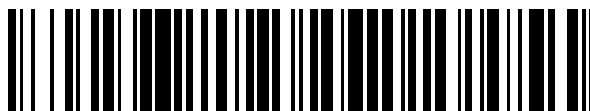


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 658 139**

51 Int. Cl.:

C07C 67/343 (2006.01)

C07C 51/09 (2006.01)

C07C 51/367 (2006.01)

C07C 253/30 (2006.01)

C07C 59/72 (2006.01)

C07C 69/736 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **02.06.2011 PCT/US2011/038946**

87 Fecha y número de publicación internacional: **08.12.2011 WO11153363**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **02.06.2011 E 11790417 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **20.09.2017 EP 2576492**

54 Título: **Producción de treprostínil**

30 Prioridad:

03.06.2010 US 351115 P

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

08.03.2018

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

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

74 Agente/Representante:

FÚSTER OLAGUIBEL, Gustavo Nicolás

ES 2 658 139 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).

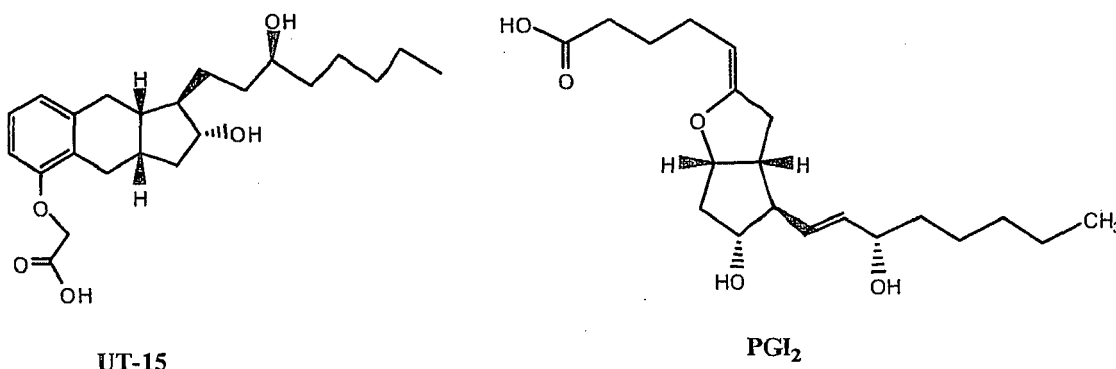
DESCRIPCIÓN

Producción de treprostinil

5 La presente solicitud reivindica el beneficio de la solicitud provisional estadounidense n.º 61/351,115 presentada el 3 de junio de 2010.

La presente solicitud se refiere a un procedimiento para producir derivados de prostaciclina, tales como treprostinil, y compuestos intermedios nuevos útiles en el procedimiento.

10 (+)-Treprostinil (también conocido como UT-15) es el principio activo de Remodulin®, un fármaco comercial aprobado por la FDA para el tratamiento de hipertensión arterial pulmonar (HP). Se describió por primera vez en la patente estadounidense n.º 4.306.075. El treprostinil es un análogo estable de prostaciclina (PGI₂) que pertenece a una clase de compuestos conocidos como prostaciclina de bencindeno, que son compuestos farmacéuticos útiles que poseen actividades tales como inhibición de la agregación plaquetaria, reducción de la secreción gástrica, inhibición de lesiones y broncodilatación.

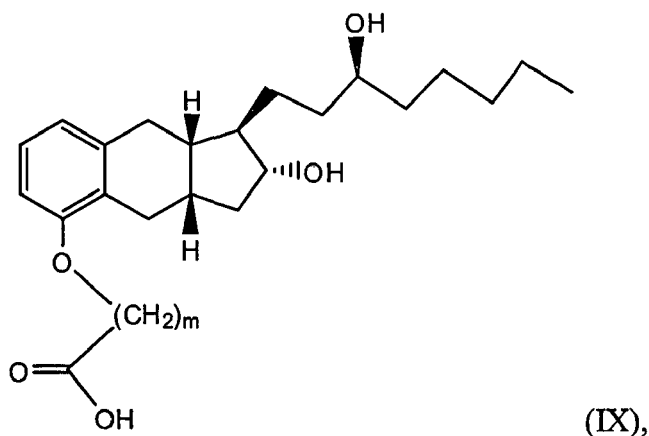


20 La patente estadounidense n.º 5.153.222 describe el uso de treprostinil para el tratamiento de hipertensión pulmonar. El treprostinil está aprobado para la vía intravenosa así como la subcutánea, evitando la última posibles acontecimientos sépticos asociados con catéteres intravenosos continuos. Las patentes estadounidenses n.ºs 6.521.212 y 6.756.033 describen la administración de treprostinil mediante inhalación para el tratamiento de hipertensión pulmonar, enfermedad vascular periférica y otras enfermedades y trastornos. La patente estadounidense n.º 6.803.386 divulga 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 estadounidense n.º 2005/0165111 divulga el tratamiento con treprostinil de lesiones isquémicas. La patente estadounidense n.º 7.199.157 divulga que el tratamiento con treprostinil mejora las funciones renales. La patente estadounidense n.º 7.879.909 divulga el tratamiento con treprostinil de úlceras neuropáticas plantares. La publicación estadounidense n.º 2008/0280986 divulga el tratamiento con treprostinil de fibrosis pulmonar, enfermedad pulmonar intersticial con treprostinil y asma. La patente estadounidense n.º 6.054.486 divulga el tratamiento con treprostinil de enfermedad vascular periférica. La publicación de solicitud de patente estadounidense n.º 2009/0036465 divulga terapias de combinación que comprenden treprostinil. La publicación estadounidense n.º 2008/0200449 divulga la administración de treprostinil usando un inhalador dosificador. Las patentes estadounidenses n.ºs 7.417.070, 7.384.978 y 7.544.713 así como las publicaciones estadounidenses n.ºs 2007/0078095, 2005/0282901 y 2008/0249167 describen formulaciones orales de treprostinil y otros análogos de prostaciclina así como su uso para el tratamiento de una variedad de trastornos. La solicitud provisional estadounidense n.º 61/354.949 presentada el 15 de junio de 2010 divulga el uso de treprostinil administrado por vía oral para el tratamiento del fenómeno de Raynaud, esclerosis sistémica y lesiones isquémicas digitales.

40 Se han preparado treprostinil y otros derivados de prostaciclina tal 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 estadounidenses n.ºs 4.306.075, 6.441.245, 6.528.688, 6.700.025, 6.765.117, 6.809.223 y publicación estadounidense n.º 2009/0163738. Sin embargo, los métodos descritos en estos documentos de patente no describen un método de producción viable para producir treprostinil estereoquímicamente puro ya que, por ejemplo, los métodos requieren el uso de reactivos costosos y técnicas de purificación cromatográfica tediosas. Por tanto, existe la necesidad en la técnica de un método económico, eficaz y simplificado para preparar treprostinil y sus productos intermedios de síntesis.

Sumario

50 La invención se refiere a un método de preparación de un compuesto representado por la siguiente fórmula estructural:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo tal como se define en la presente reivindicación 1.

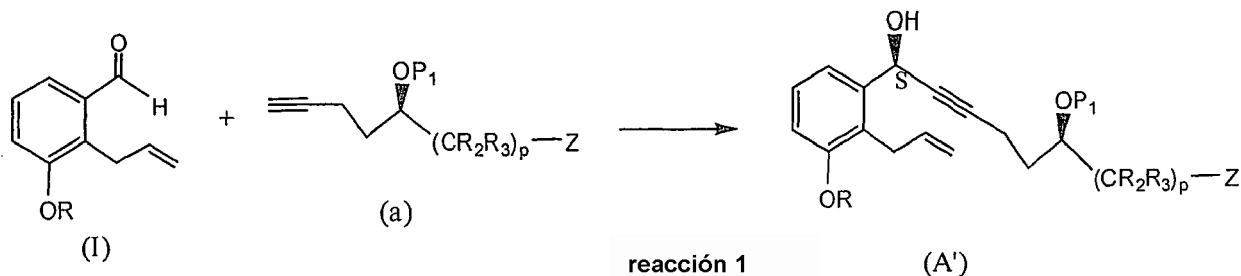
5 Descripción detallada

A menos que se especifique lo contrario, “un” o “uno(a)” significa “uno o más”.

La presente divulgación se refiere a métodos de preparación de treprostnil y productos intermedios de síntesis útiles para sintetizar treprostnil así como a productos intermedios de síntesis en sí. La presente divulgación también se refiere a métodos de preparación de treprostnil o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo que comprende la reacción de adición de alquino descrita en el presente documento. Las sales de treprostnil preferidas pueden incluir la sal de sodio y la sal de dietanolamina (véase, por ejemplo, la patente estadounidense n.º 7.417.070).

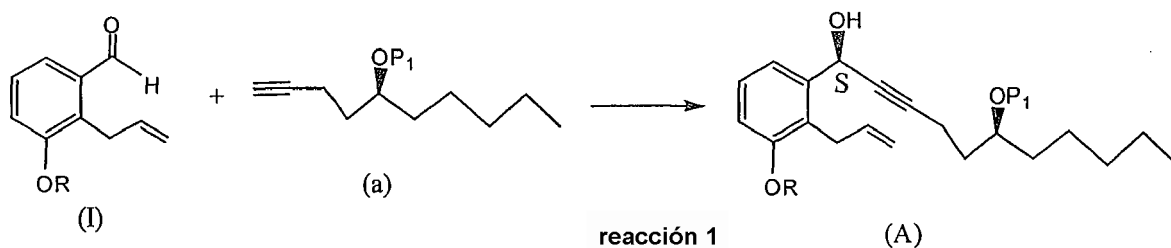
En algunas realizaciones, la presente divulgación se refiere a un método de preparación de un producto intermedio de síntesis (A) de treprostnil a través de una reacción de adición de alquino estereoselectiva.

Una realización se refiere a un método nuevo (reacción 1) para preparar un compuesto de fórmula estructural (A) que comprende la etapa de hacer reaccionar un aldehído de fórmula estructural (I) con un alquino de fórmula estructural (a):



en la que R y P₁ son tal como se define a continuación; R₂ y R₃ son cada uno independientemente H o alquilo; Z es H, cicloalquilo o fenoxilo; y p es 1, 2, 3, 4 ó 5.

Otra realización se refiere a un método nuevo (reacción 1) para preparar un compuesto de fórmula estructural (A) que comprende la etapa de hacer reaccionar un aldehído de fórmula estructural (I) con un alquino de fórmula estructural (a):



en la que:

P₁ es un grupo protector de alcohol;

R es $-(CH_2)_nX$;

X es H, fenilo, $-CN$, $-OR_1$ o $COOR_1$;

5

R_1 es un alquilo, THP, TBDMS o un grupo bencilo sustituido o no sustituido; y

n es 1, 2 ó 3.

10 Tal como se usa en el presente documento, "un grupo protector de alcohol" es un grupo funcional que evita que el grupo alcohol participe en reacciones que se producen en otras partes de la molécula. Los expertos habituales en la técnica conocen bien grupos protectores de alcohol adecuados e incluyen los hallados en T.W. Greene, *Protecting Groups in Organic Synthesis*, John Wiley & Sons, Inc. 1981. Los grupos protectores de alcohol a modo de ejemplo incluyen, pero no se limitan a, acetilo, benzoilo, bencilo, p-metoxietoximetil éter, metoximetil éter, dimetoxitritilo, p-metoxibencil éter, tritilo, silil éter (por ejemplo, trimetilsililo (TMS), *terc*-butildimetilsililo (TBMDs), *terc*-butildimetilsililoximetilo (TOM) o triisopropilsililo (TIPS éter), tetrahidropiranilo (THP), metil éter y etoxietil éter (EE).

20 Un grupo alquilo puede ser un grupo alifático saturado de cadena lineal o ramificada. Por ejemplo, un grupo alquilo puede ser un alquilo (C1-C6), alquilo (C1-C5), alquilo (C1-C4) o alquilo (C1-C3). Los ejemplos de grupos alquilo incluyen metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, *sec*-butilo, *terc*-butilo, pentilo, iso-amilo y hexilo. Un grupo alquilo se sustituye opcionalmente con un alquilo, un cicloalquilo (por ejemplo, ciclopentilo o ciclohexilo), un arilo (por ejemplo, fenilo), o un grupo heteroarilo.

25 Un grupo fenilo puede sustituirse opcionalmente con uno o más sustituyentes, que pueden seleccionarse independientemente del grupo que consiste en $-NO_2$, $-CN$, halógeno (por ejemplo, $-F$, $-Cl$, $-Br$ o $-I$), alquilo (C1-C3), haloalquilo(C1-C3), alcoxilo (C1-C3) y haloalcoxilo(C1-C3).

30 Un grupo bencilo sustituido puede sustituirse opcionalmente en una o más posiciones meta, orto o para, con uno o más sustituyentes, que pueden seleccionarse independientemente del grupo que consiste en $-NO_2$, $-CN$, halógeno (por ejemplo, $-F$, $-Cl$, $-Br$ o $-I$), alquilo (C1-C3), haloalquilo(C1-C3), alcoxilo (C1-C3) y haloalcoxilo(C1-C3).

Se proporcionan valores y valores particulares para las variables representadas en la reacción 1 en los siguientes párrafos:

35 P_1 es un grupo protector de alcohol. En una realización, P_1 es THP o TBDMS. Alternativamente, P_1 es THP.

R es $-(CH_2)_nX$ o P_1 . En una realización, R se selecciona del grupo que consiste en metilo, bencilo, $-CH_2COOMe$, $-CH_2COOCH_2Ph$, THP y TBDMS. Alternativamente, R es metilo.

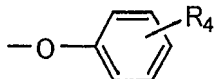
40 X es $-H$, fenilo, $-CN$, $-OR_1$ o $COOR_1$. En una realización, X es $-H$. En otra realización, X es un fenilo opcionalmente sustituido. Alternativamente, X es fenilo no sustituido. En una realización, cuando n es 0, X no es $-CN$, $-OR_1$ o $COOR_1$.

45 R_1 es un alquilo, THP o TBDMS. En una realización, R_1 es un alquilo (C1-C3). Alternativamente, R_1 es metilo. En otra alternativa, R_1 es bencilo.

n es 0, 1, 2 ó 3. En una realización, n es 1. Alternativamente, n es 0.

50 R_2 y R_3 son cada uno independientemente $-H$ o un alquilo. En una realización, R_2 y R_3 son ambos $-H$. En otra realización, R_2 y R_3 son cada uno independientemente $-H$ o un alquilo (C1-C3). Alternativamente, R_2 y R_3 son ambos metilo. En otra alternativa, R_2 es $-H$ y R_3 es metilo.

Z es $-H$, cicloalquilo o fenoxilo. En una realización, Z es $-H$. Alternativamente, Z es un cicloalquilo (C3-C6). En otra

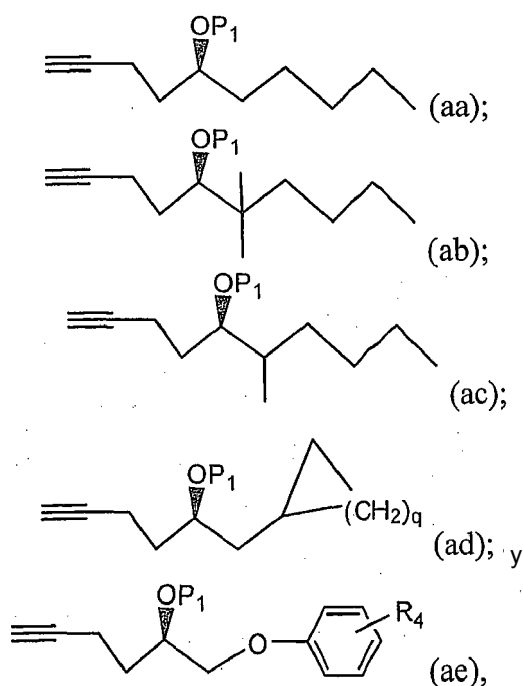


55 alternativa, Z es $-O$ -alquilo(C1-C3). En una realización, R_4 es $-H$, $-Cl$, $-Br$, $-F$, $-I$, haloalquilo(C1-C3), alquilo (C1-C3) o $-O$ -alquilo(C1-C3). En una realización, R_4 es $-H$, $-Cl$, $-Br$, $-F$, $-I$, $-CF_3$, $-Me$ o $-OMe$.

p es 1, 2, 3, 4 ó 5. En una realización, p es 5. En otra realización, p es 1.

60 P_2 es un grupo protector de alcohol. En una realización, P_2 es THP o TBDMS. Alternativamente, P_2 es TBDMS.

En una realización, el alquino de fórmula estructural (a) se selecciona de los siguientes:



5

en la que: q es 1, 2, 3 ó 4; y R₄ es tal como se describió anteriormente.

10

En una realización, para la reacción 1 descrita anteriormente, P₁ puede ser THP.

En otra realización, R puede seleccionarse del grupo que consiste en metilo, bencilo, -CH₂COOMe, -CH₂COOCH₂Ph, THP y TBDMS. Alternativamente, R es metilo.

15

En aún otra realización, R es metilo y P₁ es THP.

En aún otras realizaciones, R es -CH₂CO₂R₁, en el que R₁ es un grupo alquilo, tal como un grupo alquilo C1-C5 lineal o ramificado, o un grupo bencilo sustituido o no sustituido, y P₁ es tetrahidrofurano (THP), bencilo, 2,4-dinitrobencilo, metoximetilo (MOM), *terc*-butildimetilsililo (TBDMS), *terc*-butildifenilsililo (TBDPS) o trietilsililo (TES).

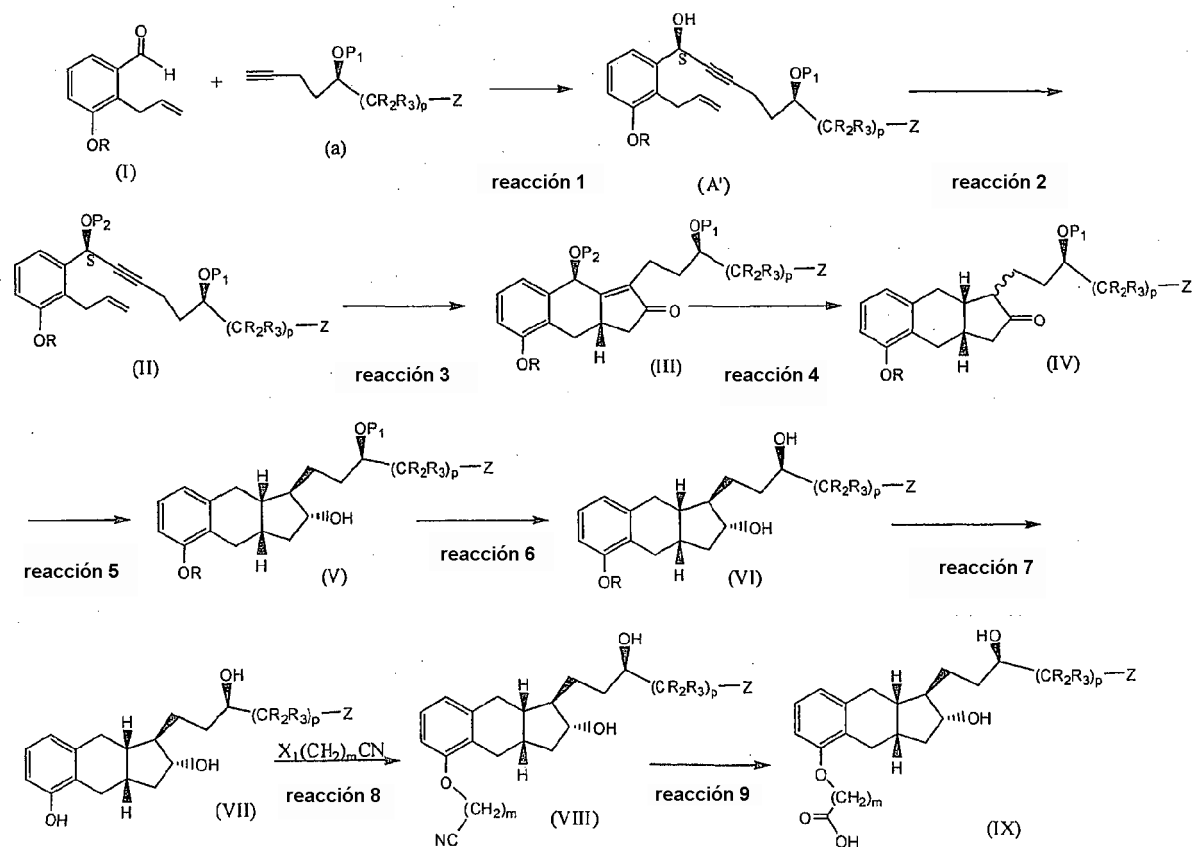
20

Cuando se lleva a cabo la reacción 1 en presencia de un agente de inducción quiral, la reacción puede proporcionar un producto que tiene, de manera predominante, configuración S del grupo hidroxilo en la posición de carbono bencilico. Un "agente de inducción quiral" es un compuesto que se usa para crear estereoselectividad en el centro quiral. Por ejemplo, puede usarse (+)-N-metilefedrina como agente de inducción quiral para la reacción 1 descrita anteriormente. En una realización, al menos el 70 %, el 80 %, el 90 %, el 95 %, el 97 %, el 98 %, el 99 %, el 99,5 %, el 99,9 % o el 100 % en peso del producto de reacción 1 se representa por la fórmula estructural (A), es decir, el compuesto preparado mediante la reacción 1 tiene al menos el 40 %, el 60 %, el 80 %, el 90 %, el 94 %, el 96 %, el 98 %, el 99,0 %, el 99,8 % o el 100 % de pureza quiral.

25

30

El compuesto de fórmula estructural (A) puede convertirse posteriormente en un derivado de prostaciclina tal como treprostinil según el esquema 2, etapas de reacción 2-9.



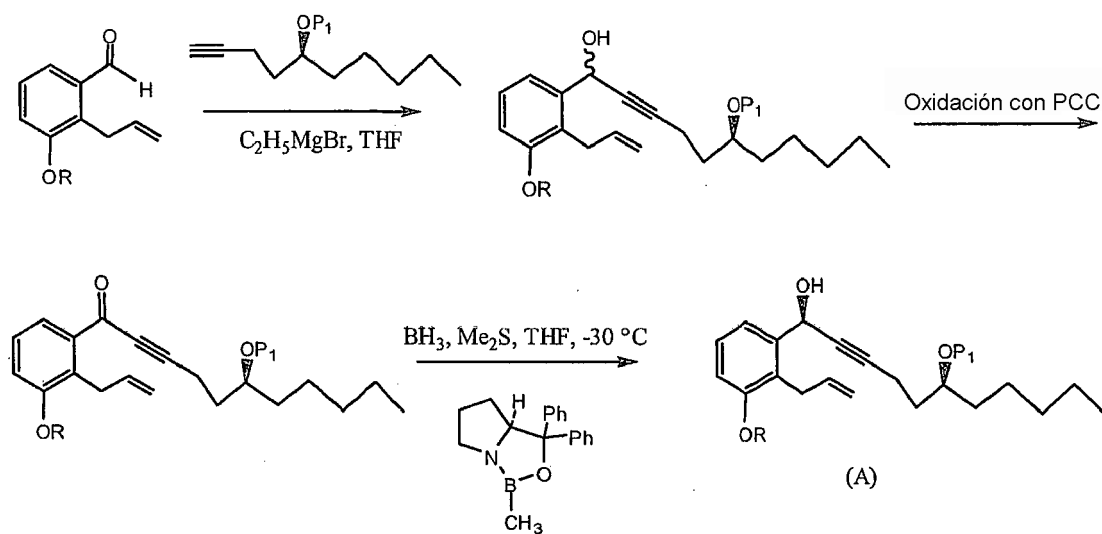
Esquema 2'

En el esquema 2', los valores y valores particulares para R, R₂, R₃, p, Z y P₁ son tal como se describieron anteriormente para la fórmula estructural (A'); P₂ es un grupo protector de alcohol (por ejemplo, TBDMS); y m es 1, 2, ó 3.

En algunas realizaciones, la reacción 1 puede llevarse a cabo en presencia de una base y un reactivo de zinc. Un reactivo de zinc a modo de ejemplo incluye triflato de zinc (Zn(OTf)₂). Las bases adecuadas que pueden usarse incluyen, por ejemplo, un carbonato alcalino, un hidróxido alcalino, una amina y un hidróxido de amonio. En algunas realizaciones, puede preferirse Et₃N como base.

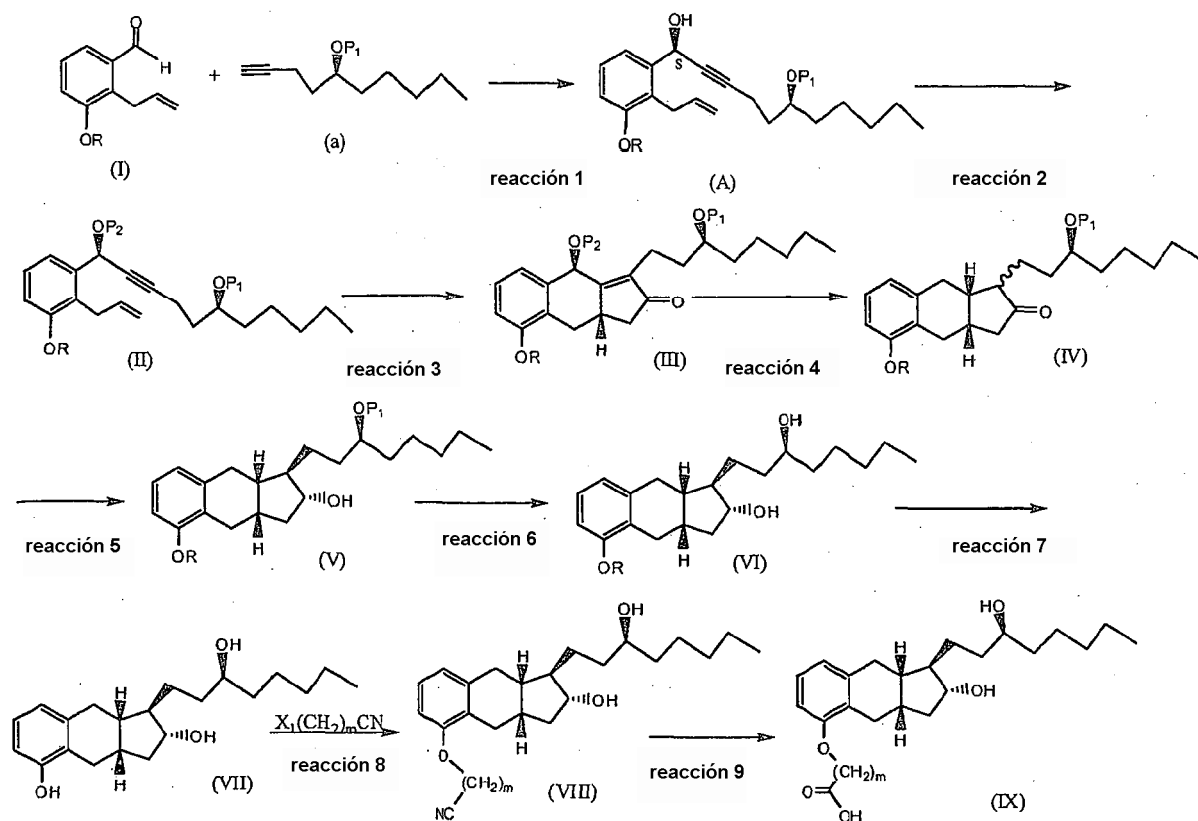
En algunas realizaciones, la reacción 1 tal como se describió en una cualquiera de las realizaciones anteriores puede llevarse a cabo en un disolvente orgánico. Los disolventes orgánicos adecuados incluyen, por ejemplo, disolventes etéreos (por ejemplo, dietil éter, metil *tert*-butil éter, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano y dimetoxietano), disolventes aromáticos (por ejemplo, benceno y tolueno), disolventes clorados (por ejemplo, cloruro de metileno y 1,2-dicloroetano), disolventes de alcohol (por ejemplo, metanol, etanol, 2-propanol), dimetilformamida, sulfóxido de dimetilo y acetonitrilo. En una realización específica, la reacción 1 puede llevarse a cabo en tolueno.

Las patentes estadounidenses n.^{os} 6.700.025, 6.809.223, 6.528.668 y 6.441.245 describen un método que puede usarse para preparar algunos de los compuestos de fórmula estructural (A). Sin embargo, este método, representado en el esquema 1, incluye 3 etapas de reacción.



En comparación con el método de la técnica anterior, la reacción 1 de la presente invención puede tener una o más de las siguientes ventajas: (1) la reacción 1 tiene alta diastereoselectividad, en la que puede obtenerse el producto con pureza quiral mayor del 95 %; (2) el método anterior requiere una síntesis de 3 etapas; mientras que el método (reacción 1) de la presente invención sólo tiene una única etapa, que reduce el número de etapas químicas necesarias; elimina las tediosas purificaciones cromatográficas en columna implicadas en las dos etapas extra y ahorra mano de obra y grandes volúmenes de disolventes; (3) la reacción 1 puede llevarse a cabo a temperatura ambiente, y por tanto no se necesitan reactores criogénicos; (4) la reacción 1 es menos costosa que el método de la técnica anterior ya que el método de la técnica anterior implica el uso de reactivos costosos necesarios en la reducción asimétrica de Corey; (5) la reacción 1 es un método respetuoso con el medio ambiente ya que no requiere el uso del desagradable complejo de sulfuro de dimetilo-borano en la reducción asimétrica de Corey.

En algunas realizaciones, el compuesto de fórmula estructural (A) puede convertirse posteriormente en un derivado de prostaciclina tal como treprostínil según el esquema 2, etapas de reacción 2-9.



Esquema 2

En el esquema 2, R y P₁ son tal como se describieron anteriormente para la fórmula estructural (A); P₂ es un grupo protector de alcohol; y m es 1, 2, ó 3.

5 La presente divulgación también puede referirse a un método de preparación de un derivado de prostaciclina representado por la fórmula estructural (IX) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo que comprende la reacción 1. En algunas realizaciones, el método también incluye opcionalmente una o más etapas seleccionadas del grupo que consiste en reacción 2, reacción 3, reacción 4, reacción 5, reacción 6, reacción 7, reacción 8 y reacción 9 mostradas en el esquema 2 junto con la reacción 1 para producir el derivado de prostaglandina (IX). Por ejemplo, el método comprende las etapas de reacción 1 y reacción 3. Alternativamente, el método puede comprender las etapas de reacción 1, reacción 3, reacción 4, reacción 5 y reacción 6. En otra alternativa, el método puede comprender las etapas de reacción 1, reacción 8 y reacción 9. En aún otra alternativa, el método para preparar treprostinil comprende las etapas de reacción 1, reacción 2, reacción 3, reacción 4, reacción 5, reacción 6, reacción 7, reacción 8 y reacción 9.

20 Tal como se usa en el presente documento, una "sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a una sal que es útil en la preparación de una composición farmacéutica y es generalmente segura, no tóxica y no es indeseable desde el punto de vista biológico ni de otro modo para uso farmacéutico.

25 Los compuestos con grupos básicos, tales como grupos amina, pueden formar sales farmacéuticamente aceptables con ácido(s) farmacéuticamente aceptable(s). Las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables adecuadas de los compuestos de la invención incluyen sales de ácidos inorgánicos (tales como ácido clorhídrico, ácidos bromhídrico, fosfórico, metafosfórico, nítrico y sulfúrico) y de ácidos orgánicos (tales como, ácido acético, ácido bencenosulfónico, benzoico, cítrico, etanosulfónico, fumárico, glucónico, glicólico, isetiónico, láctico, lactobiónico, maleico, málico, metanosulfónico, succínico, p-toluenosulfónico y tartárico). Compuestos con grupos ácidos tales como ácidos carboxílicos pueden formar sales farmacéuticamente aceptables con base(s) farmacéuticamente aceptable(s). Las sales básicas farmacéuticamente aceptables adecuadas incluyen sales de amonio, sales de metal alcalino (tales como sales de sodio y potasio) y sales de metales alcalinotérreos (tales como sales de magnesio y calcio). Compuestos con un grupo amonio cuaternario también contienen un contranión tal como cloruro, bromuro, yoduro, acetato, perclorato y similares. Otros ejemplos de tales sales incluyen clorhidratos, bromhidratos, sulfatos, metanosulfonatos, nitratos, maleatos, acetatos, citratos, fumaratos, tartratos [por ejemplo (+)-tartratos, (-)-tartratos o mezclas de los mismos incluyendo mezclas racémicas], succinatos, benzoatos y sales con aminoácidos tales como ácido glutámico. Una sal particularmente preferida es la sal de dietanolamina de treprostinil.

En una realización, el derivado de prostaciclina (por ejemplo, treprostnil) preparado según los métodos descritos en el presente documento puede tener al menos el 40 %, el 60 %, el 80 %, el 90 %, el 94 %, el 96 %, el 98 %, el 99,0 %, el 99,8 % o el 100 % de pureza quirál.

5 En una realización, el derivado de prostaciclina es treprostnil representado por la fórmula estructural (IX-1) (es decir, $m = 1$ para la fórmula estructural (IX)).

En una realización, para las fórmulas estructurales (I)-(VI) y (A), R puede seleccionarse del grupo que consiste en metilo, bencilo, $-\text{CH}_2\text{COOMe}$, $-\text{CH}_2\text{COOCH}_2\text{Ph}$, THP y TBDMS. Más específicamente, R es metilo.

10

En otra realización, para las fórmulas estructurales (I)-(V), (A) y (a), P_1 es THP.

En aún otra realización, para las fórmulas estructurales (II) y (III), P_2 es TBDMS.

15 En otra realización, para las reacciones representadas en el esquema 2, R es metilo, P_1 es THP, P_2 es TBDMS y m es 1.

En una realización, para los métodos de preparación de un derivado de prostaciclina descrito en el presente documento, las condiciones y reactivos específicos para la reacción 1 son tal como se describieron anteriormente.

20

Para la reacción 2 representada en el esquema 2 anterior, el compuesto (A) se hace reaccionar con un reactivo protector de alcohol para formar el compuesto de fórmula estructural (II). Un "reactivo protector de alcohol" es un reactivo que convierte un grupo $-\text{OH}$ en $-\text{OP}_2$. En una realización, el reactivo protector de alcohol es TBDMSCl.

25 En una realización, la reacción 2 se lleva a cabo en presencia de una base. La base adecuada que puede usarse incluye, pero no se limita a, un carbonato alcalino, un hidróxido alcalino, una amina y un hidróxido de amonio. Más específicamente, la base es una amina. Incluso más específicamente, la base es una mezcla de imidazol y dimetilaminopiridina (DMAP).

30 La reacción 2 puede llevarse a cabo en un disolvente adecuado o una mezcla de disolvente. En una realización, la reacción 2 se lleva a cabo en un disolvente orgánico, tal como disolventes etéreos (por ejemplo, dietil éter, metil *tert*-butil éter, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano y dimetoxietano), disolventes aromáticos (por ejemplo, benceno y tolueno), disolventes clorados (por ejemplo, cloruro de metileno y 1,2-dicloroetano), disolventes de alcohol (por ejemplo, metanol, etanol, 2-propanol), dimetilformamida, sulfóxido de dimetilo y acetonitrilo. En una realización, el disolvente es cloruro de metileno (CH_2Cl_2).

35

Para la reacción 3 representada en el esquema 2, el compuesto de fórmula estructural (II) se convierte en el compuesto de fórmula estructural (III) a través de una reacción de ciclación mediada por cobalto. Más específicamente, la reacción de ciclación se lleva a cabo en presencia de $\text{Co}_2(\text{CO})_8$.

40

En una realización, la reacción 3 se lleva a cabo en un disolvente orgánico o una mezcla de disolventes orgánicos. Los disolventes orgánicos adecuados incluyen, pero no se limitan a, disolventes etéreos (por ejemplo, dietil éter, metil *tert*-butil éter, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano y dimetoxietano), disolventes aromáticos (por ejemplo, benceno y tolueno), disolventes clorados (por ejemplo, cloruro de metileno y 1,2-dicloroetano), disolventes de alcohol (por ejemplo, metanol, etanol, 2-propanol), dimetilformamida, sulfóxido de dimetilo y acetonitrilo. Más específicamente, la reacción 3 se lleva a cabo inicialmente en CH_2Cl_2 seguido por la retirada del disolvente mediante destilación. La reacción se lleva a cabo posteriormente en acetonitrilo.

45

Para la reacción 4 representada en el esquema 2, el compuesto de fórmula estructural (III) se hidrogena con H_2 para formar el compuesto de fórmula estructural (IV). En una realización, la reacción de hidrogenación se lleva a cabo en presencia de un catalizador de hidrogenación. Más específicamente, la reacción de hidrogenación se lleva a cabo en presencia de Pd/C. En otra realización, la reacción de hidrogenación se lleva a cabo en presencia de una base, tal como un carbonato alcalino (por ejemplo, K_2CO_3).

50

La reacción 4 puede llevarse a cabo en un disolvente orgánico, tal como disolventes etéreos (por ejemplo, dietil éter, metil *tert*-butil éter, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano y dimetoxietano), disolventes aromáticos (por ejemplo, benceno y tolueno), disolventes clorados (por ejemplo, cloruro de metileno y 1,2-dicloroetano), disolventes de alcohol (por ejemplo, metanol, etanol, 2-propanol), dimetilformamida, sulfóxido de dimetilo y acetonitrilo. Más específicamente, la reacción se lleva a cabo en EtOH.

60

Para la reacción 5, el compuesto de fórmula estructural (IV) se hace reaccionar con un agente reductor para formar el compuesto de fórmula estructural (V). Un "agente reductor" es un reactivo que puede convertir un grupo funcional carbonilo en un grupo funcional alcohol. Los agentes reductores adecuados que pueden usarse incluyen, pero no se limitan a, NaBH_4 y LiAlH_4 . Más específicamente, el agente reductor es NaBH_4 . En una realización, la reacción 5 se lleva a cabo en presencia de una base, tal como un hidróxido alcalino (por ejemplo NaOH). La reacción 5 puede llevarse a cabo en un disolvente orgánico, tal como los descritos anteriormente. Más específicamente, la reacción se

65

lleva a cabo en EtOH.

5 Para la reacción 6, el compuesto de fórmula estructural (V) se hace reaccionar con un ácido fuerte, tal como ácido p-toluenosulfónico (pTsOH), TFA, TfOH o ácido clorhídrico, para formar el compuesto de fórmula estructural (VI). Más específicamente, el ácido es pTsOH. La reacción 6 puede llevarse a cabo en un disolvente orgánico, tal como los descritos anteriormente. Más específicamente, el disolvente es MeOH.

10 Para la reacción 7, el compuesto de fórmula estructural (VI) se hace reaccionar con Ph_2PH en presencia de una base. En una realización, la base es alquil-litio. Más específicamente, la base es nBuLi. La reacción 7 puede llevarse a cabo en un disolvente orgánico. Los disolventes orgánicos a modo de ejemplo se describieron anteriormente. En una realización, la reacción 7 se lleva a cabo en tetrahidrofurano (THF).

15 Para la reacción 8, el compuesto de fórmula estructural (VII) se hace reaccionar con $\text{X}_1(\text{CH}_2)_m\text{CN}$ para formar el compuesto de fórmula estructural (VIII), en el que X_1 es un grupo saliente y m es 1, 2 ó 3. Un "grupo saliente" es un resto que puede desplazarse fácilmente por un nucleófilo. Por ejemplo, un grupo saliente es un haluro (por ejemplo, -Cl, -Br, -I), un grupo sulfonato (por ejemplo, MeSO_2O^- , $\text{CF}_3\text{SO}_2\text{O}^-$, $\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4\text{SO}_2\text{O}^-$, o $\text{C}_6\text{H}_5\text{SO}_2\text{O}^-$). Más específicamente, X_1 es -Cl y m es 1.

20 En una realización, la reacción 8 se lleva a cabo en presencia de una base, tal como un carbonato alcalino (por ejemplo, K_2CO_3).

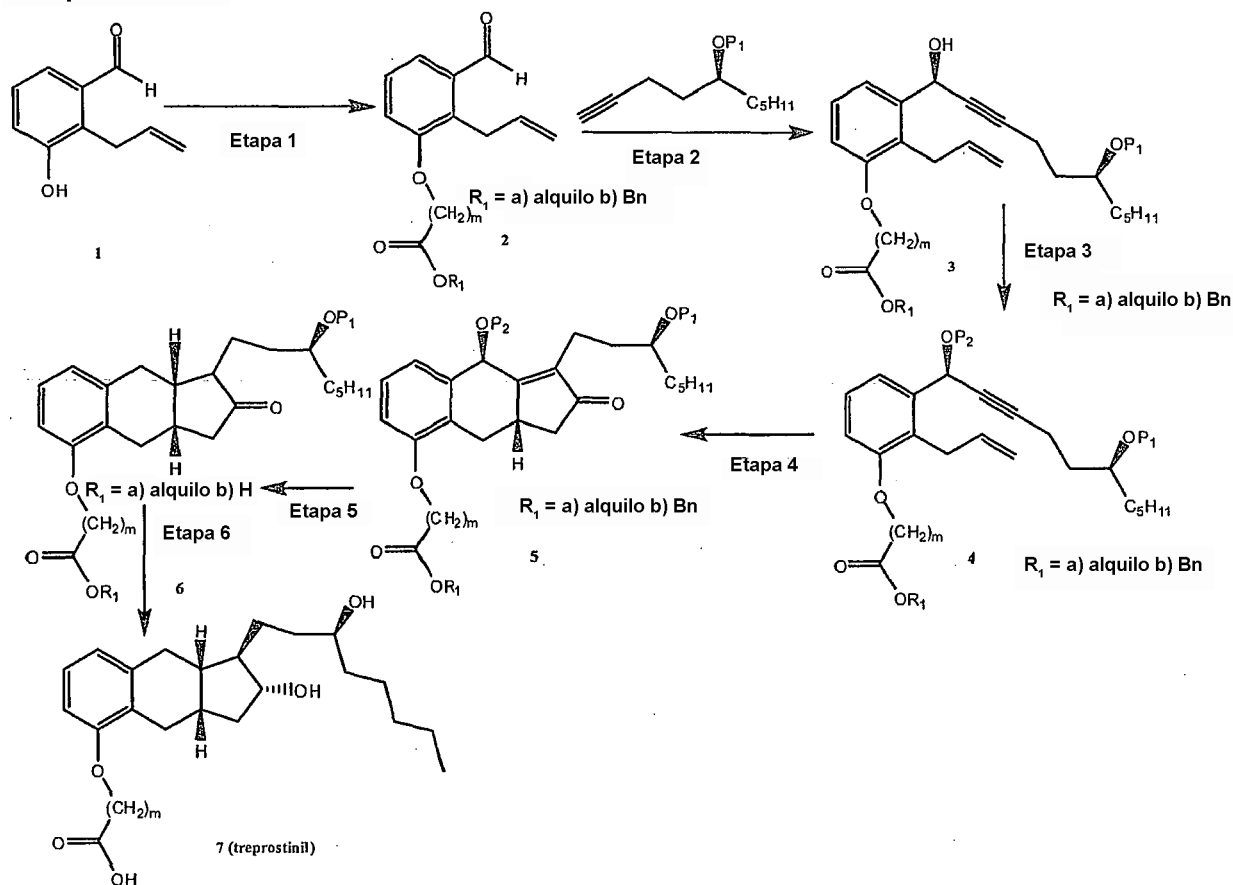
La reacción 8 puede llevarse a cabo en un disolvente orgánico, tal como los descritos anteriormente. Más específicamente, el disolvente es acetona.

25 Para la reacción 9, el compuesto de fórmula estructural (VIII) se hace reaccionar con una base, tal como un hidróxido alcalino (por ejemplo, NaOH). La reacción puede llevarse a cabo en un disolvente orgánico, tal como los descritos anteriormente. En una realización, la reacción se lleva a cabo en EtOH.

30 También se divulgan los derivados de prostaciclina representados por la fórmula estructural (IX) (por ejemplo, treprostínil) preparados mediante los métodos descritos en el presente documento.

35 En algunas realizaciones de esta divulgación, puede prepararse un derivado de prostaciclina representado por la fórmula estructural (IX), tal como treprostínil, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo usando una o más reacciones del esquema 3:

Esquema 3.



En el esquema 3, R_1 puede ser un grupo alquilo o un grupo bencilo sustituido o no sustituido, y P_1 son tal como se describieron anteriormente para la fórmula estructural (A); P_2 es un grupo protector de alcohol; y m es 1, 2, ó 3.

El compuesto (7) en el esquema 3 se corresponde con el derivado de prostaciclina representado por la fórmula estructural (IX) precedente en la divulgación, el compuesto (2) en el esquema 3 se corresponde con el compuesto de fórmula estructural (A) precedente en la divulgación, mientras que la etapa 2 se corresponde con la reacción 1 precedente en la divulgación.

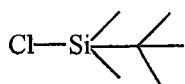
En algunas realizaciones, un método de preparación de un derivado de prostaciclina representado por la fórmula estructural (IX) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo puede comprender la etapa 2 del esquema 3. El método también puede incluir opcionalmente una o más etapas seleccionadas del grupo que consiste en la etapa 1, etapa 3, etapa 4, etapa 5 y etapa 6 mostradas en el esquema 3 junto con la etapa 2 para producir el derivado de prostaglandina (IX). Por ejemplo, el método comprende la etapa 2 y etapa 3. Alternativamente, el método puede comprender la etapa 2, etapa 3 y etapa 4. En otra alternativa, el método puede comprender las etapas de etapa 2, etapa 5 y etapa 6. En otra alternativa, el método puede comprender la etapa 1 y etapa 2. En aún otra alternativa, el método para preparar treprostínil puede comprender la etapa 1, etapa 2, etapa 3, etapa 4, etapa 5 y etapa 6.

Las reacciones del esquema 3 pueden ser particularmente útiles para R igual a $-(CH_2)_mCO_2R_1$, en el que $m=1, 2$ ó 3 y R_1 es un grupo alquilo, tal como un grupo alquilo C1-C5 lineal o ramificado, o un grupo bencilo sustituido o no sustituido. En comparación con los métodos de la técnica anterior, tales como los divulgados en las patentes estadounidenses n.ºs 6.700.025, 6.809.223, 6.528.668 y 6.441.245, el método del esquema 3 puede incluir menos etapas para preparar un derivado de prostaciclina representado por la fórmula estructural (IX).

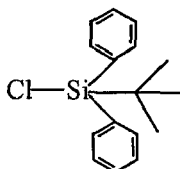
La etapa 1 del esquema 3 puede realizarse haciendo reaccionar el compuesto 1 con R_2COOR_1 , en el que R_2 puede ser un grupo saliente tal como halógeno, por ejemplo Cl, I, o Br, tosilato, mesilato o triflato, y R_1 es un grupo alquilo o un grupo bencilo sustituido o no sustituido. En algunas realizaciones, la reacción puede llevarse a cabo en presencia de una base, que puede ser un carbonato alcalino, tal como K_2CO_3 . En algunas realizaciones, la base puede ser *terc*-butóxido de potasio (t-BuOK), hidruro de sodio (NaH), hidróxido de sodio (NaOH), hidróxido de litio (LiOH), hidróxido de potasio (KOH), etc. La reacción puede llevarse a cabo en varios disolventes incluyendo butanona, propanona, N,N-dimetilformamida (DMF), dimetoxietano (DME), sulfóxido de dimetilo (DMSO), tetrahidrofurano (THF), tolueno y acetona.

La etapa 2 del esquema 3 puede realizarse tal como se describió anteriormente para la reacción 1 del esquema 2.

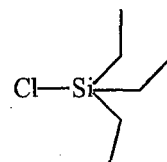
La etapa 3 del esquema 3 puede realizarse por el compuesto (A) con un reactivo protector de alcohol para formar el compuesto de fórmula estructural (4). Un "reactivo protector de alcohol" es un reactivo que convierte un grupo -OH en -OP₂. En algunas realizaciones, P₂ puede ser *tert*-butildimetilsililo (TBDMS), *tert*-butildifenilsililo (TBDPS), trietilsililo (TES) o trifenilmetilo (grupo tritilo). Los reactivos protectores de alcohol respectivos pueden ser TBDMSCl o TBDMSOTf para TBDMS, TESCl para TES, TBDPSCI para TBDPS y cloruro de tritilo para tritilo. En algunas realizaciones, puede preferirse TBDMS como P₂ y puede preferirse TBDMSCl como reactivo protector de alcohol. La fórmula química de reactivos protectores a modo de ejemplo se presenta a continuación.



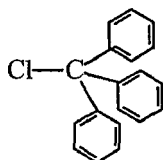
cloruro de *tert*-butildimetilsililo
TBDMSCl



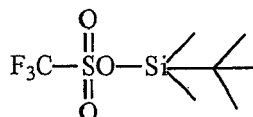
cloruro de *tert*-butildifenilsililo
TBDPSCI



cloruro de trietilsililo
TESCl



cloruro de tritilo o cloruro de trifenilmetilo



trifluorometanosulfonato de *tert*-butildimetilsililo
TBDMSOTf

En una realización, la etapa 3 del esquema 3 puede llevarse a cabo en presencia de una base. La base adecuada que puede usarse incluye, pero no se limita a, un carbonato alcalino, un hidróxido alcalino, una amina y un hidróxido de amonio. En una realización específica, la base puede ser una amina, tal como de imidazol, 4-dimetilaminopiridina (DMAP) o una mezcla de los mismos.

La etapa 3 del esquema 3 puede llevarse a cabo en un disolvente adecuado o una mezcla de disolventes. En una realización, la etapa 3 del esquema 3 puede llevarse a cabo en un disolvente orgánico, tal como disolventes etéreos (por ejemplo, dietil éter, metil *tert*-butil éter, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano y dimetoxietano), disolventes aromáticos (por ejemplo, benceno y tolueno), disolventes clorados (por ejemplo, cloruro de metileno y 1,2-dicloroetano), dimetilformamida, sulfóxido de dimetilo y acetonitrilo. En una realización, el disolvente puede ser cloruro de metileno (CH₂Cl₂).

La etapa 4 del esquema 3 puede realizarse convirtiendo el compuesto de fórmula estructural (4) en el compuesto de fórmula estructural (5). En algunas realizaciones, tal conversión puede realizarse mediante una reacción de ciclación mediada por cobalto. Tal reacción de ciclación puede llevarse a cabo, por ejemplo, en presencia de Co₂(CO)₈.

En una realización, la etapa 4 del esquema 3 puede llevarse a cabo en un disolvente orgánico o una mezcla de disolventes orgánicos. Los disolventes orgánicos adecuados incluyen, pero no se limitan a, disolventes etéreos (por ejemplo, dietil éter, metil *tert*-butil éter, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano y dimetoxietano), disolventes aromáticos (por ejemplo, benceno y tolueno), disolventes clorados (por ejemplo, cloruro de metileno y 1,2-dicloroetano), disolventes de alcohol (por ejemplo, metanol, etanol, 2-propanol), dimetilformamida, sulfóxido de dimetilo y acetonitrilo. En algunas realizaciones, la etapa 4 del esquema 3 puede llevarse a cabo en 1,2-dimetoxietano seguido por la retirada del disolvente mediante destilación.

En algunas realizaciones, la etapa 4 puede llevarse a cabo usando desde aproximadamente el 2 hasta el 15 % en moles o desde el 3 hasta el 12 % en moles o desde el 5 hasta el 10 % en moles o cualquier subintervalo dentro de los intervalos mencionados anteriormente de Co₂(CO)₈. En algunas realizaciones, la etapa 4 puede llevarse a cabo bajo una atmósfera de monóxido de carbono usando desde aproximadamente el 2 hasta el 15 % en moles o desde el 3 hasta el 12 % en moles o desde el 5 hasta el 10 % en moles o cualquier subintervalo dentro de los intervalos mencionados anteriormente de Co₂(CO)₈. Tales condiciones pueden ahorrar costes y/o evitar la laboriosa cromatografía en columna y, por tanto, ahorrar tiempo en comparación con la ciclación estequiométrica de Pauson-Khand tal como la usada, por ejemplo, en la patente estadounidense n.º 6.765.117.

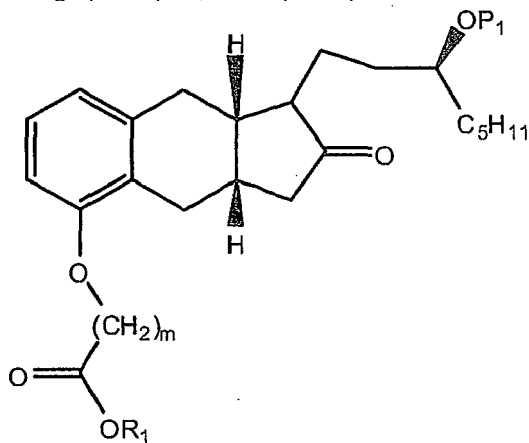
En algunas realizaciones, la reacción de la etapa 4 puede llevarse a cabo a presión atmosférica. Aún en algunas realizaciones, la reacción de la etapa 4 puede llevarse a cabo a una presión que es mayor que la presión

atmosférica. El uso de la presión elevada puede hacer que la reacción de la etapa 4 sea más rápida en comparación con la reacción a presión atmosférica. En algunas realizaciones, la reacción de la etapa 4 puede llevarse a cabo a una presión que oscila entre 68,9 kPa y 1723,7 kPa (entre 10 psi y 250 psi) o entre 137,9 kPa y 1723,7 kPa (entre 20 psi y 250 psi) o entre 137,9 kPa y 1379 kPa (entre 20 psi y 200 psi) o cualquier subintervalo dentro de estos intervalos.

La etapa 5 del esquema 3 puede realizarse hidrogenando el compuesto de fórmula estructural (5) para formar un compuesto hidrogenado de fórmula (6) o (6'). La reacción de hidrogenación puede implicar hacer reaccionar el compuesto de fórmula estructural (5) con H₂. En algunas realizaciones, la reacción de hidrogenación puede llevarse a cabo en presencia de un catalizador de hidrogenación. Tal catalizador de hidrogenación puede comprender un catalizador de hidrogenación metálico, tal como Pd. En algunas realizaciones, el catalizador de hidrogenación puede ser Pd/C. En algunas realizaciones, la reacción de hidrogenación puede llevarse a cabo en presencia de una base, que puede ser un carbonato alcalino, tal como K₂CO₃.

La etapa 5 del esquema 3 puede llevarse a cabo en un disolvente orgánico, tal como disolventes etéreos (por ejemplo, dietil éter, metil *tert*-butil éter, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano y dimetoxietano), disolventes aromáticos (por ejemplo, benceno y tolueno), disolventes clorados (por ejemplo, cloruro de metileno y 1,2-dicloroetano), disolventes de alcohol (por ejemplo, metanol, etanol, 2-propanol), dimetilformamida, sulfóxido de dimetilo y acetonitrilo.

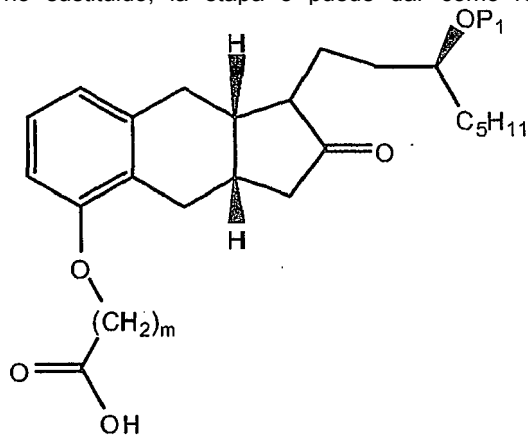
Cuando R₁ es un grupo alquilo, la etapa 5 puede dar como resultado el compuesto hidrogenado de fórmula



estructural (6):

(6). Cuando R₁ es un grupo bencilo sustituido o

no sustituido, la etapa 5 puede dar como resultado el compuesto hidrogenado de fórmula estructural (6'):



(6'), que tiene su grupo bencilo escindido como resultado de la

hidrogenación.

La etapa 6 del esquema 3 puede realizarse convirtiendo el compuesto hidrogenado representado por la fórmula estructural (6) o (6') en un compuesto representado por la fórmula estructural (7) o (IX). En algunas realizaciones, la conversión de la etapa 6 puede realizarse en presencia de un agente reductor, que puede usarse para la reducción de la cetona a alcohol en el anillo de ciclopentilo. El agente reductor puede ser, por ejemplo, NaBH₄, NaCNBH₃ o LiBH₄. En algunas realizaciones, el agente reductor puede usarse junto con una base, que puede usarse para hidrólisis del grupo éster a ácido. La base puede ser, por ejemplo, NaOH, KOH, LiOH o Ba(OH)₂. En algunas realizaciones, la etapa 6 puede llevarse a cabo en presencia de un ácido, que puede usarse para obtener un ácido libre a partir del grupo éster tras su hidrólisis y/o retirar el grupo protector P₁ de la cadena lateral. En algunas realizaciones, el ácido puede ser, por ejemplo, HCl, ácido acético, ácido fórmico, ácido trifluoroacético, ácido para-toluenosulfónico, H₂SO₄ diluido, HNO₃ diluido o una resina ácida unida a polímero, tal como Amberlyst-15 o Dowex

50WX-X8. Los disolventes que pueden usarse para la conversión de la etapa 6, pueden incluir agua y/o disolventes orgánicos, tales como alcoholes, por ejemplo etanol. En algunas realizaciones, la etapa 6 puede realizarse en presencia de dos o más del agente reductor, la base y el ácido. En algunas realizaciones, la etapa 6 puede llevarse a cabo en presencia de los tres, el agente reductor, la base y el ácido.

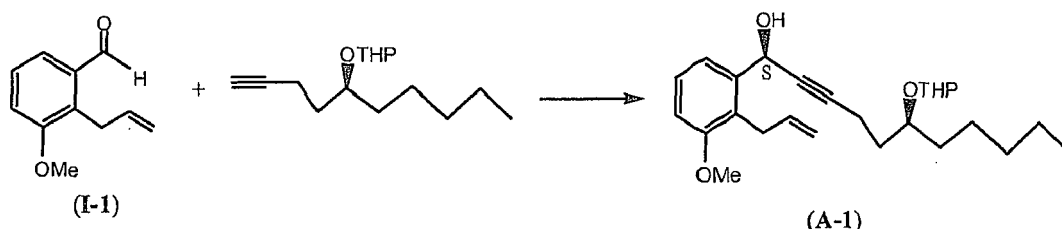
5 La etapa 6 puede permitir realizar uno o más de lo siguiente en un único recipiente: reducción de la cetona del compuesto (6) para dar alcohol del compuesto (7), hidrólisis del grupo éster del compuesto (6) para dar un ácido libre del compuesto (7) y retirada del grupo protector P₁ del compuesto (6).

10 Por ejemplo, la conversión del compuesto de fórmula estructural (6), cuando R₁ es un grupo alquilo, la reacción de conversión puede lograr la escisión del grupo protector P₁ y la hidrólisis de éster de R para dar un ácido libre en un único recipiente. Esta conversión también puede incluir reducción de la cetona del compuesto (6) a alcohol del compuesto (7).

15 La presente divulgación también se refiere a productos intermedios para la síntesis un derivado de prostaciclina representado por la fórmula estructural (IX), tal como los compuestos de las fórmulas (2), (3), (4), (5) y (6, 6') en el esquema 3.

La invención está ilustrada adicionalmente por, aunque no está limitada en modo alguno a, los siguientes ejemplos.

20 Ejemplo de referencia 1. Preparación de alcohol bencílico quiral (A-1)

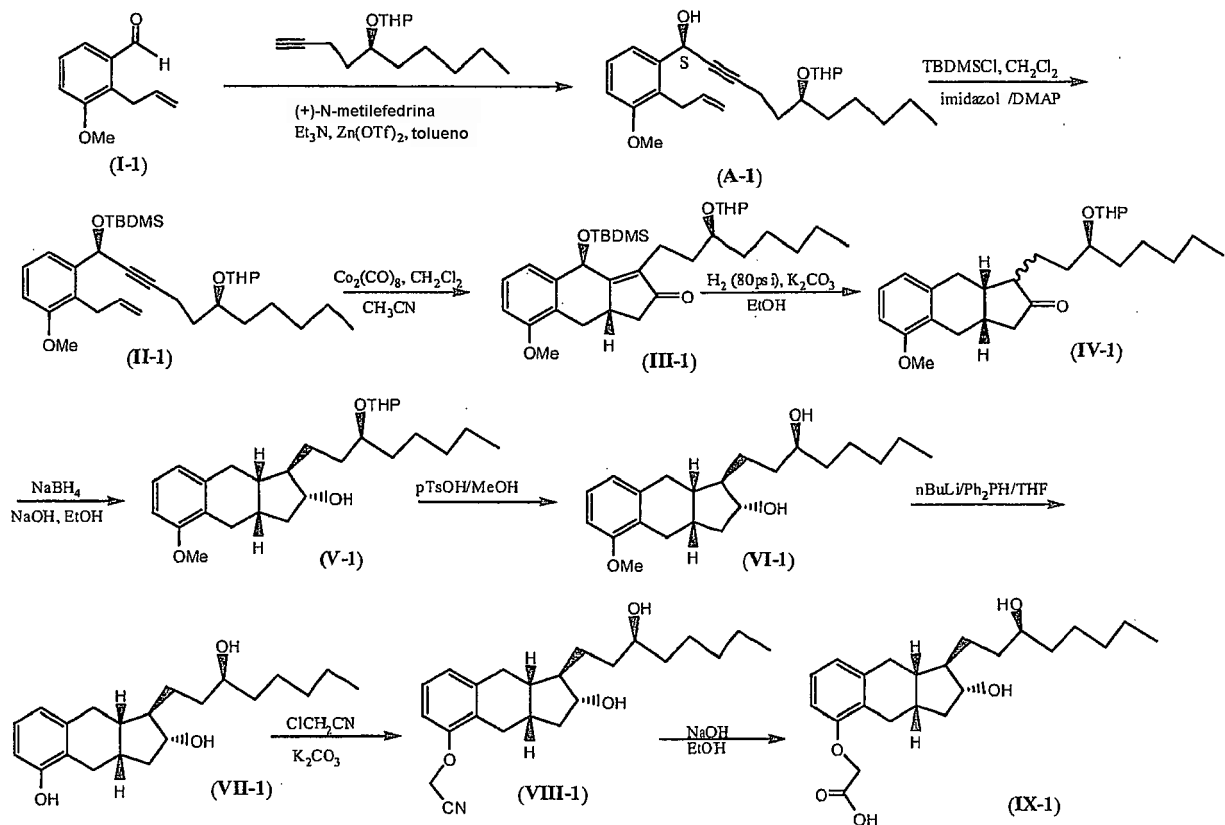


25 Se cargó un matraz de fondo redondo, de dos bocas, de 50 ml equipado con un agitador mecánico con triflato de zinc (2,16 g, 0,0059 mol) y (+)-N-metilefedrina (0,814 g, 0,0045 mol) en tolueno (10 ml). A esta mezcla se le añadió trietilamina (0,459 g, 0,0045 mol) y se agitó esta mezcla gelatinosa a temperatura ambiental durante 30-60 minutos. Entonces, se trató esta mezcla con una disolución de alquino (1,08 g, 0,0045 mol) en tolueno (1 ml), se agitó a temperatura ambiental durante 15 minutos seguido por disolución de aldehído (0,250 g, 0,0014 mol). Se monitorizó el avance de la reacción mediante CCF (se monitorizó la finalización de la reacción mediante cromatografía de capa fina (CCF) usando una placa de gel de sílice de capa fina; eluyente: 20% de acetato de etilo en hexanos). Tras agitar la mezcla durante 3 h, CCF indicó la finalización de la reacción. En este punto, se inactivó la mezcla de reacción mediante la adición lenta de cloruro de amonio saturado (10 ml). Esto se agitó durante 5-10 minutos y se separó la fase orgánica que contenía el compuesto deseado. Se lavó la fase acuosa con acetato de etilo (10 ml). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera (15 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a vacío para obtener un producto en bruto (2,0 g). Se purificó el producto en bruto mediante cromatografía en columna usando gel de sílice de 250-400 de malla. Se usó un gradiente de disolvente de acetato de etilo en hexanos (5-20 %) para eluir el producto de la columna. Se combinaron todas las fracciones que contenían el producto deseado y se concentraron a vacío para dar alcohol bencílico quiral puro A-1 (0,360 g, ~87 %), se caracterizó el compuesto mediante los datos de ¹H, ¹³C-RMN, IR, CL-EM y HPLC quiral. ¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ 0,87 (t, 3H), 1,18-1,86 (m, 17H), 2,28 (dt, 1H), 2,34-2,45 (m, 2H), 3,40-3,53 (m, 1H), 3,54-3,62 (m, 1H), 3,63-3,75 (m, 1H), 3,81 (s, 3H, OCH₃), 3,83-3,92 (m, 1H), 4,62-4,66 (m, 1H), 4,89-5,05 (m, 2H), 5,59-5,61 (fusionado dos s, 1H), 5,91-6,04 (m, 1H), 6,85-6,82 (d, 1H), 7,20-7,26 (m, 1H), y 7,31-7,36 (m, 1H); ¹³C-RMN (CDCl₃, 75 MHz): δ 14,13, 14,18, 14,98, 15,56, 19,96, 21,14, 22,71, 24,77, 25,34, 25,57, 29,51, 31,17, 31,23, 32,07, 32,19, 32,69, 33,51, 33,94, 35,13, 55,86, 60,49, 62,12, 62,18, 62,82, 75,36, 75,89, 80,20, 80,53, 86,97, 87,42, 97,31, 98,06, 110,63, 114,80, 119,18, 119,27, 125,86, 127,44, 127,50, 137,15, 140,78, 157,68; IR: 3411, 2230, 1638, 1259, 1133, 1023, 755 cm⁻¹; EM(m/z): [M+Na]⁺ 437,35.

50 Ejemplo de referencia 2. Preparación de treprostínil (IX-1)

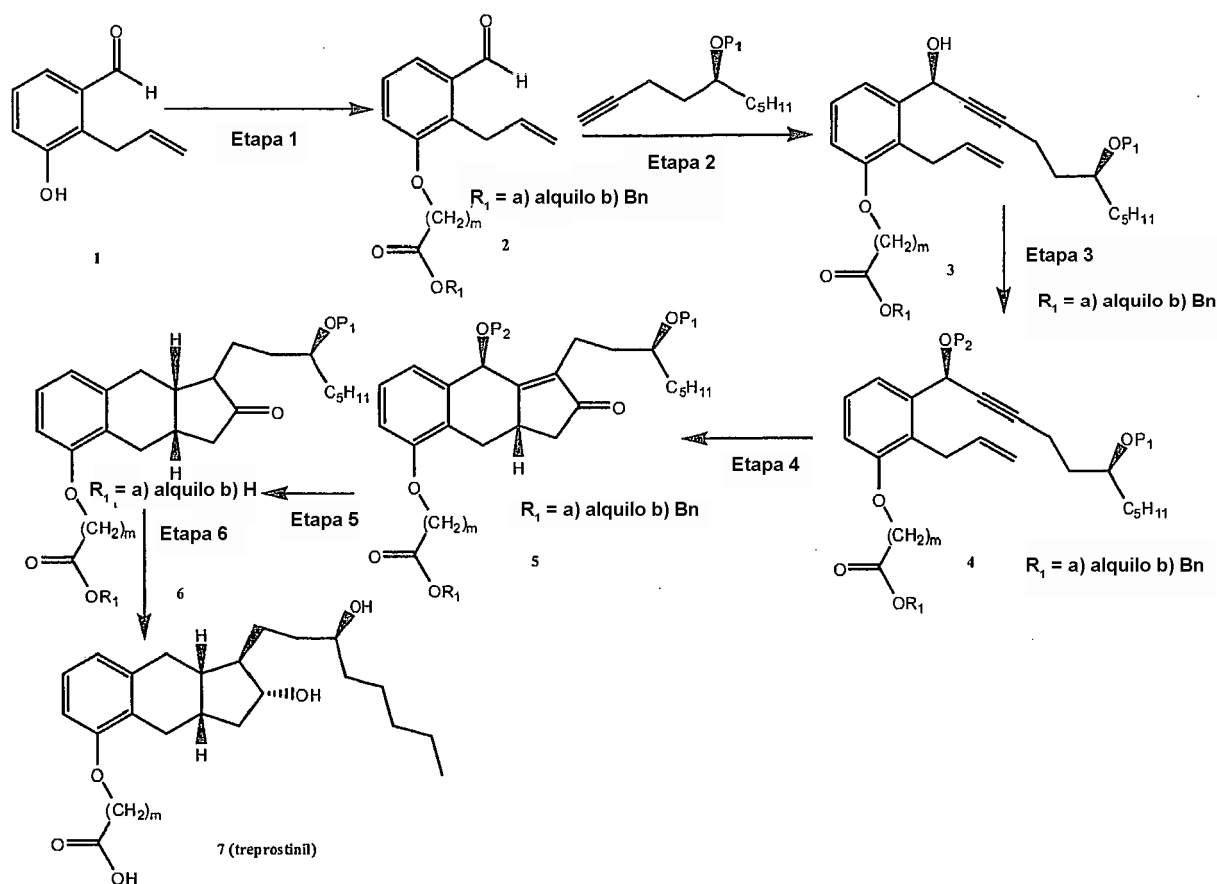
Puede prepararse treprostínil según el esquema 4. Se describen condiciones de reacción a modo de ejemplo para producir el alcohol bencílico quiral (compuesto A-1) en el ejemplo 1. Las condiciones a modo de ejemplo para otras reacciones representadas en el esquema 3 son tal como se describen en las patentes estadounidenses n.^{os} 6.700.025, 6.809.223, 6.528.668 y 6.441.245.

55



Esquema 4

Ejemplo 3. Preparación de treprostinil



Los inventores han desarrollado una ruta estereoselectiva para la síntesis de treprostinil (7) a partir del aldehído (1) y la cadena lateral (SCiv). Esta ruta puede implicar adición estereoselectiva directa de un alquino a 2-alil-3-[(carbometoxi)metoxi]benzaldehído de partida (2) e ilustra la utilidad de síntesis catalítica de una ciclación de Pauson-Khand (PKC) para la síntesis de un principio activo, treprostinil (7, UT-15). La O-alquilación del 3-hidroxi-2-alilbenzaldehído fácilmente disponible (etapa 1-->2) con bromoacetato de metilo proporcionó el material de partida requerido (2) para lograr esta síntesis. Las etapas en la síntesis pueden implicar una adición estereoselectiva de un alquino, y una estereoselección eficaz efectuada en la PKC de un benzoenoino bajo la acción de un grupo protector P_1 , tal como el grupo bencílico OTBDMS. Este grupo protector puede actuar como grupo de estereodirecciónamiento temporal y puede retirarse de manera conveniente mediante hidrogenólisis concomitante en la hidrogenación catalítica del producto enona de PKC. En la etapa final, la reducción, la escisión de P_1 y la hidrólisis de éster pueden lograrse en un único recipiente para obtener el producto análogo de prostaglandina deseado, tal como treprostinil (7).

La ventaja de la presente química puede incluir, pero no se limita a: 1) adición estereoselectiva directa de alquino a aldehído; 2) esta ruta también puede eliminar la necesidad de cuatro etapas en la síntesis de la técnica anterior de derivados de prostaciclina divulgada, por ejemplo, en Moriarty *et al* (patente estadounidense n.º 6.765.117). En particular, la presente ruta puede eliminar una o más de las siguientes etapas de la síntesis de la técnica anterior (patente estadounidense n.º 6.765.117):

1) Etapa de adición de Grignard (compuesto 5-compuesto 6 en la patente estadounidense n.º 6.765.117);

2) Etapa de oxidación con PCC (compuesto 6-compuesto 7 en la patente estadounidense n.º 6.765.117);

3) Etapa de reducción quiral, también conocida como reducción de Corey (compuesto 7-compuesto 8 en la patente estadounidense n.º 6.765.117);

4) Desmetilación de éster fenilmetílico (compuesto 13-compuesto 14 en la patente estadounidense n.º 6.765.117).

El presente esquema de síntesis no sólo puede reducir el número de etapas químicas para obtener treprostinil sino también eliminar las tediosas purificaciones cromatográficas en columna requeridas en los métodos de la técnica anterior, tales como el de la patente estadounidense n.º 6.765.117 en etapas intermedias. Tal eliminación de las purificaciones cromatográficas de la técnica anterior puede ahorrar significativamente mano de obra y grandes volúmenes de disolventes. Por ejemplo, la ruta de la técnica anterior de la patente estadounidense n.º 6.765.117

tiene 15 etapas y requiere purificaciones cromatográficas en todas ellas menos 1 (compuesto 11-compuesto 12). La presente síntesis tiene sólo 6 etapas y puede incluir purificación cromatográfica en como mucho tres etapas (etapa 2, etapa 3 y etapa 4).

5 El presente esquema de síntesis puede permitir realizar las reacciones a temperatura ambiente sin la necesidad de reactores criogénicos, que se requieren en los métodos de la técnica anterior, tales como el de la patente estadounidense n.º 6.765.117. Por ejemplo, la ruta de la técnica anterior de la patente estadounidense n.º 6.765.117 requiere reactores criogénicos en la etapa de reducción quiral (compuesto 7-compuesto 8) y en la desmetilación de éster fenilmetílico (compuesto 13-compuesto 14).

10 La presente síntesis no implica el uso de reactivos costosos que se requieren en los métodos de la técnica anterior, tales como el de la patente estadounidense n.º 6.765.117. Por ejemplo, la ruta de la técnica anterior de la patente estadounidense n.º 6.765.117 en la etapa de reducción quiral (compuesto 7-compuesto 8) usaba el compuesto (B) de partida como reactivo de Corey (B+C), que es un reactivo costoso. El reactivo de Corey (B+C) por sí mismo también es un reactivo costoso.

Este informe proporciona los detalles experimentales sobre la síntesis de treprostinil (7) a continuación.

20 *Etapas 1:* 2-alil-3-[(carbometoxi)metoxi]benzaldehído (2).

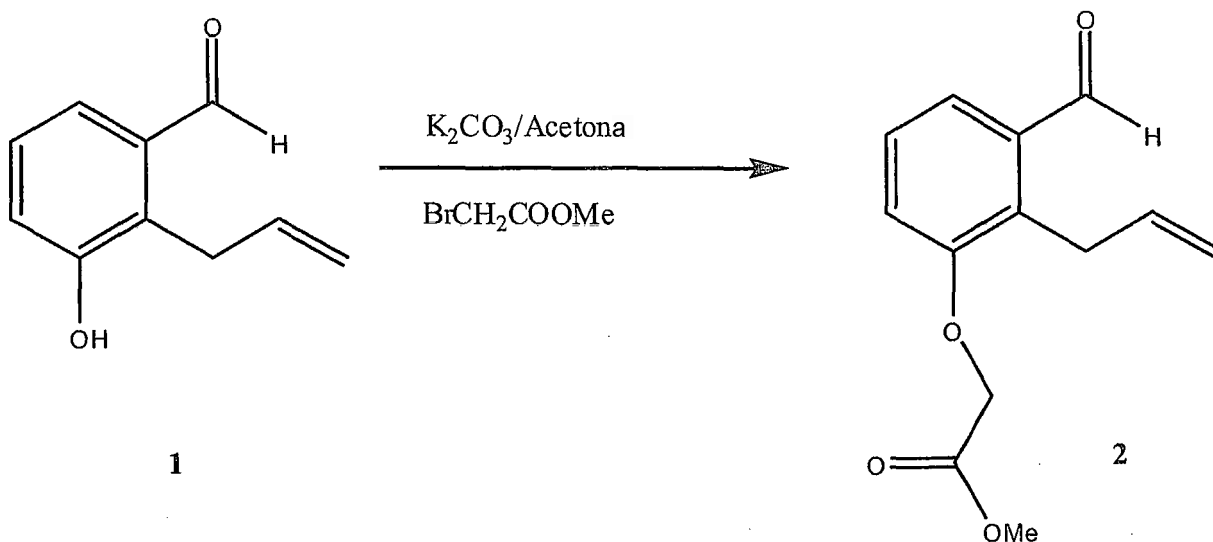


Tabla 1

Nombre	PM	Cantidad	moles
Aldehído (1)	162,18	2,5 g	0,015
Bromoacetato de metilo	152,97	2,5 g	0,016
K ₂ CO ₃	138,21	6,3 g	0,045
Acetona	NA	50 ml	NA

25 Procedimiento: Se cargó un matraz de fondo redondo de 100 ml equipado con un agitador magnético y una barra de agitación con una disolución de 3-hidroxi-2-alilbenzaldehído (1) (2,5 g en 50 ml de acetona), bromoacetato de metilo (2,5 g, 1,10 eq.) y carbonato de potasio en polvo (6,3 g, 3,0 eq.). Se agitó la mezcla a 40 °C durante cuatro horas y se monitorizó el avance de la reacción mediante CCF (nota 1). Tras la finalización de la reacción, se filtró la suspensión y se evaporó el filtrado a vacío para dar una masa semisólida en bruto. Esto se suspendió en 30 ml de hexanos y se agitó durante 15 minutos. Se separó un sólido de los hexanos y se recogió mediante filtración para obtener el compuesto (2) como un sólido blanquecino; rendimiento 3,48 g (99 %), pf 46-47 °C. La estructura fue coherente con datos espectrales. IR (puro) cm⁻¹: 3084,2761, 1735, 1692; ¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ 3,78 (s, 3H), 3,91 (d, 2H, J=6 Hz), 4,71 (s, 2H), 4,98 (m, 2H), 6,03 (m, 1H), 6,96 (d, ¹H, J=8 Hz), 7,33 (dd, 1H, J=8 Hz), 7,52 (d, ¹H, J=8 Hz); ¹³C-RMN (CDCl₃, 75 MHz) 8 28,32, 52,37, 66,01, 115,75, 117,05, 123,73, 127,55, 131,73, 135,40, 136,58, 156,23, 169,09, 192,08; EM: (M+1) 235,41.

30 Nota 1: Se monitorizó la finalización de la reacción mediante CCF usando una placa de gel de sílice de capa fina; eluyente: 20 % de acetato de etilo en hexanos.

40 *Etapas 2:* Preparación de bencil-alquinal quiral (3).

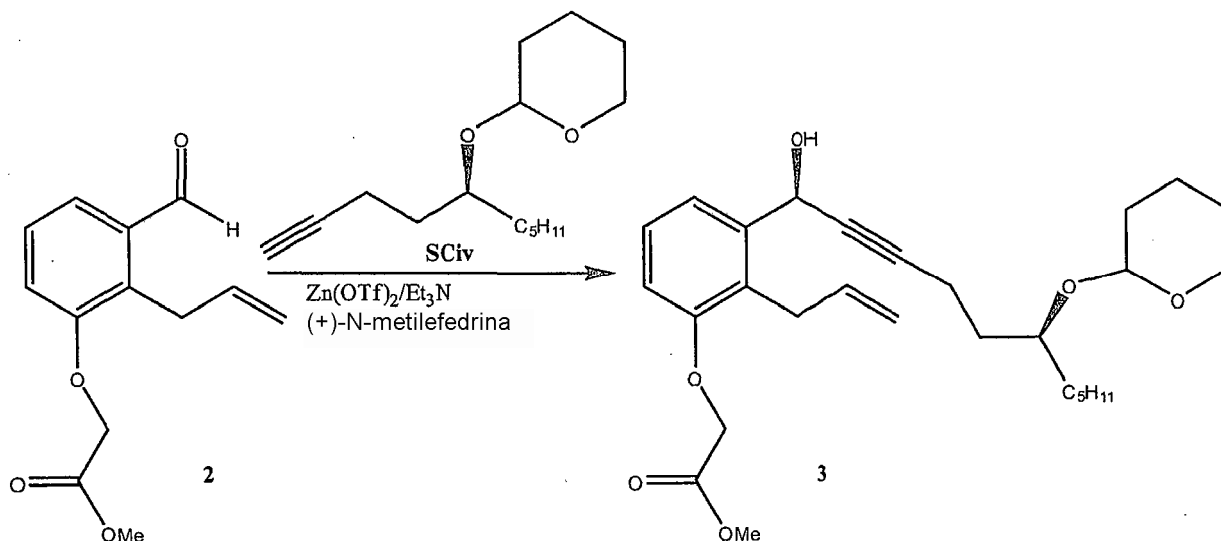


Tabla 2

Nombre	PM	Cantidad	moles
Aldehído (2)	234,25	0,50 g	0,0026
Cadena lateral de alquino (Sciv)	238,37	1,57 g	0,0065
Triflato de zinc	363,51	3,17 g	0,0087
(+)-N-Metilefedrina	179,26	1,22 g	0,0068
Trietilamina	101,19	0,68 g	0,0068
Tolueno	NA	10 ml	NA

Procedimiento: Se cargó un matraz de fondo redondo, de dos bocas, de 50 ml equipado con un agitador magnético y una barra de agitación con triflato de zinc (3,17 g, 0,0087 mol) y (+)-N-metilefedrina (1,22 g, 0,0068 mol) en tolueno (5 ml). A esta mezcla se le añadió trietilamina (0,68 g, 0,0068 mol) y se agitó esta mezcla gelatinosa a temperatura ambiental durante 1-2 h. A esta mezcla se le añadió entonces una disolución de alquino (1,57 g, 0,0065 mol) en tolueno (4 ml), se agitó a temperatura ambiental durante 15-30 minutos seguido por la adición de una disolución de aldehído (2) (0,50 g, 0,0026 mol en 1-2 ml de tolueno). Se monitorizó el avance de la reacción mediante CCF (nota 1). Tras agitar la mezcla a temperatura ambiente durante 16 h, CCF indicó la finalización de la reacción. Se inactivó la mezcla de reacción mediante la adición lenta de agua (10 ml). Esto se agitó durante 5-10 minutos y se separó la fase orgánica que contenía el compuesto deseado. Se extrajo la fase acuosa con acetato de etilo (10 ml). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera (10 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentró el filtrado a vacío para obtener un producto en bruto. Se purificó el producto en bruto mediante cromatografía en columna usando gel de sílice de 250-400 de malla. Se usó un gradiente de disolvente de acetato de etilo en hexanos (5-20 %) para eluir el producto de la columna. Se combinaron todas las fracciones que contenían el producto puro deseado y se concentraron a vacío para dar bencil-alquinol quiral puro (3, 700 mg, -70 %). La estructura fue coherente con datos espectrales.

¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ 0,84 (t, 3H, J=6 Hz), 1,25-1,82 (m, 17H), 2,28 (t, ¹H, J=6 Hz), 2,34-2,42 (m, 2H), 3,42-3,52 (m, 1H), 3,61-3,74 (m, 3H), 3,78 (s, 3H), 3,81-3,95 (m, 1H), 4,61 (s, 2H), 4,68 (m, 1H), 4,94-5,01 (m, 2H), 5,62 (s a, 1H), 5,97-6,07 (m, 1H), 6,76 (d, ¹H, J=8 Hz), 7,16-7,27 (m, 1H), 7,38-7,43 (m, 1H); ¹³C-RMN (CDCl₃, 75 MHz) 84,75, -4,38, -3,49, 14,12, 14,16, 14,84, 15,52, 18,06, 18,38, 20,04, 20,24, 22,70, 24,76, 25,25, 25,56, 25,72, 25,94, 29,67, 31,22, 31,28, 32,05, 32,11, 32,65, 33,41, 34,01, 35,08, 52,22, 62,36, 62,84, 63,09, 66,04, 75,41, 76,44, 76,68, 80,83, 81,22, 85,57, 86,01, 97,31, 98,85, 110,89, 114,80, 119,77, 119,82, 125,56, 127,11, 127,16, 136,46, 136,52, 142,66, 142,73, 155,83, 169,68; EM: (M+Na) 495,6.

Nota 1: Se monitorizó la finalización de la reacción mediante cromatografía de capa fina (CCF) usando una placa de gel de sílice de capa fina; eluyente: 20 % de acetato de etilo en hexanos.

Etapa 3: Preparación de bencilaquinil *tert*-butildimetilsilil éter quiral (4)

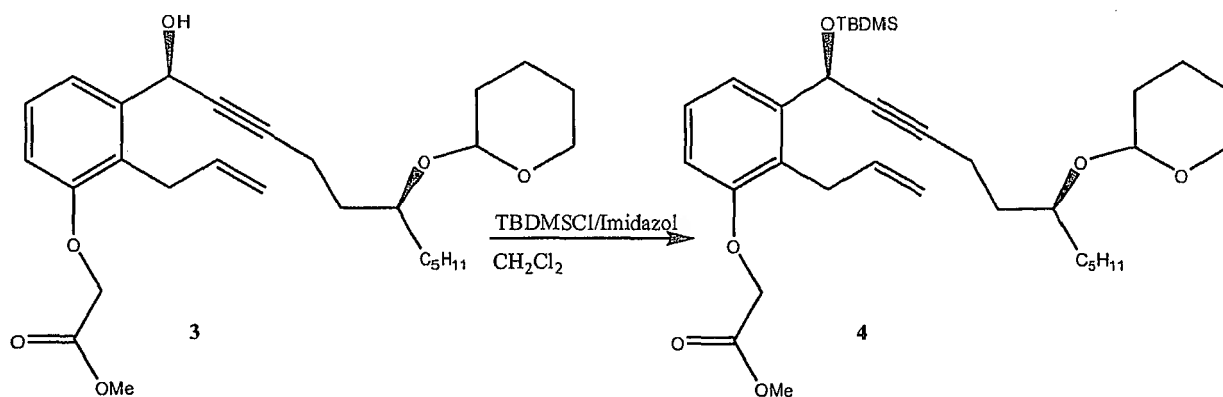


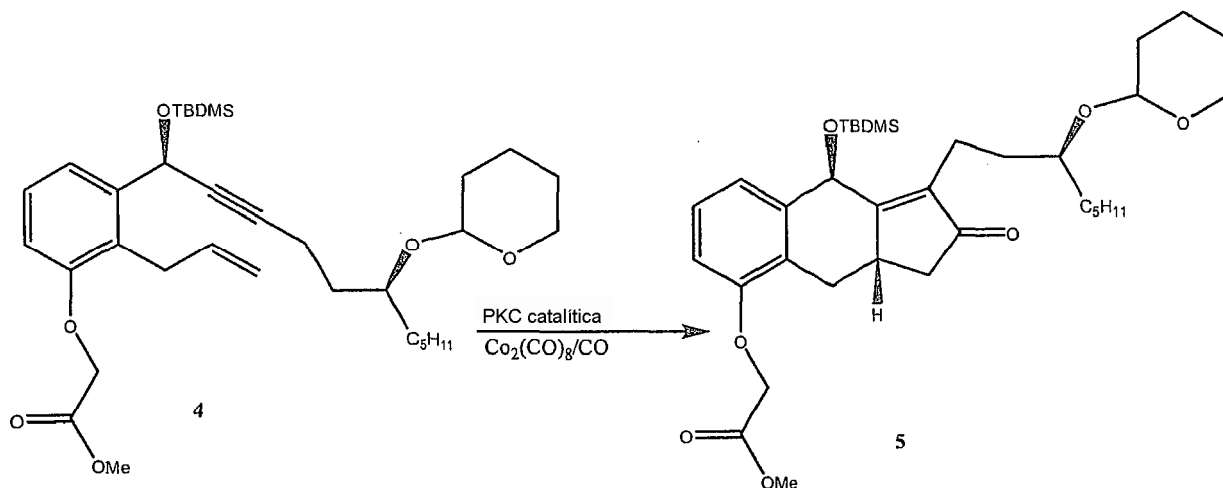
Tabla 3

Nombre	PM	Cantidad	moles
Bencilalquinol quiral	472,62	0,680 g	0,0014
Cloruro de <i>t</i> -butildimetilsililo	150,73	0,282 g	0,0018
Imidazol	68,0	0,127 g	0,0018
4-(Dimetilamino)piridina	122,17	0,167 g	10 % en moles
Diclorometano	NA	30,0 ml	NA

5 Procedimiento: Se cargó un matraz de fondo redondo, de dos bocas, de 50 ml equipado con un agitador magnético y una barra de agitación con una disolución de bencilalquinol quiral (3) (0,680 g, 0,0014 mol) en diclorometano (30 ml) bajo argón. A esta disolución, se le añadieron imidazol (0,127 g, 0,0018 mol) y 4-(dimetilamino)piridina (0,176 g, 10 % en moles) con agitación a temperatura ambiente. Se continuó la agitación hasta que se obtuvo una disolución transparente. A esta disolución, se le añadió cloruro de *t*-butildimetilsililo (0,282 g, 0,0018 mol) lentamente con agitación. Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante aproximadamente 3-4 h (nota 1). Se inactivó la reacción mediante la adición de una disolución de cloruro de amonio saturada (10 ml). Se separó la fase orgánica y se lavó con salmuera (10 ml), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a vacío. Se purificó el producto en bruto mediante cromatografía en columna usando gel de sílice de 250-400 de malla y se eluyó con un disolvente en gradiente de acetato de etilo en hexanos (2-12 %). Se evaporaron las fracciones que contenían el compuesto deseado a vacío para dar bencilalquinil *t*-butildimetilsilil éter (4) como un líquido incoloro y viscoso (0,800 g, 94 %). La estructura fue coherente con datos espectrales. ¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ 0,07 -0,13 (cuatro s fusionados, 6H), 0,83 (t fusionado, 3H), 0,89-0,91 (dos s fusionados, 9H), 1,24 -1,84 (m, 10H), 2,18 -2,34 (m, 2H), 3,39 -3,69 (m, 3H), 3,78 (s, 3H), 3,81 -3,91 (m, 1H), 4,55 -4,56 (m, 1H), 4,62 (s, 2H), 4,96 -4,98 (m, 2H), 5,57 (s a, 20 1H), 5,92 -6,01 (m, 1H), 6,66 (d, ¹H, J=8 Hz), 7,17 (dos dd, 1H, J=8 Hz), 7,30 (d, ¹H, J=8 Hz).

Nota 1: Se monitorizó la finalización de la reacción mediante CCF usando una placa de gel de sílice de capa fina; eluyente: 20 % de acetato de etilo en hexanos.

25 Etapa 4: Preparación de enona tricíclica (5)



30

Tabla 4

Nombre	PM	Cantidad	moles
Bencilalquil t-butildimetilsilil éter (4)	584,65	0,100 g	0,00017
Octacarbonildicobalto	341,95	0,0030	5 % en moles
1,2-Dimetoxietano	NA	10 ml	NA

Procedimiento: Se cargó un matraz de fondo redondo de 50 ml equipado con un agitador magnético y una barra de agitación con una disolución de bencilalquil *tert*-butildimetilsilil éter (4) (0,10 g) en 1,2-DME (10 ml), y se desgasificó haciendo burbujear argón a través de la disolución durante 2-3 minutos. A esta disolución se le añadió $\text{CO}_2(\text{CO})_8$ (0,003 g) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente bajo una atmósfera de monóxido de carbono (CO , usando un globo). Tras 30 minutos, se calentó la mezcla de reacción hasta 60-65 °C usando un baño de aceite durante 6 h (nota 1). Tras enfriar hasta temperatura ambiente, se evaporó 1,2-DME (disolvente) a vacío para dar un compuesto en bruto gomoso que se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice usando el 5-20 % de acetato de etilo en hexanos. Se recogieron las fracciones que contenían el compuesto deseado y se evaporaron a vacío para dar enona tricíclica (5) (102 mg, 83 %). La estructura fue coherente con datos espectrales. IR (puro) cm^{-1} : 2928,1728, 1702; ^1H -RMN (CDCl_3 , 300 MHz) δ 0,02 -0,13 (m, 6H), 0,80 (s fusionado, 9H), 0,81-0,88 (m, 1H), 1,18-2,61 (m, 16H), 2,71 (dd, 1H , $J=6$ Hz), 3,32-3,60 (m, 4H), 3,79 (s fusionado, 3H), 3,803,92 (m, 1H), 4,56 (d fusionado, 1H), 4,60 (s fusionado, 2H), 5,47 y 5,53 (dos s, 1H), 6,63, ^1H , $J=8$ Hz), 6,97 (dd, 1H, $J=8$ Hz), 7,19 (dd, 1H, $J=8$ Hz); ^{13}C -RMN (CDCl_3 , 75 MHz) 8 -4,20, 4,08, 14,17, 18,15, 20,13, 22,69, 24,84, 25,71, 31,27, 32,14, 33,29, 33,93, 42,19, 52,34, 62,86, 65,50, 76,68, 97,24, 110,19, 123,28, 125,74, 127,31, 137,52, 137,95, 155,18, 169,44, 209,60.

Nota 1: Se monitorizó la finalización de la reacción mediante CCF usando una placa de gel de sílice de capa fina; eluyente: 20 % de acetato de etilo en hexanos. Tras 3 h, CCF mostró la presencia de material de partida. En este punto, se añadió catalizador de cobalto extra al 5 % en moles a temperatura ambiente y se calentó de nuevo la reacción a 60-65 °C hasta la finalización (tiempo de reacción total 6 h).

Etapa 5: Preparación de cetona tricíclica (6)

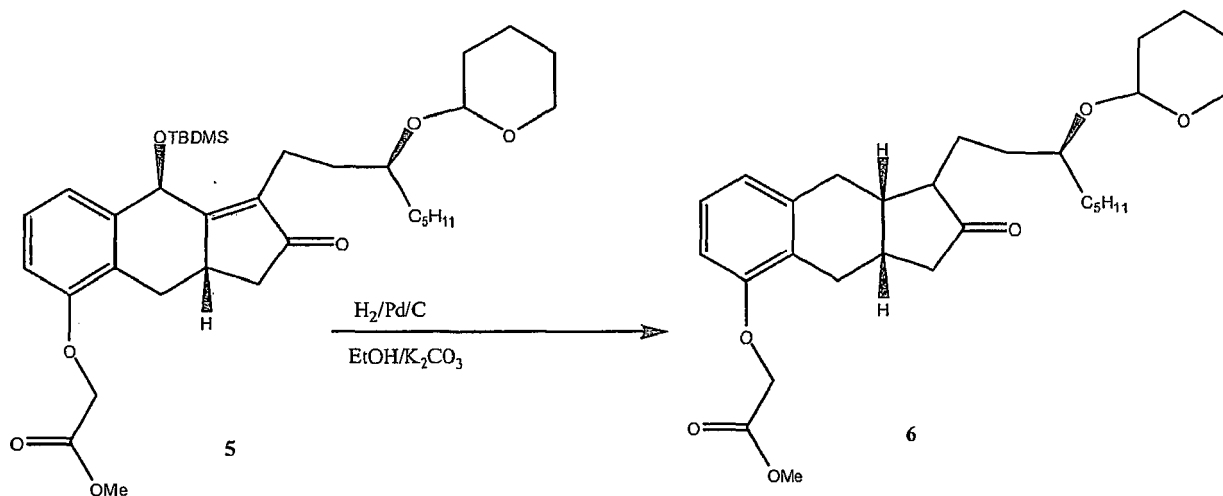


Tabla 5

Nombre	PM	Cantidad	Moles
Enona tricíclica (5)	614,90	0,10 g	NA
Paladio sobre carbón (50 % en húmedo)	NA	0,01 g	NA
Carbonato de potasio	NA	0,010	NA
Metanol	NA	10,0 ml	NA
Agua	NA	1,00 ml	NA

Procedimiento: Se cargó un matraz de fondo redondo de 200 ml equipado con un agitador magnético y una barra de agitación con una disolución de enona tricíclica (5) (0,10 g) en metanol (10,0 ml) y K_2CO_3 acuoso (0,010 g en 1,0 ml de agua). A esta disolución, se le añadió Pd/C (0,010 g, 50 % en húmedo) con agitación a temperatura ambiente. Se evacuó el vaso de reacción y se presurizó con gas hidrógeno usando un globo. Se hidrogenó la mezcla de reacción a presión de globo durante la noche (~ 16 h) a temperatura ambiental. Tras 16 h, se monitorizó la reacción mediante CCF, infrarrojos (IR) y RMN de protones (nota 1). En este punto, se filtró la mezcla de reacción a través de una almohadilla de Celite (~ 4 g). Se lavó la almohadilla de Celite con metanol (~ 50 ml). Se evaporaron los filtrados

combinados a vacío para dar cetona tricíclica en bruto (6) y se purificó el producto en bruto mediante cromatografía en columna usando gel de sílice de 250-400 de malla. Se usó un gradiente de disolvente de acetato de etilo en hexanos (5-35 %) para eluir el producto de la columna. Se evaporaron las fracciones que contenían el producto deseado a vacío para dar cetona tricíclica (6) (0,035 g, 44 %). IR (puro) cm^{-1} 2929, 1736, 1679; $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ 0,87 (t a, 3H), 1,21-3,12 (m, 27H), 3,42-3,53 (m, 1H), 3,55-3,68 (m, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,86-3,95 (m, 1H), 4,61-4,69 (m, 1H), 4,64 (s fusionado, 2H), 6,53-6,56 (m, 1H), 6,74-6,81 (m, 1H), 7,06-7,08 (m, 1H).

Nota 1: Se comprobó la finalización de la hidrogenación monitorizando el cambio en la frecuencia de ensanchamiento de carbonilo IR [material de partida (enona tricíclica) $\sim 1728 \text{ cm}^{-1}$, producto (cetona tricíclica)- 1736 cm^{-1} y RMN de protones. Se evacuó la mezcla de reacción y luego se purgó con argón. Se muestreó una pequeña alícuota de mezcla de reacción, se filtró a través de una almohadilla corta de Celite, y se evaporó el filtrado a vacío para dar un compuesto espeso y oleoso. Se comprobó el IR del compuesto oleoso para la frecuencia de ensanchamiento de carbonilo mencionada anteriormente. Se monitorizó la finalización de la reacción mediante CCF usando una placa de gel de sílice de capa fina; eluyente: 40 % de acetato de etilo en hexanos.

Etapa 6: Preparación de treprostnil (7)

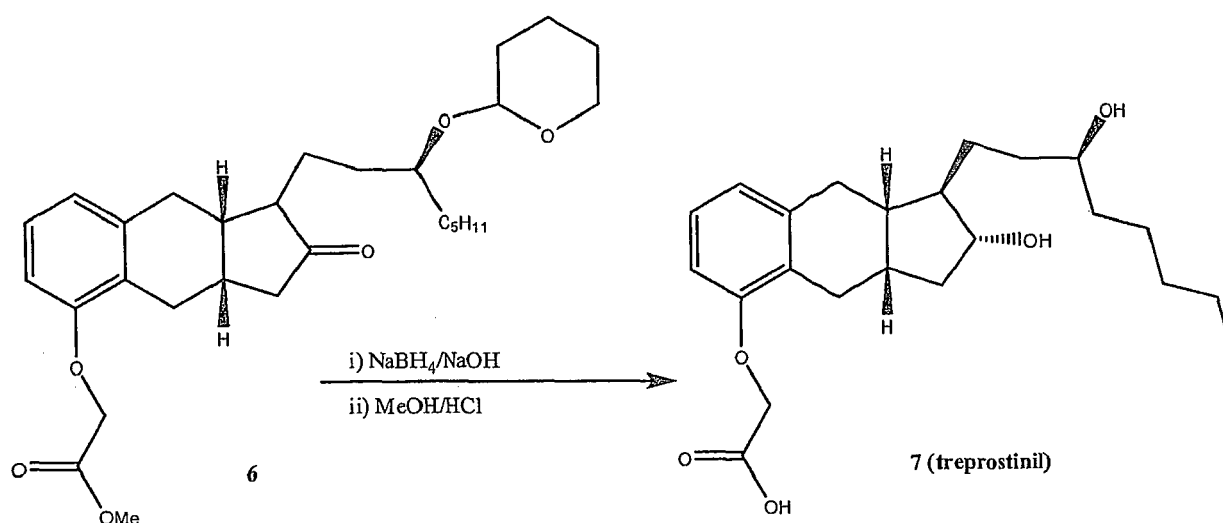


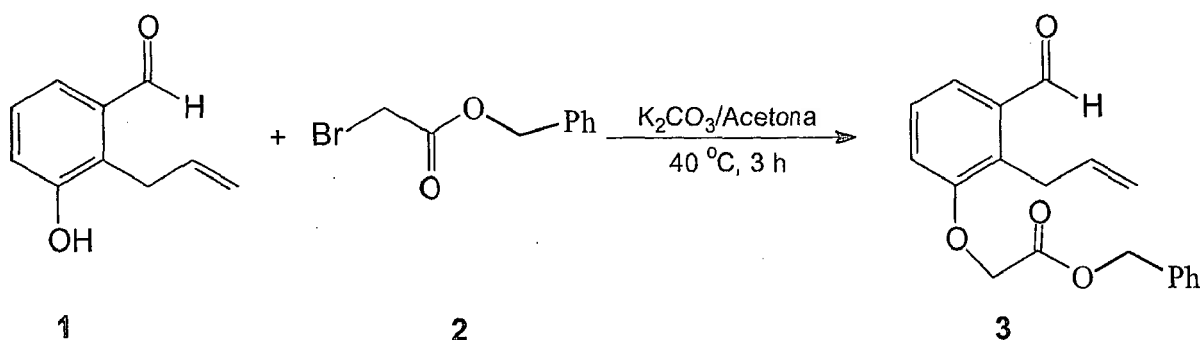
Tabla 6

Nombre	PM	Cantidad	Moles
Cetona tricíclica (6)	486,65	0,0035 g	0,00006
Hidróxido de sodio	40,0	0,030 g	0,00073
Borohidruro de sodio	37,8	0,004 g	0,00012
Metanol	NA	5,0 ml	NA
Agua	NA	1,0 ml	NA
HCl	NA	4-5 ml (10 %)	NA

Procedimiento: Se cargó un matraz de fondo redondo de 200 ml equipado con un agitador magnético y una barra de agitación con una disolución de cetona tricíclica (6) (0,035 g) en metanol (5,0 ml). Se enfrió hasta $-5 \text{ }^\circ\text{C}$ y se añadió disolución de hidróxido de sodio acuosa (0,030 g, 15 eq, disuelta en 1,0 ml de agua) con agitación. Se agitó la mezcla de reacción durante 30 minutos y luego se añadió borohidruro de sodio (0,004 g en 1,0 ml de agua) y se continuó la agitación a $-5 \text{ }^\circ\text{C}$ durante 2 h. Esto se permitió que se calentara lentamente hasta temperatura ambiente y se agitó durante la noche ($\sim 16 \text{ h}$). Se inactivó la mezcla de reacción con cuidado mediante adición gota a gota de ácido clorhídrico al 10 % ($\sim 4-5 \text{ ml}$) hasta pH 2-3. Entonces se concentró la mezcla a vacío y a esto se le añadieron agua (10 ml) y acetato de etilo (10 ml) y se agitó durante 5-10 minutos. Se separó la fase orgánica y se lavó con salmuera (10 ml), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a vacío para obtener UT-15 (7) como un sólido blanquecino (0,021 g). Se caracterizó el compuesto mediante datos espectrales y HPLC. Los $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ 0,90 (t, 3H, 6 Hz), 1,05-1,78 (m, 13H), 2,85-2,85-2,98 (m, 1H), 2,03 2,12 (m, 1H), 2,21-2,32 (m, 1H), 2,45-2,53 (m, 1H), 2,61-2,81 (m, 3H), 3,52 (s a, 1H), 3,58-3,69 (m, 1H), 4,62 (s, 2H), 6,69 (d, ^1H , $J=8 \text{ Hz}$), 6,78 (d, ^1H , $J=8 \text{ Hz}$), 7,04 (dd, 1H, $J=8 \text{ Hz}$).

Ejemplo de referencia 4. Preparación 2-alil-3-(carbometoxi)benciloxibenzaldehído

Esquema de reacción:



Experimental:

5 Preparación de 2-alil-3-benciloxibenzaldehído (3)

Tabla 7.

Nombre	Peso mol.	Cantidad	moles
2-alil-3-hidroxibenzaldehído	162,18	1,00 g	0,006
Bromoacetato de bencilo	229,08	1,53 g	0,006
Carbonato de potasio	138,21	3,30 g	0,024
Acetona	NA	20 ml	NA

10 *Procedimiento experimental*

A una disolución de 2-alil-3-hidroxibenzaldehído (1) (1,00 g, 0,006 mol) en acetona (20 ml) se le añadió carbonato de potasio en polvo (3,30 g) y bromoacetato de bencilo (2) (1,53 g, 0,006 mol). Se agitó la mezcla de reacción a 40 °C (temperatura del baño de aceite) durante 5 h. Se comprobó la mezcla de reacción mediante CCF (nota 1). La reacción había finalizado. Se filtró la mezcla, y se concentró el filtrado a vacío para obtener un líquido viscoso en bruto. Se purificó el producto en bruto mediante cromatografía en columna de gel de sílice usando una mezcla de acetato de etilo y hexanos (4-10 %) para obtener un líquido viscoso incoloro (1,73 g, 88,7 %). ¹H-RMN (CDCl₃, 300 Hz) 3,89 (m, 2H), 4,74 (s, 2H), 4,95-5,00 (m, 2H), 5,22 (s, 2H), 5,97-6,06 (m, 1H), 6,97 (m, 1H), 7,29-7,34 9m, 6H), 7,54 (m, 1H).

Nota 1: Se monitorizó la finalización de la reacción mediante cromatografía de capa fina (CCF) usando una placa de gel de sílice de capa fina; eluyente: 10 % de acetato de etilo en hexanos.

25 *Etapa 2: Preparación de bencil-alquinoil quiral (4)*

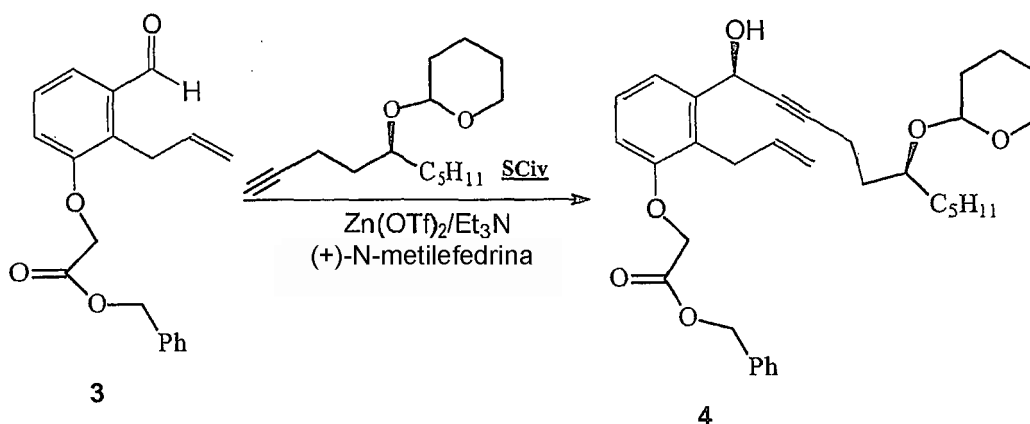


Tabla 8.

Nombre	a. W	Cantidad	moles
Aldehído	312,00	0,250 g	0,0008
Cadena lateral de alquino (Sciv)	238,37	3,00 g	0,0025

Triflato de zinc	363,51	1,20 g	0,0030
(+)-N-Metilefedrina	179,26	0,460 g	0,0025
Trietilamina	101,19	0,810 g	0,0025
Tolueno	NA	10 ml	NA

Procedimiento:

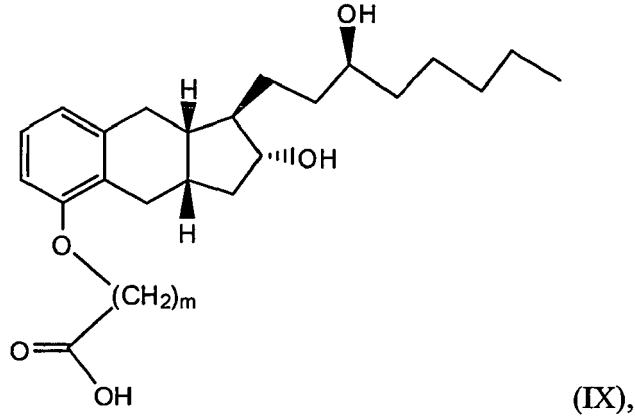
- 5 Se cargó un matraz de fondo redondo, de dos bocas, de 50 ml equipado con un agitador magnético y una barra de agitación con triflato de zinc (1,20 g, 0,0030 mol) y (+)-N-metilefedrina (0,460 g, 0,0025 mol) en tolueno (5 ml). A esta mezcla se le añadió trietilamina (0,810 g, 0,0025 mol) y se agitó esta mezcla gelatinosa a temperatura ambiental durante 1-2 h. A esta mezcla se le añadió entonces una disolución de alquino (3,00 g, 0,0025 mol) en tolueno (4 ml), se agitó a temperatura ambiental durante 15-30 minutos seguido por la adición de una disolución de aldehído (0,250 g, 0,0008 mol en 1-2 ml de tolueno). Se monitorizó el avance de la reacción mediante CCF (nota 1). Tras
- 10 agitar la mezcla a temperatura ambiente durante 2 h, CCF indicó la finalización de la reacción. Se inactivó la mezcla de reacción mediante la adición lenta de agua (10 ml). Esto se agitó durante 5-10 minutos y se separó la fase orgánica que contenía el compuesto deseado. Se extrajo la fase acuosa con acetato de etilo (10 ml). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera (10 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentró el filtrado a vacío para obtener un producto en bruto. Se purificó el producto en bruto mediante
- 15 cromatografía en columna usando gel de sílice de 250-400 de malla. Se usó un gradiente de disolvente de acetato de etilo en hexanos (5-20 %) para eluir el producto de la columna. Se combinaron todas las fracciones que contenían el producto puro deseado y se concentraron a vacío para dar bencil-alquino quiral puro (370 mg, 84 %). La estructura fue coherente con datos espectrales. ¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ 0,84 (τ, 3H), 1,24-1,75 (m, 17H), 2,24-2,30 (m, 2H), 3,43-3,47 (m, 1H), 3,65-3,84 (m, 2H), 3,86-3,87 (m, 1H), 4,63-4,67 (m, 3h), 4,95-4,97 (m, 2H),
- 20 5,21 (s, 2H), 5,60 (m, 1H), 5,95-6,04 (m, 1H), 6,70 (m, 1H), 7,18-7,36 (m, 8H).

Nota 1: Se monitorizó la finalización de la reacción mediante cromatografía de capa fina (CCF) usando una placa de gel de sílice de capa fina; eluyente: 20 % de acetato de etilo en hexanos.

- 25 Aunque lo anterior se refiere a realizaciones particulares preferidas, se entenderá que la presente invención no está tan limitada. A los expertos habituales en la técnica se les ocurrirá que pueden realizarse diversas modificaciones a las realizaciones divulgadas dentro del alcance de la presente invención tal como se define en las reivindicaciones.

REIVINDICACIONES

1. Método de preparación de un compuesto representado por la siguiente fórmula estructural:

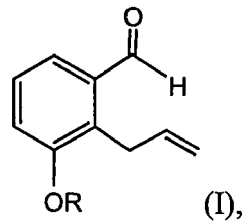


5

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que comprende:

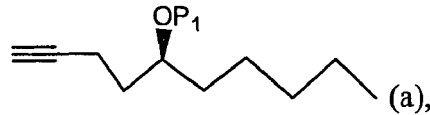
hacer reaccionar un compuesto representado por la fórmula estructural (I):

10



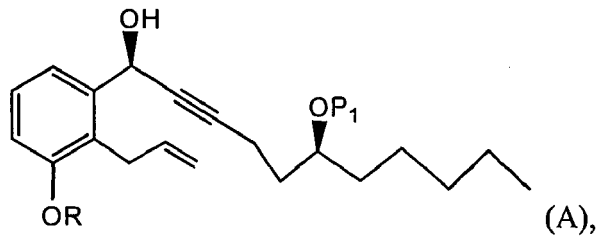
con un compuesto representado por la fórmula estructural (a):

15



para formar un compuesto representado por la fórmula estructural (A):

20



en la que:

P₁ es un grupo protector de alcohol;

25

R es -(CH₂)_mX;

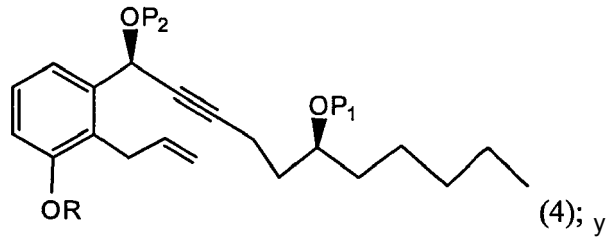
X es COOR₁;

30

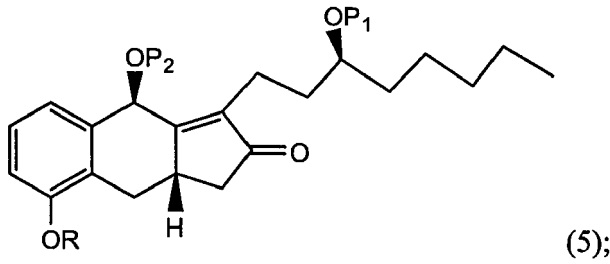
R₁ es un grupo alquilo; y

m es 1, 2 ó 3, en el que el procedimiento comprende además:

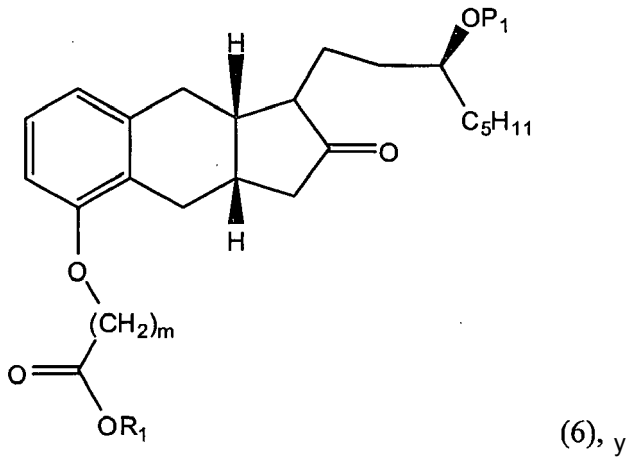
(a) hacer reaccionar el compuesto de fórmula estructural (A) con un segundo grupo protector de alcohol para formar un compuesto representado por la fórmula estructural (4):



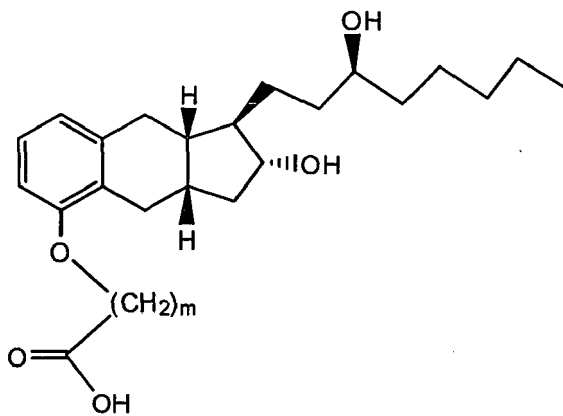
5 (b) convertir el compuesto de fórmula estructural (4) en un compuesto tricíclico representado por la fórmula estructural (5):



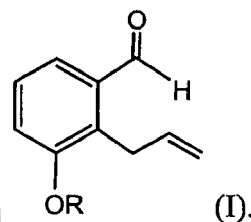
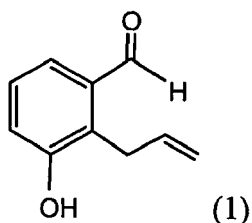
10 (c) hidrogenar el compuesto tricíclico de fórmula estructural (5) para formar un compuesto tricíclico hidrogenado representado por la fórmula estructural (6):



15 (d) convertir el compuesto tricíclico hidrogenado representado por la fórmula estructural (6) en un compuesto representado por la fórmula estructural (IX) en presencia de un agente reductor, una base y un ácido:



2. Método según la reivindicación 1, en el que P₂ es *tert*-butildimetilsililo (TBDMS), *tert*-butildifenilsililo (TBDPS), trietilsililo (TES) o trifenilmetilo (grupo tritilo).
3. Método según la reivindicación 2, en el que P₂ es *tert*-butildimetilsililo (TBDMS).
4. Método según la reivindicación 1, en el que P₁ es tetrahidrofurano (THF), bencilo, 2,4-dinitrobencilo, metoximetilo (MOM), *tert*-butildimetilsililo (TBDMS), *tert*-butildifenilsililo (TBDPS) o trietilsililo (TES).
5. Método según la reivindicación 4, en el que P₁ es THF.
6. Método según la reivindicación 1, en el que para la etapa de conversión (b), el compuesto de fórmula estructural (4) se convierte en el compuesto de fórmula estructural (5) a través de una reacción de ciclación mediada por cobalto.
7. Método según la reivindicación 6, en el que la reacción de ciclación mediada por cobalto se lleva a cabo en presencia de Co₂(CO)₈.
8. Método según la reivindicación 1, en el que la reacción de hidrogenación de la etapa (c) se lleva a cabo en presencia de una base.
9. Método según la reivindicación 8, en el que la base es K₂CO₃.
10. Método según la reivindicación 1, en el que R₁ es alquilo C₁-C₅ lineal o ramificado.
11. Método según la reivindicación 10, en el que R₁ es metilo.
12. Método según la reivindicación 1, que comprende además hacer reaccionar el compuesto representado por la fórmula (1):



para formar el compuesto representado por la fórmula estructural

13. Método según la reivindicación 1, en el que m=1.