

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 630 407**

51 Int. Cl.:

A01N 37/10 (2006.01)
C07C 39/17 (2006.01)
C07C 213/08 (2006.01)
C07C 59/60 (2006.01)
C07C 59/72 (2006.01)
C07C 39/12 (2006.01)
C07C 405/00 (2006.01)
C07C 51/08 (2006.01)
C07C 51/41 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **12.12.2008** **PCT/US2008/013686**
87 Fecha y número de publicación internacional: **25.06.2009** **WO09078965**
96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **12.12.2008** **E 08861602 (4)**
97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **05.04.2017** **EP 2252570**

54 Título: **Procedimiento mejorado para preparar treprostinil, el principio activo en Remodulin®**

30 Prioridad:

17.12.2007 US 14232 P

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

21.08.2017

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**BATRA, HITESH;
TULADHAR, SUDERSAN, M.;
PENMASTA, RAJU y
WALSH, DAVID, A.**

74 Agente/Representante:

CURELL AGUILÁ, Mireia

ES 2 630 407 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

Procedimiento mejorado para preparar treprostinil, el principio activo en Remodulin®.

5 Antecedentes

La presente invención se refiere a un procedimiento para producir derivados de prostaciclina.

10 Los derivados de prostaciclina son compuestos farmacéuticos útiles que poseen actividades tales como inhibición de la agregación plaquetaria, reducción de la secreción gástrica, inhibición de lesiones, y broncodilatación.

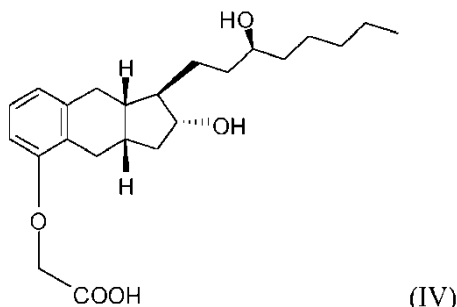
15 El treprostinil, el principio activo en Remodulin®, se describió por primera vez en la patente US nº 4.306.075. Treprostinil, y otros derivados de prostaciclina, se han preparado como se describe en Moriarty, et al en J. Org. Chem. 2004, 69, 1890-1902, Drug of the Future, 2001, 26(4), 364-374, patentes US nº 6.441.245, 6.528.688, 6.700.025, 6.809.223 y 6.756.117. Sus enseñanzas muestran cómo poner en práctica las formas de realización de la presente invención.

20 La patente US nº 5.153.222 describe el uso de treprostinil para el tratamiento de hipertensión pulmonar. El treprostinil está aprobado para la vía intravenosa así como también la subcutánea, evitando esta última los sucesos sépticos asociados con catéteres intravenosos continuos. Las patentes US nº 6.521.212 y 6.756.033 describen la administración de treprostinil mediante inhalación para el tratamiento de hipertensión pulmonar, insuficiencia venosa periférica, y otras enfermedades y afecciones. La patente US nº 6.803.386 describe la administración de treprostinil para tratar cáncer, tal como cáncer de pulmón, de hígado, de cerebro, pancreático, de riñón, de próstata, de mama, de colon, y de cabeza y cuello. La publicación de solicitud de patente US nº 2005/0165111 describe el tratamiento con treprostinil de lesiones isquémicas. La patente US nº 7.199.157 describe que el tratamiento con treprostinil mejora las funciones renales. La publicación de solicitud de patente US nº 2005/0282903 describe el tratamiento con treprostinil de úlceras del pie neuropáticas. La solicitud US nº 60/900.320, presentada el 9 de febrero de 2007, describe el tratamiento con treprostinil de fibrosis pulmonar. La patente US nº 6.054.486 describe el tratamiento de insuficiencia venosa periférica con treprostinil. La solicitud de patente U.S. 11/873.645, presentada el 17 de octubre de 2007, describe terapias de combinación que comprenden treprostinil. El documento US 11/748.205, presentado el 14 de mayo de 2007, describe el suministro de treprostinil usando un inhalador de dosis medida. El documento US 12/028.471, presentado el 8 de febrero de 2008, describe el tratamiento de enfermedad pulmonar intersticial con treprostinil. La solicitud provisional US nº 60/940.218, presentada el 25 de mayo de 2007, describe el tratamiento de asma con treprostinil. Las publicaciones US nº 2005/0085540, 2007/0078182, 2007/0078095, y 2005/0282901, y la solicitud US nº 12/078.955, presentada el 8 de abril de 2008, describe formulaciones orales de treprostinil y otros análogos de prostaciclina.

40 Debido a que treprostinil, y otros derivados de prostaciclina, son de gran importancia desde el punto de vista medicinal, existe la necesidad de un procedimiento eficiente para sintetizar estos compuestos a gran escala, adecuado para la producción comercial.

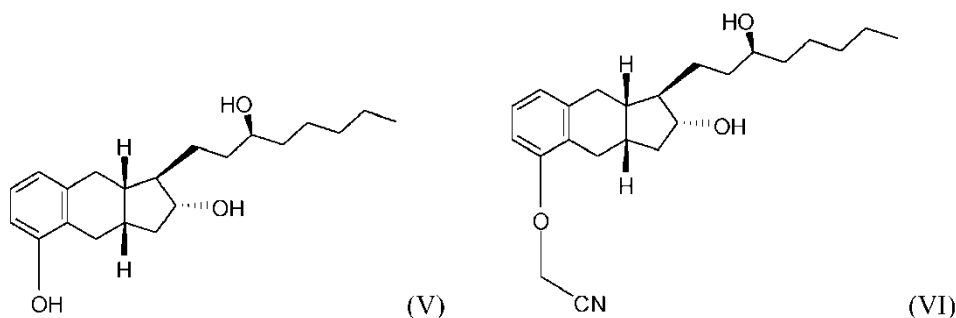
Sumario

45 La presente invención proporciona un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula IV.



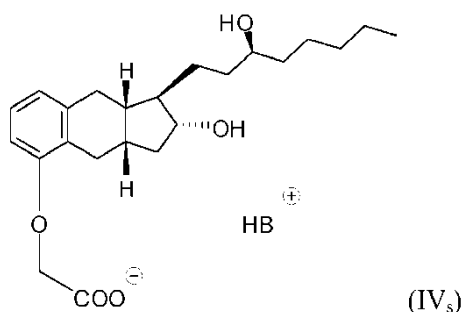
50 El procedimiento comprende las siguientes etapas:

- (a) alquilar un compuesto de estructura V con un agente alquilante para producir un compuesto de fórmula VI,



(b) hidrolizar el producto de fórmula VI de la etapa (a) con una base seleccionada de KOH o NaOH,

- 5 (c) poner en contacto el producto de la etapa (b) con una base B seleccionada de entre el grupo que consiste en amoníaco, N-metilglucamina, procaína, trometamina, magnesio, lisina, L-arginina, trietanolamina, y dietanolamina, para formar una sal de fórmula IV_s, y



(d) hacer reaccionar la sal formada en la etapa (c) con un ácido, para formar el compuesto de fórmula IV.

Descripción detallada

- 15 A continuación se definen los diversos términos usados, separadamente y en combinaciones, en los procedimientos descritos en la presente memoria.

La expresión “que comprende” significa “que incluye, pero no se limita a”. De este modo, pueden estar presentes otras sustancias, aditivos, vehículos, o etapas no mencionados. Excepto que se especifique de otro modo, “un” o “una” significa uno o más.

Alquilo de C₁₋₃ es un grupo alquilo lineal o ramificado que contiene 1-3 átomos de carbono. Los grupos alquilo ejemplares incluyen metilo, etilo, n-propilo, e isopropilo.

25 Alcoxi de C₁₋₃ es un grupo alcoxi lineal o ramificado que contiene 1-3 átomos de carbono. Los grupos alcoxi ejemplares incluyen metoxi, etoxi, propoxi, e isopropoxi.

30 Cicloalquilo de C₄₋₇ es un grupo alquilo monocíclico, bicíclico o tricíclico, opcionalmente sustituido, que contiene entre 4-7 átomos de carbono. Los grupos cicloalquilo ejemplificativos incluyen de manera no limitativa ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, y cicloheptilo.

35 Las combinaciones de sustituyentes y variables ideados por esta invención son solamente aquellas que dan como resultado la formación de compuestos estables. El término “estable”, como se usa en la presente memoria, se refiere a compuestos que poseen estabilidad suficiente para permitir la fabricación, y que mantienen la integridad del compuesto durante un período de tiempo suficiente para que sea útil para los fines detallados en la presente memoria.

40 Como se usa en la presente memoria, el término “profármaco” significa un derivado de un compuesto que se puede hidrolizar, oxidar, o reaccionar de otro modo en condiciones biológicas (*in vitro* o *in vivo*) para proporcionar un compuesto activo. Los ejemplos de profármacos incluyen, pero no se limitan a, derivados de un compuesto que incluyen grupos biohidrolizables, tales como amidas biohidrolizables, ésteres biohidrolizables, carbamatos biohidrolizables, carbonatos biohidrolizables, ureidos biohidrolizables, y análogos de fosfatos biohidrolizables (por ejemplo, monofosfato, difosfato o trifosfato).

45 Como se usa en la presente memoria, “hidrato” es una forma de un compuesto en la que las moléculas de agua

se combinan en una cierta relación como una parte integral del complejo estructural del compuesto.

Como se usa en la presente memoria, "solvato" es una forma de un compuesto en el que moléculas de disolvente se combinan en una cierta relación como una parte integral del complejo estructural del compuesto.

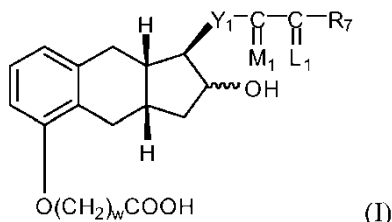
"Farmacéuticamente aceptable" significa que la presente descripción es útil en la preparación de una composición farmacéutica que es generalmente segura, no tóxica y ni biológicamente indeseable ni de otro modo indeseable, e incluye que es útil para uso veterinario así como uso farmacéutico humano.

"Sales farmacéuticamente aceptables" significa sales que son farmacéuticamente aceptables, como se define anteriormente, y que poseen la actividad farmacológica deseada. Tales sales incluyen sales de adición de ácidos formadas con ácidos orgánicos e inorgánicos, tales como cloruro de hidrógeno, bromuro de hidrógeno, yoduro de hidrógeno, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido acético, ácido glicólico, ácido maleico, ácido malónico, ácido oxálico, ácido metanosulfónico, ácido trifluoroacético, ácido fumárico, ácido succínico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido ascórbico, y similares. Las sales de adición de bases se pueden formar con bases orgánicas e inorgánicas, tales como sodio, amoníaco, potasio, calcio, etanolamina, dietanolamina, N-metilglucamina, colina, y similares. Se incluyen en la invención sales o compuestos farmacéuticamente aceptables de cualquiera de las fórmulas en la presente memoria.

Dependiendo de su estructura, la frase "sal farmacéuticamente aceptable", como se usa en la presente memoria, se refiere a una sal de ácido o base orgánico o inorgánico farmacéuticamente aceptable de un compuesto. Las sales farmacéuticamente aceptables representativas incluyen, por ejemplo, sales de metales alcalinos, sales de metales alcalino-térreos, sales de amonio, sales solubles en agua e insolubles en agua, tales como las sales de acetato, amsonato (4,4-diaminoestilbeno-2,2-disulfonato), bencenosulfonato, benzonato, bicarbonato, bisulfato, bitartrato, borato, bromuro, butirato, calcio, edetato cálcico, camsilato, carbonato, cloruro, citrato, clavulato, dihidrocloruro, edetato, edisilato, estolato, esilato, fumarato, gluceptato, gluconato, glutamato, glicilarsanilato, hexafluorofosfato, hexilresorcinato, hidrabamina, hidrobromuro, hidrocloreto, hidroxinaftoato, yoduro, isotionato, lactato, lactobionato, laurato, malato, maleato, mandelato, mesilato, metilbromuro, metilnitrato, metilsulfato, mucato, napsilato, nitrato, sal de amonio de N-metilglucamina, 3-hidroxi-2-naftoato, oleato, oxalato, palmitato, pamoato (1,1-meten-bis-2-hidroxi-3-naftoato, einbonato), pantotenato, fosfato/difosfato, picrato, poligalacturonato, propionato, p-toluenosulfonato, salicilato, estearato, subacetato, succinato, sulfato, sulfosalicilato, suramato, tannato, tartrato, teoclate, tosilato, trietioduro, y valerato.

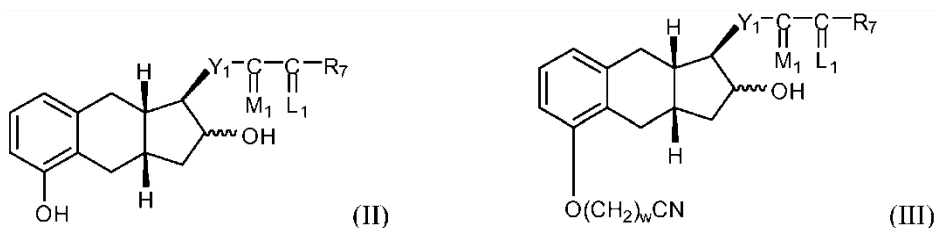
La presente invención proporciona un procedimiento para producir treprostnil y otros derivados de prostaciclina, y nuevos compuestos intermedios útiles en el procedimiento. El procedimiento según la presente invención proporciona ventajas en la síntesis a gran escala con respecto al método existente. Por ejemplo, se elimina la purificación mediante cromatografía en columna, y de este modo se reduce enormemente la cantidad requerida de disolventes inflamables y desechos generados. Además, la formación de la sal es una operación mucho más fácil que la cromatografía en columna. Además, se descubre que el producto del procedimiento según la presente invención tiene una mayor pureza. Por lo tanto, la presente invención proporciona un procedimiento que es más económico, más seguro, más rápido, más limpio medioambientalmente, más fácil de operar, y proporciona una mayor pureza.

Se describe en la presente memoria un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula I, o un hidrato, solvato, profármaco, o sal farmacéuticamente aceptable del mismo.



El procedimiento comprende las siguientes etapas:

(a) alquilar un compuesto de fórmula II con un agente alquilante para producir un compuesto de fórmula III.



en las que

5 $w = 1, 2, \text{ o } 3$;

Y_1 es trans-CH=CH- , cis-CH=CH- , $-\text{CH}_2(\text{CH}_2)_m-$, o $-\text{C}\equiv\text{C-}$; m es 1, 2, o 3;

R_7 es

- 10 (1) $-\text{C}_p\text{H}_{2p}-\text{CH}_3$, en el que p es un número entero de 1 a 5, inclusive,
- 15 (2) fenoxi opcionalmente sustituido con uno, dos o tres cloro, fluoro, trifluorometilo, alquilo (C_1-C_3), o alcoxi (C_1-C_3), con la condición de que no más de dos sustituyentes sean distintos de alquilo, con la condición de que R_7 sea fenoxi o fenoxi sustituido, solamente cuando R_3 y R_4 sean hidrógeno o metilo, siendo iguales o diferentes,
- 20 (3) fenilo, bencilo, feniletilo, o fenilpropilo opcionalmente sustituido en el anillo aromático con uno, dos o tres cloro, fluoro, trifluorometilo, alquilo (C_1-C_3), o alcoxi (C_1-C_3), con la condición de que no más de dos sustituyentes sean distintos de alquilo,
- (4) $\text{cis-CH=CH-CH}_2-\text{CH}_3$,
- 25 (5) $-(\text{CH}_2)_2-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}_3$, o
- (6) $-(\text{CH}_2)_3-\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)_2$;

en la que $-\text{C}(\text{L}_1)-\text{R}_7$, tomado junto, es

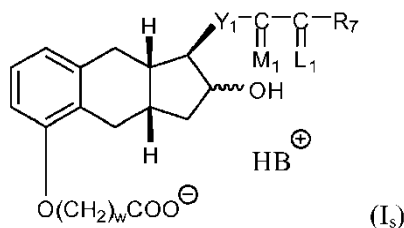
- 30 (1) cicloalquilo (C_4-C_7) opcionalmente sustituido con 1 a 3 alquilo (C_1-C_5);
- (2) 2-(2-furil)etilo,
- 35 (3) 2-(3-tienil)etoxi, o
- (4) 3-tieniloximetilo;

M_1 es $\alpha\text{-OH}:\beta\text{-R}_5$ o $\alpha\text{-R}_5:\beta\text{-OH}$ o $\alpha\text{-OR}_1:\beta\text{-R}_5$ o $\alpha\text{-R}_5:\beta\text{-OR}_2$, en el que R_5 es hidrógeno o metilo, R_2 es un grupo protector de alcohol, y

40 L_1 es $\alpha\text{-R}_3:\beta\text{-R}_4$, $\alpha\text{-R}_4:\beta\text{-R}_3$, o una mezcla de $\alpha\text{-R}_3:\beta\text{-R}_4$ y $\alpha\text{-R}_4:\beta\text{-R}_3$, en el que R_3 y R_4 son hidrógeno, metilo, o fluoro, que son iguales o diferentes, con la condición de que uno de R_3 y R_4 sea fluoro solamente cuando el otro sea hidrógeno o fluoro.

45 (b) hidrolizar el producto de la etapa (a) con una base,

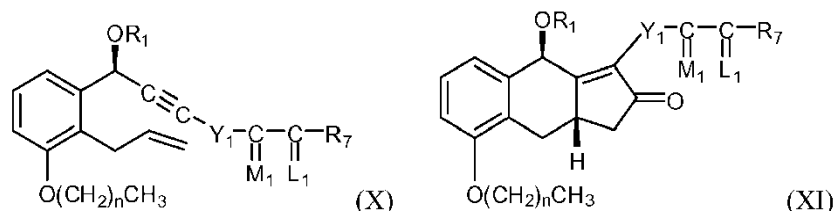
(c) poner en contacto el producto de la etapa (b) con una base B para formar una sal de fórmula I_s



50 (d) hacer reaccionar la sal de la etapa (c) con un ácido para formar el compuesto de fórmula I.

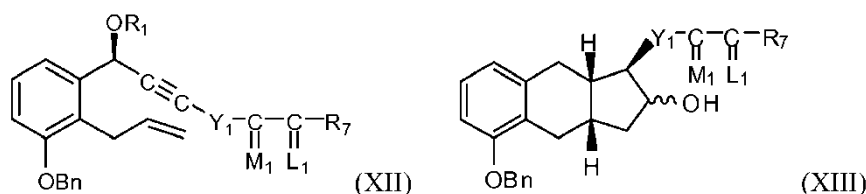
En una forma de realización, el compuesto de fórmula I es al menos 90,0%, 95,0%, 99,0%.

5 El compuesto de fórmula II se puede preparar a partir de un compuesto de fórmula XI, que es el producto de ciclación de un compuesto de fórmula X como se describe en la patente US nº 6.441.245.

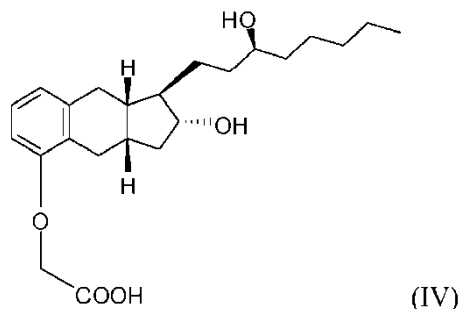


en las que n es 0, 1, 2, o 3.

10 El compuesto de fórmula II se puede preparar, como alternativa, a partir de un compuesto de fórmula XIII, que es el producto de la ciclación de un compuesto de fórmula XII como se describe en la patente US nº 6.700.025.

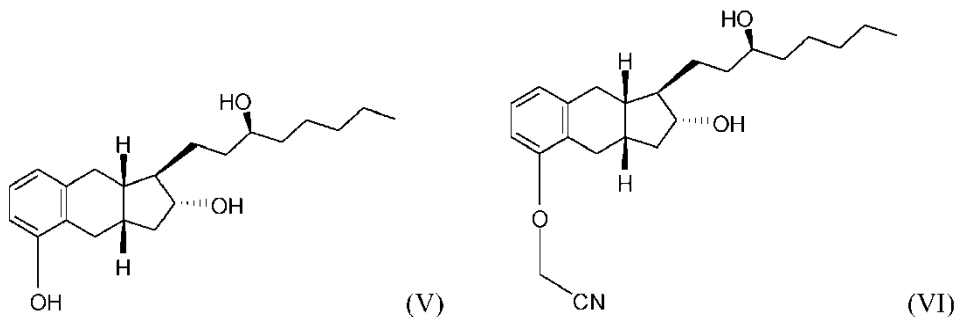


15 La presente invención es un procedimiento para la preparación de un compuesto que presenta la fórmula IV.



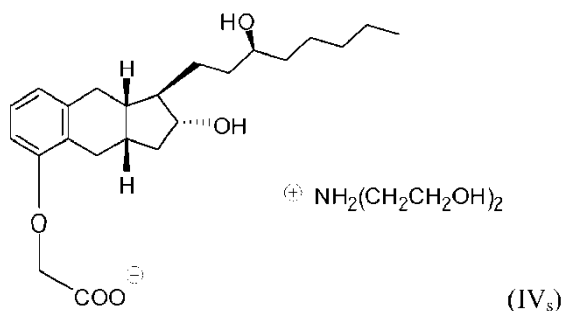
20 El procedimiento comprende

(a) alquilar un compuesto de estructura V con un agente alquilante tal como ClCH₂CN para producir un compuesto de fórmula VI,



(b) hidrolizar el producto de fórmula VI de la etapa (a) con una base seleccionada de KOH o NaOH,

30 (c) poner en contacto el producto de la etapa (b) con una base B seleccionada de entre el grupo que consiste en amoníaco, N-metilglucamina, procaína, trometamina, magnesio, lisina, L-arginina, trietanolamina, y dietanolamina, para formar una sal de fórmula IV_s, y



(d) hacer reaccionar la sal formada en la etapa (c) con un ácido tal como HCl para formar el compuesto de fórmula IV.

En una forma de realización, la pureza del compuesto de fórmula IV es al menos 90,0%, 95,0%, 99,0%, 99,5%.

En una forma de realización, el procedimiento comprende además una etapa de aislar la sal de fórmula IV_s.

Las siguientes abreviaturas se usan en la descripción y/o reivindicaciones adjuntas, y presentan los siguientes significados:

“MW” significa peso molecular.

“Eq.” significa equivalente.

“TLC” significa cromatografía de capa fina.

“HPLC” significa cromatografía de líquidos de altas prestaciones.

“PMA” significa ácido fosfomolíbdico.

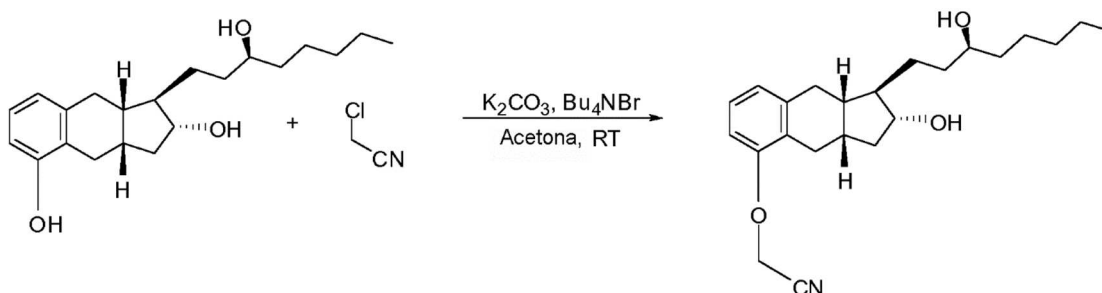
“AUC” significa área bajo la curva.

A partir de las consideraciones anteriores, y de los ejemplos específicos siguientes, el experto en la materia apreciará cómo seleccionar reactivos y disolventes necesarios para poner en práctica la presente invención.

La invención se describirá a continuación haciendo referencia a los siguientes ejemplos.

Ejemplos

Ejemplo 1. Alquilación de bencindeno triol

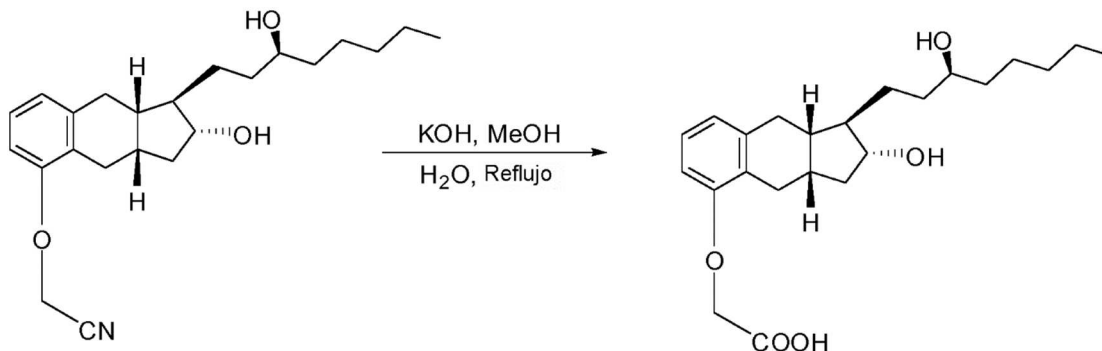


Nombre	MW	Cantidad	Mol.	Eq.
Bencindeno triol	332,48	1250 g	3,76	1,00
K ₂ CO ₃ (polvo)	138,20	1296 g	9,38	2,50
ClCH ₂ CN	75,50	567 g	7,51	2,0
Bu ₄ NBr	322,37	36 g	0,11	0,03
Acetona	--	29 l	--	--
Celite [®] 545	--	115 g	--	--

Un matraz de 50 l, de tres bocas, de fondo redondo, equipado con un agitador mecánico y un termopar, se cargó con bencindeno triol (1250 g), acetona (19 l) y K₂CO₃ (en polvo) (1296 g), cloroacetronitrilo (567 g), bromuro de tetrabutilamonio (36 g). La mezcla de reacción se agitó vigorosamente a temperatura ambiente (23 ± 2°C)

durante 16-72 h. El progreso de la reacción se monitorizó mediante TLC (metanol/CH₂Cl₂; 1:9, y se desarrolló mediante disolución etanólica al 10% de PMA). Tras terminar la reacción, la mezcla de reacción se filtró con/sin almohadilla de Celite. La torta del filtro se lavó con acetona (10 l). El filtrado se concentró a *vacío* a 50-55°C para proporcionar un bencindeno nitrilo líquido viscoso, marrón claro. El bencindeno nitrilo bruto se usó como tal en la siguiente etapa, sin purificación adicional.

Ejemplo 2. Hidrólisis de bencindeno nitrilo



Nombre	MW	Cantidad	Mol.	Eq.
Bencindeno nitrilo	371,52	1397 g*	3,76	1,0
KOH	56,11	844 g	15,04	4,0
Metanol	--	12 L	--	--
Agua	--	4,25 L	--	--

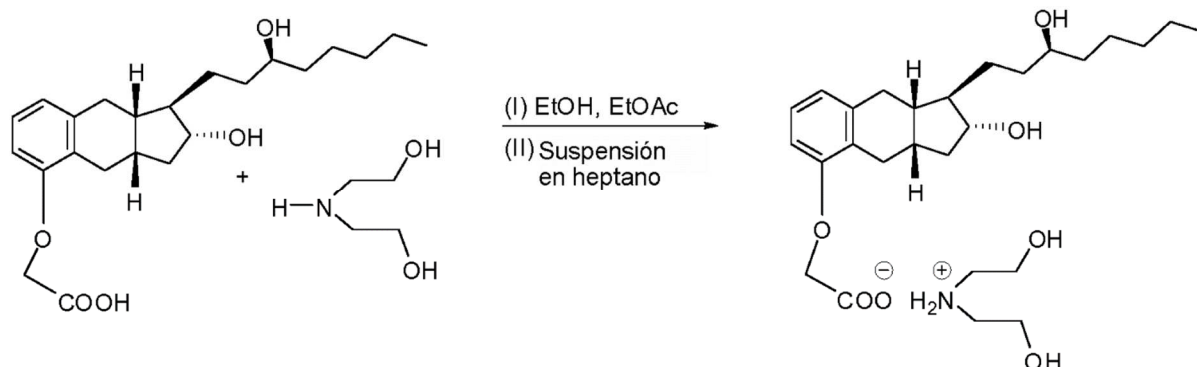
* Nota: Este peso se basa en un rendimiento de 100% de la etapa previa. Esto no es rendimiento aislado.

Un reactor cilíndrico de 50 l, provisto de un sistema de calentamiento/enfriamiento, un agitador mecánico, un condensador, y un termopar, se cargó con una disolución de bencindeno nitrilo en metanol (12 l) y una disolución de KOH (844 g de KOH disueltos en 4,25 l de agua). La mezcla de reacción se agitó y se calentó a reflujo (temperatura 72,2°C). El progreso de la reacción se monitorizó mediante TLC (para los fines de la TLC, se acidificaron 1-2 ml de mezcla de reacción con HCl 3M hasta pH 1-2, y se extrajeron con acetato de etilo. El extracto de acetato de etilo se usó para TLC; eluyente: metanol/CH₂Cl₂; 1:9, y se desarrolló mediante disolución etanólica al 10% de PMA). Tras terminar la reacción (~5 h), la mezcla de reacción se enfrió hasta -5 a 10°C, y se paralizó con una disolución de ácido clorhídrico (3M, 3,1 l) mientras se agitaba. La mezcla de reacción se concentró a *vacío* a 50-55°C para obtener aproximadamente 12-14 l de condensado. El condensado se desechó.

La capa acuosa se diluyó con agua (7-8 l), y se extrajo con acetato de etilo (2 x 6 l) para eliminar impurezas solubles en acetato de etilo. A la capa acuosa, se le añadió acetato de etilo (22 l), y el pH de la mezcla de reacción se ajustó a 1-2 añadiendo HCl 3 M (1,7 l) con agitación. La capa orgánica se separó, y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 11 l). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (3 x 10 l), seguido del lavado con una disolución de NaHCO₃ (30 g de NaHCO₃ disuelto en 12 l de agua). La capa orgánica se lavó adicionalmente con disolución saturada de NaCl (3372 g de NaCl disuelto en agua (12 l)), y se secó sobre Na₂SO₄ anhidro (950-1000 g), una vez se filtró.

El filtrado se transfirió a un reactor de 72 l equipado con un agitador mecánico, un condensador, y un termopar. A la disolución de treprostínil en el reactor se le añadió carbono activado (110-130 g). La suspensión se calentó hasta reflujo (temperatura 68-70°C) durante al menos una hora. Para la filtración, se preparó una almohadilla de Celite® 545 (300-600 g) en un embudo de vidrio sinterizado, usando acetato de etilo. La suspensión caliente se filtró a través de la almohadilla de Celite® 545. Celite® 545 se lavó con acetato de etilo hasta que no se observó ningún compuesto en la TLC de los lavados.

El filtrado (amarillo pálido) se redujo hasta un volumen de 35-40 l mediante evaporación a *vacío* a 50-55°C para uso directo en la siguiente etapa.

Ejemplo 3: Conversión de treprostínil en sal de dietanolamina de treprostínil (1:1)

Nombre	MW	Cantidad	Mol	Eq
Treprostínil	390,52	1464 g*	3,75	1,0
Dietanolamina	105,14	435 g	4,14	1,1
Etanol	--	5,1 l	--	--
Acetato de etilo	--	35 l*	--	--
Sal de dietanolamina de treprostínil (semilla)	--	12 g	--	--

* Nota: Este peso se basa en un rendimiento de 100% a partir de bencindeno triol. No es rendimiento aislado. El treprostínil se llevó desde la etapa previa en disolución de acetato de etilo y se usó como tal para esta etapa.

** Nota: El volumen total de acetato de etilo debería de estar en el intervalo de 35-36 l (debería de ser 7 veces el volumen de etanol usado). Se llevaron aproximadamente 35 l de acetato de etilo desde la etapa previa, y se usó 1,0 l adicional de acetato de etilo para enjuagar el matraz.

5 Un reactor cilíndrico de 50 l, equipado con un sistema de calentamiento/enfriamiento, un agitador mecánico, un condensador, y un termopar, se cargó con una disolución de treprostínil en acetato de etilo (35-40 l de la etapa
 10 previa, etanol anhidro (5,1 l) y dietanolamina (435 g). Mientras se agitaba, la mezcla de reacción se calentó hasta 60-75°C, durante 0,5-1,0 h, para obtener una disolución transparente. La disolución transparente se enfrió hasta 55 ± 5°C. A esta temperatura, se le añadió la semilla del polimorfo B de la sal de dietanolamina de treprostínil (~
 12 g) a la disolución transparente. La suspensión del polimorfo B se agitó a esta temperatura durante 1 h. La suspensión se enfrió hasta 20 ± 2°C toda la noche (a lo largo de un período de 16-24 h). La sal de dietanolamina de treprostínil se recogió mediante filtración usando un filtro Aurora equipado con una tela de filtro, y el sólido se
 15 lavó con acetato de etilo (2 x 8 l). La sal de dietanolamina de treprostínil se transfirió a un recipiente de HDPE/vidrio para el secado al aire en la campana, seguido del secado en un horno de vacío a 50 ± 5°C a alto vacío.

En esta etapa, si el punto de fusión de la sal de dietanolamina de treprostínil es mayor que 104°C, se consideró un polimorfo B. No existe necesidad de recrystalización. Si es menor que 104°C, se recrystaliza en EtOH-EtOAc para incrementar el punto de fusión.

Datos sobre sal de dietanolamina de treprostínil (1:1)

Lote nº	Peso de bencindeno triol (g)	Peso de sal de dietanolamina de treprostínil (1:1) (g)	Rendimiento (%)	Punto de fusión (°C)
1	1250	1640	88,00	104,3-106,3
2	1250	1528	82,00*	105,5-107,2
3	1250	1499	80,42**	104,7-106,6
4	1236	1572	85,34	105-108

* Nota: En este lote, se eliminaron aproximadamente 1200 ml de de disolución en acetato de etilo de treprostínil antes del tratamiento con carbono para los experimentos de tratamiento con carbono R&D.

** Nota: Este lote se recrystalizó; por esta razón, el rendimiento fue menor.

Ejemplo 4. Suspensión heptánica de sal de dietanolamina de treprostínil (1:1)

Nombre	Lote nº	Cantidad	Relación
Sal de dietanolamina de treprostínil	1	3168 g	1
Heptano	--	37,5 l	12

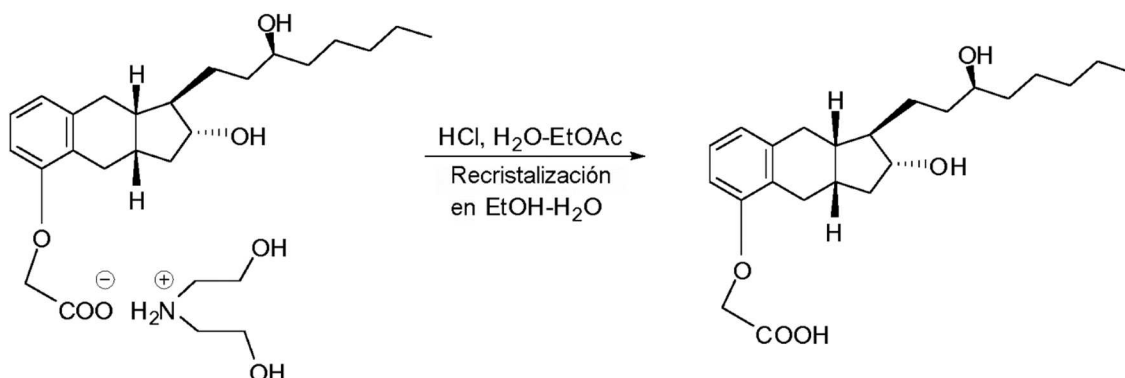
Nombre	Lote nº	Cantidad	Relación
Sal de dietanolamina de treprostinil	2	3071 g	1
Heptano	--	36,0 l	12

Un reactor cilíndrico de 50 l, equipado con un sistema de calentamiento/enfriamiento, un agitador mecánico, un condensador, y un termopar, se cargó con suspensión de sal de dietanolamina de treprostinil en heptano (35-40 l). La suspensión se calentó hasta 70-80°C durante 16-24 h. La suspensión se enfrió hasta $22 \pm 2^\circ\text{C}$ durante un período de 1-2 h. La sal se recogió mediante filtración usando un filtro Aurora. La torta se lavó con heptano (15-30 l), y el material se secó en un filtro Aurora durante 1 h. La sal se transfirió a bandejas para el secado al aire durante toda la noche en la campana hasta que se obtuvo un peso constante de sal de dietanolamina de treprostinil. El material se secó en horno a alto vacío durante 2-4 h a 50-55°C.

Datos analíticos sobre sal de dietanolamina de treprostinil (1:1)

Ensayo	Lote 1	Lote 2
IR	Se adecua	Se adecua
Residuo en la ignición (ROI)	<0,1% p/p	<0,1% p/p
Contenido de agua	0,1% p/p	<0,0% p/p
Punto de fusión	105,0-106,5°C	104,5-105,5°C
Rotación específica $[\alpha]_{589}^{25}$	+34,6°	35°
Impurezas volátiles orgánicas		
• Etanol	• No detectado	• No detectado
• Acetato de etilo	• No detectado	• <0,05% p/p
• Heptano	• <0,05% p/p	• <0,05% p/p
HPLC (ensayo)	100,4%	99,8%
Dietanolamina	Positivo	Positivo

Ejemplo 5. Conversión de sal de dietanolamina de treprostinil (1:1) en treprostinil



Un matraz de fondo redondo, de 250 ml, equipado con un agitador magnético, se cargó con sal de dietanolamina de treprostinil (4 g) y agua (40 ml). La mezcla se agitó para obtener una disolución transparente. A la disolución transparente se le añadió acetato de etilo (100 ml). Mientras se agitaba, se añadió lentamente HCl 3M (3,2 ml) hasta que se logró pH ~1. La mezcla se agitó durante 10 minutos, y se separó la capa orgánica. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (2 x 100 ml), salmuera (1 x 50 ml), y se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. La disolución de treprostinil en acetato de etilo se filtró, y el filtrado se concentró a vacío a 50°C para proporcionar un sólido blanquecino. El treprostinil bruto se recrystalizó en etanol al 50% en agua (70 ml). El treprostinil puro se recogió en un embudo de Buchner mediante filtración, y la torta se lavó con disolución etanólica al 20% fría en agua. La torta de treprostinil se secó al aire toda la noche, y se secó posteriormente en un horno de vacío a 50°C a alto vacío para proporcionar 2,9 g de treprostinil (rendimiento 91,4%, pureza (HPLC, AUC, 99,8%).

Datos analíticos sobre treprostinil desde sal de dietanolamina de treprostinil (1:1) hasta treprostinil

Lote nº	Rendimiento	Pureza (HPLC)
1	91,0%	99,8% (AUC)
2	92,0%	99,9% (AUC)
3	93,1%	99,7% (AUC)
4	93,3%	99,7% (AUC)
5	99,0 %	99,8% (AUC)
6	94,6%	99,8% (AUC)

Ejemplo 6. Comparación del procedimiento anterior y un ejemplo de trabajo del procedimiento según la presente invención

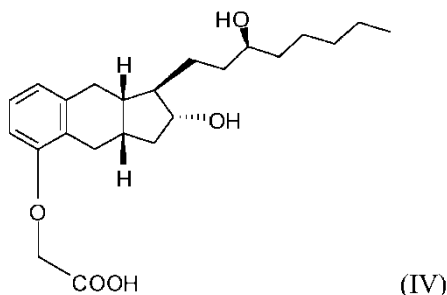
Etapa nº	Etapas	Procedimiento previo (Tamaño del lote: 500 g)	Ejemplo de trabajo del procedimiento según la presente invención (Tamaño del lote: 5 kg)
Nitrilo			
1	Peso de triol	500 g	5.000 g
2	Acetona	20 l (1:40 peso/peso)	75 l (1:15 peso/peso)
3	Carbonato de potasio	1.300 g (6,4 eq)	5.200 g (2,5 eq)
4	Cloroacetnitrilo	470 g (4,2 eq)	2.270 g (2 eq)
5	Bromuro de tetrabutylamonio	42 g (0,08 eq)	145 g (0,03 eq)
6	Tamaño del reactor	72 litros	50 galones
7	Tiempo de reflujo	8 horas	Sin calentamiento, temperatura ambiente (r.t.) 45 h
8	Adición de hexanos antes filtración	Sí (10 l)	No
9	Filtro	Celite	Celite
10	Lavado	Acetato de etilo (10 l)	Acetona (50 l)
11	Evaporación	Sí	Sí
12	Purificación	Columna en gel de sílice Diclorometano: 0,5 l acetato de etilo: 45 l hexano: 60 l	Sin columna
13	Evaporación después de columna	Sí	No
14	Rendimiento de nitrilo	109-112%	No comprobado
Treprostinil (intermedio)			
15	Metanol	7,6 l (reactor de 50 l)	50 l (reactor de 50 galones)
16	Potasio	650 g (8 eq)	3,375 g (4 eq)
17	Agua	2,2 l	17 l
18	% de KOH	30%	20%
19	Tiempo de reflujo	3-3,5 h	4-5 h
20	Ácido usado	2,6 l (3 M)	12 l (3 M)
21	Eliminación de impurezas	3 × 3 l de acetato de etilo	2 × 20 l de acetato de etilo
22	Acidificación	0,7 l	6,5 l
23	Extracción con acetato de etilo	5 × 17 l = 35 l	90+45+45 = 180 l
24	Lavado con agua	2 × 8 l	3 × 40 l
25	Lavado con bicarbonato de sodio	No realizado	120 g en 30 l de agua + 15 l de salmuera
26	Lavado con salmuera	No realizado	1 × 40 l
27	Sulfato de sodio	1 kg	No realizado
28	Filtración de sulfato de sodio	Antes de carbón, 6 l de acetato de etilo	N/A
29	Carbón	170 g, reflujo	Pasar la disolución caliente

		durante 1,5 h, filtración sobre Celite, 11 l de acetato de etilo	(75°C) a través de cartucho de carbón y filtro limpio, 70 l de acetato de etilo
30	Evaporación	Sí, para obtener el intermedio sólido treprostinil	Sí, ajustar hasta 150 l de disolución
Sal de dietanolamina de treprostinil			
31	Formación de sal	No realizado	1.744 g de dietanolamina, 20 l de etanol a 60-75°C.
32	Enfriamiento	N/A	A 20°C durante el fin de semana; añadir 40 l de acetato de etilo; enfríese hasta 10°C
33	Filtración	N/A	Lavar con 70 l de acetato de etilo
34	Secado	N/A	Secar al aire hasta peso constante, 2 días
Treprostinil (a partir 1,5 kg de sal de dietanolamina de treprostinil)			
35	Hidrólisis	N/A	15 l de agua + 25 l de acetato de etilo + HCl
36	Extracción	N/A	2 × 10 l de acetato de etilo
37	Lavado con agua	N/A	3 × 10 l
38	Lavado con salmuera	N/A	1 × 10 l
39	Sulfato de sodio	N/A	1 kg, agitar
40	Filtro	N/A	Lavar con 6 l de acetato de etilo
41	Evaporación	N/A	Para obtener intermedio sólido treprostinil
42	Secado del bruto en bandeja	1 o 3 días	Lo mismo
43	Etanol y agua para crist.	5,1 l + 5,1 l	10,2 l + 10,2 l (mismo %)
44	Cristalización en	Matraz rotaevap. de 20 l	Reactor encamisado de 50 l
45	Temperatura de cristalización	2 h r.t., frigorífico -0°C 24 h	50°C hasta 0°C en rampa, 0°C toda la noche
46	Filtración	Embudo Buchner	Filtro Aurora
47	Lavado	20% (10 l) etanol enfriado-agua	20% (20 l) etanol enfriado-agua
48	Secado antes del horno	Embudo Buchner (20 h) Bandeja (no)	Filtro Aurora (2,5 h) Bandeja (4 días)
49	Secado en horno	15 horas, 55°C	6-15 horas, 55°C
50	Vacío	<-0,095 mPA	< 5 Torr
51	Rendimiento de UT-15 peso	~ 535 g	~ 1.100 g
52	% de rendimiento a partir de triol)	~ 91%	~ 89%
53	Pureza	~ 99,0%	99,9%

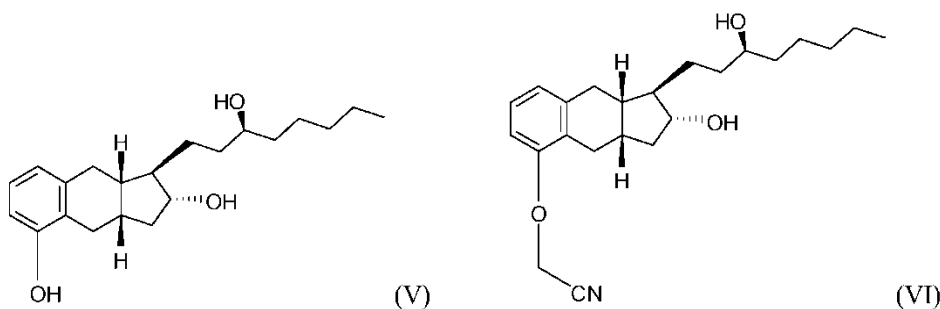
La calidad de treprostinil producido según esta invención es excelente. Se elimina la purificación de bencindeno nitrilo mediante cromatografía en columna. Las impurezas portadas desde etapas intermedias (es decir, alquilación de triol e hidrólisis de bencindeno nitrilo) se eliminan durante el tratamiento con carbono y la etapa de formación de sal. Las ventajas adicionales de este procedimiento son: (a) las sales brutas de treprostinil se pueden almacenar como materia prima a temperatura ambiente, y se pueden convertir en treprostinil mediante acidificación simple con ácido clorhídrico diluido, y (b) las sales de treprostinil se pueden sintetizar en la disolución de treprostinil sin aislamiento. Este procedimiento proporciona una mejor calidad del producto final, así como también ahorra cantidad significativa de disolventes y mano de obra en la purificación de intermedios.

REIVINDICACIONES

1. Procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula IV que comprende

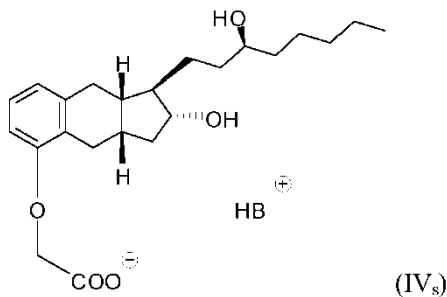


(a) alquilar un compuesto de fórmula V con un agente alquilante para producir un compuesto de fórmula VI,



(b) hidrolizar el producto de fórmula VI de la etapa (a) con una base seleccionada de entre KOH o NaOH,

(c) poner en contacto el producto de la etapa (b) con una base B seleccionada de entre el grupo que consiste en amoníaco, N-metilglucamina, procaína, trometamina, magnesio, lisina, L-arginina, trietanolamina, y dietanolamina para formar una sal de fórmula IV_s, y



(d) hacer reaccionar la sal formada en la etapa (c) con un ácido para formar el compuesto de fórmula IV.

2. Procedimiento según la reivindicación 1, en el que la pureza del compuesto de IV producido en la etapa d) es por lo menos 90,0%, 95%, 99,0% o 99,9%.

3. Procedimiento según la reivindicación 1 o 2, que no incluye purificar el compuesto de fórmula (VI) producido en la etapa (a).

4. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que el agente alquilante es Cl(CH₂)_wCN, Br(CH₂)_wCN, o I(CH₂)_wCN.

5. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que el ácido en la etapa (d) es HCl o H₂SO₄.