuesto de fórmula II comprende primero convertir R⁷ de H a R¹⁴Bn por reacción del compuesto de fórmula X, en

donde R^7 es H con una base y un agente de bencilación para producir un compuesto de X' y luego instalar I por reacción del compuesto de X' con Cp^2ZrCl^2 , $t-BuMgCl$ seguido por I^2 para producir el compuesto de fórmula II.

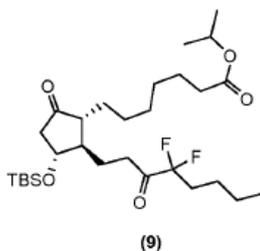


- 5 12. El procedimiento de la reivindicación 3, en el que la etapa d) de convertir el compuesto de fórmula II a III comprende hacer reaccionar el compuesto de fórmula II, en el que R^{15} es $SnR^8R^9R^{10}$ o I y R^7 es BnR^{14} con un compuesto organometálico seguido por $MeCu(CN)Li$ o 2-tienilCu(CN)Li.

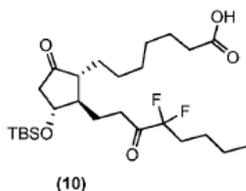


en el que el compuesto organometálico es preferiblemente $t-BuLi$, $s-BuLi$ o $n-BuLi$.

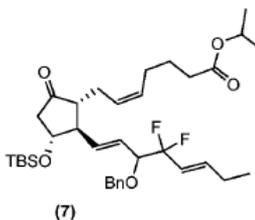
- 10 13. Un compuesto de fórmula (9) (7-((1R,2R,3R)-3-(terc-butildimetilsililoxi)-2-(4,4-difluoro-3-oxooctil)-5-oxociclopentil)heptanoato de isopropilo).



14. Un compuesto de fórmula (10) (ácido 7- ((1R,2R,3R)-3-(terc-butildimetilsililoxi)-2-(4,4-difluoro-3-oxooctil)-5-oxociclopentil)heptanoico).

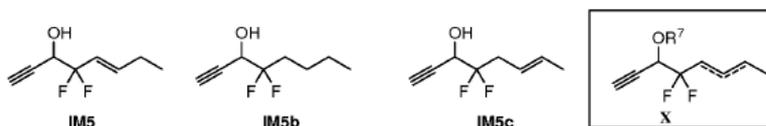


- 15 15. Un compuesto de fórmula (7) (7-((1R,2R,3R)-2-((1E,5E)-3-(benciloxi)-4,4-difluoroocta-1,5-dienilo)-3-(terc-butildimetilsililoxi)-5-oxociclopentil)hept-5-enoato de (Z)-isopropilo)



16. Un compuesto de fórmula X en el que R^7 es H, y el doble enlace está situado entre C5 y C6; entre C6 y C7, o no está presente; y se selecciona del grupo que consiste en:

- 20 IM5 (4,4-difluorooct-5-en-1-in-3-ol); un compuesto de fórmula IM5b (es decir, X; $R^7 = H$; 4,4-difluorooct-1-in-3-ol); un compuesto de fórmula IM5c (es decir, X; $R^7 = H$, C6-C7 doble enlace; 4,4-difluorooct-6-en-1-in-3-ol).



17. Un procedimiento para la purificación de lubiprostona, que comprende sintetizar la lubiprostona de acuerdo con el procedimiento de la reivindicación 1 y formar una sal de lubiprostona; preferiblemente la sal es la sal de guanidina.