

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 767 583**

51 Int. Cl.:

C07D 307/77 (2006.01)

C07D 405/06 (2006.01)

C07B 39/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **24.10.2013 PCT/JP2013/078871**

87 Fecha y número de publicación internacional: **01.05.2014 WO14065382**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **24.10.2013 E 13848455 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **27.11.2019 EP 2913329**

54 Título: **Método para fabricar un compuesto de difluorolactona**

30 Prioridad:

26.10.2012 JP 2012236261

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

18.06.2020

73 Titular/es:

**AGC INC. (100.0%)
5-1, Marunouchi 1-chome, Chiyoda-ku
Tokyo 100-8405, JP**

72 Inventor/es:

**ISHIBASHI, YUICHIRO y
MATSUMURA, YASUSHI**

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

ES 2 767 583 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 para fabricar un compuesto de difluorolactona

La presente invención se refiere a un procedimiento para producir un compuesto de difluorolactona, que se caracteriza por difluorar selectivamente la posición α de un grupo carbonilo sin formar un subproducto apenas soluble.

Los compuestos de difluoroéster son compuestos importantes como productos farmacéuticos y productos químicos agrícolas, o como sus intermedios. Por ejemplo, se conocen intermedios para agentes antineoplásicos (L.W. Hertel et al., J. Org. Chem., 53, 2406 (1988)), intermedios para difluoroprostaglandinas (JP-A-56-501319), difluoropéptidos (S. Thaisrivongs et al., J. Med. Chem., 29, 2080 (1986)), etc.

Como agentes de fluoración electrófila a usar para preparar fluorocompuestos, se conocen desde hace relativamente mucho tiempo flúor gaseoso, fluoruro de xenón, fluoruro de perclorilo, etc. Además, en los últimos años, se han usado también y son conocidos agentes de fluoración electrófila tales como N-fluorosulfonimida, N-fluorosulfonamida, etc., por ejemplo, por D.H.R. Barton et al. (USP 3917688, J. Chem. Soc. Perkin I, 732 (1974)), etc.

En la fluoración mediante tales agentes de fluoración electrófila, la fluoración se lleva a cabo usualmente por desprotonación en la posición α de un grupo aceptor de electrones para preparar un enolato activo en el sistema. Sin embargo, tal reacción tiene algunos problemas. En primer lugar, el sustrato a difluorar es bastante limitado. Para que la difluoración avance, el sustrato está limitado a un compuesto que tiene grupos electrófilos tales como grupos carbonilo, anillos aromáticos, grupos sulfonilo, grupos fosforilo o enlaces carbono-carbono insaturados en ambos lados del grupo metileno a difluorar, o un compuesto que tiene una electrofilia más alta que una cetona usual, tal como una arilcetona, y en la difluoración de una dialquilcetona o éster, es probable que se obtenga una mezcla de un producto de monofluoro y un producto de difluoruro. Esto se considera atribuible a que tal desprotonación por una base es más difícil en el caso del producto de monofluoro que del material de partida, y el monofluoroenolato formado es inestable.

En segundo lugar, en un caso en el que un producto de difluoro y un producto de monofluoro se obtienen como mezcla, los dos productos son similares en sus propiedades físicas y químicas tales como sus puntos de ebullición, polaridad, etc., por lo que puede ser difícil a veces separarlos por un método de separación tal como recristalización, destilación o cromatografía en columna.

Para resolver los problemas anteriores y llevar a cabo la difluoración de un compuesto con reactividad inadecuada, se ha adoptado ampliamente una reacción de difluoración de dos etapas en la que el producto de monofluoro se aísla antes y a continuación se somete a fluoración de nuevo. Por ejemplo, por Yana Cen, et al. (J. Org. Chem., 5779 (2009)), desoxiribonolactona se hizo reaccionar con N-fluorobencenosulfonimida y hexametildisilazida de litio para obtener un producto de monofluoro, que se hizo reaccionar de nuevo con los mismos reaccionantes para obtener un producto de difluoro con un rendimiento de 51%. Sin embargo, este método no se puede considerar un método preferido, dado que el número de etapas se incrementa cuando se compara con el método de sintetizar el producto de difluoro directamente.

Para llevar a cabo la reacción de difluoración en una etapa, se ha propuesto un método de producir un compuesto de difluoro selectivamente con un alto rendimiento en el que una lactona o compuesto carbonilo se hace reaccionar con N-fluorobencenosulfonimida en presencia de un compuesto básico y un compuesto metálico reaccionante tal como bromuro de manganeso o similares (Documentos de patente 1 y 2). El deseado compuesto de difluoro es obtenible con un alto rendimiento, cuando un compuesto de un metal pesado tal como manganeso, circonio o cerio se usa como compuesto metálico reaccionante. Sin embargo, en este método, se forma un subproducto que se deriva del compuesto de metal pesado y que apenas es soluble en agua o en un disolvente orgánico, y todavía queda posibilidad de mejora en la separación entre el deseado producto y el subproducto, o la operación de limpieza del recipiente de reacción tiende a ser pesada. Especialmente en la producción de productos farmacéuticos, la contaminación de incluso una muy pequeña cantidad de un metal pesado no se debe permitir en muchos casos, y por lo tanto, es mejor no usar un compuesto de metal pesado para la reacción. Además, todavía hay posibilidad de mejora también con respecto al rendimiento de la reacción.

Documento de patente 1: JP-A-8-143560

Documento de patente 2: JP-A-9-110729

Documento de patente 3: WO 2011/003018 A2 describe 2-desoxilactonas halogenadas, 2'-desoxinucleósido y derivados de los mismos.

Documento de patente 4: WO2011/111714 A1 describe una síntesis de un nuevo agonista de EP4 que incluye una reacción de fluoración en presencia de un compuesto metálico.

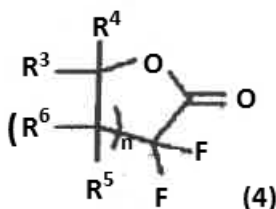
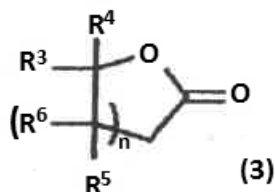
Además, la síntesis de nuevos tipos de prostacilinas difluoradas – mejora de la estabilidad por sustitución de flúor se

describe por Nakano, T. et al. (Angew. Chem., 1996, 108, Nr. 9, 1082-1084).

Es un objetivo de la presente invención proporcionar un método para producir un compuesto de difluorolactona con alta selectividad con un alto rendimiento sin formar un subproducto apenas soluble.

La presente invención proporciona las siguientes construcciones como su esencia.

- 5 [1] Un método para producir un compuesto de difluorolactona representado por la siguiente fórmula (4), que comprende fluorar un compuesto de lactona representado por la siguiente fórmula (3) haciéndolo reaccionar con un agente de fluoración electrófila en presencia de hexametildisilazida de potasio y en ausencia de un compuesto metálico reaccionante:



- 10 cada uno de R³, R⁴, R⁵ y R⁶ que son independientes unos de otros, es un grupo monovalente seleccionado del grupo que consiste en un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo protegido, un grupo amino protegido, un grupo carboxi protegido y un grupo hidrocarbonado de C₁₋₂₀ que puede tener un sustituyente, o dos
15 adyacentes entre R³, R⁴, R⁵ y R⁶ están unidos para formar un grupo alquileo de C₂₋₆ que puede tener un sustituyente y otros distintos de los dos entre R³, R⁴, R⁵ y R⁶ son, cada uno independientemente, el grupo monovalente anterior y n es un número entero de 1 a 4.

[2] El método según el [1] anterior, en el que después de realizar la reacción de fluoración, se añade un compuesto para descomponer el agente de fluoración electrófila restante.

[3] El método según el [2] anterior, en el que el compuesto para descomponer el agente de fluoración electrófila es una amina o una sal de ion halógeno.

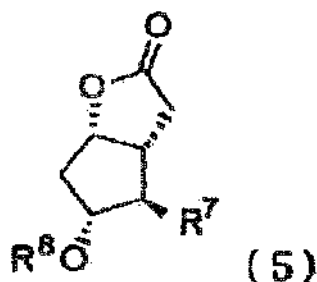
- 20 [4] El método según uno cualquiera de los anteriores [1] a [3], en el que el agente de fluoración electrófila es un agente de fluoración electrófila seleccionado del grupo que consiste en N-fluorosulfonamidas y N-fluorosulfonimidias.

[5] El método según uno cualquiera de los anteriores [1] a [4], en el que la reacción se realiza a de -120°C a -50°C.

- 25 [6] El método según uno cualquiera de los anteriores [1] a [5], en el que la relación representada por el número de equivalentes del agente de fluoración electrófila / el número de moles del compuesto de lactona representado por la fórmula (3) es de 1.6 a 12.

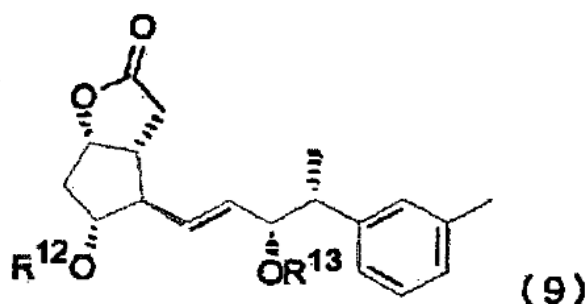
[7] El método según uno cualquiera de los anteriores [1] a [6], en el que la relación representada por el número de equivalentes de hexametildisilazida de potasio / el número de equivalentes del agente de fluoración electrófila es de 0.5 a 2.0.

- 30 [8] El método según uno cualquiera de los anteriores [1] a [7], en el que el compuesto de lactona representado por la fórmula (3) es un compuesto de lactona representado por la siguiente fórmula (5):



en la que R^7 es un grupo hidrocarbonado de C_{1-14} que puede tener un sustituyente, y R^8 es un átomo de hidrógeno o un grupo protector.

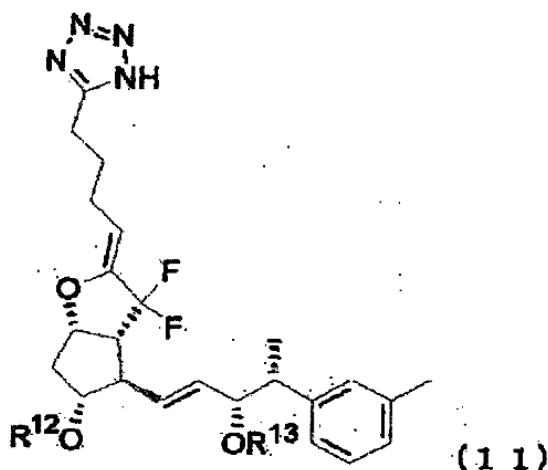
5 [9] El método según uno cualquiera de los anteriores [1] a [7], en el que el compuesto de lactona representado por la fórmula (3) es un compuesto representado por la siguiente fórmula (9):



en la que cada uno de R^{12} y R^{13} que son independientes unos de otros, es un grupo tetrahidropiranilo, un grupo benzoilo, un grupo p-fenilbenzoilo o un grupo SiX_3 , en la que X es un grupo alquilo, un grupo arilo, un grupo aralquilo o un grupo heterocíclico.

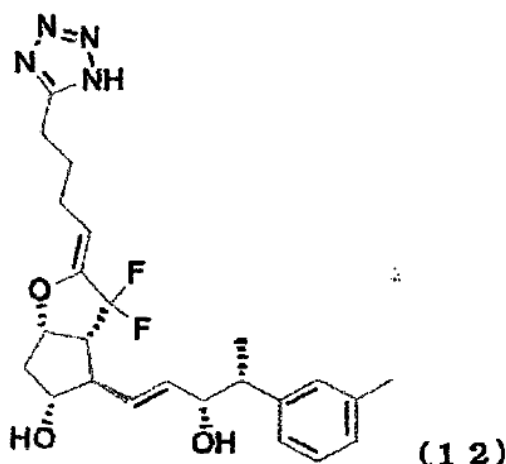
10 Además, la presente invención se refiere también al siguiente método de síntesis que usa el compuesto de difluorolactona obtenido por el método anterior.

[10] Un método para producir un compuesto representado por la siguiente fórmula (11), que comprende obtener un compuesto de difluorolactona por el método como se define en el [9] anterior, y además hacer reaccionar el compuesto de difluorolactona con bromuro de (4-(1-H-tetrazol-5-il)butil)trifenilfosfonio:



15 en la que cada uno de R^{12} y R^{13} que son independiente uno de otro, es un grupo tetrahidropiranilo, un grupo benzoilo, un grupo p-fenilbenzoilo o un grupo SiX_3 , en la que X es un grupo alquilo, un grupo arilo, un grupo aralquilo o un grupo heterocíclico.

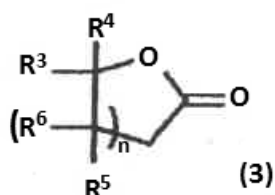
20 [11] Un método para producir un compuesto representado por la siguiente fórmula (12), que comprende obtener un compuesto representado por la fórmula (11) por el método como se define en el anterior [10], y además eliminar R^{12} y R^{13} del compuesto representado por la fórmula (11) por sustitución por átomos de hidrógeno.



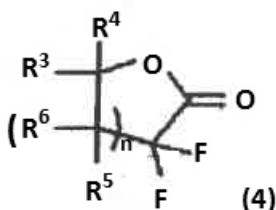
Según el método de producción de la presente invención, es posible producir un compuesto de difluorolactona selectivamente con un alto rendimiento sin usar un compuesto metálico reaccionante, por lo que no hay problema de inclusión de impurezas metálicas, y no hay formación de un subproducto apenas soluble.

- 5 En la siguiente descripción, un grupo orgánico "inferior" quiere decir un grupo orgánico de C_{1-6} y es preferentemente un grupo orgánico de C_{1-4} . Un grupo aralquilo es un grupo alquilo que tiene un anillo aromático unido en su extremo. Un grupo alcoxima es un compuesto que tiene OH de una oxima substituido por OC.

De la lactona representada por la fórmula (3), se obtendrá una difluorolactona representado por la fórmula (4)



- 10 (en la que cada uno de R^3 , R^4 , R^5 y R^6 que son independientes unos de otros, es un grupo monovalente seleccionado del grupo que consiste en un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo hidroxil protegido, un grupo amino protegido, un grupo carboxi protegido y un grupo hidrocarbonado de C_{1-20} que puede tener un sustituyente, o dos adyacentes entre R^3 , R^4 , R^5 y R^6 están unidos para formar un grupo alquilenos de C_{2-6} que puede tener un sustituyente y otros distintos de los dos entre R^3 , R^4 , R^5 y R^6 son, cada uno independientemente, el grupo
- 15 monovalente anterior, y n es un número entero de 1 a 4.)



(en la que cada uno de R^3 , R^4 , R^5 y R^6 son iguales que en la fórmula (3) anterior.)

- 20 Como grupo hidroxil protegido en R^3 , R^4 , R^5 y R^6 en la fórmula (3), se puede emplear un grupo hidroxil protegido por un grupo protector conocido o bien conocido para ser usado como grupo protector para un grupo hidroxil. Como tal grupo protector se puede usar, por ejemplo, un grupo triorganosililo representado por la fórmula SiX_3 (X es un grupo alquilo, un grupo arilo, un grupo aralquilo y un grupo heterocíclico), un grupo acilo, un grupo éter cíclico, un grupo alquilo de C_{1-20} que puede tener un sustituyente y un grupo aralquilo. Como grupo triorganosililo, es preferido un grupo triorganosililo que tiene 3 grupos seleccionados de grupos alquilo inferior y grupos arilo. Específicamente, son preferidos un grupo t-butildimetilsililo, un grupo t-butildifenilsililo, un grupo trietilsililo, un grupo trifenilsililo, y un grupo

triisopropilsililo. Como grupo acilo, es preferido un grupo acetilo, un grupo benzoilo o un grupo p-fenilbenzoilo, por ejemplo. Como grupo éter cíclico, es preferido, por ejemplo, un grupo tetrahidropirano o un grupo tetrahidrofuranilo. Además, como grupo alquilo que puede tener un sustituyente, es preferido, por ejemplo, un grupo alcoialquilo tal como un grupo metoximetilo, un grupo 1-etoxietilo o un grupo 2-metoxietoximetilo. Como grupo aralquilo, es preferido, por ejemplo, un grupo benzoilo, un grupo metoxibencilo o un grupo tritilo.

Como grupo amino protegido en R^3 , R^4 , R^5 y R^6 en la fórmula (3) se puede emplear un grupo amino protegido por un grupo protector conocido o bien conocido a usar como grupo protector para un grupo amino. Como tal grupo protector, por ejemplo, se puede mencionar un grupo acilo, un grupo alcóxicarbonilo, un grupo alquilo, un grupo alqueno, un grupo aralquilo, un grupo triorganosililo y un grupo sulfonilo. Como grupo acilo, se prefiere, por ejemplo, un grupo acetilo, un grupo benzoilo o un grupo trifluoroacetilo. Como grupo alcóxicarbonilo, se prefiere, por ejemplo, un grupo t-butoxicarbonilo o un grupo bencíloxicarbonilo. Como grupo alquilo, grupo alqueno y grupo alquino se prefiere un grupo metoximetilo, un grupo alilo, un grupo bencilo, un grupo tritilo y un grupo metoxibencilo. Como grupo triorganosililo, se prefiere, por ejemplo, un grupo t-butilmetilsililo, un grupo t-butildifenilsililo, un grupo trietilsililo, un grupo trifenilsililo o un grupo triisopropilsililo. Como grupo sulfonilo se prefiere, por ejemplo, un grupo p-toluenosulfonilo, un grupo bencenosulfonilo, un grupo p-clorobencenosulfonilo, un grupo p-nitrobencenosulfonilo o un grupo metanosulfonilo.

Como grupo carboxi protegido en R^3 , R^4 , R^5 y R^6 en la fórmula (3) se puede emplear un grupo carboxi protegido por un grupo protector conocido o bien conocido a usar como grupo protector para un grupo carboxi o su síntón. Como tal grupo protector, por ejemplo, es preferido un grupo alquilo, un grupo alqueno, un grupo aralquilo, un grupo triorganosililo o un ortoéster. Como grupo alquilo, grupo alqueno y grupo aralquilo, se prefiere un grupo metoximetilo, un grupo alilo, un grupo bencilo, un grupo tritilo y un grupo metoxibencilo. Como grupo triorganosililo se prefiere, por ejemplo, un grupo t-butildimetilsililo, un grupo t-butildifenilsililo, un grupo trietilsililo, un grupo trifenilsililo o un grupo triisopropilsililo.

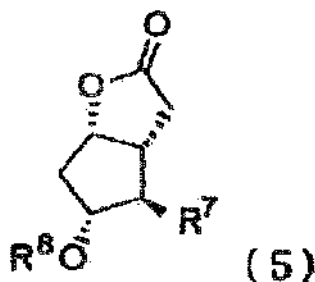
Como síntón, se prefiere, por ejemplo, un grupo tetrazol.

El grupo protector en el grupo hidroxilo protegido, el grupo amino protegido o el grupo carboxi protegido como se describe anteriormente, se puede eliminar por un método usual. Por ejemplo, tal grupo protector se puede convertir a un grupo hidroxilo, un grupo amino o un grupo carboxi fácilmente por un método descrito en la bibliografía tal como "Shin Jikken Kagaku Koza (New Experimental Chemistry Handbook) 14, Syntheses and Reactions (I), (II) y (V) of Organic Compounds" (Maruzen Publishing Co., Ltd), "Protective Groups in Organic Syntheses" (edited by T.W. Greene, J. Wiley & Sons).

El grupo hidrocarbonado en R^3 , R^4 , R^5 y R^6 en la fórmula (3) puede ser lineal, ramificado o cíclico y es preferentemente un grupo alquilo de C_{1-20} , un grupo cicloalquilo de C_{3-20} , un grupo alqueno de C_{2-20} , un grupo cicloalqueno de C_{3-20} , un grupo alquino de C_{2-20} , un grupo cicloalquino de C_{3-20} o un grupo arilo de C_{6-22} .

En la fórmula (3), n es un número entero de 1 a 4. Es decir, el compuesto representado por la fórmula (3) es una lactona cíclica de 5 a 8 miembros. n es preferentemente 1 o 2. Es decir, el compuesto representado por la fórmula (3) es preferentemente una lactona cíclica de 5 o 6 miembros. Tal lactona puede ser tal que dos entre R^3 , R^4 , R^5 y R^6 están unidos para formar un grupo cicloalqueno.

Como lactona representada por la fórmula (3), una lactona representada por la siguiente fórmula (5) es más preferida. La lactona representada por esta fórmula (5) es tal compuesto que en la fórmula (3), n es 1, cada uno de R^4 y R^5 es un átomo de hidrógeno, y R^6 y R^3 están unidos para formar un grupo trimetileno, y los sustituyentes R^7 y OR^8 están unidos a tal grupo trimetileno, y además, el compuesto tiene una estructura específica mostrada por la fórmula (5). La lactona representada por esta fórmula (5) tiene la misma cadena principal que una estructura parcial de una prostaglandina I₂ (de aquí en adelante PGI₂) y es un compuesto conocido como intermedio para la síntesis de PGI₂ [un derivado de la denominada lactona de Corey]



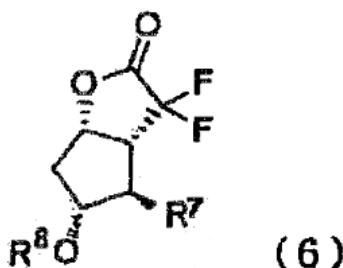
(en la que R^7 es un grupo hidrocarbonado de C_{1-14} que tiene un sustituyente, y R^8 es un átomo de hidrógeno o un grupo protector).

El grupo hidrocarbonado en R^7 puede ser lineal, ramificado o cíclico y es preferentemente un grupo alquilo de C_{1-4} ,

un grupo cicloalquilo de C₃₋₁₄, un grupo alquenilo de C₂₋₁₄, un grupo cicloalquenilo de C₃₋₁₄, un grupo alquinilo de C₂₋₁₄, un grupo cicloalquinilo de C₃₋₁₄ o un grupo arilo de C₆₋₁₀.

- 5 En un caso en el que R⁸ es un grupo protector, el grupo protector es un grupo protector para un grupo hidroxilo, y sus realizaciones y realizaciones preferidas son las mismas que para el grupo protector en el grupo hidroxilo protegido en R³, R⁴, R⁵ y R⁶ en la fórmula (3) anterior.

Una difluorolactona de la fórmula (6) obtenible por el método de la presente invención de la lactona representada por la fórmula (5) es útil como un intermedio para una difluoroprostaglandina.



(en la que R⁷ y R⁸ son como se define anteriormente).

- 10 R⁷ en la fórmula (5) o (6) es preferentemente un grupo que corresponde a una porción de cadena ω de PGI₂, un grupo que corresponde a una porción de cadena ω de varias PGI₂, o un grupo que se puede convertir fácilmente en tal porción de cadena ω. Es particularmente preferido que por lo menos un tipo del sustituyente en R⁷ es el grupo hidroxilo protegido.

Más preferido, R⁷ es un grupo representado por la siguiente fórmula (7) u (8).

- 15
$$-A-CH(OR^{10})-R^9 \quad (7)$$



En la fórmula (7), A es un grupo vinileno, un grupo etinileno o un grupo etileno, preferentemente un grupo vinileno o un grupo etinileno, lo más preferentemente un grupo vinileno que es igual a uno que corresponde a A en PGI₂ natural.

- 20 R⁹ es preferentemente un grupo que corresponde a una porción de cadena ω de PGI₂ natural o un grupo que corresponde a una porción de cadena ω de varias PGI₂. Como tal grupo, se prefiere un grupo hidrocarbonado de C₁₋₁₀ que puede tener un sustituyente. Tal grupo hidrocarbonado puede ser lineal, ramificado o cíclico y puede ser, por ejemplo, un grupo alquilo de C₁₋₁₀, un grupo cicloalquilo de C₃₋₁₀, un grupo alquenilo de C₁₋₁₀, un grupo cicloalquenilo de C₃₋₁₀, un grupo alquinilo de C₁₋₁₀, un grupo cicloalquinilo de C₈₋₁₂ o un grupo arilo de C₆₋₁₀.

- 25 R⁹ es preferentemente un grupo de cadena hidrocarbonada, particular y preferentemente un grupo alquilo de C₃₋₈ que puede tener un sustituyente, un grupo alquenilo de C₃₋₈ que puede tener un sustituyente o un grupo alquinilo de C₃₋₁₀ que puede tener un sustituyente. Tal grupo lineal de C₅₋₆ que puede tener un sustituyente, o su sustituto de monometilo o dimetilo, es más preferido. Tal grupo puede ser específicamente un grupo n-propilo, un grupo n-pentilo, un grupo n-octilo, un grupo 2-metilhexilo, un grupo 1-metil-3-pentenilo, un grupo 1-metil-3-hexenilo, un grupo 1,1-dimetil-3-pentenilo o un grupo 1,1-dimetil-3-hexenilo. Entre ellos, se prefiere un grupo n-pentilo, un grupo 2-metilhexilo, un grupo 1-metil-3-pentilo, un grupo 1-metil-3-hexenilo, o un grupo 1,1-dimetil-3-hexenilo.

Cada uno de R¹⁰ y R¹¹ es un átomo de hidrógeno o un grupo protector (grupo protector para un grupo hidroxilo).

- 35 En un caso en el que cada uno de R⁸, R¹⁰ y R¹¹ es un grupo protector (grupo protector para un grupo hidroxilo), el grupo protector no está particularmente limitado, y se puede emplear el mismo grupo protector que el grupo protector para el grupo hidroxilo protegido en R³, R⁴, R⁵ y R⁶ en la anterior fórmula (3). Tales grupos protectores pueden ser iguales o diferentes unos de otros. Tales grupos protectores se adoptan dependiendo del propósito particular. Por ejemplo, en un caso en el que se requiere desproteger selectivamente solo un grupo protector de un compuesto que tiene dos grupos protectores, se prefiere emplear grupos protectores que son diferentes en la reactividad. Específicamente, en un caso en el que se usa un grupo triorganosililo o un grupo éter cíclico como R⁸ o R¹⁰ se prefiere emplear, como R¹¹, un grupo protector que es igual o diferente de R⁸ o R¹⁰, y que tiene una reactividad diferente de R⁸ o R¹⁰.

En un caso en el que cada uno de los anteriores R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷ y R⁹ es un grupo que puede tener un sustituyente, el sustituyente no está particularmente limitado. El sustituyente, por ejemplo, puede ser un grupo hidrocarbonado tal

como un grupo alquilo, un grupo cicloalquilo, un grupo alqueno, un grupo cicloalqueno, un grupo alquino, un grupo cicloalquino, o un grupo arilo; un átomo de halógeno tal como un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo o un átomo de yodo; un grupo que contiene oxígeno tal como un grupo oxo, un grupo alcoxi, un grupo hidroxilo, un grupo hidroxilo protegido, un grupo carbonilo, un grupo carboxi, un grupo sal de carboxi, o un grupo carboxi protegido; un grupo que contiene nitrógeno tal como un grupo amino, un grupo amino protegido, un grupo nitro, un grupo ciano, un grupo carbamilo, un grupo uretano, un grupo isociano o un grupo alcoxima; un grupo que contiene azufre tal como un grupo tioformilo, un grupo ditiocarboxi, un grupo sulfonilo, un grupo alquilsulfonilo, un grupo arilsulfonilo, un grupo alquilsulfenilo, un grupo arilsulfenilo; un grupo que contiene fósforo tal como un grupo fosforilo o su sal; o un grupo heterocíclico tal como un grupo piridilo, un grupo imidazolilo, un grupo indolilo, un grupo quinolilo, un grupo furfurilo o un grupo tienilo. El grupo hidrocarbonado puede ser lineal, ramificado o cíclico. Además, el sustituyente puede ser un grupo que tiene los grupos anteriores combinados, tal como un grupo hidrocarbonado que tiene sus átomos de hidrógeno sustituidos por átomos de halógeno.

Además, el grupo hidroxilo protegido, el grupo carboxi protegido y los grupos amino protegidos pueden ser los mencionados anteriormente.

El método de producción de la presente invención se efectúa en ausencia de un compuesto metálico reaccionante. En la presente invención, el compuesto metálico reaccionante quiere decir un compuesto metálico reaccionante descrito en los documentos de patente 1 y 2. Más específicamente, se puede mencionar un compuesto metálico que contiene una especie metálica seleccionada del grupo que consiste en B, Mg, Al, Ca, Ti, V, Mn, Fe, Co, Ni, Cu, Zn, Zr, Sn, Ba, Hf, W, La, Ce y Sm. Como compuesto metálico que contiene tal especie metálica, se puede mencionar, por ejemplo, un compuesto metálico orgánico o una sal metálica.

El agente de fluoración electrófila a usar en el método de producción de la presente invención no está particularmente limitado, y se puede emplear un conocido o bien conocido agente de fluoración electrófila. Por ejemplo, es posible usar un agente de fluoración electrófila descrito en la bibliografía tal como "Fusso no Kagaku (Chemistry of fluorine)" editado por Tomoya Kitazume, Takashi Ishihara and Takeo Taguchi (Kodansha Scientific). Específicamente se prefiere una N-fluorosulfonamida o una N-fluorosulfonimida. Más específicamente, se prefiere N-fluorobencenosulfonimida, N-fluoro-p-fluorobencenosulfonimida, N-fluoro-o-bencenosulfonimida, N-fluoro-p-toluenosulfonimida, N-fluoro-N-t-butilbencenosulfonamida, N-fluoro-N-t-butil-p-toluenosulfonamida, N-fluoro-N-metilbencenosulfonamida o N-fluoro-N-t-norbornil-p-fluorobencenosulfonamida, y es más preferida N-fluorobencenosulfonimida.

La cantidad del agente de fluoración electrófila no está particularmente limitada, y se prefiere usar por lo menos una cantidad capaz de dar los átomos de flúor requeridos para la deseada difluoración. Es decir, la relación representada por el número de equivalentes del agente de fluoración electrófila / el número de moles del compuesto de lactona representado por la anterior fórmula (3) es preferentemente de 1.6 a 12, más preferentemente de 2.0 a 6.0, adicional y preferentemente de 2.0 a 5.0, lo más preferentemente de 3.0 a 5.0.

Aquí, el número de equivalentes del agente de fluoración electrófila quiere decir el número de átomos de flúor que se pueden suministrar por una molécula del agente de fluoración electrófila x número de moles del agente de fluoración electrófila.

El compuesto básico a usar en el método de producción de la presente invención es un compuesto básico que no es el compuesto metálico reaccionante anterior y que no es un compuesto metálico que contiene la especie metálica anterior.

Como tal compuesto básico se usa hexametildisilazida de potasio.

Con respecto a la cantidad del compuesto básico a usar para el método de producción de la presente invención, dado que el compuesto básico y el agente de fluoración electrófila a veces pueden reaccionar entre sí, se prefiere que uno de ellos no esté en exceso en comparación con el otro. Desde tal punto de vista, la relación representada por el número de equivalentes del compuesto básico / el número de equivalentes del agente de fluoración electrófila es preferentemente de 0.5 a 2.0, más preferentemente de 0.5 a 1.5. Aquí, el número de equivalentes del compuesto básico quiere decir la valencia del compuesto básico x el número de moles del compuesto básico. El significado del número de equivalentes del agente de fluoración electrófila es como se menciona anteriormente. En un caso en el que el compuesto de lactona como material de partida, o el producto, es probable que se descompongan por el compuesto básico, la relación anterior del número de equivalentes del compuesto básico / el número de equivalentes del agente de fluoración electrófila es preferentemente como mucho 1.0. Específicamente, la relación representada por el número de equivalentes del compuesto básico / el número de equivalentes del agente de fluoración electrófila es preferentemente de 0.5 a 1.0, más preferentemente de 0.8 a 1.0.

Aquí en un caso en el que el compuesto de lactona como material de partida tiene un grupo reactivo con el compuesto básico, tal como un grupo hidroxilo, se requiere una cantidad en exceso del material básico a consumir por la reacción con tal grupo. Por ejemplo, el caso de usar, como material de partida, un compuesto representado por la fórmula (5) anteriormente mencionada en la que R⁸ es hidrógeno, corresponde a tal caso. En tal caso, además del

compuesto básico en una cantidad correspondiente a la relación anteriormente mencionada representada por el número de equivalentes del compuesto básico / el número de equivalentes del agente de fluoración electrófilo, se requiere que use el compuesto básico en exceso en una cantidad a consumir por la reacción con el grupo reactivo con el compuesto básico.

El método de producción de la presente invención se lleva a cabo en presencia de un disolvente, y como tal disolvente, se prefiere un disolvente inerte. El disolvente inerte es un disolvente que no reacciona con el compuesto básico o el agente de fluoración electrófila a la temperatura de reacción. Como tal disolvente inerte, se prefiere un disolvente de tipo éter, un disolvente de tipo hidrocarbonado, un disolvente polar o un disolvente mezcla de los mismos. Como disolvente de tipo éter, se prefiere éter dietílico, tetrahidrofurano, 1-4-dioxano, dimetoxietano, diglima y (t-butil)-metil-éter; como disolvente de tipo hidrocarbonado, se prefiere hexano, tolueno, benceno, pentano, xileno y éter de petróleo; y como disolvente de tipo polar se prefiere dimetilsulfóxido, hexametilfosforamida (HMPA), 1,3-dimetil-3,4,5,6-tetrahidro-2(1H)-pirimidinona (DMPU), 1,3-dimetil-2-imidazolidinona (DMI) y N,N,N',N'-tetrametiletildiamina (TMEDA). En un caso usual, la cantidad del disolvente es preferentemente de 5 a 1000 partes en peso, más preferentemente de 10 a 100 partes en peso, por 1 parte en peso del compuesto representado por la fórmula (3).

En el método de producción de la presente invención, la temperatura de reacción es preferentemente de -150°C a 0°C, más preferentemente de -120°C a 0°C, adicional y preferentemente de -120°C a -50°C, lo más preferentemente de -115°C a -70°C. Usualmente, cuando más baja sea la temperatura de reacción, más alta será la selectividad para la reacción de fluoración deseada. Por lo tanto, llevando a cabo la reacción a una temperatura tan baja como sea posible dentro de un intervalo en el que avanza la fluoración con una velocidad prácticamente suficiente, es posible obtener el producto de difluoro con un alto rendimiento previniendo la formación de un subproducto de monofluoro.

En el método de producción de la presente invención, el orden de adición de cada compuesto y el agente de fluoración electrófila puede ser tal que el compuesto de lactona y el agente de fluoración electrófila se mezclen, y a continuación se añade el compuesto básico, o se mezclan el compuesto de lactona y el compuesto básico, y a continuación se añade el agente de fluoración electrófila. En un caso en el que el compuesto de lactona es probable que se descomponga por el compuesto básico, se prefiere emplear un método en el que el compuesto de lactona y el agente de fluoración electrófila se disuelven preliminarmente y se mezclan en un disolvente, y cuando la temperatura ha llegado a una temperatura de reacción predeterminada se añade el compuesto básico. Adoptando tal orden de adición, se considera que un compuesto básico en exceso no usado por la reacción con el compuesto de lactona reaccionará y se consumirá con el agente de fluoración electrófila, por lo que es posible prevenir la descomposición del compuesto de lactona o del producto por el compuesto básico.

El tiempo de reacción en el método de producción de la presente invención es preferentemente de 5 minutos a 24 horas a la temperatura de reacción predeterminada, aunque puede depender, por ejemplo, de la reactividad del compuesto de lactona. Además, a continuación, se prefiere elevar la temperatura a una temperatura predeterminada para detener la reacción en de 1 a 72 horas.

Como método de post-tratamiento para esta reacción, es posible emplear un método comúnmente conocido en una síntesis orgánica. Por ejemplo, la reacción se puede terminar añadiendo un compuesto (de aquí en adelante denominado agente de terminación) capaz de suministrar protones, tal como agua, una disolución acuosa o un alcohol, en una cantidad en gran exceso a la base usada para la reacción. La temperatura del agente de terminación y la disolución de reacción en el momento de añadir tal agente de terminación puede estar en un intervalo en el que el disolvente usado no se solidificará o hervirá. En un caso en el que el producto es probable que se descomponga a una alta temperatura, la temperatura de la disolución de reacción en el momento de añadir el agente de terminación es preferentemente como mucho 40°C, más preferentemente como mucho 25°C, más preferentemente como mucho 0°C. Además, la adición del agente de terminación se puede realizar a una baja temperatura en un intervalo en el que el agente de terminación o el disolvente no están solidificados.

Después de la terminación de la reacción, se lleva a cabo la extracción por separación líquido-líquido añadiendo un disolvente orgánico y, según requiera el caso, agua o una disolución acuosa para el ajuste a una acidez apropiada, y la fase orgánica se concentra para recuperar el compuesto deseado. El disolvente orgánico a usar para la extracción por separación líquido-líquido no está particularmente limitado, y por ejemplo, es posible usar hexano, acetato de etilo, éter dietílico, (t-butil)-metil-éter, cloroformo o cloruro de metileno.

En esta reacción, incluso después de la reacción, el agente de fluoración electrófila puede permanecer frecuentemente en el sistema de reacción, por lo que el producto difluorado deseado y el agente de fluoración electrófila pueden reaccionar durante la operación de post-tratamiento para provocar deterioro del rendimiento del producto deseado. El agente de fluoración electrófila es activo también como agente oxidante, y por lo tanto, en un caso en el que el producto deseado tiene en su molécula un grupo reactivo con el agente de fluoración electrófila o el agente oxidante, el deterioro del rendimiento es probable que sea perceptible. Un grupo funcional reactivo con el agente de fluoración electrófila o el agente oxidante, por ejemplo, puede ser un alqueno, un alquino, un grupo hidroxil alcohólico, un éter alílico, un alcohol alílico, un aldehído, un acetal, un éter de sililo, un tiol, un sulfuro, un sulfóxido o un grupo amino. Entre ellos, un grupo funcional particularmente reactivo puede ser un alqueno, un éter alílico, un alcohol alílico o un éter silílico.

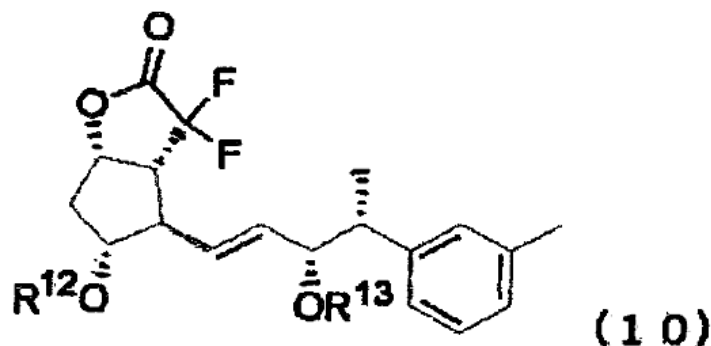
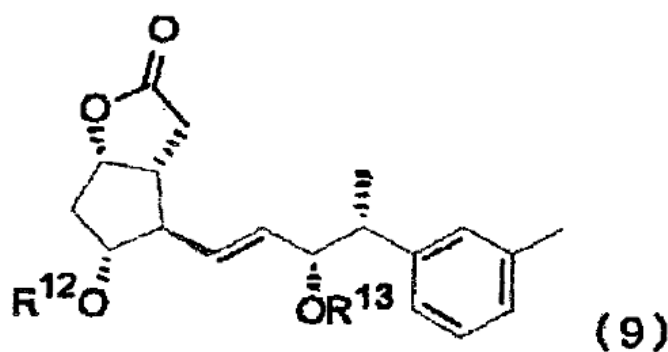
En un caso tal que el agente de fluoración electrófila que queda en la disolución de reacción presenta un efecto adverso en la etapa de post-tratamiento, se puede añadir un compuesto (de aquí en adelante denominado "agente de descomposición") para descomponer el agente de fluoración electrófila. Tal agente de descomposición se puede añadir antes de añadir el agente de terminación o a continuación, pero preferentemente antes. El agente de descomposición puede ser uno que tiene una reactividad tal como nucleofilia o carácter reductor para el agente de fluoración electrófila. Como tal agente de descomposición, es posible emplear amoníaco, una amina, un ión hidróxido, un alcóxido, una sal de un ion halógeno, etc. Se puede añadir amoníaco en un estado gaseoso, una disolución acuosa, o una disolución en otro disolvente.

Como amina, se puede usar una cualquiera de una amina primaria, una amina secundaria y una amina terciaria, y por ejemplo, se puede mencionar metilamina, hidroxilamina, dietilamina, morfolina, piperidina, 2-metoxietilamina, 3-quinuclidinol o trietilamina. La amina es particular y preferentemente una trialkilamina de C₁₋₁₈, más preferentemente una trialkilamina de C₁₋₈, en la que los tres grupos alquilo son independientes unos de otros.

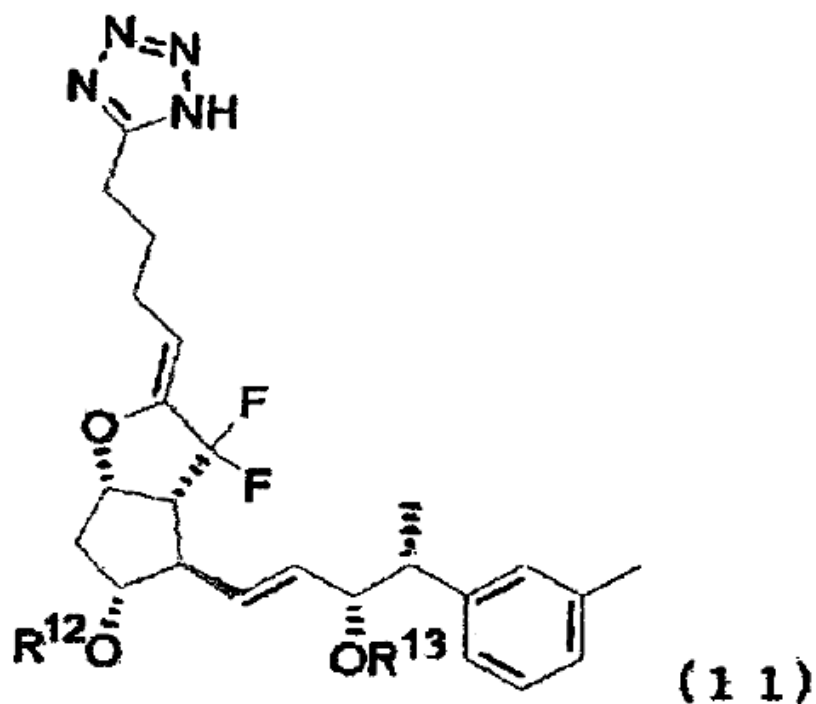
El ión hidróxido puede ser, por ejemplo, hidróxido de sodio o hidróxido de potasio. El alcóxido puede ser, por ejemplo, metóxido de sodio, etóxido de sodio o t-butoxido de potasio. La sal de un ión halógeno puede ser, por ejemplo, una sal de yoduro, una sal de bromuro o una sal de cloruro, preferentemente una sal de yoduro o una sal de bromuro, más preferentemente una sal de yoduro. La sal de yoduro puede ser, por ejemplo, yoduro de amonio o yoduro de potasio. La sal de bromuro puede ser, por ejemplo, bromuro de potasio.

Entre ellas es particularmente preferida una amina o una sal de ión halógeno, y por lo menos es más preferido un miembro seleccionado del grupo que consiste en trietilamina y una sal de yoduro, por el hecho de que la reactividad con el agente de fluoración electrófila, particularmente con una N-fluorosulfonamida o una N-fluorosulfonimida, es particularmente alta. Usando tal agente de descomposición, es posible dejar avanzar selectivamente solo la reacción de descomposición del agente de fluoración electrófila, evitando una reacción del producto deseado y del agente de post-tratamiento tal como el disolvente de extracción. La temperatura de adición del agente de descomposición es preferentemente de -50 a 40°C, particular y preferentemente de -30 a 25°C, lo más preferentemente de -20 a 0°C. Ajustando la temperatura dentro de tal intervalo, es posible prevenir la descomposición del producto deseado, incrementando la velocidad de reacción del agente de descomposición y del agente de fluoración electrófila.

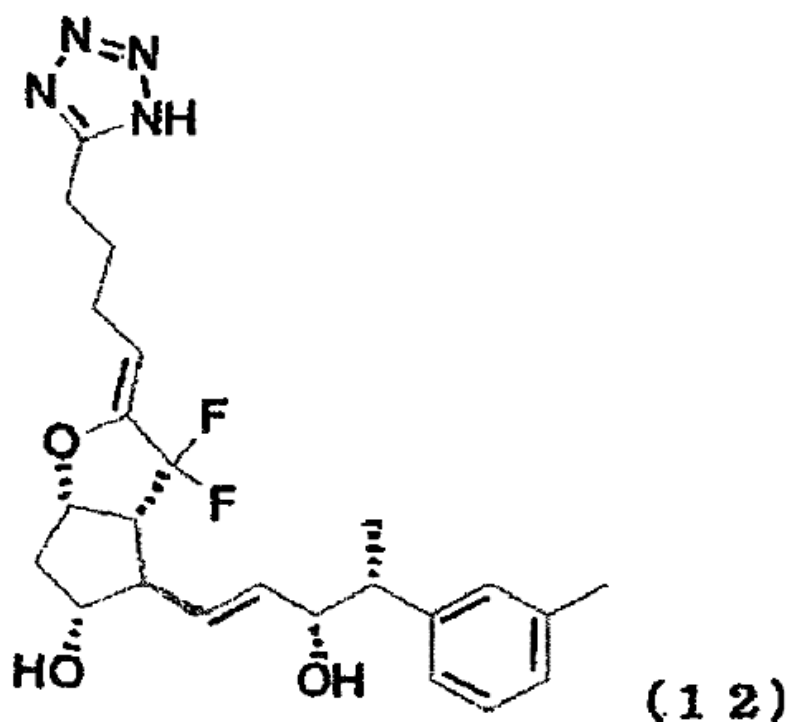
El compuesto representado por la fórmula (4) obtenible por la reacción es un intermedio importante que puede conducir a productos farmacéuticos que contienen varias unidades difluoro. Por ejemplo, un compuesto 10 representado por la siguiente fórmula (10) obtenible de un compuesto 9 representado por la siguiente fórmula (9) por el método de producción de la presente invención, se puede conducir, vía un compuesto 11 representado por la siguiente fórmula (11) y además por eliminación de R¹² y R¹³ para formar grupo hidroxilo, a un compuesto 12 representado por la siguiente fórmula (12):



(en la que cada uno de R^{12} y R^{13} que son independientes unos de otros, es un grupo tetrahidropiraniilo, un grupo benzoilo, un grupo p-fenilbenzoilo o un grupo SiX_3 (X es un grupo alquilo, un grupo arilo, un grupo aralquilo o un grupo heterocíclico)),



5 (en la que R^{12} y R^{13} son como se define anteriormente),



El compuesto 12 es útil como un agonista de EP4. Tal agonista de EP4 se describe en el documento WO2011/111714.

Ejemplos

Ahora, la presente invención se describirá con referencia a Ejemplos. Sin embargo, se debe entender que la presente invención no está en modo alguno restringida por estos Ejemplos. El RMN usado en lo que sigue era JNM-AL300 fabricado por JEOL Ltd.

5 Ejemplo 1

Síntesis de (3aR,4R,5R,6aS)-5-((t-butildimetilsilil)oxi)-4-((3R,4R,E)-3-((t-butildimetilsilil)oxi)-4-(m-tolil)pent-1-en-1-il)-3,3-difluorohexahidro-2H-ciclopenta[b]furan-2-ona (compuesto 10)

Una disolución de 1.0 g (1.84 mmol) de (3aR,4R,5R,6aS)-5-((t-butildimetilsilil)oxi)-4-((3R,4R,E)-3-((t-butildimetilsilil)oxi)-4-(m-tolil)pent-1-en-1-il)-hexahidro-2H-ciclopenta[b]furan-2-ona (compuesto 9), 2.3 g (7.34 mmol, 7.34 meq) de N-fluorobencenosulfonimida (NFSI), 44 ml de THF y 13 ml de tolueno, se enfrió a -100°C, y se añadieron 6.4 ml (6.4 mmol, 6.4 meq) de una disolución 1M en THF de hexametildisilazida de potasio. La disolución de reacción se agitó a -100°C durante 30 minutos, a continuación se elevó al temperatura a 0°C durante un periodo de 1 hora, a continuación se añadieron 2.0 ml de trietilamina y se agitó, y se añadieron 50 ml de agua para la separación líquido-líquido, tras lo cual la fase acuosa se extrajo con 30 ml de hexano. La fase orgánica se concentró, y a continuación el producto en bruto se analizó por RMN, por la que no se detectó N-fluorobencenosulfonimida. El residuo depositado en el recipiente de reacción se disolvió todo y se retiró lavando con metanol y agua. El producto en bruto se purificó por cromatografía flash con gel de sílice usando hexano y acetato de etilo como disolventes de revelado para obtener 0.91 g (rendimiento: 85%) de compuesto 10.

Las características estructurales del compuesto 10 obtenido son las siguientes.

¹H RMN (CDCl₃, las unidades para los valores de δ son todas ppm, los mismo se aplica en los siguientes Ejemplos): δ-0.008-0.003 (m, 12H), 0.82 (s, 9H), 0.89 (s, 9H), 1.28 (d, J=7.0 Hz, 3H), 1.70-1.77 (m, 1H), 1.96-2.04 (m, 1H), 2.31 (s, 3H), 2.60-2.91 (m, 3H), 3.82-3.87 (m, 1H), 3.99-4.23 (m, 1H), 5.00 (t, J=6.4 Hz, 1H), 5.06 (dd, J=15.7, 7.8 Hz, 1H), 5.33 (ddd, J=15.9, 6.7, 1.2 Hz, 1H), 6.88-7.16 (m, 4H).

¹⁹F RMN (CDCl₃): -113.1 (d, J=279.3 Hz), -91.0 (dd, J=279.3, 25.9 Hz)

25 Ejemplos 2 a 13

La reacción se llevó a cabo en las mismas condiciones que en el Ejemplo 1 excepto que la temperatura de reacción, la relación molar de los equivalentes de NFSI/compuesto 9, la condición de terminación y la relación de los equivalentes del compuesto básico / el número de moles de compuesto 9 se cambiaron como se muestra en la Tabla 1. Aquí, los detalles de la condición de terminación son como sigue.

30 Condición de terminación A: la terminación a 0°C con 5% de bicarbonato de sodio en agua, fue seguida de la extracción con un disolvente orgánico (hexano/acetato de etilo = 1:1).

Condición de terminación B: se añadió una disolución acuosa de yoduro de amonio al 5% a 0°C, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 5 minutos, y a continuación, se añadió una disolución acuosa de tiosulfato de sodio al 10%, seguido de extracción con un disolvente orgánico (hexano/acetato de etilo = 1:1, o hexano).

35 Condición de terminación C: se añadió trietilamina con una relación molar doble de NFSI a 0°C, seguido de agitación a 0°C durante 5 minutos, y a continuación se añadió agua a temperatura ambiente, seguido de extracción con un disolvente orgánico (hexano).

Ejemplo comparativo 1

40 A 1.48 g de bromuro de manganeso y 2.48 g de N-fluorobencenosulfonimida, se añadieron 19 ml de tetrahidrofurano (THF), seguido de agitación durante 30 minutos y a continuación de enfriamiento a -78°C. Se añadió una disolución de THF (5 ml) que contiene 0.5 g de compuesto 9, y a continuación, se añadió una disolución en tolueno de bis(trimetilsililamida) de potasio (0.5 M, 13 ml), seguido de agitación durante 30 minutos, y a continuación, la temperatura se elevó a 0°C durante un periodo de 3 horas. La disolución de reacción se vertió en bicarbonato de sodio saturado en agua, seguido de extracción con mezcla de hexano/acetato de etilo = 1:1. El extracto se secó sobre sulfato de magnesio y a continuación se concentró a presión reducida. El producto en bruto se analizó por RMN, por medio de la cual se detectó N-fluorobencenosulfonimida sin reaccionar. Un residuo derivado de bromuro de manganeso se depositó en el recipiente de reacción, y no se retiró por lavado con un disolvente orgánico o agua. Fue necesario llevar a cabo un lavado por medio de ácido nítrico fumante. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo = 20:1) para obtener 0.32 g (rendimiento: 60%) de compuesto 10.

Ejemplo comparativo 2

La reacción se llevó a cabo en las mismas condiciones que en el Ejemplo comparativo 1 excepto que la temperatura de reacción, la cantidad de bromuro de manganeso, la relación molar de NFSI a compuesto 9, la condición de

terminación y la relación del compuesto básico al compuesto 9 se cambiaron como se muestra en la Tabla 1.

Tabla 1

	Temperatura (°C)	Número de moles de compuesto metálico / número de moles de compuesto de lactona	Número de equivalentes de NFSI / número de moles de compuesto de lactona	Número de equivalentes de compuesto básico / número de equivalentes de NFSI	Condición de terminación	Rendimiento (%) de producto de difluoro	Residuo insoluble	NFSI residual
Ej. 1	-100	cero	4	0.87	C	85	cero	cero
Ej. 2	-100	cero	4	0.88	B	83	cero	cero
Ej. 3	-100	cero	4	0.88	A	79	cero	Presente
Ej. 4	-100	cero	8.8	0.91	B	50	cero	cero
Ej. 5	-100	cero	6	0.88	B	72	cero	cero
Ej. 6	-100	cero	3	0.90	B	58	cero	cero
Ej. 7	-100	cero	2.5	0.88	B	45	cero	cero
Ej. 8	-115	cero	4	0.88	C	86	cero	cero
Ej. 9	-84	cero	4	0.88	B	68	cero	cero
Ej. 10	-78	cero	6	0.88	B	58	cero	cero
Ej. 11	-78	cero	4	0.88	B	68	cero	cero
Ej. 12	-45	cero	4	0.75	A	25	cero	Presente
Ej. 13	0	cero	4	0.75	A	20	cero	Presente
Ej. Comp. 1	-78	7.5	8.6	0.83	A	60	Presente	Presente
Ej. Comp. 2	-100	6	6	0.88	B	43	Presente	Cero

Ejemplo 14

- 5 Síntesis de 4-[(Z)-(1S,5R,6R,7R)-6-[(1E,3R,4R)-3-t-butildimetilsiloxi-4-(m-tolil)-1-pentenil]-7-t-butildimetilsililoxi-2-oxa-4,4-difluoro-biciclo[3.3.0]octan-3-ildeno]-1-(tetrazol-5-il)butano (compuesto 11).

A una suspensión de 0.81 kg de bromuro de (4-(1H-tetrazol-5-il)butil)trifenilfosfonio en 12.6 l de tolueno, se añadieron 3.5 l de una disolución 1M en THF de hexametildisilazida de potasio a temperatura ambiente, seguido de agitación a 60°C durante 1 hora. Después de enfriar el líquido a -15°C, se añadió la disolución de 0.25 kg de (3aR,4R,5R,6aS)-5-((t-butildimetilsilil)oxi)-4-((3R,4R,E)-3-((t-butildimetilsilil)oxi)-4-(m-tolil)pent-1-en-1-il)-3,3-difluorohexahidro-2H-ciclopenta[b]furan-2-ona (compuesto 10) obtenido en el Ejemplo 1 en 5.0 l de tolueno, seguido de agitación a -15°C durante 30 minutos y a continuación a 0°C durante 20 horas. A la disolución de reacción se añadieron 15.6 l de una disolución acuosa de dihidrogenocitrato de sodio al 4%, seguido de separación líquido-líquido. La fase acuosa se extrajo con 12.6 l de un líquido mezcla de hexano:acetato de etilo = 5:1. La fase orgánica se concentró y a continuación se purificó por cromatografía flash en gel de sílice usando hexano y acetato de etilo como disolventes de revelado para obtener 0.28 kg (rendimiento: 95%) del compuesto 11. Las características estructurales del compuesto 11 son las siguientes.

¹H RMN (CDCl₃): δ 0.14-0.01 (m, 12H), 0.82 (s, 9H), 1.23-1.27 (m, 3H), 1.82-2.09 (m, 5H), 2.21-2.28 (m, 1H), 2.31 (s, 3H), 2.45-2.53 (m, 1H), 2.64-2.73 (m, 2H), 2.93-2.97 (m, 2H), 3.90 (dd, J=11.7, 5.3 Hz, 1H), 4.08-4.09 (m, 1H), 4.84-4.87 (m, 2H), 5.27 (dd, J=15.5, 7.8 Hz, 1H), 5.44 (dd, J=15.6, 6.2 Hz, 1H), 6.92-7.16 (m, 4H).

¹⁹F RMN (CDCl₃): -112.3 (d, J=253.4 Hz), -81.4 (dd, J=253.4, 18.7 Hz).

Ejemplo 15

Síntesis de 4-[(Z)-(1S,5R,6R,7R)-6-[(1E,3R,4R)-3-hidroxi-4-(m-tolil)-1-pentenil]-7-t-butildimetilsililoxi-2-oxa-4,4-difluoro-biciclo[3.3.0]octan-3-ilideno]-1-(tetrazol-5-il)butano (compuesto 12).

A una suspensión que tiene 1.5 g (2.2 mmol) de 4-[(Z)-(1S,5R,6R,7R)-6-[(1E,3R,4R)-3-t-butildimetilsililoxi-4-(m-tolil)-1-pentenil]-7-t-butildimetilsililoxi-2-oxa-4,4-difluoro-biciclo[3.3.0]octan-3-ilideno]-1-(tetrazol-5-il)butano (compuesto 11) obtenido en el Ejemplo 14, se añadieron 27 ml de acetonitrilo y 3 ml de agua juntos, 0.60 g (4.4 mmol) de hidrogenosulfato de sodio monohidrato, seguido de agitación en aire a temperatura ambiente. Al acabar las 24 horas, el líquido era uniforme, y después de confirmar la desaparición de la materia prima por cromatografía de capa fina, se añadieron 60 ml de bicarbonato de sodio al 1.2% en agua, seguido de lavado tres veces con 27 ml de heptano. A la fase líquida mezcla de acetonitrilo/agua, se añadieron 1.2 g de hidrogenosulfato de sodio, seguido de extracción con 27 ml de acetato de etilo, y la fase orgánica se lavó con 30 ml de una disolución acuosa de cloruro de sodio al 5%. La fase orgánica se concentró a presión reducida para obtener 1.1 g de un sólido, que se analizó por RMN y HPLC, por lo que el rendimiento de 4-[(Z)-(1S,5R,6R,7R)-6-[(1E,3R,4R)-3-hidroxi-4-(m-tolil)-1-pentenil]-7-t-butildimetilsililoxi-2-oxa-4,4-difluoro-biciclo[3.3.0]octan-3-ilideno]-1-(tetrazol-5-il)butano (compuesto 12) era 98%. Las características estructurales del compuesto 12 son las siguientes.

^1H RMN (CD3OD): δ 1.30 (d, J=7.0 Hz, 3H), 1.69 (dddd, J=14.6, 7.6, 3.0, 2.6 Hz, 1H), 1.82-1.95 (m, 2H), 2.10-2.16 (m, 2H), 2.29 (s, 3H), 2.31-2.41 (m, 2H), 2.48-2.56 (m, 1H), 2.72 (q, J=7.0 Hz, 1H), 2.93 (t, J=7.6 Hz, 2H), 3.78 (q, J=7.6 Hz, 1H), 4.04-4.10 (m, 1H), 4.69 (dt, J=6.48, 2.96 Hz, 1H), 4.79 (dt, J=7.6, 5.0 Hz, 1H), 5.36-5.46 (m, 2H), 6.95-7.13 (m, 4H).

^{19}F RMN (CD3OD): -116.6 (d, J=250.5 Hz), -84.8 (ddd, J=215.9, 17.3, 14.4 Hz).

Ejemplo 16

Una disolución de 0.50 g de dodecanoato de 2-naftilo, 1.95 g de N-fluorobencenosulfonimida, 22 ml de THF y 6.5 ml de tolueno, se enfrió a -78°C , y se añadieron 5.36 ml de una disolución 1.0 M en THF de hexametildisilazida de potasio. Después de elevar la temperatura a temperatura ambiente, se añadió una disolución acuosa de ácido nítrico para terminar la reacción, seguido de extracción con acetato de etilo, y se retiró el disolvente. 1.09 g del producto obtenido se analizaron cuantitativamente por ^{19}F RMN, por lo que se confirmó que se formó 2-fluorododecanoato de 2-naftilo con un rendimiento de 1.4% y 2,2-difluorododecanoato de 2-naftilo con un rendimiento de 39%. Las características estructurales de los productos son las siguientes. 2-fluorododecanoato de 2-naftilo ^{19}F RMN (acetona deuterada): -190.9 (m), 2,2-difluorododecanoato de 2-naftilo ^{19}F RMN (acetona deuterada): -103.9 (t, J=17.0 Hz).

Ejemplo 17

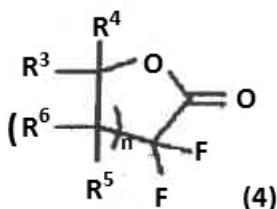
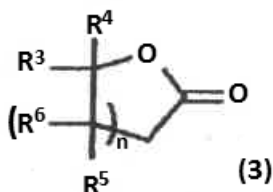
Una disolución de 0.50 g de 6-metil-4-fenil-2-cromanona, 2.65 g de N-fluorobencenosulfonimida, 22 ml de THF y 6.5 ml de tolueno, se enfrió a -100°C , y se añadieron 7.34 ml de una disolución 1.0 M en THF de hexametildisilazida de potasio. Después de elevar la temperatura hasta temperatura ambiente, se añadió una disolución acuosa de ácido cítrico para terminar la reacción, seguido de extracción con acetato de etilo, y se retiró el disolvente. 0.87 g del producto obtenido se analizaron cuantitativamente por ^{19}F RMN, por la que se confirmó que se formó 3,3-difluoro-6-metil-4-fenil-2-cromanona con un rendimiento de 25%. No se detectó formación de producto de monofluoro. Las características estructurales de la 3,3-difluoro-6-metil-4-fenil-2-cromanona son las siguientes. ^{19}F RMN (acetona deuterada): -96.5 (bs).

Como se muestra en la Tabla 1, según el método de producción de la presente invención, el producto de difluoro se puede obtener sin formar un subproducto insoluble. Además, como es evidente de la comparación de los Ejemplos 2 y 3, el rendimiento se puede mejorar adicionalmente descomponiendo el agente de fluoración electrófila.

La presente invención es útil para producir un compuesto de difluorolactona selectivamente y con un alto rendimiento sin formar un subproducto apenas soluble.

REIVINDICACIONES

1. Un método para producir un compuesto de difluorolactona representado por la siguiente fórmula (4), que comprende fluorar un compuesto de lactona representado por la siguiente fórmula (3) haciéndolo reaccionar con un agente de fluoración electrófila en presencia de hexametildisilazida de potasio y en ausencia de un compuesto metálico reaccionante:



cada uno de R^3 , R^4 , R^5 y R^6 que son independientes unos de otros, es un grupo monovalente seleccionado del grupo que consiste en un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo protegido, un grupo amino protegido, un grupo carboxi protegido y un grupo hidrocarbonado de C_{1-20} que puede tener un sustituyente, o dos adyacentes entre R^3 , R^4 , R^5 y R^6 están unidos para formar un grupo alquileo de C_{2-6} que puede tener un sustituyente y otros distintos de los dos entre R^3 , R^4 , R^5 y R^6 son, cada uno independientemente, el grupo monovalente anterior, y n es un número entero de 1 a 4.

2. El método según la reivindicación 1, en el que después de realizar la reacción de fluoración, se añade un compuesto para descomponer el agente de fluoración electrófila restante.

3. El método según la reivindicación 2, en el que el compuesto para descomponer el agente de fluoración electrófila es una amina o una sal de ión halógeno.

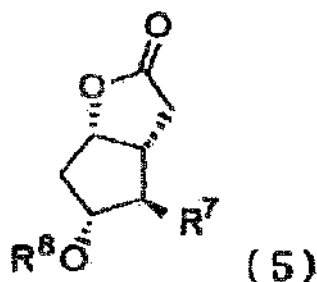
4. El método según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que el agente de fluoración electrófila es un agente de fluoración electrófila seleccionado del grupo que consiste en N-fluorosulfonamidas y N-fluorosulfonimidas.

5. El método según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que la reacción se realiza a de -120°C a -50°C .

6. El método según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que la relación representada por el número de equivalentes del agente de fluoración electrófila / el número de moles del compuesto de lactona representado por la fórmula (3) es de 1.6 a 12.

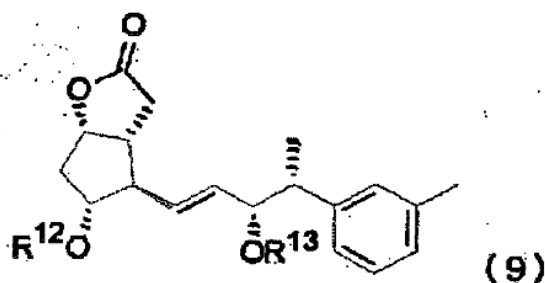
7. El método según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que la relación representada por el número de equivalentes de hexametildisilazida de potasio / el número de equivalentes del agente de fluoración electrófila es de 0.5 a 2.0.

8. El método según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en el que el compuesto de lactona representado por la fórmula (3) es un compuesto de lactona representado por la siguiente fórmula (5):



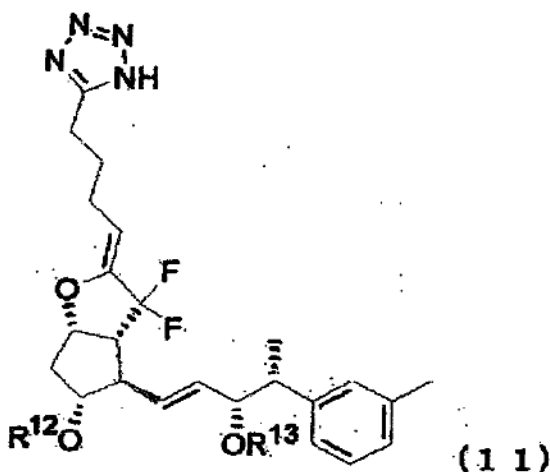
en la que R^7 es un grupo hidrocarbonado de C_{1-14} que puede tener un sustituyente, y R^8 es un átomo de hidrógeno o un grupo protector.

9. El método según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en el que el compuesto de lactona representado por la fórmula (3) es un compuesto representado por la siguiente fórmula (9):



en la que cada uno de R^{12} y R^{13} que son independientes unos de otros, es un grupo tetrahidropiraniilo, un grupo benzoilo, un grupo p-fenilbenzoilo o un grupo SiX_3 , en la que X es un grupo alquilo, un grupo arilo, un grupo aralquilo o un grupo heterocíclico.

10. Un método para producir un compuesto representado por la siguiente fórmula (11), que comprende obtener un compuesto de difluorolactona por el método como se define en la reivindicación 9, y además hacer reaccionar el compuesto de difluorolactona con bromuro de (4-(1-H-tetrazol-5-il)butil)trifenilfosfonio:



11. Un método para producir un compuesto representado por la siguiente fórmula (12), que comprende obtener un compuesto representado por la fórmula (11) por el método como se define en la reivindicación 10, y además eliminar R^{12} y R^{13} del compuesto representado por la fórmula (11) por sustitución por átomos de hidrógeno.

