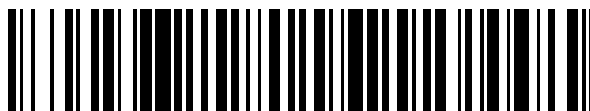


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 717 226**

51 Int. Cl.:

C07D 307/93 (2006.01)

C07C 259/06 (2006.01)

C07F 7/18 (2006.01)

C07F 9/28 (2006.01)

C07F 9/40 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **15.06.2012** **PCT/US2012/042717**

87 Fecha y número de publicación internacional: **20.12.2012** **WO12174407**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **15.06.2012** **E 12800658 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **28.11.2018** **EP 2721017**

54 Título: **Método de producción de beraprost**

30 Prioridad:

16.06.2011 US 201161497754 P

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

19.06.2019

73 Titular/es:

LUNG BIOTECHNOLOGY INC. (100.0%)
1040 Spring Street
Silver Spring, MD 20910, US

72 Inventor/es:

SHARMA, VIJAY;
BATRA, HITESH y
TULADHAR, SUDERSAN

74 Agente/Representante:

MARTÍN BADAJOZ, Irene

Observaciones:

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

ES 2 717 226 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

Método de producción de beraprost

5 **Campo**

La presente solicitud se refiere a un procedimiento para producir de manera selectiva derivados de benzoprostaciclina monoisoméricos incluyendo beraprost y sus derivados. La presente invención también se refiere a un nuevo procedimiento para unir la cadena lateral alfa a producto intermedio clave monoisomérico para producir beraprost y derivados relacionados.

Antecedentes de la invención

Los derivados de prostaciclina son compuestos farmacéuticos útiles que presentan actividades tales como inhibición de la agregación de plaquetas, reducción de la secreción gástrica, inhibición de lesiones y broncodilatación. Beraprost es un análogo de benzoprostaciclina sintético de prostaciclina natural que está actualmente en ensayos clínicos para el tratamiento de hipertensión pulmonar y enfermedad vascular (excluyendo enfermedad renal) en Norteamérica y Europa.

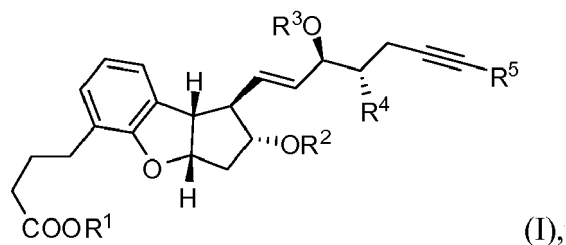
Beraprost y análogos de benzoprostaciclina relacionados de la fórmula (I) se divulgan en la patente estadounidense n.º 5.202.447 y en Tetrahedron Lett. 31, 4493 (1990). Además, tal como se describe en la patente estadounidense n.º 7.345.181, se conocen varios métodos de síntesis para producir análogos de benzoprostaciclina.

Los métodos de síntesis conocidos requieren generalmente una o más resoluciones de productos intermedios para obtener el isómero farmacológicamente activo de beraprost o un análogo de benzoprostaciclina relacionado. Además, las formulaciones farmacéuticas actuales de beraprost o un análogo de benzoprostaciclina relacionado pueden consistir en varios isómeros del compuesto farmacéutico, y sólo uno de los cuales es principalmente responsable de la actividad farmacológica del fármaco. El aislamiento del isómero farmacéuticamente activo de compuestos de beraprost a partir de métodos de síntesis actuales requiere múltiples procedimientos de purificación cromatográfica o HPLC preparativa o múltiples recristalizaciones que no son adecuados para una escala comercialmente aplicable. Por tanto, se desea lograr una ruta de síntesis eficiente, comercialmente aplicable, para el isómero activo de beraprost o un análogo de benzoprostaciclina relacionado.

Sumario de la invención

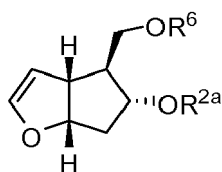
Un objetivo de la presente invención es proporcionar un método que pueda producir el compuesto farmacéutico representado por la fórmula general (I) en una forma isomérica sustancialmente pura, en menos etapas que la técnica anterior y en cantidades comercialmente útiles. Otro objetivo de la presente invención es proporcionar un método que pueda producir los productos intermedios tricíclicos representados por las fórmulas generales (IV) y (V) en una forma isomérica sustancialmente pura que puedan usarse para la producción de compuestos farmacéuticos representados por la fórmula general (I) u otros compuestos similares. Aún otro objetivo de la presente invención es proporcionar un nuevo método que pueda unir la cadena lateral alfa a producto intermedio clave monoisomérico para producir el compuesto farmacéutico representado por la fórmula general (I). Esta invención también reivindica la preparación del compuesto (VII) en el que 6, 2a = H, también denominado isómero individual de diol exclusivamente con una pureza del 95-100 %, que puede transformarse en beraprost y derivados relacionados de la fórmula general (I).

Una realización proporciona un procedimiento para preparar un compuesto de la siguiente fórmula:



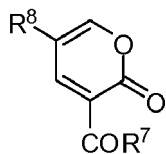
en la que R¹ representa un catión, H o alquilo C₁₋₁₂, R² y R³ representan cada uno H o un grupo protector de hidroxilo, R⁴ representa H o alquilo C₁₋₃ y R⁵ representa H o alquilo C₁₋₆, que comprende las etapas de:

(1) realizar una reacción de cicloadición en el compuesto de la siguiente fórmula:



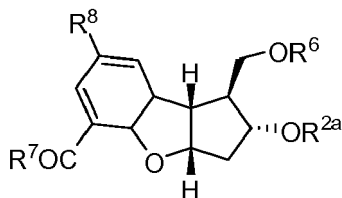
(II),

en la que en R^{2a} y R^6 representan independientemente grupos protectores de hidroxilo, con un compuesto de la siguiente fórmula:



(III),

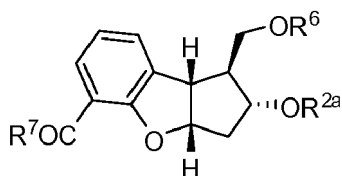
en la que R^7 representa alcoxilo C_{1-6} o alquil $C_{1-12}-COOR^9$, en el que R^9 representa alquilo C_{1-3} y R^8 representa haluro o H para formar un compuesto de la siguiente fórmula:



(IV),

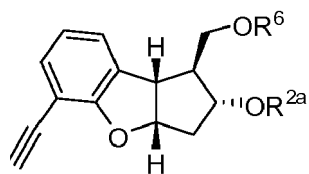
en la que R^{2a} , R^6 , R^7 y R^8 se definieron cada uno anteriormente;

(2) aromatizar el ciclodieno de fórmula (IV) para formar el producto aromático de la siguiente fórmula:



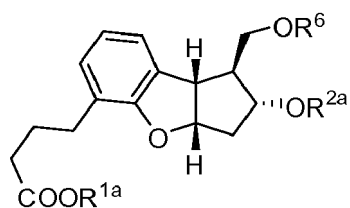
(V)

(3) reducir el éster del compuesto de fórmula (V) para dar un alcohol bencílico y oxidación de alcohol bencílico para dar un aldehído seguido por adición de un carbono a dicho aldehído para formar un alquino dando como resultado un compuesto de la siguiente fórmula:



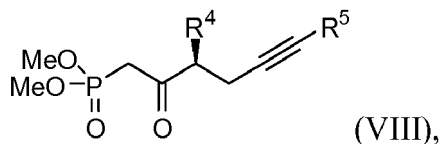
(VI)

(4) acoplar el alquino terminal con $N_2CH_2CO_2R^{1a}$, en el que R^{1a} representa un alquilo C_{1-12} seguido por hidrogenación del alquino para dar su alcano correspondiente para formar un compuesto de la siguiente fórmula:

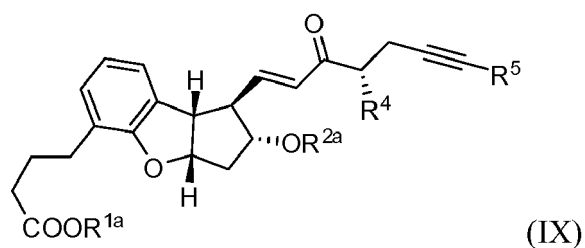


(VII)

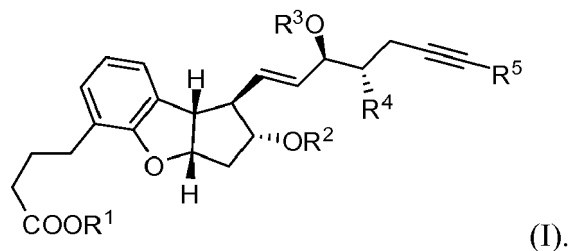
(5) desproteger de manera selectiva el grupo protector de hidroxilo primario, seguido por oxidación del grupo hidroxilo primario para dar el aldehído correspondiente, seguido por acoplamiento con una cadena lateral de la fórmula:



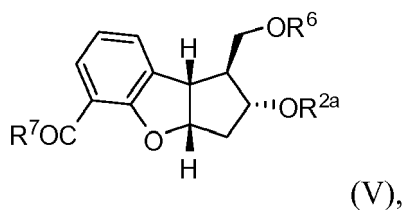
en la que R^4 y R^5 se definieron cada uno anteriormente para formar un compuesto de la siguiente fórmula:



(6) reducción de la cetona, desprotección de cualquier grupo protector de hidroxilo restante y opcionalmente convertir el R^{1a} en un catión o H para formar un compuesto de la siguiente fórmula:

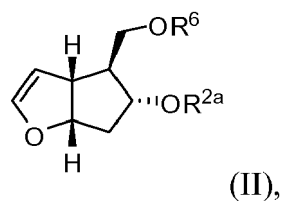


2. Procedimiento para preparar un compuesto isomérico producido de manera estereoselectiva de la siguiente fórmula:

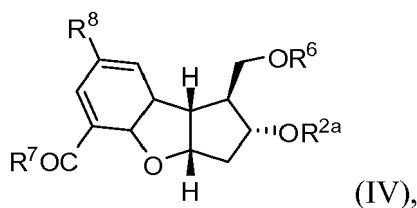


en la que en R^{2a} y R^6 representan independientemente grupos protectores de hidroxilo y R^7 representa alcoxilo C_{1-6} o alquil $C_{1-12}-COOR^9$, en el que R^9 representa alquilo C_{1-3} que comprende las etapas de:

(1) realizar una reacción de cicloadición en el compuesto de la siguiente fórmula:

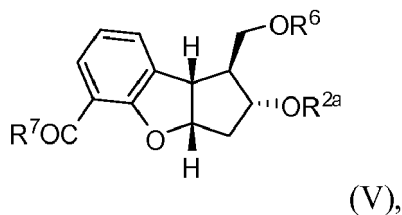


en la que en R^{2a} y R^6 representan independientemente grupos protectores de hidroxilo para formar un compuesto de la siguiente fórmula:



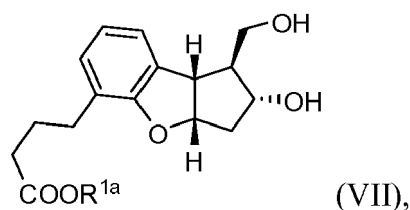
en la que R^{2a} , R^6 y R^7 se definieron cada uno anteriormente;

- 5 (2) aromatización del ciclodieno de fórmula (IV) para formar el producto aromático de la siguiente fórmula:



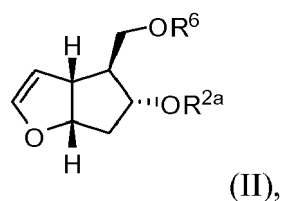
en la que R^{2a} , R^6 y R^7 se definieron cada uno anteriormente.

- 10 3. Procedimiento según la realización 1, en el que el compuesto de fórmula (I) se produce como un isómero individual sustancialmente puro.
- 15 4. Procedimiento según la realización 1, en el que R^1 es un catión o H, R^2 y R^3 son H, R^4 y R^5 son CH_3 .
5. Procedimiento según la realización 1 ó 2, en el que R^{2a} y R^6 representan cada uno independientemente trimetilsililo, trietilsililo, t-butildimetilsililo, t-butildifenilsililo, fenildimetilsililo o tetrahidropiraniilo.
- 20 6. Procedimiento según la realización 1 ó 2, en el que la cicloadición de la etapa (1) es una reacción de Diels-Alder con demanda electrónica inversa seguida por descarboxilación térmica.
7. Procedimiento según la realización 1 ó 2, en el que la etapa de aromatización (2) es tratamiento del compuesto de fórmula (IV) con paladio sobre carbono.
- 25 8. Procedimiento para preparar un compuesto de la siguiente fórmula:

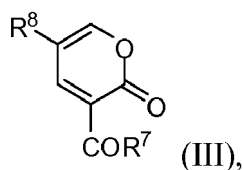


en la que R^{1a} representa un catión, H o alquilo C_{1-12} , que comprende las etapas de:

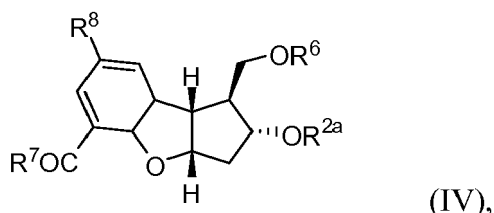
- 30 (1) realizar una reacción de cicloadición en el compuesto de la siguiente fórmula:



- 35 en la que en R^{2a} y R^6 representan independientemente grupos protectores de hidroxilo, con un compuesto de la siguiente fórmula:

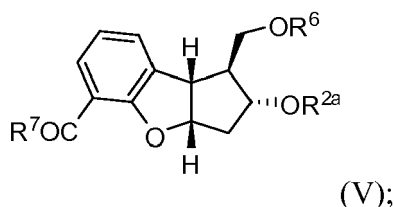


en la que R^7 representa alcoxilo C_{1-6} o alquil $C_{1-12}-COOR^9$, en el que R^9 representa alquilo C_{1-3} y R^8 representa haluro o H para formar un compuesto de la siguiente fórmula:

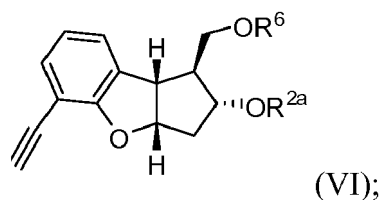


en la que R^{2a} , R^6 , R^7 y R^8 se definieron cada uno anteriormente;

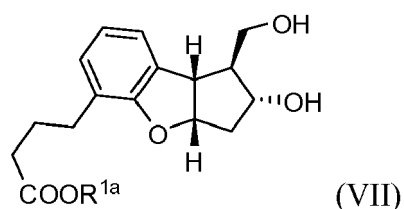
(2) aromatizar el ciclodieno de fórmula (IV) para formar el producto aromático de la siguiente fórmula:



(3) reducir el éster del compuesto de fórmula (V) para dar un alcohol bencílico y oxidación de alcohol bencílico para dar un aldehído seguido por adición de un carbono a dicho aldehído para formar un alquino dando como resultado un compuesto de la siguiente fórmula:



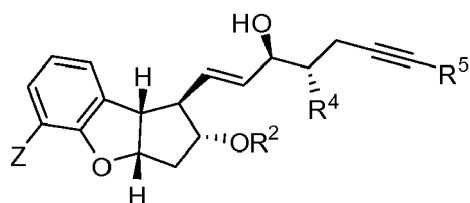
(4) acoplar el alquino terminal con $N_2CH_2CO_2R^{1a}$, en el que R^{1a} representa un alquilo C_{1-12} seguido por hidrogenación del alquino para dar su alcano correspondiente seguido por desprotección de los grupos protectores de hidroxilo para formar un compuesto de la siguiente fórmula:



en la que R^{1a} representa un catión, H o alquilo C_{1-12} .

9. Procedimiento según la realización 8, en el que el compuesto de fórmula (VII) se produce como un isómero individual sustancialmente puro.

10. Procedimiento para preparar un compuesto sustancialmente puro de la siguiente fórmula:



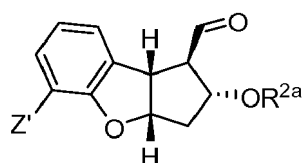
R² representa H,

5 R⁴ representa H o alquilo C₁₋₃,

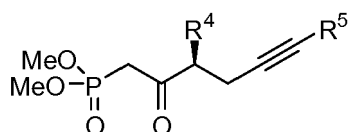
R⁵ representa H o alquilo C₁₋₆, y

Z representa alquil C₁₋₁₂-COOR¹², R¹² es un catión, H o alquilo C₁₋₁₂, que comprende las etapas de:

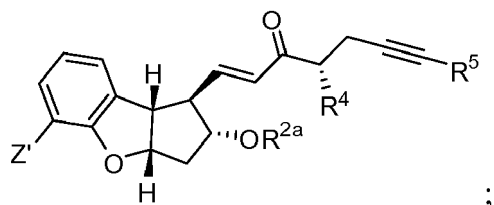
10 (1) hacer reaccionar un aldehído de la fórmula



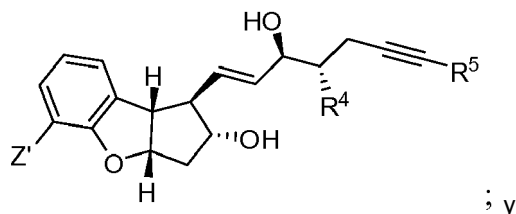
15 con un compuesto sustancialmente puro de la fórmula:



20 en la que Z' es alquil C₁₋₁₂-COOR¹², R¹² es un alquilo C₁₋₆ o un grupo protector, R^{2a} es un grupo protector de sililo, R⁴ y R⁵ se definieron cada uno anteriormente para formar un compuesto de la siguiente fórmula:



25 (2) reducir de manera selectiva el carbonilo y desproteger el alcohol secundario para formar un compuesto sustancialmente puro de la siguiente fórmula:



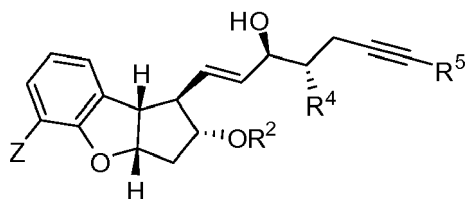
30 (3) opcionalmente desproteger el éster del ácido protegido de Z' para formar un ácido o una sal del mismo.

11. Método según la realización 10, en el que la reducción selectiva del carbonilo incluye un catalizador asimétrico.

12. Método según la realización 10, en el que la etapa 3 no es opcional, y Z' es alquil C₁₋₁₂-COOR¹², y R¹² es un alquilo C₁₋₆.

13. Método según la realización 10, en el que la etapa 3 no es opcional y R⁴ y R⁵ son cada uno CH₃, Z es (CH₂)₃COOR¹² y R¹² es un catión, tal como K⁺, o H.

14. Método según la realización 13, en el que el compuesto sustancialmente puro resultante comprende más del 99 % del isómero representado por la siguiente fórmula:



15. Procedimiento según la realización 10, en el que R^{2a} es trimetilsililo, trietilsililo, t-butildimetilsililo, t-butildifenilsililo o fenildimetilsililo.

Descripción de las figuras

La figura 1 muestra una realización de la síntesis del compuesto de cadena lateral para acoplar al análogo de beraprost central.

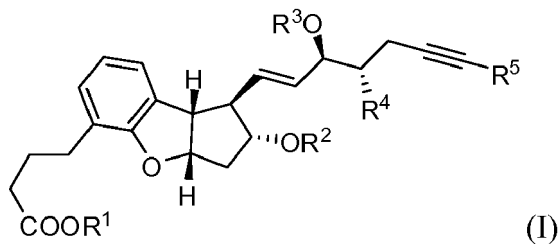
La figura 2 muestra beraprost 314d y sus isómeros.

La figura 3 muestra una realización de estrategia de protección selectiva que conduce a un producto intermedio de enona.

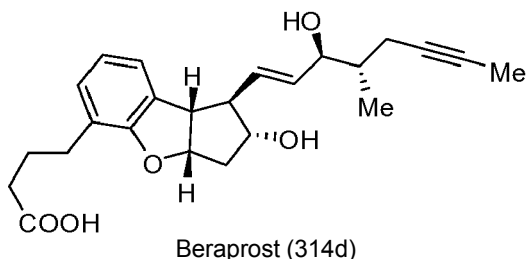
La figura 4 muestra una realización de la síntesis asimétrica de beraprost a partir de un producto intermedio de enona.

Descripción detallada de las realizaciones preferidas

Las realizaciones divulgadas en el presente documento se refieren a métodos de síntesis de un isómero sustancialmente puro de beraprost o sus derivados relacionados. En una realización preferida, el isómero sustancialmente puro de beraprost se representa por la fórmula (I). En otra realización preferida, el isómero sustancialmente puro de beraprost es beraprost (314d) o un análogo relacionado, tal como una sal, solvato o profármaco del mismo. Otras realizaciones incluyen compuestos que son nuevos productos intermedios de una o más de las rutas de síntesis divulgadas en el presente documento.



en la que R¹ representa un catión, H o alquilo C₁₋₁₂, R² y R³ representan cada uno H o un grupo protector de hidroxilo, R⁴ representa H o alquilo C₁₋₃ y R⁵ representa H o alquilo C₁₋₆.



A menos que se especifique lo contrario, “un” o “una” significa “uno o más” a lo largo de toda esta memoria descriptiva y reivindicaciones.

El término “o” tal como se usa en el presente documento significa “y/o” a menos que se especifique lo contrario.

Los métodos de síntesis importantes que pueden usarse cuando proceda en el presente documento para preparar compuestos se conocen de manera general en la técnica y se describen, por ejemplo, en March's Advanced Organic

Chemistry, 6ª ed., 2007; T. W. Greene, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley and Sons, 1991.

Cuando se hace referencia a un resto (por ejemplo un compuesto) en singular, se pretende incluir el plural. Por tanto, cuando se hace referencia a un resto específico, por ejemplo "compuesto", esto significa "al menos uno" de ese resto, por ejemplo "al menos un compuesto", a menos que se especifique lo contrario.

Tal como se usa en el presente documento, "halo" o "halógeno" o incluso "haluro" puede hacer referencia a fluoro, cloro, bromo y yodo.

Tal como se usa en el presente documento, "alquilo" puede hacer referencia a un grupo hidrocarbonado saturado de cadena lineal, ramificado o cíclico. Los ejemplos de grupos alquilo incluyen grupos metilo (Me), etilo (Et), propilo (por ejemplo, n-propilo e iso-propilo), butilo (por ejemplo, n-butilo, iso-butilo, sec-butilo, terc-butilo), pentilo (por ejemplo, n-pentilo, iso-pentilo, neopentilo) y similares. En diversas realizaciones, un grupo alquilo puede tener de 1 a 30 átomos de carbono, por ejemplo, 1-20 átomos de carbono (es decir, grupo alquilo C₁-C₂₀). En algunas realizaciones, un grupo alquilo puede tener de 1 a 6 átomos de carbono, y puede denominarse "grupo alquilo inferior". Los ejemplos de grupos alquilo inferiores incluyen grupos metilo, etilo, propilo (por ejemplo, n-propilo e iso-propilo) y butilo (por ejemplo, n-butilo, iso-butilo, sec-butilo, terc-butilo). En algunas realizaciones, los grupos alquilo pueden estar sustituidos tal como se define en el presente documento. En algunas realizaciones, se prefieren hidrocarburos saturados sustituidos, hidrocarburos C₁-C₆ saturados mono y di y pre-sustituidos con halógeno e hidrocarburos sustituidos con amino, siendo los más preferidos perfluorometilo, perclorometilo, perfluoro-terc-butilo y percloro-terc-butilo. El término "alquilo sustituido" significa cualquier hidrocarburo saturado sustituido ramificado o no ramificado, estando (alquil C₁-C₆ no ramificado)-aminas secundarias, (alquil C₁-C₆ sustituido)-aminas secundarias y (alquil C₁-C₆ no ramificado)-aminas terciarias dentro de la definición de "alquilo sustituido", pero no prefiriéndose. En algunas realizaciones, el término "alquilo" significa cualquier hidrocarburo saturado sustituido ramificado o no ramificado. En algunas realizaciones, compuestos cíclicos, tanto hidrocarburos cíclicos como compuestos cíclicos que tienen heteroátomos, están dentro del significado de "alquilo". En algunas realizaciones, "haloalquilo" puede hacer referencia a un grupo alquilo que tiene uno o más sustituyentes de halógeno, y puede estar dentro del significado de "alquilo". En diversas realizaciones, un grupo haloalquilo puede tener de 1 a 20 átomos de carbono, por ejemplo, de 1 a 10 átomos de carbono (es decir, grupo haloalquilo C₁-C₁₀). Los ejemplos de grupos haloalquilo incluyen CF₃, C₂F₅, CHF₂, CH₂F, CCl₃, CHCl₂, CH₂Cl, C₂Cl₅ y similares. Los grupos perhaloalquilo, es decir, grupos alquilo en los que todos los átomos de hidrógeno se sustituyen por átomos de halógeno (por ejemplo, grupos perfluoroalquilo tales como CF₃ y C₂F₅), están incluidos dentro de la definición de "haloalquilo". En algunas realizaciones, "alcoxilo" puede hacer referencia a grupo -O-alquilo, y puede estar dentro del significado de "alquilo". Los ejemplos de grupos alcoxilo incluyen, pero no se limitan a, grupos metoxilo, etoxilo, propoxilo (por ejemplo, n-propoxilo e iso-propoxilo), t-butoxilo y similares. El grupo alquilo en el grupo -O-alquilo puede estar sustituido con 1-5 grupos R¹ y R¹ es tal como se define en el presente documento.

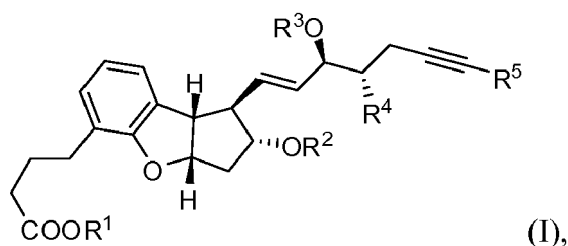
Tal como se usa en el presente documento, "grupo protector de hidroxilo" se refiere a la definición generalmente entendida de un grupo protector de alcohol o hidroxilo tal como se define en T. W. Greene, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley and Sons, 1991 (a continuación en el presente documento "Greene, Protective Groups in Organic Synthesis").

Tal como se usa en el presente documento, "grupo protector" se usa tal como se conoce en la técnica y tal como se demuestra en Greene, Protective Groups in Organic Synthesis.

Tal como se usa en el presente documento, compuesto o isómero sustancialmente puro se refiere a un isómero que es el 90 % de la mezcla isomérica resultante, o preferiblemente el 95 % de la mezcla isomérica resultante, o más preferiblemente el 98 % de la mezcla isomérica resultante, o incluso más preferiblemente el 99 % de la mezcla isomérica resultante, y lo más preferiblemente por encima del 99 % de la mezcla isomérica resultante.

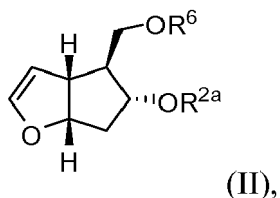
Un aspecto de la invención es un método de síntesis para sintetizar beraprost (314d) o un análogo relacionado, tal como una sal, solvato o profármaco del mismo a partir de una lactona de Corey, tal como un compuesto representado por la fórmula (II).

En una realización, la presente invención se refiere a un método para producir un isómero sustancialmente puro de beraprost o sus derivados relacionados de la siguiente fórmula (I):

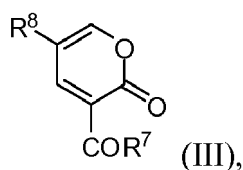


en la que R^1 representa un catión, H o alquilo C_{1-12} , R^2 y R^3 representan cada uno H o un grupo protector de hidroxilo, R^4 representa H o alquilo C_{1-3} y R^5 representa H o alquilo C_{1-6} , que comprende:

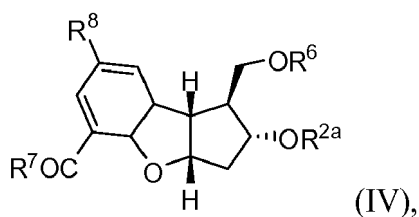
- 5 (1) realizar una reacción de cicloadición entre un compuesto de la siguiente fórmula:



- 10 en la que en R^{2a} y R^6 representan independientemente grupos protectores de hidroxilo o H, y un compuesto de la siguiente fórmula:

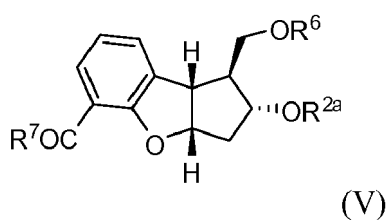


- 15 en la que R^7 representa alcoxilo C_{1-6} o alquil C_{1-12} -COOR⁹, en el que R^9 representa alquilo C_{1-3} y R^8 representa haluro o H para formar un compuesto de la siguiente fórmula:

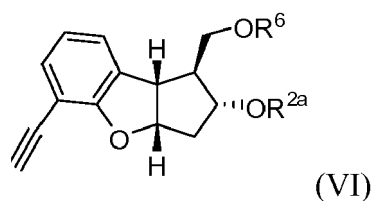


- 20 en la que R^{2a} , R^6 , R^7 y R^8 se definieron cada uno anteriormente;

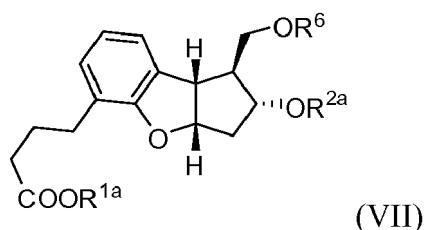
- (2) aromatizar el compuesto ciclodieno de fórmula (IV) para formar el producto aromático de la siguiente fórmula:



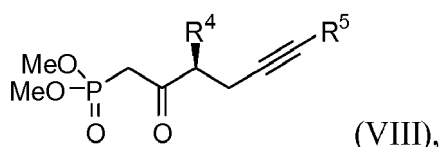
- 25 (3) reducir el éster del compuesto de fórmula (V) para dar un alcohol bencílico y oxidación de alcohol bencílico para dar un aldehído seguido por adición de un carbono a dicho aldehído para formar un alquino dando como resultado un compuesto de la siguiente fórmula:



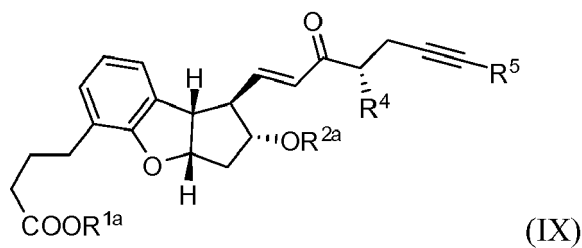
- 30 (4) acoplar el alquino terminal con $N_2CH_2CO_2R^{1a}$, en el que R^{1a} representa un alquilo C_{1-12} seguido por hidrogenación del alquino para dar su alcano correspondiente para formar un compuesto de la siguiente fórmula:



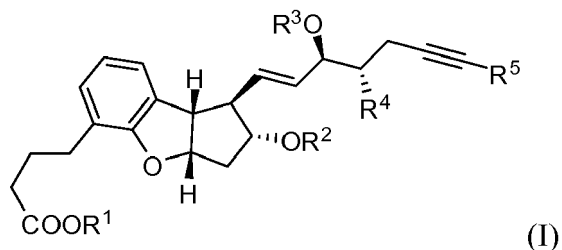
(5) desproteger de manera selectiva el grupo protector de hidroxilo primario, seguido por oxidación del grupo hidroxilo primario para dar el aldehído correspondiente, seguido por acoplamiento con una cadena lateral de la fórmula:



en la que R⁴ y R⁵ se definieron cada uno anteriormente y (VIII) es sustancialmente un isómero individual para formar un compuesto de la siguiente fórmula:



(6) reducción de la cetona, desprotección de cualquier grupo protector de hidroxilo restante y opcionalmente convertir el R^{1a} en un catión o H para formar un compuesto de la siguiente fórmula:



En la presente invención, el isómero farmacológicamente activo individual de beraprost corresponde al isómero 314-d de beraprost o su sal correspondiente u otro derivado relacionado farmacéuticamente útil, tal como por ejemplo, profármaco o solvato. Este compuesto isómero 314-d se representa por el compuesto de fórmula (I) en el que R¹ es un catión o H, R² y R³ son H, R⁴ y R⁵ son CH₃.

En una realización, R^{2a} y R⁶ representan independientemente grupos protectores de hidroxilo y son grupos protectores diferentes. En una realización, R^{2a} es un grupo protector de sililo, tal como por ejemplo, trimetilsililo, trietilsililo, t-butildimetilsililo, t-butildifenilsililo, fenildimetilsililo. Se mencionan grupos protectores de sililo adicionales en Greene, Protective Groups in Organic Synthesis. En una realización, R⁶ es un grupo protector que es capaz de proteger un alcohol primario sin reaccionar con un alcohol secundario, tal como por ejemplo un grupo tritilo. Pueden encontrarse grupos protectores R⁶ adicionales que cumplen este requisito en Greene, Protective Groups in Organic Synthesis.

En una realización, la cicloadición de la etapa (1) puede lograrse con una reacción de Diels-Alder con demanda electrónica inversa seguida por descarboxilación térmica para formar isómeros endo y exo. La posterior aromatización para dar el compuesto (V) elimina dichos isómeros. En una realización, la aromatización puede lograrse mediante deshidrogenación, por ejemplo, puede usarse paladio sobre carbono para convertir el dieno del compuesto (IV) en el resto aromático del compuesto (V).

La reducción de la cetona en la etapa (6) puede lograrse usando un agente reductor no selectivo, tal como por ejemplo, borohidruro de sodio con tricloruro de cerio heptahidratado, y separarse los diastereómeros posteriores, o

alternativamente puede usarse un agente reductor quiral capaz de reducir de manera selectiva la cetona para obtener sustancialmente un isómero del alcohol resultante. En la técnica se conocen agentes reductores selectivos e incluyen, por ejemplo: (R)-(+)-2-butil-CBS-oxazaborolidina y catecolborano, (R)-(+)-2-metil-CBS-oxazaborolidina y catecolborano, (+)-cloruro de DIP, NaBH_4 y ácido 2-(3-nitrofenil)-1,3,2-dioxaborolano-4S,5S-dicarboxílico (D-TarB- NO_2), reactivos de DIBAL modificados y reactivos de LAH modificados.

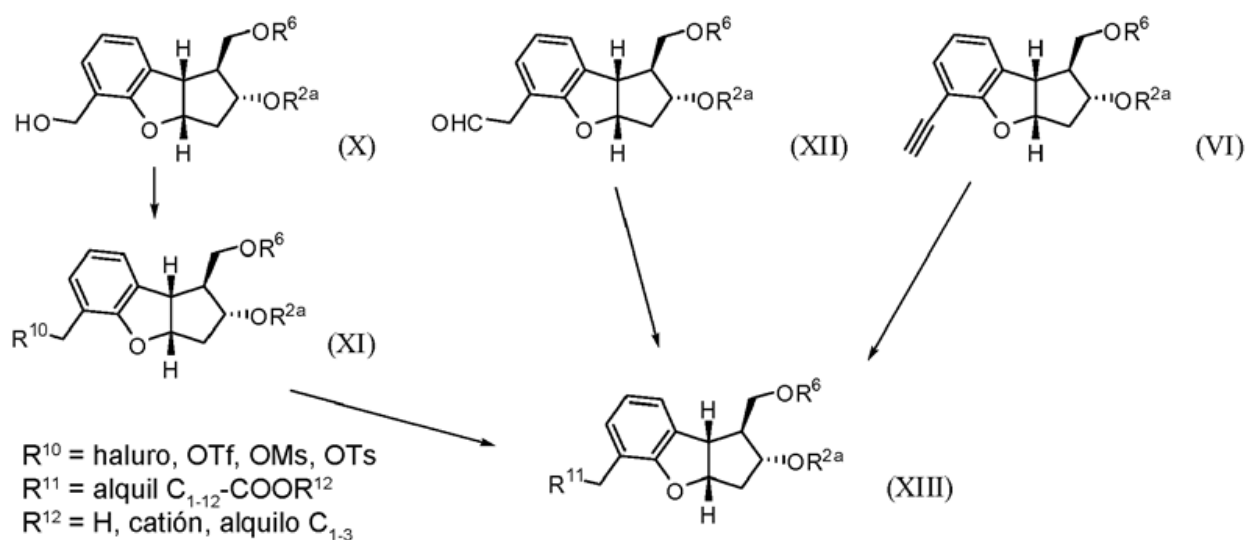
En una realización, el compuesto de fórmula (I) se produce como el isómero individual representado por la fórmula (I) y en forma isomérica sustancialmente pura. En una realización, el producto representado por la fórmula (I) comprende el 90 % de la mezcla isomérica resultante, o preferiblemente el 95 % de la mezcla isomérica resultante, o más preferiblemente el 98 % de la mezcla isomérica resultante, o incluso más preferiblemente el 99 % de la mezcla isomérica resultante, y lo más preferiblemente por encima del 99 % de la mezcla isomérica resultante.

Otra realización de esta invención es un método que comprende las etapas (1) a (4) seguidas por desprotección de cualquier grupo de protección de alcohol para proporcionar el compuesto de fórmula (VII) en la que R^{2a} y R^6 son H y R^{1a} es metoxilo. Este compuesto se aísla sustancialmente como un isómero representado por el compuesto de fórmula (VII).

Otro aspecto de la presente invención proporciona un nuevo método que puede unir la cadena lateral alfa al producto intermedio clave monoisomérico para producir el compuesto farmacéutico representado por la fórmula general (I). El nuevo procedimiento proporciona producir la cadena lateral alfa de cuatro carbonos de beraprost o sus derivados relacionados a partir del éster intermedio central del compuesto de fórmula (V) que comprende la conversión del compuesto de fórmula (V) en un alcohol bencílico de fórmula (X) seguida por oxidación de alcohol bencílico para dar un aldehído de fórmula (XII) seguida por adición de un carbono a dicho aldehído para formar un compuesto de alquino de fórmula (VI). Un experto en la técnica apreciará que la extensión de la cadena lateral alfa puede proceder a partir del alcohol bencílico de fórmula (X) mediante conversión del alcohol en un grupo saliente tal como R^{10} de la fórmula (XI) seguida por desplazamiento nucleófilo. Además, puede usarse una reacción de tipo Wittig o similar para acoplar una cadena lateral al bencil-aldehído de fórmula (XII).

En otra realización, los análogos del producto intermedio clave monoisomérico pueden incluir una cadena lateral alfa de más de cuatro carbonos. Por ejemplo, el esquema 1 demuestra que el alcohol bencílico de fórmula (X) puede convertirse en el compuesto de fórmula (XI) seguido por desplazamiento nucleófilo dando como resultado (XIII). En otra realización, el aldehído de fórmula (XII) puede someterse a una reacción de tipo Wittig para producir un compuesto de fórmula (XIII). En una realización adicional, el aldehído de fórmula (VI) puede convertirse en un compuesto de fórmula (XIII) mediante métodos conocidos en la técnica o análogos a métodos divulgados en el presente documento.

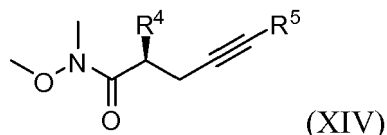
Esquema 1



en el que R^{2a} y R^6 representan independientemente grupos protectores de hidroxilo y de R^{10} a R^{12} se definieron anteriormente, y pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más grupos funcionales. Un compuesto de fórmula (XIII) puede someterse a las etapas (5) y (6) para producir análogos de beraprost adicionales.

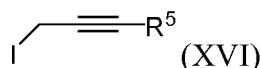
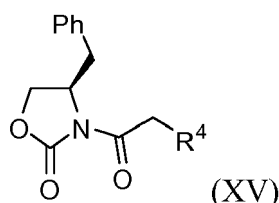
Otro aspecto de esta invención se refiere al acoplamiento de cadena lateral y a variaciones en dicha cadena lateral,

el trans-alqueno de beraprost y sus derivados se logra mediante reacción de tipo Wadworth-Emmons. La cadena lateral se produce sustancialmente como un isómero individual. La síntesis del producto de acoplamiento de cadena lateral de la fórmula (VIII) puede lograrse a partir de un compuesto de amida de Weinreb monoisomérico de la siguiente fórmula:

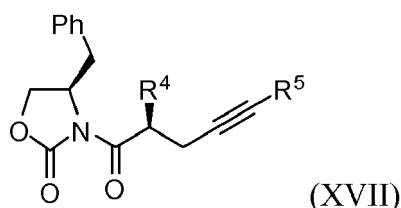


en la que R⁴ y R⁵ se definieron cada uno anteriormente.

- 10 Además, el compuesto de fórmula (XIV) puede sintetizarse según reactivos conocidos en la técnica a partir de un compuesto de la fórmula (XV) mediante desprotonación y posterior adición selectiva a un compuesto con un grupo saliente adecuado, tal como por ejemplo compuesto (XVI)



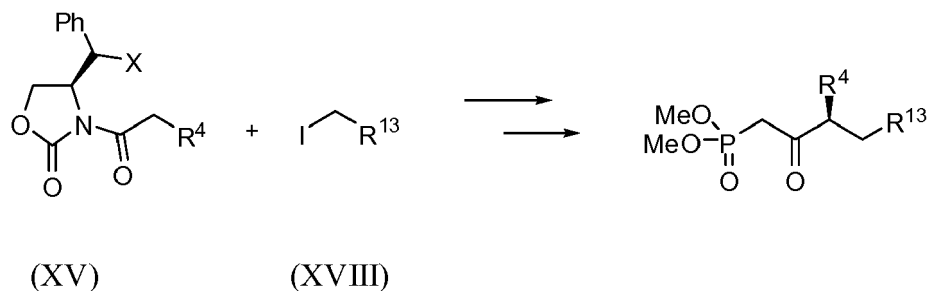
15 dando como resultado el compuesto:



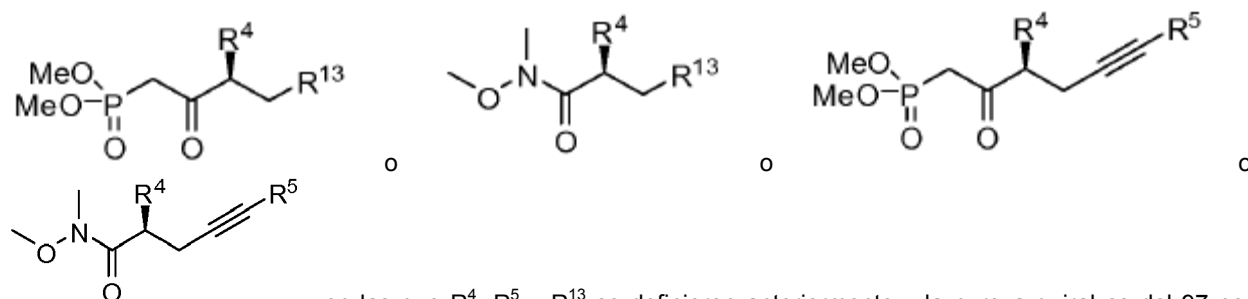
- 20 El compuesto de fórmula (XVII) puede convertirse en un compuesto de fórmula (XIV) mediante métodos conocidos en la técnica. El compuesto (XIV) puede convertirse posteriormente en un compuesto de la fórmula (VIII) mediante métodos análogos a los divulgados en el presente documento.

- 25 Además, otra realización de esta invención incluye la manipulación del producto de acoplamiento de cadena lateral tal como se muestra en el esquema 2. La variación de la cadena lateral permite explorar análogos adicionales de beraprost. En una realización, el compuesto de la fórmula (XV) puede hacerse reaccionar con un compuesto de la fórmula (XVIII), en la que R¹³ es alilo C₁₋₁₂, alqueno C₁₋₁₂, alquino C₁₋₁₂, cicloalquilo C₁₋₁₂, cicloalqueno C₁₋₁₂ o cicloalquino C₁₋₁₂, y manipularse adicionalmente mediante métodos análogos a los divulgados en el presente documento o conocidos en la técnica para formar una amida de Weinreb de fórmula (XIX). Los métodos para estas
- 30 reacciones son análogos a aquellos para la producción de compuesto (XIV) o se conocen en la técnica. Después puede convertirse un compuesto de la fórmula (XIX) en un producto de acoplamiento adecuado para un acoplamiento de tipo Wadworth-Emmons análogo al compuesto de fórmula (VIII). El producto de acoplamiento resultante puede acoplarse con un compuesto adecuado para un acoplamiento de tipo Wadworth-Emmons divulgado en el presente documento, por ejemplo un compuesto de la fórmula (VII) que se ha desprotegido de manera selectiva en el grupo protector de hidroxilo primario, seguido por oxidación del grupo hidroxilo primario para
- 35 dar el aldehído correspondiente.

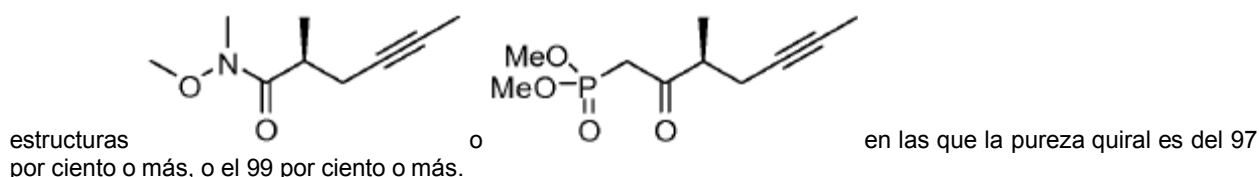
Esquema 2



- 5 en el que R⁴ y R¹³ se definieron anteriormente. En una realización, X es H. En otra realización, X es Ph. Restos adicionales, tales como análogos de Ph y otros restos arilo, heteroarilo o alquilo también pueden servir como X. En una realización, el producto de fosfonato se produce con una pureza quiral del 97 por ciento o más, o el 99 por ciento o más. Realizaciones adicionales incluyen compuestos de cadena lateral representados por las estructuras



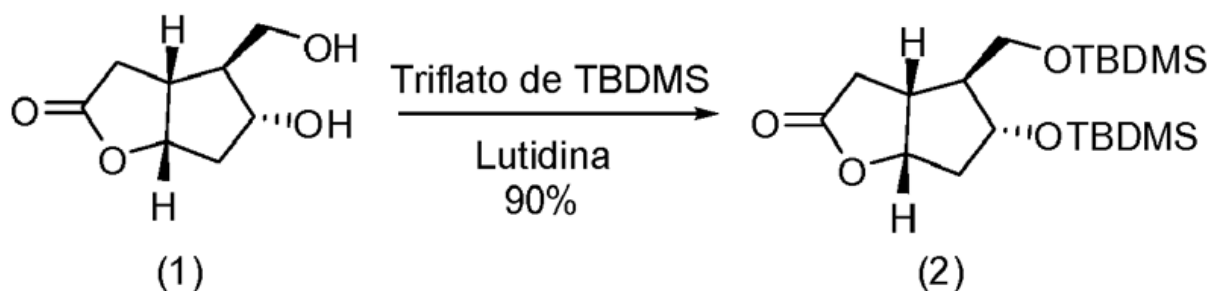
- 10 , en las que R⁴, R⁵ y R¹³ se definieron anteriormente y la pureza quiral es del 97 por ciento o más, o el 99 por ciento o más. Una realización preferida incluye compuestos representados por las



- 15 Pueden producirse compuestos de cadena lateral mediante los métodos descritos en el presente documento, incluyendo los métodos a modo de ejemplo mostrados en la figura 1.

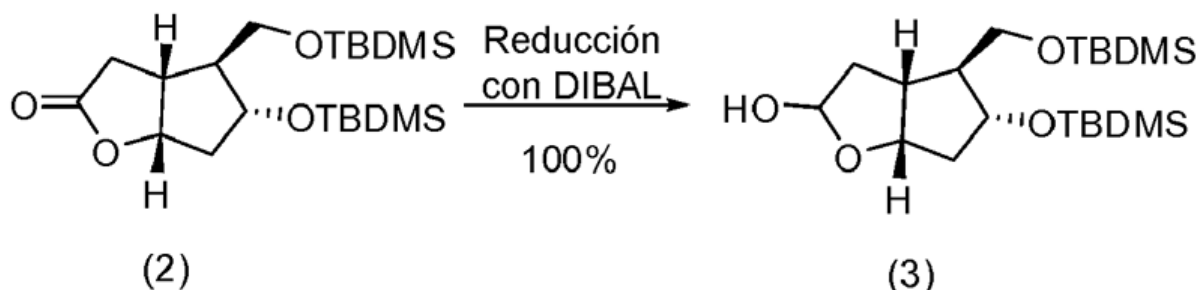
La presente invención se ilustra adicionalmente mediante los siguientes ejemplos.

- 20 Ejemplo 1: ruta de síntesis para dar el isómero individual de un compuesto de fórmula (I)

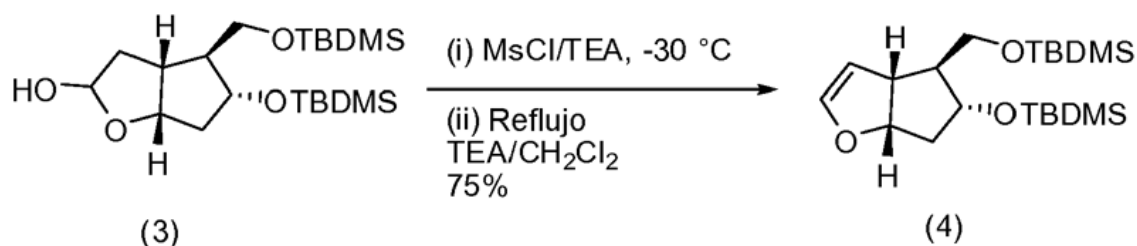


- 25 Preparación de (2). Un matraz de fondo redondo, de tres bocas, de 1 l, equipado con un agitador mecánico, un embudo de goteo, un termopar y un adaptador de entrada-salida de argón conectado a un burbujeador, se cargó con lactona de Corey (1) (10 g), diclorometano anhidro (100 ml) y 2,6-lutidina (27 ml) bajo argón. Se añadió una disolución de trifluorometanosulfonato de t-butilidimetilo (37,4 ml) en diclorometano (50 ml) a la mezcla de reacción gota a gota, mientras se mantenía la temperatura entre -10 °C y -20 °C a lo largo de un periodo de 20-40 minutos. Tras completarse la adición, se dejó calentar la mezcla de reacción hasta temperatura ambiental. Tras 2-4 h, se monitorizó el avance de la reacción mediante cromatografía de capa fina. Tras completarse la reacción, se concentró la mezcla de reacción a vacío para obtener un producto en bruto. Se recogió el producto en bruto con MTBE para eliminar completamente el diclorometano. Se disolvió el producto en bruto en MTBE (100-150 ml) y se lavó con agua (1x100 ml), bicarbonato de sodio saturado (1x100 ml), salmuera (1x150 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro
- 30

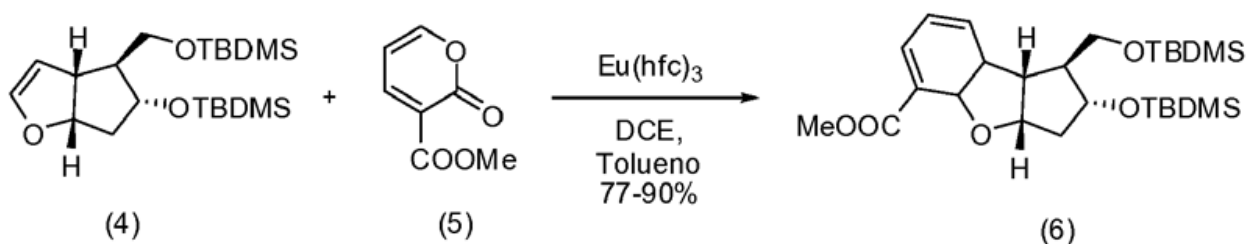
(10 g) y se filtró. Se evaporó el filtrado a vacío para proporcionar un líquido viscoso en bruto (30,4 g). Se purificó el producto en bruto mediante cromatografía en columna usando gel de sílice de 230-400 de malla. Se usó un gradiente de disolvente de acetato de etilo en hexanos (2-12 %) para eluir el producto a partir de la columna. Se combinaron todas las fracciones que contenían el producto deseado y se concentraron a vacío para dar producto (2) puro como un sólido blanco (20,8 g, 89,4 %).



10 Preparación de (3). Un matraz de fondo redondo, de dos bocas, de 1 l, equipado con un agitador mecánico, un embudo de goteo, un termopar y un adaptador de entrada-salida de argón conectado a un burbujeador, se cargó con producto intermedio 2 (20,0 g) y tolueno (200 ml). Se mantuvo la temperatura de la mezcla de reacción a entre -50 °C y -70 °C bajo nitrógeno usando un baño de hielo seco-acetona. Mientras se mantenía la temperatura de la mezcla de reacción a entre -50 °C y -70 °C, se añadió hidruro de diisobutilaluminio (DIBAL, 60 ml, 1,0 M en tolueno) gota a gota durante 20-30 minutos. Se monitorizó el avance de la reacción mediante CCF. Se extinguió la mezcla de reacción con metanol (10 ml) a -20 °C, agua (300 ml), seguido por adición de ácido clorhídrico diluido (~20 %). Se separó la fase orgánica y se extrajo la fase acuosa con MTBE (2X100 ml). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con bicarbonato de sodio saturado (1X150 ml), salmuera (1X150 ml) y se secaron sobre sulfato de sodio (10 g). Se filtró la fase orgánica. Se concentró a vacío el filtrado, para dar un aceite viscoso amarillo (20,4 g). Se usó el producto en bruto como tal en la siguiente etapa.

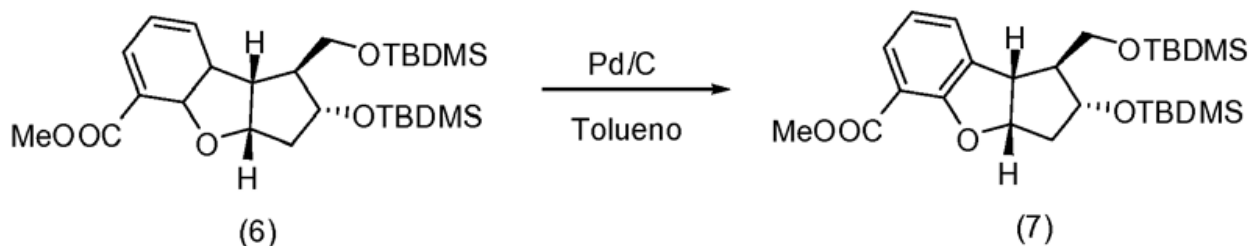


25 Preparación de (4). Un matraz de fondo redondo, de tres bocas, de 1 l, equipado con un agitador mecánico, un termopar y una trampa de entrada-salida de argón, se cargó con producto intermedio de lactol 3 (20 g), diclorometano anhidro (200-250 ml), trietilamina (69,2 ml) y dimetilaminopiridina (DMAP, 0,6 g). Se redujo la temperatura de la mezcla de reacción hasta -20 °C. Se añadió una disolución de cloruro de metanosulfonilo (7,7 ml) gota a gota bajo argón mientras se mantenía la temperatura a aproximadamente -20 °C. Tras completarse la adición, se monitorizó el avance de la reacción mediante CCF. Se dejó calentar la temperatura de la mezcla de reacción hasta temperatura ambiental. Se calentó la mezcla de reacción hasta reflujo durante 2-4 h. Se concentró la mezcla de reacción a vacío para obtener producto en bruto. Se purificó el producto en bruto mediante cromatografía en columna usando gel de sílice de 230-400 de malla y se eluyó con un disolvente en gradiente de acetato de etilo en hexanos (0-10 %). Se combinaron las fracciones que contenían el producto deseado y se evaporaron a vacío para proporcionar producto intermedio 4 (como un líquido viscoso, 11 g)



40 Preparación de (6). Un matraz de fondo redondo, de dos bocas, de 1 l, equipado con un agitador mecánico y una trampa de entrada-salida de argón, se cargó con una disolución de producto intermedio 4 (4, 10,0 g), dicloroetano (DCE, 100-150 ml), compuesto 5 (2,6 g) y Eu(hfc)₃ (1,4 g) a temperatura ambiente bajo argón. Se agitó la mezcla de reacción y se calentó hasta reflujo durante 1,0 h y se monitorizó el avance de la reacción mediante CCF con el fin de garantizar que el material de partida 5 se había consumido completamente. Tras 1,0 h, se redujo la temperatura de

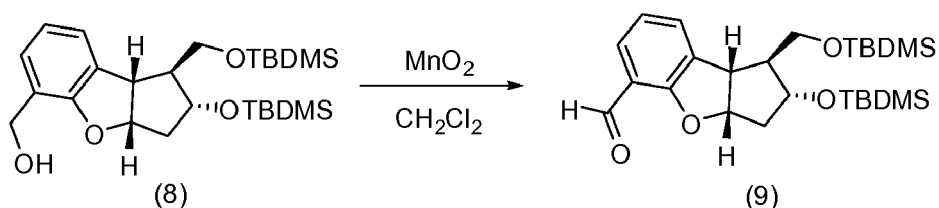
la reacción por debajo de la temperatura de reflujo y se añadió compuesto 5 (1,0 g) a la mezcla de reacción. Se aumentó la temperatura de la reacción hasta reflujo. De una manera similar, después de media hora, se añadió compuesto 5 (0,9 g) y continuó sometiéndose de nuevo la reacción a reflujo. Cuando la CCF de la mezcla de reacción indicó un consumo casi completo de producto intermedio 4, se evaporó el disolvente a vacío para dar un líquido viscoso residual. Se recogió el líquido viscoso marrón con tolueno y se disolvió en tolueno (100-150 ml). Se calentó de nuevo la mezcla de reacción hasta reflujo durante 6-8 h. Se monitorizó el avance de la reacción mediante CCF. Tras completarse la reacción, se concentró a vacío para obtener el producto en bruto 6 como un aceite viscoso. Se purificó el producto en bruto mediante cromatografía en columna usando gel de sílice de 230-400 de malla y se eluyó con un disolvente en gradiente de acetato de etilo en hexanos (4-40 %). Se combinaron las fracciones que contenían el producto deseado y se concentraron a vacío para proporcionar el producto intermedio 6, como un aceite viscoso incoloro (9,87 g, 77 %).



Preparación de (7). Un matraz de fondo redondo, de una boca, de 500 ml, equipado con un agitador magnético, una trampa de entrada-salida de argón y un condensador, se cargó con una disolución de producto intermedio 6 (7,6 g) en tolueno (70-100 ml) bajo argón. A temperatura ambiente, se cargó paladio sobre carbono (1,52 g, al 5 %, humedad del 50 %), y se calentó la mezcla de reacción hasta reflujo durante 8-12 h. Se dejó enfriar la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente, y se filtró la mezcla de reacción a través de un lecho de Celite. Se concentró a vacío el filtrado para proporcionar producto en bruto 7, como un líquido viscoso. Se purificó el producto en bruto 7 mediante cromatografía en columna usando gel de sílice de 230-400 de malla. Se usó un gradiente de disolvente de acetato de etilo en hexanos (0-15 %) para eluir el producto a partir de la columna. Se evaporaron a vacío las fracciones que contenían el producto deseado para proporcionar producto intermedio clave puro (7) como líquido viscoso (4,0 g, 43 %).

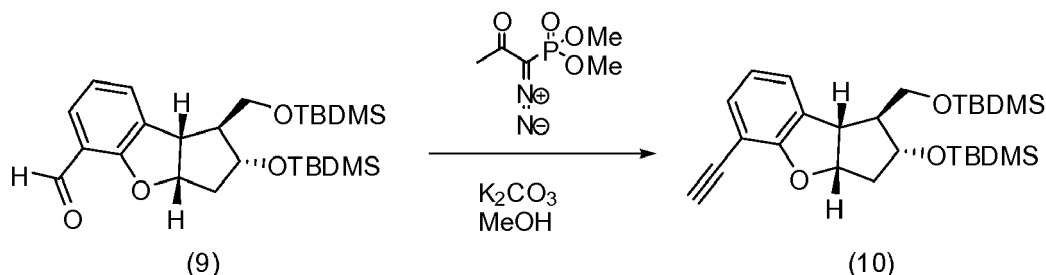


Preparación de (8). Un matraz de fondo redondo, de tres bocas, de 500 ml, equipado con un agitador magnético y una trampa de entrada-salida de argón y un termopar, se cargó con una disolución de producto intermedio 7 (3,90 g) en tolueno (40-60 ml, anhidro). Se enfrió la mezcla de reacción hasta entre -25 °C y -50 °C, y se añadió disolución de hidruro de diisobutilaluminio (DIBAL, 16,60 ml, 1,0 M en tolueno) gota a gota, mientras se mantenía la temperatura de la mezcla de reacción entre -25°C y -50°C. Se agitó la mezcla de reacción durante 1-2 h. Se monitorizó el avance de la reacción mediante CCF. Se extinguió la mezcla de reacción con metanol (2-4 ml), seguido por acidificación con ácido clorhídrico diluido (20 %, 50 ml). Se separó la fase orgánica y se extrajo la fase acuosa con MTBE (2X50 ml). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con bicarbonato de sodio saturado (1X50 ml), salmuera (1X50 ml) y se secaron sobre sulfato de sodio (10 g). Se filtró la fase orgánica. Se concentró a vacío el filtrado, para dar un aceite viscoso (8, 3,73 g). Se usó el producto en bruto 8 como tal en la siguiente etapa.

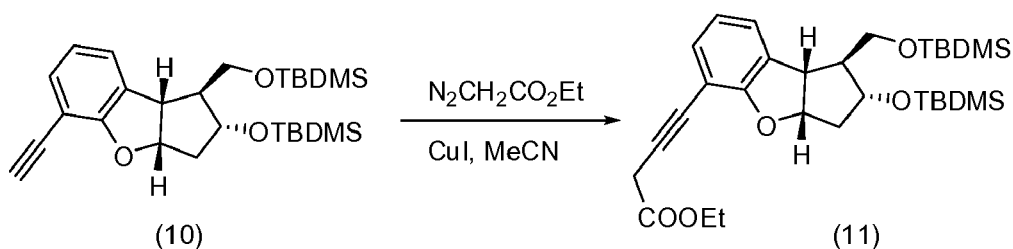


Preparación de (9). Un matraz de fondo redondo, de una boca, de 500 ml, equipado con un agitador magnético, se cargó con una disolución de producto intermedio 8 en diclorometano (40-70 ml) y dióxido de manganeso (8,30 g) bajo nitrógeno. Se agitó la mezcla de reacción vigorosamente a temperatura ambiental durante la noche. Se monitorizó el avance de la reacción mediante CCF. Se filtró la mezcla de reacción a través de un lecho de Celite y se

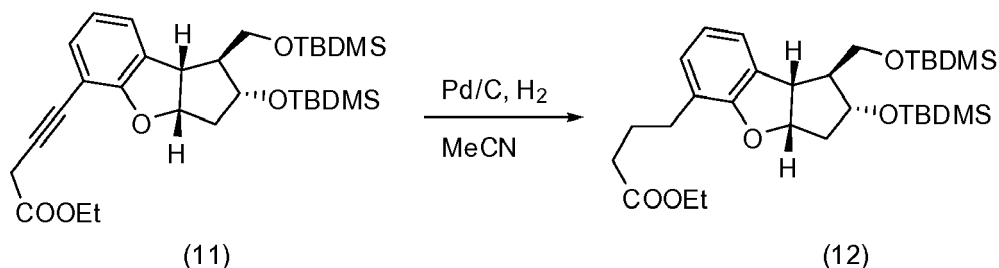
concentró a vacío el filtrado para obtener el producto en bruto 9 como aceite líquido viscoso incoloro (3,4 g, 92 %). En este caso se usó el producto en bruto como tal en la siguiente etapa (ya que la CCF indicó material puro). Opcionalmente puede purificarse el producto en bruto 9 mediante cromatografía en columna.



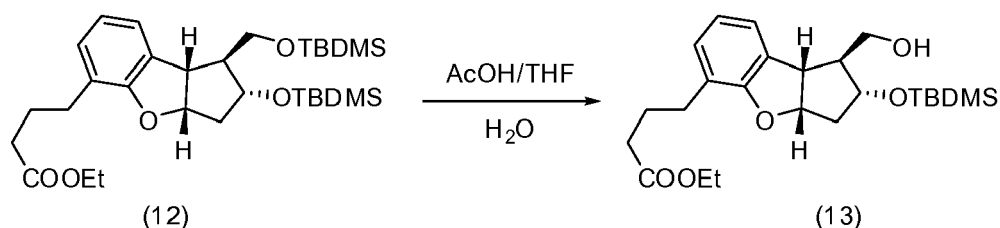
Preparación de (10). Un matraz de fondo redondo, de una boca, de 50 ml, equipado con un agitador magnético y una trampa de entrada-salida de argón, se cargó con una disolución de producto intermedio 9 (260 mg) en metanol (5-10 ml), carbonato de potasio (232 mg) y (1-diazo-2-oxopropil)fosfonato de dimetilo (215 mg) a temperatura ambiente bajo argón. Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante la noche. Tras ~16 h, se monitorizó el avance de la reacción mediante CCF. Se evaporó el disolvente a vacío y se disolvió en MTBE (10-15 ml). Se lavó la fase orgánica con salmuera (1 x 10 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a vacío el filtrado para obtener producto en bruto 10, como un aceite viscoso.



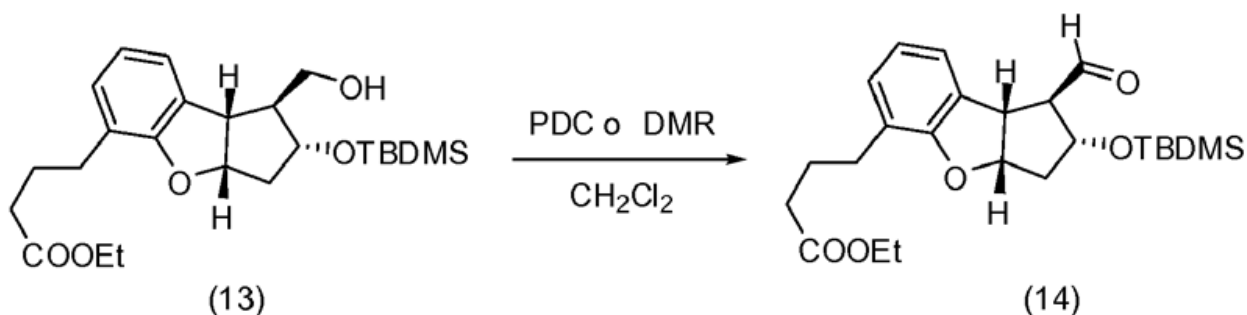
Preparación de (11). Un matraz de fondo redondo, de una boca, de 50 ml, equipado con un agitador magnético y una trampa de entrada-salida de argón, se cargó con una disolución de producto intermedio 10 (55 mg) en acetonitrilo (5-10 ml) y yoduro de cobre (3 mg) a temperatura ambiente bajo nitrógeno. A la disolución con agitación se le añadió diazoacetato de etilo (14 mg disueltos en 1,0 ml de acetonitrilo). Se agitó la mezcla de reacción durante la noche. Se monitorizó el avance de la reacción mediante CCF. Se concentró la mezcla de reacción a vacío para dar el producto en bruto 11. Se purificó el producto en bruto mediante cromatografía en columna usando gel de sílice de 230-400 de malla y se eluyó la columna con un disolvente en gradiente de acetato de etilo en hexanos (0-10 %). Se evaporaron a vacío las fracciones que contenían el compuesto deseado para proporcionar producto intermedio 11, como un aceite viscoso incoloro (38 mg, 60 %).



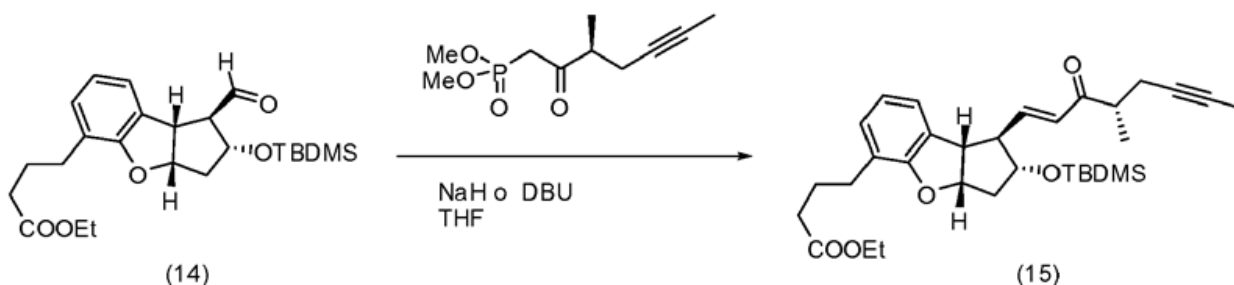
Preparación de (12). Un matraz de fondo redondo, de tres bocas, de 50 ml, equipado con agitador magnético, se cargó con una disolución de producto intermedio 11 (50 mg) en acetonitrilo anhidro (5-10 ml) y paladio sobre carbono (10 mg, al 5 %, humedad del 50 %). Se agitó la mezcla de reacción y se eliminó el aire mediante vacío. Se sustituyó el vacío en el matraz por hidrógeno a partir de un globo unido. Se repitió el procedimiento 5-10 veces. Finalmente, se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente bajo hidrógeno durante la noche. Se monitorizó el avance de la reacción mediante CCF. Tras completarse la reacción, se filtró la mezcla de reacción a través de un lecho de Celite y se concentró a vacío el filtrado para dar el producto en bruto 12. Se purificó el producto en bruto 12 mediante cromatografía en columna ultrarrápida usando gel de sílice de 230-400 de malla. Se usó un gradiente de disolvente de acetato de etilo en hexanos (2-8 %) para eluir el producto a partir de la columna. Se combinaron las fracciones que contenían el producto deseado 12 y se evaporaron a vacío para proporcionar producto 12, 41 mg (~80 %).



Preparación de (13). Un matraz de fondo redondo, de una boca, de 25 ml, equipado con un agitador magnético, se cargó con producto intermedio 12 en una disolución de ácido acético:THF:agua (1,0:3,0:0,5). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiental durante la noche. Se monitorizó el avance de la reacción mediante CCF. Tras completarse aproximadamente el 90 % de la reacción (mediante CCF), se concentró la mezcla de reacción a vacío para dar un líquido viscoso residual. Se disolvió el producto en bruto en acetato de etilo (10 ml) y se lavó la fase orgánica con disolución saturada de bicarbonato de sodio (1x10 ml), salmuera (1x10 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro (1,0 g), se filtró y se evaporó el filtrado a vacío. Se purificó el producto en bruto 13 mediante cromatografía en columna usando gel de sílice de 230-400 de malla. Se usó un gradiente de disolvente de acetato de etilo en hexanos (4-100 %) para eluir los productos a partir de la columna. Se combinaron las fracciones que contenían el producto deseado 13 y se evaporaron a vacío para proporcionar un líquido viscoso de producto 13 puro, (120 mg). La purificación de producto en bruto mediante columna también dio material de partida 12 (36 mg), producto de diol (52 mg).

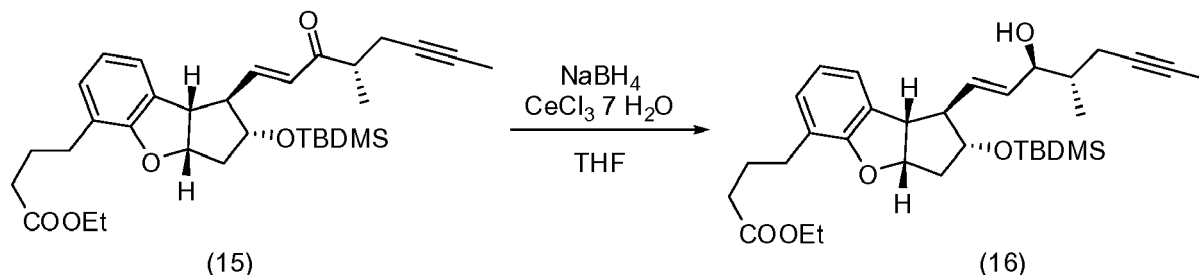


Preparación de (14). Un matraz de fondo redondo, de una boca, de 100 ml, equipado con un agitador magnético, una trampa de entrada-salida de argón, se cargó con una disolución de producto intermedio 13 (160 mg) en diclorometano (5-10 ml). A la disolución con agitación se le añadió reactivo de Dess-Martin (233 mg) a temperatura ambiental bajo nitrógeno. Se agitó la mezcla de reacción durante 0,5-1,0 h. Se monitorizó el avance de la reacción mediante CCF. Se extinguió la mezcla de reacción con NaHCO_3 (polvo sólido, 500 mg). Se purificó el producto 14 mediante cromatografía en columna usando gel de sílice de 230-400 de malla cargando la mezcla de reacción directamente en la columna, y se eluyó la columna con diclorometano (100 %). Se evaporaron a vacío las fracciones que contenían el producto deseado 14 para proporcionar producto 14 puro (125 mg, 73 %).

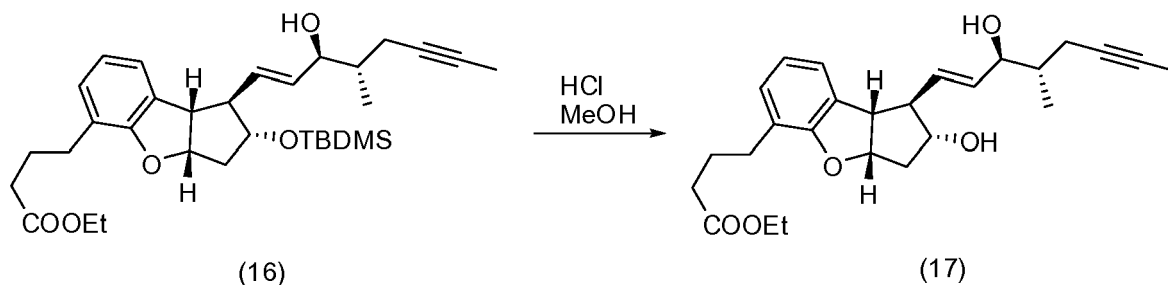


Preparación de (15). Un matraz de fondo redondo, de tres bocas, de 50 ml, equipado con un agitador magnético y una trampa de entrada-salida de argón, se cargó con la cadena lateral de fosfonato (57 mg), THF (5 ml) e hidruro de sodio (9,0 mg). Se agitó la mezcla a 0-10 °C durante 15-20 minutos bajo nitrógeno. Se añadió el producto intermedio 14 (85 mg, disueltos en 5 ml de THF) gota a gota durante un periodo de 5-10 minutos. Se agitó la mezcla de reacción durante 2-3 h. Se dejó aumentar la temperatura de la mezcla de reacción hasta temperatura ambiental. Se monitorizó el avance de la reacción mediante CCF tras 2-3 h. Se extinguió la mezcla de reacción con ácido acético (un par de gotas) y se extrajo la mezcla de reacción con MTBE (3x10 ml). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con bicarbonato de sodio saturado (1x10 ml), salmuera (1x10 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se evaporaron a vacío para dar un producto en bruto. Se purificó el producto en bruto 15 mediante cromatografía en columna usando gel de sílice de 230-400 de malla, se eluyó la columna con gradiente de acetato de etilo y hexanos (5-12 %). Se combinaron las fracciones puras que contenían el compuesto deseado 15 y

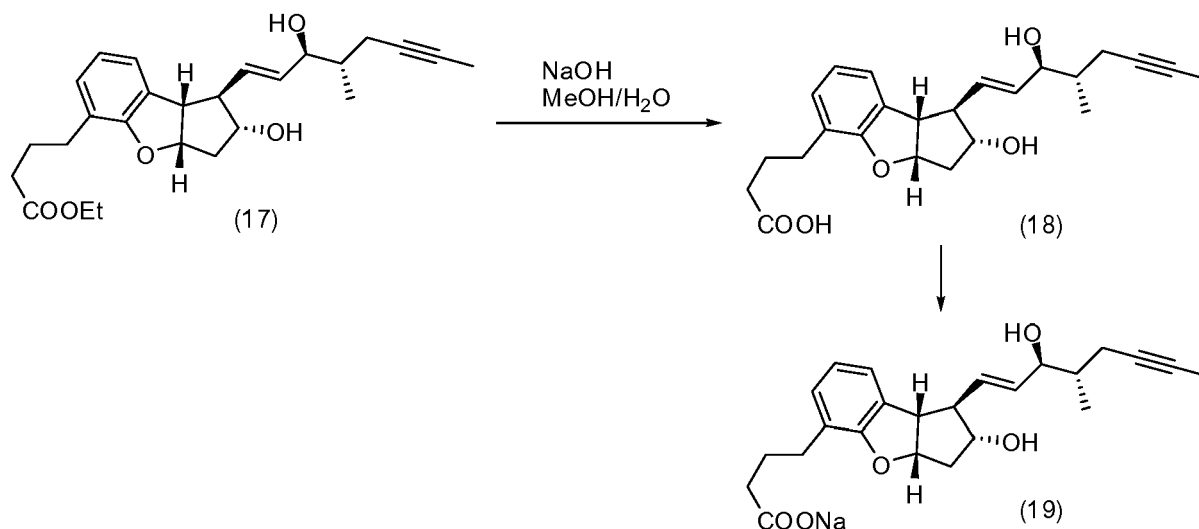
se evaporaron a vacío para proporcionar producto 15 puro como un líquido viscoso (72 mg, 70 %).



- 5 Preparación de (16). Un matraz de fondo redondo, de una boca, de 50 ml, equipado con un agitador magnético, se cargó con una disolución de producto intermedio 15 en metanol y cloruro de cerio heptahidratado ($\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$, 28 mg). A la mezcla de reacción se le añadió borohidruro de sodio (1,74 mg) y se agitó la mezcla de reacción a temperatura de 0-10 °C durante 1-2 h. Se monitorizó el avance de la reacción mediante CCF. Se extinguió la mezcla de reacción con ácido acético (0,2 ml), disolución saturada de cloruro de amonio (2 ml) y salmuera (10 ml). Se extrajo la mezcla de reacción con acetato de etilo (3x15 ml). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se evaporaron a vacío para dar producto en bruto 16 (46 mg). Se usó el producto en bruto como tal en la siguiente etapa.



- 15 Preparación de (17). Un matraz de fondo redondo, de una boca, de 50 ml, equipado con un agitador magnético, se cargó con una disolución de producto intermedio 16 en metanol y ácido clorhídrico (unas pocas gotas). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiental durante 1-2 h. Se monitorizó el avance de la reacción mediante CCF. Se extinguió la mezcla de reacción con una disolución de bicarbonato de sodio saturado, después salmuera (10 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3x10 ml). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera (1x10 ml) y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro (1 g), se filtraron y se evaporó el filtrado a vacío para dar producto en bruto. Se purificó el producto en bruto mediante cromatografía en columna usando gel de sílice de 230-400 de malla y se eluyó con acetato de etilo en hexanos (10-70 %). Se evaporaron a vacío las fracciones que contenían el producto deseado (punto inferior en CCF) para proporcionar producto 17 puro (22 mg, ~50 % a lo largo de dos etapas, un único isómero).

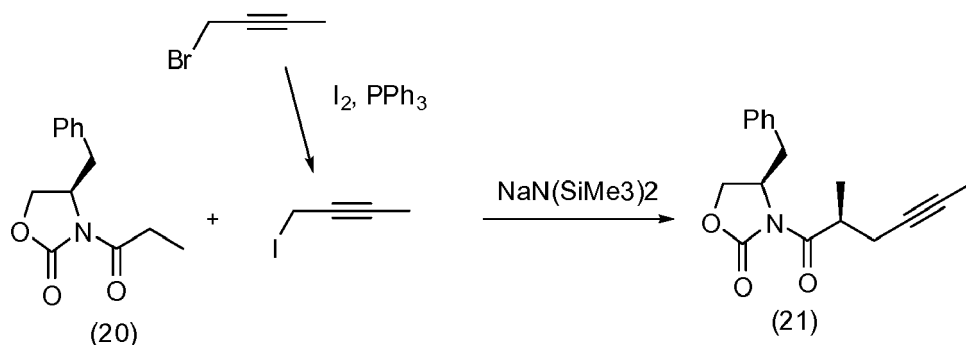


- 30 Preparación de (18). Un matraz de fondo redondo, de una boca, de 50 ml, equipado con un agitador magnético, se cargó con una disolución de producto intermedio 17 en metanol y la disolución de hidróxido de sodio (15 mg en

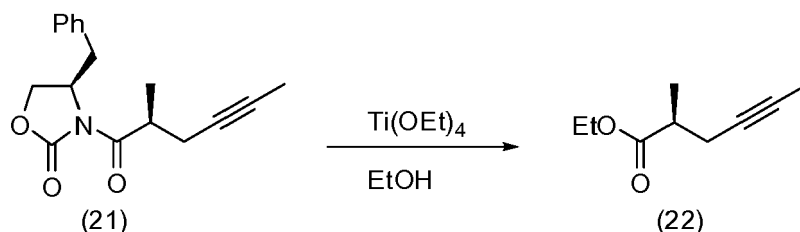
1,0 ml de agua). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiental durante la noche. Se monitorizó el avance de la reacción mediante CCF. Se añadió una cantidad adicional de hidróxido de sodio (25 mg disueltos en 1,0 ml de agua) y se aumentó la temperatura de la mezcla de reacción hasta 45 °C-55 °C durante 6-8 h. Se monitorizó el avance de la reacción mediante CCF. Se evaporó el disolvente a vacío para eliminar el metanol y se añadió agua a la mezcla de reacción. Se extrajo la fase acuosa con diclorometano (3x10 ml) para eliminar impurezas. Se ajustó el pH de la fase acuosa a 2-3 mediante adición de ácido clorhídrico diluido y se extrajo la fase acuosa con acetato de etilo (3x10 ml). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con agua (1x10 ml), salmuera (1x10 ml) y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro (1 g), se filtraron y se evaporó el filtrado a vacío para dar producto en bruto (isómero 314-d de beraprost, 18 mg).

Preparación de (19). Un matraz de fondo redondo, de una boca, de 50 ml, equipado con un agitador magnético, se cargó con una disolución de isómero 314-d de beraprost libre (18) en metanol y la disolución de hidróxido de sodio (2 mg disueltos en 1,0 ml de agua). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiental durante 1-2 h. Se evaporó el disolvente a vacío para eliminar el metanol y agua. Se añadió tolueno (5 ml) al material residual, amarillo y viscoso y se eliminó el tolueno a vacío para dar la sal de sodio de isómero 314-d de beraprost sólida (21 mg). Un ensayo de HPLC quiral indicó el isómero 314-d de beraprost (84 %) y se confirmó comparando con referencias de isómero 314-d de beraprost (una referencia consiste en isómero 314-d de beraprost y otra referencia consiste en mezcla de cuatro isómeros que incluye isómero 314-d de beraprost).

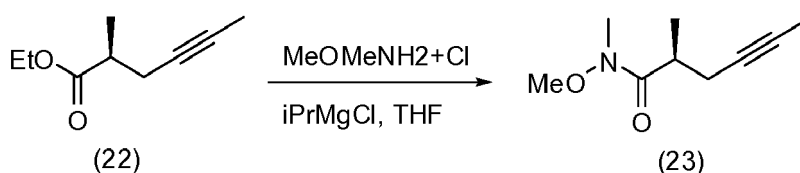
Ejemplo 2: formación de cadena lateral



Preparación de (21). Se seleccionó la oxazolidinona sustituida con bencilo 20 como material de partida. Había dado una alta selectividad en la síntesis. La desprotonación de 20 con $NaN(SiMe_3)_2$ y el tratamiento del enolato de sodio correspondiente con 1-yodo-2-butino recién preparado, que se preparó a partir del 1-bromo-2-butino comercialmente disponible, dieron la oxazolidinona sustituida 21 con un rendimiento del 70-90 %. La reacción de oxazolidinona 21 con 1-bromo-2-butino nunca llegó hasta completarse, ni siquiera con un exceso de reactivo. Puede prepararse 1-yodo-2-butino a partir de 2-butin-1-ol o 1-bromo-2-butino, mientras que la preparación *in situ* de 1-yodo-2-butino a partir de 1-bromo-2-butino es más conveniente y preferible.



Preparación de (22). Un matraz de fondo redondo, de tres bocas, de 250 ml, equipado con un agitador mecánico y un adaptador de entrada-salida de argón conectado a un burbujeador, se cargó con una disolución de oxazolidinona 21 (8,095 g) en EtOH (100 ml), seguido por adición de $Ti(OEt)_4$ (6,473). Se calentó la mezcla hasta reflujo durante 7-10 h. Se concentró la mezcla de reacción en un evaporador rotatorio a 20 °C/50 mbar. Se disolvió el residuo en EtOAc (100 ml) y se concentró el evaporador rotatorio, y se adsorbió el material en bruto sobre gel de sílice y se purificó mediante cromatografía en columna (gradiente: acetato de etilo/hexanos, 2-6 %) para dar éster 22 (6,27 g).

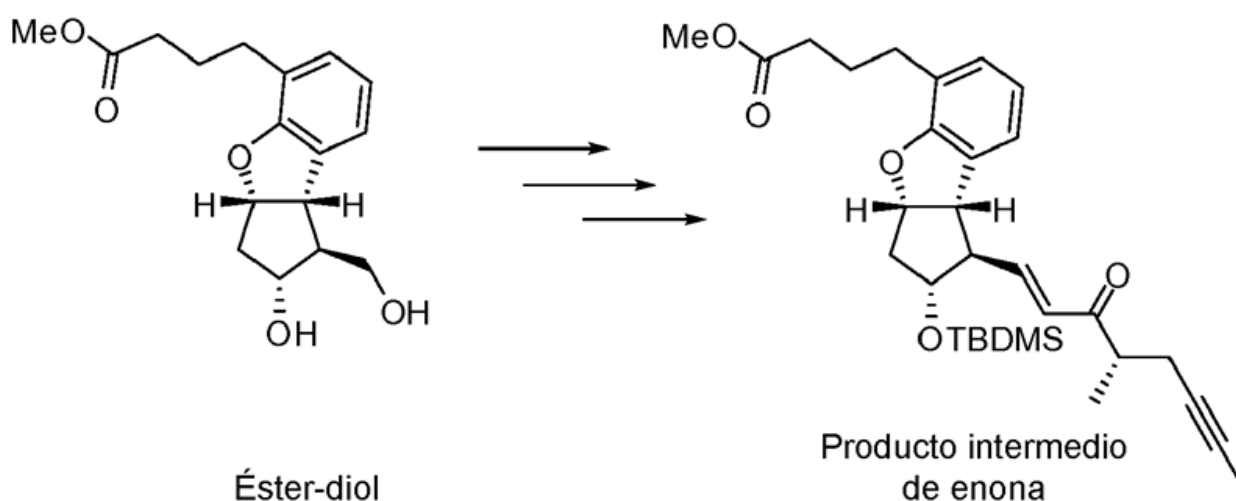


Preparación de (23). Un matraz de fondo redondo, de tres bocas, de 250 ml, equipado con un agitador mecánico y un adaptador de entrada-salida de argón conectado a un burbujeador, se cargó con una disolución de éster 22 (6,0 g) y $[\text{MeO}(\text{Me})\text{NH}_2]\text{Cl}$ (9,5 g) en THF (75 ml). A la disolución se le añadió gota a gota *i*-PrMgCl (48,6 ml, 2,0 M en THF) a 20 °C durante 45 min mediante un embudo de goteo. Tras agitarse la mezcla a 20 °C durante 30 min, se añadió NH_4Cl acuoso (4 ml). Se dejó calentar la mezcla hasta temperatura ambiental y se diluyó con MTBE (25 ml). Se filtró la suspensión a través de un lecho de Celite y se concentró a vacío. Se purificó el producto en bruto mediante cromatografía en columna (gradiente: EtOAc/hexanos, 5-25 %) para proporcionar amida de Weinreb 23 (3,45 g, 73 % a lo largo de dos etapas) como un aceite incoloro.



Preparación de (24). Un matraz de fondo redondo, de tres bocas, de 250 ml, equipado con un agitador mecánico y un adaptador de entrada-salida de argón conectado a un burbujeador, se cargó con una disolución de metilfosfonato de dimetilo (5,279 g) en THF (30 ml), seguido por adición gota a gota de *n*-BuLi (22,16 ml de 1,6 M en hexanos) a -78 °C mediante un embudo de goteo. Se agitó la mezcla a -78 °C durante 1 h y después se añadió una disolución de amida 23 (3,00 g) en THF (20 ml) durante 30-45 minutos mediante el embudo de goteo. Tras agitarse la mezcla a -78 °C durante 2 h, se añadió NH_4Cl acuoso (4 ml). Se dejó calentar la mezcla de reacción hasta temperatura ambiental, se diluyó con MTBE (50 ml), se filtró y se concentró a vacío. Se purificó el producto en bruto mediante cromatografía en columna (gradiente, EtOAc/hexanos, 0-8 %) para proporcionar fosfonato 24 (3,799 g, 92 %).

Ejemplo 3. preparación de producto intermedio de enona a partir de éster-diol



Etapla 1: protección del alcohol primario

Un matraz de fondo redondo, de dos bocas, de 500 ml, equipado con una barra de agitación magnética y un adaptador de entrada-salida de argón, se cargó con una disolución de éster-diol (1) (10,00 g) en diclorometano (200 ml). A esta disolución se le añadieron trietilamina (13,21 g), 4-(dimetilamino)piridina (4,0 g) y DMF (20 ml) a temperatura ambiental bajo argón. Se agitó la mezcla hasta que se obtuvo una disolución transparente. Se agitó la reacción durante ~31 h a temperatura ambiental. Tras ~31 h, se monitorizó el avance de la reacción mediante CCF. Se lavó la mezcla con cloruro de amonio saturado (200 ml). Se separó la fase orgánica, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a vacío para dar el producto en bruto (2) como un aceite viscoso. Se combinó el producto en bruto de otro lote de 10 g y se purificó mediante cromatografía en columna usando gel de sílice de 230-400 de malla y se eluyó con un disolvente en gradiente de acetato de etilo en hexanos (5-50 %). Se evaporaron a vacío las fracciones que contenían el compuesto deseado (mediante CCF) para proporcionar tritil éter (2) (33,82 g, 94,6 % a partir de dos lotes de 10 g). Se caracterizó el compuesto mediante datos espectrales.

Etapla 2: protección del alcohol secundario

Un matraz de fondo redondo, de dos bocas, de 1000 ml, equipado con una barra de agitación magnética y un

adaptador de entrada-salida de argón, se cargó con una disolución de tritil éter (2) (39,50 g) en diclorometano anhidro (600 ml). A esta disolución se le añadió 2,6-lutidina (18,51 g) a temperatura ambiental bajo argón. Se agitó la mezcla hasta que se obtuvo una disolución transparente. Se enfrió la mezcla hasta -15 °C y se añadió triflato de TBDMS (22,84 g) en porciones mientras se mantenía la temperatura por debajo de -10 °C. Se agitó la reacción durante ~1 h y se monitorizó el avance de la reacción mediante CCF. En esta fase la reacción era completa. A la mezcla de reacción se le añadieron hexanos (600 ml) y se dejó aumentar temperatura hasta la ambiental. Se hizo pasar esta mezcla a través de un lecho de gel de sílice de 230-400 de malla (384 g) y se eluyó con un disolvente en gradiente de acetato de etilo en hexanos (5-15 %). Se evaporaron a vacío las fracciones que contenían el compuesto deseado para proporcionar silil éter (3) (47,70 g, 99,6 %). Se caracterizó el compuesto mediante datos espectrales.

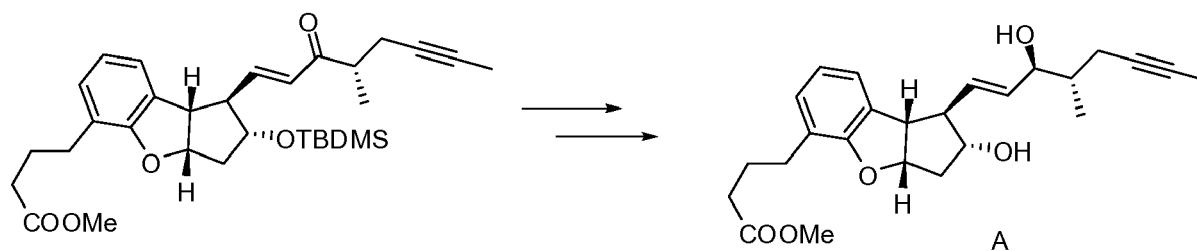
Etapas 3: desprotección del alcohol primario

Un matraz de fondo redondo, de dos bocas, de 500 ml, equipado con una barra de agitación magnética y un adaptador de entrada-salida de argón, se cargó con una disolución de éter de tritiloxi-TBDMS (3) (14,58 g) en diclorometano anhidro (175 ml). A esta disolución se le añadió cloruro de dietilaluminio (22,00 ml, 1 M en diclorometano, 1,0 eq.) a temperatura ambiental bajo argón. Se agitó la reacción durante -3 h y se monitorizó el avance de la reacción mediante CCF. En esta fase la reacción no era completa y se añadió un equivalente adicional de cloruro de dietilaluminio (22,00 l, 1 M en diclorometano, 1,0 eq.) a temperatura ambiental, y se agitó la mezcla de reacción durante otras 3 h mientras se monitorizó el avance mediante CCF. Tras un total de 6 h la mezcla de reacción mostró la presencia de algo de material de partida y se añadieron otros 0,5 equivalentes de cloruro de dietilaluminio (11,00 ml, 1 M en heptano, 0,5 eq.) a temperatura ambiental y se agitó la mezcla de reacción durante otra 1 h y se monitorizó el avance de la reacción mediante CCF. En esta fase la reacción era completa, y se enfrió la mezcla de reacción hasta 0°C. A la mezcla de reacción se le añadió una disolución saturada de bicarbonato de sodio (240 ml) (nota 2). Una vez que la temperatura aumentó hasta la ambiental y se extrajo el compuesto con diclorometano. Se lavaron los extractos combinados de diclorometano con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se evaporaron a vacío para obtener un aceite viscoso en bruto (14,01 g). Se hizo pasar este compuesto en bruto a través de un lecho de gel de sílice de 230-400 de malla (197 g) y se eluyó con una mezcla de disolventes en gradiente de acetato de etilo en hexanos (10-50 %). Se evaporaron a vacío las fracciones que contenían el compuesto deseado para proporcionar hidroxisilil éter (4) (8,54 g, 92,3 %). Se caracterizó el compuesto mediante datos espectrales.

Etapas 4: oxidación del alcohol primario y acoplamiento dando como resultado producto intermedio de enona

A una disolución enfriada (-78 °C) y con agitación de cloruro de oxalilo (23,00 ml) en diclorometano (60 ml) se le añadió lentamente una disolución de dimetilsulfóxido (4,33 ml) en diclorometano (35 ml) bajo argón. Tras agitar durante 45 minutos a de -78 °C a -70 °C, se añadió una disolución de alcohol (4) (8,54 g) en diclorometano (60 ml) a esta mezcla de reacción mientras se mantenía la temperatura por debajo de -65 °C. Tras agitar durante 60 minutos a -65 °C, se aumentó la temperatura de la mezcla de reacción hasta de -45 °C a -40 °C y se agitó durante 60 minutos a esta temperatura. Se enfrió esta mezcla de reacción hasta -65 °C y se extinguió mediante adición lenta de trietilamina (14,15 ml) (nota 1). Se agitó la mezcla de reacción durante otros 30 minutos a -65 °C y se comprobó si se había completado la reacción mediante CCF. Se aumentó la temperatura de mezcla de reacción hasta la ambiental y se añadió agua (60 ml). Se agitó la mezcla bifásica durante 5 minutos a temperatura ambiente tras lo cual se separó la fase orgánica y se extrajo la fase acuosa con diclorometano (2 x 75 ml) para garantizar la completa extracción de producto en la fase orgánica. Se lavaron los extractos orgánicos combinados con salmuera (100 ml), se secaron sobre sulfato de sodio y se evaporaron a vacío para obtener aldehído en bruto (9,77 g). En otro matraz de fondo redondo, de dos bocas, de 500 ml, equipado con una barra de agitación magnética y un adaptador de entrada-salida de argón, se cargó una disolución de cadena lateral de fosfonato (8,50 g) en MTBE (175 ml). A esto se le añadió LiOH·H₂O (1,86 g) y se agitó la mezcla durante -1 h. Tras -1 h, se añadió lentamente una disolución de aldehído (5) en bruto en MTBE (175 ml) a lo largo de un periodo de 10 minutos y se agitó hasta completarse la reacción (nota 3). Se monitorizó el avance de la reacción mediante CCF (nota 3). Tras completarse la reacción, se extinguió la mezcla de reacción añadiendo agua (175 ml) y se agitó la mezcla durante 15 minutos. Se separó la fase orgánica y se extrajo la fase acuosa con acetato de etilo (3 x 70 ml). Se lavaron los extractos orgánicos combinados con agua (70 ml), salmuera (30 ml), se secaron sobre sulfato de sodio y se evaporaron a vacío para obtener un líquido viscoso en bruto de producto intermedio de enona (6) (11,22 g). Se hizo pasar este producto intermedio de enona (6) en bruto a través de un lecho de gel de sílice de 230-400 de malla (328 g) y se eluyó con un disolvente en gradiente de acetato de etilo en hexanos (2-20 %). Se evaporaron a vacío las fracciones que contenían el compuesto deseado para proporcionar enona (6) (19,42 g, 80 %; se combinó este compuesto en bruto con 14,99 g de compuesto en bruto de otro lote y se realizó una cromatografía en columna combinada con los dos lotes). Se caracterizó el compuesto puro mediante datos espectrales.

Ejemplo 4: preparación de compuesto (A)



Opción 1: reducción/desprotección

5 Etapa 1: reducción selectiva

Un matraz de fondo redondo, de tres bocas, de 100 ml, equipado con una barra de agitación magnética, un termopar y un adaptador de entrada-salida de argón, se cargó con compuesto de enona (0,11 g) y tolueno anhidro (5,0 ml). Se añadió una disolución de (R)-(+)-2-metil-CBS-oxazaborolidina (1,0 M en tolueno) (0,43 ml) bajo argón a temperatura ambiental. Se enfrió la mezcla hasta $\sim 0^\circ\text{C}$ (baño de hielo seco/acetona) y se añadió lentamente complejo de borano-sulfuro de metilo (0,32 ml) manteniendo la temperatura entre -40°C y -30°C . Tras completarse la adición, se agitó la mezcla de reacción durante 1-2 h a de -30°C a -25°C . Se monitorizó el avance de la reacción mediante CCF. Se extinguió cuidadosamente la mezcla de reacción mediante adición lenta de metanol (2,0 ml) a lo largo de un periodo de 2-3 minutos manteniendo la temperatura entre -15°C y -10°C . Se dejó calentar la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente y se continuó la agitación durante otros 20-30 minutos. En esta fase, se añadió disolución acuosa saturada de cloruro de amonio (5,0 ml) con agitación. Se separó la fase orgánica y se extrajo la fase acuosa con acetato de etilo (2 x 15 ml). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera (10 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a vacío para dar alcohol en bruto (A) (0,27 g). Se hizo pasar este alcohol en bruto (A) a través de un lecho de gel de sílice de 230-400 de malla (22,5 g) y se eluyó con un disolvente en gradiente de acetato de etilo en hexanos (0-12 %). Se evaporaron a vacío las fracciones que contenían el compuesto deseado para proporcionar alcohol puro (7) (0,096 g, 87,2 %). Se caracterizó el compuesto mediante datos espectrales.

Etapa 2: desprotección de alcohol protegido

A una disolución de éster protegido con TBDMS (2,67 g) en metanol (50 ml) se le añadió HCl acuoso al 10 % (10,00 ml) a temperatura ambiente. Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiental hasta completarse la reacción. Tras -1 h se comprobó la mezcla de reacción mediante CCF para determinar si se había completado. En esta fase, se neutralizó la mezcla de reacción con bicarbonato de sodio saturado (10 ml) a pH 7-8 y se concentró a vacío para eliminar el metanol. Se diluyó la mezcla de reacción con agua (10 ml) y después se extrajo la mezcla con acetato de etilo (3 x 30 ml). Se lavaron los extractos de acetato de etilo combinados con salmuera (15 ml), se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron a vacío para dar éster de beraprost (A) como líquido viscoso en bruto de color amarillo pálido (2,31 g). Se purificó el producto en bruto mediante cromatografía en columna usando un disolvente en gradiente de acetato de etilo en hexanos (0-90 %). Se evaporaron a vacío las fracciones que contenían el compuesto deseado para proporcionar éster de beraprost (A) (1,26 g) que se cristalizó usando una mezcla de acetato de etilo y ciclopentano para obtener éster con una pureza quiral del 96,24 % (mediante HPLC); p.f. $82-83^\circ\text{C}$ (dec.); requerido: C = 72,79; H = 7,82; hallado: C = 72,86; H = 7,41. Se caracterizó el compuesto mediante datos espectrales.

40 Opción 2: desprotección/reducción

Etapa 1: desprotección del alcohol protegido

A una disolución de enona (0,450 g) en metanol (10 ml) se le añadió HCl acuoso al 10 % (0,90 ml) a temperatura ambiental. Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiental hasta completarse la de reacción. Tras -3 h se comprobó la mezcla de reacción mediante CCF para determinar si se había completado. En esta fase, se neutralizó la mezcla de reacción con bicarbonato de sodio saturado a pH 7-8 y se concentró a vacío para eliminar el metanol. Se diluyó la masa de reacción con agua (10 ml) y se extrajo la mezcla con acetato de etilo (2 x 15 ml). Se lavaron los extractos de acetato de etilo combinados con salmuera (10 ml), se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron a vacío para dar el ceto-alcohol como un líquido viscoso en bruto de color amarillo pálido (0,400 g). Se cristalizó el producto en bruto usando una mezcla de acetato de etilo y hexanos para obtener ceto-alcohol cristalino puro (0,210 g, 60 %); p.f. $75-76^\circ\text{C}$. Se caracterizó el compuesto mediante datos espectrales.

Etapa 2: reducción selectiva

55 Un matraz de fondo redondo, de tres bocas, de 100 ml, equipado con una barra de agitación magnética, un termopar y un adaptador de entrada-salida de argón, se cargó con ceto-alcohol (8) (3,25 g) y tolueno anhidro (100 ml). Se añadió una disolución de (R)-(+)-2-butil-CBS-oxazaborolidina (1,0 M en tolueno) (23,8 ml) bajo argón a temperatura

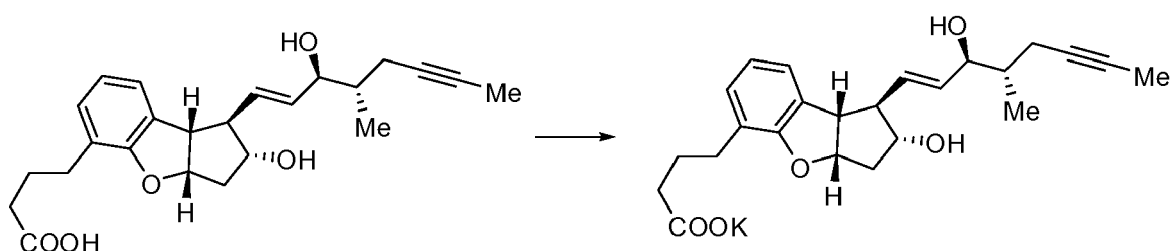
ambiente. Se enfrió la mezcla hasta -15°C (baño de hielo seco/acetona) y se añadió lentamente catecolborano (23,8 ml) manteniendo la temperatura entre -15°C y -10°C . Tras completarse la adición, se agitó la mezcla de reacción durante 1-2 h mientras se dejó lentamente aumentar la temperatura hasta temperatura ambiente. Se monitorizó el avance de la reacción mediante CCF. Se extinguió cuidadosamente la mezcla de reacción mediante adición lenta de metanol (50 ml) a lo largo de un periodo de 10 minutos manteniendo la temperatura entre -15°C y -10°C . Se dejó calentar la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente y se continuó la agitación durante otros 20-30 minutos. En esta fase, se añadió una disolución acuosa saturada de cloruro de amonio (10 ml) con agitación. Se separó la fase orgánica y se extrajo la fase acuosa con acetato de etilo (3 x 50 ml). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera (15 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a vacío para dar éster de beraprost en bruto (A). Se purificó el producto en bruto mediante cromatografía en columna usando un disolvente en gradiente de acetato de etilo en hexanos (0-90 %). Se evaporaron a vacío las fracciones que contenían el compuesto deseado para proporcionar éster de beraprost (A) (2,53 g, 77 %). Se cristalizó una pequeña muestra usando una mezcla de acetato de etilo y hexanos para obtener éster-diol de beraprost analíticamente puro, p.f. $75-76^{\circ}\text{C}$. Se caracterizó el compuesto mediante datos espectrales.

Ejemplo 5: de compuesto A a beraprost 314d a una sal

Síntesis de beraprost 314d

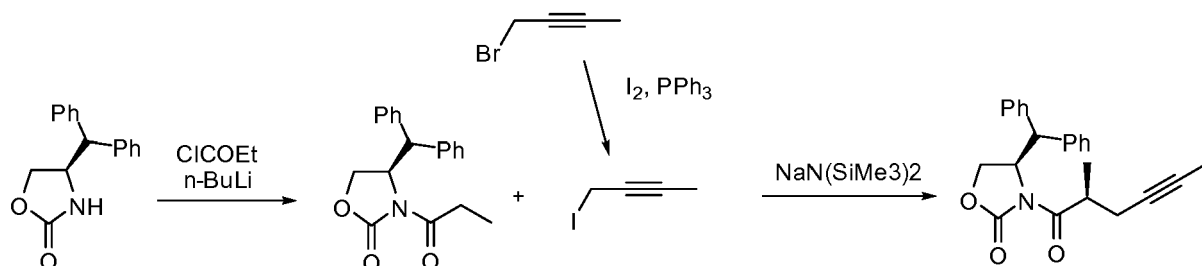
A una disolución de éster de beraprost (A) (0,700 g) en metanol (10 ml) se le añadió una disolución de hidróxido de sodio (0,815 g en 2,0 ml agua) a temperatura ambiente. Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante -16 h y se monitorizó el avance de la reacción mediante CCF. Se concentró la mezcla de reacción a vacío para eliminar el metanol y se diluyó con agua (10 ml). Se acidificó esta mezcla con disolución de ácido clorhídrico al 10 % a pH 2-3. Se extrajo la mezcla con acetato de etilo (2 x 10 ml). Se lavaron los extractos de acetato de etilo combinados con salmuera (1 x 10 ml), se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron a vacío para dar el estereoisómero deseado de beraprost (314d) como un sólido espumoso (0,700 g). Se usó este ácido como tal para la formación de sal de potasio.

Síntesis de sal de potasio de beraprost (314d)



Un matraz de fondo redondo, de dos bocas, de 100 ml, equipado con un agitador magnético y un termómetro, se cargó con beraprost (314d) (0,500 g) y acetato de etilo (15 ml). Se calentó esta mezcla hasta $75-80^{\circ}\text{C}$ para obtener una disolución transparente. A esta disolución transparente se le añadió hidróxido de potasio (0,066 g) en etanol (3,0 ml) y se agitó durante algunos minutos a $75-80^{\circ}\text{C}$, después se dejó enfriar la mezcla hasta temperatura ambiente a lo largo de un periodo de aproximadamente 2 h. A temperatura ambiente, se aisló el producto precipitado mediante filtración y se lavó con etanol. Se transfirió el producto de un embudo Buchner a un plato de vidrio para secarse al aire durante la noche bajo una campana extractora para proporcionar sal de beraprost sólida, blanca, de flujo libre (0,420 g); se cristalizó el sólido en etanol y agua para obtener estereoisómero puro de sal de potasio de beraprost, pureza quiral del 99,6 % mediante HPLC quiral; p.f. $270-272^{\circ}\text{C}$ (dec.); requerido: C =66,03; H =6,70; hallado C =65,82; H =6,67. Se caracterizó el compuesto mediante datos espectrales.

Ejemplo 6: síntesis de cadena lateral con metilo quiral



Etapla 1: un matraz de fondo redondo, de tres bocas, de 2 l, equipado con un agitador mecánico y un adaptador de entrada-salida de argón conectado a un burbujeador, se cargó con una disolución de (R)-(+)-4-(difenilmetil)2-

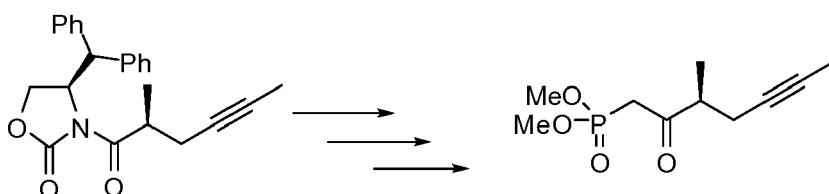
oxazolidinona (2,25 g en 200 ml de THF). Se enfrió la disolución hasta -78 °C bajo argón. A la disolución se le añadió n-butil-litio en hexanos (1,6 M, 64,80 ml) gota a gota a -78 °C a lo largo de un periodo de 45-60 minutos. Se agitó la mezcla de reacción a -78 °C durante 30-45 min. Después, se añadió cloruro de propionilo (20,10 g disueltos en 30-50 ml de THF seco) gota a gota a -78 °C a lo largo de 15-30 min. Se agitó la mezcla a -78 °C durante 1-2 h (nota 1). Se extinguió la mezcla de reacción con disolución saturada de cloruro de amonio (15 ml) a entre -78 °C y -60 °C y después se dejó calentar hasta temperatura ambiental. Se añadió una cantidad adicional de cloruro de amonio (100 ml) a la mezcla de reacción a temperatura ambiental y se agitó con remolino la mezcla en un embudo de decantación. Se separó la fase orgánica de la fase acuosa. Se extrajo la fase acuosa con MTBE (2 x 100 ml). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con NaHCO₃ acuoso (100 ml), salmuera (100 ml), después se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro seguido por filtración. Se concentró a vacío el filtrado para proporcionar producto sólido en bruto (30,38 g, cuantitativo).

Etapas 2: un matraz de fondo redondo de 500 ml equipado con un agitador magnético y un adaptador de entrada-salida de argón conectado a un burbujeador, se cargó con 1-bromo-2-butino (23,21 g) y THF (100-120 ml) bajo argón a temperatura ambiente. A la disolución de 1-bromo-2-butino se le añadió yoduro de sodio (27,90 g). Se agitó la mezcla de reacción durante 2-3 h a temperatura ambiente. Se filtró la suspensión usando un papel de filtro de Whatmann n.º 50 y se lavó el sólido con THF seco (15-30 ml). Se usó el filtrado que contenía 1-yodo-2-butino en THF en la siguiente etapa.

Etapas 3: un matraz de fondo redondo, de tres bocas, de 2 l, equipado con un agitador mecánico y un adaptador de entrada-salida de argón conectado a un burbujeador, se cargó con una disolución de NaN(SiMe₃)₂ (1,0 M, 174 ml). A esta disolución se le añadió una disolución de oxazolidinona (36 g en 50-80 ml de THF) gota a gota a -78 °C. Tras agitar la mezcla a -78 °C durante 60-120 min, se añadió 1-yodo-2-butino (recién preparado en THF en la etapa uno) gota a gota a -78 °C a lo largo de un periodo de 45-60 min usando un embudo de goteo. Se agitó la mezcla durante 2 h y después se extinguió la mezcla de reacción con ácido acético (11 ml) a -78 °C. Se dejó calentar la mezcla hasta temperatura ambiental y se añadió cloruro de sodio acuoso (500-750 ml). Se separó la fase orgánica de la fase acuosa. Se extrajo la fase acuosa con MTBE (3 x 400 ml). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con NaHCO₃ acuoso (100 ml), después se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, seguido por filtración. Se concentró a vacío el filtrado hasta 1/5 del volumen total. Se añadió etanol (150 ml) y se concentró la mezcla a vacío para dar una suspensión. Se añadió una cantidad adicional de etanol (200 ml) y después se concentró de nuevo a vacío para dar una suspensión con el fin de eliminar otros disolventes arrastrados de la reacción y el tratamiento final.

Cristalización: a la suspensión resultante se le añadió etanol, 300-350 ml, y se calentó la mezcla para obtener una disolución transparente. Se dejó enfriar lentamente la disolución transparente hasta temperatura ambiental. Se recogió el sólido resultante mediante filtración y se lavó con una disolución de etanol en hexanos (50 %, 50-150 ml). Se transfirió el producto sólido a una bandeja de vidrio y se secó al aire para proporcionar oxazolidinona cristalina blanca (24,74 g, 59 %), p.f. 128-130 °C.

Ejemplo 7: síntesis de cadena lateral de fosfonato



Etapas 1: un matraz de fondo redondo de 500 ml equipado con un agitador mecánico se cargó con una disolución de oxazolidinona 8 (24,50 g) en THF (295 ml), agua (114 ml) y LiOH (2,273 g). Se agitó la mezcla a temperatura ambiental durante 16-24 h. Se añadió lentamente una disolución saturada de bicarbonato de sodio (50-75 ml) a la mezcla de reacción mientras se agitaba. Se extrajo la mezcla de reacción con MTBE (5 x 100 ml) para eliminar el agente auxiliar quiral y las impurezas. Se ajustó la fase acuosa a pH 3-4 mediante adición de ácido clorhídrico diluido y se extrajo con MTBE (3 x 150 ml). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera (1 x 150 ml) y después se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, seguido por filtración. Se concentró a vacío el filtrado para dar ácido carboxílico en bruto (6,4 g, 74,5 %).

Etapas 2: un matraz de fondo redondo de 500 ml equipado con un agitador magnético, se cargó con ácido carboxílico (10) (6,35 g), 2-cloro-4,6-dimetoxi-1,3,5-triazina (11,93 g) y N-metilmorfolina (14,6 ml) en THF (70-100 ml). Se agitó la suspensión a temperatura ambiental durante 1-2 h. Tras agitar durante 1-2 h, se añadió MeO(Me)NH·HCl (5,89 g) y se agitó la mezcla a TA durante la noche (16-18 h). A la mezcla de reacción se le añadió hexano (50-100 ml). Se filtró la suspensión a través de un lecho de Celite. Se lavó el lecho de Celite con hexanos (50-100 ml). Se concentró a vacío el filtrado para proporcionar amida en bruto (11). Se disolvió el producto en bruto en hexano (50-100 ml) y se filtró de nuevo a través de un lecho de Celite con el fin de eliminar impurezas sólidas suspendidas. Se lavó el lecho de Celite con hexanos (50-100 ml). Se concentró a vacío el filtrado para proporcionar producto en bruto. Se purificó el producto en bruto mediante cromatografía en columna de gel de sílice (gradiente: EtOAc/hexanos, 5-25 %) para

proporcionar amida de Weinreb (7,2 g, 85 %) como un aceite incoloro con una pureza del 98,42 % (mediante HPLC quiral).

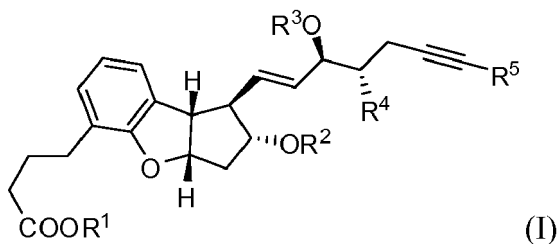
5 Etapa 3: un matraz de fondo redondo, de tres bocas, de 500 ml, equipado con un agitador magnético y un adaptador de entrada-salida de argón conectado a un burbujeador, se cargó con una disolución de metilfosfonato de dimetilo (A) (13,00 g) en THF (50 ml) seguido por adición gota a gota de n-BuLi (1,6 M en hexanos, 52,50 ml) a -78 °C usando un embudo de goteo. Se agitó la mezcla a -78 °C durante 1 h y después se añadió una disolución de amida 10 11 (7,10 g) en THF (20-30 ml) a lo largo de un periodo de 30-45 minutos usando un embudo de goteo. Tras completarse la adición, se agitó la mezcla a -78 °C durante 2 h, después se extinguió la reacción con NH₄Cl acuoso (100 ml). Se dejó calentar la mezcla hasta temperatura ambiental. Se extrajo la mezcla con acetato de etilo (3 x 75 ml). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera (1 x 50 ml), después se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, seguido por la filtración. Se concentró a vacío el filtrado para proporcionar producto en bruto. Se purificó el producto en bruto mediante cromatografía en columna (gradiente, EtOAc/hexanos, 10-100 %) para proporcionar 15 éster dimetilico del ácido (S)-3-metil-2-oxohept-5-inilfosfónico (9,218 g, 95 %).

Aunque lo anterior se refiere a realizaciones particulares preferidas, se entenderá que la presente invención no se limita a lo mismo. A los expertos habituales en la técnica se les ocurrirá que pueden realizarse diversas modificaciones a las realizaciones divulgadas y que se pretende que tales modificaciones estén dentro del alcance de la presente invención tal como se representa por las reivindicaciones.

20

REIVINDICACIONES

1. Procedimiento para preparar un compuesto de la siguiente fórmula:



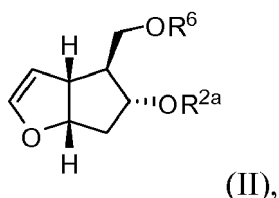
en la que R¹ representa un catión, H o alquilo C₁₋₁₂,

R² y R³ representan cada uno H o un grupo protector de hidroxilo,

R⁴ representa H o alquilo C₁₋₃, y

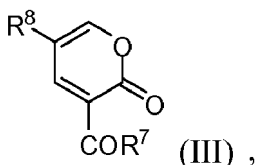
R⁵ representa H o alquilo C₁₋₆, que comprende las etapas de:

(1) realizar una reacción de cicloadición en el compuesto de la siguiente fórmula:

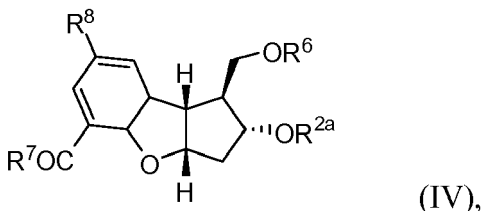


en la que en R^{2a} y R⁶ representan independientemente grupos protectores de hidroxilo,

con un compuesto de la siguiente fórmula:

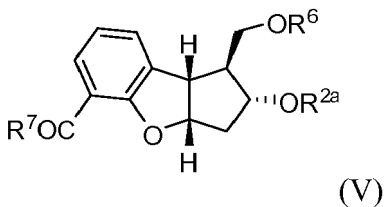


en la que R⁷ representa alcoxilo C₁₋₆ o alquil C₁₋₁₂-COOR⁹, en el que R⁹ representa alquilo C₁₋₃ y R⁸ representa haluro o H para formar un compuesto de la siguiente fórmula:

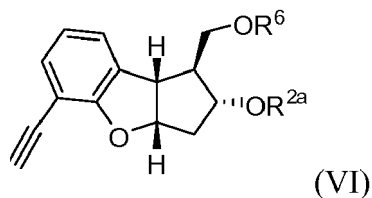


en la que R^{2a}, R⁶, R⁷ y R⁸ se definieron cada uno anteriormente;

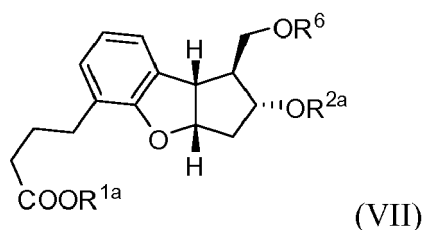
(2) aromatizar el ciclodieno de fórmula (IV) para formar el producto aromático de la siguiente fórmula:



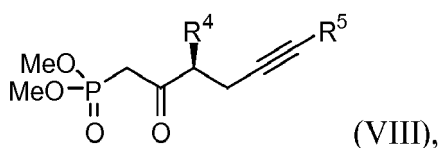
(3) reducir el éster del compuesto de fórmula (V) para dar un alcohol bencílico y oxidación de alcohol bencílico para dar un aldehído seguido por adición de un carbono a dicho aldehído para formar un alquino dando como resultado un compuesto de la siguiente fórmula:



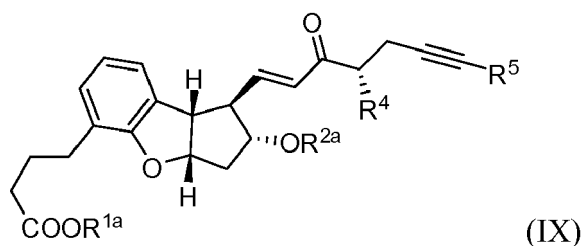
(4) acoplar el alquino terminal con $N_2CH_2CO_2R^{1a}$, en el que R^{1a} representa un alquilo C_{1-12} seguido por hidrogenación del alquino para dar su alcano correspondiente para formar un compuesto de la siguiente fórmula:



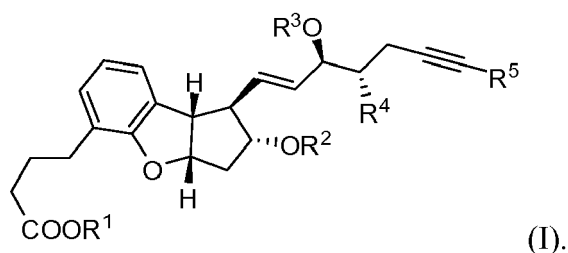
(5) desproteger de manera selectiva el grupo protector de hidroxilo primario, seguido por oxidación del grupo hidroxilo primario para dar el aldehído correspondiente, seguido por acoplamiento con una cadena lateral de la fórmula:



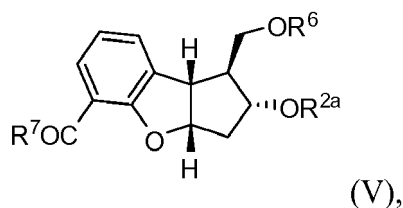
en la que R^4 y R^5 se definieron cada uno anteriormente para formar un compuesto de la siguiente fórmula:



(6) reducción de la cetona, desprotección de cualquier grupo protector de hidroxilo restante y opcionalmente convertir R^{1a} en un catión o H para formar un compuesto de la siguiente fórmula:

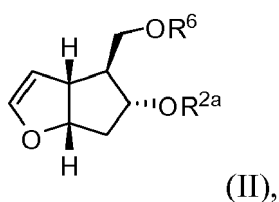


2. Procedimiento para preparar un compuesto isomérico producido de manera estereoselectiva de la siguiente fórmula:

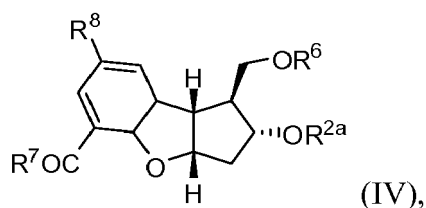


en la que en R^{2a} y R^6 representan independientemente grupos protectores de hidroxilo y R^7 representa alcoxilo C_{1-6} o alquil $C_{1-12}-COOR^9$, en el que R^9 representa alquilo C_{1-3} que comprende las etapas de:

(1) realizar una reacción de cicloadición en el compuesto de la siguiente fórmula:

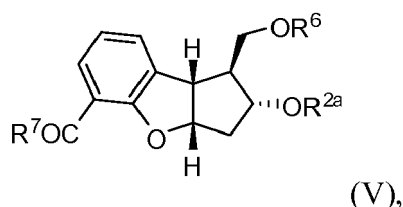


en la que en R^{2a} y R^6 representan independientemente grupos protectores de hidroxilo para formar un compuesto de la siguiente fórmula:



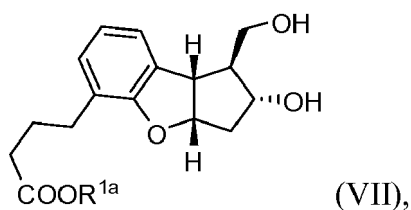
en la que R^{2a} , R^6 y R^7 se definieron cada uno anteriormente;

(2) aromatización del ciclodieno de fórmula (IV) para formar el producto aromático de la siguiente fórmula:



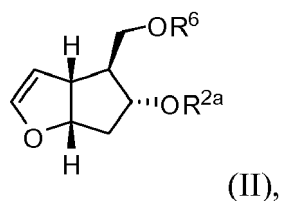
en la que R^{2a} , R^6 y R^7 se definieron cada uno anteriormente.

3. Procedimiento según la reivindicación 1, en el que el compuesto de fórmula (I) se produce como un isómero individual sustancialmente puro.
4. Procedimiento según la reivindicación 1, en el que R^1 es un catión o H, R^2 y R^3 son H, R^4 y R^5 son CH_3 .
5. Procedimiento según la reivindicación 1 ó 2, en el que R^{2a} y R^6 representan cada uno independientemente trimetilsililo, trietilsililo, t-butildimetilsililo, t-butildifenilsililo, fenildimetilsililo o tetrahidropiranilo.
6. Procedimiento según la reivindicación 1 ó 2, en el que la cicloadición de la etapa (1) es una reacción de Diels-Alder con demanda electrónica inversa seguida por descarboxilación térmica.
7. Procedimiento según la reivindicación 1 ó 2, en el que la etapa de aromatización (2) es tratamiento del compuesto de fórmula (IV) con paladio sobre carbono.
8. Procedimiento para preparar un compuesto de la siguiente fórmula:

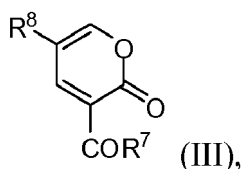


en la que R^{1a} representa un catión, H o alquilo C₁₋₁₂, que comprende las etapas de:

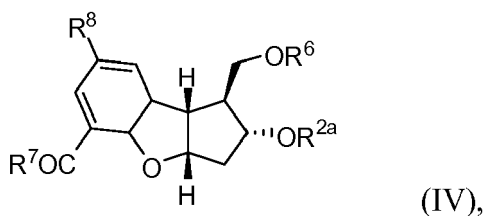
- 5 (1) realizar una reacción de cicloadición en el compuesto de la siguiente fórmula:



- 10 en la que en R^{2a} y R⁶ representan independientemente grupos protectores de hidroxilo, con un compuesto de la siguiente fórmula:

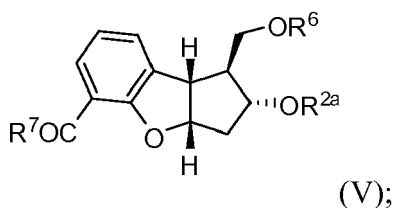


- 15 en la que R⁷ representa alcoxilo C₁₋₆ o alquil C₁₋₁₂-COOR⁹, en el que R⁹ representa alquilo C₁₋₃ y R⁸ representa haluro o H para formar un compuesto de la siguiente fórmula:

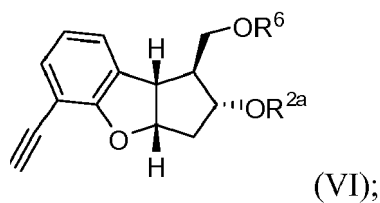


- 20 en la que R^{2a}, R⁶, R⁷ y R⁸ se definieron cada uno anteriormente;

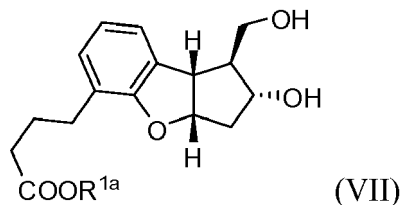
- (2) aromatizar el ciclodieno de fórmula (IV) para formar el producto aromático de la siguiente fórmula:



- 25 (3) reducir el éster del compuesto de fórmula (V) para dar un alcohol bencílico y oxidación de alcohol bencílico para dar un aldehído seguido por adición de un carbono a dicho aldehído para formar un alquino dando como resultado un compuesto de la siguiente fórmula:



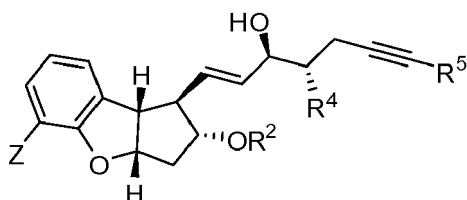
(4) acoplar el alquino terminal con $N_2CH_2CO_2R^{1a}$, en el que R^{1a} representa un alquilo C_{1-12} seguido por hidrogenación del alquino para dar su alcano correspondiente seguido por desprotección de los grupos protectores de hidroxilo para formar un compuesto de la siguiente fórmula:



en la que R^{1a} representa un catión, H o alquilo C_{1-12} .

9. Procedimiento según la reivindicación 8, en el que el compuesto de fórmula (VII) se produce como un isómero individual sustancialmente puro.

10. Procedimiento para preparar un compuesto sustancialmente puro de la siguiente fórmula:



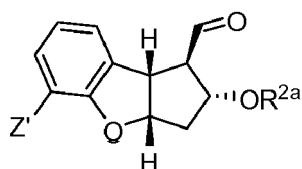
R^2 representa H,

R^4 representa H o alquilo C_{1-3} ,

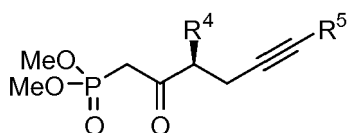
R^5 representa H o alquilo C_{1-6} , y

Z representa alquilo $C_{1-12}-COOR^{12}$, R^{12} es un catión, H o alquilo C_{1-12} , que comprende las etapas de:

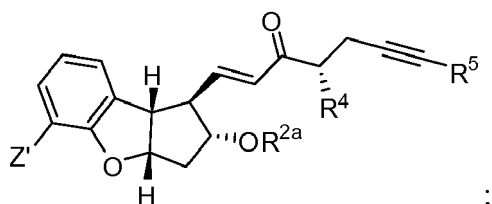
(1) hacer reaccionar un aldehído de la fórmula



con un compuesto sustancialmente puro de la fórmula:

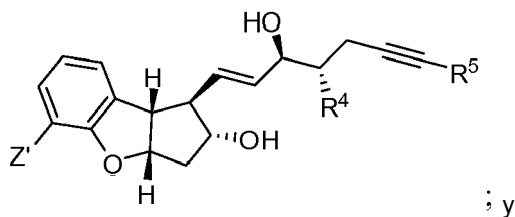


en la que Z' es alquilo $C_{1-12}-COOR^{12}$, R^{12} es un alquilo C_{1-6} o un grupo protector, R^{2a} es un grupo protector de sililo, R^4 y R^5 se definieron cada uno anteriormente para formar un compuesto de la siguiente fórmula:



(2) reducir de manera selectiva el carbonilo y desproteger el alcohol secundario para formar un compuesto

sustancialmente puro de la siguiente fórmula:



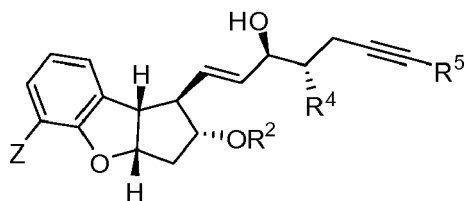
5 (3) opcionalmente desproteger el éster del ácido protegido de Z' para formar un ácido o una sal del mismo.

11. Procedimiento según la reivindicación 10, en el que la reducción selectiva del carbonilo incluye un catalizador asimétrico.

10 12. Procedimiento según la reivindicación 10, en el que la etapa 3 no es opcional, y Z' es alquil C₁₋₁₂-COOR¹², y R¹² es un alquilo C₁₋₆.

13. Procedimiento según la reivindicación 10, en el que la etapa 3 no es opcional y R⁴ y R⁵ son cada uno CH₃, Z es (CH₂)₃COOR¹² y R¹² es un catión, tal como K⁺, o H.

15 14. Procedimiento según la reivindicación 13, en el que el compuesto sustancialmente puro resultante comprende más del 99 % del isómero representado por la siguiente fórmula:



20 15. Procedimiento según la reivindicación 10, en el que R^{2a} es trimetilsililo, trietilsililo, t-butildimetilsililo, t-butildifenilsililo o fenildimetilsililo.

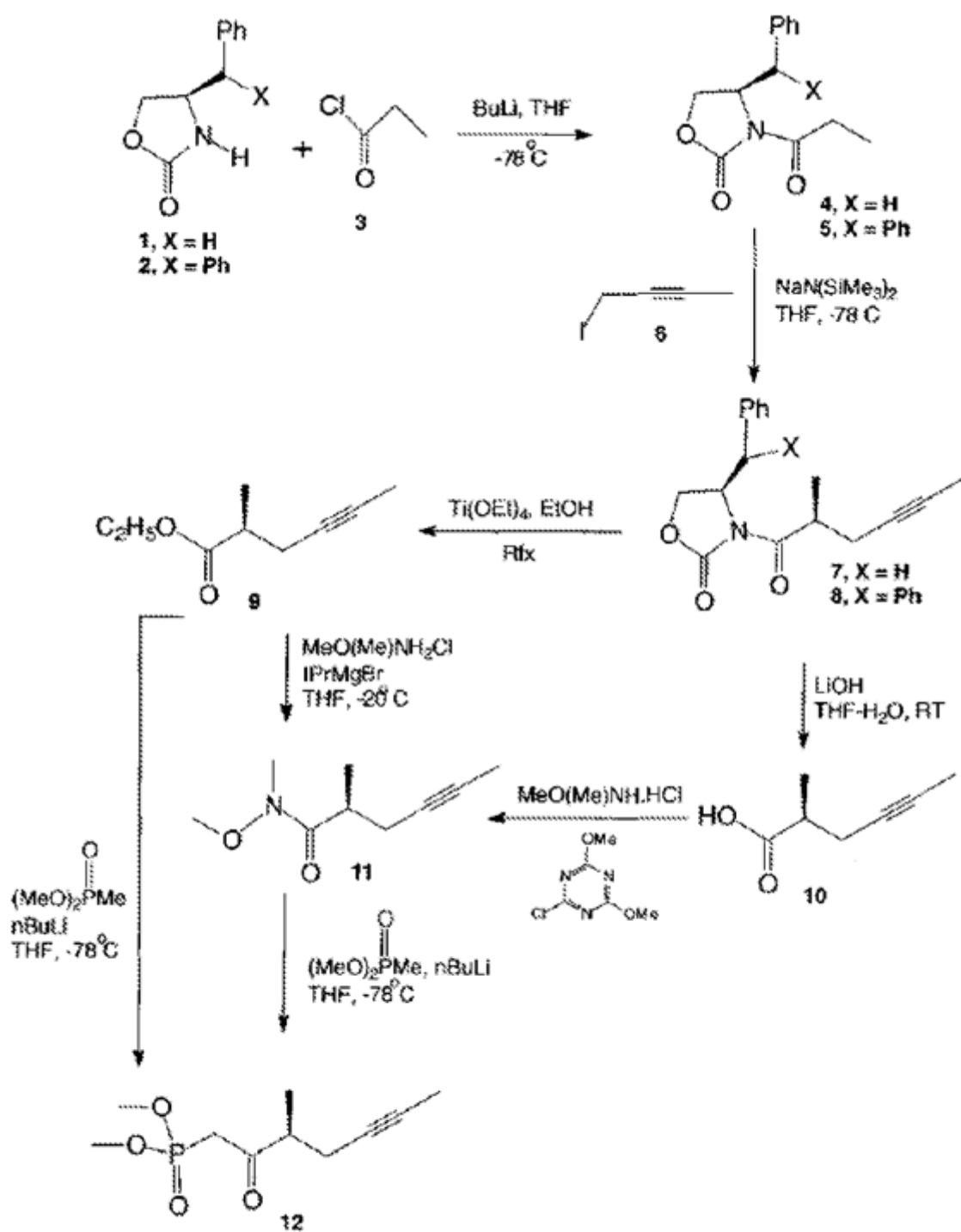


Figura 1

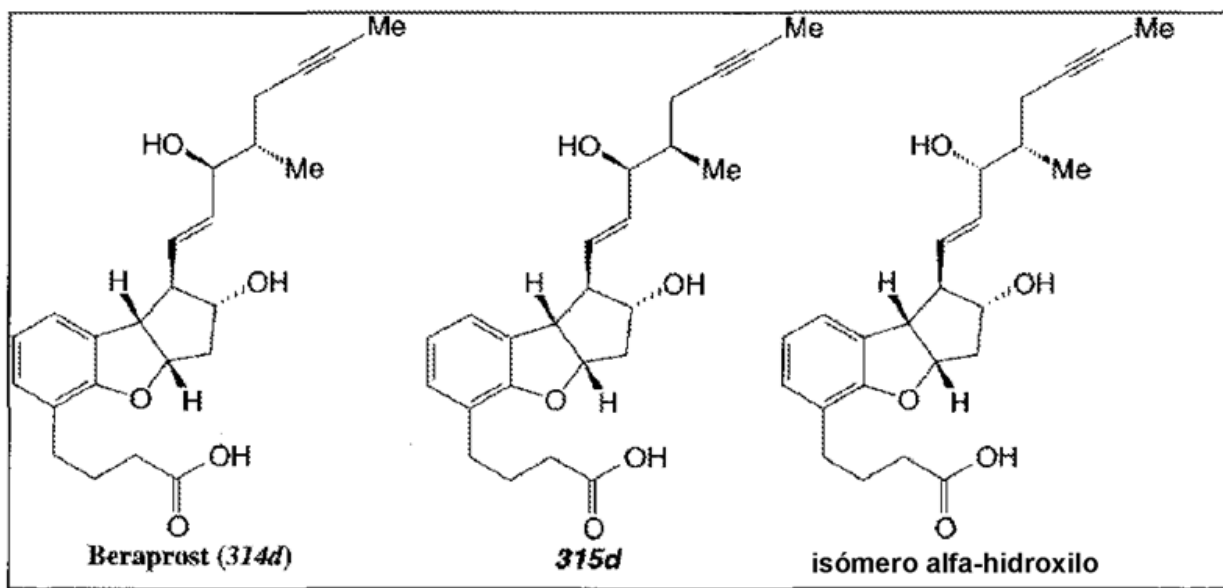


Figura 2

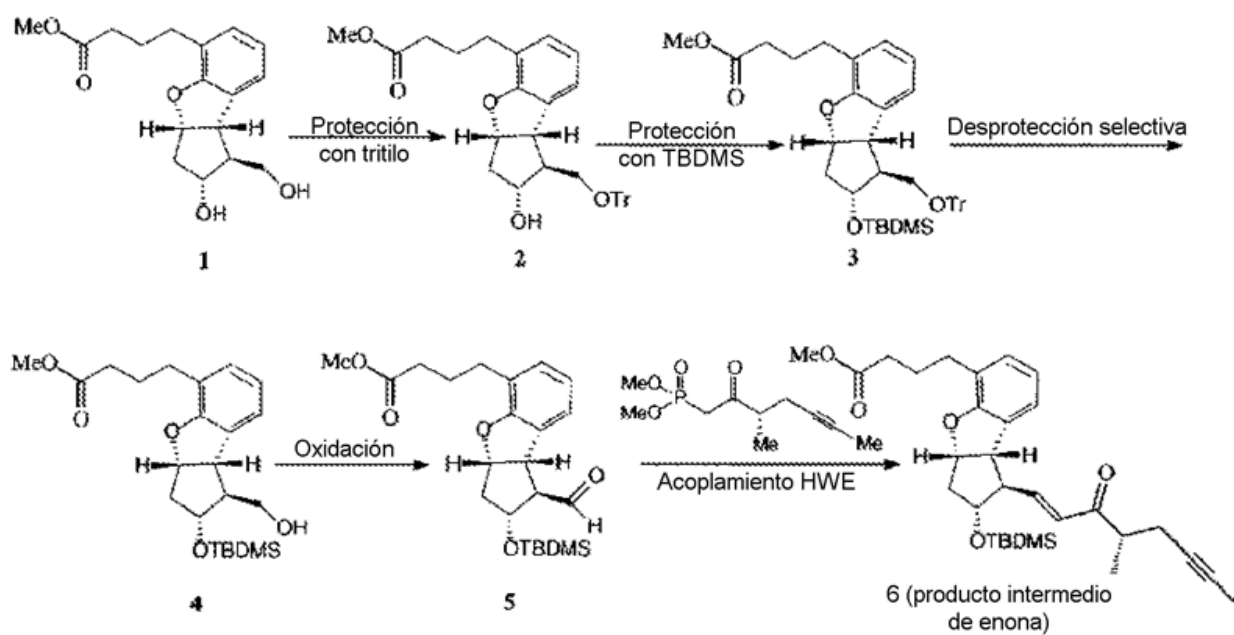


Figura 3

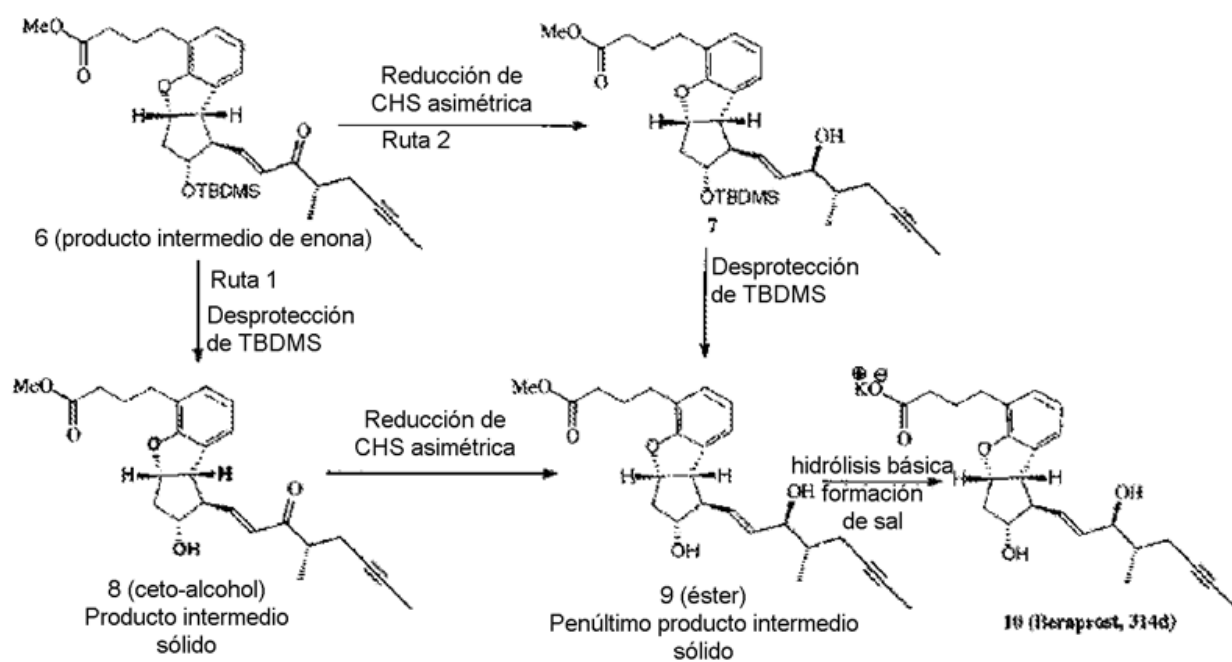


Figura 4