

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 812 770**

51 Int. Cl.:

**C07C 405/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **10.11.2016 PCT/HU2016/000067**

87 Fecha y número de publicación internacional: **08.06.2017 WO17093770**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **10.11.2016 E 16810011 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **03.06.2020 EP 3383844**

54 Título: **Proceso para la preparación de carboprost y su sal de trometamina**

30 Prioridad:

**01.12.2015 HU 1500584**

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

**18.03.2021**

73 Titular/es:

**CHINOIN GYÓGYSZER ÉS VEGYÉSZETI  
TERMÉKEK GYÁRA ZRT. (100.0%)**

**Tó u. 1-5**

**1045 Budapest, HU**

72 Inventor/es:

**BUZDER-LANTOS, PÉTER;**

**KARDOS, ZSUZSANNA;**

**HORTOBÁGYI, IRÉN;**

**LÁSZLÓFI, ISTVÁN;**

**JUHÁSZ, IMRE;**

**FÓNAGY, LÁSZLÓ;**

**VÁRADI, CSABA y**

**NAGYNÉ BORKÓ, ÁGNES**

74 Agente/Representante:

**LEHMANN NOVO, María Isabel**

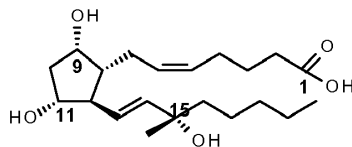
ES 2 812 770 T3

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

**DESCRIPCIÓN**

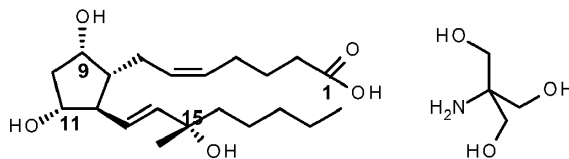
Proceso para la preparación de carboprost y su sal de trometamina

El objeto de la invención es un novedoso proceso para la preparación de carboprost de la fórmula I



I

5 y carboprost trometamina de la fórmula Ia.



Ia

Carboprost trometamina es el producto original de Upjohn. Indicación: aborto provocado y aborto después del sangrado posparto (hemorragia posparto).

10 El documento de patente US 3728382 desveló un método anterior de síntesis para el análogo de 15-metilo de  $PGF_{2\alpha}$  (es decir, carboprost). El material de partida de la síntesis es  $PGF_{2\alpha}$  que se somete a oxidación en la posición 15; la silylación en las posiciones 9 y 11 y posteriormente a una reacción de Grignard con  $MeMgBr$  e hidrólisis. El producto resultante es la mezcla de los epímeros 15-R y 15-S de carboprost. La mezcla de epímeros se esterifica con diazometano y los epímeros de éster metílico de carboprost se separan en la siguiente etapa por cromatografía sobre gel de sílice neutra. El epímero de 15-S se saponifica dando carboprost.

15 La primera síntesis económica y escalable de carboprost trometamina se describió por los químicos de Upjohn (J. Am. Chem. Soc., 96(18), 5865-5876, 1974).

El sustituyente de 15-metilo se construyó a partir de la benzoin-enona con trimetilaluminio o con bromuro de metilmagnesio (Figura 1.).

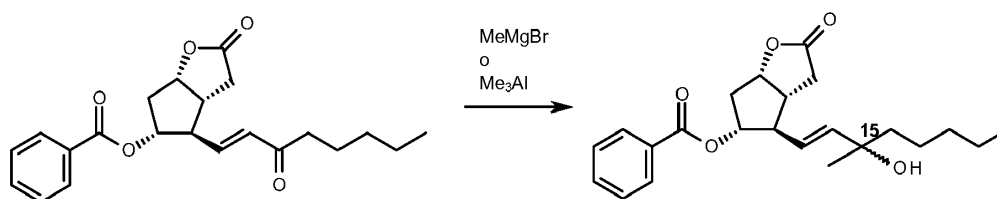


Figura 1.

20 La relación de los epímeros de 15-metilo fue 1:1 en ambos casos. Los epímeros no se pudieron separar por el método de CCF.

En la siguiente etapa se redujo el grupo lactona con hidruro de diisobutilaluminio. La reducción de lactona se llevó a cabo a partir de los epímeros de lactona que llevan R = grupo protector benzoílo o trimetilsililo o R = átomo de H (Figura 2).

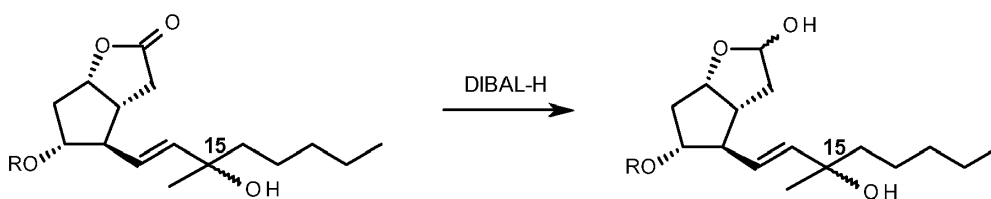


Figura 2.

Se formó la cadena superior por reacción de Wittig a partir de los tres epímeros de lactol (Figura 3.). El grupo protector se retiró durante el procedimiento de procesamiento y en cada caso se obtuvieron los epímeros (R,S) carboprost. A partir del bromuro de carboxibutilfosfonio (CBFBr) se liberó el fosforano con el reactivo NaH/DMSO.

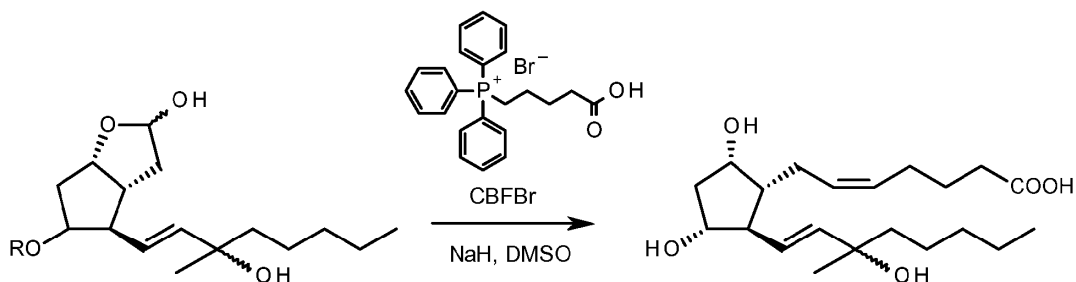


Figura 3.

5

Se esterificó la mezcla epimérica de (R, S) carboprost con diazometano y se purificaron los epímeros del (R,S) éster por cromatografía usando la mezcla de eluyentes diclorometano: acetona para obtener el éster metílico de carboprost (Figura 4.).

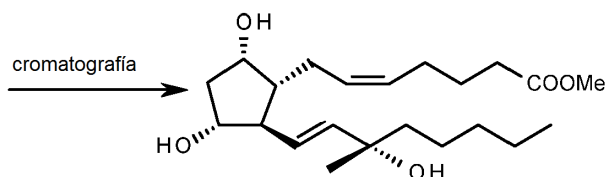
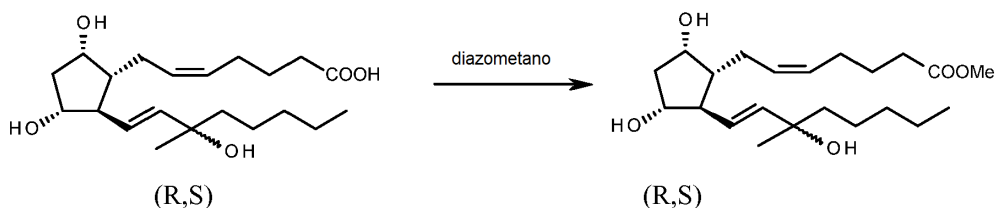


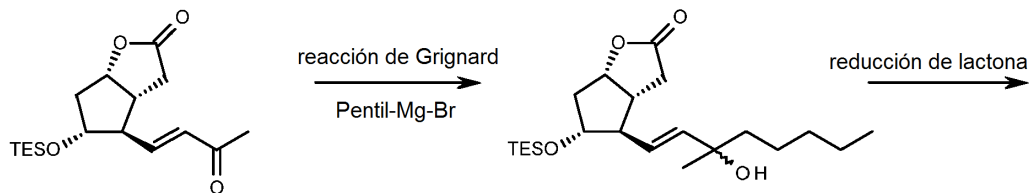
Figura 4.

10 Según la memoria descriptiva de patente IN 185790 A1, la reducción del grupo oxo de un derivado de PGE con K- o L-selectride conduce al derivado de PGF que es un valioso producto intermedio en la síntesis de éster metílico de carboprost.

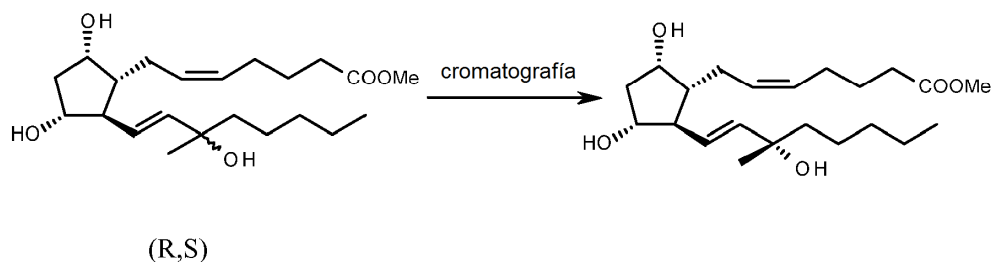
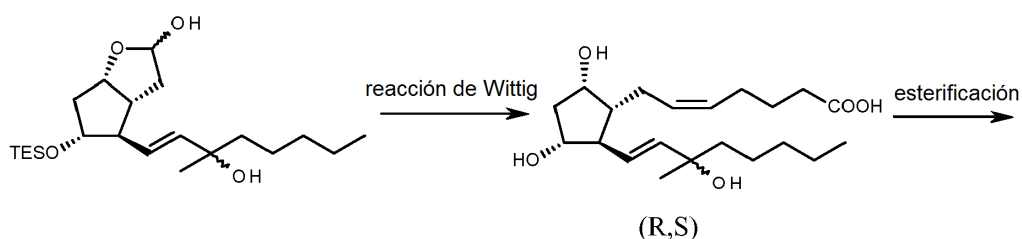
La memoria descriptiva de patente IN 185790 A1 describe la preparación de éster metílico de carboprost a partir de derivado de PGE. La hidrogenación catalítica selectiva da el derivado de PGE2 respectivo que después de la

reducción del grupo oxo resulta el derivado de PGF2a protegido. En la última etapa, se retiran los grupos protectores de sililo para obtener el éster metílico de carboprost.

En la memoria descriptiva de patente WO2008/081191, el carboprost se prepara siguiendo la vía descrita en J. Am. Chem. Soc., 96(18), 5865-5876, 1974 (Figura 5.).



TES = trietilsilil-



5

Figura 5.

Las principales ventajas del proceso de preparación anterior de éster metílico de carboprost son las siguientes:

Reacción de Grignard

se protegió la enona con el grupo protector de trietilsililo,

en lugar de bromuro de metilmagnesio se usó el cloruro de metilmagnesio más económico,

10

la cantidad del reactivo disminuyó desde 16 equivalentes molares hasta 5 equivalentes molares,

el disolvente aplicado fue isómeros de tolueno o xileno, en lugar de THF.

Como resultado de estos cambios, la relación de los epímeros de lactona aumentó desde 60:40 hasta 70:30, a favor del epímero deseado.

Reducción de lactona

15

La cantidad de DIBAL-H disminuyó desde 4,6-5,4 equivalentes molares hasta 3,5 equivalentes molares.

Reacción de Wittig

En la reacción de Wittig, no se cambió el disolvente (sulfóxido de dimetilo), pero para la liberación del fosforano a partir del bromuro de carboxibutiltrifenilfosfonio (CBFBr), en lugar de la base de NaH, se aplicó NaNH<sub>2</sub> que es menos inflamable y más fácil de manipular.

La temperatura de la reacción de Wittig se redujo desde 20 °C hasta (-)-25-10 °C que resultó de una disminución del epímero trans no deseado desde 6-8 % hasta 3 %.

Los grupos protectores de trietilsililo (TES) se escindieron durante las condiciones de procesamiento de la reacción de Wittig que es un beneficio de uso adicional del grupo protector de TES.

#### 5 Esterificación

En lugar del método de diazometano menos escalable, se esterificaron los epímeros de carboprost con sulfato de dimetilo o yoduro de metilo en acetona, en presencia de carbonato de potasio.

Debido a estos cambios, el rendimiento de los epímeros de éster metílico de carboprost, a partir de la enona protegida, aumentaron desde 55 % hasta 75 %.

#### 10 Cromatografía

Para la separación de los epímeros de éster metílico de carboprost se aplicaron métodos de HPLC preparativa de fase normal e inversa:

HPLC preparativa de fase normal: Relleno: Chiralpak AD

15 Eluyente: mezclas de heptano o hexano y alcoholes. Se logró la mejor separación con mezclas de heptano:etanol o heptano:isopropanol.

HPLC preparativa de fase inversa:

Relleno: Inertsil Prep ODS, eluyente: metanol:agua:acetonitrilo o

Relleno: YMC C8, Eluyente: metanol:agua:acetonitrilo

Se propusieron dos rutas de síntesis alternativas.

20 En la primera vía, los epímeros de lactona se separaron por el método de HPLC preparativa y los ésteres metílicos de carboprost se prepararon a partir de los epímeros de R y S puros. No se observó la epimerización durante el proceso, pero se estableció que la separación preparativa de los epímeros es más favorable al nivel del éster metílico.

25 En la segunda vía, se construyó la cadena inferior a partir de la cetona de cadena más corta usando bromuro de pentilmagnesio (Figura 6.).

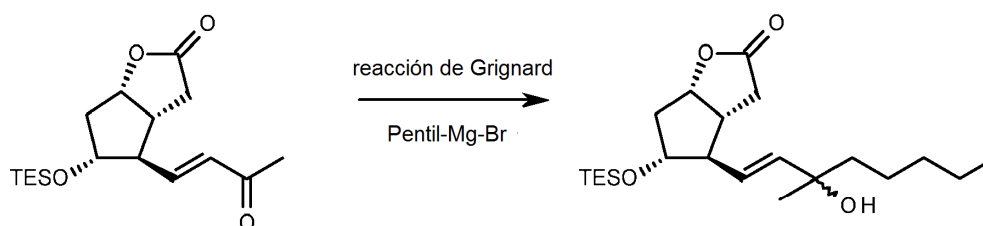


Figura 6.

La relación de los epímeros de lactona en esta vía era 50:50 %, por tanto, se descartó esta vía. La memoria descriptiva de patente WO 2011/008756 A1 describe un método general para la síntesis de prostaglandinas por metátesis conectada con cierre de anillo (metátesis de cierre de anillo, reacción RCM).

30 En el caso de carboprost, a partir del producto intermedio apropiado y usando el catalizador de Grubb, se prepara la 1-9 lactona que después de retirar los grupos protectores y la abertura del anillo de lactona da el éster metílico de carboprost (Figura 7.).

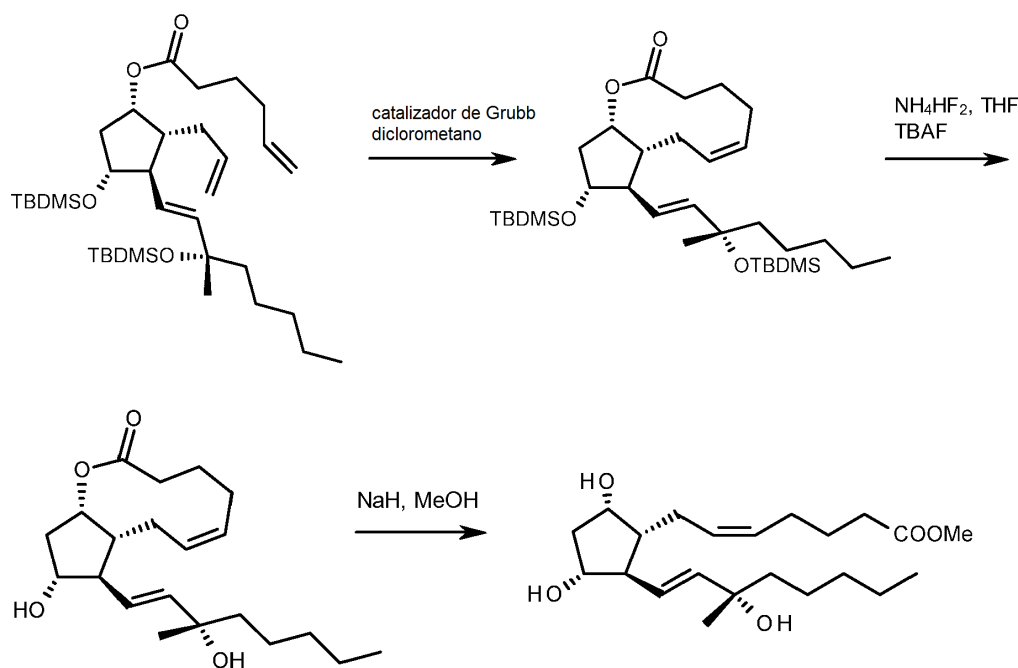


Figura 7.

La ventaja del método es que el producto intermedio clave se prepara a partir de materiales ópticamente puros, por tanto, el éster metílico de carboprost resultante no contiene el epímero R.

5 Las desventajas son que se aplican reacciones difíciles de aumentar de escala y usa reactivos químicamente sensibles.

La memoria descriptiva de patente US2013/190404 publica la difracción de rayos X y los datos de DSC de carboprost trometamina. Describe la cristalización: Carboprost se disuelve en disolvente (acetonitrilo, acetona, éter o alcohol C1-4). A la disolución se añade gota a gota la disolución acuosa de trometamina. Se recogen los cristales. Se disuelve carboprost trometamina en agua y después de añadir acetona, se recogen otra vez los cristales.

10 La memoria descriptiva de patente CN 102816099 A desvela la preparación de carboprost trometamina de alta pureza.

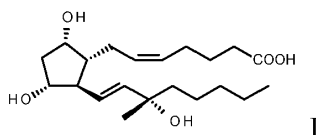
15 La purificación del éster de carboprost en bruto se realizó en las fases estacionarias extremadamente caras, preferentemente 5-10  $\mu\text{m}$  de tamaño de partículas, fase normal, unida a ciano o unida a amino o gel de sílice esférico. La solicitud de estos geles de sílice requiere cromatografía de líquidos preparativa de alta presión. Esta tecnología de alta presión requiere tiempo y dinero, necesita equipos resistentes a la alta presión, eluyentes de alta pureza y las caras fases estacionarias enumeradas.

Pureza por HPLC  $\geq 99,5\%$ , epímero 15-epi  $\leq 0,5\%$ , isómero de 5,6-trans  $\leq 0,5\%$ .

Se hidroliza el éster de alta pureza y a partir del ácido se prepara la sal de trometamina.

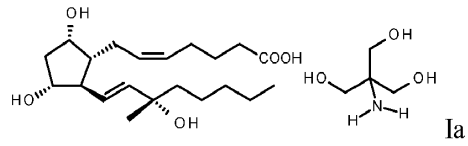
20 Los presentes inventores tuvieron como objetivo elaborar un método para la preparación de la sal de carboprost trometamina donde la cantidad de la impureza difícilmente eliminable de isómero 15-(R) (15-epi-Carboprost, ((R)-III)) no fuera más de 0,5%.

El objeto de la invención de los presentes inventores es, por consiguiente, un proceso para la preparación de carboprost de la fórmula I



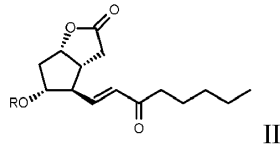
y

su sal de trometamina de la fórmula Ia en una forma que

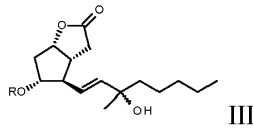


la enona de la fórmula general II,

5

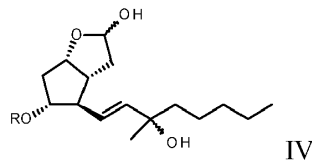


en donde R representa un átomo de hidrógeno o grupo protector, se alquila selectivamente, se reduce el enol resultante de la fórmula general III

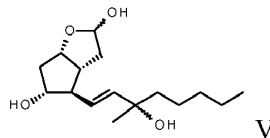


10

en donde R tiene el significado que se ha definido anteriormente, se retira el grupo protector R del lactol resultante de la fórmula general IV

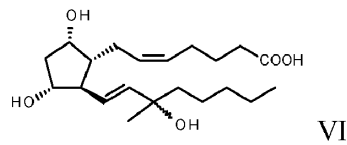


de los epímeros de lactol así obtenidos de la fórmula V

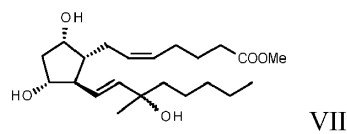


15

se preparan los epímeros de carboprost de la fórmula VI en la reacción de Wittig,

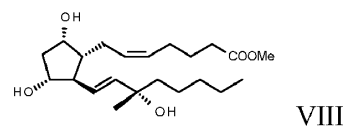


se transforman los epímeros de carboprost en el éster metílico, se separan por cromatografía los epímeros de éster metílico de la fórmula VII



20

se hidroliza el epímero de la fórmula VIII,



y, si se desea, se transforma en la sal de trometamina, caracterizado por que

a.) la alquilación selectiva se lleva a cabo en presencia de aditivo quiral, en disolvente orgánico aprótico, con reactivo de Grignard,

b.) la cromatografía se realiza por cromatografía por gravedad sobre gel de sílice,

5 c.) la formación de sal de trometamina se lleva a cabo con base sólida de trometamina.

En el proceso según la invención como reactivo de Grignard se aplica cloruro de metilmagnesio o bromuro de metilmagnesio, preferentemente bromuro de metilmagnesio, en una cantidad de 3-4 equivalentes molares, preferentemente 3,5 equivalentes molares.

10 Como aditivo quiral chiral se puede aplicar aditivo quiral formador de complejo, preferentemente (S)-Taddol, preferentemente en cantidad equivalente 1 molar.

Como grupo protector R se pueden aplicar grupos éter, silil éter, bencilo, bencilo o acilo sustituido, preferentemente grupo p-fenilbenzoílo.

15 En el proceso según la invención, como disolvente orgánico aprótico se aplican éteres, como dietil éter, metil terci-butil éter, diisopropil éter, tetrahidrofurano, metiltetrahidrofurano, dimetoxietano; hidrocarburos aromáticos, como benceno, tolueno, xileno; disolventes halogenados como diclorometano, o mezclas de estos disolventes, preferentemente tolueno.

La metilación se lleva a cabo a una temperatura entre (-)-80-(-)-20 °C, preferentemente a (-)-50 °C.

Según la invención, la cromatografía por gravedad en gel de sílice se puede realizar de un modo que el eluyente aplicado contenga base, o

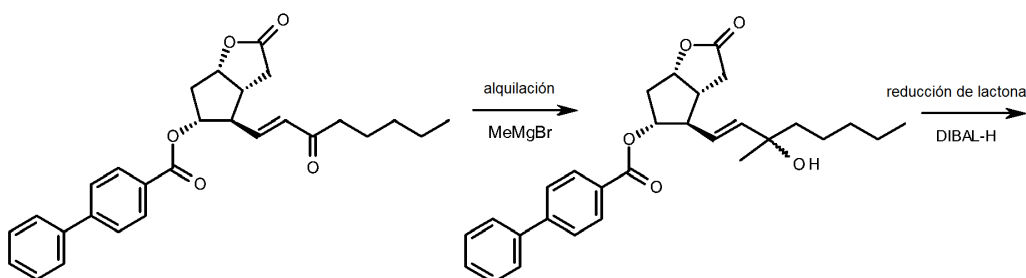
20 se usa un gel de sílice de /pH=7,5 - 8,0/ ligeramente básico.

Como base se puede usar una base orgánica o amoniaco, preferentemente se puede usar trietilamina, donde la cantidad de la base es preferentemente 0,1 %. Como eluyente, mezclas de diclorometano:trietilamina o diclorometano:acetona:trietilamina.

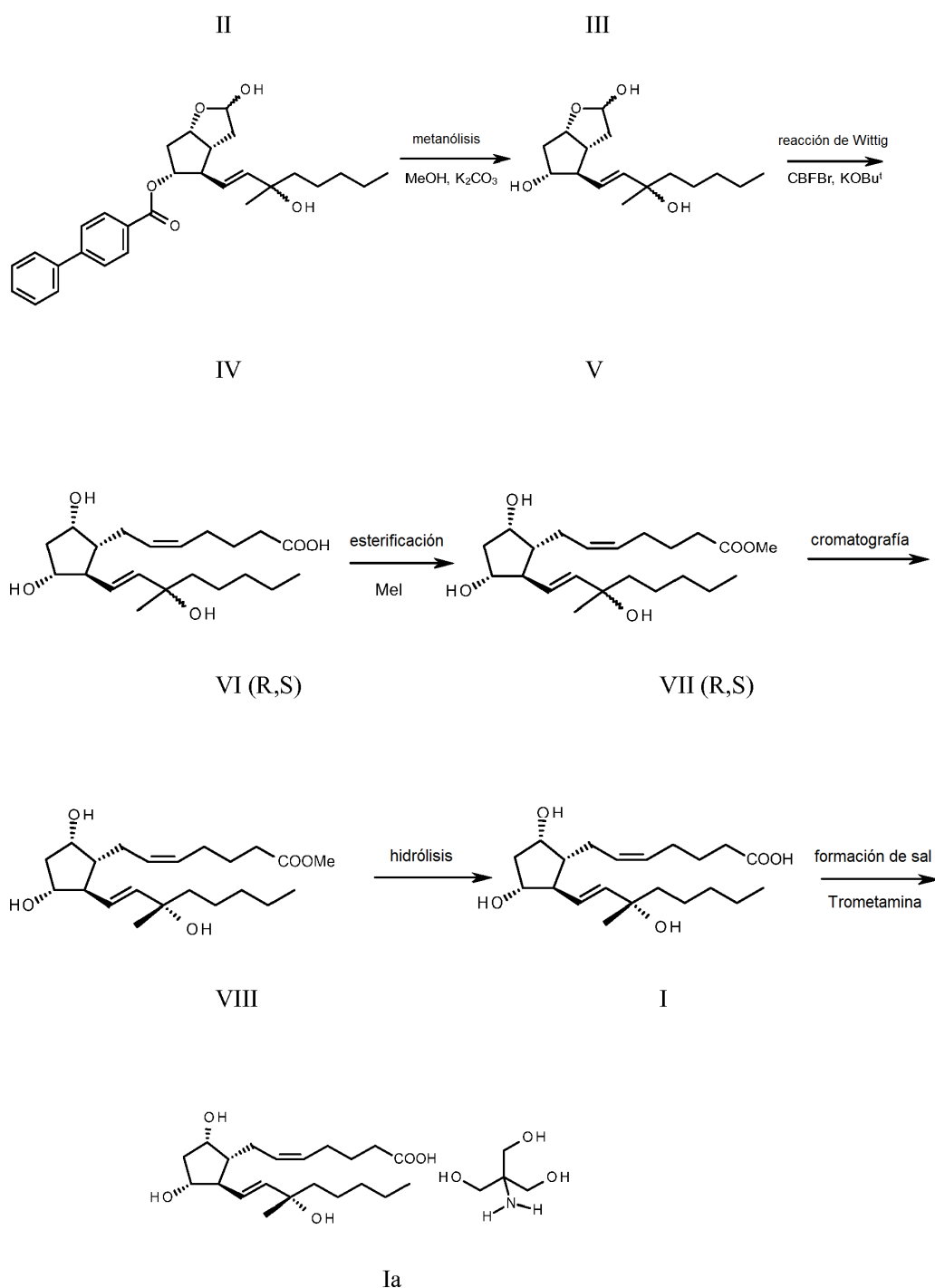
25 Como gel de sílice ligeramente básico se puede aplicar, por ejemplo, gel de sílice esférico Chromatorex MB 40-70 con tamaño de partículas de micrómetros. Como eluyente, se usan preferentemente mezclas en gradiente de acetona - diclorometano.

En el proceso según la invención, la formación de sal se lleva a cabo en disolvente orgánico polar libre de agua, en cuanto a disolvente orgánico polar se pueden usar alcoholes y/o cetonas, preferentemente alcohol isopropílico y/o acetona.

30 El proceso según la invención se demuestra en la Figura 8.







La significativa ventaja del proceso según la invención es que produce sal de carboprost trometamina donde la cantidad del isómero 15-(R) difícilmente eliminable (impureza de 15-epi-carboprost, se obtiene de la impureza epimérica (R)-III) no es más de 0,5 %.

5 La impureza 15-(R) se forma en la primera etapa de la síntesis durante la alquilación por la reacción de Grignard.

El material de partida del proceso de los presentes inventores es la enona de la fórmula II que contiene el grupo protector de p-fenilbenzoilo.

La etapa clave del proceso es la alquilación de la enona de la fórmula II. Se puede alcanzar la estereoselectividad más alta en la reacción de alquilación, se forma la cantidad más pequeña del epímero no deseado ((R)-III) y la

purificación del epímero deseado ((S)-III) y los productos intermedios adicionales derivados de él también serán más fáciles y más económicos.

En nuestro proceso los presentes inventores tuvieron como objetivo realizar la alquilación (metilación) tan selectivamente como fuera posible y retirar el epímero no deseado tan económicamente como fuera posible.

- 5 A partir del compuesto de partida, la PG-enona protegida es un compuesto en sí quiral, es en principio posible que la alquilación proceda con buena selectividad, sin la adición del aditivo quiral, aún cuando el centro de la reacción esté relativamente lejos de los centros de asimetría. Un buen ejemplo de eso es el que se da en la memoria descriptiva de patente WO 2008/081191 A1, donde una PG-enona protegida con trietilsililo se hizo reaccionar en xileno, tolueno o en la mezcla de estos disolventes a -78 °C con 5 equivalentes de cloruro de metilmagnesio. En la alquilación se logró la muy favorable relación de epímeros de (S: R) = 70:30.

La selectividad de la reacción depende supuestamente de las condiciones de reacción (disolvente, temperatura de reacción, reactivo, secuencia de adición) y de la estructura del material de partida.

- 15 El producto intermedio de PG-enona fabricado en el transcurso de la producción de la prostaglandina CHINOIN contiene el grupo protector p-fenilbenzoílo (II). La reacción de la enona con bromuro de metilmagnesio produjo, sin embargo, los epímeros (S)-III: (R)-III en una relación de 55:45.

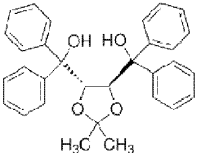
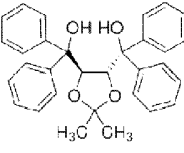
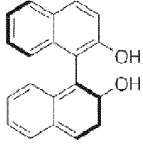
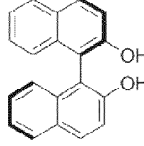
Llevando a cabo la alquilación con bromuro de metilmagnesio en tolueno, en presencia de trietilamina, no cambió el bajo contenido de la selectividad (55:45) y, sorprendentemente, en presencia de la base de S-dimetil-1-feniletilamina quiral, desapareció la selectividad.

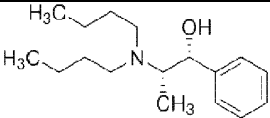
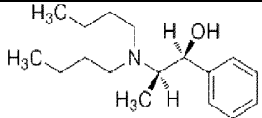
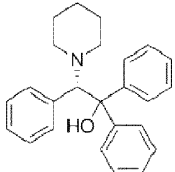
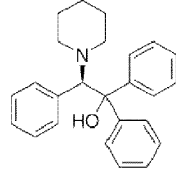
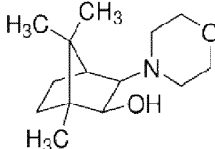
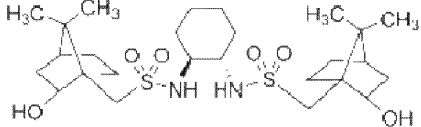
- 20 Mediante la adición sobre la PG-enona de reactivo preparado a partir de trimetilaluminio y 2,6-di-terc-butil-4-metilfenol, aumentó la selectividad hasta 63:37.

Para aumentar selectividad, la alquilación se realizó en presencia de diversos aditivos quirales.

Posibles aditivos quirales (Tabla 1.):

Tabla 1.

 <p>(S)-Taddol Nº CAS: 93379-49-8 (4S,5S)-2,2-Dimetil-<math>\alpha,\alpha,\alpha',\alpha'</math>-tetrafenildioxolano-4,5-dimetanol</p>	 <p>(R)-Taddol Nº CAS: 93379-49-7 (4R,5R)-2,2-Dimetil-<math>\alpha,\alpha,\alpha',\alpha'</math>-tetrafenildioxolano-4,5-dimetanol</p>
<p>Angew. Chem. Int. Ed., 40, 92-138 (2001) D. Seebach, A. K. Beck, A. Heckel TADDOLs, sus derivados y análogos de Taddol, auxiliares quirales versátiles</p>	
 <p>Nº CAS: 18531-99-2 (S)-(-)-1,1'-Bi(2-naftol)</p>	 <p>Nº CAS: 18531-94-7 (R)-(-)-1,1'-Bi(2-naftol)</p>
<p>JACS, 124, 10336-10348 J. Balsells, T. J. Davis, P. Caroll, P. J. Walsh Conocimiento del mecanismo de la adición asimétrica de grupos alquilo a aldehídos catalizados por especies de titanio-BINOLate</p>	

 <p>Nº CAS: 115651-77-9</p>	 <p>Nº CAS: 114389-70-7</p>
<p>(1R,2S)-(+)-2-(Dibutylamino)-1-phenyl-1-propanol</p>	<p>(1S,2R)-(-)-2-(Dibutylamino)-1-phenyl-1-propanol</p>
<p>J. Chem. Soc, Perkin I, 1991 (6) 1613-1615                  K. Soai, Y. Kawase, A. Oshio                  Fenilación enantioselectiva de aldehídos proquirales usando un complejo quiral cinéticamente formado entre el reactivo de Grignard-haluro de cinc y N,N-dibutilnorefedrina</p>	
 <p>Nº CAS: 869495-24-9                  (S)-(+)-2-Piperidino-1,1,2-trifeniletanol</p>	 <p>Nº CAS: 213995-12-1                  (R)-(-)-2-Piperidino-1,1,2-trifeniletanol</p>
<p>Tetrahedron Asymm, 15, 2085-2090 (2004)                  N. Garcia-Delgado, M. Fontes, M. A. Percias, A. Riera, X. Verdaguer                  Adición enantioselectiva de dimetilcinc a aldehídos: evaluación de la óptima N,N-sustitución para ligandos de 2-dialquilamino-1,1,2-trifeniletanol</p>	
 <p>MIB                  Nº CAS: 287105-48-0                  (2S)-(-)-3-exo-(Morfolino)isoborneol                  Chem. Comm, 1999, 1369-1370                  W. A. Nugent                  MIB: una alterna ventajosa a DAIB para la adición de reactivos de organocinc a aldehídos</p>	 <p>"Sulfonamid"                  Nº CAS: 470665-33-9                  N,N'-(1S,2S)-(+)-1,2-ciclohexanodilbis[2-hidroxi-7,7-dimetilbiciclo[2.2.1]heptano-1-metanosulonamida]                  Tetrahedron Asymm, 13, 2291-2293 (2002)                  M. Yus, D. J. Ramon, O. Prieto</p>
	<p>Adición altamente enantioselectiva de reactivos de dialquilocinc a cetonas promovida por tetraisopropóxido de titanio</p>

En el caso de agente alquilante de bromuro de metilmagnesio, resultó que el (S)-Taddol era el aditivo más eficiente dando una relación de (S)-III: (R)-III = 70:30, por tanto, los presentes inventores estudiaron esta reacción con detalle. La alquilación se llevó a cabo en el tipo de éter y en disolventes halogenados y en tolueno.

- 5 Las reacciones se llevaron a cabo a -50 °C, debido a que, a temperaturas más bajas, a (-)-70 y a (-)-80 °C, la reacción se ralentizó, mientras que la relación de epímeros no mejoró. A temperatura más alta, a (-)-25 °C, aparecieron muchos productos secundarios.

Efecto de la cantidad de (S)-Taddol sobre la relación de epímeros (S)-III:(R)-III (Tabla 2.) (Disolvente: tolueno, temperatura de reacción: (-)-50 °C)

Tabla 2.

Equivalente molar de (S)-Taddol	Equivalencia de MeMgBr	Relación de epímeros (S)-III: (R)-III	Rendimiento estimado (%)
0,25	4	57:43	99
0,5	4	58:42	95
0,75	4	63:37	85
1,0	4	66:34	99
1,5	4,5	63:37	99

5 De los resultados anteriores se revela que la cantidad óptima del auxiliar quiral (S)-Taddol es 1 equivalente molar. Tomando una cantidad más pequeña, la relación de epímeros es menos buena, mientras que un mayor exceso no tiene efecto adicional.

Efecto de disolventes sobre la relación de epímeros (S)-III: (R)-III (Tabla 3.)

Cantidad de (equivalente molar de (S)-Taddol 1, cantidad de MeMgBr 3,5 equivalentes molares, temperatura de reacción: (-)-50 °C)

Tabla 3.

Disolvente	Relación de epímeros (S)-III: (R)-III	Rendimiento estimado (%)
Éter	65:35	85
Metil terc-butil éter	65:35	30
Dimetoxietano	65:35	90
Metil-THF	61:39	95
Tetrahidrofurano	61:39	98
Diclorometano	65:35	90
Cloroformo	38:62	35
Tolueno	70:30	98

10 Sorprendentemente, se logró la mejor relación de epímero, además de un rendimiento muy bueno, no en un disolvente de tipo éter, típico para reacciones de Grignard, sino en tolueno, (S)-III: (R)-III = 70:30.

Es especialmente interesante que en cloroformo se invierta la selectividad S/R.

15 Para realizar las reacciones se eligió un exceso de 3,5 equivalentes molares de reactivo de Grignard, bromuro de metilmagnesio. Así, en nuestro proceso se usa menos reactivo de Grignard que en el proceso descrito en la memoria descriptiva de patente WO2008/081191, donde el reactivo de Grignard (MeMgCl) se aplicó en un exceso de 5 equivalentes molares.

Es una ventaja adicional que la reacción se realice a temperatura más alta, a (-)-50 °C, en lugar de a los (-)-78 °C aplicados en la memoria descriptiva de patente citada.

20 Los presentes inventores también investigaron el efecto de la concentración. En la región estudiada (exceso de 5, 8 y 10 veces de disolvente), sin embargo, la concentración no influyó en la relación de epímeros. El exceso de disolvente más apropiado era 8 veces de exceso. Mezclas de reacción más concentradas fueron difíciles de agitar, mientras que en las disoluciones más diluidas se ralentizó la reacción.

25 Los presentes inventores encontraron sorprendente que, en presencia, de la trietilamina aquiral la reacción de Grignard realizada en tolueno produjo una relación de epímero de (S)-III: (R)-III = 55:45, en lugar de la relación 50:50 % esperada. El efecto combinado de la trietilamina y el (S)-Taddol, sin embargo, no potenció adicionalmente la selectividad 70:30, lograda sin el uso de la base.

En la reacción de Grignard la mejor relación de epímero (70:30) se logró en tolueno a (-)50 °C, usando 3,5 equivalentes molares de reactivo de bromuro de metilmagnesio y 1 equivalente molar de material de auxiliar quiral de (S)-Taddol.

5 La separación de los epímeros de (S)-III y (R)-III según nuestro presente conocimiento solo es posible por HPLC preparativa muy cara, por tanto, a ese nivel intermedio los presentes inventores no tuvieron como fin la separación. Al final de la reacción, la mezcla de reacción se descompuso con ácido diluido. Tras el procesamiento cristalizó una cantidad significativa de (S)-Taddol en la mezcla. El resto del (S)-Taddol se retiró por filtración sobre columna de gel de sílice lavando con hexano-acetato de etilo y eluyentes de acetato de etilo.

Se puede reutilizar el (S)-Taddol recuperado en la reacción de Grignard estereoselectiva.

10 Puesto que la separación de los epímeros de III solo es posible mediante un método de HPLC preparativa, los presentes inventores buscaron otros métodos para la separación de epímeros.

15 La epoxidación de Sharpless se puede usar, en general, para la resolución cinética de alcoholes alílicos (Kinetic resolution of racemic allylic alcohols by enantioselective epoxidation. A route to substances of absolute enantiomeric purity?, V. S. Martin, S. S. Woodard, T. Katsuki, Y. Yamada, M. Ikeda, K. B. Sharpless, JACS, 103, 6237-6240 (1981)).

20 La base de la separación es que en presencia de material quiral auxiliar la epoxidación de los dos alcoholes alílicos epiméricos se puede llevar a cabo de un modo tal que solo el epímero no deseado forme el epóxido, mientras que el epímero deseado siga sin reaccionar. A partir de una mezcla epimérica 1:1 y usando 0,5 equivalentes molares del reactivo de epoxidación, en un caso ideal el epímero deseado se puede obtener con 50 % de rendimiento, con una pureza de 100 %.

En la epoxidación de Sharpless el agente de oxidación usual es hidroperóxido de terc-butilo (TBHP), el material quiral auxiliar es el éster dietílico (DET) o diisopropílico (DIPT) de ácido D- o L-tartárico, el catalizador es tetraisopropilato de titanio.

25 En nuestro caso, en presencia del material quiral auxiliar éster diisopropílico ((D)-DIPT) de ácido (D)-tartárico, la epoxidación del epímero (R)-III tuvo lugar con tasa más alta. A partir de una mezcla enóica epimérica 50:50 % la pureza epimérica del compuesto resultante de la fórmula III fue 70 %.

Si la composición de epímero del enol de la fórmula III fue 70:30, la reacción de epoxidación no cambió esta relación. Por tanto, se descartó este método para la separación de los epímeros.

#### Reducción de lactona

30 El grupo de lactona de la mezcla epimérica (S) 70: (R) 30 del enol III, preparado en presencia del material quiral auxiliar (S)-Taddol, se redujo en las condiciones frecuentemente usadas en la química de las prostaglandinas, con reactivo DIBAL-H, en tetrahidrofurano, a (-)75 °C.

35 La separación de los epímeros de PPB-lactol IV (mezcla de 4 isómeros) obtenida después del procesamiento no fue satisfactoria mediante la cristalización en acetona, acetato de etilo, metil terc-butil éter, mezcla de tolueno-hexano o en las mezclas de los disolventes anteriores.

#### Metanólisis

Se retiró el grupo protector de p-fenilbenzoílo (PPB) de los epímeros de lactol de la fórmula IV en disolución de metanol, en presencia de base (carbonato de potasio).

40 La separación de los epímeros de lactol de la fórmula V (mezcla de 4 isómeros) obtenida después del procesamiento no fue satisfactoria mediante la cristalización en acetona, acetato de etilo, metil terc-butil éter, mezcla de tolueno-hexano o en las mezclas de los disolventes anteriores.

#### Reacción de Wittig

45 Se llevó a cabo la reacción de Wittig en tetrahidrofurano. Para construir la cadena superior, los epímeros de lactol de la fórmula V se hicieron reaccionar con el fosforano liberado de bromuro de (carboxibutil)trifenilfosfonio (CBFBr) con terc-butolato de potasio en el disolvente tetrahidrofurano. El carboprost (R,S) de la fórmula I obtenido después del procesamiento se llevó a cabo en la siguiente etapa de esterificación, sin aislar los epímeros.

#### Esterificación

La separación de los 15-epímeros pareció ser la más prometedora al nivel del éster de carboprost, por tanto, los presentes inventores investigaron con detalle la posibilidad de la separación de epímeros.

Nuestro objetivo era llevar a cabo la separación con la económica cromatografía por gravedad, en lugar de la muy costosa técnica de HPLC preparativa.

Basándose en los estudios de CCF y HPLC de los ésteres preparados, el éster metílico fue el más apropiado para la separación de los epímeros.

- 5 La purificación cromatográfica se realizó usando disolventes de tipo éster, éter y cetona y halogenados.

Además del método descrito en J. Am. Chem. Soc., 96(18), 5865-5876, 1974, donde se usó la mezcla de eluyentes de diclorometano:acetona=2:1, también se logró la buena separación con mezclas de acetato de etilo:metil etil cetona, acetato de isopropilo:metil etil cetona y metil terc-butil éter: acetona.

- 10 Para la separación de epímeros se ha elegido la mezcla de diclorometano:acetona=2:1, pero basándose en la observación de que el éster metílico de carboprost se descompone sobre la débil superficie ácida del gel de sílice, se han introducido los siguientes cambios innovadores:

En los eluyentes de la purificación cromatográfica se mezcló 0,1 % de trietilamina para prevenir la descomposición del alcohol terciario sensible a los ácidos sobre la columna de gel de sílice.

- 15 Se retiraron las impurezas tecnológicas del éster metílico de carboprost en bruto por cromatografía sobre una columna de gel de sílice usando mezclas de eluyentes de metil terc-butil éter: 0,1 % de trietilamina, y metil terc-butil éter: acetona: 0,1 % de trietilamina.

Las separación de los epímeros del éster metílico de carboprost se llevó a cabo usando mezclas de diclorometano:0,1 % de trietilamina, y diclorometano: acetona:trietilamina=2:1:0,1 % por cromatografía repetida sobre la misma columna de cromatografía.

- 20 Por cromatografía repetida, la cantidad del epímero no deseado se puede disminuir hasta el límite especificado ( $\leq 0,5$  %).

Se llevó a cabo la principal fracción evaporada que contuvo el epímero no deseado a un nivel que cumplía el límite especificado en la siguiente etapa.

- 25 Entre las dos cromatografías, la columna de gel de sílice se regeneró lavando con 0,1 % de eluyentes de trietilamina:acetona y 0,1 % de trietilamina:diclorometano.

También se puede llevar a cabo la cromatografía con éxito si se usa un gel de sílice ligeramente básico. Se logró la mejor separación en el gel de sílice esférico de 40-70 de tamaño de partículas esféricas Chromatorex MB (valor de pH: 7,5-8,0) usando mezclas en gradiente de acetona: diclorometano como eluyentes. En ese caso no fue necesaria la adición de 0,1 % de trietilamina a la mezcla de eluyentes.

- 30 Aunque el precio del gel de sílice esférico de 40-70 de tamaño de partículas de Chromatorex MB es un orden superior al del gel de sílice Si 60 de 0,063-0,200 mm irregular Geduran, aplicando el gel de sílice más caro los epímeros (R,S) se pueden separar en una cromatografía con un rendimiento de 57 % y el éster metílico de carboprost resultante contiene la impureza el epímero 15-epi en no más de 0,5 % de cantidad.

#### Hidrólisis

- 35 Se hidrolizó éster metílico de carboprost dando carboprost en disolución de metanol mediante tratamiento con disolución de hidróxido sódico. La acidificación para obtener el carboprost se tiene que realizar rápidamente, para evitar la epimerización en el medio ácido (Eur. J. Pharm. Sci., 3, 27-38 (1995).

#### Formación de sal

- 40 Para formar la sal de trometamina, se disolvió carboprost en isopropanol, a la disolución se añadió la base sólida de trometamina y se agitó la mezcla. Cuando se completó la formación de sal, se filtró la mezcla de reacción. Se cristalizó la sal de trometamina de carboprost mediante la adición de acetona, acetato de etilo y hexano.

Puede recristalizar la sal de trometamina con buen rendimiento.

- 45 La ventaja del método de los presentes inventores en comparación con el proceso desvelado en la memoria descriptiva de patente US2013/0190404 A es que los presentes inventores no usan agua y, por tanto, los presentes inventores no necesitan usar grandes cantidades de disolventes para precipitar carboprost del agua.

En el método de los presentes inventores, en presencia del auxiliar quiral (S)-Taddol, los presentes inventores lograron una relación de epímeros 70:30. Esta selectividad es la misma que se describe en la memoria descriptiva de patente WO 2008/081191.

Los rendimientos totales de los dos procesos considerados a partir de las PG-enonas protegidas (TES-PG-enona y PPB-PG-enona, respectivamente) con respecto a las mezclas de ésteres epiméricos (R,S) son 75 y 86 %, respectivamente, que significa que el rendimiento logrado en nuestro proceso es un 10 % mayor.

5 La pre-purificación de la mezcla de ésteres epiméricos en bruto se lleva a cabo en ambos procesos por cromatografía en columna por gravedad, pero la memoria descriptiva de patente WO 2008/081191 no desvela las condiciones de la cromatografía.

La separación de los isómeros en el proceso de la memoria descriptiva de patente WO 2008/081191 se realiza por la cara cromatografía preparativa a alta presión, mientras que en el proceso según la presente invención los isómeros se separan por cromatografía por gravedad que ahorra tiempo y dinero y es escalable.

10 La purificación por cromatografía se vuelve más difícil por el hecho de que el éster metílico de carboprost se descompone sobre el gel de sílice de carácter ácido. Solo se puede lograr la satisfactoria separación si la tasa de la elución es superior a la de la descomposición. Este criterio se cumple por la cara cromatografía preparativa donde una cantidad relativa pequeña de material inyectado pasa a través de la columna de gel de sílice con una alta tasa.

15 La aplicabilidad de la cromatografía por gravedad en el método de los presentes inventores se hace posible por la innovadora realización que comprende que en el eluyente usado para la cromatografía se añade 0,1 % de aditivo básico, preferentemente la base orgánica de bajo punto de ebullición, trietilamina, que mediante la unión a los sitios ácidos del gel de sílice se impide la descomposición del material a purificar sobre la columna de cromatografía. La cromatografía también se puede realizar con buena eficiencia si los presentes inventores aplican un gel de sílice de carácter básico débil (pH =7,5-8,0). En ese caso también es apropiado un eluyente neutro para la separación de los epimeros de éster metílico de carboprost.

Ventajas adicionales del proceso de los presentes inventores:

El catalizador quiral es caro, pero se puede regenerar y reutilizar en 90-95 %, mientras que el uso de trietilclorosilano, que también es caro, aumenta significativamente los costes de producción.

25 La reacción de Grignard se realiza a una temperatura más alta (a -50 °C, en lugar de -78 °C), la cantidad del reactivo de Grignard es más pequeña (3,5 equ, en lugar de 5 equ).

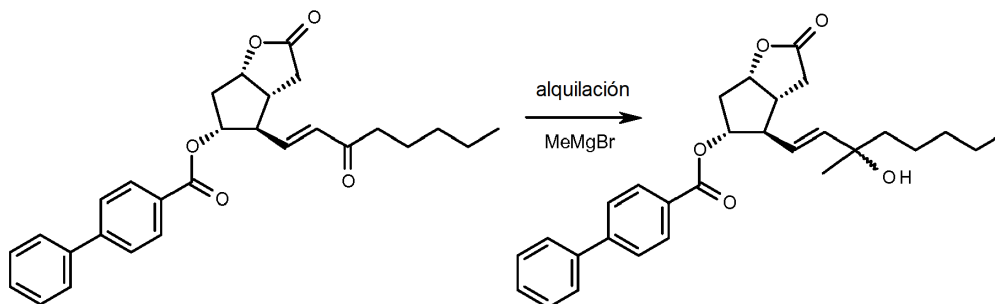
30 En el método de cromatografía de alta presión de fase inversa descrito en la memoria descriptiva de patente WO 2008/081191 como el proceso de purificación más favorable, el producto purificado está en la fase acuosa y se requieren etapas de extracción adicionales para obtener el producto, prolongando el tiempo de producción. En el método de cromatografía en columna por gravedad de fase normal, se reúnen las fracciones que cumplen los requisitos de calidad y se evaporan para obtener el producto purificado.

Más detalles de la invención de los presentes inventores se demuestran por los ejemplos, sin limitar la invención a los ejemplos.

El uso de al menos 0,01 % de aditivo básico es eficaz y el uso de más de 1 % de aditivo básico no es práctico.

Ejemplos

35 1.a Éster (3aR,4R,5R,6aS)-hexahidro-2-oxo-4-[(1E)-3-hidroxi-3-metil-1-octen-1-il]-2H-ciclopenta[b]furan-5-ílico de ácido [1,1'-bisfenil]-4-carboxílico



C28H30O5

Mr: 446,54

C29H34O5

Mr: 462,58

- Se añadieron 4,66 kg de (S)-Taddol a 25,4 L de tolueno destilado bajo una atmósfera de nitrógeno. Se enfrió la disolución casi homogénea y se añadieron 25 L de disolución 1,4 M de bromuro de metilmagnesio a (-)-50 °C. Después de 30 minutos de agitación, la disolución de 4,46 kg de éster (3aR,4R,5R,6aS)-hexahidro-2-oxo-4-[(1E)-3-oxo-1-octen-1-il]-2H-ciclopenta[b]furan-5-ílico de ácido [1,1'-bisfenil]-4-carboxílico en tolueno destilado a (-)-50 °C.
- 5 Después de completarse la reacción, la mezcla se vertió sobre la mezcla de ácido clorhídrico 1 M y tolueno y se agitó cuidadosamente. Se separaron las fases, la fase acuosa se extrajo con tolueno. La fase orgánica se lavó con disolución 1 M de hidrogenocarbonato de sodio y con disolución de sal saturada. Se evaporó la fase orgánica.

Se disolvió en metanol a 50 °C el residuo seco y entonces se enfrió a 0 °C. Se retiró por filtración el (S)-Taddol precipitado.

- 10 Se evaporó el filtrado, se disolvió el residuo en tolueno y se retiraron los restos de (S)-Taddol por cromatografía por filtración sobre columna de gel de sílice usando los eluyentes hexano:acetato de etilo y acetato de etilo.

Se evaporó la principal fracción de la cromatografía que contenía el producto.

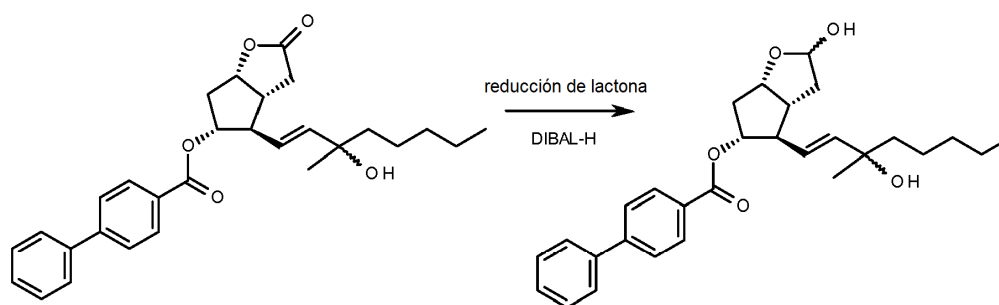
Rendimiento: 4,40 kg (95 %).

Recuperación de (S)-Taddol

- 15 Se recuperaron 4,6 kg de (S)-Taddol mediante cristalización y se disolvió por separación cromatográfica en acetona a 50 °C y cristalizó a 0 °C después de la adición de hexano. Los cristales se recogieron por filtración, se lavaron y se secaron.

Rendimiento: 4,3 kg (93,5 %), pureza por HPLC: 99,96 %.

- 20 1.b, Éster (3aR,4R,5R,6aS)-hexahidro-2-hidroxi-4-[(1E)-3-hidroxi-3-metil-1-octen-1-il]-2H-ciclopenta[b]furan-5-ílico de ácido [1,1'-bisfenil]-4-carboxílico



C29H34O5

Mr: 462,58

C29H36O5

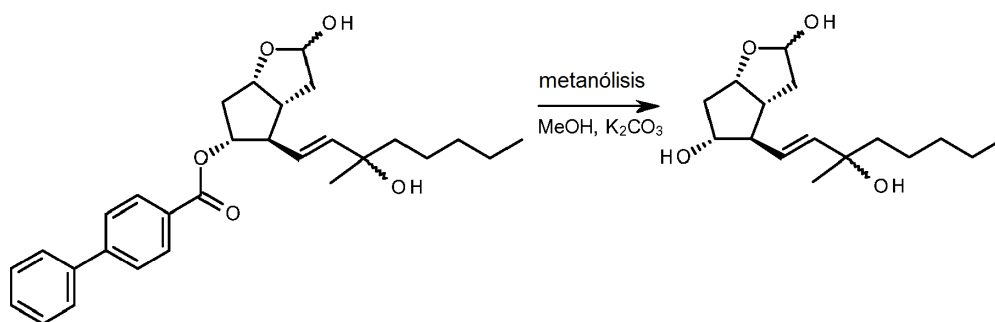
Mr: 464,61

- 25 Se disolvieron 9,7 kg de éster (3aR,4R,5R,6aS)-hexahidro-2-oxo-4-[(1E)-3-hidroxi-3-metil-1-octen-1-il]-2H-ciclopenta[b]furan-5-ílico de ácido [1,1'-bisfenil]-4-carboxílico en 62 kg de tetrahydrofurano sin agua bajo una atmósfera de nitrógeno. A (-)-75 °C se añadió la disolución de tolueno de 9,8 kg de hidruro de diisobutilaluminio. Al final de la reducción la mezcla de reacción se transfirió por succión sobre disolución 2 M de hidrogenosulfato de sodio, se mezclaron minuciosamente las fases y se separaron después de la sedimentación. La fase acuosa se extrajo con tolueno, la fase orgánica reunida se lavó con disolución 1 M de hidrogenocarbonato de sodio y con disolución de sal saturada. Se evaporó la fase orgánica.

Rendimiento: 9,74 kg (99,96 %).

- 30 1c. 2H-Ciclopenta[b]furano-2,5-diol, hexahidro-4-(3-hidroxi-3-metil-1-octen-1-ilo)



C<sub>29</sub>H<sub>36</sub>O<sub>5</sub>

Mr: 464,61

C<sub>16</sub>H<sub>28</sub>O<sub>4</sub>

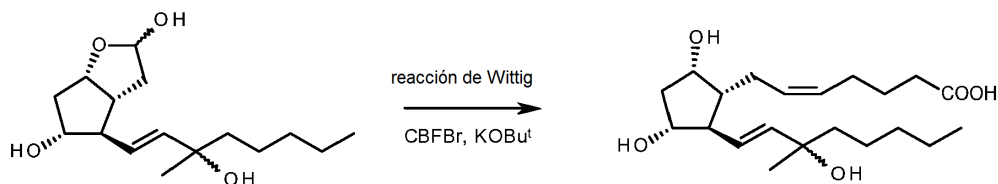
Mr: 284,40

5 Se disolvieron 10,3 kg de éster (3aR,4R,5R,6aS)-hexahidro-2-hidroxi-4-[(1E)-3-hidroxi-3-metil-1-octen-1-il]-2H-ciclopenta[b]furan-5-ílico de ácido [1,1'-bisfenil]-4-carboxílico, se disolvieron en 46 L de metanol, se añadieron 1,5 kg de carbonato de potasio y se hicieron reaccionar a 40 °C. Después de completarse la reacción, la mezcla se enfrió hasta 0 °C y se neutralizó con ácido fosfórico diluido. Se separaron por filtración los cristales precipitados, se lavaron con mezcla de metanol:agua y se concentró el filtrado. Se añadieron al concentrado agua y cloruro sódico. Se extrajo el producto con acetato de etilo, se decoloró la fase orgánica reunida con carbón vegetal activo, se separó por filtración el carbón vegetal y se evaporó el filtrado.

Rendimiento: 6,1 kg (97 %).

10 1d. Carboprost en bruto

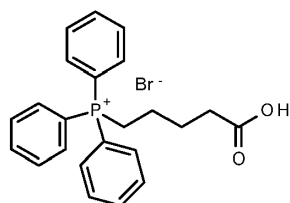
Ácido (5Z,9α,11α,13E)-15-metil-9,11,15-trihidroxi-prosta-5,13-dieno-1-carboxílico, (R,S) en bruto

C<sub>16</sub>H<sub>28</sub>O<sub>4</sub>

Mr: 284,40

C<sub>21</sub>H<sub>36</sub>O<sub>5</sub>

Mr: 368,52



CBFBr

C<sub>23</sub>H<sub>24</sub>BrO<sub>2</sub>P

Mr: 443,31

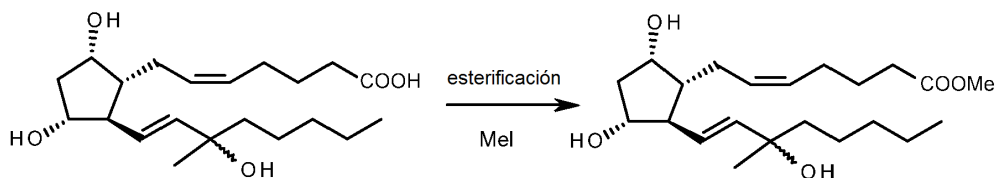
Se añadieron 20 kg de bromuro de carboxibutiltrifenilfosfonio (CBFBr) a 133 L de tetrahidrofurano sin agua en una atmósfera inerte, se enfrió hasta 0 °C, y en varias porciones se añadieron 17 kg de terc-butolato de potasio a la mezcla. Se enfrió la suspensión de color naranja hasta (-)5-(-)10 °C y se añadió la disolución de 5,9 kg de 2H-ciclopenta[b]furano-2,5-diol, hexahidro-4-(3-hidroxi-3-metil-1-octen-1-ilo) en tetrahidrofurano sin agua. Después de completarse la reacción se añadió agua a la mezcla de reacción y el pH se estableció hasta 10-11 con disolución 2 M de hidrogenosulfato de sodio. Se concentró la mezcla de reacción y se enfrió hasta 20 °C. Se separaron por filtración los cristales precipitados, se lavaron con disolución 1 M de hidrogenocarbonato de sodio y con agua. Se extrajo el filtrado con diclorometano. El pH de la fase acuosa se estableció a neutro con disolución 2 M de hidrogenosulfato de sodio, entonces después de la adición de acetato de etilo, se acidificó hasta pH=2. Se separaron por filtración los cristales precipitados, se lavaron con acetato de etilo. Se separaron las fases del filtrado.

Se extrajo la fase acuosa con acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica reunida con disolución de sal saturada, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. El concentrado se enfrió hasta 20 °C y cristalizó mediante la adición de diisopropil éter. Se separaron por filtración los cristales y se lavaron con una mezcla de diisopropil éter: acetona. Se evaporó el filtrado.

15 Rendimiento: 7,1 kg, (93 %).

1e1. Éster metílico de carboprost

Éster metílico de ácido (5Z,9α,11α,13E,15S)-15-metil-9,11,15-trihidroxi-prosta-5,13-dieno-1-carboxílico

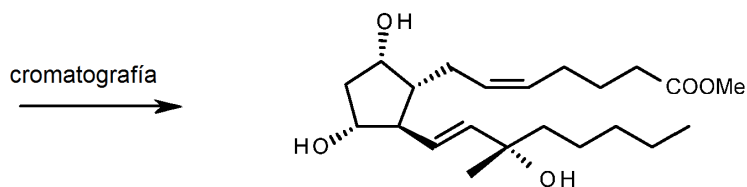


C<sub>21</sub>H<sub>36</sub>O<sub>5</sub>

Mr: 368,52

C<sub>22</sub>H<sub>38</sub>O<sub>5</sub>

Mr: 382,54



Mr: 382,54

C<sub>22</sub>H<sub>38</sub>O<sub>5</sub>

20 Se disolvieron 7,7 kg de carboprost (R,S) en bruto en 28 L de acetona destilada, se añadieron 9 kg de carbonato de potasio y 9,1 kg de yoduro de metilo a la disolución y la mezcla de reacción se agitó a 50 °C. Al final de la reacción, la mezcla se transfirió por succión sobre la mezcla de metil terc-butil éter y disolución 1 M de hidrogenosulfato de sodio. Tras la agitación y sedimentación, las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con metil terc-butil éter. Se lavó la fase orgánica reunida con disolución 1 M de hidrogenocarbonato de sodio y con disolución de sal saturada, se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó. Producto en bruto: 8 kg (100 %).

25 Basado en lo anterior, el rendimiento del éster metílico de carboprost en bruto calculado para la PG-enona es 86 %.

Al principio de la evaporación se añadieron a la disolución 70 ml de trietilamina. El concentrado se purificó por cromatografía sobre columna de gel de sílice usando metil terc-butil éter:trietilamina (0,1 %), entonces mezclas de eluyentes de metil terc-butil éter:acetona:trietilamina=20:1:0,1 %. Se evaporó la fracción principal que contenía los epímeros de éster metílico de carboprost (R,S). Se separaron los epímeros sobre la columna de gel de sílice, usando las mezclas de eluyentes diclorometano:trietilamina (0,1 %) y diclorometano:acetona:trietilamina=2:1:0,1 %, por cromatografía repetida. Entre los dos ciclos cromatográficos, la columna de gel de sílice se regeneró con acetona:trietilamina (0,1 %) y entonces con mezclas eluyentes de diclorometano:trietilamina (0,1 %).

Se evaporó la fracción principal.

Rendimiento: para éster metílico de carboprost (VII) 2,35 kg (42 %) (teniendo en cuenta que el éster metílico de carboprost en bruto contiene los epímeros en la relación 70:30).

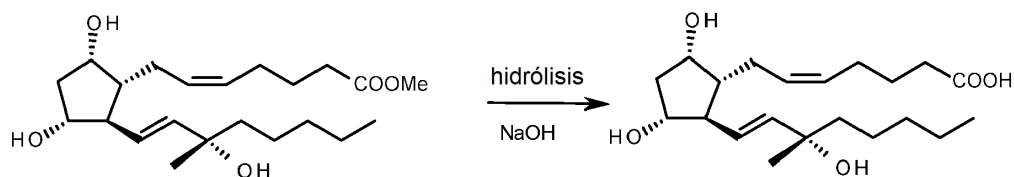
1e2. Método alternativo para la purificación:

- 5 Se disolvió en diclorometano éster metílico de carboprost en bruto y se purificó por cromatografía sobre una columna de gel de sílice Chromatorex MB70-40/75 usando mezclas en gradiente de diclorometano-acetona=4:1, 2:1 y luego eluyentes de acetona. Se investigaron por HPLC las fracciones que contenían éster metílico de carboprost, se evaporaron las fracciones de calidad adecuada.

Rendimiento: 2,97 kg (57,5 %).

1f. Carboprost

- 10 Ácido (5Z,9α,11α,13E)-15-metil-9,11,15-trihidroxi-prosta-5,13-dieno-1-carboxílico)



C22H38O5

C21H36O5

Mr: 382,54

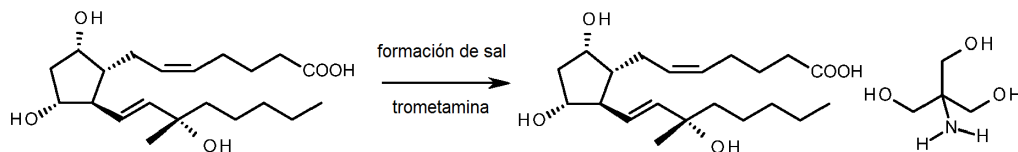
Mr: 368,52

- 15 Se disolvieron 550 g de éster metílico de carboprost en 5 L de metanol destilado y se añadieron 5 L de disolución 2 N de hidróxido sódico. Después de completarse la hidrólisis, se añadió agua a la mezcla de reacción y se concentró la disolución. A la mezcla de reacción concentrada se añadieron agua y metil terc-butil éter, se mezclaron minuciosamente, entonces se separaron las fases. A la fase acuosa se añadieron cloruro sódico y metil terc-butil éter y el pH se estableció a 4 con disolución 2 M de hidrogenosulfato de sodio. Se separaron las fases, se extrajo la fase acuosa con un metil terc-butil éter, se lavó la fase orgánica con disolución de sal saturada, se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó.

Rendimiento: 519 g, (98 %).

- 20 1g. Carboprost trometamina

Sal de ácido (5Z,9α,11α,13E)-15-metil-9,11,15-trihidroxi-prosta-5,13-dieno-1-carboxílico formado con 2-amino-2-(hidroximetil)-1,3-propanodiol



C21H36O5

C25H47NO8

Mr: 368,52

Mr: 489,64

- 25 Se disolvieron 509 g de carboprost en 2,7 L de isopropanol filtrado y destilado, entonces se añadieron 170,8 g de trometamina y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante aproximadamente 1 hora. Se filtró la disolución y se concentró. Al concentrado se añadieron isopropanol (filtrado, destilado) y acetona (filtrada, destilada). Se agitó la mezcla de reacción a 20 °C mientras que precipitaron los cristales. Se añadieron a la suspensión de cristal acetato de etilo filtrado y destilado, luego hexano filtrado y destilado y la agitación continuó durante otra hora. Se separaron por filtración los cristales, se lavaron con mezcla de hexano: acetona: acetato de etilo y se secaron.

- 30 Rendimiento: 593 g, (86 %).

1h. Recristalización de carboprost trometamina

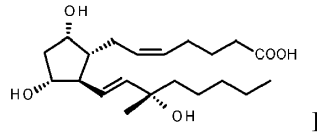
## ES 2 812 770 T3

5 Se disolvieron 500 g de sal de carboprost trometamina en isopropanol filtrado y destilado. A la disolución obtenida se añadió gota a gota acetona filtrada y destilada a 20 °C. Después de que precipitaran la mayoría de los cristales, se añadieron acetato de etilo (filtrado, destilado), luego hexano (filtrado, destilado) y se agitó adicionalmente la suspensión de cristal. Después de aproximadamente 1 hora de agitación se separaron por filtración los cristales, se lavaron con mezcla de hexano:acetona:acetato de etilo y se secaron.

Rendimiento: 480 g, 96 %.

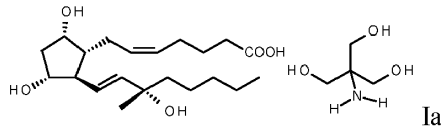
**REIVINDICACIONES**

1. Proceso para la preparación de carboprost de la fórmula I

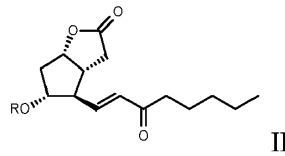


y

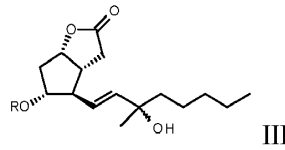
5 su sal de trometamina de la fórmula Ia



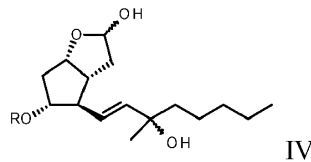
por alquilación selectiva de la enona de la fórmula general II



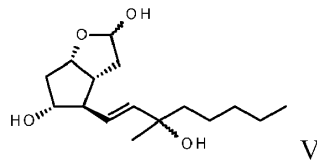
10 donde R representa el átomo de hidrógeno o grupo protector, mediante la reducción del enol resultante de la fórmula general III



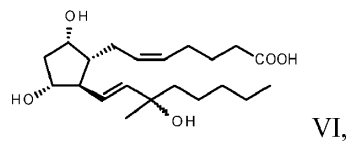
donde el significado de R es como se ha definido anteriormente, por retirada del grupo protector R del lactol resultante de la fórmula general IV,



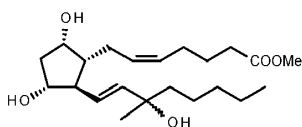
15 haciendo reaccionar los epímeros de lactol de la fórmula V en la reacción de Wittig



para obtener los epímeros de carboprost de la fórmula VI,

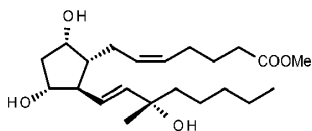


20 transformando los epímeros de carboprost en su éster metílico, por separación cromatográfica de los epímeros de éster metílico de la fórmula VII



VII

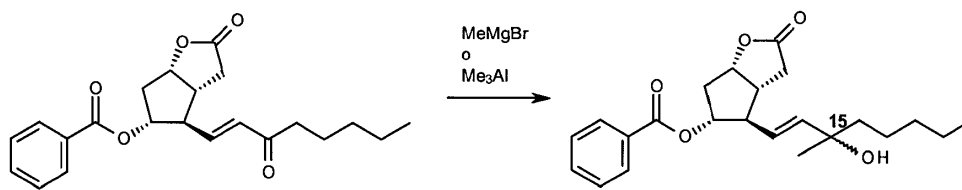
por hidrólisis del epímero de la fórmula VIII



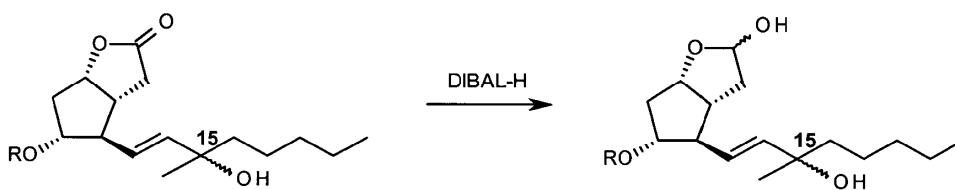
VIII

y si se desea por formación de la sal de trometamina, que comprende que

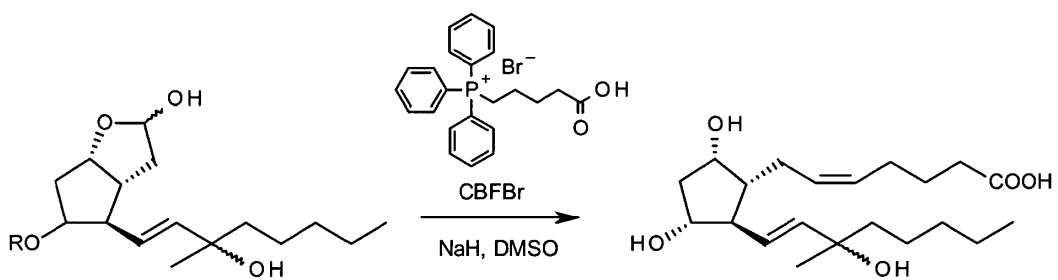
- 5
  - la alquilación selectiva se lleva a cabo en presencia de auxiliar quiral, en disolvente orgánico aprótico, con reactivo de Grignard,
  - la cromatografía se lleva a cabo por cromatografía por gravedad en gel de sílice,
  - la sal de trometamina se forma usando base de trometamina sólida.
- 10
  2. Proceso como se define en la reivindicación 1, que comprende que como reactivo de Grignard se aplica cloruro de metilmagnesio o bromuro de metilmagnesio, preferentemente bromuro de metilmagnesio.
  3. Proceso como se define en la reivindicación 2, que comprende que el bromuro de metilmagnesio se aplica en cantidad de 3-4 equivalentes molares, preferentemente 3,5 equivalentes molares.
  4. Proceso como se define en la reivindicación 1, que comprende que como auxiliar quiral se usa un material quiral auxiliar formador de complejo.
- 15
  5. Proceso como se define en la reivindicación 4, que comprende que como material quiral auxiliar formador de complejo se aplica (S)-Taddol, preferentemente se usa (S)-Taddol en cantidad de 1 equivalente molar.
  6. Proceso como se define en la reivindicación 1, que comprende que como grupo protector R se aplican grupos éter, silil éter, bencilo, bencilo sustituido o acilo, y preferentemente se aplica un grupo p-fenilbenzoílo.
- 20
  7. Proceso como se define en la reivindicación 1, que comprende que como disolvente orgánico aprótico se aplican éteres, como dietil éter, metil terc-butil éter, diisopropil éter, tetrahidrofurano, metiltetrahidrofurano, dimetoxietano; hidrocarburos aromáticos, como benceno, tolueno, xileno; disolventes halogenados, como diclorometano, o la mezcla de estos disolventes, y preferentemente se aplica tolueno como disolvente.
  8. Proceso como se define en la reivindicación 1, que comprende que la metilación se lleva a cabo a (-)-80(-)-20 °C, preferentemente a (-)-50 °C.
- 25
  9. Proceso como se define en la reivindicación 1, que comprende que el eluyente usado para la cromatografía por gravedad en gel de sílice contiene una base.
  10. Proceso como se define en la reivindicación 9, que comprende que como base se aplica una base orgánica o amoniaco, preferentemente trietilamina.
  11. Proceso como se define en la reivindicación 10, que comprende que la cantidad de la trietilamina es 0,1 %.
- 30
  12. Proceso como se define en las reivindicaciones 9-11, que comprende que como eluyente se aplica mezcla de diclorometano: trietilamina o diclorometano: acetona: trietilamina.
  13. Proceso como se define en la reivindicación 1, que comprende que durante la cromatografía por gravedad en gel de sílice se aplica un gel de sílice ligeramente básico y preferentemente se aplican mezclas en gradiente de acetona-diclorometano como eluyente.
- 35
  14. Proceso como se define en la reivindicación 1, que comprende que la formación de sal se lleva a cabo en disolvente orgánico polar sin agua.
  15. Proceso como se define en la reivindicación 14, que comprende que como disolvente orgánico polar se aplican alcoholes y/o cetonas, preferentemente alcohol isopropílico y/o acetona.



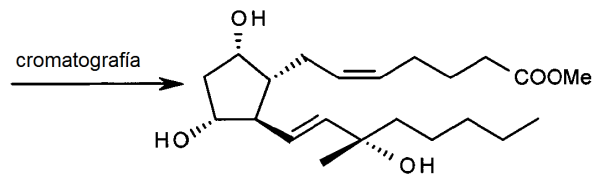
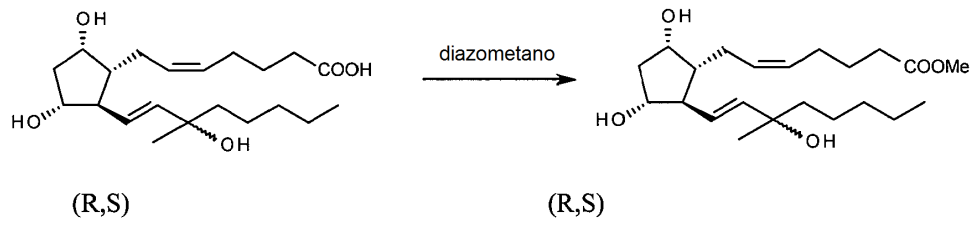
**Fig. 1**



**Fig.2**

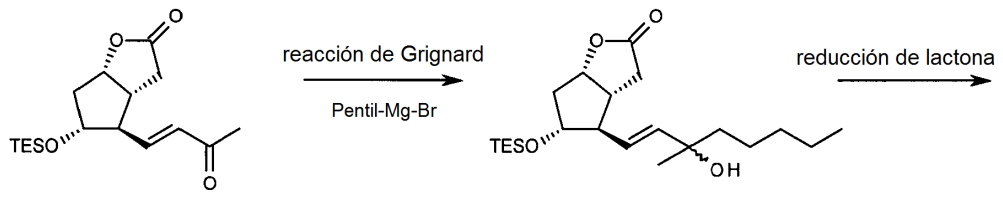


**Fig. 3**



**Fig. 4.**





TES = trietilsilil-

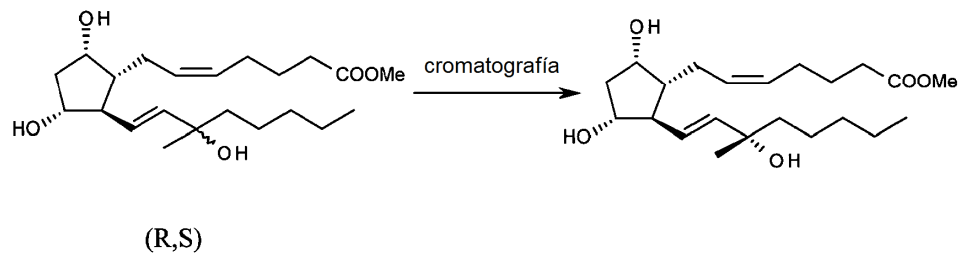
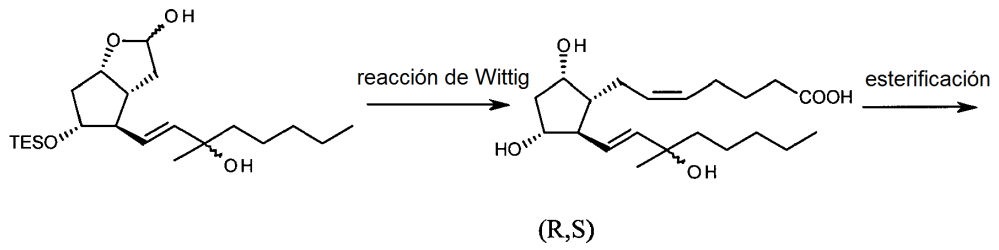
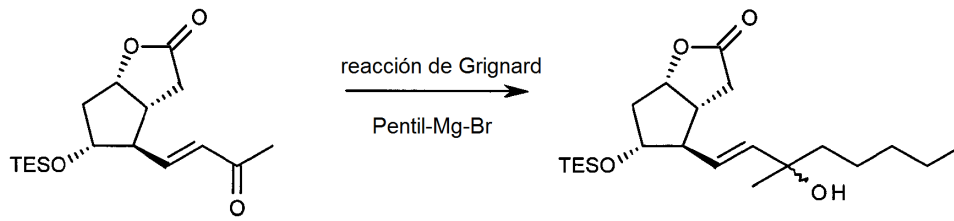
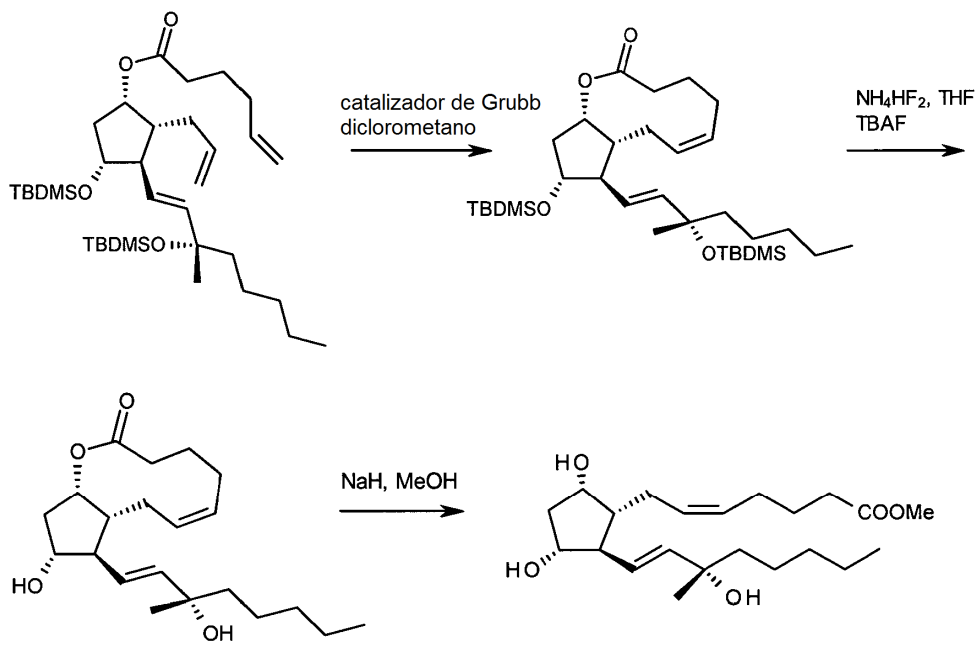


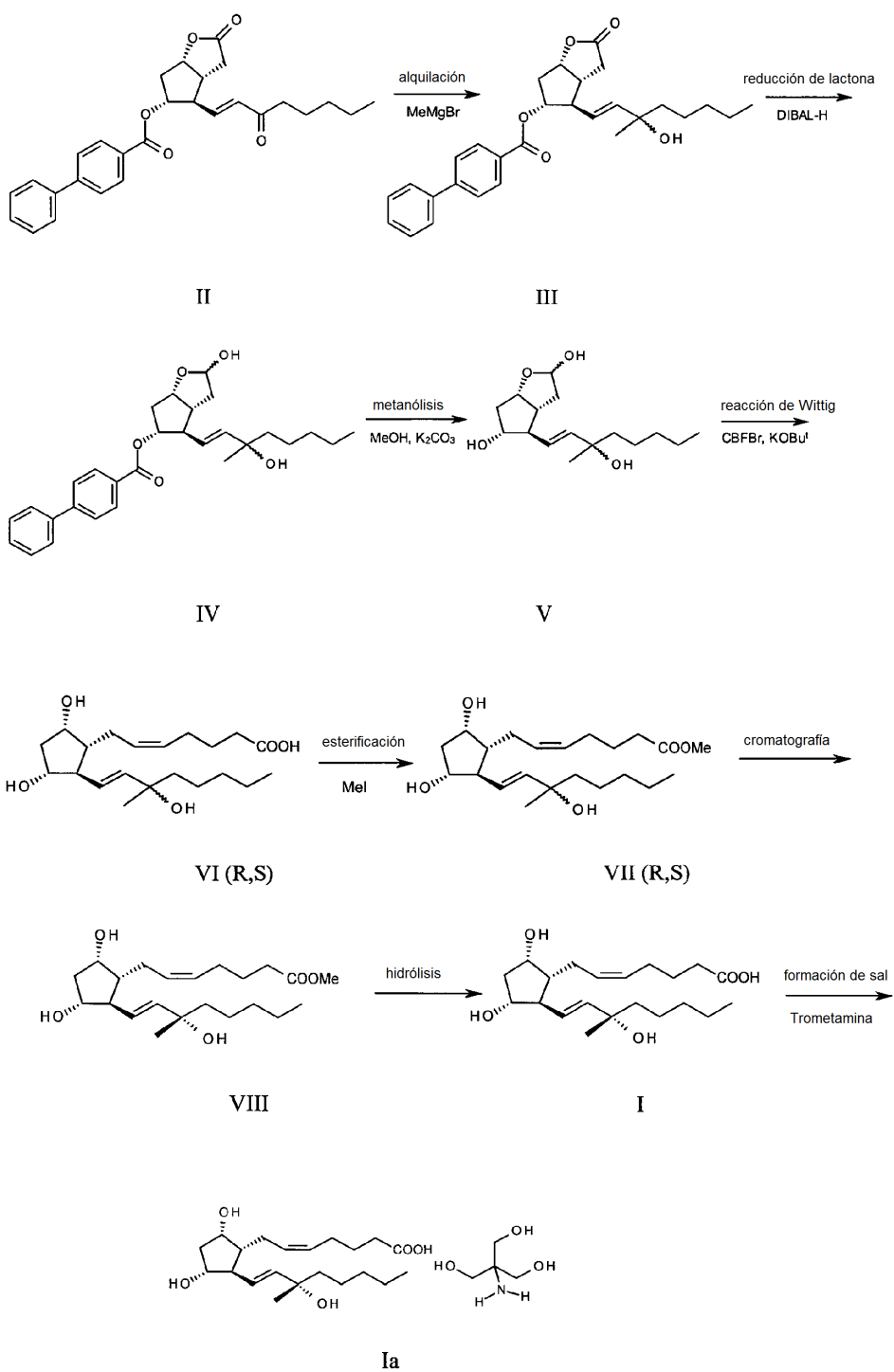
Fig. 5.



**Fig. 6.**



**Fig. 7.**



**Fig. 8**