(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 778 274**

(51) Int. Cl.:

C07C 45/67	(2006.01)
C07C 45/64	(2006.01)
C07C 45/81	(2006.01)
C07C 47/565	(2006.01)
C07C 47/575	(2006.01)
C07C 67/31	(2006.01)
C07C 67/333	(2006.01)
C07C 69/02	(2006.01)
C07C 69/84	(2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **19.10.2015** **PCT/US2015/056283**

(87) Fecha y número de publicación internacional: **28.04.2016** **WO16064764**

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **19.10.2015** **E 15787414 (0)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **19.02.2020** **EP 3209415**

(54) Título: **Síntesis de productos intermedios para producir derivados de prostaciclina**

(30) Prioridad:

20.10.2014 US 201462066009 P

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
10.08.2020

(73) Titular/es:

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

(72) Inventor/es:

BATRA, HITESH;
TULADHAR, SUDERSAN y
WALSH, DAVID A.

(74) Agente/Representante:

FÚSTER OLAGUIBEL, Gustavo Nicolás

ES 2 778 274 T3

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

DESCRIPCIÓN

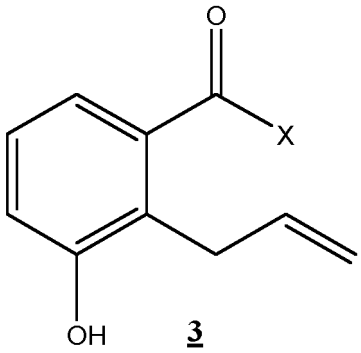
Síntesis de productos intermedios para producir derivados de prostaciclina

Campo

La presente solicitud se refiere en general a métodos de síntesis química y, en particular, a la síntesis de compuestos de aldehído, que pueden ser útiles en la preparación de prostaciclinas farmacéuticamente activas, tales como treprostinilo.

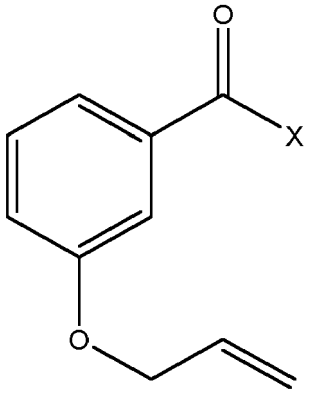
Sumario

Un método de producción de un compuesto de fórmula 3:



3

que comprende calentar una disolución que comprende un compuesto de fórmula 2:



2

y un disolvente orgánico, y en las que X es hidrógeno u OR^2, en el que R^2 es alquilo C_{1-4}; arilo no sustituido o sustituido; o bencilo no sustituido o sustituido. El calentamiento comprende irradiar la disolución con radiación de microondas, en el que dicha disolución se calienta a una temperatura que oscila desde 175ºC hasta 195ºC.

Descripción detallada

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

El término “arilo”, solo o en combinación con otro radical, significa un sistema aromático carbocíclico que contiene uno, dos o tres anillos en el que tales anillos pueden estar unidos entre sí de manera colgante o pueden condensarse. El término “arilo” abarca radicales aromáticos incluyendo, pero no limitados a, fenilo, naftilo, tetrahidronaftilo, indilo y bifenilo. Un grupo arilo sustituido puede estar opcionalmente sustituido en una o más posiciones 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 (C_1-C_3), haloalquilo (C_1-C_3), alcoxilo (C_1-C_3) y haloalcoxilo (C_1-C_3).

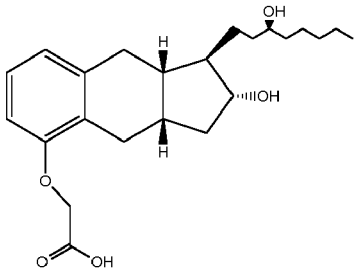
Los derivados de prostaciclina son compuestos farmacéuticos útiles que tienen actividades tales como inhibición de la agregación plaquetaria, reducción de la secreción gástrica, inhibición de lesión y broncodilatación.

El treprostinilo, el principio activo en Remodulin®, Tyvaso® y Orenitram™, se describió por primera vez en la patente estadounidense n.º 4.306.075. Se describen métodos de preparación de treprostinilo y otros derivados de

prostaciclina, por ejemplo, en Moriarty, *et al*., J Org. Chem. 2004, 69, 1890-1902, Drug of the Future, 2001, 26(4), 364-374, las patentes estadounidenses n.os 6.441.245, 6.528.688, 6.700.025, 6.809.223, 6.756.117, 8.461.393, 8.481.782; 8.242.305, 8.497.393 y 8940930; las solicitudes de patente estadounidense publicadas n.os 2012-0197041, 2013-0211145, 2014-0024856, 2015-0025255; y la publicación PCT n.º WO2012/009816.

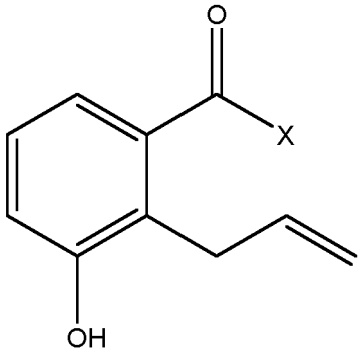
Se divulgan diversos usos y/o diversas formas de treprostinilo, por ejemplo, en las patentes estadounidenses n.os 5.153.222, 5.234.953, 6.521.212, 6.756.033, 6.803.386, 7.199.157, 6.054.486, 7.417.070, 7.384.978, 7.879.909, 8.563.614, 8.252.839, 8.536.363, 8.410.169, 8.232.316, 8.609.728, 8.350.079, 8.349.892, 7.999.007, 8.658.694, 8.653.137, 9.029.607, 8.765.813, 9.050.311, las solicitudes de patente estadounidense publicadas n.os 2009-0036465, 2008-0200449, 2010-0076083, 2012-0216801, 2008-0280986, 2009-0124697, 2014-0275616, 2014-0275262, 2013-0184295, 2014-0323567, la publicación PCT n.º WO00/57701.

El treprostinilo, también conocido como UT-15, LRX-15, 15AU81, UNIPROST™, BW A15AU; y U-62,840 tiene la siguiente fórmula química:

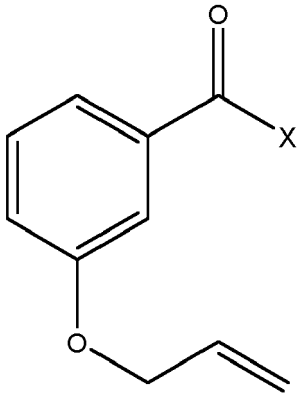


Los autores de la invención desarrollaron nuevos métodos para sintetizar compuestos de aldehído. Estos compuestos de aldehído pueden ser productos intermedios en procedimientos para producir treprostinilo y otros derivados de prostaciclina o sales o ésteres farmacéuticamente aceptables de los mismos, tales como los procedimientos divulgados en Moriarty, *et al.* J Org. Chem. 2004, 69, 1890-1902, Drug of the Future, 2001, 26(4), 364-374, las patentes estadounidenses n.os 6.441.245, 6.528.688, 6.700.025, 6.809.223, 6.756.117, 7.417.070, 8.461.393, 8.481.782, 8.242.305 y 8.497.393, las solicitudes de patente estadounidense publicadas n.os 2012-0190888 y 2012-0197041, la publicación PCT n.º WO2012/009816.

La presente divulgación proporciona un método de producir un compuesto de fórmula 3:



calentando una disolución que comprende un compuesto de fórmula 2



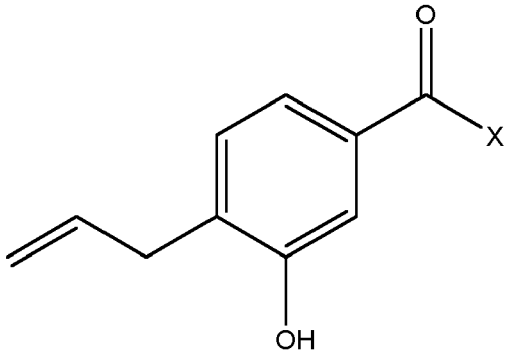
y un disolvente orgánico. El calentamiento comprende irradiar dicha disolución con una radiación de microondas. En las fórmulas anteriores, X es hidrógeno u OR_2, en el que R^2 es alquilo C_{1-4}; arilo no sustituido o sustituido; o bencilo no sustituido o sustituido.

Los expertos en la técnica conocen el uso de radiación de microondas en química. Véanse, por ejemplo, Polshettiwar, V.; *et al.*, Accounts of Chemical Research 2008, 41 (5), 629-639; Bowman, M. D.; Organic Process Research & Development 2007, 12 (1), 41-57; Sauks, J. M. *et al.*, Organic Process Research & Development 2014, 18(11):1310-1314; Microwaves in organic synthesis, Andre Loupy (ed.), Wiley-VCH, Weinheim, 2006; Microwaves in organic synthesis. Thermal and non-thermal microwave effects, Antonio de la Hoz, Ángel Díaz-Ortiz, Andrés Moreno, Chem. Soc. Rev., 2005, 164-178; Developments en Microwave-assisted Organic Chemistry. C. Strauss, R. Trainor. Aust. J. Chem., 48 1665 (1995); Microwaves in Organic and Medicinal Chemistry, 2ª edición completamente revisada y ampliada, Wiley-VCH, Weinheim, 2012.

El calentamiento con la radiación de microondas se lleva a cabo a una temperatura que oscila desde 175ºC hasta 195ºC, tal como dentro de un intervalo de 182-185ºC.

El calentamiento con la radiación de microondas puede llevarse a cabo durante de 1 hora a 30 horas, desde 2 horas hasta 25 horas, desde 2 horas hasta 20 horas, desde 2 horas hasta 15 horas, desde 3 horas hasta 14 horas, cualquier valor o cualquier subintervalo dentro de estos intervalos. En algunas realizaciones, los tiempos de reacción pueden ser significativamente menores en comparación con los de métodos de la técnica anterior.

El uso de calentamiento con radiación de microondas o convencional para calentar una disolución que comprende el compuesto de fórmula 2 puede dar como resultado la producción del isómero del compuesto de fórmula 3, un compuesto de fórmula 4:



.

La selección de disolventes apropiados puede dar como resultado la separación del compuesto de fórmula 3 del compuesto de fórmula 4 a través de una cristalización selectiva de uno de los isómeros. Los disolventes apropiados incluyen, pero no se limitan a, 1,2-diclorobenceno o tetrahidronaftaleno. Esto significa que uno de los isómeros, por ejemplo el compuesto de fórmula 3, puede cristalizar, mientras que el otro de los isómeros, por ejemplo el compuesto de fórmula 3, permanecerá disuelto en el disolvente. En algunas realizaciones, los métodos descritos en el presente documento permiten la producción de un lote de alta pureza del compuesto de fórmula 3 que tiene una pureza de al menos el 95% en peso de la composición, al menos el 96% o al menos el 97%, al menos el 98%, al menos el 98,5%, al menos el 99%, al menos el 99,1%, al menos el 99,2%, al menos el 99,3%, al menos el 99,4%, al menos el 99,5%, al menos el 99,6%, al menos el 99,7%, al menos el 99,8%, o al menos el 99,9% en peso de la composición.

La cristalización selectiva permite la producción de lotes de alta pureza del compuesto de fórmula 3 sin llevar a cabo purificaciones mediante cromatografía en columna, lo que puede ahorrar mano de obra, grandes volúmenes de disolventes y producto perdido.

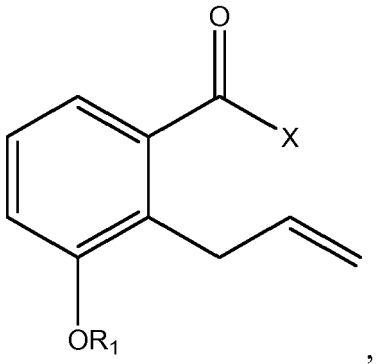
En algunas realizaciones, los métodos descritos en el presente documento permiten la producción del compuesto de fórmula 3 en grandes cantidades, tales como de al menos 10 g, al menos 20 g, al menos 30 g, al menos 50 g, al menos 80 g, al menos 100 g, al menos 150 g, al menos 200 g, al menos 250 g, al menos 300 g, al menos 400 g, al menos 500 g, al menos 800 g, al menos 1000 g, al menos 1200 g, al menos 1500 g, al menos 2000 g, al menos 2500 g, al menos 3000 g, al menos 3500 g, al menos 4000 g, al menos 4500 g, al menos 5000 g, al menos 6000 g; al menos 7000 g, al menos 8000 g, al menos 9000 g o al menos 10000 g.

En algunas realizaciones, X puede ser hidrógeno o grupo alcoxilo C_1-C_4. El disolvente en la disolución que comprende el compuesto de fórmula 2 puede comprender, por ejemplo, al menos uno de triglima, N-metilpirrolidinona, tetradecano, tetrahidronaftaleno, Dowtherm A™, p-clorofenol, 1,2-diclorobenceno y difenil éter. En

algunas realizaciones, el disolvente en la disolución que comprende el compuesto de fórmula 2 puede comprender, por ejemplo, al menos uno de 1,2-diclorobenceno y tetrahidronaftaleno.

En algunas realizaciones, X puede ser OR_2, en el que R_2 es alquilo C_{1-4}, arilo no sustituido o sustituido, o bencilo no sustituido o sustituido. El alquilo C_{1-4} puede ser metilo, etilo, propilo, isopropilo, *n*-butilo, isobutilo, *sec*-butilo o *terc*-butilo. Los ejemplos no limitativos de X incluyen OCH_3; OCH_2CH_3 y OCH_2Ph. El disolvente en la disolución que comprende el compuesto de fórmula 2 puede comprender, por ejemplo, al menos uno de triglima, N-metilpirrolidinona, tetradecano, tetrahidronaftaleno, Dowtherm A™ (una mezcla del 26,5% de difenilo y el 73,5% de óxido de difenilo), p-clorofenol, 1,2-diclorobenceno y difenil éter. En algunas realizaciones, el disolvente en la disolución que comprende el compuesto de fórmula 2 puede comprender, por ejemplo, al menos uno de 1,2-diclorobenceno y tetrahidronaftaleno.

En algunas realizaciones, el compuesto de fórmula 3 puede convertirse en un compuesto de fórmula 5



,

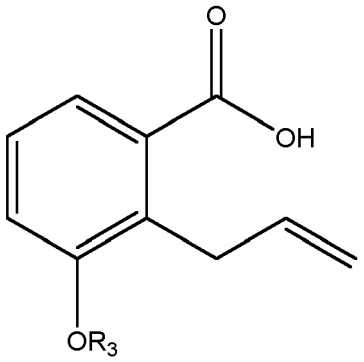
usando O-alquilación, en la que R_1 se selecciona de (a) bencilo o bencilo sustituido y (b) CH_2COOR_4, en el que R_4 es alquilo C_{1-4}, tal como metilo, etilo, propilo, isopropilo, *n*-butilo, isobutilo, *sec*-butilo o *terc-butilo*. La pureza de un lote del compuesto de fórmula 5 puede ser tan alta como la pureza del lote del compuesto de fórmula 3. Se conoce en la técnica la O-alquilación de fenol, véanse por ejemplo P. G. M. Wuts y T. W. Greene, “Greene’s Protecting Groups in Organic Synthesis”, John Wiley & Sons, Inc. 2007, 4ª edición; página 390; F. Martin y P.J. Garrison; J. Org. Chem., 1982, 47, 1513; T. Satoh, M. Ikeda, M. Miura y M. Nomura: J. Org. Chem., 1997, 62, 4877.

En algunas realizaciones, cuando R_1 es hidrógeno, puede llevarse a cabo la O-alquilación haciendo reaccionar el compuesto de fórmula 3 con haluros de bencilo, tales como BnCl, BnBr o BnI. Puede llevarse a cabo tal reacción en una disolución alcalina que puede ser, por ejemplo, una disolución acuosa de K_2CO_3. Se conocen en la técnica otras condiciones de O-alquilación de fenol, véase por ejemplo P.G.M. Wuts y T.W. Greene, “Greene’s Protecting Groups in Organic Synthesis”, John Wiley & Sons, Inc., 2007, 4ª edición, página 370.

Un grupo bencilo sustituido puede estar opcionalmente sustituido 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 (C_1-C_3), haloalquilo (C_1-C_3), alcoxilo (C_1-C_3) y haloalcoxilo (C_1-C_3).

En algunas realizaciones, el compuesto de fórmula 5 puede convertirse entonces en treprostinilo o en su sal farmacéuticamente aceptable a través de un procedimiento que comprende la ciclación de Pauson-Khand. Tales procedimientos se divulgan, por ejemplo, en las patentes estadounidenses n.ºs 8.481.782, 6.700.025, 6.809.223, 6.441.245, 6.765.117, 6.528.688, y las solicitudes de patente estadounidense publicadas n.ºs 2012-0190888 y 2012-0197041.

En algunas realizaciones, cuando X es OR_2, en el que R_2 es alquilo C_{1-4}, el compuesto de fórmula 3 puede usarse para formar un compuesto de fórmula 11

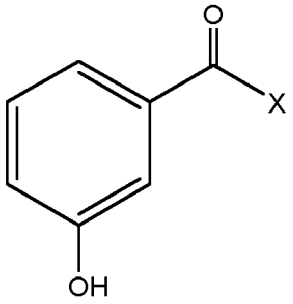


a través de O-alquilación e hidrólisis, en la que R_3 es alquilo C_{1-4} o un grupo protector fenólico. Se conoce en la técnica la O-alquilación, véanse por ejemplo P. G. M. Wuts y T. W. Greene, "Greene's Protecting Groups in Organic Synthesis", John Wiley & Sons, Inc. 2007, 4ª edición; página 390; F. Martin y P.J. Garrison; J. Org. Chem., 1982, 47, 1513; T. Satoh, M. Ikeda, M. Miura y M. Nomura: J. Org. Chem., 1997, 62, 4877. Se conoce también en la técnica la hidrólisis de ésteres. En algunas realizaciones, la hidrólisis selectiva puede llevarse a cabo usando una base voluminosa, tal como hidróxido de bario, hidróxido de cesio o hidróxido de trialquilamonio. En algunas realizaciones, el hidróxido de trialquilamonio puede ser hidróxido de tributilamonio o hidróxido de trimetilamonio. En algunas realizaciones, una base para hidrólisis selectiva puede ser un hidróxido de metal alcalino. Aunque el uso de bases voluminosas, tales como hidróxido de bario e hidróxido de cesio, pueden usarse otros hidróxidos de metal alcalino, tales como hidróxido de potasio e hidróxido de sodio si pueden proporcionar hidrólisis selectiva de uno de los regioisómeros. Una base usada en hidrólisis selectiva puede hidrolizar selectivamente un isómero (menos impedido), y esto puede proporcionar la ventaja de separar el isómero deseado en la presente síntesis, véase por ejemplo el Esquema 2. Se divulgan hidrólisis de ésteres usando diversas condiciones, por ejemplo, en P. G. M. Wuts y T. W. Greene, "Greene's Protecting Groups in Organic Synthesis", John Wiley & Sons, Inc. 2007, 4ª edición; páginas 543-544.

Según se usa en el presente documento, "un grupo protector fenólico" es una modificación que protege el grupo hidroxilo frente a su participación en reacciones que están teniendo lugar en otras partes de la molécula. Los expertos habituales en la técnica conocen bien grupos protectores fenólicos adecuados e incluyen los que se encuentran en P. G. M. Wuts y T. W. Greene, "Greene's Protecting Groups in Organic Synthesis", John Wiley & Sons, Inc. 2007, 4ª edición; páginas 367-430. Los grupos protectores fenólicos a modo de ejemplo incluyen, pero no se limitan a, acetilo, benzoílo, bencilo, p-metoxietoximetilo, metoximetilo, dimetoxitritilo, p-metoxibencilo, tritilo, sililo (por ejemplo, trimetilsililo (TMS), *terc*-butildimetilsililo (TBMDS), *terc*-butildimetilsililoximetilo (TOM) o triisopropilsililo (TIPS)), tetrahidropiranilo (THP), metilo y etoxietilo (EE).

En algunas realizaciones, el compuesto de fórmula 11 puede convertirse entonces en treprostinilo o su sal farmacéuticamente aceptable a través de un procedimiento que comprende la ciclación de Pauson-Khand. Tales procedimientos se divulgan, por ejemplo, en las patentes estadounidenses n.ºs 8.481.782, 6.700.025, 6.809.223, 6.441.245, 6.765.117 y 6.528.688 y las solicitudes de patente estadounidense publicadas n.ºs 2012-0190888 y 2012-0197041.

En algunas realizaciones, el compuesto de fórmula 2 usado para preparar el compuesto de fórmula 3 puede producirse mediante la alilación de un compuesto de fórmula 1



.

Se divulgan reacciones de alilación, por ejemplo, en Nicolaou, K. C. *et al.*; a partir de Chemistry - A European Journal, 7(17), 3798-3823; 2001; Moriarty R. M. *et al.*; a partir de la solicitud internacional PCT, 2002053517, 11 de julio de 2002; Mmutlane, Edwin M. *et al.* a partir de Organic & Biomolecular Chemistry, 2(17), 2461-2470; 2004; Paul, Caroline E. *et al.*; a partir de Chemical Communications (Cambridge, Reino Unido), 48(27), 3303-3305; 2012.

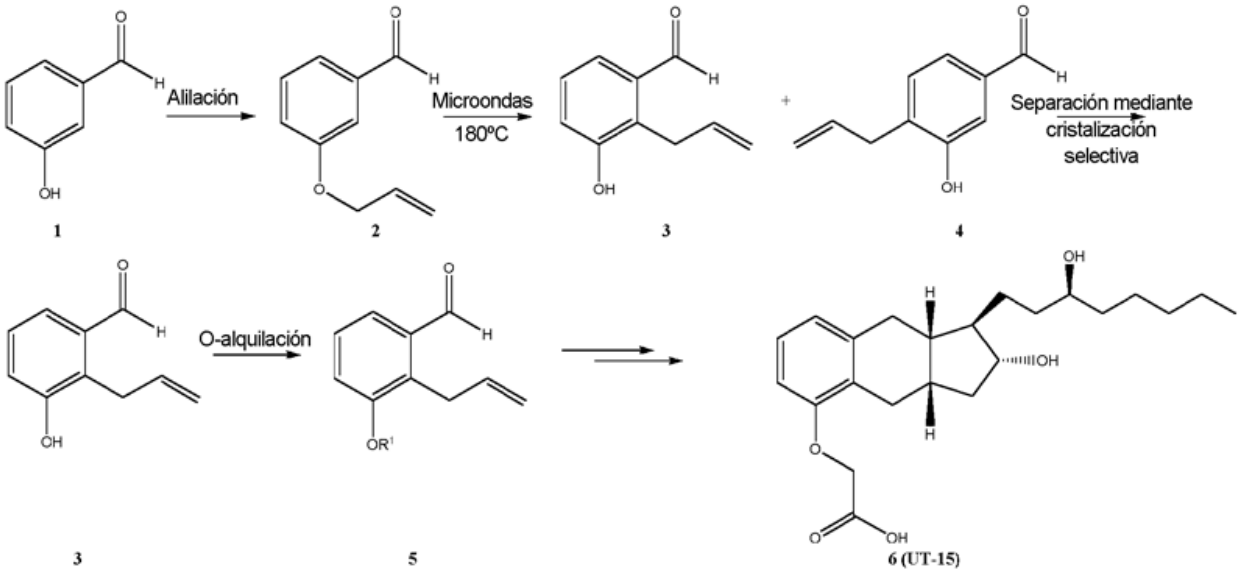
En algunas realizaciones, los métodos divulgados pueden proporcionar una o más de las siguientes ventajas: a) reducir los tiempos de reacción; b) proporcionar lotes de alta pureza de un isómero deseado usando cristalización selectiva del isómero deseado dependiendo de los disolventes usados; c) eliminar purificaciones mediante cromatografía en columna y ahorrar, de ese modo, significativamente mano de obra y un gran volumen de disolventes; d) ampliar a escala hasta cantidades de kilogramos; e) el compuesto de fórmula 3 puede usarse para sintetizar diversas funcionalidades ácidas, ésteres y O-éteres, que pueden ser sintones útiles para la síntesis de prostaciclinas, tales como el treprostinilo.

Las realizaciones descritas en el presente documento se ilustran adicionalmente mediante los siguientes ejemplos.

Ejemplos

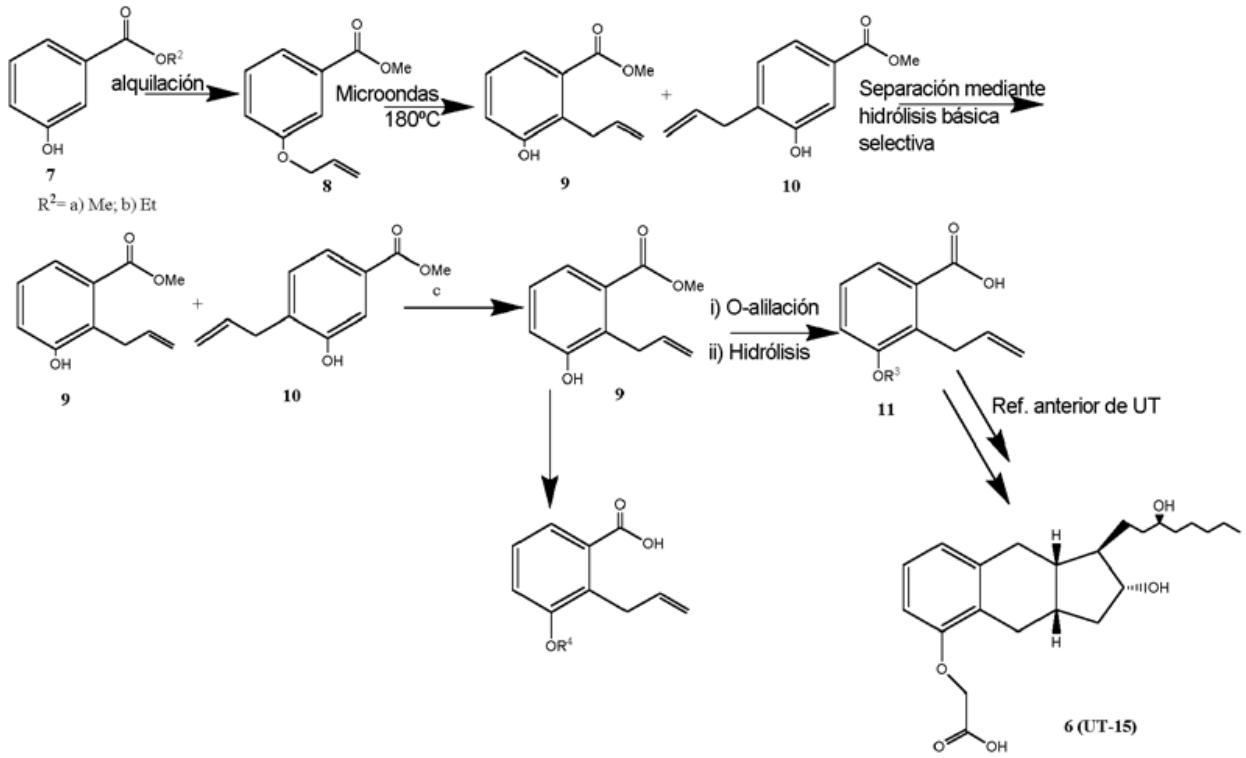
Se ha desarrollado un protocolo (Esquema 1) para la síntesis de 2-alil-3-hidroxi-benzaldehído (3) por medio de transposición de Claisen de alil éter de 3-hidroxibenzaldehído (2) usando microondas. Se calienta el alil éter (2) mediante irradiación con microondas en diversos disolventes (véase la tabla 1) ap. a 180ºC durante 7-12 h. El uso de microondas potencia la velocidad de reacción y puede reducir significativamente los tiempos de reacción durante la transposición térmica convencional. Además, se precipita el isómero (3) deseado en forma de un sólido de color blanco a blanquecino dejando el aldehído (4) no deseado (regioisómero) en las aguas madres.

Esquema-1: ruta de Claisen para dar UT-15



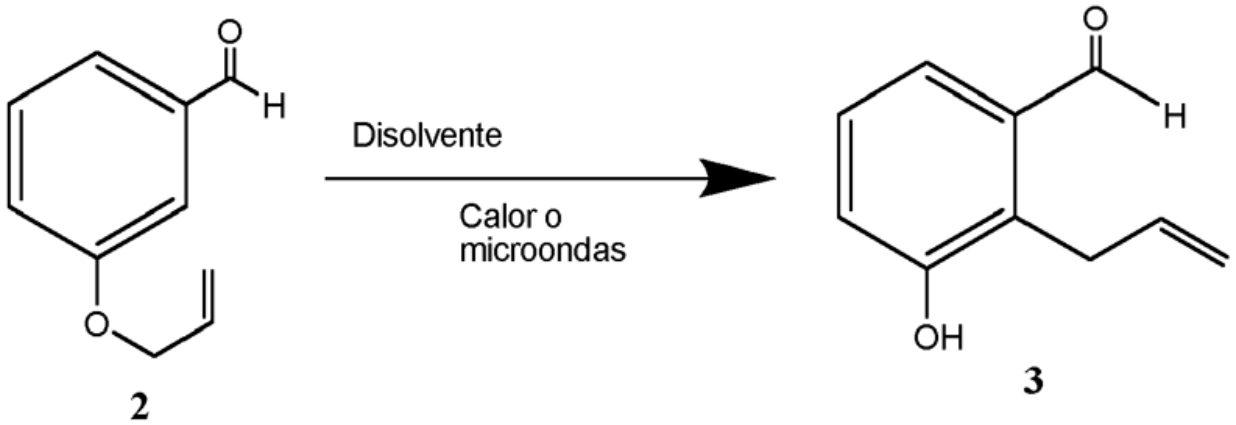
Otra metodología desarrollada (Esquema 2) implica el uso de 2-aliloxibenzoato de metilo (8) para obtener el producto sometido a transposición de Claisen, 2-alil-3-hidroxibenzoato de metilo (9). Durante la transposición, se produce la mezcla de regioisómeros en una razón de ap. 3:1 ó 2:1 y la separación puede constituir un reto. Tal como puede visualizarse, el éster 9 está impedido estéricamente en comparación con el éster 10 debido a la presencia de un grupo alilo en la posición orto y, así, eso es menos susceptible del ataque por una base para hidrólisis. Los inventores aprovecharon este impedimento estérico disponible en la molécula e hidrolizaron selectivamente el regioisómero 10 para dar un ácido y este se separó posteriormente mediante tratamiento final con ácido-base para obtener 2-alil-3-hidroxibenzoato (9) puro. Este es un producto intermedio importante ya que puede usarse para obtener el aldehído (5) mediante reducción con diversos reactivos químicos tales como hidruro de litio y aluminio (LAH), hidruro de litio y diisobutilaluminio (DIBAL), etc.

Esquema-2: ruta de Claisen para dar UT-15



Se facilita a continuación en la tabla 1 una breve visión general de los experimentos llevados a cabo con la transposición de Claisen.

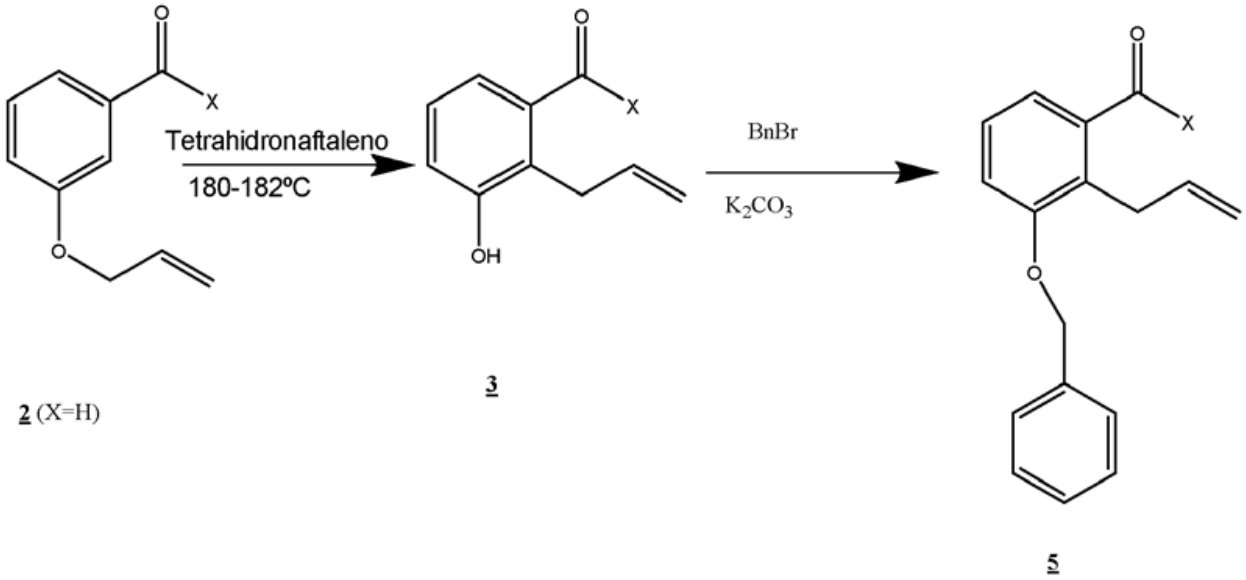
Tabla 1: Resultados de estudio con la transposición de Claisen (2→3)



N.º de est.	N.º de lote	Disolvente	Cantidad	Temp.	Tiempo
1 (referencia)	D-1057-087	Triglima	1,0 g	180-182ºC	22 h
2 (referencia)	D-1057-088	N-metilpirrolidinona	1,0 g	180-182ºC	22 h
3 (referencia)	D-1057-089	Carbitol	1,0 g	180-182ºC	19 h
4 (referencia)	D-1057-090	Tetradecano	1,0 g	190-192ºC	19 h
5 (referencia)	D-1057-063	Tetrahidronaftaleno	3,0 g	180-182ºC	11 h

6 (referencia)	D-1057-066	Dowtherm A™ (mezcla del 26,5% de difenilo y el 73,5% de óxido de difenilo)	1,0 g	190-192ºC	6 h
7 (referencia)	D-1057-064 D-1057-069	Puro	4,0 15,0 g	180-182ºC	30 min.
8 (referencia)	D-1057-144	*Para*-clorofenol	1,0 g	160-162ºC	1 h
9 (referencia)	D-1057-145	N-metilpirrolidinona	1,0 g	180-182ºC	1 h
10 (referencia)	D-1057-147	Tetrahidronaftaleno	1,0 g	180-185ºC	11 h
11 (referencia)	D-1057-148	1,2-diclorobenceno	1,0 g	175-178ºC	24 h
12	D-1057-153	1,2-diclorobenceno	5 g	182-185ºC Microondas	7 h
13	D-1057-155	Tetrahidronaftaleno	50 g	182-185ºC Microondas	4 h
14	D-1057-172	Tetrahidronaftaleno	308 g	182-185ºC Microondas	~7 h

Parte experimental general



Síntesis de 3-hidroxi-2-alilbenzaldehído (8):

Lista de materiales

Nombre	P.M.	Cantidad	Moles
Alil éter (7)	NA	308 g	NA
Tetrahidronaftaleno	NA	300 ml	NA

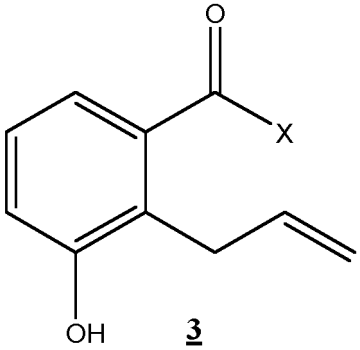
A un matraz de fondo redondo, de una boca de 3000 ml equipado con un condensador y un termómetro, se le añadieron alil éter (7) (308 g) y tetrahidronaftaleno (300 ml). Se calentó lentamente esta mezcla de reacción hasta 180-182ºC (aumentando en rampa la temp. en 5-10 minutos, temperatura interna) en un microondas (potencia: 1500 vatios) y se mantuvo a esta temperatura con agitación durante 7-8 h. En esta etapa, la mezcla de reacción se volvió de color marrón y se enfrió la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente seguido por enfriamiento a de 0 a 5ºC durante 30 minutos. Se filtró el sólido y se secó para obtener 145,5 g de un sólido de color blanquecino (3-hidroxi-2-alilbenzaldehído, 8) (47%). Se caracterizó el compuesto (8) mediante sus datos espectrales. Se monitorizó si se completaba la reacción mediante CCF usando una placa de gel de sílice de capa fina; eluyente: acetato de etilo al 15% en hexanos.

Síntesis de 2-alil-3-benciloxibenzaldehído (1):

Se cargó un matraz de fondo redondo de 500 ml equipado con un agitador magnético y una barrita de agitación con una disolución de 3-hidroxi-2-alil-benzaldehído (8) (25 g en 250 ml de acetona), bromuro de bencilo (28,36 g, 1,05 eq.) y carbonato de potasio (54,4 g, 2,5 eq.). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante una noche (se monitorizó el avance de la reacción mediante CCF). Se filtró la suspensión y se evaporó el filtrado a vacío para proporcionar una masa semisólida en bruto. Esto se llevó a 550 ml de hexanos y se agitó durante 2 h. Se precipitó el sólido de los hexanos y se filtró para obtener 2-alil-3-benciloxibenzaldehído (1), rendimiento de 36,6 g (95%). Se confirmó el compuesto mediante sus datos espectrales. Se monitorizó si se completaba la reacción mediante CCF usando una placa de gel de sílice de capa fina; eluyente: acetato de etilo al 20% en hexanos.

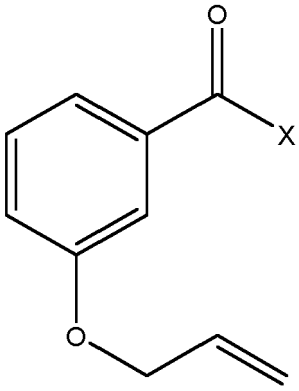
REIVINDICACIONES

1. Método de producción de un compuesto de fórmula 3:



3

que comprende calentar una disolución que comprende un compuesto de fórmula 2:



y un disolvente orgánico, en el que dicho calentamiento comprende irradiar dicha disolución con radiación de microondas;

en las que X es hidrógeno u OR^2, en el que R^2 es alquilo C_{1-4}; arilo no sustituido o sustituido; o bencilo no sustituido o sustituido; y

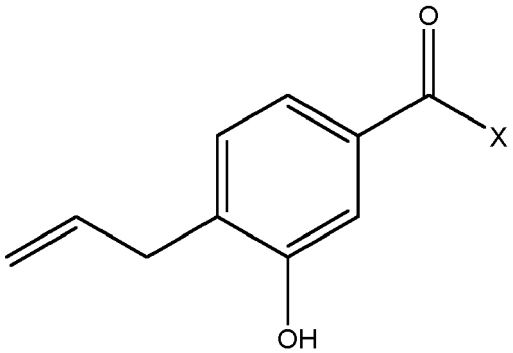
en el que dicha disolución se calienta a una temperatura que oscila desde 175ºC hasta 195ºC.

2. Método según la reivindicación 1, en el que dicha disolución se calienta a una temperatura que oscila desde 182ºC hasta 185ºC.

3. Método según la reivindicación 1 ó 2, en el que X es hidrógeno o un grupo alcoxilo C_1-C_4.

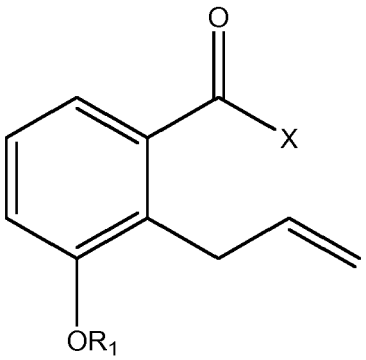
4. Método según la reivindicación 3, en el que el disolvente orgánico comprende al menos uno de triglima, N-metilpirrolidinona, tetradecano, tetrahidronaftaleno, una mezcla del 26,5% de difenilo y el 73,5% de óxido de difenilo, p-clorofenol, 1,2-diclorobenceno y difenil éter.

5. Método según la reivindicación 3, que comprende además separar el compuesto de fórmula 3 de un compuesto de fórmula 4:



mediante una cristalización selectiva a partir de la disolución.

6. Método según la reivindicación 3, que comprende además O-alquilar el compuesto de fórmula 3 para formar un compuesto de fórmula 5



,

en la que R_1 se selecciona de un (a) bencilo no sustituido o sustituido y (b) CH_2COOR_4,

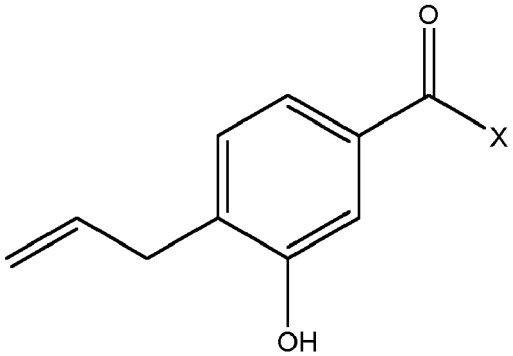
en la que R_4 es alquilo C_{1-4}.

7. Método según la reivindicación 6, que comprende además formar treprostinilo a partir del compuesto de fórmula 5 usando un procedimiento que comprende la ciclación de Pauson-Khand.

8. Método según la reivindicación 1 ó 2, en el que X es OR^2.

9. Método según la reivindicación 8, en el que R^2 es metilo o etilo.

10. Método según la reivindicación 8, que comprende además separar el compuesto de fórmula 3 de un compuesto de fórmula 4:

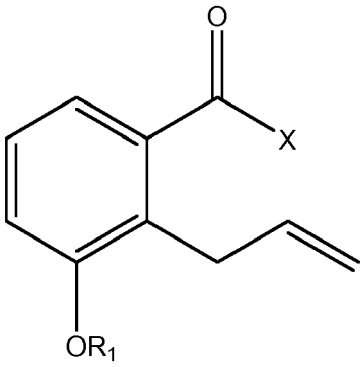


4

mediante una hidrólisis básica selectiva, que se lleva a cabo usando una base voluminosa.

11. Método según la reivindicación 10, en el que la base voluminosa se selecciona de hidróxido de bario, hidróxido de cesio e hidróxido de trialquilamonio.

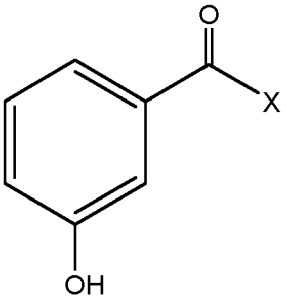
12. Método según la reivindicación 8, que comprende además O-alquilar el compuesto de fórmula 3 para formar un compuesto de fórmula 5



5,

en la que R_1 se selecciona de a) bencilo o bencilo sustituido; y b) CH_2COOR_4, en el que R_4 es alquilo C_{1-4}.

13. Método según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que comprende además alilar un compuesto de fórmula 1



para producir el compuesto de fórmula 2.