

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 909 890**

51 Int. Cl.:

C07C 51/08	(2006.01) C07C 43/23	(2006.01)
C07C 59/72	(2006.01) C07F 7/18	(2006.01)
C07C 37/00	(2006.01) C07C 253/30	(2006.01)
C07C 39/17	(2006.01) C07C 255/13	(2006.01)
C07C 45/64	(2006.01)	
C07D 309/12	(2006.01)	
C07C 47/575	(2006.01)	
C07C 45/67	(2006.01)	
C07C 47/565	(2006.01)	
C07C 41/28	(2006.01)	

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **25.01.2017 PCT/IB2017/050381**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **03.08.2017 WO17130109**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **25.01.2017 E 17743809 (0)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **02.03.2022 EP 3408252**

54 Título: **Proceso de preparación de derivados de prostaciclina**

30 Prioridad:

27.01.2016 IN 201621002907
15.03.2016 IN 201621008910

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
10.05.2022

73 Titular/es:

EMCURE PHARMACEUTICALS LIMITED (100.0%)
Emcure House T-184 M.I.D.C. Bhosari
Pune, Maharashtra 411026, IN

72 Inventor/es:

GURJAR, MUKUND KESHAV;
TRIPATHY, NARENDRA KUMAR y
PRAMANIK, CHINMOY MRIGANKA

74 Agente/Representante:

GONZÁLEZ PECES, Gustavo Adolfo

ES 2 909 890 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Proceso de preparación de derivados de prostaciclina

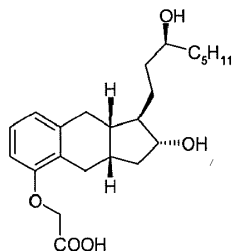
La presente solicitud reivindica el beneficio de las solicitudes provisionales indias nº 201621002907, presentada el 27 de enero de 2016, y 201621008910, presentada el 15 de marzo de 2016

5 CAMPO DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a un proceso mejorado para la síntesis de derivados de prostaciclina como el Treprostinil (1) y sus sales farmacéuticamente aceptables, en el que una protección hidroxilo adecuada del derivado fenólico de fórmula (3) con un alquilo insaturado conduce a la regulación de las impurezas y la utilización de un agente desprotector adecuado produce el derivado de prostaciclina, el Treprostinil (1) y sus sales farmacéuticamente aceptables que se ajustan a los límites reglamentarios.

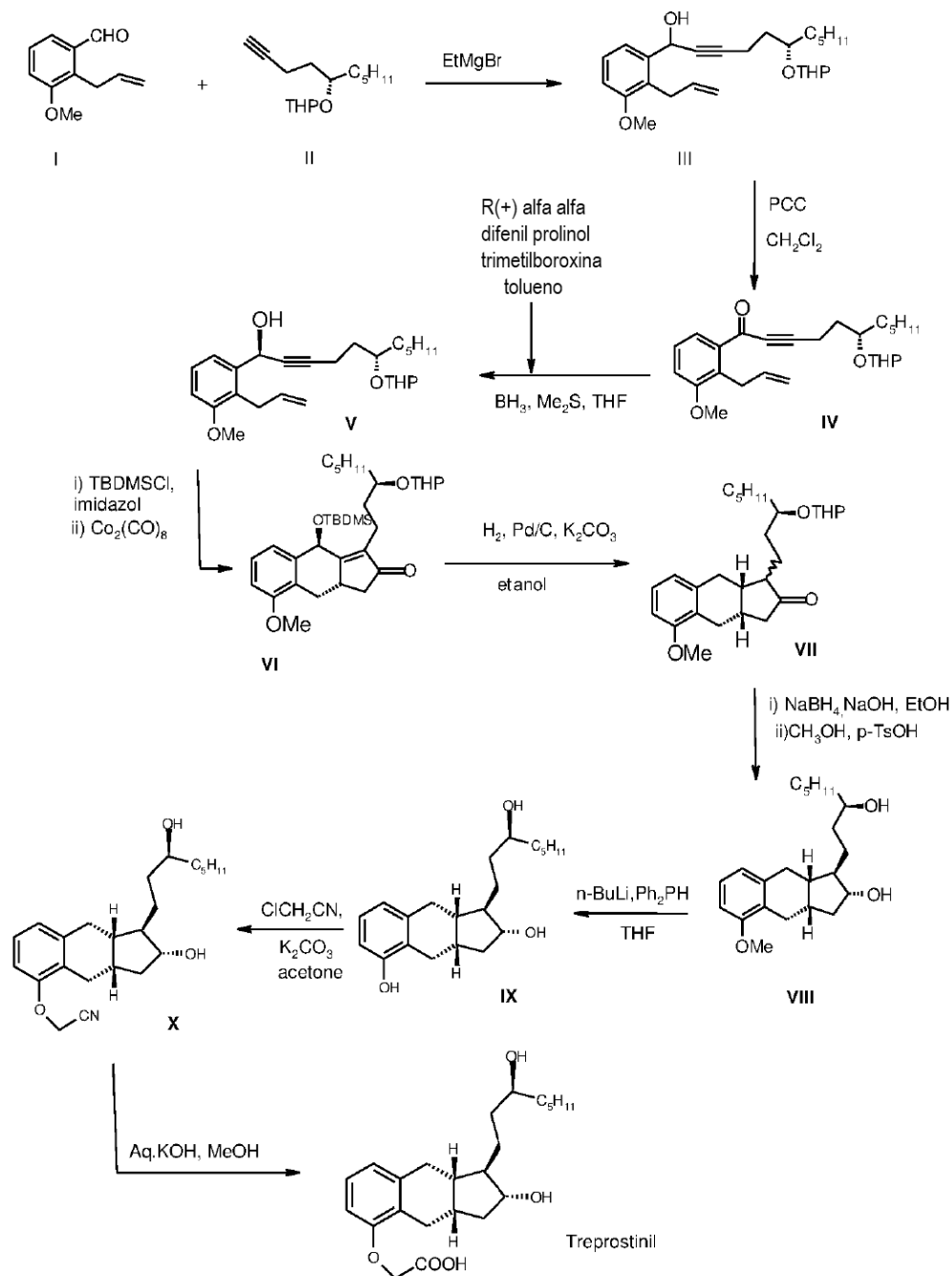
ANTECEDENTES DE LA INVENCION

Se sabe que los análogos de la prostaciclina presentan efectos terapéuticos relacionados con la inhibición de la agregación plaquetaria, la inhibición de las lesiones, la reducción de la secreción gástrica, la broncodilatación, etc. El treprostinil (1) y sus sales farmacéuticamente aceptables, conocidas químicamente como ácido (1R,2R,3aS,9aS)-[[2,3,3a,4,9a-hexahidro-2-hidroxi-1-[(3S)-3-hidroxiocetil]-1H-benz[*ff*]inden-5-il]oxi]acético, es un análogo sintético estable de la prostaciclina (PGI₂), perteneciente a la clase de compuestos de prostaciclina benzindeno. Las formulaciones aprobadas por la USFDA, como Remodulin (infusión), Tyvaso (para inhalación), tienen Treprostinil (1) y sus sales farmacéuticamente aceptables, como el ingrediente activo para inducir la vasodilatación durante el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar



Treprostinil (1)

La síntesis del Treprostinil (1) fue divulgada por primera vez en el documento US 4.306.075 y desde entonces se han divulgado diferentes estrategias sintéticas para esta molécula en diversas patentes tales como US 6.441.245, US 6.528.688, US 6.700.025, US 6.765.117, US 6.809.223, US 8.242.305 etc. El esquema para el procedimiento de síntesis divulgado en US 6.765.117 se indica a continuación.



Esquema 1: Esquema de síntesis de Treprostinil, como se divulga en US 6.765.117

Moriarty et al., Journal of Organic chemistry 2004, 69, 1890-1902 divulga en el esquema 4 una ruta sintética bastante similar al procedimiento de US 6.765.117 divulgado en el esquema 1, que tiene un grupo protector diferente para el grupo hidroxilo fenólico.

- 5 La mayoría de los procedimientos sintéticos descritos en las referencias antes mencionadas recurren a reactivos caros y peligrosos y a tediosos procedimientos de condensación, desprotección y separación en varias etapas intermedias de la síntesis. Por ejemplo, el documento US 6.441.245 divulga la desprotección del grupo hidroxilo fenólico protegido por alquilo en el treprostinil utilizando *n*-butil-litio y difenil fosfina. Estos reactivos peligrosos requieren condiciones anhidras estrictas y plantean dificultades operativas, especialmente cuando se utilizan a escala industrial.
- 10 El documento WO2016055819 divulga un proceso en el que la cadena lateral C_5H_{11} se añade en la última etapa de la secuencia sintética. El proceso comprende la condensación de derivados de aldehídos y alquinos, seguida de

reacciones posteriores para dar el intermedio tricíclico y otras reacciones que incluyen la reacción de Wittig, la reducción estereoselectiva del carbonilo, la desprotección, etc. para la introducción de la cadena lateral C_5H_{11} .

En la técnica anterior se han divulgado varias funcionalidades protectoras para el grupo hidroxilo fenólico. Sin embargo, los inventores observaron que, teniendo en cuenta la compleja secuencia sintética de varios pasos, los grupos protectores voluminosos y altamente marcados por el ácido, como el trifenilmetilo (tritol), no eran viables a escala comercial. Además, el uso de agentes protectores como el butildimetilsililo terciario (TBDMS) para el hidroxilo fenólico requirió reactivos muy específicos como el fluoruro de tetra n-butil amonio (TBAF) o condiciones de hidrogenación a alta presión para la desprotección.

Por lo tanto, existía la necesidad de un proceso sintético práctico y económico para el Treprostinil que comprendiera el uso de grupos protectores de hidroxilo apropiados y fácilmente extraíbles que disminuyeran el nivel de impurezas asociadas en las reacciones. La desprotección del grupo hidroxilo podría realizarse en las etapas apropiadas con reactivos suaves y selectivos para lograr las conversiones deseadas. Se encontró que las reacciones de los sustratos hidroxilos fenólicos protegidos con alquilos insaturados como el alilo, el crotilo y el propargilo tenían un mejor perfil de impurezas en comparación con otros grupos protectores, ya que las reacciones eran fáciles, proporcionaban mayores rendimientos y las impurezas estaban por debajo de los límites habituales. Además, los productos intermedios con alquilo insaturado como grupo protector que se aislaron tenían un mejor perfil de impurezas y no requerían ninguna purificación adicional, evitando así pasos adicionales y reduciendo los costes totales.

Los presentes inventores han desarrollado un proceso eficiente y económico para la síntesis de Treprostinil (1) y sus sales farmacéuticamente aceptables, superando los problemas enfrentados en el arte previo, mediante la utilización de grupos alquilos o insaturados como agentes protectores del grupo hidroxilo fenólico. El uso de grupos protectores de hidroxilo apropiados como alquilos, alilo, crotilo, MEM y reactivos desprotectores selectivos como tetrakis trifenilfosfina paladio, cloruro de aluminio/decantiol, ayudó a controlar la formación de impurezas en varias etapas intermedias y proporcionó la molécula deseada con una mejora significativa en el rendimiento.

OBJETO DE LA INVENCION

Un objetivo de la presente invención es proporcionar un proceso conveniente, aplicable industrialmente para la síntesis de Treprostinil (1) y sus sales farmacéuticamente aceptables, que regule la formación de impurezas y no requiera procedimientos de purificación elaborados.

Otro objeto de la invención se relaciona con el uso de grupos protectores de hidroxilo, tales como alquilos insaturados como alilo, crotilo, propargilo; grupos alcoialquilos como grupos 2-metoxietoximetilo (MEM), metoximetil éter (MOM), alquilo y arilalquilo, que son fácilmente desprotegidos, y a su vez reducen la formación de impurezas durante las etapas de protección y desprotección y producen productos intermedios así como el ingrediente farmacéutico activo final con la pureza deseada.

SUMARIO DE LA INVENCION

Un aspecto de la invención se refiere a un proceso mejorado para la preparación de Treprostinil (1) y sus sales farmacéuticamente aceptables, que comprende la reacción de un aldehído fenólico de fórmula (4) protegido con un grupo alquilo, alquilo, arilalquilo o alcoialquilo insaturado con un derivado de alquino de fórmula (5) para dar el compuesto (6), una oxidación posterior para dar el compuesto (7), una reducción asimétrica seguida de la protección del grupo hidroxilo del compuesto resultante (8) para dar el compuesto (9), ciclización en presencia de un agente carbonilante para dar el compuesto (10), deshidroxilación adicional, hidrogenación y posterior reducción para dar el compuesto (12), seguido de desprotección de la cadena lateral y de las funciones hidroxilo fenólicas para dar el compuesto (14) y posterior cianoalquilación seguida de hidrólisis y acidificación para dar Treprostinil (1) y sus sales farmacéuticamente aceptables.

DESCRIPCION DETALLADA DE LA INVENCION

Mientras llevaban a cabo una extensa experimentación destinada a diseñar una estrategia sintética conveniente y aplicable industrialmente para el Treprostinil (1) y sus sales farmacéuticamente aceptables, los presentes inventores encontraron sorprendentemente que cuando el grupo protector hidroxilo del compuesto (4) se seleccionaba entre alquilos insaturados como alilo, crotilo, propargilo o éteres alcoílicos como 2-metoxietoximetilo (MEM), metoximetil éter (MOM), grupos arilalquilos como el bencillico sustituido y no sustituido o grupos alquilos como el metilo, el etilo o el butilo terciario, todas las reacciones en las que interviene el grupo hidroxi fenólico protegido, como la condensación entre el derivado carbonílico (4) y el alquino protegido (5) fueron fáciles con un perfil de impurezas por debajo del límite y proporcionaron selectivamente los productos intermedios en buen rendimiento. La desprotección adicional de estos grupos en una etapa apropiada de la síntesis del Treprostinil también fue fácil en comparación con los procesos del arte previo. La formación de productos secundarios no deseados y las impurezas asociadas se controlaron y, como resultado, la molécula deseada Treprostinil y sus sales farmacéuticamente aceptables se obtuvieron con un buen rendimiento global en comparación con los procedimientos divulgados en el arte previo.

El término "alquilo", tal y como se utiliza aquí, se refiere a un radical hidrocarburo que puede ser de cadena recta o ramificada y que tiene de 1 a 8 átomos de carbono.

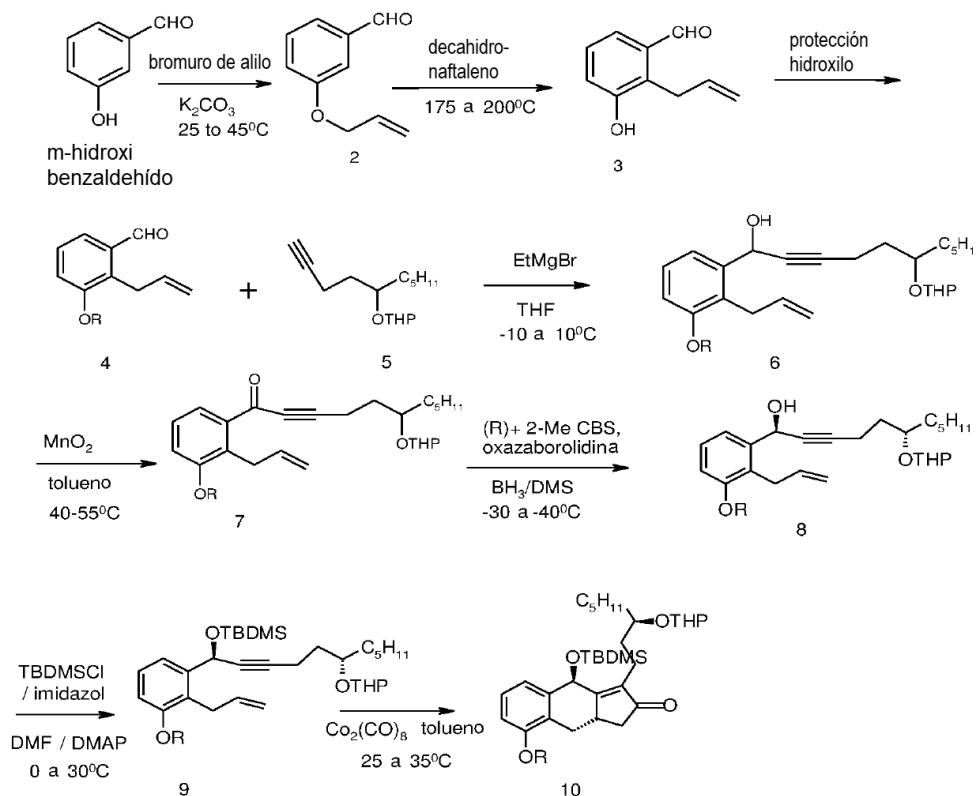
Ejemplos no limitantes incluyen metilo, etilo, propilo, butilo, etc.

El término "arilo", tal como se utiliza aquí, se refiere a los radicales cíclicos aromáticos insaturados que tienen de 6 a 14 átomos de carbono. El arilo puede ser un solo anillo aromático o varios anillos aromáticos fusionados. Ejemplos no limitantes incluyen el fenilo, el bifenilo, el naftilo, el antraceno, el tetrahidronaftilo, el indanilo y el fenantrilo.

- 5 El término "arilalquilo", tal y como se utiliza aquí, se refiere a un grupo arilo, tal y como se ha definido anteriormente, directamente unido a un grupo alquilo, tal y como se ha definido anteriormente, que está unido a la molécula principal. Ejemplos incluyen pero no se limitan a $-\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$, y $-\text{C}_2\text{H}_5\text{C}_6\text{H}_5$. El grupo arilalquilo está sustituido o sin sustituir. Los ejemplos no limitantes para el grupo arilalquilo sustituido incluyen el arilo sustituido con metoxi, nitro, halo, alquilo y otros.
- 10 El término "alcoxialquilo", tal y como se utiliza en este documento, se refiere a un grupo alcoxi unido a un grupo alquilo que está unido además a la molécula principal.

Las sales farmacéuticamente aceptables de Treprostinil comprenden un metal del grupo IA o IIA, K, Ca, Na, Ba, Li, Mg o Cs y dietanolamina.

- 15 En una realización, como se divulga en el esquema 2, el meta hidroxibenzoaldehído se trató con bromuro de alilo en presencia de una base como el carbonato de potasio para dar un derivado de aliloalcohol, el compuesto (2), que luego se sometió a un reordenamiento térmico entre 170 y 210 °C usando decahidronaftaleno como solvente para dar el compuesto (3), que luego se trató con un reactivo protector de hidroxilo para dar el compuesto (4). El grupo protector R se seleccionó del grupo que comprende alquilo insaturado como alilo, crotilo, propargilo, etc, grupos alcoxialquilo como 2-metoxietoximetilo (MEM), MOM, grupos arilalquilo como bencílico sustituido y no sustituido en el que el sustituyente se selecciona entre metoxi, alquil, halógeno y grupos alquilo como el metilo, el etilo, el butilo terciario, pero preferentemente, el alilo ($-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}_2$), el crotilo ($-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CHCH}_3$), el propargilo y el 2-metoxietoximetilo (MEM), MOM, el p-metoxibencilo, el p-nitrobencilo y otros.
- 20



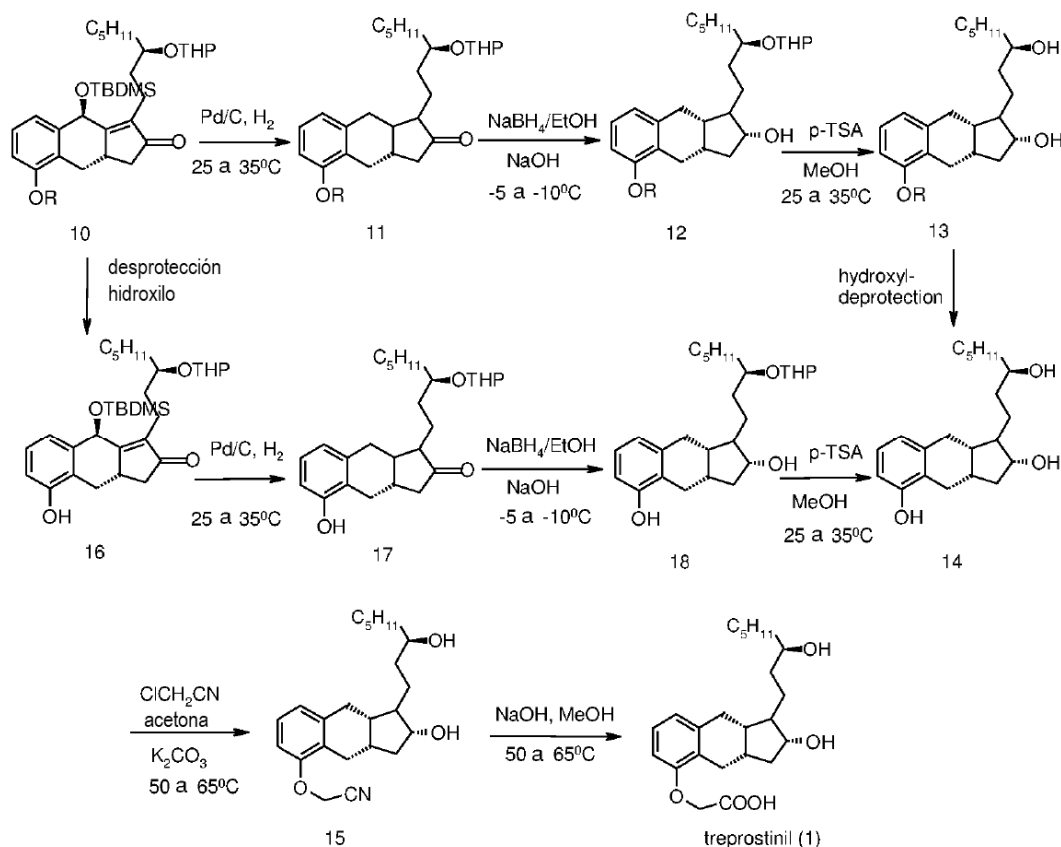
En el que, R = alquilo insaturado, alquilo, alcoxialquilo, arilalquilo sustituido o no sustituido

Esquema 2: Procedimiento para la preparación del intermedio (10)

El derivado aldehídico protegido (4) se trató con el alquínol (5) en presencia de un reactivo de Grignard en un disolvente orgánico a -10 a 10 °C para proporcionar el producto de condensación (6).

El reactivo de Grignard era un haluro de alquilmagnesio seleccionado del grupo que comprende el bromuro de etilo y magnesio, el bromuro de metilo y magnesio, etc.

- 5 La oxidación del grupo hidroxilo bencílico en (6) dio el compuesto ceto (7). El reactivo para la oxidación benzílica se seleccionó del grupo que comprende el óxido de manganeso (MnO_2), la diclorodiciano benzoquinona (DDQ), el Peryodinano de Dess-Martin (DMP), etc. La reacción se llevó a cabo en el intervalo de temperatura de 40 a 60 °C en presencia de disolventes de hidrocarburos seleccionados entre tolueno, orto, meta y para xilenos y mezclas de los mismos.
 - 10 El compuesto (7) se sometió a una reducción estereoselectiva de la cetona bencílica para obtener el alcohol correspondiente (8). La reducción se llevó a cabo con un reactivo de borano como el complejo borano-dimetil sulfuro o el complejo borano-THF en presencia de un catalizador de oxazaborolidina como (R)+2-Me CBS oxazaborolidina. La reacción se llevó a cabo en el intervalo de temperatura de -30 a -40 °C en presencia de disolventes apróticos polares seleccionados entre acetonitrilo, tetrahidrofurano y similares, así como mezclas de los mismos.
 - 15 El compuesto (8) se trató con cloruro de butil dimetilsililo terciario (TBDMSCl) para dar el compuesto (9). La reacción se llevó a cabo en presencia de imidazol y 4-dimetil amino piridina en el intervalo de temperatura de 0 a 35 °C, empleando un disolvente hidrocarburo halogenado seleccionado entre dicloruro de etileno, diclorometano y cloroformo.
 - 20 El compuesto (9) fue carbonilado y ciclizado en presencia de octacarbonilo de dicobalto ($Co_2(CO)_8$) para dar el derivado tricíclico (10). La reacción se llevó a cabo en el intervalo de temperatura de 20 a 40 °C, en un disolvente de hidrocarburo seleccionado entre tolueno, xilenos y mezclas de los mismos.
- En una realización adicional, como se divulga en el esquema 3, el compuesto (10) se sometió a otras reacciones que comprendían la reducción, la hidrogenación y la desprotección de los grupos fenólicos y de hidroxilo de la cadena lateral para dar el compuesto (14). La elección de los reactivos, así como la secuencia de las reacciones de desprotección, reducción e hidrogenación, se varió dependiendo de los grupos protectores de hidroxilo fenólicos. Los reactivos utilizados para la desprotección del grupo hidroxilo fenólico se seleccionaron específicamente teniendo en cuenta el grupo protector así como la complejidad de la molécula objetivo que tiene múltiples centros quirales y grupos hidroxilo
- 25



Donde R = alquilo insaturado, alquilo, alcoxilalquilo, arilalquilo sustituido o no sustituido

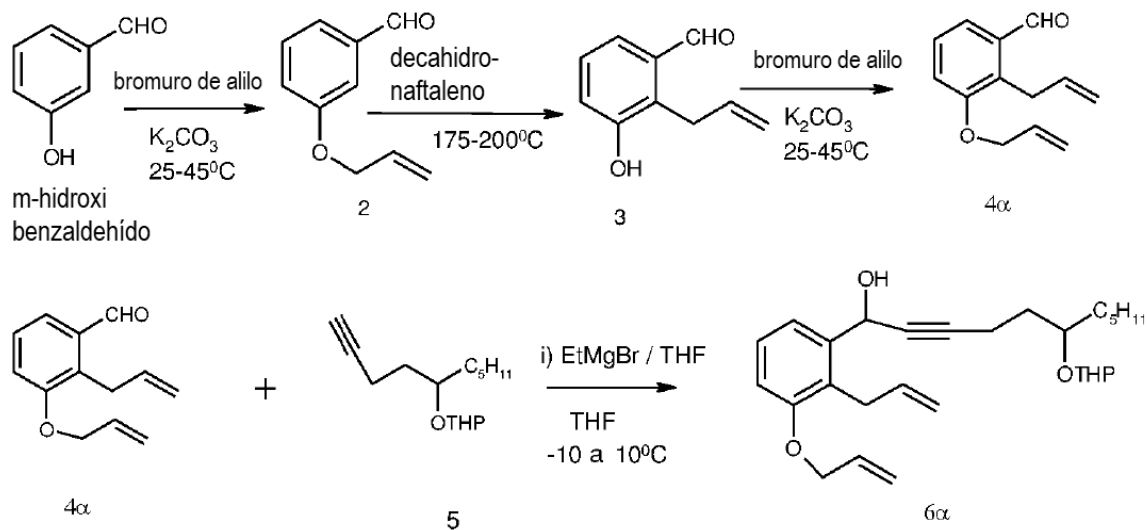
Esquema 3: Procedimiento para la preparación de Treprostinil (1) y sus sales farmacéuticamente aceptables,

5 Cuando el grupo protector se seleccionó de un alquilo insaturado como el alilo, el crotilo, el compuesto (10) se sometió primero a la desprotección del hidroxilo en presencia de un reactivo de paladio para dar el compuesto (16). La deshidroxilación posterior del grupo hidroxilo protegido por TBDMS en condiciones de hidrogenación como el hidrógeno gaseoso en presencia de catalizadores de metales nobles dio el compuesto (17), que, tras la reducción

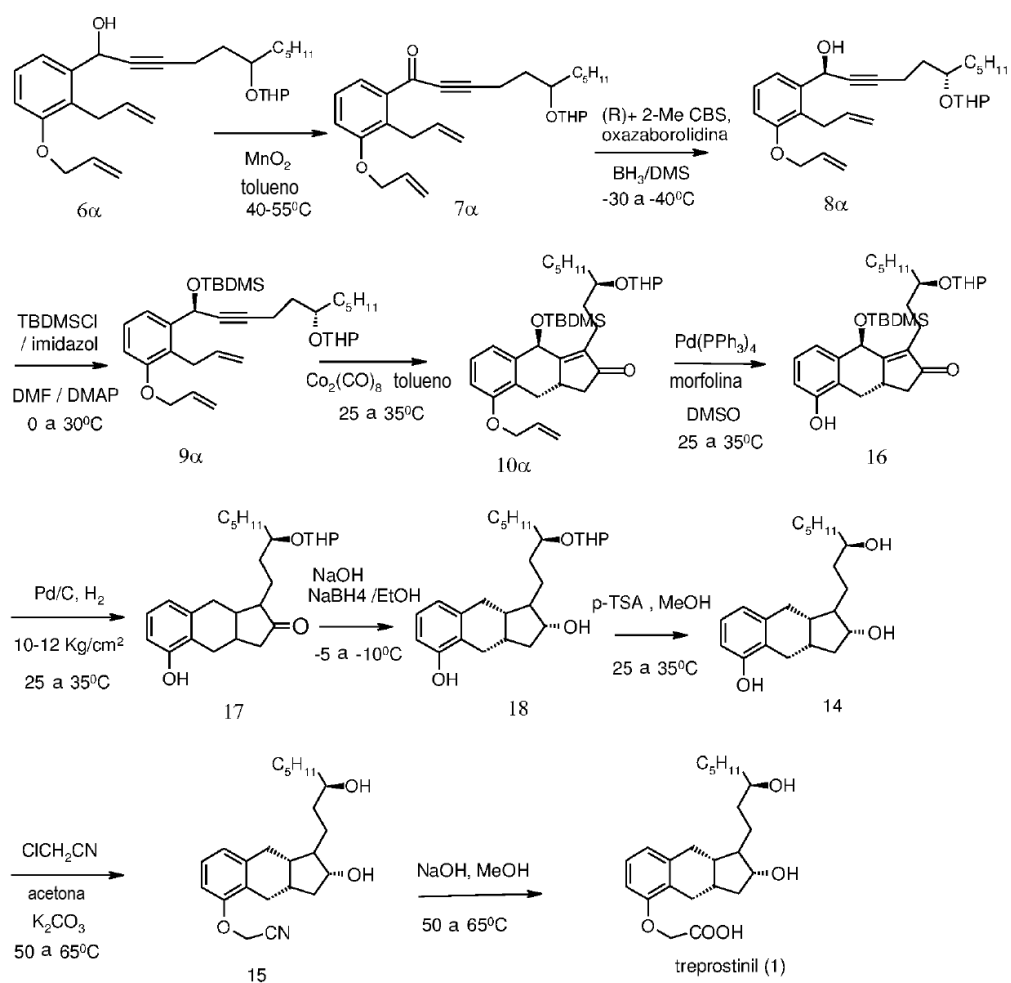
10 En una realización adicional, como se indica en el esquema 3, cuando el grupo protector se seleccionó entre alquilos como el metilo, el etilo, el butilo terciario, o un grupo arilalquilo como el bencilo, el p-metoxibencilo, el compuesto p-nitrobencilo (10) se sometió primero a condiciones de hidrogenación para la deshidroxilación del hidroxilo protegido por TBDMS para dar el compuesto cetona (11), que después de la reducción con borohidruro proporcionó el derivado alcohólico, el compuesto (12). El tratamiento posterior del compuesto (12) utilizando ácidos como el ácido p-toluenosulfónico para la desprotección del grupo tetrahidropirano dio el compuesto (13), en el que la desprotección

15 del alquilo se llevó a cabo utilizando reactivos como $\text{AlCl}_3/\text{decanotiol}$, $\text{AlCl}_3/\text{tiourea}$, para proporcionar el compuesto (14). La desprotección con $\text{AlCl}_3/\text{decanotiol}$ o tetrakis de paladio dio lugar a una reacción fácil con un perfil de impurezas mejorado en comparación con otros agentes desprotectores.

20 El grupo hidroxilo fenólico del compuesto (14) así obtenido se substituyó además utilizando haloacetronitrilos como el cloroacetronitrilo o el bromoacetronitrilo, en presencia de carbonato de potasio, para dar el compuesto (15), seguido de la hidrólisis de la funcionalidad del nitrilo utilizando bases como el hidróxido de sodio, potasio o litio para dar el compuesto deseado, el Treprostinil (1). El Treprostinil así obtenido se convirtió en su sal de metal alcalino como el Treprostinil sódico utilizando hidróxido de metal alcalino como el hidróxido de sodio



Esquema 4A: Procedimiento para la preparación del intermedio (6α)



Esquema 4B: Procedimiento para la preparación de Treprostinil (1) y sus sales farmacéuticamente aceptables del compuesto (6α)

En una realización adicional, como se describe en el Esquema 4A y el Esquema 4B, en la que el hidroxilo fenólico se protegió con un grupo alilo, el compuesto (3), sintetizado como se ha indicado anteriormente, se sometió a una reacción con bromuro de alilo en presencia de una base como el carbonato de potasio para dar el compuesto (4α), que, cuando se trató con el alquino protegido (5) en presencia de bromuro de etilo y magnesio, proporcionó el producto de condensación compuesto (6α). La oxidación bencílica del compuesto (6α) utilizando MnO₂, seguida de la reducción asimétrica de la cetona resultante, el compuesto (7α) empleando (R)(+)-2-Me CBS oxazaborolidina y el complejo borano-dimetil sulfuro proporcionó el alcohol correspondiente, el compuesto (8α). Como se ha mencionado anteriormente, la protección del grupo hidroxilo mediante TBDMSCl dio el compuesto (9α), que, tras la carbonilación y ciclización con Co₂(CO)₈ proporcionó el compuesto (10α).

El compuesto tricíclico (10α) se sometió primero a desprotección del grupo alilo para dar el compuesto (16). La reacción se llevó a cabo en el intervalo de temperatura de 20 a 70 °C utilizando tetrakis trifenilfosfina paladio, Pd(PPh₃)₄ en presencia de una base como morfina, carbonato de potasio, 2-etil hexanoato de sodio y en un disolvente seleccionado entre dimetilsulfóxido (DMSO), metanol, diclorometano, acetato de etilo y combinaciones de los mismos. En particular, la desprotección del alilo se realizó utilizando Pd(PPh₃)₄, morfina, disolvente DMSO en el que la temperatura estaba entre 20 y 40 °C.

El compuesto (16) se sometió a la deshidroxilación del hidroxilo protegido por TBDMS empleando condiciones de hidrogenación en presencia de catalizadores de metales de transición utilizando disolventes alcohólicos seleccionados entre metanol, etanol, isopropanol, etc. en el intervalo de temperatura de 20 a 40 °C para dar el compuesto cetónico (17). La reducción posterior del compuesto (17) utilizando borohidruros seleccionados entre el borohidruro de sodio y el borohidruro de potasio en presencia de un disolvente alcohólico como el etanol, el metanol o el isopropanol proporcionó el intermedio dihidroxilo, el compuesto (18). La desprotección del grupo hidroxilo en la cadena lateral se llevó a cabo utilizando ácidos como el ácido p-tolueno sulfónico y disolventes alcohólicos seleccionados entre el metanol, el etanol, el isopropanol, etc., en un intervalo de temperatura de 20 a 40 °C para dar el derivado trihidroxilo, el compuesto (14), que se convirtió en treprostinil siguiendo el proceso mencionado anteriormente. La misma secuencia de reacciones se siguió cuando el hidroxilo fenólico se protegió con otros grupos alquilo insaturados como el crotilo (-CH₂-CH=CH₃), el grupo propargilo. A continuación, el compuesto (14) se convirtió en Treprostinil y sus sales farmacéuticamente aceptables mediante procedimientos convencionales.

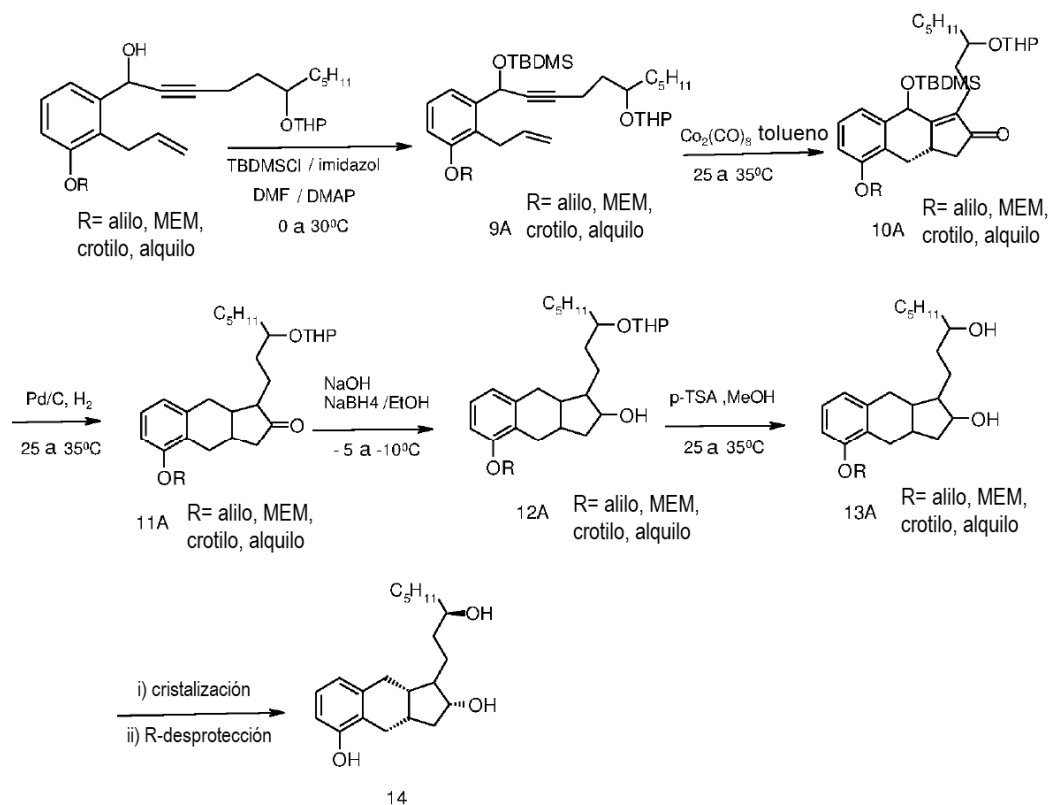
En aún otra realización, cuando el hidroxilo fenólico se protegió con un grupo alquilo como el grupo metilo, el correspondiente compuesto tricíclico (10β), (Esquema 2 y 3, compuesto 10, R=Me) se sometió primero a reacciones de deshidroxilación y reducción utilizando H₂, Pd/C y borohidruro de sodio respectivamente, seguido de la desprotección de la funcionalidad hidroxilo de la cadena lateral utilizando ácido para-tolueno sulfónico para dar el derivado alcoxifenilbenceno diol, compuesto (13β) (Esquemas 2 y 3, compuesto 13, R=Me), que se sometió a la desprotección del grupo hidroxilo fenólico sustituido. La escisión del enlace fenil-alquilo-éter en el compuesto (13β) se llevó a cabo utilizando reactivos tales como haluro metálico/tiol, AlCl₃/tiourea, sulfuro de sodio, HBr/ácido acético, metóxido de sodio/tiol dodecano, etc. El derivado de tiol se seleccionó entre etanotiol, decanotiol, dodecanotiol y el haluro metálico (ácido de Lewis) se seleccionó entre cloruro de aluminio y bromuro de aluminio, donde, en particular, se utilizó la combinación AlCl₃/decanotiol. El compuesto resultante (14) se convirtió en treprostinil con un contenido de humedad inferior al 0,5 %, y posteriormente en sus sales terapéuticamente aceptables.

De forma similar, con 2-metoxietoximetilo (MEM), como grupo protector de hidroxilo fenólico, el compuesto (10γ) (Esquemas 2 y 3, compuesto 10, R=MEM) fue primero reducido y deshidroxilado usando H₂, Pd/C, seguido de una reducción con borohidruro sódico para dar el derivado de diol de benceno protegido por MEM, compuesto (12γ), al que siguió la desprotección de la funcionalidad hidroxilo de la cadena lateral utilizando ácido para-tolueno sulfónico para dar el compuesto (13γ) (Esquemas 2 y 3, compuesto 13, R=MEM). El derivado de alcoxifenilbenceno diol, (13γ) se sometió entonces a la desprotección del grupo MEM utilizando ácidos como el ácido bromhídrico, el ácido fórmico, el ácido trifluoroacético, etc. o p-toluenosulfonato de piridinio/butanol terciario, o tetrabromuro de carbono en alcohol isopropílico para dar el compuesto (14).

Se observó que cuando el grupo protector de hidroxilo fenólico era un grupo alquilo, se requerían condiciones de reacción más fuertes como BCl₃, BBr₃, Ph₂PH/n-BuLi, para la desprotección. En cambio, para los fenoles protegidos con alilo, las condiciones de desprotección fueron más suaves, lo que permitió controlar las reacciones indeseadas asociadas. En consecuencia, los perfiles de impurezas para la desprotección y las reacciones posteriores mejoraron significativamente, y el treprostinil con la pureza deseada se obtuvo con un rendimiento casi superior al 10-15 % en comparación con la ruta del fenol protegido con alquilo.

En aún otra realización, como se representa en el Esquema-5, el derivado tricíclico racémico, compuesto (10A), en el que R se selecciona entre alilo, crotilo, propargilo, MEM y MOM y arilalquilo sustituido o no sustituido; se obtuvo directamente a partir del alcohol racémico, compuesto (6). El alcohol se protegió utilizando TBDMSCl en presencia de imidazol para dar el compuesto (9A), que al reaccionar posteriormente con Co₂(CO)₈ proporcionó el compuesto (10A). Además, se sometió a una secuencia de reacciones de deshidroxilación y reducción en presencia de hidrogenación catalizada por metales de transición y reducción de borohidruro, como se indica en el esquema 3. Esto fue seguido por la desprotección del grupo tetrahidropirano en la cadena lateral utilizando ácido para-tolueno sulfónico para dar el derivado dihidroxilo racémico, compuesto (13A) que comprende un grupo hidroxilo fenólico protegido. El tratamiento del compuesto (13A) con n-heptano, que incluía el calentamiento a 60-70 °C, el enfriamiento a temperatura ambiente, la

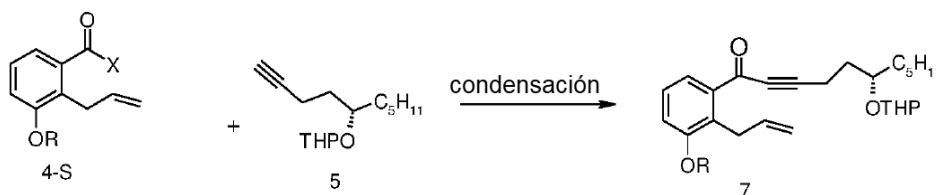
agitación y la filtración, separó el enantiómero deseado como sólido. El compuesto (13A), tras la desprotección del grupo hidroxilo fenólico, empleando los procedimientos aquí mencionados, proporcionó el compuesto enantioméricamente puro (14). El compuesto (14) se convirtió en Treprostinil y sus sales farmacéuticamente aceptables



Esquema 5: Procedimiento para la preparación del compuesto (14)

5

En aún otra realización, como se representa en el esquema 6, el compuesto (7) (divulgado en el esquema 2) se preparó siguiendo una ruta alternativa

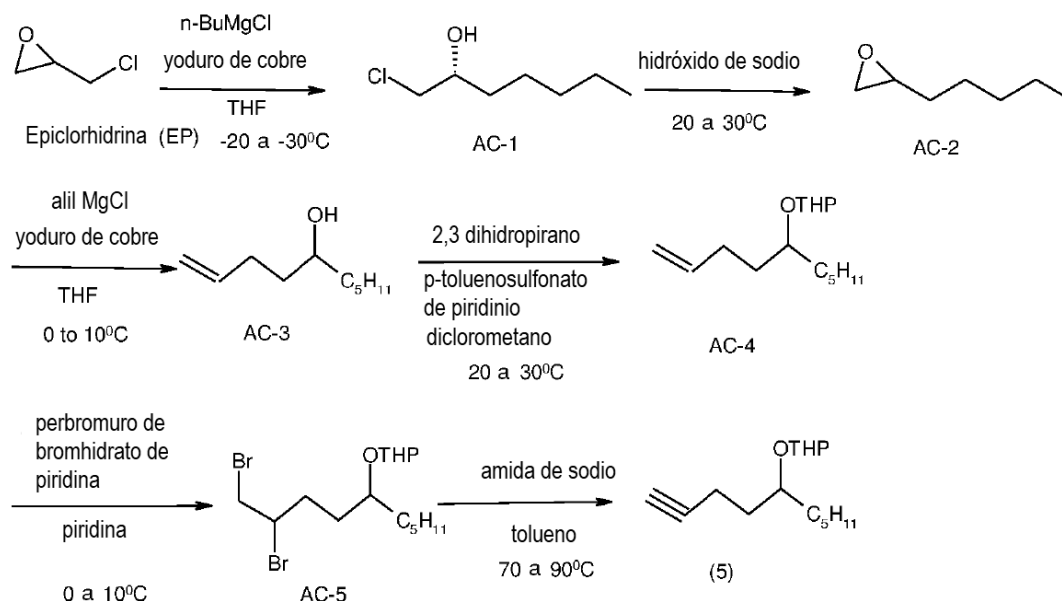


Esquema 6: Procedimiento para la preparación del compuesto (7)

El compuesto (4-S) en el que el grupo protector de hidroxilo R se selecciona entre los grupos que comprenden alilo, MEM, MOM, crotilo, prppargilo, arilalquilo sustituido o no sustituido, alquilo, etc., y X se selecciona entre halógeno, hidroxilo, alcoxi, amina no sustituida, amina sustituida, etc., se hizo reaccionar con el compuesto de acetileno protegido con hidroxilo, (5). El compuesto carbonílico resultante (7) se sometió entonces a reacciones como las descritas en los esquemas 2 y 3 para obtener Treprostinil, que se convirtió en sus sales terapéuticamente aceptables.

El uso del compuesto (4-S) como material de partida en la secuencia sintética del Treprostinil evitó el uso de reactivos peligrosos y duros como el PCC para la oxidación, tal y como se divulga en el arte previo. Con $X = \text{Cl}$, el derivado de cloruro de ácido del compuesto (4-S) se trató con el compuesto acetileno en presencia de $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$, yoduro de cobre y trietil amina para dar directamente la cetona correspondiente, compuesto (7), eliminando la síntesis del derivado hidroxilo, compuesto (6), y la reacción de oxidación asociada.

El derivado de acetileno protegido con hidroxilo, el compuesto (5) se preparó siguiendo el proceso conocido en la técnica. En el esquema 7 se detallan los pasos de síntesis del compuesto (5)



Esquema 7: Procedimiento para la preparación del compuesto (5)

Los siguientes ejemplos pretenden ser ilustrativos de la presente invención. Estos ejemplos ejemplifican la invención y no deben interpretarse como una limitación del alcance de la misma.

EJEMPLOS

Ejemplo 1: Síntesis del compuesto (6a)

Se añadió gradualmente una solución de bromuro de etilo y magnesio (143 ml, solución 3 M en THF) a la solución del **compuesto (5)** (110 g) en tetrahydrofurano seco (THF, 1000 ml). La mezcla de reacción se agitó entre 55 y 65 °C. A continuación, la masa se enfrió a -10 a 0 °C, y se le añadió lentamente, bajo agitación, una solución del compuesto (4a) (73,2 g en 110 ml de THF). La reacción se continuó entre -10 y 0 °C hasta la finalización de la reacción, tal como se monitorizó por HPLC. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se inactivó con la adición gradual de una solución acuosa de cloruro de amonio (110gms de cloruro de amonio en 550ml de agua). Se añadió acetato de etilo a la mezcla de reacción agitada y se elevó la temperatura a 25-30 °C. La separación y concentración de la capa orgánica dio una masa cruda que se sometió a purificación cromatográfica en columna utilizando gel de sílice como fase estacionaria y mezcla de ciclohexano/acetato de etilo con polaridad variable como eluyente para proporcionar el **compuesto (6a)**.

Rendimiento: 118,2 g (72 %)

¹H RMN (300 MHz, DMSO-D₆): δ 7,17 (m, 2H), 6,89 (m, 1H), 6,03 (m, 1H), 5,90 (m, 1H), 5,73 (m, 1H), 5,37 (m, 2H), 5,22 (m, 1H), 4,91 (d, J = 9,84 Hz, 2H), 4,53 (m, 3H), 3,74 (m 1H), 3,58 (m, 1H), 3,48 (m, 2H), 3,32 (m, 1H), 2,23 (m, 2H), 1,76-1,22 (m, 16H), 0,85 (t, J = 5,3 Hz, 3H).

¹³C RMN (75 MHz, DMSO-D₆): δ 155,8, 141,8, 136,6, 133,8, 126,7, 126,6, 124,9, 124,8, 118,9, 118,91, 118,8, 116,5, 114,6, 111,2, 97,9, 97,8, 96,9, 84,8, 84,5, 82,01, 82,0, 81,7, 75,3, 74,7, 74,73, 68,3, 62,0, 60,0, 34,3, 33,7, 32,7, 32,4, 32,3, 31,3, 31,3, 30,7, 29,2, 25,03, 25,0, 24,5, 24,1, 22,02, 22,0, 19,7, 19,65, 19,6, 14,6, 14,1, 13,8, 13,7.

(M⁺Na): 463,3

Ejemplo 2: Síntesis del compuesto (7a)

Se añadió dióxido de manganeso (104,9 g) a la solución del compuesto (6a) (50 g en 225 ml de tolueno) y la mezcla de reacción se agitó a 45-50 °C hasta la finalización de la reacción, según se monitorizó por HPLC. Tras completarse, la mezcla de reacción se enfrió, se filtró y se concentró para obtener el **compuesto (7a)**. Rendimiento: 101,0 g (96,7 %)

Ejemplo 3: Síntesis del compuesto (9a)

La solución de (R)-(+)-2-Metil-CBS- oxazaborolidina (103,2 ml, solución 1M en Tolueno) se añadió a la solución agitada del **Compuesto (7a)** (35,5 g) en tetrahidrofurano (142 ml) a 25 a 30 °C y se continuó la agitación a la misma temperatura. A continuación, la masa de reacción se enfrió hasta -30 a -40 °C y se le añadió el complejo borano-dimetil sulfuro (BH₃/DMS, 10M, 17,2ml) con agitación continua. La reacción se monitorizó por HPLC.

Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se calentó a una temperatura de -25 a -15 °C y se le añadió metanol (71ml) lentamente y con precaución. La temperatura de la masa de reacción se elevó a 25-30 °C y se siguió agitando. A continuación, la mezcla se enfrió a una temperatura de 0 a 5 °C y se le añadió una solución de cloruro de amonio (5 %, 177,5 ml), bajo agitación. La mezcla resultante se extrajo con metiliterbutiléter. La separación y concentración de la capa orgánica dio un residuo que contenía **el compuesto (8a)**.

Se añadieron butildimetilclorosilano terciario (TBDMSCl, 19,4 g) e imidazol (14,6 g) a la solución del **compuesto (8a)** en diclorometano (355 ml), dimetilformamida (3,6 ml) y 4-dimetilaminopiridina (0,74 g). La mezcla de reacción se agitó entre 25 y 30 °C. Tras la finalización de la reacción, monitorizada por HPLC, la mezcla de reacción se inactivó con agua y se separó la capa orgánica. La concentración de la capa orgánica seguida de la purificación cromatográfica produjo el compuesto **(9a)**. Rendimiento: 37,8 g (84 %)

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 7,26 (m, 1H), 7,17 (m, 1H), 6,78 (d, J = 6,1 Hz, 1H), 6,09-5,91 (m, 2H), 5,58 (s, 1H), 5,41 (m, 1H), 5,24 (m, 1H), 5,01- 4,95 (m, 2H), 4,62-4,51 (m, 3H), 3,88 (m, 1H), 3,65 (m, 2H), 3,54 (m, 1H), 3,43 (m, 1H), 2,32 (m, 1H), 2,23 (m, 2H), 1,86-1,21 (m, 15H), 0,93-0,86 (m, 12H), 0,12 (s, 3H), 0,09 (s, 3H).

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃): δ 156,3, 142,2, 142,1, 136,6, 136,5, 133,6, 133,5, 126,9, 126,8, 125,1, 125,0, 118,7, 118,6, 116,7, 116,6, 114,5, 114,4, 110,9, 98,8, 97,3, 85,7, 85,3, 81,3, 80,9, 76,4, 75,4, 68,9, 63,0, 62,7, 62,7, 62,4, 62,3, 35,0, 33,9, 33,3, 32,6, 32,0, 31,9, 31,2, 31,1, 29,7, 26,9, 25,9, 25,8, 25,4, 25,1, 24,6, 22,5, 20,1, 19,9, 18,2, 15,4, 14,7, 14,0, 13,9, -4,49, -4,48.

(M+Na): 605,6

Ejemplo 4: Síntesis del compuesto (10a)

Se añadió octacarbonilo de dicobalto (Co₂(CO)₈; 24,3 g) a la solución del **compuesto (9a)** (25 g) en 245 ml de tolueno y la mezcla de reacción se agitó entre 25 y 30 °C durante algún tiempo. La masa de reacción se calentó de nuevo a 70-80 °C y se agitó a la misma temperatura hasta que se completó la reacción, tal y como se monitorizó por HPLC. Una vez terminada, la masa resultante se enfrió a 10-30 °C y se le añadió una solución de cloruro de amonio (37,5 g en 250 ml de agua) con agitación. La masa se filtró y la capa orgánica se separó del filtrado y se concentró para dar un residuo que contenía **el compuesto (10a)**. Se añadió ciclohexano (175 ml) al residuo y se filtró la masa resultante. El filtrado se concentró y el residuo se sometió a purificación cromatográfica con ciclohexano/acetato de etilo como eluyente para proporcionar **el compuesto (10a)**. Rendimiento: 24,5 g (95,9 %)

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 7,21 (m, 1H), 6,92 (m, 1H), 6,76 (m, 1H), 6,03 (m, 1H), 5,48 (m, 2H), 5,26 (m, 1H), 4,49 (m, 3H), 3,84 (m, 1H), 3,51 (m, 2H), 3,34 (m, 2H), 2,68 (dd, J = 14,0 y 6,3 Hz, 1H), 2,36-2,14 (m, 4H), 1,82-1,19 (m, 16H), 0,85 (m, 12H), 0,12(s, 3H), 0,82 (s, 3H).

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃): δ 209,4, 172,5, 155,8, 138,3, 137,2, 133,2, 127,3, 125,3, 122,0, 117,3, 117,2, 110,4, 110,2, 97,7, 76,3, 68,7, 65,4, 62,7, 42,1, 34,5, 33,6, 33,4, 33,3, 32,0, 31,9, 31,8, 31,3, 31,26, 31,21, 25,6, 25,5, 25,4, 25,1, 24,6, 25,5, 20,2, 19,9, 19,3, 18,7, 18,0, 14,0, 13,9, -4,1. **(M+Na):** 605,4

Ejemplo 5: Síntesis del compuesto (16)

Se añadió el compuesto (10a) (24 g) a la solución agitada de DMSO (100 ml) y morfolina (2,9 g), seguido de la adición de Pd(PPh₃)₄ (0,39 g). La mezcla de reacción se agitó entre 25 y 45 °C hasta que se completó la reacción, tal y como se comprobó mediante TLC. Una vez completada, se añadió agua a la mezcla de reacción, seguida de una extracción con acetato de etilo. La separación y concentración de la capa orgánica proporcionó un residuo que se sometió a purificación cromatográfica en columna con una mezcla de acetato de etilo y ciclohexano como eluyente para dar **el compuesto (16)**. Rendimiento: 20,1 g (89,5 %)

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 7,13 (m, 1H), 6,89 (m, 1H), 6,72 (m, 1H), 5,58 (s, 0,5H), 5,48 (s, 0,5H), 5,22 (bs, 1H), 4,50 (m, 1H), 3,78 (m, 1H), 3,48-3,37 (m, 4H), 2,69 (m, 1H), 2,46-2,13 (m, 4H), 1,81-1,20 (m, 16H), 0,88-0,82 (m, 12H), 0,14-0,08 (m, 6H).

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃): δ 210,1, 209,9, 173,0, 172,9, 153,3, 138,7, 138,5, 137,6, 137,2, 127,4, 127,3, 123,0, 122,1, 121,9, 114,3, 114,0, 97,8, 97,7, 76,4, 76,3, 65,4, 65,2, 62,9, 62,6, 42,2, 34,5, 33,6, 33,3, 33,2, 33,1, 32,1, 31,9, 31,8, 31,3, 31,2, 26,9, 25,63, 25,61, 25,5, 25,4, 25,1, 24,6, 22,5, 20,1, 19,9, 19,3, 18,7, 18,0, 14,0, 14,0, -4,1, -4,3.

(M+Na): 565,4

Ejemplo 6: Síntesis del compuesto (14)

Se añadió Pd/C (5 %, humedad 50 %, 3,75 g) a la mezcla agitada del **compuesto (16)** en etanol (250 ml) y carbonato de potasio (5 g) colocada en un autoclave. La mezcla de reacción en el autoclave se agitó entre 25 y 30 °C bajo presión de hidrógeno (10 a 12 Kg/cm²) y la reacción se continuó hasta su finalización, según se monitorizó por HPLC.

Una vez completada, la mezcla de reacción se filtró y se concentró para dar un residuo que contenía el **compuesto (17)**.

Se añadió una solución acuosa de hidróxido de sodio (18,9 g de NaOH en 94 ml de agua) a la solución del **compuesto (17)** en etanol (250 ml), y se agitó entre -5 y -10 °C. A continuación se añadió borohidruro de sodio (1,8 g) a la mezcla y se continuó la agitación a la misma temperatura.

Tras la finalización de la reacción, monitorizada por HPLC, la mezcla de reacción se calentó a 10-20 °C y se le añadió ácido acético (40,5 ml) con agitación. La masa resultante se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se separó y se concentró para dar un residuo que contenía el **compuesto (18)**

Se añadió metanol (125 ml) al residuo, seguido de la adición de ácido para-tolueno sulfónico monohidratado (0,9 g) a 25-30 °C. La mezcla de reacción se agitó entre 25 y 30 °C hasta su finalización, monitorizada por UPLC.

Una vez completada la reacción, se añadió a la masa de reacción una solución acuosa de bicarbonato de sodio (5 g en 100 ml de agua). La concentración parcial de la mezcla manteniendo la temperatura por debajo de 50 °C, seguida de la adición de acetato de etilo (125 ml), la agitación, la separación y la concentración de la capa orgánica proporcionaron el **compuesto (14)**. Rendimiento: 10 g (81 %)

¹H RMN (300 MHz, DMSO-D₆): δ 9,04 (s, 1H), 6,87 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 6,61 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 6,54 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 4,45 (d, J = 4,1 Hz, 1H), 4,21 (t, J = 4,0 Hz, 1H), 3,46 (m, 1H), 2,60 (m, 2H), 2,36 (m, 2H), 2,12 (m, 1H), 1,93 (m, 1H), 1,76 (m, 1H), 1,45-1,13 (m, 12H), 1,07-0,92 (m, 2H), 0,86 (t, J = 5,2 Hz, 3H).

(M+Na): 355,7

Ejemplo 7: Síntesis del compuesto (6β)

Se añadió gradualmente una solución de bromuro de etilo y magnesio (143 ml, solución 3 M en tetrahidrofurano (THF) a la solución del **compuesto (5)** (110 g) en THF seco, 1000 ml). La mezcla de reacción se agitó entre 55 y 65 °C. A continuación, la masa se enfrió a -10 a 0 °C, y se le añadió lentamente, bajo agitación, una solución del compuesto (4β) (73,2 g en 110 ml de THF). La reacción se continuó entre -10 y 0 °C hasta la finalización de la reacción, tal como se monitorizó por HPLC. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se inactivó con la adición gradual de una solución acuosa de cloruro de amonio (110 g de cloruro de amonio en 550 ml de agua). Se añadió acetato de etilo a la mezcla de reacción agitada y se elevó la temperatura a 25-30 °C. La separación y concentración de la capa orgánica dio masa cruda que se sometió a purificación cromatográfica en columna con una mezcla de ciclohexano/acetato de etilo como eluyente para proporcionar el compuesto **6β**. Rendimiento: 120,2 g (70,8 %)

Ejemplo 8: Síntesis del compuesto 7β

Se añadió dióxido de manganeso (104,9 g) a la solución del compuesto (**6β**) (50 g en 225 ml de tolueno) y la mezcla de reacción se agitó a 45-50 °C hasta la finalización de la reacción, según se monitorizó por HPLC. Tras completarse, la mezcla de reacción se enfrió, se filtró y se concentró para obtener el **Compuesto (7β)**. Rendimiento: 47 g (94,5 %)

Ejemplo 9: Síntesis del compuesto (9β)

La solución de (R)-(+)-2-Metil-CBS- oxazaborolidina (103,2 ml, solución 1M en Tolueno) se añadió a la solución agitada del **Compuesto (7β)** (35,5 g) en tetrahidrofurano (142 ml) a 25 a 30 °C y se continuó la agitación a la misma temperatura. A continuación, la masa de reacción se enfrió hasta -30 a -40 °C y se le añadió el complejo borano-dimetilsulfuro (BH₃/DMS, 10 M, 17,2 ml) con agitación continua. La reacción se monitorizó por HPLC.

Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se calentó a una temperatura de -25 a -15 °C y se le añadió metanol (71ml) lentamente y con precaución. La temperatura de la masa de reacción se elevó a 25-30 °C y se siguió agitando. A continuación, la mezcla se enfrió a una temperatura de 0 a 5 °C y se le añadió una solución de cloruro de amonio (5 %, 177,5 ml), bajo agitación. La mezcla resultante se extrajo con metiliterbutiléter. La separación y concentración de la capa orgánica dio un residuo que contenía el **compuesto (8β)**.

A la solución del **compuesto (8β)** en diclorometano (355 ml), DMF (3,6 ml) y 4-dimetil amino piridina (0,74 g) se añadieron terbutil dimetil clorosilano (TBDMSCl, 19,4 g) e imidazol (14,6 g). La mezcla de reacción se agitó entre 25 y 30 °C. Tras la finalización de la reacción, monitorizada por HPLC, la mezcla de reacción se inactivó con agua y se separó la capa orgánica. La concentración de la capa orgánica seguida de la purificación cromatográfica produjo el **compuesto (9β)**. Rendimiento: 40,0 g (88 %)

Ejemplo 10: Síntesis del compuesto (10β)

Se añadió octacarbonilo de dicobalto ($\text{Co}_2(\text{CO})_8$, 24,3 g) a la solución del compuesto (9β) (25 g) en 245 ml de tolueno y la mezcla de reacción se agitó entre 25 y 30 °C durante algún tiempo. La masa de reacción se calentó de nuevo a 70-80 °C y se agitó a la misma temperatura hasta que se completó la reacción, tal y como se monitorizó por HPLC. Una vez terminada, la masa resultante se enfrió a 10-30 °C y se le añadió una solución de cloruro de amonio (37,5 g en 250 ml de agua) con agitación. La masa se filtró y la capa orgánica se separó del filtrado y se concentró para dar un residuo. Se añadió ciclohexano (175 ml) al residuo y se filtró la masa resultante. El filtrado se concentró y el residuo se sometió a purificación cromatográfica con una mezcla de ciclohexano/acetato de etilo como eluyente para proporcionar el compuesto 10β. Las fracciones que tenían el compuesto deseado se combinaron y se concentraron para dar un residuo que contenía el compuesto (10β). Rendimiento: 25,0 g (95 %)

Ejemplo 11: Síntesis del compuesto (13β)

Se añadió Pd/C (5 %, humedad 50 %, 3,75 g) a la mezcla agitada del **compuesto (10β)**, (25 g) en etanol (250 ml) y carbonato potásico (5 g) colocada en un autoclave. La mezcla de reacción en el autoclave se agitó entre 25 y 30 °C bajo presión de hidrógeno (10 a 12 Kg/cm²) y la reacción se continuó hasta su finalización, según se monitorizó por HPLC.

Una vez completada, la mezcla de reacción se filtró y se concentró para dar un residuo que contenía **el compuesto (11β)**.

Se añadió una solución acuosa de hidróxido de sodio (18,9 g de NaOH en 94 ml de agua) a la solución del compuesto (11β) en etanol (250 ml), y se agitó entre -5 y -10 °C. A continuación, se añadió borohidruro de sodio (1,8 g) a la mezcla y se continuó la agitación a la misma temperatura. Tras la finalización de la reacción, controlada por HPLC, la mezcla de reacción se calentó a 10-20 °C y se le añadió ácido acético (40,5 ml) con agitación. La masa resultante se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se separó y se concentró para dar un residuo que contenía **el compuesto (12β)**.

Se añadió metanol (125 ml) al residuo, seguido de la adición de ácido para-tolueno sulfónico monohidratado (0,9 g) a 25-30 °C. La mezcla de reacción se agitó entre 25 y 30 °C hasta su finalización, monitorizada por UPLC.

Una vez completada la reacción, se añadió a la masa de reacción una solución acuosa de bicarbonato de sodio (5 g en 100 ml de agua). La concentración parcial de la mezcla manteniendo la temperatura por debajo de 50 °C, seguida de la adición de acetato de etilo (125 ml), agitación, separación y concentración de la capa orgánica proporcionó **el compuesto (13β)**. Rendimiento: 12 g (76,9 %).

Ejemplo 12: Síntesis del compuesto (14)

Se añadió gradualmente cloruro de aluminio (12,4 g) a la solución agitada del **compuesto (13β)** (10,0 g) en diclorometano (100 ml) y decanetol (25,3 g) a 20-30 °C. La mezcla resultante se agitó a la misma temperatura hasta la finalización de la reacción, como se monitorizó por UPLC. Una vez completada, la masa de reacción se enfrió a 0-10 °C. Se le añadió ácido clorhídrico diluido (8 ml de HCl conc. en 72 ml de agua) y la solución agitada se calentó hasta 25 a 30 °C. Una nueva concentración parcial de la mezcla, la extracción con acetato de etilo, la separación y la concentración de la capa orgánica dieron un residuo. El tratamiento del residuo con diclorometano, metanol, agitación y filtración proporcionó **el compuesto (14β)**. Rendimiento: 7,0 g (73 %).

Ejemplo 13: Síntesis del Treprostinil

Se añadió gradualmente cloroacetronitrilo (3,6 g) a la mezcla del compuesto (14) (6,0 g), acetona (100 ml) y carbonato potásico (10,4 g). La mezcla de reacción se agitó entre 55 y 60 °C. Tras la finalización de la reacción, monitorizada por UPLC, la mezcla de reacción se enfrió a 35-40 °C y se concentró al vacío. Se añadió agua (70 ml) al residuo, seguido de la adición de acetato de etilo y la agitación. La separación y concentración de la capa orgánica tras un tratamiento opcional con carbón activado dio un residuo que contenía el compuesto 15β. Se añadió metanol (50 ml) al residuo, seguido de la adición de una solución acuosa de hidróxido de sodio (4,8 g de NaOH en 25 ml de agua). La mezcla de reacción se agitó entre 55 y 60 °C hasta su finalización, monitorizada por UPLC.

Una vez completada, la mezcla de reacción se enfrió a 40-45 °C y se concentró al vacío. Se añadió agua (30 ml) al residuo y a continuación se añadió ácido clorhídrico diluido (12 ml de HCl conc. en 108 ml de agua) hasta que la masa de reacción alcanzó un pH entre 8 y 10. Se añadió acetato de etilo a la masa de reacción agitada y se separó la capa orgánica. La acidificación posterior de la capa acuosa, tras un tratamiento opcional con carbón activado, la filtración, seguida del tratamiento del sólido resultante con agua, la filtración y el secado a 43-50 °C bajo presión reducida, dieron Treprostinil. Rendimiento: -6,5 g (93 %), Pureza: 99,89 % (HPLC),

Ejemplo 14 Síntesis de Treprostinil sódico

Se añadió una solución acuosa de hidróxido de sodio (1,1 g de NaOH en 10 ml de agua) al Treprostinil (6-g) en agua (20 ml) y la mezcla de reacción se agitó entre 25 y 30 °C. La filtración y la liofilización dieron Treprostinil sódico. Rendimiento: 6 gm (95 %), Pureza: 99,80 %.

Ejemplo 15: Síntesis del compuesto (2)

Se añadieron metahidroxibenzaldehído (500 g) y carbonato de potasio (679 g) a DMF (1000 ml). Se añadió gradualmente bromuro de alilo (569,0 g) a la mezcla de reacción, que se agitó a 25-45 °C.

Una vez completada la reacción, se añadió agua a la masa de reacción, seguida de una extracción con metilterbutiléter (MTBE). La capa orgánica se separó y se lavó con una solución de hidróxido de sodio al 1 % (49 g de NaOH en 490 ml de agua) para dar **el compuesto (2)**. Rendimiento: 630 g (94,8 %)

Ejemplo 16: Síntesis del compuesto (3)

El compuesto (2) (600 g) se añadió al decahidronaftaleno (1800 ml) y la mezcla de reacción agitada se calentó hasta 180 a 190 °C. Se continuó agitando hasta la finalización de la reacción, tal como se monitorizó mediante HPLC. Una vez completada, la mezcla de reacción se enfrió y se le añadió acetonitrilo (4200 ml). La capa de acetonitrilo se separó y se concentró. Se añadió tolueno al residuo. La masa resultante se enfrió y se filtró. El tratamiento opcional del sólido así obtenido con una mezcla de acetato de etilo y ciclohexano dio **el compuesto (3)**. Rendimiento: 200 g (33,3 %)

Ejemplo 17: Síntesis del compuesto (4β)

El compuesto (3) (150-g) se añadió a una mezcla de acetonitrilo (750 ml) y carbonato de potasio (192-g). La mezcla resultante se agitó entre 20 y 30 °C y luego se añadió gradualmente sulfato de dimetilo (128 g) a la misma temperatura. La masa de reacción se agitó entre 20 y 45 °C, hasta su finalización, tal y como se monitorizó por HPLC.

Una vez completada, la mezcla de reacción se concentró y se le añadió agua (750 ml). La masa resultante se agitó entre 50 y 60 °C, se enfrió y se le añadió MTBE. La capa orgánica se separó y se le añadió una solución acuosa de hidróxido de sodio (14,8 g de NaOH en 149 ml de agua) con agitación continua. La separación y concentración de la capa orgánica dio **el compuesto (4β)**. Rendimiento: 148 g (90,8 %).

Ejemplo 18: Síntesis del compuesto (4α)

Se añadió carbonato de potasio (100 g) a una solución del compuesto (3) (100 g) en DMF (200 ml). Se añadió gradualmente bromuro de alilo (86,8 g) a la mezcla de reacción y la mezcla resultante se agitó entre 25 y 35 °C.

Tras la finalización de la reacción, monitorizada por TLC, la mezcla de reacción se inactivó con agua y se extrajo con metilterbutiléter. La capa orgánica se concentró para obtener **el compuesto (4α)**. Rendimiento: 110 g (88 %).

¹H RMN (300 MHz, DMSO-D₆): δ 10,22 (s, 1H), 7,42 (m, 2H), 7,31 (dd, J = 5,85 y 1,14 Hz, 1H), 5,91 (m, 2H), 5,39 (m, 1H), 5,25 (m, 1H), 4,89 (m, 2H), 4,63 (m, 2H), 3,83 (m, 2H).

M+H: 203,1

Ejemplo 19: Síntesis del compuesto (AC-2)

Se añadió S-(+)-Epíclorhidrina (100 g) a tetrahidrofurano (THF, 500 ml) y se agitó la mezcla a 25-30 °C. Se añadió yoduro de cobre (20,6 g), seguido de la adición lenta, gota a gota, de una solución de cloruro de n-butilmagnesio (513 ml, solución 2M en THF) a la masa de reacción, que se agitó entre -20 y 30 °C. Una vez completada la reacción, tal y como se monitorizó por GC, se añadió una solución de cloruro de amonio (300 g en 1000 ml de agua). La mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente bajo agitación continua. La mezcla de reacción se concentró parcialmente por debajo de 50 °C, se añadió MTBE a la masa enfriada y se separó la capa orgánica.

Se añadió hidróxido de sodio (86,5 g) a la capa orgánica que contenía AC-1 y la mezcla se agitó entre 25 y 30 °C hasta la finalización de la reacción, como se monitorizó por GC.

La filtración, la concentración de la capa de MTBE proporcionó el **compuesto (AC-2)**. Rendimiento: 85 g (68,8 %)

Ejemplo 20: Síntesis del compuesto (AC-4)

Se añadió AC-2 (50 g) a tetrahidrofurano (200 ml), a una temperatura de 25 a 30 °C, seguido de la adición de yoduro de cobre (4,2 g). La masa de reacción se enfrió de 0 a -10 °C y se le añadió gota a gota una solución de cloruro de alilo y magnesio (526 ml, solución 1M en THF). La mezcla de reacción se agitó entre 0 y 10 °C.

Tras la finalización de la reacción, monitorizada por GC, se añadió una solución de cloruro de amonio (150 g en 500 ml de agua) a la masa de reacción, y se elevó la temperatura a 25-30 °C. La mezcla de reacción se agitó durante algún tiempo, se concentró parcialmente por debajo de 40 °C, y a continuación se añadió MTBE a la masa enfriada. La agitación, separación y concentración de la capa de MTBE dio un residuo que contenía **el compuesto (AC-3)**.

Se añadió diclorometano ((150 ml) al residuo, seguido de la adición de p-toluenosulfonato de piridinio (1,1 g) a la masa agitada. Además, se añadió gradualmente a la masa de reacción el 2,3-dihidropirano (44,3 g). La mezcla de reacción se agitó entre 25 y 30 °C, hasta su finalización, tal y como se comprobó por GC. Una vez terminada, la masa se inactivó con agua y se extrajo con diclorometano. La separación y concentración de la capa orgánica dio un residuo,

que se sometió a purificación cromatográfica utilizando una mezcla de ciclohexano/acetato de etilo como eluyente para proporcionar **el compuesto (AC-4)**. Rendimiento: 50,0 g (47,4 %)

Ejemplo 21: Síntesis del compuesto (5)

5 Se añadió AC-4 (50 g) a diclorometano (250 ml), seguido de la adición de piridina (18,9 g). La mezcla de reacción se enfrió a 0-5 °C y se le añadió gradualmente perbromuro de bromhidrato de piridina (73,2 g). La reacción se continuó de 0 a 10 °C hasta su finalización, tal y como se monitorizó por GC. Una vez completada, se añadió a la masa de reacción una solución acuosa de tiosulfato de sodio (50 g de tiosulfato de sodio en 250 ml de agua) con agitación. La separación y concentración de la capa orgánica dio un residuo que contenía el compuesto AC-5. Se añadió tolueno (250 ml) al residuo, seguido de la adición gradual de amida de sodio (21,1 g) a 25-30 °C. La mezcla de reacción se calentó a 75-85 °C y se continuó la agitación hasta la finalización de la reacción, tal y como se comprobó por GC.

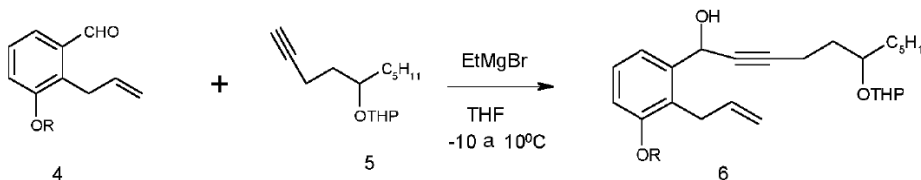
10 Una vez completada, la mezcla de reacción se enfrió a 0-10 °C y se le añadió con precaución una solución de cloruro de amonio (50 g en 250 ml de agua).

15 La mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente bajo agitación continua. La separación y concentración de la capa orgánica dio un residuo que se sometió a purificación cromatográfica con una mezcla de ciclohexano/acetato de etilo como eluyente para proporcionar **el compuesto (5)**. Rendimiento: 27,0 g (54,4 %).

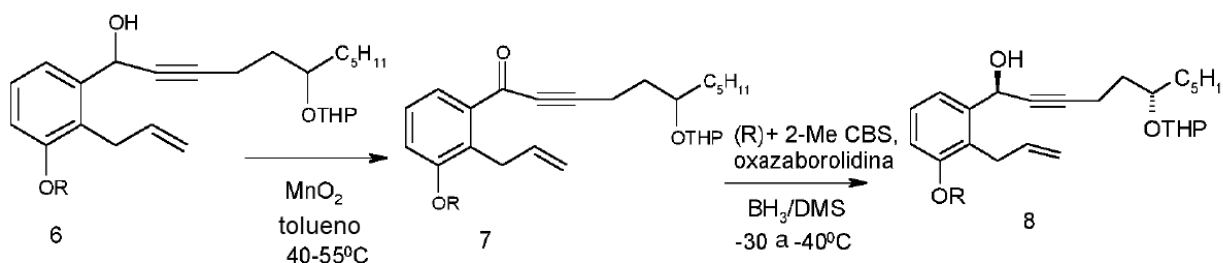
REIVINDICACIONES

1. Un proceso para la preparación de Treprostinil (1) y sus sales farmacéuticamente aceptables, que comprende;

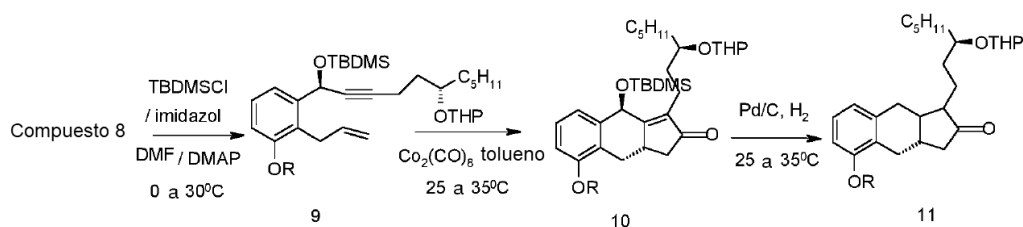
(a) hacer reaccionar el compuesto (4) con el compuesto (5) para proporcionar el compuesto (6)



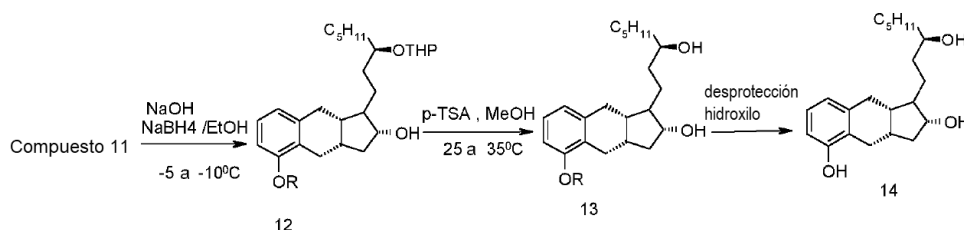
5 (b) oxidar el compuesto (6) y reducir asimétricamente el compuesto resultante (7) para proporcionar el compuesto (8),



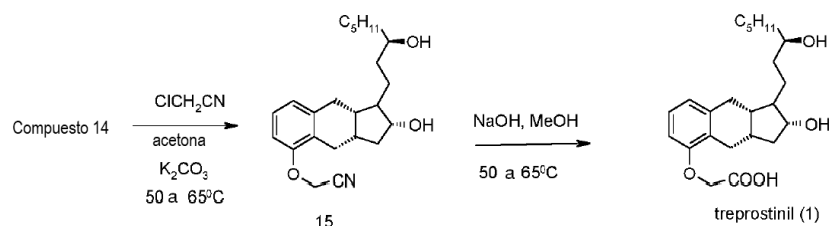
(c) tratar el compuesto (8) con un reactivo protector del hidroxilo para dar el compuesto (9), que luego se ciclica en presencia de dicobalto octacarbonilo ($\text{Co}_2(\text{CO})_8$) para dar el compuesto (10), e hidrogenar para proporcionar el compuesto (11),



(d) tratar el compuesto (11) con un agente reductor para dar el compuesto (12), desproteger el grupo hidroxilo de la cadena lateral del compuesto (12) para dar el compuesto (13), y tratar el compuesto (13) con un agente desprotector para proporcionar el compuesto (14)



(e) tratar el compuesto (14) con acetonitrilo halogenado para proporcionar el compuesto (15), que por hidrólisis alcalina seguida de acidificación dio Treprostinil (1) y sus sales farmacéuticamente aceptables,

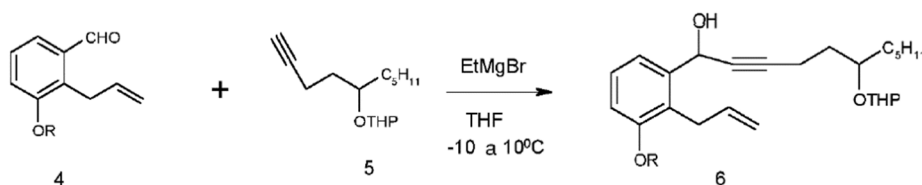


en el que R es alquilo, alcoxialquilo, arilalquilo sustituido o no sustituido.

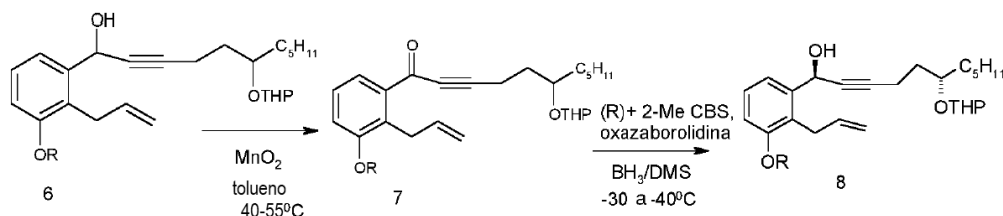
2. El proceso de acuerdo con la reivindicación 1, etapa (d), en el que el compuesto 13 se trata con un reactivo que comprende un derivado de tiol seleccionado entre etanotiol, decanotiol, dodecanotiol y un ácido de Lewis seleccionado entre cloruro de aluminio y bromuro de aluminio.

3. Un proceso para la preparación de Treprostinil (1) y sus sales farmacéuticamente aceptables, que comprende;

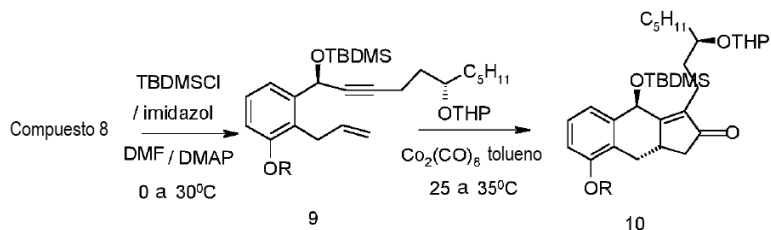
(a) hacer reaccionar el compuesto (4) con el compuesto (5) para proporcionar el compuesto (6)



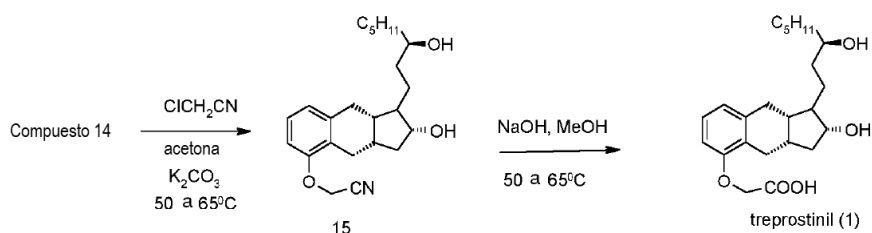
(b) oxidar el compuesto (6) y reducir asimétricamente el compuesto resultante (7) para proporcionar el compuesto (8),



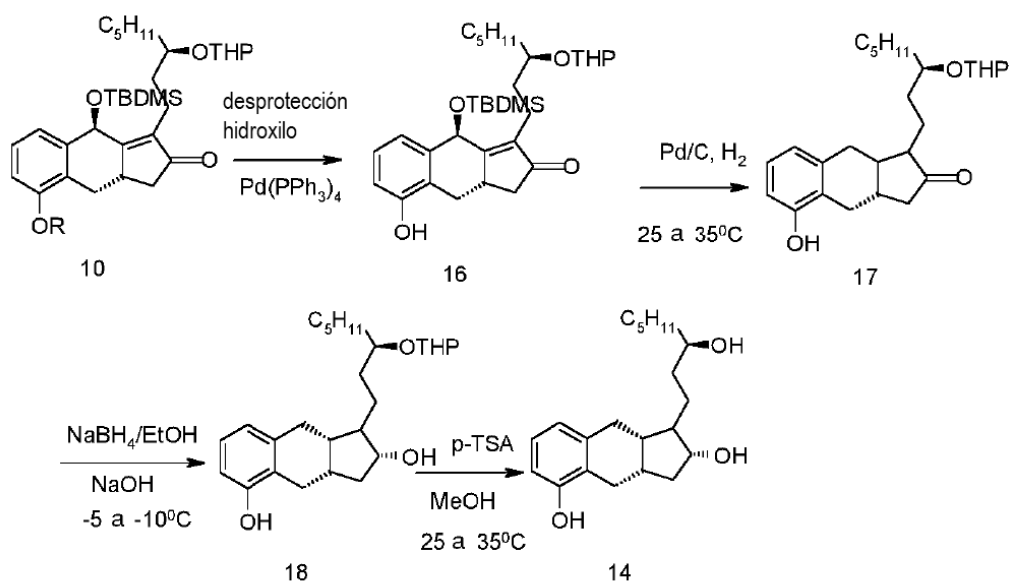
(c) tratar el compuesto (8) con un reactivo protector del hidroxilo para dar el compuesto (9), que luego se cicla en presencia de dicobalto octacarbonilo ($\text{Co}_2(\text{CO})_8$) para dar el compuesto (10),



(e) tratar el compuesto (14) con acetonitrilo halogenado para proporcionar el compuesto (15), que por hidrólisis alcalina seguida de acidificación dio Treprostinil (1) y sus sales farmacéuticamente aceptables,



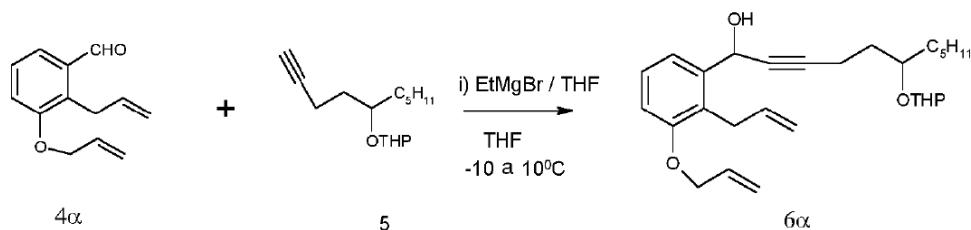
en el que R es un alquilo insaturado, en el que el compuesto (10) se sometió primero a la desprotección del hidroxilo fenólico para dar el compuesto (16), a la deshidroxilación para dar el compuesto (17), a la reducción para proporcionar el compuesto (18), seguida de la desprotección del grupo hidroxilo de la cadena lateral para dar el compuesto (14)



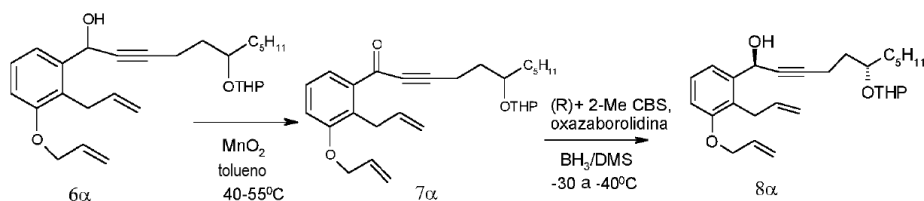
4. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 3, en el que R es un alquilo insaturado seleccionado entre alilo, crotilo y propargilo.

5. El proceso de acuerdo con la reivindicación 3, que comprende ;

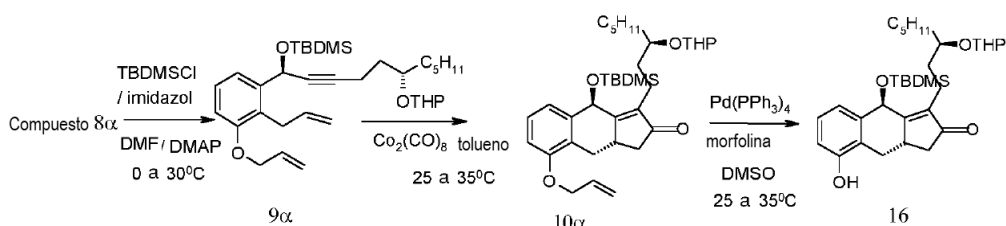
10 (a) hacer reaccionar el compuesto (4α) con el compuesto (5) para dar el compuesto (6α)



(b) oxidar el compuesto (6α) y reducir asimétricamente el compuesto resultante (7α) para proporcionar el compuesto (8α),

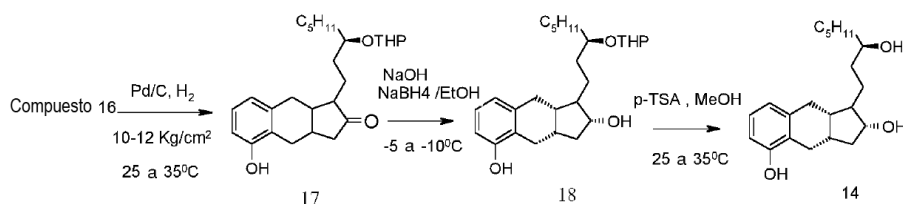


(c) tratar el compuesto (8 α) con un reactivo protector del hidroxilo para dar el compuesto (9 α), que luego se cicliziza en presencia de dicobalto octacarbonilo para dar el compuesto (10 α), desprotegiendo el grupo hidroxilo fenólico del compuesto (10 α) para dar el compuesto (16)



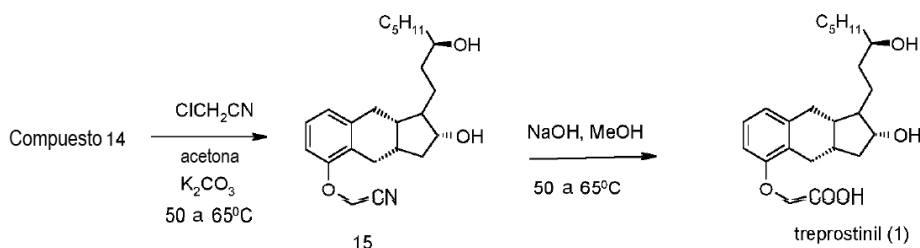
5

(d) hidrogenación del compuesto (16) para dar el compuesto (17), que al reducirse dio el compuesto (18), y la desprotección del grupo hidroxilo de la cadena lateral dio el compuesto (14),



10

(e) tratar el compuesto (14) con acetonitrilo halogenado para dar el compuesto (15), que por hidrólisis alcalina seguida de acidificación dio Treprostinil (1) y sus sales farmacéuticamente aceptables,



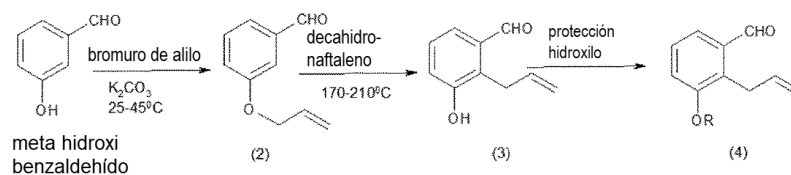
15

6. El proceso de acuerdo con la reivindicación 3, que comprende, desproteger el grupo hidroxilo fenólico del compuesto (10 α) para dar el compuesto (16), hidrogenar el compuesto (16) para dar el compuesto (17), que al reducirse dio el compuesto (18), y desproteger el grupo hidroxilo de la cadena lateral dio el compuesto (14), tratar el compuesto (14) con acetonitrilo halogenado para dar el compuesto (15), que al hidrolizarse alcalinamente seguido de acidificación dio Treprostinil (1) y sus sales farmacéuticamente aceptables.

7. El proceso como se reivindica en la reivindicación 6, en el que el grupo hidroxilo fenólico se desprotege utilizando (Pd(PPh₃)₄/Morfolina, (Pd(PPh₃)₄/K₂CO₃, (Pd(PPh₃)₄/2-etilhexanoato de sodio.

20

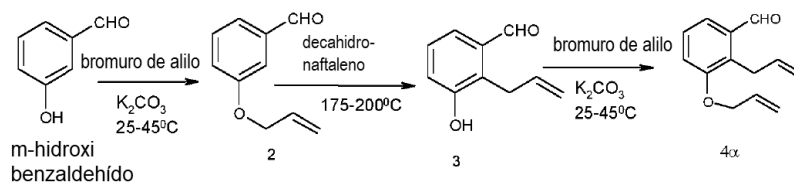
8. El proceso como se reivindica en la reivindicación 1, paso (a), en el que el compuesto (4) se obtiene tratando el meta hidroxil benzaldehído con bromuro de alilo en presencia de una base para proporcionar el compuesto (2), que al reordenarse dio el compuesto (3) y la posterior protección del grupo hidroxilo dio el compuesto (4),



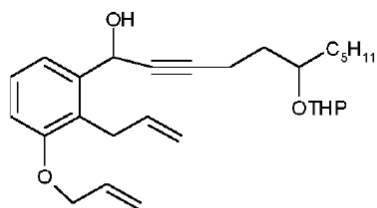
en el que R es alquilo, alcoialquilo, arilalquilo sustituido o no sustituido.

9. El proceso como se reivindica en la reivindicación 8, en el que R es alquilo, el compuesto (2) se calienta entre 170 y 210 °C en decahidronaftaleno como disolvente, y se aísla añadiendo acetonitrilo a la mezcla, separando la capa de acetonitrilo, concentrándola, añadiendo mezcla de acetato de etilo y ciclohexano y aislando el compuesto (3).

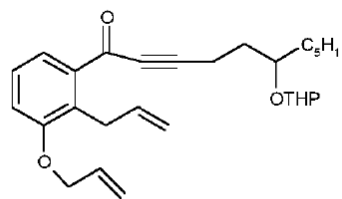
10. El proceso como se reivindica en la reivindicación 5, paso (a), en el que el compuesto (4α) se obtiene tratando el m-hidroxibenzaldehído con bromuro de alilo en presencia de una base para proporcionar el compuesto (2), que al reordenarse da el compuesto (3) y la posterior protección del grupo hidroxilo da el compuesto (4α),



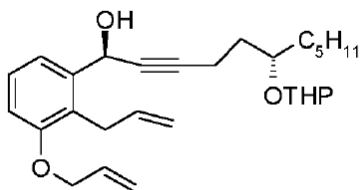
10 11. Compuestos (6α), (7α), (8α) y (10α) y sus estereoisómeros



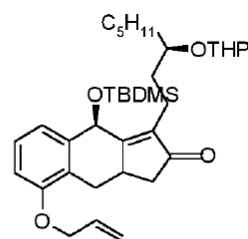
Compuesto (6α)



Compuesto (7α)



Compuesto (8α)



Compuesto (10α).