

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 890 989**

51 Int. Cl.:

C07D 313/06 (2006.01)

C07C 69/65 (2006.01)

C07C 69/76 (2006.01)

C07D 307/935 (2006.01)

C07B 61/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **29.06.2017** **PCT/JP2017/024031**

87 Fecha y número de publicación internacional: **04.01.2018** **WO18003945**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **29.06.2017** **E 17820299 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **01.09.2021** **EP 3480191**

54 Título: **Método para producir un compuesto bicíclico**

30 Prioridad:

30.06.2016 JP 2016129877

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

25.01.2022

73 Titular/es:

ONO PHARMACEUTICAL CO., LTD. (100.0%)
1-5, Doshomachi 2-chome Chuo-ku
Osaka-shi, Osaka 541-8526, JP

72 Inventor/es:

MORIGUCHI, HIDEKI;
TANAKA, YUSUKE;
INO, TATSUNORI;
KAMBE, TOHRU;
NISHIYAMA, TAIHEI;
TSUJIYAMA, SHINICHIRO y
UEDA, YOHEI

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 890 989 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 producir un compuesto bicíclico

5 **Campo técnico**

La presente invención se refiere a un método para producir un compuesto bicíclico representado por la siguiente fórmula general (K), que es útil como intermedio para la fabricación de un medicamento o como sustancia farmacéutica para un medicamento. Entre otros, la presente invención se refiere a un método para producir 4-((3S,5aR,6R,7R,8aS)-6-[(1E,3R)-4-(2,5-difluorofenoxi)-3-hidroxi-1-buten-1-il]-7-hidroxiocetahidro-2H-ciclopenta[b]oxepin-3-il)butanoato de 2-propanilo (en lo sucesivo en el presente documento abreviado a veces como el presente compuesto), que puede proporcionar el mismo incluso a escala de producción industrial con un buen rendimiento de reacción.

15 **Técnica anterior**

El compuesto bicíclico que puede producirse mediante la presente invención tiene una actividad agonista de FP y se conoce como un medicamento útil como agente profiláctico y/o terapéutico para enfermedades oculares (véase la Bibliografía de patentes 1). Entre otros, 4-((3S,5aR,6R,7R,8aS)-6-[(1E,3R)-4-(2,5-difluorofenoxi)-3-hidroxi-1-buten-1-il]-7-hidroxiocetahidro-2H-ciclopenta[b]oxepin-3-il)butanoato de 2-propanilo se conoce como Sepetaprost (Denominación Común Internacional) y se está desarrollando como agente terapéutico para el glaucoma. La Bibliografía de patentes 2 se refiere a compuestos bicíclicos y su uso para fines médicos.

Se han examinado diversos métodos de producción para proporcionar el presente compuesto como sustancia farmacéutica para un medicamento. Por ejemplo, se conoce un método para producir el presente compuesto (en lo sucesivo en el presente documento abreviado a veces como método de producción conocido) descrito en el Ejemplo 16 (25) descrito en la Bibliografía de Patentes 1. Sin embargo, el método de producción conocido tiene los siguientes tres problemas. Es decir, ha resultado que ha habido problemas tales como: (1) el número total de etapas es tan grande como 16 etapas; (2) el rendimiento por reacción de metátesis es bajo; y (3) el rendimiento de un diastereómero deseado es bajo en una reacción de reducción asimétrica. Debido a dichos problemas en el método de producción conocido, se ha considerado que el rendimiento de reacción total es bajo y el coste de síntesis se vuelve alto en la fabricación del presente compuesto a escala de producción industrial. Por lo tanto, ha existido una demanda de un método para producir el presente compuesto que resuelva los problemas del método de producción conocido, que sea adecuado para una escala de producción industrial, que tenga un alto rendimiento de reacción total y que pueda suministrar de manera estable el presente compuesto.

35 **Lista de citas****Bibliografía de patentes**

40 Bibliografía de patentes 1: Documento WO 2011/013651 A
Bibliografía de patentes 2: Documento WO 2012/102357

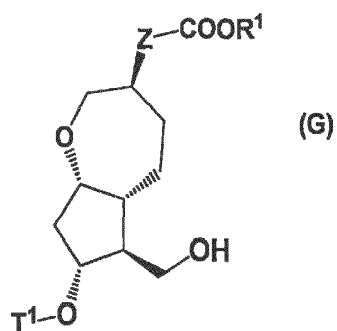
Sumario de la invención45 **Problemas técnicos**

Un objetivo de la presente invención es proporcionar un método para producir un compuesto representado por la fórmula general (K), particularmente un método para producir el presente compuesto, que resuelve diversos problemas del método de producción conocido y es adecuado para una escala de producción industrial, y un intermedio novedoso adecuado para el método de producción.

Soluciones a los problemas

La materia objeto de la invención es como se expone en las reivindicaciones adjuntas.

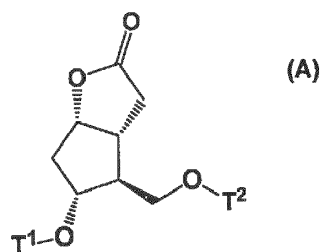
55 Como resultado de estudios exhaustivos para resolver los problemas descritos anteriormente, los presentes inventores han encontrado un método para producir un compuesto representado por la fórmula general (K) que resuelve sorprendentemente estos problemas cambiando el material de partida y mejorando la reacción de metátesis, la reacción de reducción asimétrica y han completado la presente invención. El primer aspecto de la presente invención se refiere a un método para producir un compuesto representado por la fórmula general (G):



o una sal del mismo,
comprendiendo el método las siguientes etapas (i) a (vi):

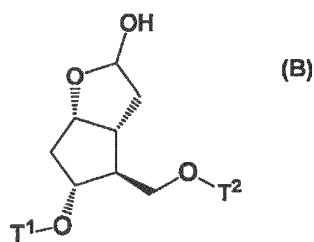
5

etapa (i): someter un compuesto representado por la fórmula general (A):



10

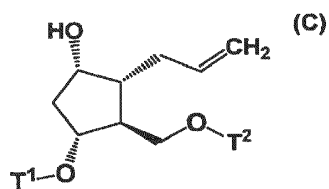
a una reacción de reducción para producir un compuesto representado por la fórmula general (B):



15

o una sal del mismo;

etapa (ii): someter el compuesto representado por la fórmula general (B) obtenido en la etapa (i) o la sal del mismo a una reacción en un disolvente orgánico, en presencia de una base con usando un reactivo de Wittig para producir un compuesto representado por la fórmula general (C):

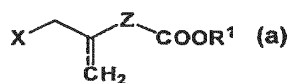


20

o una sal del mismo;

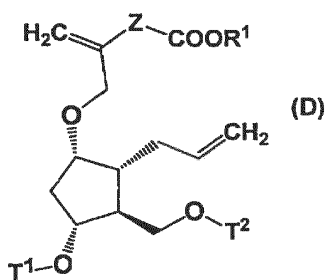
etapa (iii): someter el compuesto representado por la fórmula general (C) obtenido en la etapa (ii) o la sal del mismo y un compuesto representado por la fórmula general (a):

25

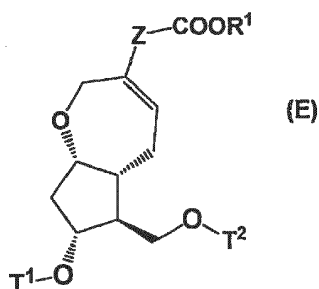


30

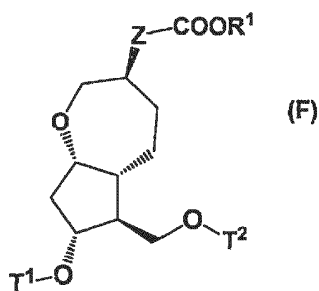
a una reacción de alquilación para producir un compuesto representado por la fórmula general (D):



etapa (iv): someter el compuesto representado por la fórmula general (D) obtenido en la etapa (iii) a una reacción de metátesis para producir un compuesto representado por la fórmula general (E):



etapa (v): someter el compuesto representado por la fórmula general (E) obtenido en la etapa (iv) a una reacción de reducción asimétrica para producir un compuesto representado por la fórmula general (F):



y

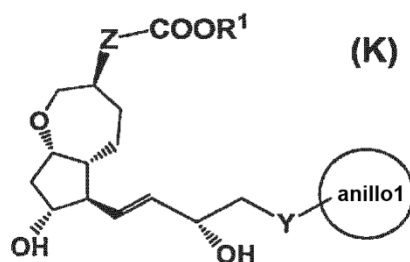
etapa (vi): someter el compuesto representado por la fórmula general (F) obtenido en la etapa (v) a una reacción de desprotección para producir el compuesto representado por la fórmula general (G) o una sal del mismo, en la que,

R¹ representa un grupo alquilo C1-6 opcionalmente sustituido con un grupo hidroxilo o un grupo alcoxi C1-4, T¹ representa (1) un grupo p-fenilbenzoilo, (2) un grupo metilo, (3) un grupo tritilo, (4) un grupo metoximetilo, (5) un grupo 1-etoxietilo, (6) un grupo metoxietoximetilo, (7) un grupo benciloximetilo, (8) un grupo trimetilsililo, (9) un grupo trietilsililo, (10) un grupo t-butildimetilsililo, (11) un grupo t-butildifenilsililo, (12) un grupo triisopropilsililo, (13) un grupo bencilo, (14) un grupo p-metoxibencilo, (15) un grupo acetilo, (16) un grupo pivaloilo, (17) un grupo benzoilo, (18) un grupo aliloxycarbonilo, (19) un grupo 2,2,2-tricloroetoxycarbonilo, (20) un grupo t-butoxycarbonilo, (21) un grupo alilo o (22) un grupo tosilo,

T² representa (1) un grupo p-fenilbenzoilo, (2) un grupo metilo, (3) un grupo tritilo, (4) un grupo metoximetilo, (5) un grupo 1-etoxietilo, (6) un grupo metoxietoximetilo, (7) un grupo benciloximetilo, (8) un grupo trimetilsililo, (9) un grupo trietilsililo, (10) un grupo tetrahidropiranilo, (11) un grupo t-butildifenilsililo, (12) un grupo triisopropilsililo, (13) un grupo bencilo, (14) un grupo p-metoxibencilo, (15) un grupo acetilo, (16) un grupo pivaloilo, (17) un grupo benzoilo, (18) un grupo aliloxycarbonilo, (19) un grupo 2,2,2-tricloroetoxycarbonilo, (20) un grupo t-butoxycarbonilo, (21) un grupo alilo o (22) un grupo tosilo,

Z representa (1) -(CH₂)_m-, (2) -(CH₂)_n-CH=CH- o (3) -(CH₂)_p-A-CH₂-, A representa un átomo de oxígeno o un átomo de azufre, m representa un número entero de 1 a 6, n representa un número entero de 1 a 4, y p representa un número entero de 1 a 4, y

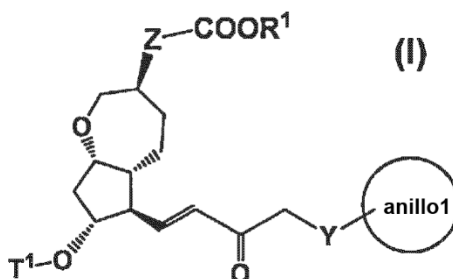
X representa un átomo de halógeno, un grupo tosilo (TsO) o un grupo mesilo (MsO). Otro aspecto de la invención se refiere a un método para producir un compuesto representado por la fórmula general (K):



comprendiendo el método:

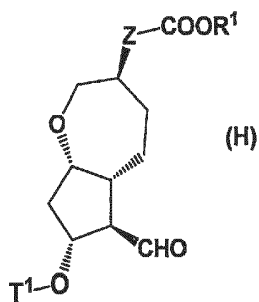
5 producir el compuesto representado por la fórmula general (G) o la sal del mismo a partir del compuesto representado por la fórmula general (A) de acuerdo con las etapas (i) a (vi) de acuerdo con el primer aspecto de la presente invención;

10 producir un compuesto representado por la fórmula general (I):

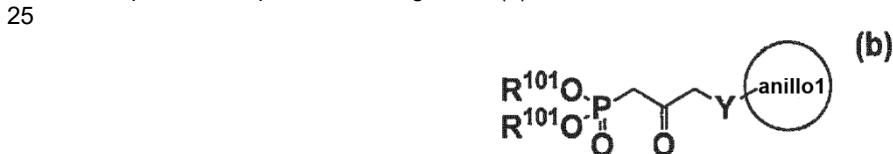


15 o una sal del mismo a partir del compuesto representado por la fórmula general (G) o la sal del mismo de acuerdo con las siguientes etapas (vii) a (viii):

etapa (vii): someter el compuesto representado por la fórmula general (G) o la sal del mismo a una reacción de oxidación para producir un compuesto representado por la fórmula general (H):



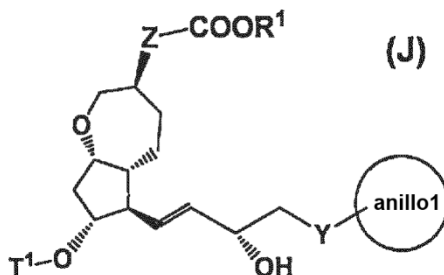
20 y
etapa (viii): someter el compuesto representado por la fórmula general (H) obtenido en la etapa (vii) y un compuesto representado por la fórmula general (b):



30 a una reacción en un disolvente orgánico, en agua, o en una solución mixta del mismo, en presencia de una base, en presencia o ausencia de un aditivo para producir el compuesto representado por la fórmula general (I) o la sal del mismo, y
producir el compuesto representado por la fórmula general (K) de acuerdo con las siguientes etapas (ix) a (x):

etapa (ix): someter el compuesto representado por la fórmula general (I) o la sal del mismo a una reacción de

reducción asimétrica para producir un compuesto representado por la fórmula general (J):



o una sal del mismo; y

etapa (x): someter el compuesto representado por la fórmula general (J) o la sal del mismo a una reacción de desprotección para producir el compuesto representado por la fórmula general (K), en la que,

Y representa -CH₂-, -O- o -S-,

el anillo 1 representa un carbociclo C3-10 o un heterociclo de 3 a 10 miembros opcionalmente sustituido con 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en (1) un átomo de halógeno, (2) CF₃, (3) OCF₃, (4) un grupo alcoxi C1-4, (5) un grupo alquilo C1-4, (6) un grupo hidroxilo y (7) un grupo nitrilo,

R¹ representa un grupo alquilo C1-6 opcionalmente sustituido con un grupo hidroxilo o un grupo alcoxi C1-4,

Z representa (1) -(CH₂)_m-, (2) -(CH₂)_n-CH=CH- o (3) -(CH₂)_p-A-CH₂-, A representa un átomo de oxígeno o un átomo de azufre, m representa un número entero de 1 a 6, n representa un número entero de 1 a 4, y p representa un número entero de 1 a 4,

R¹⁰¹ representa un grupo alquilo C1-6, y

T¹ representa (1) un grupo p-fenilbenzoílo, (2) un grupo metilo, (3) un grupo tritilo, (4) un grupo metoximetilo, (5) un grupo 1-etoxietilo, (6) un grupo metoxietoximetilo, (7) un grupo benciloximetilo, (8) un grupo trimetilsililo, (9) un grupo trietilsililo, (10) un grupo t-butildimetilsililo, (11) un grupo t-butildifenilsililo, (12) un grupo triisopropilsililo, (13) un grupo bencilo, (14) un grupo p-metoxibencilo, (15) un grupo acetilo, (16) un grupo pivaloílo, (17) un grupo benzoílo, (18) un grupo aliloxycarbonilo, (19) un grupo 2,2,2-tricloroetoxycarbonilo, (20) un grupo t-butoxycarbonilo, (21) un grupo alilo o (22) un grupo tosilo.

Un aspecto adicional de la invención se refiere a un compuesto seleccionado de:

(1) 4-bifenilcarboxilato de (3aR,4S,5R,6aS)-4-[(benciloxi)metil]-2-hidroxihexahidro-2H-ciclopenta[b]furan-5-ilo;

(2) 4-bifenilcarboxilato de (1R,2S,3R,4S)-3-alil-2-[(benciloxi)metil]-4-hidroxiciclopentilo;

(3) 5-(bromometil)-5-hexenoato de 2-propanilo;

(4) 4-bifenilcarboxilato de (1R,2S,3R,4S)-3-alil-2-[(benciloxi)metil]-4-[[2-metilen-6-oxo-6-(2-propaniloxi)hexil]oxi]ciclopentilo;

(5) 4-bifenilcarboxilato de (5aR,6S,7R,8aS)-6-[(benciloxi)metil]-3-[4-oxo-4-(2-propaniloxi)butil]-5,5a,6,7,8,8a-hexahidro-2H-ciclopenta[b]oxepin-7-ilo; y

(6) 4-bifenilcarboxilato de (3S,5aR,6S,7R,8aS)-6-[(benciloxi)metil]-3-[4-oxo-4-(2-propaniloxi)butil]octahidro-2H-ciclopenta[b]oxepin-7-ilo.

En una realización de la invención, T¹ es un grupo p-fenilbenzoílo;

En otra realización de la invención, T² es un grupo bencilo;

En una realización preferida de la invención, el compuesto representado por la fórmula general (K) es 4-[(3S,5aR,6R,7R,8aS)-6-[(1E,3R)-4-(2,5-difluorofenoxi)-3-hidroxi-1-buten-1-il]-7-hidroxiocetahidro-2H-ciclopenta[b]oxepin-3-il]butanoato de 2-propanilo.

Efectos ventajosos de la invención

De acuerdo con la presente invención, al cambiar el material de partida y mejorar la reacción de metátesis, la reacción

de reducción asimétrica, se puede reducir el número total de etapas, el rendimiento total de la reacción puede ser alto y el presente compuesto se puede suministrar de manera estable y, por lo tanto, la presente invención es un método de producción extremadamente útil desde el punto de vista de la productividad industrial del presente compuesto, que es una sustancia farmacéutica para un medicamento.

5

Descripción de las realizaciones

En lo sucesivo en el presente documento, la presente invención se describirá en detalle.

10 En la presente invención, el grupo alquilo C1-6 significa un grupo alquilo C1-6 lineal o ramificado tal como metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, sec-butilo, *terc*-butilo, pentilo, isopentilo, *terc*-pentilo, neopentilo y hexilo.

En la presente invención, el grupo alquilo C1-4 significa un grupo alquilo C1-4 lineal o ramificado tal como metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, sec-butilo y *terc*-butilo.

15

En la presente invención, el grupo alcoxi C1-4 significa un grupo alcoxi C1-4 lineal o ramificado tal como metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, isobutiloxi y *terc*-butoxi.

20

En la presente invención, el átomo de halógeno significa flúor, cloro, bromo y yodo.

25

En la presente invención, el carbociclo C3-10 significa un carbociclo C3-10 monocíclico o bicíclico, una parte o la totalidad del cual puede estar saturado, y los ejemplos incluyen ciclopropano, ciclobutano, ciclopentano, ciclohexano, cicloheptano, ciclooctano, ciclónonano, ciclodecano, ciclopenteno, ciclohexeno, ciclohepteno, cicloocteno, ciclopentadieno, ciclohexadieno, cicloheptadieno, ciclooctadieno, benceno, pentaleno, perhidropentaleno, azuleno, perhidroazuleno, indeno, perhidroindeno, indano, perhidroindano, naftaleno, dihidronaftaleno, tetrahidronaftaleno y perhidronaftaleno.

En la presente invención, el carbociclo C3-7 significa un carbociclo monocíclico C3-7, una parte o la totalidad del cual puede estar saturado, y los ejemplos incluyen ciclopropano, ciclobutano, ciclopentano, ciclohexano, cicloheptano, ciclopenteno, ciclohexeno, ciclohepteno, ciclopentadieno, ciclohexadieno, cicloheptadieno y benceno.

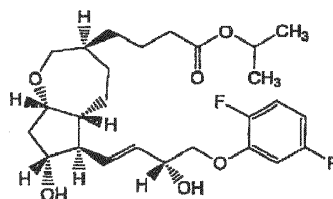
30

En la presente invención, el heterociclo de 3 a 10 miembros significa un heterociclo monocíclico o bicíclico de 3 a 10 miembros, una parte o la totalidad del cual puede estar saturado, que comprende de 1 a 5 heteroátomos seleccionados de un átomo de oxígeno, un átomo de nitrógeno y un átomo de azufre, y los ejemplos incluyen pirrol, imidazol, triazol, tetrazol, pirazol, piridina, pirazina, pirimidina, piridazina, azepina, diazepina, furano, pirano, oxepina, tiofeno, tiopirano, tiepina, oxazol, isoxazol, tiazol, isotiazol, furazano, oxadiazol, oxazina, oxadiazina, oxazepina, oxadiazepina, tiadiazol, tiazina, tiadiazina, tiazepina, tiadiazepina, aziridina, azetidina, pirrolina, pirrolidina, imidazolina, imidazolidina, triazolina, triazolidina, tetrazolina, tetrazolidina, pirazolina, pirazolidina, dihidropiridina, tetrahidropiridina, piperidina, dihidropirazina, tetrahidropirazina, piperazina, dihidropirimidina, tetrahidropirimidina, perhidropirimidina, dihidropiridazina, tetrahidropiridazina, perhidropiridazina, dihidroazepina, tetrahidroazepina, perhidroazepina, dihidrodiazepina, tetrahidrodiazepina, perhidrodiazepina, oxirano, oxetano, dihidrofurano, tetrahidrofurano, dihidropirano, tetrahidropirano, dihidrooxepina, tetrahidrooxepina, perhidrooxepina, tiirano, tietano, dihidrotiofeno, tetrahidrotiofeno, dihidrotiopirano, tetrahidrotiopirano, dihidrotiepina, tetrahidrotiepina, perhidrotiepina, dihidrooxazol, tetrahidrooxazol (oxazolidina), dihidroisoxazol, tetrahidroisoxazol (isoxazolidina), dihidrotiazol, tetrahidrotiazol (tiazolidina), dihidroisotiazol, tetrahidroisotiazol (isotiazolidina), dihidrofurazano, tetrahidrofurazano, dihidrooxadiazol, tetrahidrooxadiazol (oxadiazolidina), dihidrooxazina, tetrahidrooxazina, dihidrooxadiazina, tetrahidrooxadiazina, dihidrooxazepina, tetrahidrooxazepina, perhidrooxazepina, dihidrooxadiazepina, tetrahidrooxadiazepina, perhidrooxadiazepina, dihidrotiadiazol, tetrahidrotiadiazol (tiadiazolidina), dihidrotiazina, tetrahidrotiazina, dihidrotiadiazina, tetrahidrotiadiazina, dihidrotiazepina, tetrahidrotiazepina, perhidrotiazepina, dihidrotiadiazepina, tetrahidrotiadiazepina, perhidrotiadiazepina, morfolina, tiomorfolina, oxatiano, dioxolano, dioxano, ditiolano, ditiano, indol, isoindol, indolizina, benzofurano, isobenzofurano, benzotiofeno, isobenzotiofeno, ditiaftaleno, indazol, quinolina, isoquinolina, quinolizina, purina, ftalazina, pteridina, naftiridina, quinoxalina, quinazolina, cinolina, pirrolopiridina, benzoxazol, benzotiazol, benzoimidazol, cromeno, indolina, isoindolina, dihidrobenzofurano, perhidrobenzofurano, dihidroisobenzofurano, perhidroisobenzofurano, dihidrobenzotiofeno, perhidrobenzotiofeno, dihidroisobenzotiofeno, perhidroisobenzotiofeno, dihidroindazol, perhidroindazol, dihidroquinolina, tetrahidroquinolina, perhidroquinolina, dihidroisoquinolina, tetrahidroisoquinolina, perhidroisoquinolina, dihidroftalazina, tetrahidroftalazina, perhidroftalazina, dihidronaftiridina, tetrahidronaftiridina, perhidronaftiridina, dihidroquinoxalina, tetrahidroquinoxalina, perhidroquinoxalina, dihidroquinazolina, tetrahidroquinazolina, perhidroquinazolina, tetrahidropirrolopiridina, dihidrocinnolina, tetrahidrocinnolina, perhidrocinnolina, benzoxatian, dihidrobenzoxazina, dihidrobenzotiazina, pirazinomorfolina, dihidrobenzoxazol, perhidrobenzoxazol, dihidrobenzotiazol, perhidrobenzotiazol, dihidrobenzoimidazol y perhidrobenzoimidazol.

En la presente invención, el átomo de azufre en A incluye un átomo de azufre oxidado, es decir, -SO- o -SO₂- además de -S-.

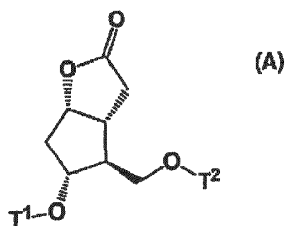
65

En la presente invención, el presente compuesto significa el compuesto representado por la siguiente fórmula:



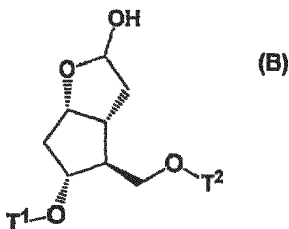
5 es decir, 4-((3S,5aR,6R,7R,8aS)-6-[(1E,3R)-4-(2,5-difluorofenoxy)-3-hidroxi-1-buten-1-il]-7-hidroxi-2H-ciclopenta[b]oxepin-3-il)butanoato de 2-propanilo.

En la presente invención, la etapa (i) se refiere a una etapa de someter un compuesto representado por la fórmula general (A):



10

en la que, todos los símbolos representan los mismos significados que los descritos anteriormente, a una reacción de reducción para producir un compuesto representado por la fórmula general (B):

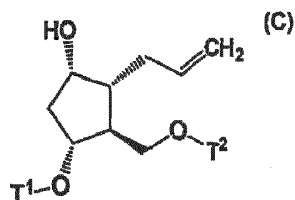


15

en la que, todos los símbolos representan los mismos significados que los descritos anteriormente, o una sal del mismo.

20 La reacción de reducción en la etapa (i) se puede realizar, por ejemplo, en un disolvente orgánico (por ejemplo, tolueno, etanol, tetrahidrofurano, hexano y cloruro de metileno), en presencia de un agente reductor (por ejemplo, hidruro de diisobutilaluminio (DIBAL), hidruro de litio y aluminio y borohidruro de sodio) de -78 a 80 °C. En este caso, el disolvente orgánico es preferentemente tetrahidrofurano y el agente reductor es preferentemente DIBAL.

25 En la presente invención, la etapa (ii) se refiere a una etapa de someter un compuesto representado por la fórmula general (B) obtenido en la etapa (i) o una sal del mismo a una reacción en un disolvente orgánico, en presencia de una base, usando un reactivo de Wittig para producir un compuesto representado por la fórmula general (C):



30

en la que, todos los símbolos representan los mismos significados que los descritos anteriormente, o una sal del mismo.

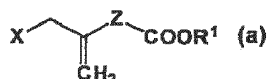
35 Los ejemplos del disolvente orgánico en la etapa (ii) incluyen tolueno anhidro, dimetoxietano, tetrahidrofurano y 1,4-dioxano, prefiriéndose tetrahidrofurano.

Los ejemplos de la base en la etapa (ii) incluyen hexametildisilazano de litio (LHMDS), diisopropilamida de litio (LDA),

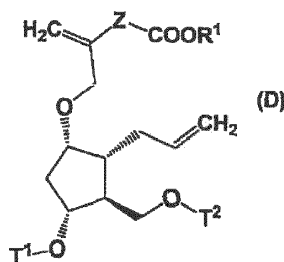
butil litio, *tert*-butóxido de potasio e hidruro de sodio, prefiriéndose *tert*-butóxido de potasio.

Los ejemplos del reactivo de Wittig en la etapa (ii) incluyen bromuro de metiltrifenilfosfonio.

- 5 En la presente invención, la etapa (iii) se refiere a una etapa de someter un compuesto representado por la fórmula general (C) obtenido en la etapa (ii), o una sal del mismo y un compuesto representado por la fórmula general (a):



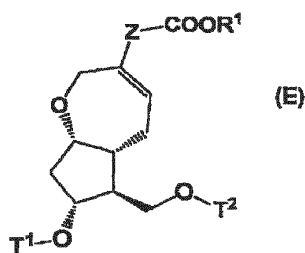
- 10 en la que, todos los símbolos representan los mismos significados que los descritos anteriormente, a una reacción de alquilación para producir un compuesto representado por la fórmula general (D):



- 15 en la que, todos los símbolos representan los mismos significados que los descritos anteriormente.

La reacción de alquilación en la etapa (iii) es conocida y se puede realizar, por ejemplo, usando un compuesto representado por la fórmula general (C) o una sal del mismo y un compuesto representado por la fórmula general (a) en un disolvente orgánico (por ejemplo, 1,3-dimetil-3,4,5,6-tetrahidro-2(1H)-pirimidinona (DMPU), N-metilpirrolidona (NMP), hexametilfosforic triamida y dimetilformamida), en presencia de una base (por ejemplo, *tert*-butóxido de sodio, hidruro de sodio, diisopropilamida de litio (LDA) y hexametildisilazano de sodio) de -78 a 80 °C. En este caso, se usa preferentemente DMPU como disolvente orgánico, y se usa preferentemente *tert*-butóxido de sodio como base.

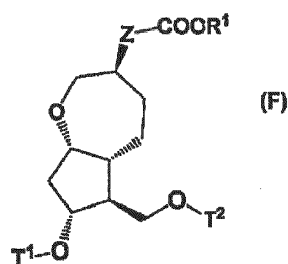
- 20 En la presente invención, la etapa (iv) se refiere a una etapa de someter un compuesto representado por la fórmula general (D) obtenido en la etapa (iii) a una reacción de metátesis para producir un compuesto representado por la fórmula general (E):



- 30 en la que, todos los símbolos representan los mismos significados que los descritos anteriormente.

La reacción de metátesis en la etapa (iv) es conocida y se puede realizar, por ejemplo, usando un catalizador de metátesis (por ejemplo, bis(*tert*-butóxido) de 2,6-diisopropilfenilimido neofilidenmolibdeno (VI), bis(hexafluoro-*tert*-butóxido) de 2,6-diisopropilfenilimido neofilidenmolibdeno (VI) y Umicore M2 (nombre comercial) en un disolvente orgánico (por ejemplo, tolueno, tolueno, cloruro de metileno y dicloroetano) a una temperatura de 20 a 110 °C. En este caso, el disolvente orgánico es preferentemente tolueno y el catalizador de metátesis es preferentemente Umicore M2.

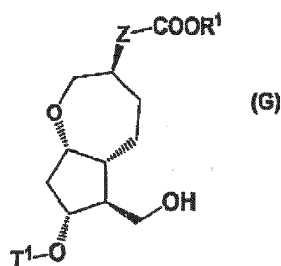
- 40 En la presente invención, la etapa (v) se refiere a una etapa de someter un compuesto representado por la fórmula general (E) obtenido en la etapa (iv) a una reacción de reducción asimétrica para producir un compuesto representado por la fórmula general (F):



en la que, todos los símbolos representan los mismos significados que los descritos anteriormente.

- 5 La reacción de reducción asimétrica en la etapa (v) es conocida y puede realizarse, por ejemplo, usando un catalizador de iridio (por ejemplo, tetraquis[3,5-bis(trifluorometil)fenil]borato) de bis(ciclooctadiene)iridio (I) y un ligando (por ejemplo, (S,S)-(4,5-dihidro-4-isopropil-2-oxazolil)-2-[di(1-naftil)fosfino]ferroceno) en un disolvente orgánico (por ejemplo, cloruro de metileno, dicloroetano, tetrahidrofurano y metanol) a una temperatura de 20 a 80 °C. En este caso, el disolvente orgánico es preferentemente cloruro de metileno, y los ejemplos preferibles de la combinación del catalizador de iridio y el ligando incluyen una combinación de tetraquis[3,5-bis(trifluorometil)fenil]borato y (S,S)-(4,5-dihidro-4-isopropil-2-oxazolil)-2-[di(1-naftil)fosfino]ferroceno.

En la presente invención, la etapa (vi) se refiere a una etapa de someter un compuesto representado por la fórmula general (F) obtenido en la etapa (v) a una reacción de desprotección para producir un compuesto representado por la fórmula general (G):



en la que, todos los símbolos representan los mismos significados que los descritos anteriormente, o una sal del mismo.

En la etapa (vi), se conoce una reacción de desprotección de un grupo hidroxilo, y los ejemplos incluyen:

- (1) una reacción de desprotección en condiciones básicas,
- (2) una reacción de desprotección en condiciones ácidas,
- (3) una reacción de desprotección por degradación por hidrogenación,
- (4) una reacción de desprotección de un grupo sililo,
- (5) una reacción de desprotección usando un metal, y
- (6) una reacción de desprotección usando un complejo metálico.

Para describir específicamente estos métodos,

- (1) La reacción de desprotección en condiciones básicas se realiza, por ejemplo, usando, un hidróxido de un metal alcalino (por ejemplo, hidróxido de sodio, hidróxido potásico e hidróxido de litio), un hidróxido de un metal alcalinotérreo (por ejemplo, hidróxido de bario e hidróxido de calcio), un alcóxido de un metal alcalino (por ejemplo, metóxido de sodio, etóxido de sodio e isopropóxido de litio), o un carbonato (por ejemplo, carbonato de sodio y carbonato de potasio), o una solución acuosa de los mismos, o una mezcla de los mismos, en un disolvente orgánico (por ejemplo, metanol, etanol, isopropanol, tetrahidrofurano y dioxano) a una temperatura de 0 a 80 °C.
- (2) La reacción de desprotección en condiciones ácidas se realiza, por ejemplo, en un disolvente orgánico (por ejemplo, diclorometano, cloroformo, dioxano, acetato de etilo y anisol), en un ácido orgánico (por ejemplo, ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido metanosulfónico y ácido p-tósico), o un ácido inorgánico (por ejemplo, ácido clorhídrico y ácido sulfúrico) o una mezcla de los mismos (bromuro ácido/ácido acético) a una temperatura de 0 a 100 °C.
- (3) La reacción de desprotección por degradación por hidrogenación se realiza, por ejemplo, en un disolvente (por ejemplo, disolvente a base de éter (por ejemplo, tetrahidrofurano, dioxano, dimetoxietano y éter dietílico), disolvente a base de alcohol (por ejemplo, metanol y etanol), disolvente a base de benceno (por ejemplo, benceno y tolueno), disolvente a base de cetona (por ejemplo, acetona y metiletilcetona), disolvente a base de nitrilo (por ejemplo, acetonitrilo), disolvente a base de amida (por ejemplo, N,N-dimetilformamida), agua, acetato de etilo,

acetato de isopropilo, ácido acético o un disolvente mixto de dos o más de ellos), en presencia de un catalizador (por ejemplo, paladio sobre carbono, negro de paladio, hidróxido de paladio sobre carbono, óxido de platino y níquel Raney), en atmósfera de hidrógeno a presión normal o bajo presión, o en presencia de formiato de amonio, de 0 a 200 °C.

(4) La reacción de desprotección de un grupo sililo se realiza, por ejemplo, en un disolvente orgánico que es miscible con agua (por ejemplo, tetrahidrofurano y acetonitrilo), usando fluoruro de tetrabutilamonio, a una temperatura de 0 a 40 °C.

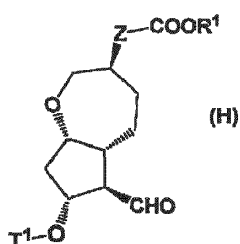
(5) La reacción de desprotección mediante el uso de un metal se realiza, por ejemplo, en un disolvente ácido (ácido acético, un tampón de pH 4,2 a 7,2, o una solución mixta de cualquiera de estas soluciones y un disolvente orgánico tal como tetrahidrofurano), en presencia de un polvo de cinc, si es necesario, mientras se aplica un ultrasonido, a una temperatura de 0 a 40 °C.

(6) La reacción de desprotección mediante el uso de un complejo metálico se realiza, por ejemplo, en un disolvente orgánico (por ejemplo, diclorometano, dimetilformamida, tetrahidrofurano, acetato de etilo, acetonitrilo, dioxano y etanol), agua o un disolvente mixto de los mismos, en presencia de un reactivo de atrapamiento (por ejemplo, hidruro de tributilestano, trietilsilano, dimedona, morfina, dietilamina y pirrolidina), un ácido orgánico (por ejemplo, ácido acético, ácido fórmico y ácido 2-etilhexanoico) y/o una sal de ácido orgánico (por ejemplo, 2-etilhexanoato y 2-etilhexanoato de potasio), en presencia o ausencia de un reactivo a base de fosfina (por ejemplo, trifenilfosfina), usando un complejo metálico (por ejemplo, tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0), dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II), acetato de paladio (II) y clorotris(trifenilfosfina)rodio (I)) a una temperatura de 0 a 40 °C.

En la etapa (vi), cuando T² es un grupo bencilo, es preferible usar acetato de isopropilo como disolvente y paladio sobre carbono como catalizador, y realizar la reacción de desprotección en una atmósfera de hidrógeno a presión.

Adicionalmente, además de las reacciones anteriores, la reacción de desprotección se puede realizar, por ejemplo, mediante el método descrito en T. W. Greene, Protective Groups in Organic Synthesis, Wiley, Nueva York, 1999.

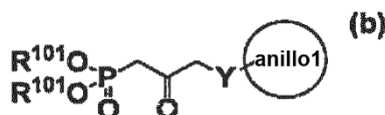
En la presente invención, la etapa (vii) se refiere a una etapa de someter un compuesto representado por la fórmula general (G) obtenido en la etapa (vi), o una sal del mismo, a una reacción de oxidación para producir un compuesto representado por la fórmula general (H):



en la que, todos los símbolos representan los mismos significados que los descritos anteriormente.

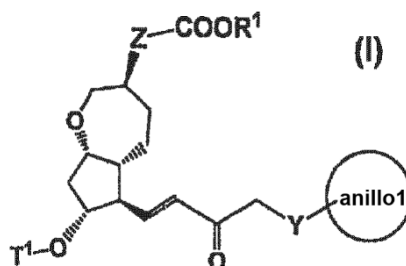
La reacción de oxidación en la etapa (vii) es conocida y se realiza, por ejemplo, mediante una reacción con el compuesto alcohólico de -78 a 80 °C en un disolvente (por ejemplo, un disolvente orgánico (por ejemplo, cloroformo, cloruro de metileno, acetato de etilo, acetato de isopropilo, tetrahidrofurano y dimetilformamida), agua o una mezcla de disolventes de dos o más de ellos), en presencia de una combinación de un agente de activación (por ejemplo, una combinación de un compuesto de diimida (por ejemplo, clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida y dicitlohexilcarbodiimida) y un ácido (por ejemplo, ácido dicloroacético, ácido trifluoroacético y ácido acético) o complejo de trióxido de piridina y azufre y cloruro de oxalilo) y un agente oxidante (por ejemplo, dimetilsulfóxido), o una combinación de un agente de activación (por ejemplo, radical 2,2,6,6-tetrametilpiperidina-1-oxi y 2-hidroxi-2-azaadamantano) y un agente oxidante (por ejemplo, una solución acuosa de hipoclorito de sodio y ácido tricloroisocianúrico). En este caso, como la reacción de oxidación en la etapa (vii), es preferible usar una combinación de una combinación de clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida y ácido dicloroacético y dimetilsulfóxido como agente oxidante.

En la presente invención, la etapa (viii) se refiere a una etapa de someter un compuesto representado por la fórmula general (H) obtenido en la etapa (vii) y un compuesto representado por la fórmula general (b):



en la que, todos los símbolos representan los mismos significados que los descritos anteriormente, a una reacción en un disolvente orgánico, o en agua, o en una solución mixta del mismo, en presencia de una base, en presencia o

ausencia de un aditivo para producir un compuesto representado por la fórmula general (I):

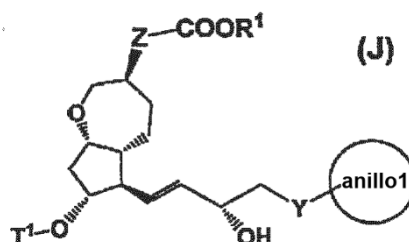


5 en la que, todos los símbolos representan los mismos significados que los descritos anteriormente, o una sal del mismo.

Los ejemplos del disolvente orgánico en la etapa (viii) incluyen tetrahidrofurano (THF), dimetilformamida (DMF), dimetoxietano (DME), dioxano, acetonitrilo, etanol, cloruro de metileno e isopropanol. En la etapa (viii), es preferible una solución mixta de un disolvente orgánico y agua, y es más preferible una solución mixta de tetrahidrofurano, isopropanol y agua.

Los ejemplos de la base en la etapa (viii) incluyen hidruro de sodio, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, fosfato de potasio, *tert*-butoxido de potasio, carbonato de potasio y una amina terciaria (por ejemplo, trietilamina), y es preferible utilice una combinación de trietilamina y cloruro de litio como aditivo de los mismos.

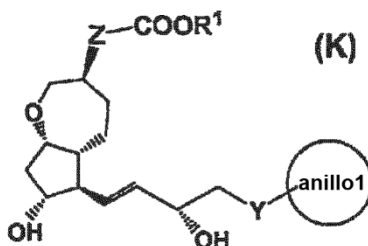
En la presente invención, la etapa (ix) se refiere a una etapa de someter un compuesto representado por la fórmula general (I) obtenido en la etapa (viii), o una sal del mismo, a una reacción de reducción asimétrica para producir un compuesto representado por la fórmula general (J):



en la que, todos los símbolos representan los mismos significados que los descritos anteriormente, o una sal del mismo.

La reacción de reducción asimétrica en la etapa (ix) es conocida y se realiza, por ejemplo, en un disolvente orgánico (por ejemplo, THF, DME, tolueno, cloruro de metileno, éter dietílico y dioxano), usando un agente reductor asimétrico (por ejemplo, clorobis(2,6,6-trimetilbicyclo[3.1.1]heptan-3-il)borano), o una combinación de un auxiliar quiral y un agente reductor ((R)-2-metil-CBS-oxazaborolidina y un complejo de hidruro de boro-tetrahidrofurano o un complejo de borano-dimetilsulfuro, (S)-(-)-binaftol e hidruro de litio y aluminio), a una temperatura de -100 a 50 °C. En este caso, es preferible el tolueno como disolvente orgánico, y es preferible clorobis(2,6,6-trimetilbicyclo[3.1.1]heptan-3-il)borano como agente reductor asimétrico.

En la presente invención, la etapa (x) se refiere a una etapa de someter un compuesto representado por la fórmula general (J) obtenido en la etapa (ix), o una sal del mismo, a una reacción de desprotección para producir un compuesto representado por la fórmula general (K):



en la que, todos los símbolos representan los mismos significados que los descritos anteriormente.

Se conoce la reacción de desprotección de un grupo hidroxilo en la etapa (x), y la reacción de desprotección se puede

realizar de la misma manera que se describe en la etapa (vi).

En la etapa (x), cuando T¹ es un grupo p-fenilbenzoílo, es preferible la reacción de desprotección en condiciones básicas usando isopropóxido de litio como alcóxido del metal alcalino y THF, isopropanol como disolvente orgánico.

La presente divulgación se refiere a métodos para producir el presente compuesto o un compuesto intermedio arbitrario para fabricar el mismo realizando una o dos o más etapas consecutivas de las etapas anteriores (i) a (x), así como a los siguientes aspectos y realizaciones de la presente invención:

(1) El método para producir un compuesto representado por la fórmula general (G), o una sal del mismo, usando el compuesto descrito anteriormente representado por la fórmula general (A) y realizando secuencialmente la etapa (i) → etapa (ii) → etapa (iii) → etapa (iv) → etapa (v) → etapa (vi) descrita anteriormente.

(2) El método para producir un compuesto representado por la fórmula general (I), o una sal del mismo, usando el compuesto descrito anteriormente representado por la fórmula general (G), o una sal del mismo, y realizando secuencialmente la etapa (vii) → etapa (viii) descrita anteriormente.

(3) El método para producir un compuesto representado por la fórmula general (K) que incluye el presente compuesto, usando el compuesto descrito anteriormente representado por la fórmula general (I), o una sal del mismo y realizando secuencialmente la etapa (ix) → etapa (x) descrita anteriormente.

(4) El método para producir un compuesto representado por la fórmula general (K) que incluye el presente compuesto, usando el compuesto descrito anteriormente representado por la fórmula general (A), y realizando secuencialmente la etapa (i) → etapa (x) descrita anteriormente.

En este caso, cualquiera de los compuestos intermedios arbitrarios para la fabricación representados por las fórmulas generales (B), (C), (G), (I) y (J) puede, si es necesario, convertirse en una sal de acuerdo con un método conocido.

En la presente invención, un compuesto representado por la fórmula general (A) y un compuesto representado por la fórmula general (a) o la fórmula general (b) usados como materias primas de partida se conocen o pueden producirse fácilmente mediante un método conocido.

En la presente invención, T¹ es preferentemente un grupo p-fenilbenzoílo.

En la presente invención, T² es preferentemente un grupo bencilo.

En la presente invención, es preferible que T¹ y T² sean grupos protectores diferentes.

En la presente invención, el anillo 1 es preferentemente un carbociclo C3-7, y es más preferentemente un anillo de benceno o ciclohexano. En este caso, el sustituyente del anillo 1 es preferentemente un grupo alquilo C1-4, un grupo alcoxi C1-4, CF₃, OCF₃ o un átomo de halógeno, y es más preferentemente un grupo alquilo C1-4, CF₃, OCF₃ o un átomo de halógeno.

En la presente invención, es preferible cualquier intermedio que pueda producirse mediante cada una de las etapas, y un compuesto representado por la fórmula general (B), un compuesto representado por la fórmula general (C), un compuesto representado por la fórmula general (a), un compuesto representado por la fórmula general (D), un compuesto representado por la fórmula general (E), un compuesto representado por la fórmula general (F), un compuesto representado por la fórmula general (I) y un compuesto representado por la fórmula general (J) son más preferibles. Como compuesto representado por la fórmula general (B), es preferible 4-bifenilcarboxilato de (3aR,4S,5R,6aS)-4-[(benciloxi)metil]-2-hidroxihexahidro-2H-ciclopenta[b]furan-5-ilo. Como compuesto representado por la fórmula general (C), es preferible 4-bifenilcarboxilato de (1R,2S,3R,4S)-3-alil-2-[(benciloxi)metil]-4-hidroxiciclopentilo. Como compuesto representado por la fórmula general (a), es preferible 5-(bromometil)-5-hexenoato de 2-propanilo. Como compuesto representado por la fórmula general (D), es preferible 4-bifenilcarboxilato de (1R,2S,3R,4S)-3-alil-2-[(benciloxi)metil]-4-[[2-metilen-6-oxo-6-(2-propaniloxi)hexil]oxi]ciclopentilo. Como compuesto representado por la fórmula general (E), es preferible 4-bifenilcarboxilato de (5aR,6S,7R,8aS)-6-[(benciloxi)metil]-3-[4-oxo-4-(2-propaniloxi)butil]-5,5a,6,7,8,8a-hexahidro-2H-ciclopenta[b]oxepin-7-ilo. Como compuesto representado por la fórmula general (F), es preferible 4-bifenilcarboxilato de (3S,5aR,6S,7R,8aS)-6-[(benciloxi)metil]-3-[4-oxo-4-(2-propaniloxi)butil]octahidro-2H-ciclopenta[b]oxepin-7-ilo. Como compuesto representado por la fórmula general (I), es preferible 4-bifenilcarboxilato de (3S,5aR,6R,7R,8aS)-6-[(1E)-4-(2,5-difluorofenoxi)-3-oxo-1-buten-1-il]-3-[4-oxo-4-(2-propaniloxi)butil]octahidro-2H-ciclopenta[b]oxepin-7-ilo. Como compuesto representado por la fórmula general (J), es preferible 4-bifenilcarboxilato de (3S,5aR,6R,7R,8aS)-6-[(1E,3R)-4-(2,5-difluorofenoxi)-3-hidroxi-1-buten-1-il]-3-[4-oxo-4-(2-propaniloxi)butil]octahidro-2H-ciclopenta[b]oxepin-7-ilo. Además, como compuesto representado por la fórmula general (K), es preferible 4-[(3S,5aR,6R,7R,8aS)-6-[(1E,3R)-4-(2,5-difluorofenoxi)-3-hidroxi-1-buten-1-il]-7-hidroxi]octahidro-2H-ciclopenta[b]oxepin-3-il]butanoato de 2-propanilo.

El método de producción de acuerdo con la presente invención no se limita al presente compuesto descrito anteriormente, y también se puede aplicar a, por ejemplo, los ejemplos descritos en la Bibliografía de patentes 1. Por ejemplo, los Ejemplos 16 (1) a 16 (4), los Ejemplos 16 (9) a 16 (42), los Ejemplos 18 (1) a 18 (4), el Ejemplo 28, los Ejemplos 28 (1) a 28 (17), el Ejemplo 31, el Ejemplo 40, el Ejemplo 46, los Ejemplos 48 (1) a 48 (2) y el Ejemplo 97

descritos en la Bibliografía de patentes 1 se incluyen en un compuesto representado por la fórmula general (K) de acuerdo con la presente invención y, por lo tanto, como es evidente para los expertos en la técnica, el método de producción de acuerdo con la presente invención puede aplicarse al grupo de compuestos.

- 5 En la presente invención, a menos que se indique de otro modo, como resulta evidente para los expertos en la técnica, un símbolo:



- 10 representa que un grupo está unido a otro lado de un avión de papel (es decir, una configuración α), un símbolo:



- 15 representa que un grupo está unido al lado frontal de un avión de papel (es decir, una configuración β), y un símbolo:



representa una configuración α , una configuración β o una mezcla de las mismas en una relación arbitraria.

- 20 En la presente invención, es preferible una sal farmacéuticamente aceptable como sal. Los ejemplos de la sal farmacéuticamente aceptable incluyen una sal de un metal alcalino (por ejemplo, potasio y sodio), una sal de un metal alcalinotérreo (por ejemplo, calcio y magnesio), una sal de amonio, una sal de una amina orgánica farmacéuticamente aceptable (por ejemplo, trietilamina, metilamina, dimetilamina, ciclopentilamina, bencilamina, fenetilamina, piperidina, monoetanolamina, dietanolamina, tris(hidroximetil)aminometano, lisina, arginina y N-metil-D-glucamina), una sal de aducto de ácido (una sal de ácido inorgánico (por ejemplo, yodhidrato, bromhidrato, yodhidrato, sulfato, fosfato y nitrato), una sal de ácido orgánico (por ejemplo, acetato, trifluoroacetato, lactato, tartrato, oxalato, fumarato, maleato, benzoato, citrato, metanosulfonato, etanosulfonato, bencenosulfonato, toluenosulfonato, isetionato, glucuronato y gluconato).

30 Ejemplos

En lo sucesivo en el presente documento, la presente invención se describirá en detalle mediante ejemplos, pero la presente invención no se limita a los mismos.

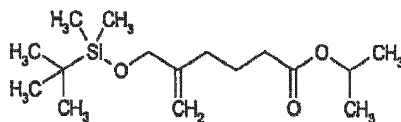
- 35 Un disolvente entre paréntesis mostrado en un lugar de separación por cromatografía y TLC indica un disolvente de elución o un disolvente de revelado usado, y una relación representa una relación volumétrica.

Los datos de RMN son datos de ^1H RMN a menos que se indique de otro modo.

- 40 Un disolvente en la medición se indica entre paréntesis en un lugar de la RMN.

Un nombre de compuesto usado en la presente memoria descriptiva se nombró generalmente usando un programa informático, ACD/Name (marca registrada) de Advanced Chemistry Development, que realiza la denominación de acuerdo con una regla de la IUPAC, o de acuerdo con la nomenclatura IUPAC.

- 45 Ejemplo 1: 5-({[dimetil(2-metil-2-propanil)silil]oxi}metil)-5-hexenoato de 2-propanilo



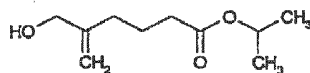
- 50 Se suspendió un polvo de cinc (131 g) en dimetilacetamida (934 g), y a la mezcla se le añadió yodo (28,3 g), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente. La mezcla se calentó a 70 °C, a la mezcla se le añadió 4-bromobutirato de isopropilo (234 g) (véase The Journal of Organic Chemistry, Vol. 70, páginas 1227-1236, 2005) y la mezcla se lavó con dimetilacetamida (51 g). Después de agitar durante 2 horas, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente, a la mezcla se le añadieron [(2-bromo-2-propen-1-il)oxi](dimetil)(2-metil-2-propanil)silano (168 g) (véase Organic Letters, Vol. 18, páginas 1904-1907, 2016), y
- 55 diclorobis(trifenilfosfina)paladio (4,7 g) y una solución de reacción se lavó con dimetilacetamida (51 g). Después de agitar a 50 °C durante 12 horas, la solución de reacción anterior se añadió a una mezcla de cloruro de amonio (115 g) y agua (504 g). Las materias insolubles se filtraron a través de celite y el residuo se lavó con acetato de isopropilo (252 g). El filtrado se extrajo con metil *tert*-butil éter (en lo sucesivo en el presente documento abreviado como MTBE) (65 g), se añadió acetato de isopropilo (126 g) a la capa orgánica y la capa orgánica se lavó dos veces con agua (128 g). La capa orgánica se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título (218 g) que tenía las
- 60

siguientes propiedades físicas.

TLC: Fr 0,60 (hexano: acetato de etilo = 9:1);

$^1\text{H RMN}$ (CDCl_3): δ 5,06-5,04, 5,04-4,96, 4,83, 4,06, 2,28, 2,07-2,02, 1,82-1,72, 1,23, 0,91, 0,07.

5 Ejemplo 2: 5-(hidroximetil)-5-hexenoato de 2-propanilo

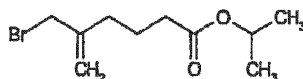


El compuesto producido en el Ejemplo 1 (217 g) se disolvió en isopropanol (282 g), se añadió ácido clorhídrico 2 M (36 ml) a la solución, y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Se añadieron agua (130 g), hidrogenocarbonato de sodio (7 g), MTBE (65 g) y heptano (65 g) a la solución de reacción y la mezcla líquida se separó. La capa orgánica se lavó con agua (130 g) y salmuera al 18 % (120 g). La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y, posteriormente, se filtró. El disolvente en el filtrado se eliminó por destilación, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título (71,8 g) que tenía las siguientes propiedades físicas.

TLC: Fr 0,33 (hexano: acetato de etilo = 2:1);

$^1\text{H RMN}$ (CDCl_3): δ 5,06-5,04, 5,04-4,94, 4,90-4,88, 4,09, 2,30, 2,11, 1,80, 1,53, 1,23.

20 Ejemplo 3: 5-(bromometil)-5-hexenoato de 2-propanilo



El compuesto producido en el Ejemplo 2 (20 g) y trietilamina (13 g) se disolvieron en tolueno (160 g), y se añadió gota a gota cloruro de metanosulfonilo (12,9 g) a la solución en enfriamiento con hielo. Después de agitar durante 30 minutos, a la solución se le añadió agua (50 g), la mezcla líquida se separó, y la capa orgánica se lavó con agua (50 g) y salmuera al 18 % (25 g). La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y, posteriormente, se filtró para dar un filtrado que contenía 5-[[[(metilsulfonil)oxi]metil]-5-hexenoato de 2-propanilo. Se añadió bromuro de litio (11,2 g) al filtrado, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas. A la mezcla se le añadió agua (50 g), la mezcla líquida se separó, y la capa orgánica se lavó con agua (30 g) y salmuera al 18 % (25 g). La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y, posteriormente, se filtró. El disolvente en el filtrado se eliminó por destilación, y el residuo se purificó por destilación a presión reducida para dar el compuesto del título (18,7 g) que tenía las siguientes propiedades físicas.

TLC: Fr 0,52 (hexano: acetato de etilo = 6:1);

$^1\text{H RMN}$ (CDCl_3): δ 5,19, 5,05-4,97, 3,96, 2,33-2,23, 1,86-1,75, 1,24.

35 Ejemplo A: 2,2-bis(hidroximetil)ciclopentan-1-ona

Se puso ciclopentanona (50 g) (Número de Registro CAS: 120-92-3) en un recipiente de reacción, la temperatura interna se enfrió a 5 °C o menos, y se le añadió carbonato de potasio (12,2 g). Posteriormente, se añadió gota a gota formalina (solución al 28 %) (119,7 g) durante 1 hora a la misma temperatura y la mezcla se agitó durante 2 horas. La solución de reacción se extrajo tres veces con acetato de etilo (250 ml). La capa orgánica obtenida se secó sobre sulfato de magnesio y, posteriormente, se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título (21,9 g) que tenía las siguientes propiedades físicas.

$^1\text{H RMN}$ (CDCl_3): δ 4,27-4,19, 2,71-2,59, 1,92-1,83, 1,83-1,71.

45 Ejemplo B: bis(metileno)dimetanosulfonato de (2-oxociclopentano-1,1-diilo)

Se pusieron acetato de etilo (110 ml) y el compuesto producido en el Ejemplo A (21,9 g) en un recipiente de reacción, la temperatura interna se enfrió a 10 °C o menos, y se le añadió trietilamina (33,4 g). Posteriormente, se añadió gota a gota cloruro de metanosulfonilo (37,8 g) a la mezcla a la misma temperatura durante 1 hora y la mezcla se agitó durante 30 minutos. Una solución de hidrogenocarbonato de sodio (2,2 g) en agua (66 ml) se añadió a la solución de reacción, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (110 ml). La capa orgánica obtenida se lavó con agua, se secó sobre sulfato de magnesio y después se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título (39,1 g) que tenía las siguientes propiedades físicas.

$^1\text{H RMN}$ (CDCl_3): δ 4,24, 4,21, 3,93, 3,39, 2,20, 2,09-1,99.

55 Ejemplo C: 2,2-bis(bromometil)ciclopentan-1-ona

Se pusieron metil etil cetona (196 ml) y el compuesto producido en el Ejemplo B (39,1 g) en un recipiente de reacción, seguido de la adición de bromuro de litio (45,8 g), la temperatura se elevó a una temperatura interna de 80 a 90 °C y la mezcla se agitó durante 5 horas. La solución de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se lavó dos veces con agua (156 ml), se secó sobre sulfato de magnesio y después se concentró a presión reducida para dar el compuesto

del título (29,3 g) que tenía las siguientes propiedades físicas. ^1H RMN (CDCl_3): δ 3,51, 3,47, 2,38, 2,27, 2,04.

Ejemplo 3-1: 5-(bromometil)-5-hexenoato de 2-propanilo

- 5 Se pusieron alcohol isopropílico (146 ml) y el compuesto producido en el Ejemplo C (29,2 g) en un recipiente de reacción, y la temperatura interna se enfrió a 10 °C o menos. Posteriormente, una solución de *tert*-butóxido de potasio (30,3 g) en alcohol isopropílico (292 ml) se añadió gota a gota al mismo durante 1 hora. La mezcla se agitó a la misma temperatura durante 30 minutos, a la mezcla se le añadió gota a gota ácido acético (13,0 g), y la mezcla se diluyó con tolueno (204 ml). La solución de reacción se lavó con agua (146 ml) y una solución de hidrogenocarbonato de sodio
- 10 (18,1 g) en agua (146 ml) seguido de lavado dos veces con agua (146 ml), la solución se secó sobre sulfato de magnesio y después se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se destiló a presión reducida para dar el compuesto del título (25,0 g).

Ejemplo D: 6-hidroxihexanoato de 2-propanilo

15



- Se puso alcohol isopropílico (150 ml) en un recipiente de reacción, la temperatura interna se enfrió a 10 °C o menos, y se añadió al mismo ácido sulfúrico (0,26 g). Posteriormente, una solución de ϵ -caprolactona (30 g) (Número de Registro CAS: 502-44-3) en alcohol isopropílico (150 ml) se añadió gota a gota al mismo a la misma temperatura durante 1 hora y 30 minutos. Se añadió una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio (30 ml) a la solución de reacción, y la mezcla se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se destiló a presión reducida para dar el compuesto del título (26,3 g) que tenía las siguientes propiedades físicas.
- 20 ^1H RMN (CDCl_3): δ 5,01, 3,63, 2,29, 1,70-1,52, 1,45-1,35, 1,23.

25

Ejemplo E: 6-oxohexanoato de 2-propanilo



- 30 Se pusieron diclorometano (25 ml), agua (25 ml) y el compuesto producido en el Ejemplo D (5,0 g) en un recipiente de reacción, y la mezcla se enfrió a una temperatura interna de 5 °C o menos. Posteriormente, a la misma se le añadieron bromuro de potasio (45,3 mg), hidrogenocarbonato de sodio (1,2 g) y 2,2,6,6-tetrametilpiperidina 1-oxilo (345,1 mg). A la misma temperatura, a la misma se le añadió gota a gota una solución acuosa de hipoclorito de sodio (cloro disponible al 4,8 %) (153,6 g) durante 30 minutos. La capa orgánica en la solución de reacción se aisló de forma preparativa y la capa acuosa se extrajo dos veces con diclorometano (50 ml). Las capas orgánicas obtenidas se combinaron, se lavaron con agua (50 ml) y se concentraron a presión reducida. El residuo obtenido se destiló a presión reducida para dar el compuesto del título (2,5 g) que tenía las siguientes propiedades físicas. ^1H RMN (CDCl_3): δ 9,78, 5,01, 2,54-2,40, 2,34-2,24, 2,30, 1,67, 1,23.
- 35

Ejemplo 2-1: 5-(hidroximetil)-5-hexenoato de 2-propanilo

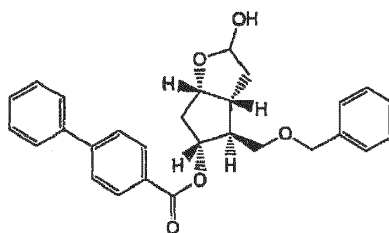
- Se pusieron alcohol isopropílico (2 ml), el compuesto producido en el Ejemplo E (1,0 g), formalina (solución al 37 %) (0,47 g) y clorhidrato de dietilamina (63 mg) en un recipiente de reacción, la temperatura interna se elevó a 50 °C, y la mezcla se agitó durante 1 hora. A la misma temperatura, a la misma se le añadió clorhidrato de dietilamina (573 mg) y la mezcla se agitó durante 4 horas. La solución de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se añadió agua (10 ml) a la solución de reacción, y la mezcla se extrajo dos veces con MTBE (10 ml). La capa orgánica obtenida se lavó con agua (10 ml) y se concentró a presión reducida para dar un residuo que contenía 5-formil-5-hexenoato de 2-propanilo. Se añadió THF (1 ml) al residuo, y la mezcla se enfrió a una temperatura interna de 5 °C o menos. A la misma temperatura, se añadió borohidruro de sodio (219,4 mg) a la mezcla, y se añadió gota a gota metanol (1 ml) a la mezcla. Después de agitar a la misma temperatura durante 30 minutos, se añadió agua (5 ml) a la mezcla y la mezcla se extrajo tres veces con acetato de etilo (5 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se concentraron a presión reducida, y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (n-hexano: acetato de etilo = 3:1) para dar el compuesto del título (368,1 mg).
- 40
- 45
- 50

Ejemplo 3-2: 5-(bromometil)-5-hexenoato de 2-propanilo

Usando el compuesto producido en el Ejemplo 2-1 en lugar del compuesto producido en el Ejemplo 2, el compuesto del título se obtuvo sometiendo el compuesto a la operación que tiene el mismo propósito que la del Ejemplo 3.

Ejemplo 4: 4-bifenilcarboxilato de (3aR,4S,5F,6aS)4-[(benciloxi)metil]-2-hidroxihexahidro-2H-ciclopenta[b]furan-5-ilo

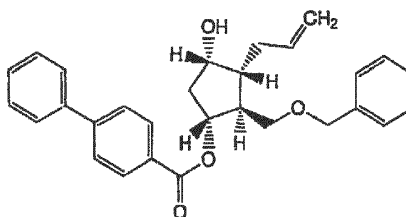
60



Una solución de 4-fenilbenzoato de (3aR,4S,5R,6aS)-4-[(benciloxi)metil]-2-oxohexahidro-2H-ciclopenta[b]furan-5-ilo (70,0 g) (Número de Registro CAS: 31752-98-4) (Shanghai Julong Pharmaceutical R&D Co. Ltd.) en THF (350 ml) se enfrió a -65 °C y a la misma se le añadió una solución 1 M de hidruro de isobutilaluminio-tolueno (190 ml) a -55 °C o menos, y la mezcla de reacción se lavó con THF (35 ml). La mezcla de reacción se agitó a -65 °C durante 1 hora. Se disolvió tartrato de potasio y sodio tetrahidrato (178 g) en agua (280 ml) en otro recipiente de reacción y al mismo se le añadió acetato de etilo (350 ml). La mezcla de reacción anterior se añadió a la mezcla a 40 °C o menos y la mezcla se lavó con THF (35 ml). Después de agitar a 30 °C durante 1 hora, la mezcla líquida se separó. La capa orgánica se lavó con salmuera al 20 % (140 ml), se secó sobre sulfato de magnesio y a continuación se filtró. El disolvente en el filtrado se eliminó por destilación, el residuo se suspendió en una solución mixta de acetato de etilo (210 ml) y heptano (210 ml), y la suspensión se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Los cristales obtenidos se recogieron por filtración y se lavó con una solución mixta de acetato de etilo (70 ml) y heptano (70 ml). Mediante secado a presión reducida a 50 °C, se obtuvo el compuesto del título (63,7 g) que tenía las siguientes propiedades físicas.

¹H RMN (CDCl₃): δ 8,05, 7,65-7,60, 7,49-7,45, 7,41-7,38, 7,32-7,24, 5,72, 5,33, 4,80, 4,52, 3,52, 2,78, 2,55, 2,48, 2,35, 2,24, 2,16-2,06.

Ejemplo 5: 4-bifenilcarboxilato de (1R,2S,3R,4S)-3-alil-2-[(benciloxi)metil]-4-hidroxyciclopentilo

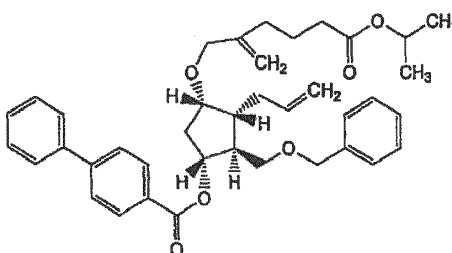


Se añadió bromuro de metiltrifenilfosfonio (63,9 g) a una solución de *tert*-butóxido de potasio (16,3 g) en THF (550 ml) y la mezcla se lavó con THF (61 ml). Se añadió una solución del compuesto producido en el Ejemplo 4 (61,4 g) en THF (370 ml) a la mezcla a -15 °C o menos, y la mezcla se agitó durante 1 hora. Se pusieron ácido clorhídrico 0,5 M (250 ml) y acetato de etilo (210 ml) en un recipiente de reacción separado, la mezcla de reacción anterior se añadió al mismo a 30 °C o menos y la mezcla se lavó con acetato de etilo (31 ml). La mezcla líquida se separó, y la capa orgánica se lavó secuencialmente con una solución acuosa al 5 % de bicarbonato de sodio (250 ml) y salmuera al 20 % (120 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y, posteriormente, se filtró. El disolvente en el filtrado se eliminó por destilación, y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (heptano: acetato de etilo = 8:1). Se añadió metanol (490 ml) al sólido obtenido, y la mezcla se agitó a 40 °C durante 15 minutos. La mezcla se filtró, y el lavado con metanol (430 ml) se realizó a 40 °C. Después de enfriar el filtrado a temperatura ambiente, al mismo se le añadió agua (61 ml). Se añadieron cristales de siembra a los cristales de precipitado, y se añadió a los mismos agua (550 ml) y los cristales se maduraron a temperatura ambiente durante 1 hora. Los cristales obtenidos se recogieron por filtración y se lavó con una solución mixta de metanol (180 ml) y agua (120 ml). Mediante secado a presión reducida a 60 °C, se obtuvo el compuesto del título (57,1 g) que tenía las siguientes propiedades físicas.

TLC: Fr 0,50 (hexano: acetato de etilo = 3:1);

¹H RMN (CDCl₃): δ 8,09, 7,68-7,60, 7,48-7,44, 7,42-7,37, 7,35-7,24, 5,89, 5,41, 5,13, 5,03, 4,58, 4,50, 4,29, 3,75, 3,56, 2,42-2,26, 2,02-1,93, 1,69.

Ejemplo 6: 4-bifenilcarboxilato de (1R,2S,3R,4S)-3-alil-2-[(benciloxi)metil]-4-[[2-metilen-6-oxo-6-(2-propaniloxi)hexil]oxi]ciclopentilo

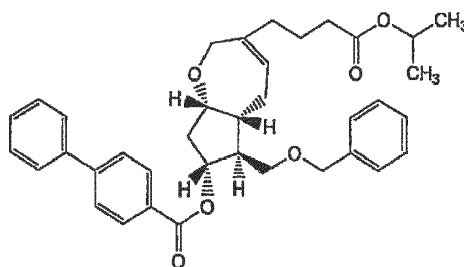


A una solución del compuesto producido en el Ejemplo 5 (70,0 g) en 1,3-dimetil-3,4,5,6-tetrahidro-2(1H)-pirimidinona (en lo sucesivo en el presente documento abreviada DMPU) (280 ml) se le añadió el compuesto producido en el Ejemplo 3 (78,8 g) (en este caso, puede usarse el compuesto producido en el Ejemplo 3-1 o el Ejemplo 3-2) y la mezcla se lavó con DMPU (70 ml). La mezcla se enfrió a -25 °C, a la misma se le añadió una solución de *tert*-butóxido de sodio (38,0 g) en DMPU (280 ml) y la mezcla se agitó durante 1 hora. Se pusieron ácido clorhídrico 1 M (350 ml) y MTBE (560 ml) en un recipiente de reacción separado, la mezcla de reacción anterior se añadió al mismo a 30 °C o inferior y la mezcla se lavó con MTBE (70 ml). La mezcla líquida se separó y la capa acuosa se extrajo de nuevo con MTBE (350 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con MTBE (70 ml) y se lavaron secuencialmente con una solución acuosa al 5 % de bicarbonato de sodio (140 ml) y salmuera al 20 % (140 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y, posteriormente, se filtró. El disolvente en el filtrado se eliminó por destilación, y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (heptano: acetato de etilo = 20:1) para dar el compuesto del título (91,4 g) que tenía las siguientes propiedades físicas.

TLC: Fr 0,47 (hexano: acetato de etilo = 5:1);

¹H RMN (CDCl₃): δ 8,09, 7,65-7,61, 7,48-7,37, 7,31-7,25, 5,84, 5,40, 5,10-4,87, 4,58, 4,49, 3,96, 3,88, 3,78-3,70, 3,56, 2,46, 2,35, 2,26-1,97, 1,76, 1,19.

Ejemplo 7: 4-bifenilcarboxilato de (5aR,6S,7R,8aS)-6-[(benciloxi)metil]-3-[4-oxo-4-(2-propaniloxi)butil]-5,5a,6,7,8,8a-hexahidro-2H-ciclopenta[b]oxepin-7-ilo

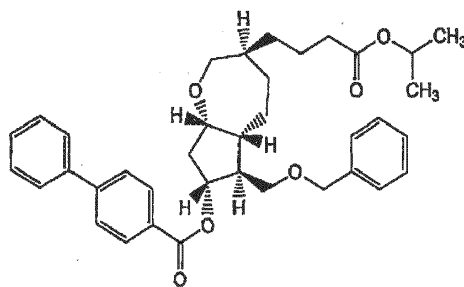


Se añadió Umicore M2 (nombre comercial) (513 mg) (Número de Registro CAS: 536724-67-1) a una solución en tolueno (450 ml) del compuesto producido en el Ejemplo 6 (66,0 g) y la mezcla se lavó con tolueno (13 ml). Después del calentamiento a 80 °C y la agitación durante 1 hora, el disolvente se eliminó por destilación. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (heptano: acetato de etilo = 20:1 → 10:1) para dar el compuesto del título (53,6 g) que tenía las siguientes propiedades físicas.

TLC: Fr 0,57 (hexano: acetato de etilo = 3:1);

¹H RMN (CDCl₃): δ 8,08, 7,65-7,61, 7,49-7,37, 7,28-7,20, 5,50, 5,19, 5,01, 4,50, 4,38, 4,15-4,02, 3,52, 2,75-2,63, 2,37, 2,26, 2,20, 2,04, 1,92-1,83, 1,74-1,66, 1,23.

Ejemplo 8: 4-bifenilcarboxilato de (3S,5aR,6S,7R,8aS)-6-[(benciloxi)metil]-3-[4-oxo-4-(2-propaniloxi)butil]octahidro-2H-ciclopenta[b]oxepin-7-ilo

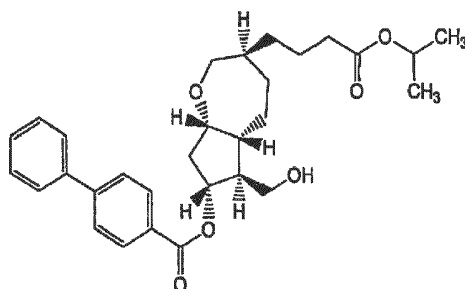


Se disolvieron tetraquis[3,5-bis(trifluorometil)fenil]borato de bis(ciclooctadiene)iridio (I) (3,37 g) (Número de Registro CAS: 666826-16-0) y (S,S)-(4,5-dihidro-4-isopropil-2-oxazolil)-2-[di(1-naftil)fosfino]ferroceno (1,77 g) (Número de Registro CAS: 950201-43-1) en cloruro de metileno (410 ml), y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. A la misma se le añadió una solución del compuesto producido en el Ejemplo 7 (51,4 g) en cloruro de metileno (51 ml) a temperatura ambiente, y la mezcla se lavó con cloruro de metileno (51 ml). Después de agitar a temperatura ambiente durante 3 horas en una atmósfera de hidrógeno presurizada a una presión de 5 atmósferas, el disolvente se eliminó por destilación. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (heptano: acetato de etilo = 9:1) para dar el compuesto del título (50,1 g) que tenía las siguientes propiedades físicas.

TLC: Fr 0,57 (hexano: acetato de etilo = 3:1);

¹H RMN (CDCl₃): δ 8,07, 7,65-7,61, 7,49-7,38, 7,24-7,21, 5,17, 5,00, 4,49, 4,10-3,99, 3,53, 2,97, 2,69, 2,25, 2,16, 2,04, 1,98-1,76, 1,73-1,59, 1,23, 1,19-1,03.

Ejemplo 9: 4-bifenilcarboxilato de (3S,5aR,6S,7R,8aS)-6-(hidroximetil)-3-[4-oxo-4-(2-propaniloxi)butil]octahidro-2H-ciclopenta[b]oxepin-7-ilo

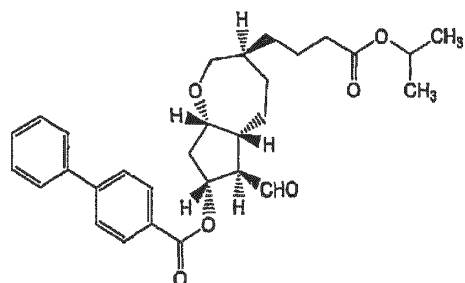


Se añadió hidróxido de paladio al 20 % sobre carbono (contenido de agua al 50 %, 1,47 g) a una solución del compuesto producido en el Ejemplo 8 (14,7 g) en acetato de isopropilo (74 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas en una atmósfera de hidrógeno a 1 presión atmosférica. La solución de reacción se filtró, y se realizó el lavado con acetato de isopropilo (15 ml). El disolvente en el filtrado se eliminó por destilación, se añadió acetato de isopropilo (22 ml) al residuo obtenido, y la mezcla se calentó a 35 °C para su disolución. Se añadió heptano (74 ml) a los cristales de precipitado y la mezcla se enfrió a temperatura ambiente, y los cristales se maduraron durante 30 minutos. Los cristales obtenidos se recogieron por filtración y se lavó con heptano (29 ml) a 0 °C. El disolvente en el filtrado se eliminó por destilación, y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (heptano: acetato de etilo = 3:1), y se combinó con los cristales anteriores. Se añadió MTBE (47,6 g) al compuesto obtenido a 35 °C para su disolución. Se añadieron heptano (95,2 ml) y cristales de siembra a los cristales de precipitado. Los cristales se enfriaron a 0 °C y se maduraron durante 30 minutos. Los cristales obtenidos se recogieron por filtración y se lavaron con heptano (23,8 ml) a 0 °C. Mediante secado a presión reducida a 40 °C, se obtuvo el compuesto del título (9,72 g) que tenía las siguientes propiedades físicas.

TLC: Fr 0,29 (hexano: acetato de etilo = 2:1);

¹H RMN (CDCl₃): δ 8,09, 7,67-7,60, 7,46, 7,39, 5,14, 4,99, 4,07-4,01, 3,68, 3,57, 2,97, 2,60, 2,55, 2,24, 2,08-1,81, 1,73-1,51, 1,22, 1,19-1,01.

Ejemplo 10: 4-bifenilcarboxilato de (3S,5aR,6R,7R,8aS)-6-formil-3-[4-oxo-4-(2-propaniloxi)butil]octahidro-2H-ciclopenta[b]oxepin-7-ilo

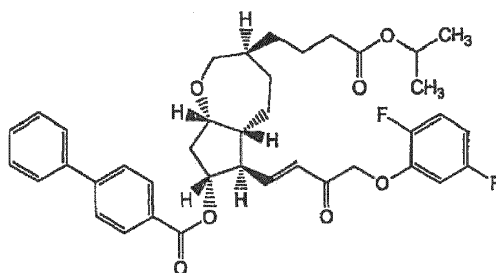


Se añadieron clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (57,6 g), acetato de isopropilo (240 ml) y dimetilsulfóxido (250 ml) al compuesto producido en el Ejemplo 9 (49,5 g) y la mezcla se enfrió a 10 °C. Se añadió ácido dicloroacético (12,9 g) a la mezcla a 10 °C o menos, y la mezcla se agitó a 10 °C durante 2 horas. Se puso ácido clorhídrico 1 M (250 ml) en un recipiente de reacción separado y la mezcla de reacción anterior se añadió al mismo a 30 °C o menos. La mezcla líquida se separó, y la capa orgánica se lavó secuencialmente con una solución acuosa al 5 % de bicarbonato de sodio (250 ml) y salmuera al 20 % (250 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y, posteriormente, se filtró. El disolvente en el filtrado se eliminó por destilación, se añadió isopropanol (250 ml) al residuo, y la mezcla se calentó a 50 °C para su disolución. La mezcla se enfrió a 0 °C para dar cristales de precipitado, y a los mismos se le añadió agua (250 ml). Los cristales se maduraron a temperatura ambiente durante 30 minutos, y los cristales obtenidos se recogieron por filtración. Los cristales se lavaron con una solución mixta de isopropanol (75 ml) y agua (75 ml), y se secaron a presión reducida a temperatura ambiente para dar el compuesto del título (46,3 g) que tenía las siguientes propiedades físicas.

TLC: Fr 0,59 (hexano: acetona = 3:2);

¹H RMN (CDCl₃): δ 9,75, 8,08, 7,67-7,61, 7,47, 7,39, 5,35, 5,00, 4,13-4,04, 2,99, 2,81, 2,71, 2,38, 2,25, 2,02, 1,97-1,89, 1,81, 1,74-1,53, 1,23, 1,19-1,04.

Ejemplo 11: 4-bifenilcarboxilato de (3S,5aR,6R,7R,8aS)-6-[(1E)-4-(2,5-difluorofenoxi)-3-oxo-1-buten-1-il]-3-[4-oxo-4-(2-propaniloxi)butil]octahidro-2H-ciclopenta[b]oxepin-7-ilo

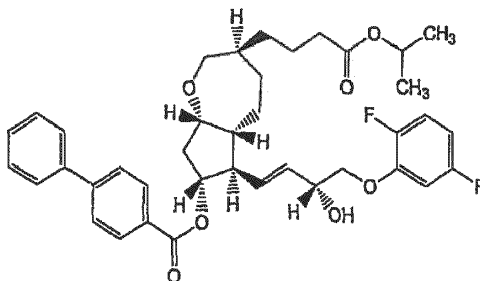


Se mezclaron THF (400 ml), isopropanol (80 ml) y agua (20 ml) para preparar la Solución A. Se añadió la Solución A (300 ml) a [3-(2,5-difluorofenoxi)-2-oxopropil]fosfonato de dimetilo (41,4 g) (Número de Registro CAS: 1402924-07-5), y a la misma se le añadieron cloruro de litio (5,97 g) y trietilamina (14,2 g) a 5 °C o menos. A la misma se le añadió una solución (100 ml) del compuesto producido en el Ejemplo 10 (46,3 g) en la Solución A a 10 °C o menos, y la mezcla se lavó con la Solución A (50 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Se pusieron acetato de isopropilo (200 ml) y ácido clorhídrico 1 M (100 ml) en un recipiente de reacción separado, la mezcla de reacción anterior se añadió al mismo a 30 °C o menos, y la mezcla se lavó con acetato de isopropilo (50 ml). La mezcla líquida se separó, y la capa orgánica se lavó secuencialmente con una solución acuosa al 5 % de bicarbonato de sodio (100 ml) y salmuera al 20 % (100 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y se filtró. El disolvente en el filtrado se eliminó por destilación, y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (heptano: acetato de isopropilo = 85:15 → 75:25). Se añadió isopropanol (855 ml) al compuesto obtenido, y la mezcla se calentó a 60 °C para su disolución. La mezcla se enfrió a 30 °C o menos para dar cristales de precipitado y los cristales se maduraron durante 2 horas. Los cristales obtenidos se recogieron por filtración y se lavó con isopropanol (170 ml). Mediante secado a presión reducida a temperatura ambiente, se obtuvo el compuesto del título (43,0 g) que tenía las siguientes propiedades físicas.

TLC: Fr 0,55 (hexano: acetona = 3:2);

¹H RMN (CDCl₃): δ 8,04, 7,62, 7,47, 7,40, 7,01-6,92, 6,59-6,55, 6,44, 5,09, 5,01, 4,74, 4,11-4,06, 2,97, 2,84, 2,71, 2,25, 2,00-1,47, 1,23, 1,20-1,01.

Ejemplo 12: 4-bifenilcarboxilato de (3S,5aR,6R,7R,8aS)-6-[(1E,3R)-4-(2,5-difluorofenoxi)-3-hidroxi-1-buten-1-il]-3-[4-oxo-4-(2-propaniloxi)butil]octahidro-2H-ciclopenta[b]oxepin-7-ilo

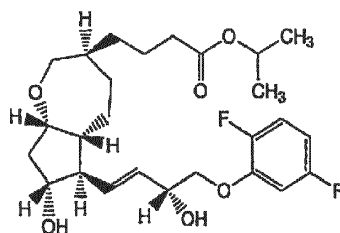


Se añadió tolueno (269 ml) a clorobis(2,6,6-trimetilbíciclo[3.1.1]heptan-3-il)borano (solución en heptano al 57,6 %, 89,5 g) (Número de Registro CAS: 85116-37-6), la mezcla se enfrió a -50 °C, a la misma se le añadió una solución del compuesto producido en el Ejemplo 11 (42,0 g) en tolueno (126 ml) a -50 °C y la mezcla se lavó con tolueno (42 ml). La mezcla se agitó a -50 °C durante 5,5 horas, y a la misma se le añadieron secuencialmente isopropanol (42 ml) y una solución de 2,6-di-*tert*-butil-p-cresol (1,40 g) en tolueno (8,4 ml). Después de elevar la temperatura a 0 °C, se añadió una solución de ácido fosfórico (22,0 g) en agua (168 ml) a la mezcla a 20 °C o menos. A la mezcla se le añadió tolueno (84 ml), la mezcla líquida se separó, y la capa orgánica se lavó secuencialmente con una solución acuosa al 5 % de bicarbonato de sodio (210 ml) y salmuera al 20 % (210 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y, posteriormente, se filtró. El disolvente en el filtrado se eliminó por destilación, y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (heptano: acetato de isopropilo = 6:1 → 2:1) para dar el compuesto del título (40,0 g) que tenía las siguientes propiedades físicas.

TLC: Fr 0,31 (hexano: acetato de etilo = 3:1);

¹H RMN (CDCl₃): δ 8,07, 7,65-7,60, 7,49-7,45, 7,39, 6,97, 6,64-6,53, 5,78, 5,63, 5,08-4,97, 4,51, 4,10-4,03, 3,90, 3,83, 2,97, 2,77, 2,54, 2,37, 2,25, 2,02, 1,96-1,45, 1,23, 1,09-1,01.

Ejemplo 13: 4-[(3S,5aR,6R,7R,8aS)-6-[(1E,3R)-4-(2,5-difluorofenoxi)-3-hidroxi-1-buten-1-il]-7-hidroxi-8aH-ciclopenta[b]oxepin-3-il]butanoato de 2-propanilo



A una suspensión de isopropóxido de litio (7,97 g) en isopropanol (240 ml) se le añadió una solución del compuesto producido en el Ejemplo 12 (40,0 g) en THF (120 ml) a temperatura ambiente y la mezcla se lavó con THF (12 ml).

- 5 Después de agitar a 45 °C durante 3,5 horas, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente. Se añadieron ácido clorhídrico 1 M (216 ml) y acetato de isopropilo (360 ml) a la mezcla a 30 °C o menos, la mezcla líquida se separó, y la capa orgánica se lavó secuencialmente con una solución acuosa al 5 % de bicarbonato de sodio (120 ml) y salmuera al 20 % (120 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y, posteriormente, se filtró. El disolvente en el filtrado se eliminó por destilación, y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (heptano: acetato de isopropilo = 40:60 → 34:66 → 0:100). El compuesto obtenido se disolvió en acetato de isopropilo (46,3 ml) y la mezcla se filtró. Se realizó un lavado dos veces con acetato de isopropilo (4,9 ml). El filtrado se calentó a 60 °C, y al mismo se le añadió heptano (236 ml). La mezcla se enfrió a 40 °C, y se añadieron cristales de siembra a los cristales de precipitado. Se añadió más cantidad de heptano (59 ml) y la mezcla se enfrió a temperatura ambiente y los cristales se maduraron durante 1 hora. Los cristales obtenidos se recogieron por filtración y se lavó con una solución mixta de acetato de isopropilo (19,7 ml) y heptano (98,5 ml). Mediante secado a presión reducida a 45 °C, se obtuvo el compuesto del título (16,2 g) que tenía las siguientes propiedades físicas.

TLC: Fr 0,54 (acetato de etilo);

¹H RMN (CDCl₃): δ 0,92-1,18, 1,21, 1,34-1,82, 1,82-1,96, 2,03-2,18, 2,23, 2,28, 2,41-2,54, 2,78,2,84-2,98, 3,62-3,80, 3,86-4,11,4,47-4,61,4,89-5,07, 5,54-5,76, 6,54-6,66, 6,66-6,76, 6,93-7,05.

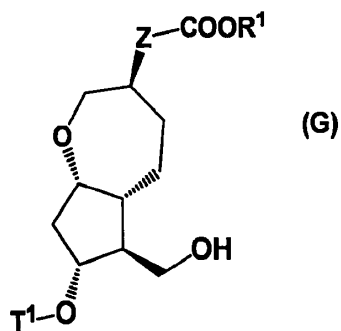
- 20 De acuerdo con los Ejemplos anteriores, por ejemplo, cuando el material de partida 4-fenilbenzoato de (3aR,4S,5R,6aS)-4-[(benciloxi)metil]-2-oxohexahidro-2H-ciclopenta[b]furan-5-ilo fue de 70 g, el rendimiento total del presente compuesto fue de aproximadamente el 18 %. Por otro lado, de acuerdo con el método de producción conocido, por ejemplo, cuando el material de partida (3aR,4S,5R,6aS)-4-(hidroximetil)-5-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)hexahidro-2H-ciclopenta[b]furan-2-ona era de 20 g, el rendimiento total del presente compuesto fue de aproximadamente el 0,058 %. Además, el rendimiento del diastereómero deseado en el Ejemplo 8 de la presente invención (específicamente, en el compuesto descrito en el Ejemplo 8, el compuesto del cual el átomo de carbono asimétrico en la posición 3 (átomo de carbono al que está unida la cadena α en el denominado esqueleto de prostaglandina) está en la configuración S) fue de aproximadamente el 90 %, mientras que en el correspondiente Ejemplo 9 → Ejemplo 10 del método de producción conocido, el rendimiento del diastereómero deseado fue de aproximadamente el 60 %. Por consiguiente, se reveló que el rendimiento total del método de producción de acuerdo con la presente invención es mayor que el del método de producción conocido, y el método de producción de acuerdo con la presente invención puede suministrar de forma estable el presente compuesto.

35 Aplicabilidad industrial

De acuerdo con la presente invención, dado que el rendimiento total de la reacción es alto y el presente compuesto se puede suministrar de forma estable, la presente invención puede ser un método útil para producir el presente compuesto que se puede usar a escala de producción industrial.

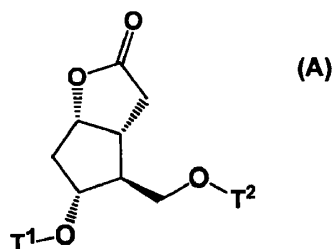
REIVINDICACIONES

1. Un método para producir un compuesto representado por la fórmula general (G):

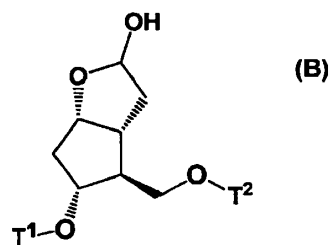


o una sal del mismo,
comprendiendo el método las siguientes etapas (i) a (vi):

etapa (i): someter un compuesto representado por la fórmula general (A):

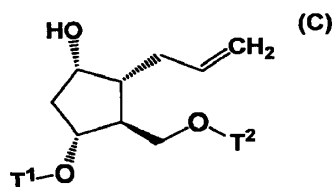


a una reacción de reducción para producir un compuesto representado por la fórmula general (B):



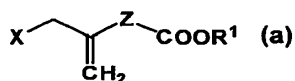
o una sal del mismo;

etapa (ii): someter el compuesto representado por la fórmula general (B) obtenido en la etapa (i) o la sal del mismo a una reacción en un disolvente orgánico, en presencia de una base con usando un reactivo de Wittig para producir un compuesto representado por la fórmula general (C):

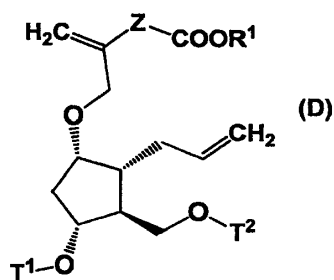


o una sal del mismo;

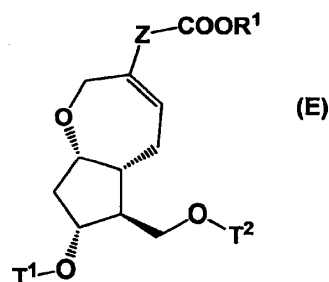
etapa (iii): someter el compuesto representado por la fórmula general (C) obtenido en la etapa (ii) o la sal del mismo y un compuesto representado por la fórmula general (a):



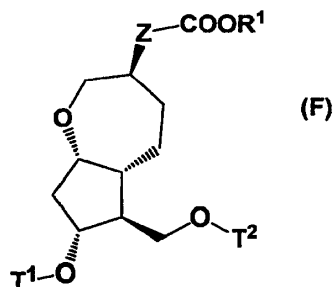
a una reacción de alquilación para producir un compuesto representado por la fórmula general (D):



etapa (iv): someter el compuesto representado por la fórmula general (D) obtenido en la etapa (iii) a una reacción de metátesis para producir un compuesto representado por la fórmula general (E):



etapa (v): someter el compuesto representado por la fórmula general (E) obtenido en la etapa (iv) a una reacción de reducción asimétrica para producir un compuesto representado por la fórmula general (F):

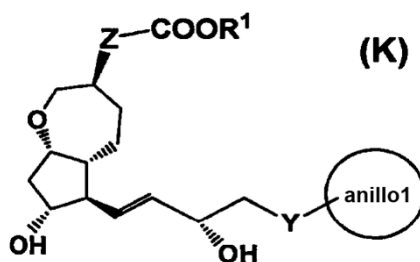


y

etapa (vi): someter el compuesto representado por la fórmula general (F) obtenido en la etapa (v) a una reacción de desprotección para producir el compuesto representado por la fórmula general (G) o una sal del mismo, en la que,

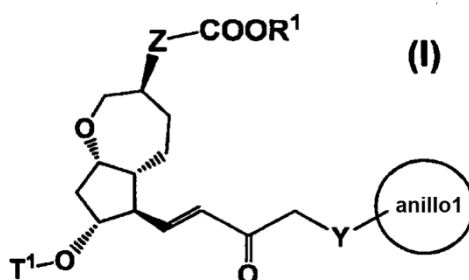
R¹ representa un grupo alquilo C1-6 opcionalmente sustituido con un grupo hidroxilo o un grupo alcoxi C1-4, T¹ representa (1) un grupo p-fenilbenzoilo, (2) un grupo metilo, (3) un grupo tritilo, (4) un grupo metoximetilo, (5) un grupo 1-etoxietilo, (6) un grupo metoxietoximetilo, (7) un grupo benciloximetilo, (8) un grupo trimetilsililo, (9) un grupo trietilsililo, (10) un grupo t-butildimetilsililo, (11) un grupo t-butildifenilsililo, (12) un grupo triisopropilsililo, (13) un grupo bencilo, (14) un grupo p-metoxibencilo, (15) un grupo acetilo, (16) un grupo pivaloilo, (17) un grupo benzoilo, (18) un grupo aliloxycarbonilo, (19) un grupo 2,2,2-tricloroetoxycarbonilo, (20) un grupo t-butoxycarbonilo, (21) un grupo alilo o (22) un grupo tosilo, T² representa (1) un grupo p-fenilbenzoilo, (2) un grupo metilo, (3) un grupo tritilo, (4) un grupo metoximetilo, (5) un grupo 1-etoxietilo, (6) un grupo metoxietoximetilo, (7) un grupo benciloximetilo, (8) un grupo trimetilsililo, (9) un grupo trietilsililo, (10) un grupo tetrahidropirano, (11) un grupo t-butildifenilsililo, (12) un grupo triisopropilsililo, (13) un grupo bencilo, (14) un grupo p-metoxibencilo, (15) un grupo acetilo, (16) un grupo pivaloilo, (17) un grupo benzoilo, (18) un grupo aliloxycarbonilo, (19) un grupo 2,2,2-tricloroetoxycarbonilo, (20) un grupo t-butoxycarbonilo, (21) un grupo alilo o (22) un grupo tosilo, Z representa (1) -(CH₂)_m-, (2) -(CH₂)_n-CH=CH- o (3) -(CH₂)_p-A-CH₂-, A representa un átomo de oxígeno o un átomo de azufre, m representa un número entero de 1 a 6, n representa un número entero de 1 a 4, y y representa un número entero de 1 a 4, X representa un átomo de halógeno, un grupo tosilo (TsO) o un grupo mesilo (MsO).

2. Un método para producir un compuesto representado por la fórmula general (K):



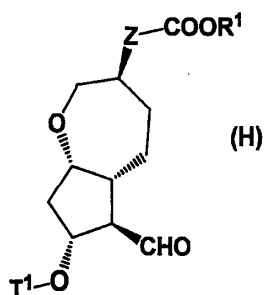
comprendiendo el método:

- 5 producir el compuesto representado por la fórmula general (G) o la sal del mismo a partir del compuesto representado por la fórmula general (A) de acuerdo con las etapas (i) a (vi) descritas en la reivindicación 1; producir un compuesto representado por la fórmula general (I):



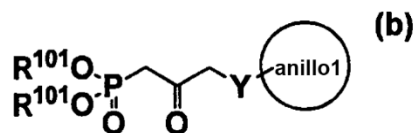
- 10 o una sal del mismo a partir del compuesto representado por la fórmula general (G) o la sal del mismo de acuerdo con las siguientes etapas (vii) a (viii):

- 15 etapa (vii): someter el compuesto representado por la fórmula general (G) o la sal del mismo a una reacción de oxidación para producir un compuesto representado por la fórmula general (H):



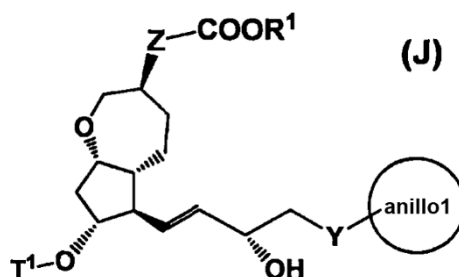
;

- 20 y etapa (viii): someter el compuesto representado por la fórmula general (H) obtenido en la etapa (vii) y un compuesto representado por la fórmula general (b):



- 25 a una reacción en un disolvente orgánico, en agua, o en una solución mixta del mismo, en presencia de una base, en presencia o en ausencia de un aditivo para producir el compuesto representado por la fórmula general (I) o la sal del mismo, y producir el compuesto representado por la fórmula general (K) de acuerdo con las siguientes etapas (ix) a (x):

- 30 etapa (ix): someter el compuesto representado por la fórmula general (I) o la sal del mismo a una reacción de reducción asimétrica para producir un compuesto representado por la fórmula general (J):



o una sal del mismo; y

etapa (x): someter el compuesto representado por la fórmula general (J) o la sal del mismo a una reacción de desprotección para producir el compuesto representado por la fórmula general (K), en la que,

Y representa $-\text{CH}_2-$, $-\text{O}-$ o $-\text{S}-$,

el anillo 1 representa un carbociclo C3-10 o un heterociclo de 3 a 10 miembros opcionalmente sustituido con 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en (1) un átomo de halógeno, (2) CF_3 , (3) OCF_3 , (4) un grupo alcoxi C1-4, (5) un grupo alquilo C1-4, (6) un grupo hidroxilo y (7) un grupo nitrilo, R^1 representa un grupo alquilo C1-6 opcionalmente sustituido con un grupo hidroxilo o un grupo alcoxi C1-4,

Z representa (1) $-(\text{CH}_2)_m-$, (2) $-(\text{CH}_2)_n-\text{CH}=\text{CH}-$ o (3) $-(\text{CH}_2)_p-\text{A}-\text{CH}_2-$, A representa un átomo de oxígeno o un átomo de azufre, m representa un número entero de 1 a 6, n representa un número entero de 1 a 4, y p representa un número entero de 1 a 4,

R^{101} representa un grupo alquilo C1-6, y

T^1 representa (1) un grupo p-fenilbenzoílo, (2) un grupo metilo, (3) un grupo tritilo, (4) un grupo metoximetilo, (5) un grupo 1-etoxietilo, (6) un grupo metoxietoximetilo, (7) un grupo benciloximetilo, (8) un grupo trimetilsililo, (9) un grupo trietilsililo, (10) un grupo t-butildimetilsililo, (11) un grupo t-butildifenilsililo, (12) un grupo triisopropilsililo, (13) un grupo bencilo, (14) un grupo p-metoxibencilo, (15) un grupo acetilo, (16) un grupo pivaloílo, (17) un grupo benzoílo, (18) un grupo aliloxycarbonilo, (19) un grupo 2,2,2-tricloroetoxycarbonilo, (20) un grupo t-butoxycarbonilo, (21) un grupo alilo o (22) un grupo tosilo.

3. El método de acuerdo con las reivindicaciones 1 o 2, en el que T^1 es un grupo p-fenilbenzoílo.

4. El método de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que T^2 es un grupo bencilo.

5. El método de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 2 a 4, en el que el compuesto representado por la fórmula general (K) es 4-[(3S,5aR,6R,7R,8aS)-6-[(1E,3R)-4-(2,5-difluorofenoxi)-3-hidroxi-1-buten-1-il]-7-hidroxi-octahidro-2H-ciclopenta[b]oxepin-3-il]butanoato de 2-propanilo.

6. Un compuesto seleccionado de:

(1) 4-bifenilcarboxilato de (3aR,4S,5R,6aS)-4-[(benciloxi)metil]-2-hidroxi-hexahidro-2H-ciclopenta[b]furan-5-ilo;

(2) 4-bifenilcarboxilato de (1R,2S,3R,4S)-3-alil-2-[(benciloxi)metil]-4-hidroxiciclopentilo;

(3) 5-(bromometil)-5-hexenoato de 2-propanilo;

(4) 4-bifenilcarboxilato de (1R,2S,3R,4S)-3-alil-2-[(benciloxi)metil]-4-[[2-metilen-6-oxo-6-(2-propaniloxi)hexil]oxi]ciclopentilo;

(5) 4-bifenilcarboxilato de (5aR,6S,7R,8aS)-6-[(benciloxi)metil]-3-[4-oxo-4-(2-propaniloxi)butil]-5,5a,6,7,8,8a-hexahidro-2H-ciclopenta[b]oxepin-7-ilo; y

(6) 4-bifenilcarboxilato de (3S,5aR,6S,7R,8aS)-6-[(benciloxi)metil]-3-[4-oxo-4-(2-propaniloxi)butil]octahidro-2H-ciclopenta[b]oxepin-7-ilo.