

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 721 662**

51 Int. Cl.:

C07C 405/00 (2006.01)

C07D 307/935 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **10.12.2012 PCT/HU2012/000132**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **27.06.2013 WO13093528**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **10.12.2012 E 12816098 (3)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **23.01.2019 EP 2802562**

54 Título: **Proceso para la preparación de travoprost**

30 Prioridad:

21.12.2011 HU P1100701

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

02.08.2019

73 Titular/es:

**CHINOIN GYÓGYSZER ÉS VEGYÉSZETI
TERMÉKEK GYÁRA ZRT. (100.0%)
Tó utca 1-5
1045 Budapest, HU**

72 Inventor/es:

**KARDOS, ZSUZSANNA;
KISS, TIBOR;
LÁSZLOFI, ISTVÁN;
HORTOBÁGYI, IRÉN;
BISCHOF, ZOLTÁN;
BÓDIS, ÁDÁM y
HAVASI, GÁBOR**

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 721 662 T3

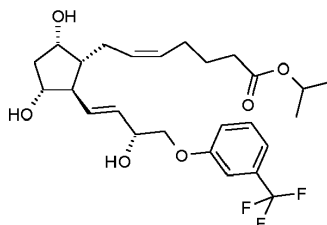
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar 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 travoprost

5 El objeto de nuestra invención es un proceso novedoso para la preparación de travoprost.

El travoprost de formula (I)



10 es un derivado conocido de la prostaglandina que se utiliza para el tratamiento de glaucoma e hipertensión ocular (documento US 5510383).

15 En los documentos EP 2143712, WO 2011/046569, WO 2011/055377, por ejemplo, se divulgan procesos para la preparación de travoprost.

El proceso según el documento EP 2143 712 se muestra en la Figura 1.

20 La estereoselectividad de la reducción enona → enol es del 88,7% (Ejemplo 10).

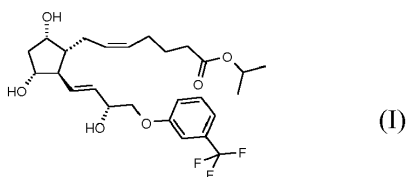
Según el proceso divulgado en el documento WO 2011/046569, la impureza 15-epi se elimina mediante la protección de los grupos OH del diol con un grupo terc-butil-dimetilsililo (TBDMS) y la cristalización del diol protegido así obtenido.

25 En el proceso según el documento WO 2011/055377 la transformación de enona → enol se lleva a cabo con complejo de *N,N*-dietilanilina-borano como agente reductor, en presencia de catalizador de Corey (CBS-oxazaborolidina). El producto se purifica mediante HPLC preparativa.

30 El rendimiento general es del 7%.

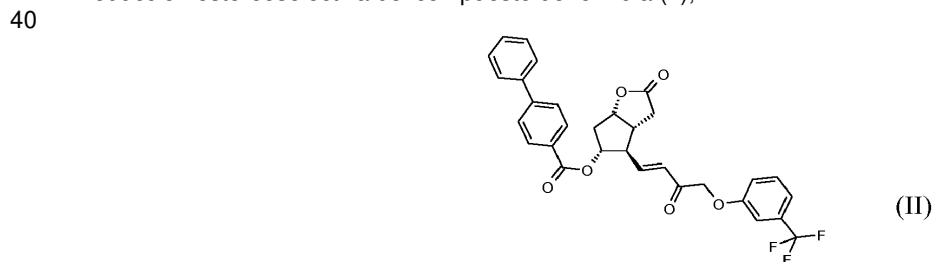
Nuestro objetivo era elaborar un proceso con una mayor estereoselectividad y un mejor rendimiento.

El objeto de nuestra invención es la preparación de travoprost de fórmula (I)

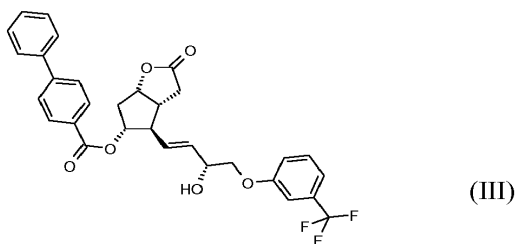


35 mediante

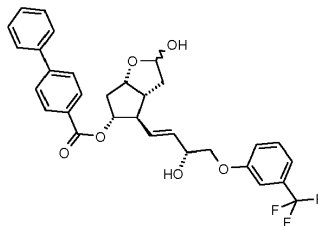
reducción estereoselectiva del compuesto de fórmula (II),



reducción del grupo lactona del compuesto resultante de fórmula (III),

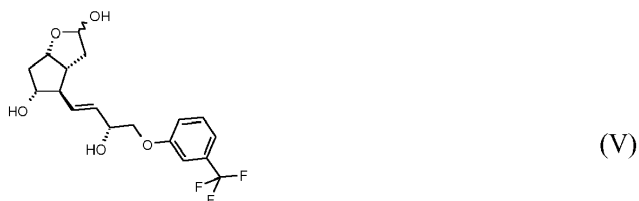


eliminación del grupo protector *p*-fenilbenzoílo del compuesto así obtenido de fórmula (IV),



5

transformación del triol resultante de fórmula (V) mediante reacción de Wittig



10 en el ácido de fórmula (VI)

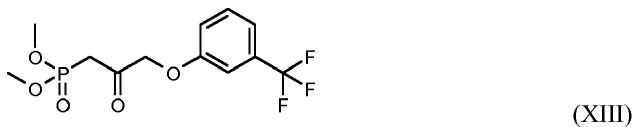


que después se esterifica.

15 El compuesto de partida de fórmula (II) puede prepararse, por ejemplo, mediante oxidación de la PPB-lactona de Corey de fórmula (XII)



20 para dar el aldehído, que después se transforma con el fosfonato de fórmula (XIII)



25 mediante reacción de HWE, en medio exento de agua, en presencia de hidróxido de potasio sólido, en el compuesto de fórmula (II).

Según una forma de realización del proceso basado en la invención, la PPB-lactona de Corey se oxida en condiciones de reacción de Pfitzner-Moffatt dando el aldehído (Pfitzner, K.E., Moffatt J.G.; *J. Am.Chem.Soc.* **1963**,

85, 3027), después la cadena inferior se construye utilizando la reacción de Horner-Wadsworth-Emmons (HWE) (Wadsworth, W.; *Org. React.*, **1977**, 25, 73) (mediante el uso del fosfonato apropiado) en condiciones exentas de agua, en presencia de hidróxido de potasio sólido. Para la desprotonación del fosfonato, en lugar de utilizar los ampliamente descritos hidruro de sodio, terc-butilato de potasio, carbonato de litio, DBU, halogenuros de litio o magnesio, trietilamina, hexametil-disilazida de potasio (KHMDS) o bases de éter corona, aplicamos hidróxido de potasio sólido, que es económico y se puede utilizar de forma segura a escala industrial.

La reacción de HWE se lleva a cabo en un disolvente orgánico aprótico en un intervalo de temperatura de 40-(-50) °C, preferentemente a (-10) °C, utilizando como disolvente un hidrocarburo aromático, tal como tolueno, o un éter, tal como tetrahidrofurano, metiltetrahidrofurano, ciclopentilmetiléter, dimetoxietano, terc-butil-metiléter, diisopropiléter, dietiléter o sus mezclas. Según otra forma de realización de la invención, la reducción selectiva del compuesto de fórmula (II) se realiza con un agente reductor de tipo borano.

Como agente reductor de tipo borano puede aplicarse borano-sulfuro de dimetilo, (-)-B-clorodiisopinocanfenilborano (DIP-Cl), catecolborano, especialmente catecolborano. Según una forma de realización adicional del proceso, la reducción del compuesto de fórmula (II) se lleva a cabo en presencia de un catalizador quiral. Como catalizador quiral se puede utilizar CBS-oxazaborolidina. La reacción se lleva a cabo en presencia de un disolvente orgánico, a una temperatura de entre (10 °C) y (-80 °C), preferentemente de entre (-10 °C) y (-20 °C). Respecto al disolvente, se pueden aplicar tolueno, hexano, heptano, pentano, tetrahidrofurano, metiltetrahidrofurano, ciclopentilmetiléter, dimetoxietano, terc-butil-metiléter, diisopropiléter, dietiléter o sus mezclas, entre otras mezclas de tolueno-tetrahidrofurano.

El compuesto resultante de fórmula (III) se purifica por cristalización, mientras que la cantidad del isómero no deseado se reduce de forma significativa. La forma cristalina del compuesto de fórmula (III) no se conocía anteriormente, es una forma novedosa. La cristalización se lleva a cabo en disolventes polares o apolares o en una mezcla de los mismos.

En una forma de realización del proceso según la invención, la cristalización se realiza a entre (-20)-70 °C, de tal forma que el material se disuelve en alcohol a la temperatura de reflujo y se cristaliza enfriando gradualmente. Los cristales se separan por filtración, se lavan y se secan.

La reducción del compuesto de fórmula (III) se puede llevar a cabo con hidruro de diisobutil-aluminio (DIBAL-H). Respecto al disolvente, se pueden aplicar disolventes apróticos inertes tales como THF, tolueno, hexano y heptano. La reacción se realiza a una temperatura de entre (-80 °C) y (-50 °C), especialmente de entre (-80 °C) y (-70 °C).

El producto de la reducción de DIBAL-H, el intermedio de fórmula (IV), es un compuesto novedoso.

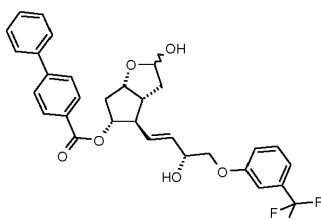
El grupo protector de PPB puede eliminarse de forma conocida mediante metanólisis, en condiciones básicas, especialmente en presencia de carbonato de potasio.

En una forma de realización adicional del proceso, el intermedio resultante de fórmula (V) se purifica mediante cristalización, mientras que la cantidad del isómero no deseado se reduce a por debajo de un valor límite estricto. La forma cristalina del compuesto de fórmula (V) no se ha descrito anteriormente, es una forma novedosa. La cristalización se lleva a cabo en la mezcla de disolventes polares y apolares. Respecto a la mezcla de disolventes polares y apolares, se puede utilizar una mezcla de acetato de etilo-hexano.

La transformación del compuesto de fórmula (V) en el compuesto de fórmula (VI) se realiza mediante la reacción de Wittig, mientras que la esterificación del compuesto de fórmula (VI) se realiza con yoduro de isopropilo.

En la reacción de esterificación, se utilizan amidas terciarias cíclicas, tales como N-metilpirrolidona y/o 1,3-dimetilimidazolidinona como disolventes. La esterificación se realiza a una temperatura de entre 20-90 °C, especialmente de entre 40-50 °C.

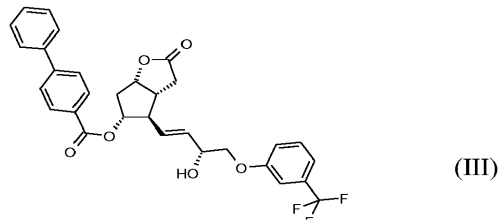
Un objeto adicional de la invención es el compuesto novedoso de fórmula (IV)



(IV)

y su uso para la preparación de travoprost.

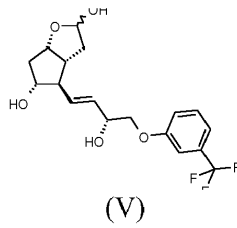
El compuesto cristalino de fórmula (III),



que tiene un punto de fusión de 129,5-134,5 °C, se utiliza para la preparación de Travoprost.

5

El compuesto cristalino de fórmula (V),

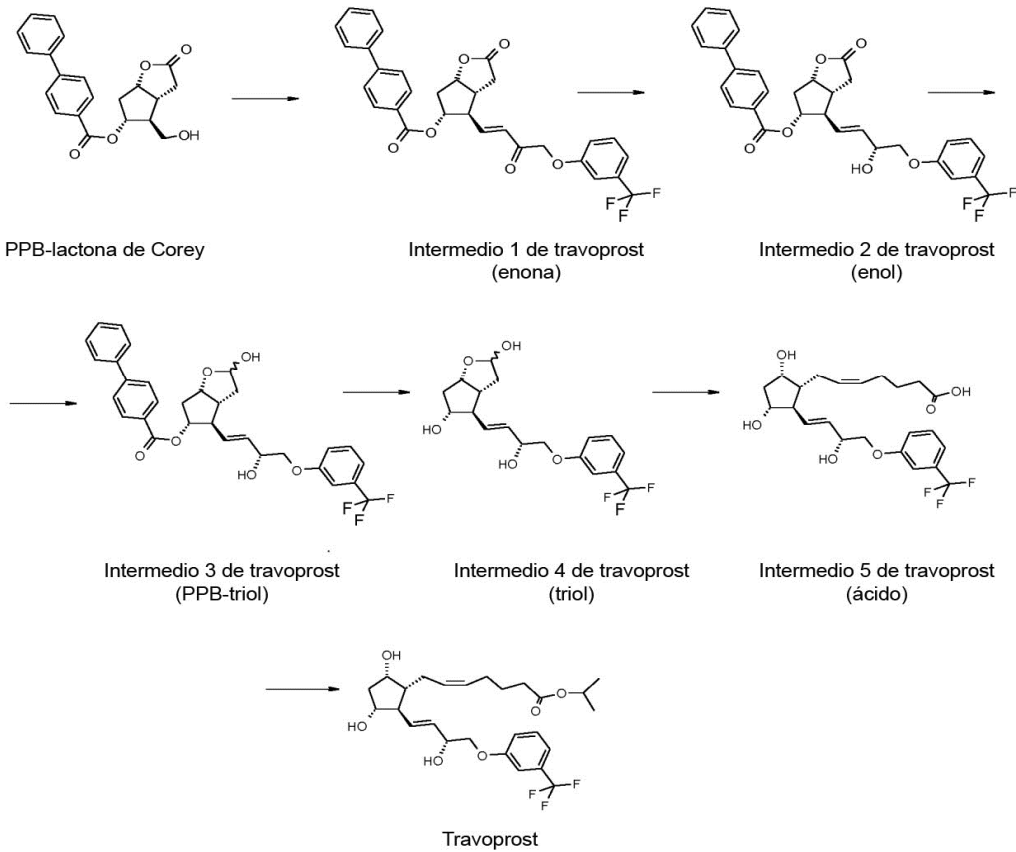


10

tiene un punto de fusión de 85,4-86,6 °C; este compuesto también es útil para la preparación de travoprost.

Una forma de realización de la síntesis completa de travoprost según la invención se muestra en el Esquema 1 siguiente:

Esquema 1



15

En una forma de realización de la invención, que comienza a partir de la PPB-lactona de Corey, la cadena inferior se

5 construye utilizando el fosfonato apropiado, mediante reacción de Horner-Wadsworth-Emmons. Para la desprotonación del fosfonato se utiliza hidróxido de potasio sólido, económico y que se puede aplicar de forma segura a escala industrial. La reducción del intermedio 1 de travoprost resultante (enona - compuesto de Fórmula (II)) se lleva a cabo en presencia de un catalizador 2-metil-CBS-oxazaborolidina, con un agente reductor de tipo borano, tal como catecolborano, dando como resultado una estereoselectividad del 90%. El intermedio 2 de travoprost así obtenido (enol - compuesto de Fórmula (III)) se purifica mediante cristalización y se reduce con hidruro de diisobutilaluminio (DIBAL-H). Del intermedio 3 de travoprost resultante (PPB-triol - compuesto de Fórmula (IV)) se elimina el grupo protector PPB y el intermedio 4 de travoprost así obtenido (triol - compuesto de Fórmula (V)) se purifica mediante cristalización. El intermedio 5 de travoprost (ácido - compuesto de Fórmula VI) se prepara mediante reacción de Wittig. Finalmente, la esterificación se lleva a cabo con yoduro de isopropilo en disolvente DMI (1,3-dimetilimidazolidin-2-ona) para obtener el éster (travoprost - Fórmula (I)).

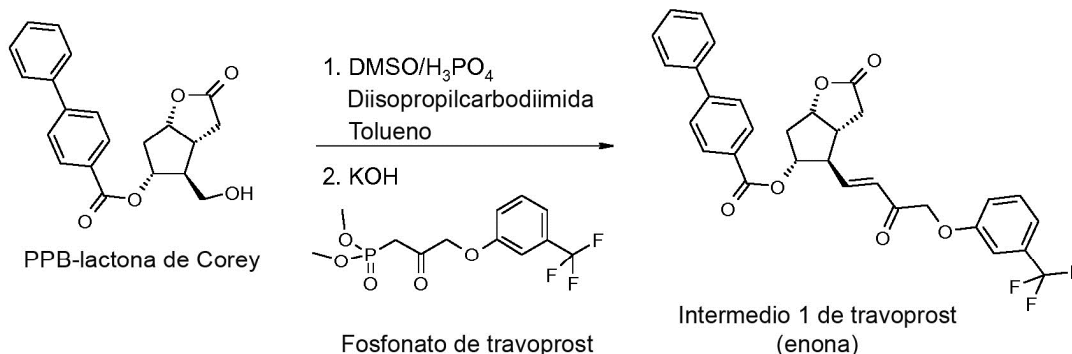
Ventajas del proceso introducido por la invención:

- 15 • En la reacción de HWE, para preparar el compuesto de partida de fórmula (II), la desprotonación del fosfonato se lleva a cabo con el hidróxido de potasio sólido económico y que puede aplicarse de forma segura a escala industrial, en lugar del hidruro de sodio caro e inflamable que se utiliza comúnmente y ampliamente en la práctica actual.
- 20 • El uso de CBS-oxazaborolidina y catecolborano para la reducción del grupo 15-oxo en la síntesis de travoprost es una solución nueva, no aplicada anteriormente, mediante la que se puede alcanzar un exceso diastereomérico incluso superior al 90-92%. Org Proc.Res. & Dev. Vol 15 (5) p 1085-87 (2011). En el procedimiento descrito en el documento EP 2 143712 la selectividad es de $ed(S) = 88,7\%$, utilizando DIP-Cl. En el proceso divulgado en el documento WO 2011/055377 A1, además del catalizador CBS se aplica complejo de *N,N*-dietilanilina-borano, pero no se indica el grado de estereoselectividad.
- 25 • La estrategia de purificación es completamente novedosa, dado que la eliminación de la impureza 15-epi se realiza mediante cristalización, sin cromatografía, con un rendimiento elevado, a diferencia de los procedimientos de MPLC (procedimiento de purificación por cromatografía a media presión) (documento WO 2011/046569 A1) o HPLC preparativa (documento WO 2011/055377 A1) conocidos por la literatura.
- 30 • La forma cristalina del compuesto de fórmula (III) y la del compuesto de fórmula (V) no se han descrito en la literatura anteriormente. En el presente proceso, la forma cristalina también se utiliza para la purificación de los intermedios y la eliminación del isómero no deseado.
- 35 • En la etapa de esterificación, como disolvente novedoso, se utiliza 1,3-dimetilimidazolidinona (DMI), que no es muy tóxico, a diferencia de la dimetilformamida que se utiliza generalmente (documentos EP 2 143 712 A1, WO 2011/046569 A1). La DMI es un disolvente utilizado en la industria cosmética. Como ventaja adicional, las impurezas de formilo que se generan a partir del disolvente dimetilformamida ampliamente utilizado, no se forman a partir de la DMI. La reacción de esterificación se puede llevar a cabo con una conversión muy alta, sin formar nuevas impurezas (~100%).
- 40 • El rendimiento general del nuevo proceso es muy elevado, 16%, que es más del doble del rendimiento descrito en el documento WO 2011/055377 A1 (7%).
- 45 • Se incluyen detalles adicionales de la invención que, no obstante, no se limitan a los ejemplos siguientes.

EJEMPLOS

50 1. Construcción de la cadena inferior (oxidación y reacción de HWE)

Preparación del ácido [1,1'-bifenil]-4-carboxílico, éster (3aR,4R,5R,6aS)-hexahidro-2-oxo-4-[(1E)-3-oxo-4-[3-(trifluorometil)fenoxi]-1-buten-1-il]-2H-ciclopenta[b]furan-5-ílico / compuesto de fórmula (II) /



C₂₁H₂₀O₅

Mr: 352,39

C₃₁H₂₅F₃O₆

Mr: 550,54

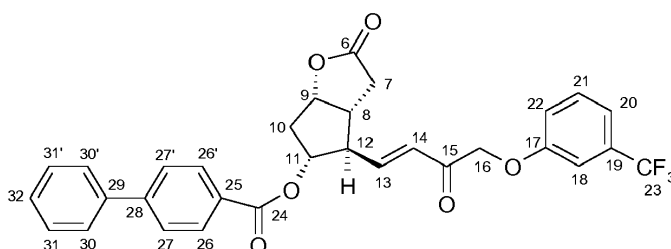
Se suspenden 1069 g de PPB-lactona de Corey en atmósfera inerte en 11,1 l de tolueno exento de agua. A esta suspensión se añaden 1,4 l de diisopropilcarbodiimida y después 0,855 l de dimetilsulfóxido en ácido fosfórico. La mezcla de reacción se calienta a 50 °C y se añaden en porciones 0,34 l adicionales de dimetilsulfóxido en ácido fosfórico. Después de la realización de la reacción de oxidación, la mezcla se enfría a -10 °C y mientras se mantiene esa temperatura se añaden 316 g de hidróxido de potasio seguidos de 1,45 kg de fosfonato de travoprost en solución de tolueno. Cuando la reacción de HWE se ha completado, la mezcla de reacción se vierte en una solución de ácido clorhídrico 1 M y la mezcla se agita. Los cristales precipitados se separan por filtración y se lavan. Las fases del filtrado se separan, la fase orgánica se lava con solución de hidrogenocarbonato de sodio 1 M y después con solución de ácido clorhídrico diluido. La fase orgánica se evapora y se purifica por cromatografía en una columna de gel de sílice (eluyente: mezcla de tolueno-acetato de etilo). La fracción principal se evapora y se cristaliza a partir de una mezcla de acetato de etilo y hexano.

Rendimiento: 915 g, 55%.

Punto de fusión: 112,5-114,5 °C

El espectro IR del intermedio 1 de travoprost se muestra en la Figura 2.

Datos de RMN de ¹H ¹³C y ¹⁹F del intermedio 1 de travoprost:



Intermedio 1 de travoprost (enona - Fórmula (II)):

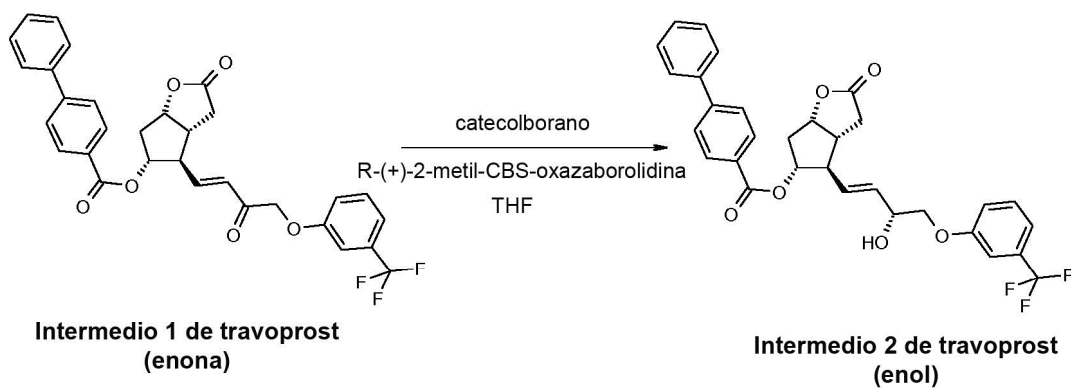
Numeración	¹³ C/ ¹⁹ F (ppm)	¹ H (ppm)	Número de ¹ H	Multiplicidad	Constante de acoplamiento (Hz) (+/- 0,2 Hz)
6	176,56	-	-		
7	34,46	β: 2,96*	1	m (dd)	J _{gem} =17,3; J _{7β,8} =10,2
		α: 2,55	1	d	
8	42,17	3,00*	1	m (dddd)	
9	83,32	5,13	1	td	J _{8,9} =J _{9,10β} =6,4; J _{9,10α} =1,3
10	37,50	β: 2,63	1	dt	J _{gem} =15,2; J _{10β,11} =6,4; J _{10α,11} =3,6
		α: 2,14	1	dd	

Numeración	¹³ C/ ¹⁹ F (ppm)	¹ H (ppm)	Número de ¹ H	Multiplicidad	Constante de acoplamiento (Hz) (+/- 0,2 Hz)
11	78,95	5,35	1	dt	J _{11,12} =5,6
12	53,66	3,10	1	m (ddd)	J _{8,12} =5,0
13	146,19	6,99	1	dd	J _{13,14} =16,0; J _{12,13} =8,1
14	127,24	6,44	1	d	
15	194,08	-	-	-	
16	71,12	5,17	2	s	
17	158,14	-	-	-	
18	111,16 (c)	7,22**	1	ancho	³ J _{C-18,F} = 3,8; J _{18,20} = 1,5; J _{18,22} = 2,5
19	130,24 (c)	-	-	-	² J _{C-19,F} = 31,7
20	117,50 (c)	7,285	1	m (d)	³ J _{C-20,F} = 3,8; J _{20,21} = 7,8; J _{20,22} = 0,8;
21	130,63	7,495***	1	m (dd)	J _{21,22} = 8,2
22	118,75	7,20**	1	m (dd)	
23	123,95 (c)	-	-	-	¹ J _{C-23,F} = 272,5
23-F	-61,10 (s, 3)	-	-	-	
24	164,94	-	-	-	
25	128,16	-	-	-	
26, 26'	129,95	8,015	2	m	J _{26,27} = 8,5;
27, 27'	126,87	7,81	2	m	
28	144,93	-	-	-	
29	138,77	-	-	-	
30, 30'	127,01	7,74	2	m (dd)	J _{30,31} = 7,4
31, 31'	129,10	7,51***	2	m (t)	J _{31,32} = 7,4
32	128,46	7,43	1	m (tt)	J _{30,32} = 1,6

*, **, ***: Solapamiento de señales de RMN de ¹H

2. Reducción de 15-oxo (reducción estereoselectiva)

- 5 Preparación del ácido [1,1'-bifenil]-4-carboxílico, éster (3aR,4R,5R,6aS)-hexahidro-4-[(1E,3R)-3-hidroxi-4-[3-(trifluorometil)fenoxi]-1-buten-1-il]-2-oxo-2H-ciclopenta[b]furan-5-ílico / compuesto de fórmula (III) /



C₃₁H₂₅F₃O₆

Mr: 550,54

C₃₁H₂₇F₃O₆

Mr: 552,55

Se disuelven 279 ml de catecolborano en 4,6 l de tetrahidrofurano (THF) y se añade a los mismos la solución en tolueno 1 M de 549 ml de R-(+)-2-metil-CBS-oxazaborolidina. La mezcla se enfría a $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ y mientras se mantiene a esa temperatura, se añade la solución de 915 g de intermedio 1 de travoprost (enona - compuesto de Fórmula (II)) en 6,9 l de THF. Cuando la reacción se ha completado, la mezcla se descompone mediante agitación con 13 l de solución 1 M de NaHSO_4 . Después se añade acetato de etilo y las fases se separan. La fase orgánica se lava con solución de NaOH y después con solución de ácido clorhídrico. La fase orgánica se seca sobre sulfato de sodio, se filtra, se evapora y se cristaliza en primer lugar a partir de una mezcla de hexano:acetona, después a partir de metanol para eliminar el isómero no deseado ed(S) 92% \rightarrow ed(S) 98% (ed significa: exceso diastereomérico)

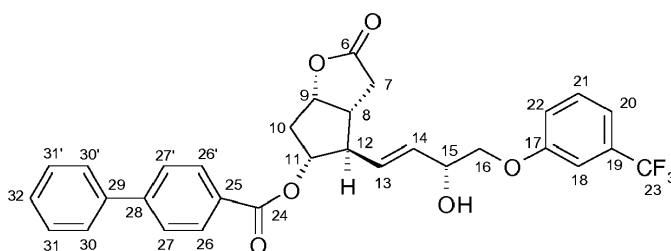
10 Rendimiento: 701 g, 55% de ed(S): 98%

P.f.: 129,5-134,5 $^{\circ}\text{C}$

El espectro IR del intermedio 2 de travoprost se muestra en la Figura 3.

15

Datos de RMN de ^1H ^{13}C y ^{19}F del intermedio 2 de travoprost:



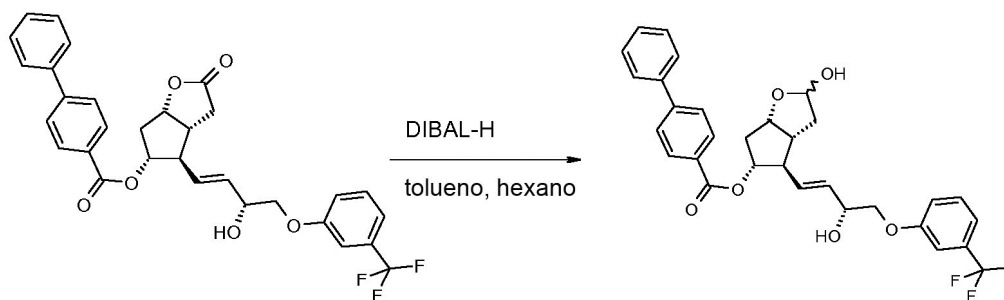
Numeración	$^{13}\text{C}/^{19}\text{F}$ (ppm)	^1H (ppm)	Número de ^1H	Multiplicidad	Constante de acoplamiento (Hz) (+/- 0,2 Hz)
6	176,76	-	-	-	
7	34,53	β : 2,93	1	dd	$J_{\text{gem}}=17,8$; $J_{7\beta,8}=10,0$ $J_{7\alpha,8}=0,9$
		α : 2,46	1	dd	
8	42,14	2,85*	1	m (dddd)	
9	83,28	5,09	1	td	$J_{8,9}=J_{9,10\beta}=6,5$; $J_{9,10\alpha}=1,4$
10	37,20	β : 2,55	1	dt	$J_{\text{gem}}=15,2$; $J_{10\beta,11}=6,4$; $J_{10\alpha,11}=4,6$
		α : 2,05	1	m (dd)	
11	79,58	5,20	1	m (ddd/dt)	$J_{11,12}=5,5$
12	53,49	2,83*	1	m (ddd)	
13	129,87 ^s	5,76**	1	m	
14	132,18	5,76**	1	m	
15	68,83	4,34	1	m (broad)	
15-OH		5,26	1	d	$J_{15,\text{OH}}=4,9$
16	72,18	a: 3,95	1	dd	$J_{\text{gem}}=9,8$; $J_{15,16a}=4,6$;
		b: 3,90	1	dd	$J_{15,16b}=6,7$
17	158,88	-	-	-	
18	111,08 (c)	7,195***	1	m	$^3J_{\text{C-18,F}}=3,7$
19	130,25 (c)	-	-	-	$^2J_{\text{C-19,F}}=31,5$
20	117,04 (c)	7,25	1	d	$^3J_{\text{C-20,F}}=3,7$; $J_{20,21}=7,7$; $J_{18,20}=1,4$; $J_{20,22}=1,0$
21	130,63	7,47 [#]	1	m (t/dd)	$J_{21,22}=8,2$
22	118,80	7,20***	1	m	$J_{18,22}=2,5$;
23	123,98 (c)	-	-	-	$^1J_{\text{C-23,F}}=272,4$
23-F	-61,16 (s, 3)	-	-	-	
24	165,02	-	-	-	

Numeración	¹³ C/ ¹⁹ F (ppm)	¹ H (ppm)	Número de ¹ H	Multiplicidad	Constante de acoplamiento (Hz) (+/- 0,2 Hz)
25	128,33	-	-	-	
26, 26'	129,87 [§]	7,99	2	d	J _{26,27} =8,4
27, 27'	126,80	7,77	2	d	
28	144,81	-	-	-	
29	138,77	-	-	-	
30, 30'	126,97	7,72	2	d	J _{30,31} =7,4
31, 31'	129,07	7,50 [#]	2	m (t)	J _{31,32} =7,4
32	128,42	7,43 [#]	1	m (tt)	

* , ** , *** , # , ## : Solapamiento de señales de RMN de ¹H. § : Solapamiento de señales de RMN de ¹³C.

3. Reducción de lactona (Preparación del lactol)

- 5 **Preparación del ácido [1,1'-bifenil]-4-carboxílico, éster (3aR,4R,5R,6aS)-hexahidro-4-[(1E,3R)-3-hidroxi-4-[3-(trifluorometil)fenoxi]-1-buten-1-il]-2-hidroxi-ciclopenta[b]furan-5-ílico / compuesto de fórmula (IV) /**



**Intermedio 2 de travoprost
(enol)**

C₃₁H₂₇F₃O₆

Mr: 552,55

**Intermedio 3 de travoprost
(PPB-triol)**

C₃₁H₂₉F₃O₆

Mr: 554,57

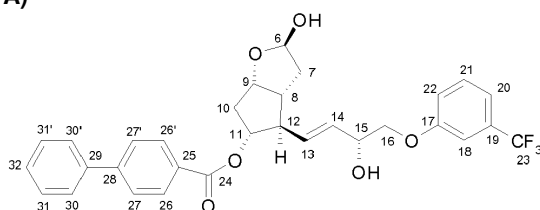
- 10 Se carga un matraz de múltiples bocas en atmósfera de nitrógeno con 701 g de enol que después se disuelven en 6,8 l de THF a temperatura ambiente. La solución transparente se enfría a -75 °C y en aproximadamente 30 minutos se añade una solución en hexano 1 M preenfriada (-75 °C) de 2921 ml de hidruro de diisobutilaluminio (DIBAL-H). La mezcla de reacción se agita a -75 °C hasta que se completa la reacción. Después de alcanzar la conversión adecuada, la mezcla de reacción se vierte en la mezcla de solución de NaHSO₄ y acetato de etilo. Las fases se separan, la fase acuosa se extrae con acetato de etilo, la fase orgánica reunida se lava con solución de NaHCO₃ y con solución de ácido clorhídrico diluido, y después se evapora mientras se añade trietilamina (TEA) a la misma. Se obtienen 639,5 g de aceite.

Rendimiento: 639,5 g, 91%.

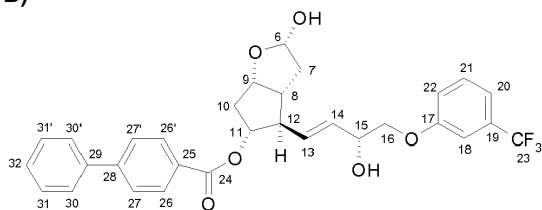
- 20 El espectro IR del intermedio 3 de travoprost se muestra en la Figura 4.

Datos de RMN de ¹H ¹³C y ¹⁹F del intermedio 3 de travoprost:

- 25 **A)**



B)



Intermedio 3 de travoprost, diastereómero A

5

Numeración	$^{13}\text{C}/^{19}\text{F}$ (ppm)	^1H (ppm)	Número de ^1H	Multiplicidad	Constante de acoplamiento (Hz) (+/- 0,2 Hz)
6	98,78	5,53	1	td	$J_{6,\text{OH}}=4,6$; $J_{6,7}=2,2$ y 4,6
6-OH		6,02	1	d	
7	39,31 [§]	a: 1,93*	1	m	
		b: 1,89*	1	m	
8	45,28	2,565**	1	m	
9	79,43	4,565	1	td	$J_{8,9}=6,2$; $J_{9,10}=2,7$ y 6,2
10	37,21	β : 2,51	1	m	$J_{\text{gem}}=14,0$
		α : 1,74***	1	m (ddd)	$J_{10\alpha,11}=6,9$
11	79,72	5,08	1	m (c/dt)	$J_{10\beta,11}=J_{11,12}=6,9$
12	53,23	2,575**	1	m	
13	130,60	5,75 ⁺	1	dd	$J_{13,14}=15,6$; $J_{12,13}=6,5$
14	131,71	5,70 ⁺	1	dd	$J_{14,15}=4,5$
15	68,79	4,32 ⁺⁺	1	m (dddd)	
15-OH		5,23 ⁺⁺⁺	1	m (d)	$J_{15,\text{OH}}=5,0$
16	72,23 ^{§§}	a: 3,91 [#]	1	m (dd)	$J_{\text{gem}}=9,7$; $J_{15,16a}=4,8$; $J_{15,16b}=6,7$
		b: 3,87 [#]	1	m (dd)	
17	158,88 ^{§§}	-	-	-	
18	111,09 (c)	7,16 ^{##}	1	m	$^3J_{\text{C-18,F}}=3,6$; $J_{18,20}-J_{18,22}=1,3$
19	130,24 ^{§§} (c)	-	-	-	$^2J_{\text{C-19,F}}=31,7$
20	117,01 ^{§§} (c)	7,22 ^{###}	1	m	$^3J_{\text{C-20,F}}=3,8$; $J_{20,21}=7,8$
21	130,56	7,44 ^{&}	1	m (t/dd)	$J_{21,22}=7,8$
22	118,73	7,15 ^{###}	1	m	
23	123,97 ^{§§} (c)	-	-	-	$^1J_{\text{C-23,F}}=272,4$
23-F	-61,19 (s, 3)	-	-	-	
24	165,16	-	-	-	
25	128,61	-	-	-	
26, 26'	129,75 ^{§§}	7,985 ^{&&}	2	d	$J_{26,27}=8,4$
27, 27'	126,90 ^{§§}	7,77	2	d	
28	144,71 ^{§§}	-	-	-	
29	138,84 ^{§§}	-	-	-	
30, 30'	126,96 ^{§§}	7,70 ^{&&&}	2	m (d)	$J_{30,31}=7,5$
31, 31'	129,07 ^{§§}	7,50 [€]	2	m (t/dd)	$J_{31,32}=7,4$
32	128,40 ^{§§}	7,43 ^{&}	1	m (tt)	

* ** *** + ++ +++ # ## ### & && &&& €: Solapamiento de señales de RMN de ^1H . §: Solapamiento de señales de RMN de ^{13}C con la señal de DMSO.

§§: Solapamiento de señales de RMN de ^{13}C .

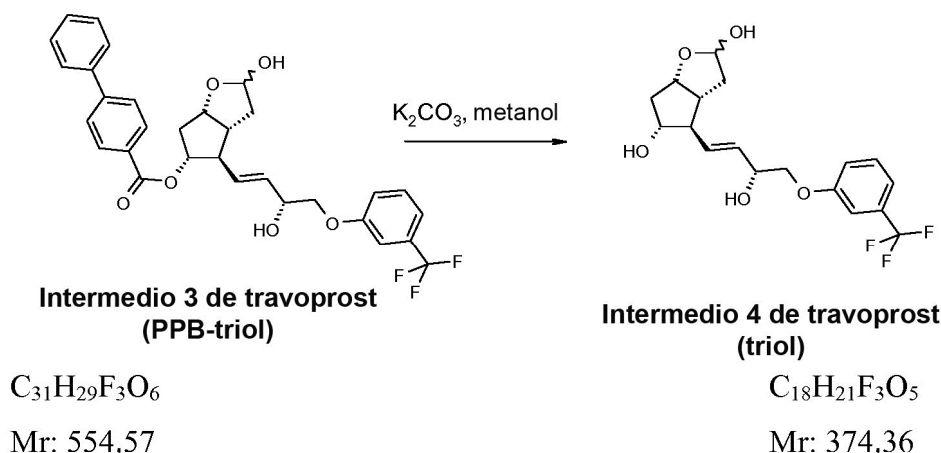
Intermedio 3 de travoprost, diastereómero B

Numeración	¹³ C/ ¹⁹ F (ppm)	¹ H (ppm)	Número de ¹ H	Multiplicidad	Constante de acoplamiento (Hz) (+/- 0,2 Hz)
6	99,70	5,45	1	m (td/ddd)	J _{6,7} = 0,9 y 4,5
6-OH		6,25	1	d	J _{6,OH} =3,4
7	37,51	β: 1,99 ^{€€}	1	m	J _{7,8β} =5,7
		α: 1,73 ^{***}	1	m	J _{gem} -11,8; J _{6,7α} =1,9
8	44,64	2,41	1	m (c/ddd)	J _{8,12} =10,1
9	80,04	4,46	1	td	J _{8,9} =J _{9,10β} =7,3; J _{9,10α} =5,2
10	39,45 ^{§§}	β: 2,65	1	dt	J _{gem} =13,0; J _{10β,11} =7,3
		α: 1,90 [*]	1	m	
11	78,11	5,00	1	td	J _{10α,11} =J _{11,12} =9,8
12	52,34	3,10	1	td	J _{12,13} =7,1
13	130,74				
14	131,85				
15	68,68				
15-OH		5,21 ⁺⁺⁺	1	m (d)	J _{15,OH} =5,1
16	72,25 ^{§§}	a: 3,88 [#]	1	m	J _{gem} =9,7
		b: 3,84 [#]	1	m (dd)	J _{15,16b} =6,6
17	158,86 ^{§§}	-	-	-	
19	130,22 ^{§§} (c)	-	-	-	² J _{C-19,F} =31,7
20	116,97 ^{§§} (c)	7,205 ^{###}	1	m	³ J _{C-20,F} =3,8; J _{20,21} =7,8
21		7,41 ^{&}	1	m (dd)	J _{21,22} =8,1
22	118,64	7,11 ^{##}	1	m (dd)	2,3; 0,8
23	123,95 ^{§§} (c)	-	-	-	¹ J _{C-23,F} =272,4
23-F	-61,21 (s,3%)	-	-	-	
24	165,28	-	-	-	
25	128,57	-	-	-	
26, 26'	129,76 ^{§§}	7,995 ^{&&}	2	d	J _{26,27} =8,4
27, 27'	126,85 ^{§§}	7,73	2	d	
28	144,68 ^{§§}	-	-	-	
30, 30'	126,94 ^{§§}	7,68 ^{&&&}	2	m (d)	J _{30,31} =7,5
31, 31'	129,065 ^{§§}				

5 * ***, +++ , # , ## , ### & && &&&: Solapamiento de señales de RMN de ¹H. §: Solapamiento de señales de RMN de ¹³C con la señal de DMSO. €€: Solapamiento de señales de RMN de ¹H con la señal de acetato de etilo. §§: Solapamiento de señales de RMN de ¹³C. % La presencia de los 3 átomos de flúor se muestra mediante los espectros de RMN de ¹⁹F y ¹³C.

4. Eliminación del grupo protector (Preparación del triol)

10 4a. Preparación de 2H-ciclopenta[b]furan-2,5-diol, hexahidro-4-[(1E, 3R)-3-hidroxi-4-[3-(trifluorometil)fenoxi]-1-buten-1-il]-, (3aR,4R,5R,6aS)- / compuesto de fórmula (V) /



Se disuelven 639,5 g de PPB-triol en 6,4 l de metanol y la solución se calienta a 40 °C. Se añaden 95 g de K_2CO_3 y la mezcla se agita a 40 °C hasta que se completa la reacción. Después de alcanzar la conversión adecuada, la mezcla de reacción se enfría a 2 °C y se añade una solución de ácido fosfórico en porciones. Los cristales de PPB-éster metílico precipitados se separan por filtración y se lavan. El filtrado se concentra, se añaden agua y acetato de etilo y las fases se separan. La fase acuosa se extrae con acetato de etilo, se seca sobre Na_2SO_4 y la solución se evapora. El aceite bruto se cristaliza a partir de una mezcla de acetato de etilo:hexano. Los cristales precipitados se separan por filtración, se lavan con una mezcla de hexano:acetato de etilo y se secan.

Rendimiento: 367 g, 85%.

Punto de fusión: 85,4-86,6 °C

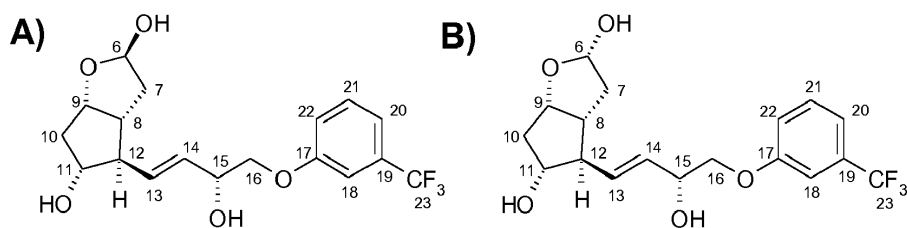
4b. Recristalización de 2H-ciclopenta[b]furan-2,5-diol, hexahidro-4-[(1E, 3R)-3-hidroxi-4-[3-(trifluorometil)fenoxi]-1-buten-1-il]-, (3aR,4R,5R,6aS)- / compuesto de fórmula (V) - el triol /

Los cristales precipitados se disuelven en 10 veces acetato de etilo, después se añaden 10 veces n-hexano y la solución se mezcla a temperatura ambiente. A la suspensión cristalina obtenida se añaden 20 veces n-hexano y se mezcla a temperatura ambiente. Los cristales precipitados se filtran, se lavan con una mezcla de hexano:acetato de etilo y se secan. Con la repetición del proceso anterior en cualquier momento, la cantidad del isómero no deseado puede reducirse a cualquier cantidad, siendo también posible reducir la cantidad del isómero no deseado a un valor inferior al del límite de exclusión (< 0,05%).

Rendimiento: 52-85% (dependiendo del número de recristalizaciones)

El espectro IR del intermedio 4 de travoprost se muestra en la Figura 5.

Datos de RMN de 1H , ^{13}C y ^{19}F del intermedio 4 de travoprost:



Datos de RMN de 1H , ^{13}C y ^{19}F del intermedio 4 de travoprost, diastereómero A:

Numeración	$^{13}C/^{19}F$ (ppm)	1H (ppm)	Número de 1H	Multiplicidad	Constante de acoplamiento (Hz) (+/- 0,2 Hz)
6	98,73	5,42	1	td	$J_{6,7-4,6}$ y 2,6
6-OH		5,90	1	d	$J_{6,OH}=4,6$
7	39,04 ^s	1,75	2	m	

Numeración	¹³ C/ ¹⁹ F (ppm)	¹ H (ppm)	Número de ¹ H	Multiplicidad	Constante de acoplamiento (Hz) (+/- 0,2 Hz)
8	44,65	2,27**	1	m	
9	78,29	4,345***	1	td	J _{8,9} =J _{9,10β} =7,1; J _{9,10α} =4,3
10	40,58	β: 2,24**	1	m	J _{gem} =14,0; J _{10α,11} =9,1
		α: 1,44	1	m (ddd)	
11	76,60	3,67	1	m (dddd)	J _{10β,11} =7,2; J _{11,12} =9,2
11-OH		4,80	1	d	J _{6,OH} =5,9
12	55,97	1,95 ⁺	1	m (td)	J _{8,12} =9,2; J _{12,13} =7,4
13	132,44	5,69	1	dd	J _{13,14} =15,6
14	130,30	5,55	1	dd	J _{14,15} =5,6
15	69,24	4,32***	1	m	
15-OH		5,16 ⁺⁺	1	d	J _{15,OH} =4,9
16	72,48 ^{§§}	a: 3,97 ⁺⁺⁺	1	m (dd)	J _{gem} =9,9; J _{15,16a} =4,4;
		b: 3,92 [#]	1	m (dd)	J _{15,16b} =7,0
17	158,99 ^{§§}	-	-	-	
18	111,17 (c)	7,22	1	m (dd)	³ J _{C-18,F} =3,7; J _{18,20} =1,6; J _{18,22} =3,6
19	130,28 (c)	-	-	-	² J _{C-19,F} =31,7
20	117,04 (c)	7,27 ^{###}	1	m (dd)	³ J _{C-20,F} =3,8; J _{20,21} =8,0
21	130,70	7,51	1	m (t)	J _{21,22} =8,0
22	118,93	7,25 ^{##}	1	m (dd)	J _{20,22} = 1,0
23	124,03 (c)	-	-	-	¹ J _{C-23,F} = 272,5
23-F	-61,14 (s, 3)	-	-	-	

* , ** , *** , + , ++ , +++ , # , ### : Solapamiento de señales de RMN de ¹H. § : Solapamiento de señales de RMN de ¹³C con la señal de DMSO.

§§ : Solapamiento de la señal de RMN de ¹³C.

5 Datos de RMN de ¹H ¹³C y ¹⁹F del intermedio 4 de travoprost, diastereómero B:

Numeración	¹³ C/ ¹⁹ F (ppm)	¹ H (ppm)	Número de ¹ H	Multiplicidad	Constante de acoplamiento (Hz) (+/- 0,2 Hz)
6	99,55	5,36	1	m (t/ddd)	J _{6,7β} =5,1
6-OH		6,10	1	d	J _{6,OH} =3,8
7	37,86	β: 1,92 ⁺	1	m	J _{7,8β} =5,7
		α: 1,61	1	m	J _{gem} =12,9; J _{6,7α} ~1,5
8	44,85	2,18**	1	m (dt/dddd)	J _{7α,8} ~1,5; J _{8,12} =9,9
9	80,07	4,28***	1	td	J _{8,9} =J _{9,10β} =7,8;
					J _{9,10α} =5,7
10	42,88	β: 2,26** α: 1,72*	1	m (ddd)	J _{gem} =12,7; J _{10α,11} =9,9
11	76,02	3,59	1	m (dddd)	J _{10α,11} =6,5, J _{11,12} =9,9
11-OH		4,75	1	d	J _{6,OH} =5,9
12	55,03	2,52 ^{###}	1	m (td)	J _{12,13} ~7,3,
13	133,10				
14	130,08				
15	69,32				

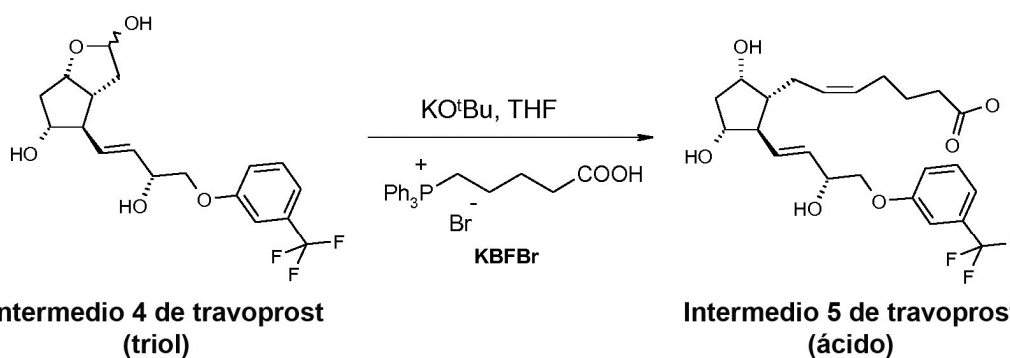
Numeración	¹³ C/ ¹⁹ F (ppm)	¹ H (ppm)	Número de ¹ H	Multiplicidad	Constante de acoplamiento (Hz) (+/- 0,2 Hz)
15-OH		5,15 ⁺⁺	1	m (d)	J _{15,OH} =4,9
16	72,53 ^{\$\$}	a: 3,98 [#]	1	m (dd)	J _{gem} =9,9; J _{15,16a} =4,4
		b: 3,92 [#]	1	m (dd)	J _{15,16b} =6,9
17	159,01 ^{\$\$}	-	-	-	

* , ** , *** , +++ , # , ## : Solapamiento de señales de RMN de ¹H. ### : Solapamiento de señales de RMN de ¹H con la señal de DMSO. \$\$: Solapamiento de señales de RMN de ¹³C.

5. Construcción de la cadena superior (Preparación de ácido de travoprost)

5

Preparación de ácido 5-heptanoico, 7-[(1R,2R,3R,5S)-3,5-dihidroxi-2-[(1E,3R)-3-hidroxi-4-[3-(trifluorometil)fenoxi]-1-buten-1-il]ciclopentil]-, (5Z)- / compuesto de fórmula (VI) /



$C_{18}H_{21}F_3O_5$

Mr: 374,36

$C_{23}H_{29}F_3O_6$

Mr: 458,48

10

En atmósfera de nitrógeno, se disuelven 1509 g de bromuro de 4-carboxibutylfosfonio (KBFBr) en 12,8 l de THF, la solución se enfría a 0 °C y, manteniendo esa temperatura, se añaden 1,12 kg de terc-butilato de potasio en porciones. Después de 15 minutos de agitación, la mezcla de reacción se enfría a (-10) °C, después se añaden 367 g de triol disueltos en 2,24 l de THF y la mezcla se agita a (-10) °C. Cuando la reacción se ha completado, la mezcla de reacción se descompone con agua y se añade tolueno. La fase acuosa se extrae con diclorometano (DKM) y se acidifica con una solución de NaHSO₄. Después se añade acetato de etilo, las fases se separan y la fase acuosa se extrae con acetato de etilo. La fase orgánica unida se lava con una solución diluida de cloruro de sodio, se seca sobre Na₂SO₄, el material de secado se separa por filtración, el filtrado se lava y la solución del filtrado se evapora. El residuo se cristaliza en una mezcla de acetona:diisopropiléter. Los cristales se separan por filtración, se lavan con una mezcla de diisopropiléter:acetona. El licor madre se evapora.

15

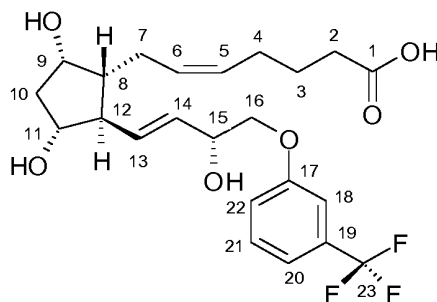
20

Rendimiento: 463 g, 103%.

El espectro IR del intermedio 5 de travoprost se muestra en la Figura 6.

25

Datos de RMN de ¹H ¹³C y ¹⁹F del intermedio 5 de travoprost:

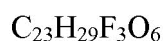
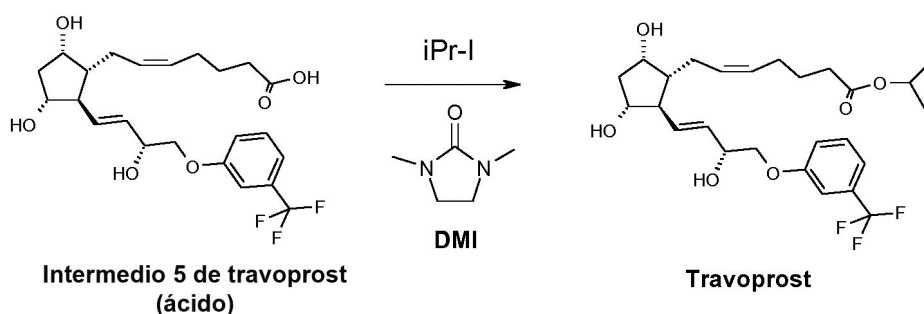


ES 2 721 662 T3

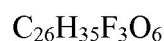
Numeración	¹³ C/ ¹⁹ F (ppm)	¹ H (ppm)	Número de ¹ H	Multiplicidad	Constante de acoplamiento (Hz) (+/- 0,2 Hz)
1	174,37	-	-	-	
1-COOH		11,95	1	ancho (s)	
2	33,09	2,13*	2	t	J _{2,3} =7,4
3	24,46	1,49**	2	m (tt)	J _{3,4} =7,4
4	26,06	1,96***	2	m	
5	128,56	5,23	1	dt	J _{5,6} =10,7; J _{4,5} =7,2
6	129,73	5,43	1	dt	J _{6,7} =7,4
7	24,78	b: 2,10*	1	m	
		a: 1,96***	1	m	
8	48,78	1,32	1	m (dddd / tt)	11,1; 10,0; 5,0; 5,0
9	69,58	3,90 ⁺	1	m	
9-OH		4,36 ⁺⁺	1	ancho (s)	
10	43,96	b: 2,20*	1	ddd	J _{gem} =14,1; J _{10b,11} =8,4; J _{9,10b} =5,8; J _{10a,11} =5,6; J _{9,10a} =2,3;
		a: 1,44**	1	ddd	
11	75,64	3,69	1	m	
11-OH		4,53	1	ancho (s)	
12	54,30	2,18*	1	m (td)	
13	133,97	5,57	1	dd	J _{13,14} =15,5; J _{12,13} =8,0
14	131,01	5,51	1	dd	J _{14,15} =5,7
15	69,51	4,32 ⁺⁺	1	c (ddd)	5,6
15-OH		5,125	1	ancho (s)	
16	72,55	b: 3,96 ⁺	1	dd	J _{gem} =9,9; J _{15,16b} =4,9 J _{15,16a} =6,6
		a: 3,93 ⁺	1	dd	
17	158,97	-	-	-	
18	111,13 (c)	7,20 ⁺	1	m (t/dd)	³ J _{C-18,F} = 3,7; J _{18,20} = 1,5; J _{18,22} = 2,5
19	130,29 (c)	-	-	-	² J _{C-19,F} = 31,7
20	117,01 (c)	7,26 ⁺⁺⁺	1	m (ddd)	³ J _{C-20,F} = 3,8; J _{20,21} = 7,8; J _{20,22} = 0,7
21	130,68	7,50	1	t (dd)	J _{21,22} = 8,2
22	118,75	7,24 ⁺⁺⁺	1	m (ddd)	
23	124,01 (c)	-	-	-	¹ J _{C-23,F} = 272,4
23-F	-61,19 (s, 3)	-	-	-	

*, **, ***, +, ++, +++: Solapamiento de señales de RMN de ¹H.

6. Preparación de travoprost / compuesto de fórmula (I) /



Mr: 458,48



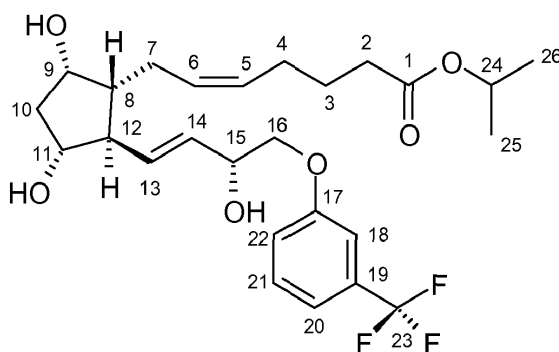
Mr: 500,56

Se disuelven 463 g de ácido de travoprost en 2,3 l de 1,3-dimetilimidazolidinona (DMI) y 420 g de K_2CO_3 y se añaden 300 ml de yoduro de isopropilo. La mezcla de reacción se agita a 45 °C. Después de la finalización de la reacción se añaden solución de NaHSO_4 , agua, hexano y acetato de etilo. La mezcla se agita, después las fases se separan y la fase acuosa inferior se extrae con una mezcla de hexano:acetato de etilo. La fase orgánica reunida se lava con agua, se seca sobre Na_2SO_4 , el material de secado se separa por filtración y la solución se evapora. El producto se purifica mediante cromatografía en gel de sílice, utilizando una mezcla de diisopropiléter, acetona, diclorometano, isopropanol como eluyente.

Rendimiento: 338,7 g, 67%.

El espectro IR de travoprost se muestra en la Figura 7.

Datos de RMN de ^1H ^{13}C y ^{19}F de travoprost:



Numeración	$^{13}\text{C}/^{19}\text{F}$ (ppm)	^1H (ppm)	Número de ^1H	Multiplicidad	Constante de acoplamiento (Hz) (+/- 0,2 Hz)
1	172,23	-	-	-	
2	33,19	2,16*	2	t	$J_{2,3}=7,3$
3	24,42	1,49**	2	tt	$J_{3,4}=7,3$
4	25,93	1,96***	2	m (c)	$J_{4,5}=7,3$
5	128,36	5,23	1	dt	$J_{5,6}=10,7$
6	129,85	5,44	1	dt	$J_{6,7}=7,4$
7	24,75	b: 2,09	1	m (dt)	
		a: 1,96***	1	m	
8	48,76	1,31	1	m (dddd / tt)	11,2; 10,0; 4,8; 4,8
9	69,54 [§]	3,90	1	m (dddd)	2,0; 5,3; 5,3, 5,3

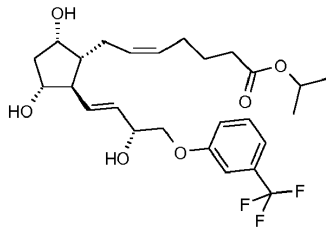
ES 2 721 662 T3

Numeración	¹³ C/ ¹⁹ F (ppm)	¹ H (ppm)	Número de ¹ H	Multiplicidad	Constante de acoplamiento (Hz) (+/- 0,2 Hz)
9-OH		4,36	1	d	J _{9,OH} =4,9
10	43,96	b: 2,20*	1	m (ddd)	J _{gem} =14,1; J _{10b,11} =8,7;
		a: 1,44**	1	ddd	J _{9,10b} =5,9; J _{10a,11} =5,7; J _{9,10a} =2,3;
11	75,63	3,69	1	m (dddd / tt)	7,9; 7,9; 5,9; 5,9
11-OH		4,54	1	d	J _{11,OH} =5,8
12	54,30	2,175*	1	m	
13	134,01	5,57	1	dd	J _{13,14} =15,5; J _{12,13} =8,0
14	131,03	5,51	1	dd	J _{14,15} =6,0
15	69,54 [§]	4,315	1	qui (tt)	5,5
15-OH		5,12	1	d	J _{15,OH} =4,8
16	72,55	a: 3,94	1	m	
		b: 3,95	1	m	
17	158,96	-	-	-	
18	111,07 (c)	7,20	1	m	³ J _{C-18,F} = 3,7; J _{18,20} =J _{18,22} =2,0
19	130,28 (c)	-	-	-	² J _{C-19,F} = 31,8
20	117,02 (c)	7,27 ⁺	1	t	³ J _{C-20,F} = 3,9; J _{20,21} =8,0; J _{20,22} =0,7
21	130,67	7,51	1	t	J _{21,22} =8,0;
22	118,77	7,24 ⁺	1	dd	
23	124,01 (c)	-	-	-	¹ J _{C-23,F} = 272,2
23-F	-61,28 (s, 3)	-	-	-	
24	66,80	4,84	1	sep	J _{24,25} =6,3
25; 26	21,55	1,13	6	d	

[§]: Solapamiento de señales de RMN de ¹³C. *, **, ***, ⁺: Solapamiento de señales de RMN de ¹H.

REIVINDICACIONES

1. Un proceso para la preparación de travoprost de fórmula (I).

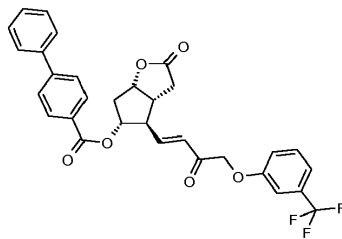


(I)

5

que comprende que

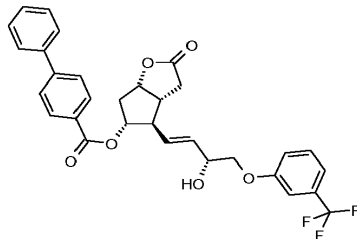
el compuesto de fórmula (II)



(II)

10

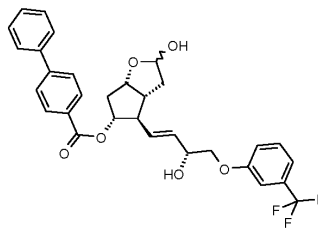
se reduzca estereoselectivamente, el compuesto resultante de fórmula (III)



(III)

15

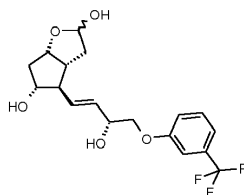
si se desea, se cristalice, el grupo lactona del compuesto de fórmula (III) se reduzca, el grupo protector *p*-fenilbenzoílo del compuesto así obtenido de fórmula (IV)



(IV)

20

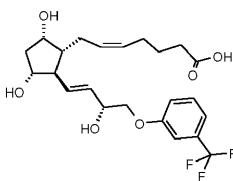
se elimine, el triol resultante de fórmula (V)



(V)

25

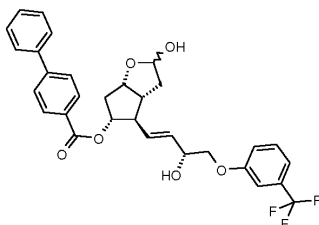
se transforme, si se desea después de la cristalización mediante reacción de Wittig en el ácido de fórmula (VI),



(VI)

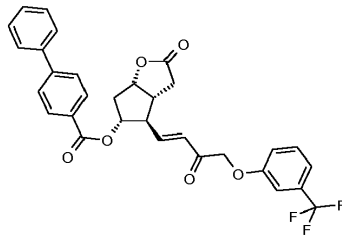
que después se esterifica.

2. El proceso tal como se define en la reivindicación 1, que comprende que la reducción selectiva del compuesto de fórmula (II) se lleve a cabo con un agente reductor de tipo borano.
3. El proceso tal como se define en la reivindicación 2, que comprende que como agente reductor de tipo borano se aplique catecolborano.
4. El proceso tal como se define en la reivindicación 2, que comprende que la reducción del compuesto de fórmula (II) se lleve a cabo en presencia de un catalizador quiral.
5. El proceso tal como se define en la reivindicación 4, que comprende que se utilice CBS-oxazaborolidina como catalizador.
6. El proceso tal como se define en la reivindicación 2, que comprende que la reducción se realice en disolventes de tipo hidrocarburo o éter.
7. El proceso tal como se define en la reivindicación 2, que comprende que el compuesto resultante de fórmula (III) se purifique mediante cristalización.
8. El proceso tal como se define en la reivindicación 1, que comprende que la reducción del compuesto de fórmula (II) se lleve a cabo con hidruro de diisobutilaluminio.
9. El proceso tal como se define en la reivindicación 1, que comprende que el grupo protector *p*-fenilbenzoílo del compuesto de fórmula (IV) se elimine mediante metanólisis, en condiciones básicas.
10. El proceso tal como se define en la reivindicación 1, que comprende que el intermedio de fórmula (V) se purifique mediante cristalización.
11. El proceso tal como se define en la reivindicación 1, que comprende que la esterificación del compuesto de fórmula (VI) se lleve a cabo con yoduro de isopropilo.
12. El proceso tal como se define en la reivindicación 1, que comprende que el producto de fórmula (I) se purifique mediante cromatografía.
13. El compuesto de fórmula (IV)



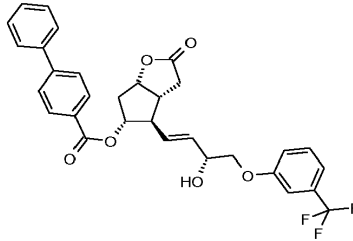
(IV)

14. Uso del compuesto de fórmula (IV) tal como se define en la reivindicación 13, para la preparación de travoprost de fórmula (I).
15. Un proceso para la preparación del compuesto de fórmula (IV), que comprende que el compuesto de fórmula (II)



(II)

se reduzca estereoselectivamente, y que el grupo lactona del compuesto resultante de fórmula (III)



(III)

5

se reduzca.

Figura 1

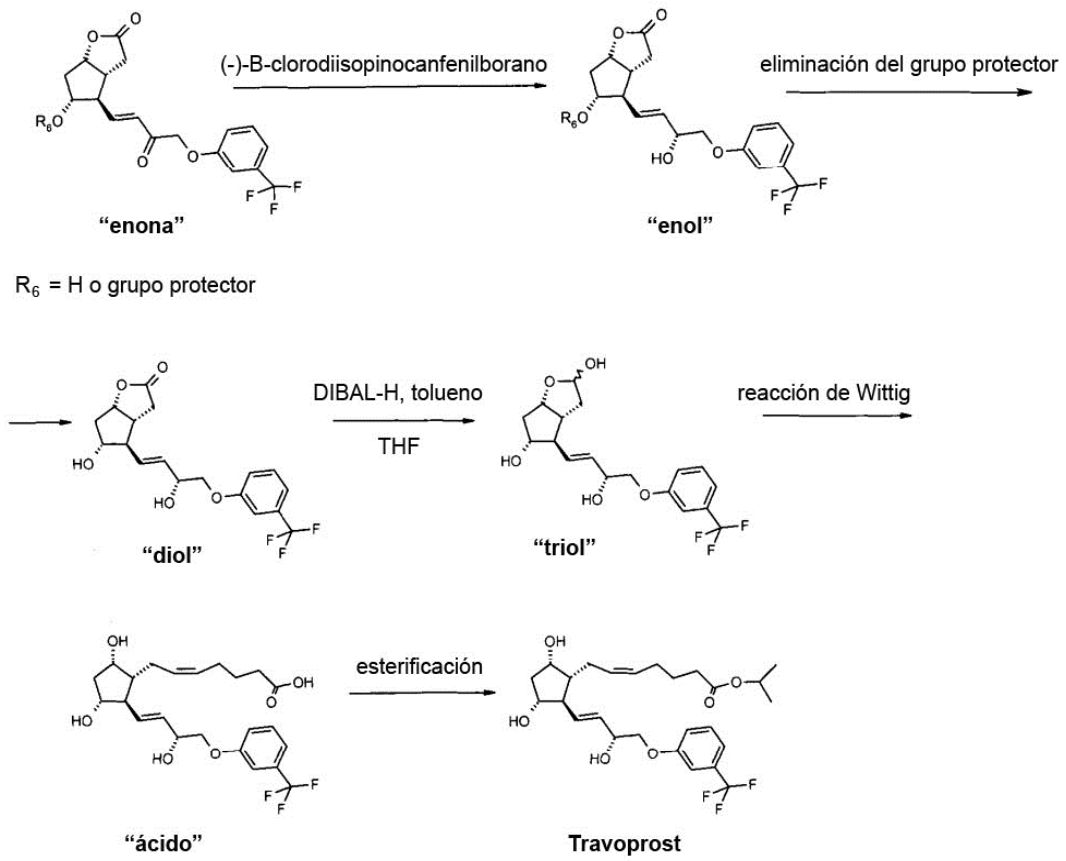


Figura 2.
Espectro IR del intermedio 1 de travoprost:

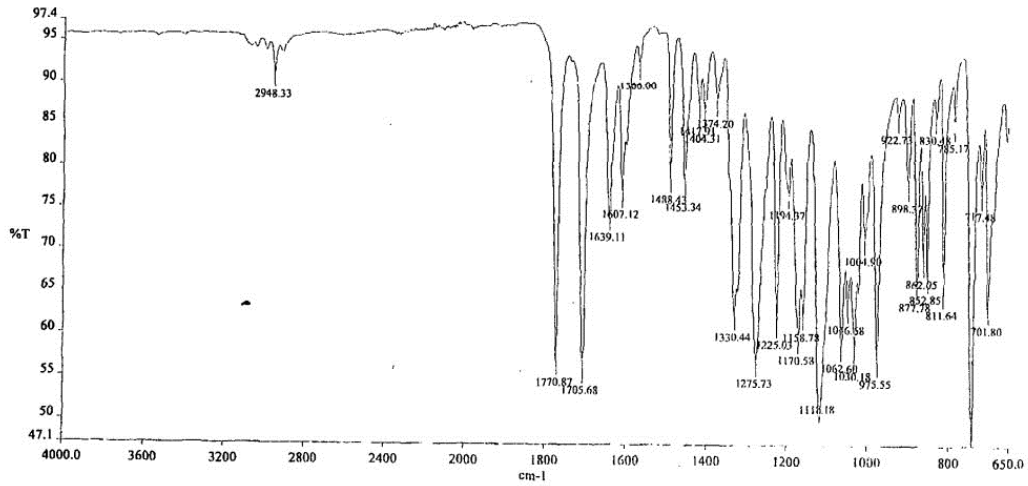


Figura 3.
Espectro IR del intermedio 2 de travoprost:

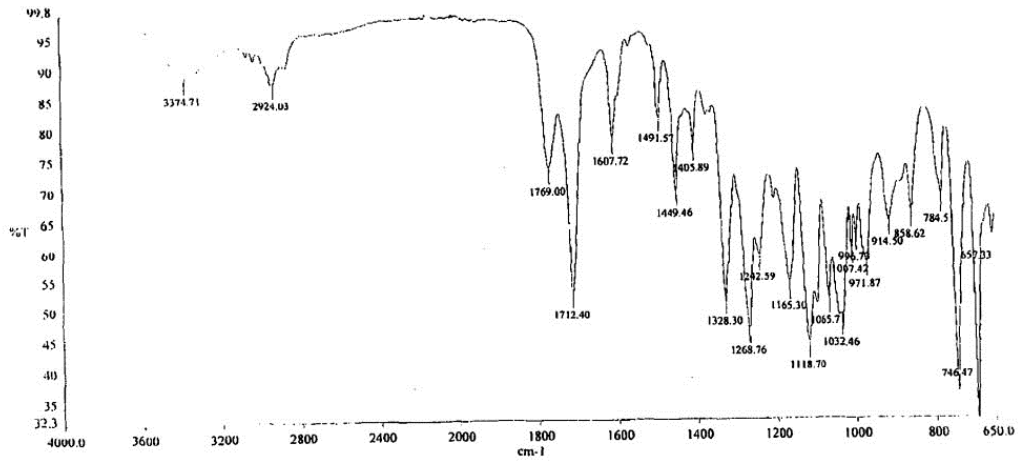


Figura 4.
Espectro IR del intermedio 3 de travoprost:

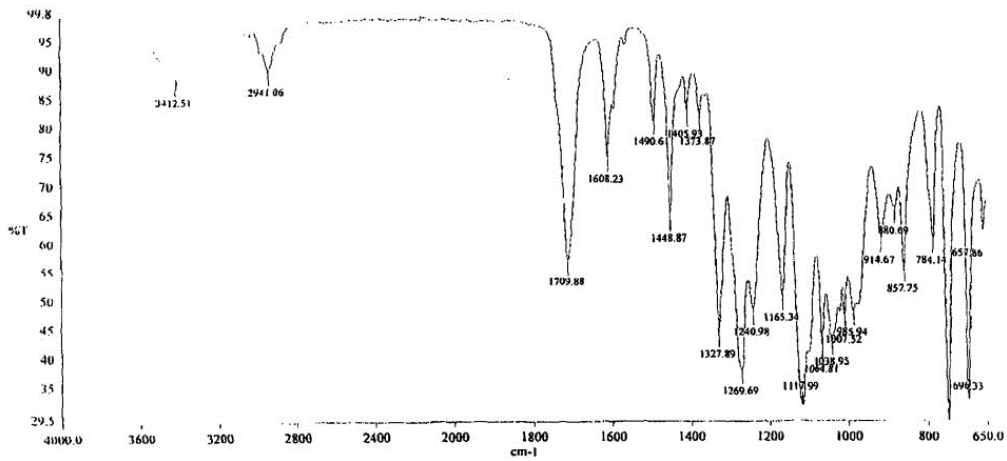


Figura 5.
Espectro IR del intermedio 4 de travoprost:

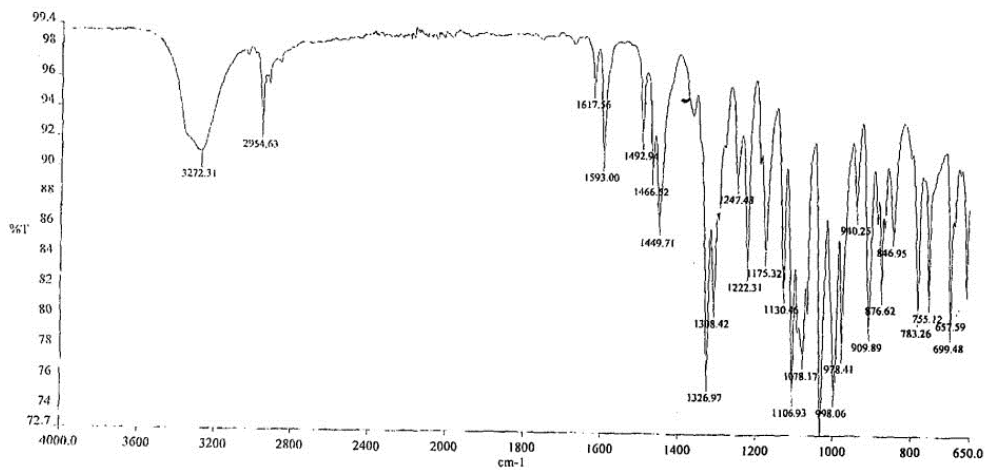


Figura 6.
Espectro IR del intermedio 5 de travoprost:

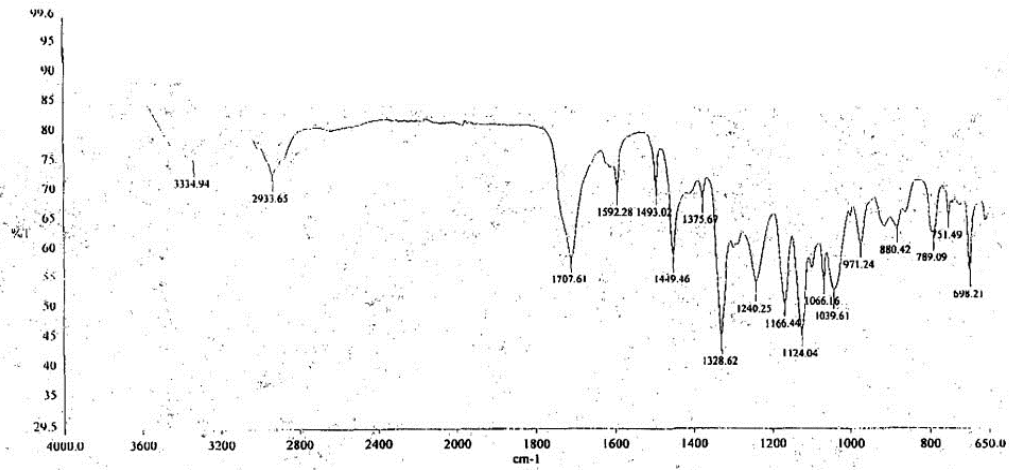


Figura 7.
Espectro IR de travoprost:

