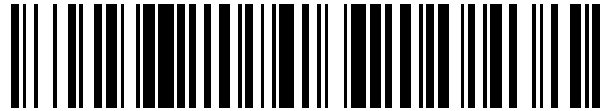


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 581 762**

51 Int. Cl.:

C07D 315/00 (2006.01)

C07F 7/04 (2006.01)

C07F 7/08 (2006.01)

C07C 45/42 (2006.01)

C07C 213/08 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **01.03.2012 E 12752121 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **27.04.2016 EP 2681204**

54 Título: **Síntesis de producto intermedio para la producción de treprostinil**

30 Prioridad:

02.03.2011 US 201161448317 P

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

07.09.2016

73 Titular/es:

**UNITED THERAPEUTICS CORPORATION
(100.0%)
1040 Spring Street
Silver Spring, MD 20910, US**

72 Inventor/es:

SHARMA, VIJAY

74 Agente/Representante:

TOLEDO ALARCÓN, Eva

ES 2 581 762 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

Síntesis de producto intermedio para la producción de treprostínil

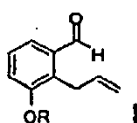
5 **Campo**

La presente solicitud se refiere en general al campo de la producción farmacéutica y más específicamente a métodos de síntesis de un producto intermedio para producir derivados de prostaciclina, tales como treprostínil.

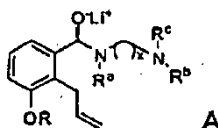
10 El documento US 2004/176645 A1 describe un procedimiento para la síntesis estereoselectiva de derivados de prostaglandina.

Sumario

15 Una realización es un método para sintetizar un compuesto según la fórmula 1.



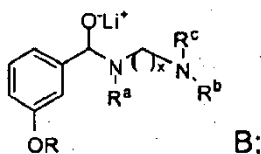
20 Según el método, el compuesto de fórmula I puede sintetizarse hidrolizando un compuesto representado por la fórmula A.



25 Para los compuestos de fórmula A, "x" puede ser un número entero entre 0 y 4 inclusive. El sustituyente R puede seleccionarse del grupo que consiste en H, alquilo(C₁-C₆), arilo(C₆-C₁₄), y aril(C₆-C₁₄)-alquilenilo(C₁-C₆) lineales o ramificados, mientras que los grupos sustituyentes R^a, R^b y R^c se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en H, alquilo(C₁-C₆), cicloalquilo(C₃-C₆), arilo(C₃-C₁₄), aril(C₃-C₁₄)-alquilenilo(C₁-C₆) y cicloalquil(C₃-C₆)-alquilenilo(C₁-C₆) lineales o ramificados

30 En algunas realizaciones, la hidrólisis de un compuesto de fórmula A puede llevarse a cabo poniéndolo en contacto con agua, ácido mineral acuoso o una disolución acuosa de sulfito de sodio.

35 Otra realización puede ser un método para sintetizar un compuesto de fórmula A. Tal síntesis puede llevarse a cabo poniendo en contacto un compuesto de fórmula B con un reactivo de organolitio, tal como fenil-litio o butil-litio para formar un producto intermedio ortolitiado que puede convertirse en un cuprato usando cianuro de cobre.



40 El cuprato obtenido puede entonces ponerse en contacto con un haluro de alilo, por ejemplo, con un cloruro de alilo, un bromuro de alilo o un yoduro de alilo para sintetizar un compuesto según la fórmula A.

En algunas realizaciones, R^a, R^b y R^c pueden ser cada uno independientemente alquilo(C₁-C₆) y "x" es 2. En una realización, R^a, R^b y R^c son cada uno metilo y "x" es 2.

45 R puede ser un grupo protector de alcohol, alquilo(C₁-C₆), arilo(C₆-C₁₄) y aril(C₆-C₁₄)-alquilenilo(C₁-C₆) lineales o ramificados. Por ejemplo, R puede seleccionarse de metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, iso-butilo, terc-butilo, pentilo, neo-pentilo, hexilo y hexilo ramificado. Por ejemplo, en una realización, el sustituyente R puede ser metilo. Alternativamente, R puede ser un aril(C₆-C₁₄)-alquilenilo(C₁-C₆), por ejemplo un grupo bencilo.

50 El agente de alilación puede ser, por ejemplo, un haluro de alilo, tal como un bromuro de alilo o un yoduro de alilo, aunque también pueden usarse otros reactivos de alilación.

Aún otra realización puede ser un método para sintetizar compuestos de fórmula I, que pueden incluir los siguientes:

El presente inventor desarrolló un método novedoso para sintetizar un compuesto de fórmula I. Específicamente, el inventor proporciona una síntesis para compuestos de fórmula I, que puede llevarse a cabo eficazmente en una sola etapa usando materiales de partida disponibles comercialmente.

5 Definiciones

En el contexto de la presente invención, "alquilo" se refiere a grupos hidrocarbilo de cadena lineal, ramificada, o cíclicos que incluyen desde 1 hasta aproximadamente 20 átomos de carbono. Por ejemplo, un alquilo puede tener desde 1 hasta 10 átomos de carbono o de 1 a 5 átomos de carbono. El alquilo a modo de ejemplo incluye grupos alquilo de cadena lineal tales como metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, hexilo, heptilo, octilo, nonilo, decilo, undecilo, dodecilo, y similares, y también incluyen isómeros de cadena ramificada de grupos alquilo de cadena lineal, por ejemplo sin limitación $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{CH}_3)$, $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{C}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{CH}_3)$, $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_3$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{CH}_3)$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{CH}_3)$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_3$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, y similares. Por tanto, los grupos alquilo incluyen grupos alquilo primarios, grupos alquilo secundarios y grupos alquilo terciarios.

El término "alquilo sustituido" se refiere a alquilo sustituido en una o más posiciones, por ejemplo, las posiciones 1, 2, 3, 4, 5 o incluso 6, cuyos sustituyentes se unen a cualquier átomo disponible para producir un compuesto estable, sustitución tal como se describe en el presente documento. "Alquilo opcionalmente sustituido" se refiere a alquilo o alquilo sustituido.

"Alqueno" se refiere a grupos hidrocarbilo de cadena lineal, ramificada, o cíclicos que incluyen desde 2 hasta aproximadamente 20 átomos de carbono que tienen enlaces 1-3, 1-2 o al menos un doble enlace carbono-carbono. "Alqueno sustituido" se refiere a alqueno sustituido en 1 o más posiciones, por ejemplo, las posiciones 1, 2, 3, 4, 5 o incluso 6, cuyos sustituyentes se unen a cualquier átomo disponible para producir un compuesto estable, sustitución tal como se describe en el presente documento. "Alqueno opcionalmente sustituido" se refiere a alqueno o alqueno sustituido. Los términos "alilo" o "alileno" pertenecen al género "alqueno" y se refieren a un compuesto que tiene la siguiente estructura genérica $\text{CH}_2=\text{CH}-\text{CH}_2-$. Los reactivos de alilación adecuados incluyen sin limitación cloruro de alilo, bromuro de alilo, yoduro de alilo, carbonato de alilo, alcohol alílico y óxido de alildifenilfosfina.

El término "alquenileno" se refiere a un alqueno divalente. Los ejemplos de alquenileno incluyen sin limitación etenileno ($-\text{CH}=\text{CH}-$) y todas las formas isoméricas conformacionales y estereoisoméricas del mismo. "Alquenileno sustituido" se refiere a alqueno sustituido divalente. "Alquenileno opcionalmente sustituido" se refiere a alquenileno o alquenileno sustituido.

Cada uno de los términos "halógeno", "haluro", y "halo" se refieren a -F, -Cl, -Br, o -I.

El término "arilo", solo o en combinación se refiere a un sistema de anillos aromáticos monocíclico o bicíclico tal como fenilo o naftilo. "Arilo" también incluye sistemas de anillos aromáticos que están opcionalmente condensados con un anillo de cicloalquilo, tal como se define en el presente documento.

Un "arilo sustituido" es un arilo que está sustituido independientemente con uno o más sustituyentes unidos a cualquier átomo disponible para producir un compuesto estable, en el que los sustituyentes son tal como se describe en el presente documento. "Arilo opcionalmente sustituido" se refiere a arilo o arilo sustituido.

"Arileno" indica arilo divalente y "arileno sustituido" se refiere a arilo sustituido divalente. "Arileno opcionalmente sustituido" se refiere a arileno o arileno sustituido.

Un "hidroxilo" o "hidroxi" se refiere a un grupo -OH.

El término "alcoxilo" se refiere a un grupo -O-alquilo que tiene el número indicado de átomos de carbono. Por ejemplo, un grupo alcoxilo(C₁-C₆) incluye -O-metilo, -O-etilo, -O-propilo, -O-isopropilo, -O-butilo, -O-sec-butilo, -O-terc-butilo, -O-pentilo, -O-isopentilo, -O-neopentilo, -O-hexilo, -O-isohexilo y -O-neohexilo.

El término "aril-(C₃-C₁₄)-alquileno(C₁-C₆)" se refiere a un alquileno divalente en el que uno o más átomos de hidrógeno en el grupo alquileno C₁-C₆ están reemplazados por un grupo arilo(C₃-C₁₄). Los ejemplos de grupos aril-(C₃-C₁₄)-alquileno(C₁-C₆) incluyen sin limitación 1-fenilbutileno, fenil-2-butileno, 1-fenil-2-metilpropileno, fenilmetileno, fenilpropileno y naftiletileno.

La frase "grupo protector" tal como se usa en el presente documento significa sustituyentes temporales que protegen un grupo funcional potencialmente reactivo de transformaciones químicas no deseadas. Los ejemplos de tales grupos protectores incluyen ésteres de ácidos carboxílicos, éteres de sililo de alcoholes, y acetales y cetales de aldehídos y cetones, respectivamente. Se ha revisado el campo de la química de grupos protectores (Greene, T.W.; Wuts, P.G.M. Protective Groups in Organic Synthesis, 3^a ed.; Wiley: New York, 1999). Se conocen bien grupos protectores de alcohol adecuados en la técnica química, e incluyen sin limitación acetilo, benzoílo, bencilo, p-metoxietoximetil éter,

metoximetil éter, dimetoxitritilo, p-metoxibencil éter, tritilo, silil éter (por ejemplo, trimetilsilil (TMS), *terc*-butildimetilsilil (TBMDS), *terc*-butildimetilsililoximetil (TOM) o triisopropilsilil (TIPS)), tetrahidropiraniil (THP), metil éter y etoxietil éter.

El término "cicloalquilo" se refiere a sistemas de anillos de 3 a 14 miembros monocíclico, bicíclico, tricíclico o policíclico, que son o bien saturados, insaturados o bien aromáticos. El heterociclo puede unirse a través de cualquier átomo. Cicloalquilo también contempla anillos condensados en los que el cicloalquilo se condensa a un anillo de arilo o heteroarilo tal como se definió anteriormente. Los ejemplos representativos de cicloalquilo incluyen, pero no se limitan a, ciclopropilo, cicloisopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, ciclopropeno, ciclobuteno, ciclopenteno, ciclohexeno, fenilo, naftilo, antracilo, benzofuranilo y benzotiofenilo. Un grupo cicloalquilo puede estar no sustituido o puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes tal como se describe a continuación en el presente documento.

El término "cicloalquilenos" se refiere a cicloalquilenos divalente. El término "cicloalquilenos opcionalmente sustituido" se refiere a cicloalquilenos que están sustituidos con de 1 a 3 sustituyentes, por ejemplo, 1, 2 ó 3 sustituyentes, unidos a cualquier átomo disponible para producir un compuesto estable, en el que los sustituyentes son tal como se describe en el presente documento.

Los presentes compuestos pueden existir en diversas formas isoméricas, incluyendo isómeros configuracionales, geométricos y conformacionales, que incluyen, por ejemplo, conformaciones *cis*- o *trans*-. Los presentes compuestos pueden también existir en una o más formas tautoméricas, incluyendo tanto tautómeros individuales como mezclas de tautómeros. El término "isómero" se pretende que abarque todas las formas isoméricas de un compuesto de esta invención, incluyendo las formas tautoméricas del compuesto. Todas las formas se incluyen en la invención.

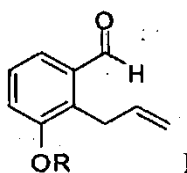
Algunos compuestos descritos en el presente documento pueden tener centros asimétricos y, por tanto, pueden existir en diferentes formas enantioméricas y diastereoméricas. Un compuesto de la invención puede estar en forma de un isómero óptico o un diastereómero. Por consiguiente, la invención abarca compuestos de la invención y sus usos tal como se describe en el presente documento en forma de sus isómeros ópticos, diaestereoisómeros y mezclas de los mismos, incluyendo una mezcla racémica. Los isómeros ópticos de los compuestos de la invención pueden obtenerse mediante técnicas conocidas tales como síntesis asimétrica, cromatografía quiral, tecnología de lecho móvil simulado o a través de separación química de estereoisómeros a través del empleo de agentes de resolución activos ópticamente.

A menos que se indique otra cosa, "estereoisómero" significa un estereoisómero de un compuesto que está sustancialmente libre de otros estereoisómeros de ese compuesto. Por tanto, un compuesto estereoméricamente puro que tiene un centro quiral estará sustancialmente libre del enantiómero opuesto del compuesto. Un compuesto estereoméricamente puro que tiene dos centros quirales estará sustancialmente libre de otros diastereómeros del compuesto. Un compuesto estereoméricamente puro típico comprende más de aproximadamente el 80% en peso de un estereoisómero del compuesto y menos de aproximadamente el 20% en peso de otros estereoisómeros del compuesto, por ejemplo, más de aproximadamente el 90% en peso de un estereoisómero del compuesto y menos de aproximadamente el 10% en peso de otros estereoisómeros del compuesto, o más de aproximadamente el 95% en peso de un estereoisómero del compuesto y menos de aproximadamente el 5% en peso de otros estereoisómeros del compuesto, o más de aproximadamente el 97% en peso de un estereoisómero del compuesto y menos de aproximadamente el 3% en peso de otros estereoisómeros del compuesto.

Si hay una discrepancia entre una estructura representada y un nombre dado a esa estructura, entonces la estructura representada controla. Además, si la estereoquímica de una estructura o una parte de una estructura no está indicada con, por ejemplo, líneas en negrita o discontinuas, puede interpretarse que la estructura o parte de la estructura abarca todos los estereoisómeros de la misma. Sin embargo, en algunos casos, cuando existe más de un centro quiral, las estructuras y nombres pueden representarse como enantiómeros individuales para ayudar a describir la estereoquímica relativa. Los expertos en la técnica de síntesis orgánica sabrán si los compuestos se preparan como enantiómeros individuales a partir de los métodos usados para prepararlos.

Métodos para sintetizar compuestos de fórmula I

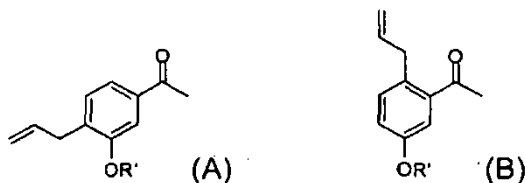
La presente solicitud se refiere a un compuesto según la fórmula I y a métodos para obtener compuestos de fórmula I.



Para los compuestos de fórmula I, R puede ser un grupo protector de alcohol o R puede seleccionarse del grupo que consiste en H, alquilo(C₁-C₆), arilo(C₆-C₁₄) y aril(C₆-C₁₄)-alquilenos(C₁-C₆) lineales o ramificados. Por ejemplo, R puede

5 ser uno de los grupos protectores de alcohol dados a conocer anteriormente. En algunas realizaciones, R puede seleccionarse del grupo que consiste en acetilo, benzoilo, bencilo, p-metoxietoximetil éter, metoximetil éter, dimetoxitritilo, p-metoxibencil éter, tritilo, silil éter (por ejemplo, trimetilsilil (TMS), *terc*-butildimetilsilil (TBMDs), *terc*-butildimetilsililoximetil (TOM) o triisopropilsilil (TIPS) éter), tetrahidropiraniolo (THP), metil éter y etoxietil éter. En algunas realizaciones, R puede ser metilo, p-inetoxibencilo o bencilo.

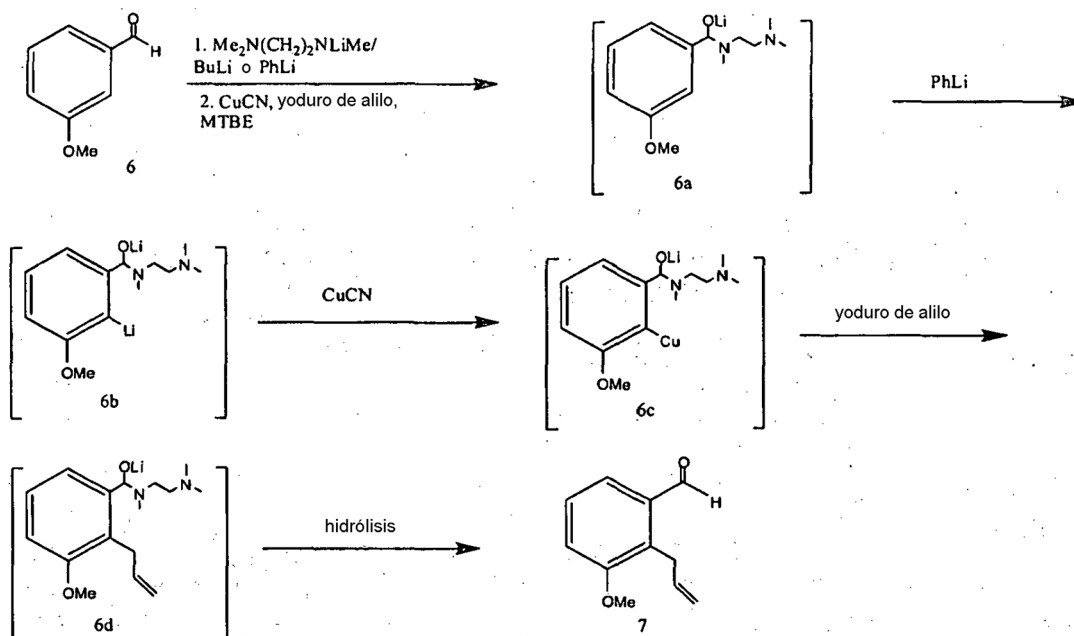
10 También se contempla una síntesis fácil y eficaz para compuestos de fórmula I. Aunque se ha llevado a cabo la síntesis de un compuesto de fórmula I mediante alilación directa de un arilaldehído *meta*-sustituido que se protegió como una imina, los análisis de cromatografía de gases mostraron que el producto obtenido era una mezcla de tres componentes, concretamente, un compuesto de fórmula I y una mezcla de sus regioisómeros posicionales representados a continuación como compuestos (A) y (B).



15 Aunque el procedimiento anterior simplificaba la síntesis de la fórmula I, el producto obtenido contenía el compuesto deseado de fórmula I así como regioisómeros no deseados. En un intento de mejorar los rendimientos y eliminar productos secundarios no deseados, el presente inventor llevó a cabo un estudio para desarrollar una metodología alternativa para sintetizar un compuesto de fórmula I. Por tanto, en una realización se proporciona una síntesis en una sola etapa para un compuesto de fórmula I.

20 El protocolo general se ilustra en el esquema 1. La síntesis del compuesto objetivo según el procedimiento inventivo puede empezar con la protección *in-situ* del aldehído (6) usando, por ejemplo, N,N,N-trimetiletildiamina en presencia de fenil-litio o butil-litio para dar (6a). La ortolitiación del aldehído protegido (6a) puede ir seguida por la conversión del producto intermedio ortolitiado en el cuprato correspondiente (6c), y la alilación puede dar el producto intermedio (6d) que puede hidrolizarse *in-situ* para proporcionar el compuesto objetivo (7). Tal como se ilustra a continuación, la conversión del producto intermedio ortolitiado (6b) en el cuprato correspondiente (6c) ayuda a mejorar el rendimiento mediante la estabilización del ortoanión y promoviendo la alilación.

Esquema 1



30 Hay varias ventajas del presente método con respecto a procedimientos de síntesis previos para obtener un compuesto de fórmula I. Por ejemplo, el compuesto objetivo puede sintetizarse mediante la alilación directa de un aldehído sustituido adecuadamente disponible comercialmente. Dado que la síntesis se consigue en "una sola etapa" no hay necesidad de aislar y purificar productos intermedios. Por consiguiente, el presente método puede reducir el número total de etapas de síntesis, ahorrar tiempo y evitar el uso de productos químicos, mano de obra extra y grandes volúmenes de disolventes. Otra ventaja del presente método puede ser que puede permitir que la síntesis se lleve a cabo a temperatura ambiental (sin necesidad de equipos criogénicos) y elimina purificaciones cromatográficas en

columna tediosas. Además, se mejoran enormemente el rendimiento y la pureza química del producto deseado.

Otras diferencias entre el procedimiento inventivo para la ortolitiación de aldehídos aromáticos y los procedimientos dados a conocer en la técnica anterior (por ejemplo, Comins *et al.*, J. Org. Chem., 1984, 49, 1078 y J. Org. Chem., 1989, 54, 3730), son la estabilización del producto intermedio de anión ortolitiado mediante cianuro de cobre (3c, esquema 2) y el uso de disolvente MTBE en lugar de THF como disolvente. El presente inventor también encontró que el yoduro de alilo era un reactivo de alilación mejor que el bromuro de alilo empleado en muchos procedimientos de la técnica anterior. Basándose en estas observaciones iniciales, se llevó a cabo un estudio en el que se cambiaron los siguientes parámetros enumerados en la tabla 1 para mejorar la síntesis de un compuesto de fórmula I.

Tabla 1: Resumen tabular de parámetros variables

N.º muestra	Parámetros	Opción 1	Opción 2	Opción 3
1	<i>Disolvente</i>	Tolueno	THF	MTBE
2	<i>Reactivo de litio</i>	n-Butil-litio (2,5 M en hexanos)	Fenil-litio (1,8 M en dibutil éter)	Combinación de opciones 1 y 2
3	<i>Temperatura y tiempo de la reacción</i>	≤0°C a T ambiental ≥ 16 horas)	T ambiental (≥ 16 horas)	De temp. ambiental a 35±2°C (≤ 10 horas)
4	<i>Reactivo de alilación</i>	Bromuro de alilo	Yoduro de alilo	NA
5	<i>Cianuro de cobre</i>	Presencia de CuCN	Ausencia de CuCN	NA
6	<i>Procedimiento de purificación</i>	Método de NaHSO ₃	Método de destilación	Cromatografía en columna

Se llevó a cabo un total de catorce experimentos para identificar los parámetros experimentales que proporcionaban el compuesto objetivo en alto rendimiento y pureza. Los detalles experimentales se describen en la tabla 2a - 2c a continuación.

Tabla 2a: Detalles de los experimentos

Parámetros experimentales	Experimento 1	Experimento 2	Experimento 3	Experimento 4	Experimento 5
Número de lote	R-UT-1041-197	R-UT-1041-198A	R-UT-1041-198B	R-UT-1059-001	R-UT-1059-004
Escala	100 mg	100 mg	100 mg	100 mg	100 mg
Agente de alilación	Bromuro de alilo	Bromuro de alilo	Bromuro de alilo	Bromuro de alilo	Bromuro de alilo
Temp. de reacción	≤ 0°C	≤ 0°C	≤ 0°C	≤ 0°C	≤ 0°C
Cianuro de cobre	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
Reactivo para protección de TMDA	n-BuLi	n-BuLi	n-BuLi	n-BuLi	n-BuLi
Reactivo para ortolilación de 3	n-BuLi	n-PhLi	n-PhLi	n-PhLi	n-PhLi
Disolvente de reacción	Tolueno	THF	MTBE	MTBE	MTBE
Tiempo de reacción	Durante la noche	Durante la noche	Durante la noche	Durante la noche	Durante la noche
Comentarios	Pequeña cantidad de producto (CCF)	Pequeña cantidad de producto (CCF)	Producto principal y material de partida minoritario (CCF)	Producto principal y material de partida minoritario (CCF)	Producto principal y material de partida minoritario (CCF)

Tabla 2b: Detalles de los experimentos

Parámetros experimentales	Experimento 6	Experimento 7	Experimento 8	Experimento 9	Experimento 10
Número de lote	R-UT-1059-005	R-UT-1059-010	R-UT-1059-015	R-UT-1059-021	R-UT-1059-022
Escala	100 mg	1,0 g	100 mg	500 mg	500 mg
Agente de alilación	Yoduro de alilo	Yoduro de alilo	Yoduro de alilo	Yoduro de alilo	Yoduro de alilo
Temp. de reacción	≤ 5 0°C	≤ 0°C	≤ 0°C	≤ 0°C	TA
Cianuro de cobre	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
Reactivo para la protección de TMDA	n-BuLi	n-BuLi	n-BuLi	n-PhLi	n-BuLi
Reactivo para la ortolitiación de 3	n-PhLi	n-PhLi	n-PhLi	n-PhLi	n-PhLi
Disolvente de reacción	MTBE	MTBE	MTBE	MTBE	MTBE
Tiempo de reacción	Durante la noche	Durante la noche	Durante la noche	Durante la noche	6-8 horas
Comentarios	Producto principal y sin material de partida (CCF)	El rendimiento fue del 50%. Purificación mediante columna	El rendimiento fue de ~75%. Purificación mediante columna	El rendimiento fue de ~ 75%. Purificación mediante columna	El rendimiento fue de ~83%. Purificación mediante columna

Tabla 2c: Detalles de los experimentos

5

Parámetros experimentales	Experimento 11	Experimento 12	Experimento 13	Experimento 14
Número de lote	R-UT-11159-030	R-UT-1059-031	R-UT-1059-039	R-UT-1059-042
Escala	100 mg	100 mg	6,0 g	3,0 g
Agente de alilación	Yoduro de alilo	Yoduro de alilo	Yoduro de alilo	Yoduro de alilo
Temp. de reacción	TA	TA	TA	TA
Cianuro de cobre	Sí	No	Sí	Sí
Reactivo para la protección de TMDA	n-PhLi	n-PhLi	n-BuLi (2,5 M)	n-PhLi
Reactivo para la ortolitiación de 3	n-PhLi (calentado hasta 30-35°C)	n-PhLi (calentado hasta 30-35°C)	n-PhLi (calentado hasta 35±2°C)	n-PhLi (calentado hasta 35±2°C)
Disolvente de reacción	MTBE	MTBE	MTBE	MTBE
Tiempo de reacción	6-8 horas	6-8 horas	6-8 horas	6-8 horas
Comentarios	Mejor resultado tras calentamiento	Cantidad traza de producto	Producto purificado mediante destilación (7,3 g) contaminado con pequeña cantidad de alilbenceno	Rendimiento ~73% Purificación mediante método de NaHSO ₃

10

Tal como ilustra este estudio, se mejoró la síntesis de un compuesto de fórmula I cuando se llevó a cabo la ortolitiación a una temperatura de entre 30°C y 35°C usando fenil-litio o butil-litio. Además, se obtuvo el compuesto objetivo (7) en buen rendimiento y alta pureza cuando se llevó a cabo la alilación a temperaturas ambientales, por ejemplo a temperatura ambiente.

La invención se ilustra además mediante, aunque en modo alguno se limita a, los siguientes ejemplos.

Ejemplos

15

1. Protección *in situ* de aldehído como ((2-(dimetilamino)etil(metil)amino)(3-metoxifenil)metanolato de litio (6a)

20

Se cargó un matraz de fondo redondo, de tres bocas de 500 ml, equipado con un agitador mecánico y un adaptador para burbujear argón, con N,N,N-trimetiletildiamina (2,926 g) y MTBE (20 ml) bajo una atmósfera inerte a temperatura ambiente. Se añadió a esta disolución fenil-litio o n-butil-litio (16 ml o 11,5 ml, respectivamente), y se agitó la mezcla de reacción durante 15-30 minutos a temperatura ambiente. Se añadió entonces una disolución de 3-metoxibenzaldehído (3, 3,0 g) en MTBE (5 ml) al matraz a lo largo de un periodo de 10-15 minutos y se dejó agitar la

mezcla de reacción durante otros 20-30 minutos para generar el compuesto del título ((2-(dimetilamino)etil)(metil)amino)(3-metoxifenil)metanolato de litio (6a), *in situ*.

2. Reacción de alilación

5 Se añadió a la disolución del aldehído protegido fenil-litio (49 ml, 1,8 M en butil éter) gota a gota durante un periodo de 15-30 minutos. Se calentó la mezcla de reacción a $35\pm 2^\circ\text{C}$ durante 3-4 horas y entonces se dejó enfriar hasta temperatura ambiente. Se añadió entonces cianuro de cobre (8,5 g) y se agitó la mezcla de reacción durante 30-60 minutos a temperatura ambiente. Se añadió a la suspensión resultante yoduro de alilo (9,1 ml) añadido gota a gota a lo largo de un intervalo de tiempo de 20-30 minutos. Tras la adición de yoduro de alilo, se agitó la mezcla de reacción durante 30-60 minutos adicionales y se monitorizó el progreso de la reacción de alilación mediante CCF usando una mezcla de diclorometano : acetato de etilo : hexano (15:85:15) como disolvente de elución. Si fue necesario, las placas de CCF se eluyeron más de una vez para mejorar la resolución.

15 Tras la finalización, se extinguió la mezcla de reacción con sulfito de sodio (12 g disueltos en agua (30 ml)), seguido por la adición de Celite (10-12 g). Tras agitar la mezcla de reacción vigorosamente, se filtró a través de un lecho de Celite, seguido por una etapa de lavado usando acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica que contiene el producto en bruto con disolución saturada de NaHSO_3 (2x50 ml) y se concentró a vacío.

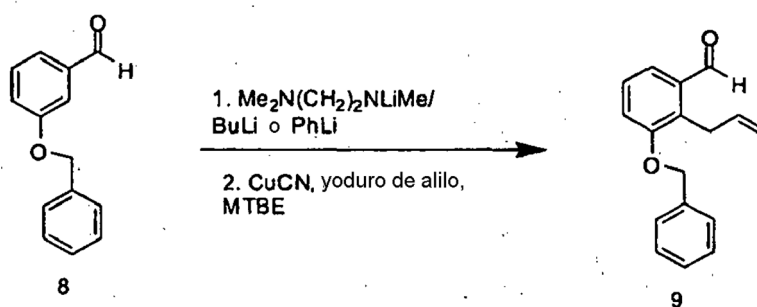
20 Se disolvió el producto en bruto obtenido en etanol (50 ml). Se añadió bisulfato de sodio (3,6 g) a la disolución etanólica y se calentó la mezcla a una temperatura de entre $40\text{-}60^\circ\text{C}$. Se añadieron agua (25 ml) y acetato de etilo (25 ml) durante el calentamiento para impedir la precipitación y mantener la mezcla de reacción transparente.

25 Tras el calentamiento, se enfrió la disolución y se retiró el disolvente a presión reducida para obtener material sólido. La trituración del material sólido con hexanos/MTBE (disolución 2:1) retiró las impurezas según se consideró mediante CCF. Se aisló el material sólido que es el aducto de bisulfito de sodio del compuesto objetivo (7) mediante filtración, se disolvió en bicarbonato de sodio saturado (50 ml) y se extrajo con acetato de etilo o MTBE (3x50 ml). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y concentraron a vacío para producir el compuesto 7 (2,82 g, el 73%).

30 Se empleó una estrategia de síntesis similar (véase el esquema 2), para alilar 3-(benciloxi)benzaldehído (8). En resumen, la protección del aldehído usando N,N,N-trimetiletildiamina seguido por ortolitiación y tratamiento con cianuro de cobre generó el correspondiente cuperato *in situ*. La alilación del cooperato usando yoduro de alilo seguido por hidrólisis dio el compuesto objetivo (9) en el 70% de rendimiento.

35

Esquema 2

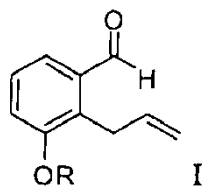


Se han usado los compuestos inventivos (7) o (9) para sintetizar el análogo de prostaciclina (+)-treprostinil.

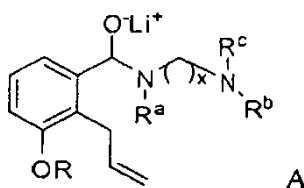
40

REIVINDICACIONES

1. Método para sintetizar un compuesto según la fórmula I, que comprende:

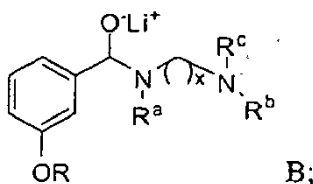


hidrolizar un compuesto representado por la fórmula A



comprendiendo el método además sintetizar el compuesto de fórmula A mediante:

- (i) poner en contacto un compuesto de fórmula B con un organolitio



- (ii) convertir el producto litiado de la etapa (i) en un cuprato usando cianuro de cobre; y

- (iii) poner en contacto el cuprato de la etapa (ii) con un haluro de alilo seleccionado del grupo que consiste en cloruro de alilo, bromuro de alilo y yoduro de alilo;

en el que,

x es un número entero entre 2 y 4 inclusive;

R se selecciona del grupo que consiste en alquilo(C₁-C₆), arilo(C₆-C₁₄) y aril(C₆-C₁₄)-alquilenos(C₁-C₆) lineales o ramificados; y

R^a, R^b y R^c se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en alquilo(C₁-C₆), cicloalquilo(C₃-C₆), arilo(C₃-C₁₄), aril(C₃-C₁₄)-alquilenos(1₁-C₆) y cicloalquilo(C₃-C₆)-alquilenos(C₁-C₆) lineales o ramificados.

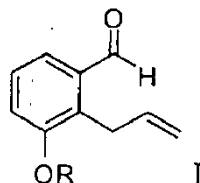
2. Método según la reivindicación 1, en el que R^a, R^b y R^c son cada uno independientemente alquilo(C₁-C₆), en particular, en el que R^a, R^b y R^c son metilo.
3. Método según la reivindicación 1, en el que R^a es alquilo(C₁-C₆) y R^b, R^c son cada uno independientemente cicloalquilo(C₃-C₆).
4. Método según la reivindicación 1, en el que el número entero x es 2.
5. Método según la reivindicación 1, en el que R es alquilo(C₁-C₆) lineal o ramificado.
6. Método según la reivindicación 1, en el que R es metilo.
7. Método según la reivindicación 1, en el que R es aril(C₆-C₁₄)-alquilenos(C₁-C₆).
8. Método según la reivindicación 1, en el que R es bencilo.
9. Método según la reivindicación 1, en el que el organolitio es fenil-litio, o butil-litio, en particular, en el que el

haluro de alilo es bromuro de alilo o yoduro de alilo.

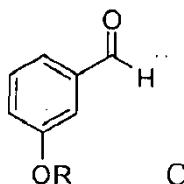
5 10. Método según la reivindicación 1, en el que dicha hidrólisis comprende poner en contacto el compuesto representado por la fórmula A con un agente seleccionado del grupo que consiste en agua, ácido mineral acuoso y una disolución acuosa de sulfito de sodio.

11. Método según la reivindicación 1, en el que dicha hidrólisis comprende poner en contacto el compuesto representado por la fórmula A con disolución acuosa de sulfito de sodio.

10 12. Método para sintetizar un compuesto según la fórmula I, que comprende:



15 (a) poner en contacto un aldehído representado por la fórmula C



con un compuesto seleccionado $R^cR^bN-(CHR^x)_x-NHR^a$ en presencia de un organolitio;

20 en el que

x es un número entero entre 0 y 4 inclusive;

R' es H,

25 R es un grupo protector de alcohol o se selecciona del grupo que consiste en alquilo(C₁-C₆), arilo(C₆-C₁₄) y aril(C₆-C₁₄)-alquilenos(C₁-C₆) lineales o ramificados; y

30 R^a, R^b y R^c se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en alquilo(C₁-C₆), cicloalquilo(C₃-C₆), arilo(C₃-C₁₄), aril(C₃-C₁₄)-alquilenos(C₁-C₆) y cicloalquil(C₃-C₆)-alquilenos(C₁-C₆) lineales o ramificados.

35 (b) poner en contacto el producto de la etapa (a) con un organolitio para formar un producto ortolitado, y entonces poner en contacto el producto ortolitado con cianuro de cobre para formar un cuprato;

(c) poner en contacto el cuprato de la etapa (b) con un haluro de alilo seleccionado del grupo que consiste en cloruro de alilo, bromuro de alilo y yoduro de alilo; e

40 (d) hidrolizar el producto de la etapa (c) para dar el compuesto de fórmula I.

13. Método según la reivindicación 12, en el que dicho organolitio es fenil-litio.

45 14. Método según la reivindicación 12, en el que el número entero x es 1 y R^a, R^b y R^c son metilo, y en el que el haluro de alilo es yoduro de alilo.