(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 836 118**

(51) Int. CI.:

C07C 405/00 (2006.01)
C07C 291/02 (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **21.02.2018 E 18157888 (1)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **30.09.2020 EP 3530649**

(54) Título: **Procedimiento para la preparación de un análogo de prostaglandina donante de óxido nítrico**

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
24.06.2021

(73) Titular/es:

NICOX S.A. (100.0%)
Drakkar 2 - Bât D, 2405 route des Dolines - CS 10313, Sophia Antipolis
06560 Valbonne, FR

(72) Inventor/es:

ALMIRANTE, NICOLETTA

(74) Agente/Representante:

GONZÁLEZ PECES, Gustavo Adolfo

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

DESCRIPCIÓN

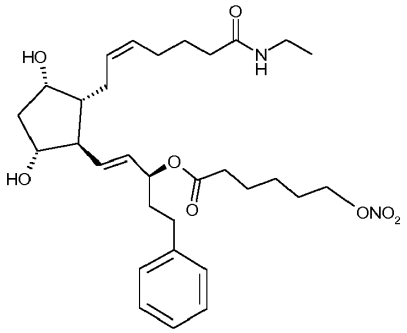
Procedimiento para la preparación de un análogo de prostaglandina donante de óxido nítrico

Campo de la invención

La presente invención se refiere a un procedimiento mejorado para la preparación a gran escala del ácido hexanoico, 6–(nitrooxi)–, (1S,2E)–3–[(1R,2R,3S,5R)–2–[(2Z)–7–(etilamino)–7–oxo–2–hepten–1–il]–3,5–dihidroxiciclopentil]–1–(2–feniletil)–2–propen–1–il éster de fórmula (I).

Antecedentes de la invención

El ácido hexanoico, 6–(nitrooxi)–, (1S,2E)–3–[(1R,2R,3S,5R)–2–[(2Z)–7–(etilamino)–7–oxo–2–hepteno–1–il]–3,5–dihidroxiciclopentil]–1–(2–feniletil)–2–propen–1–il éster de fórmula (I)



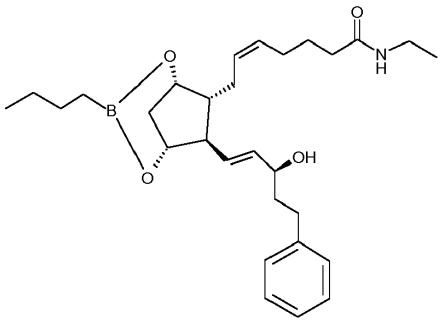
(I)

es un análogo de prostaglandina que ha demostrado su eficacia como agente reductor de IOP (Impagnatiello F, Toris CB, Batugo M, Prasanna G, Borghi V, Bastia E, Ongini E, Krauss AHP; Invest Ophthalmol Vis Sci. 2015; 56: 6558–64).

Un procedimiento para preparar el compuesto de fórmula (I) se divulga en el documento WO 2009/136281.

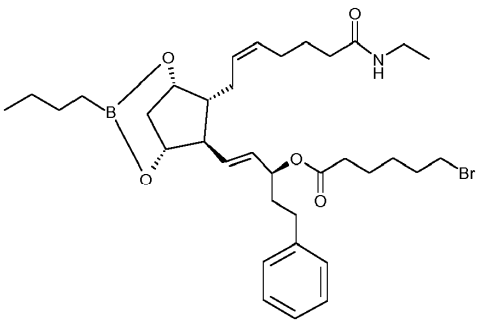
EL documento WO 2009/136281 divulga específicamente la síntesis del compuesto (I) y en general la preparación de ésteres de 15–nitrato de alquilo de bimatoprost.

El documento WO 2009/136281 divulga la síntesis del compuesto de fórmula (I) (Ejemplo B–1) mediante la reacción del bimatoprost en una forma protegida con boronato (compuesto de fórmula (II)) con cloruro de 6–bromohexanoilo para dar el éster 15–(6–bromohexanoilo) de bimatoprost en una forma protegida con boronato (compuesto de fórmula (VIII)) que se convierte en el derivado de nitrato mediante nitrato de plata en acetonitrilo y se desprotege/purifica bajo cromatografía de fase inversa que produce el compuesto de fórmula (I).



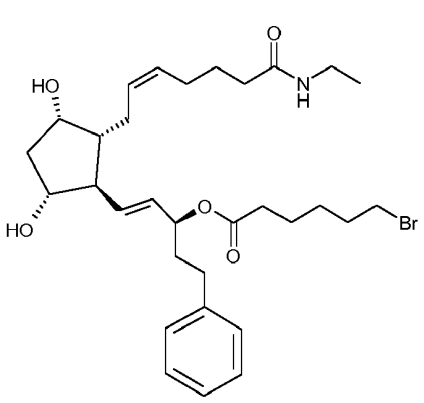
(II)

,



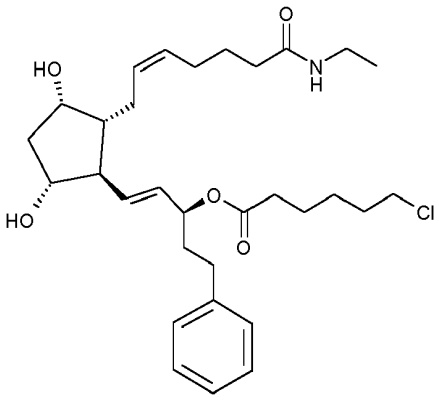
(VIII)

Las principales desventajas de la síntesis anterior son el uso en la reacción de esterificación de más de una cantidad equimolar de cloruro de 6–bromohexanoilo, que presenta una alerta estructural de mutagenicidad potencial y, en la última etapa, el uso de nitrato de plata que genera una gran cantidad de sales de plata en las aguas residuales. Otra desventaja principal de este procedimiento es la formación de impurezas y subproductos como el éster 15–(6–bromohexanoil) de bimatoprost (compuesto (IX)) y el éster 15–(6–clorohexanoil) de bimatoprost (compuesto (X)) que son difíciles de eliminar incluso después de múltiples purificaciones, ya que tienen polaridad similar en la cromatografía, lipofilicidad y/o solubilidad similar a las del compuesto (I).



(IX)

,



(X)

De acuerdo con el procedimiento divulgado en el documento WO 2009/136281, el éster 15–(6–bromohexanoil) de bimatoprost (compuesto (IX)) es una impureza que se deriva de la reacción incompleta del compuesto (VIII) con nitrato de plata, después de eliminar la protección de boronato. El éster 15–(6–clorohexanoil) de bimatoprost (compuesto (X)) es un subproducto formado por una reacción de intercambio de halógeno entre el átomo de bromo del éster 15–(6–bromohexanoil) de bimatoprost en una forma protegida con boronato (compuesto (VIII)) y el anión de cloro libre de clorhidrato de 4–dimetilaminopiridina formado durante la etapa de esterificación. El éster 15–(6–clorohexanoil) de bimatoprost en una forma protegida con boronato (VIIIa) (Figura 3– Esquema 3) no reacciona con el nitrato de plata y, después de la eliminación del grupo protector, produce el compuesto (X).

El documento WO 2009/136281 también divulga un procedimiento alternativo para la preparación de derivados 15–acilalquinitrato de bimatoprost (Ejemplos N–1 y O–1). La síntesis comprende la reacción de bimatoprost en una forma protegida con boronato (compuesto de fórmula (II)) con un cloruro de ácido nitrato–alquilcarboxílico en presencia de 4–dimetilaminopiridina (DMAP) soportada sobre resina (PS–DMAP), seguido de la eliminación del grupo protector boronato y purificación mediante cromatografía en gel de sílice.

El procedimiento anterior evita el uso de cloruro de 6–bromohexanoilo y la eliminación de las sales de plata del producto final. Sin embargo, este procedimiento presenta otra desventaja principal que es el uso de 4–dimetilaminopiridina soportada en resina, lo que hace que el procedimiento sea inadecuado y costoso para la escala comercial. Además, se añade el cloruro de ácido nitrato–alquilcarboxílico en dos etapas sucesivas y en alto exceso con respecto al compuesto de fórmula (II), de hecho, el cloruro de ácido alquilcarboxílico se añade en una cantidad de aproximadamente 2 a 4 equivalentes.

El documento WO 2009/136281 también divulga otro procedimiento (Ejemplos Q1) para la preparación de derivados 15–acilalquinitrato de bimatoprost. En este procedimiento los compuestos se obtuvieron por esterificación de bimatoprost en forma protegida con boronato (II) con un exceso de nitrato–alquil–(p–nitrofenil)–carboxilato en presencia de 4–dimetilaminopiridina.

La eliminación del nitrato–alquil–(p–nitrofenil)–carboxilato sin reaccionar y del subproducto p–nitrofenol, formado en cantidades equimolares al compuesto de fórmula (I), mediante métodos de cromatografía son las principales desventajas de este procedimiento.

El documento WO 2016/155906 divulga los 15–nitrooxiderivados de fluprostenol y reporta la síntesis del éster 15–nitrooxihexílico del éster isopropílico de fluprostenol. El compuesto se preparó mediante la reacción del éster isopropílico de fluprostenol en una forma protegida con boronato con (4–nitrofenil)–6–nitrooxihexanoato en presencia de un exceso de 4–dimetilaminopiridina.

Como se informó anteriormente, la eliminación del nitrato–alquil–(p–nitrofenil)–carboxilato y, especialmente, la eliminación del subproducto p–nitrofenol por métodos de cromatografía son las principales desventajas de este procedimiento.

En los últimos años, varias autoridades reguladoras han hecho hincapié en los requisitos de pureza y la identificación de impurezas en los ingredientes farmacéuticos activos (API). Actualmente, cualquier impureza se considera como un material orgánico, además de la sustancia farmacéutica, que puede influir en la eficacia y seguridad de los productos farmacéuticos. Por tanto, la identificación de cada impureza y la cuantificación de las impurezas, especialmente las que llevan alerta estructural por mutagenicidad, se han convertido en requisitos reglamentarios obligatorios. Además, dado que los productos están destinados al uso farmacéutico, la gama de reactivos, solventes, catalizadores, etc., industrialmente aceptables que se pueden usar en la síntesis del ingrediente activo se limita a los que tienen aceptabilidad en la industria farmacéutica.

El compuesto de fórmula (I) es un aceite y su purificación en cantidades a gran escala es difícil ya que no se puede cristalizar, por lo que la presencia de impurezas es un tema crítico para una producción a gran escala. Dado que las principales fuentes de impurezas son los intermediarios y los subproductos de la síntesis, la pureza de los intermediarios y el control de las condiciones de las reacciones son requisitos importantes para obtener el producto final con una pureza farmacéuticamente aceptable.

Los procedimientos de la técnica anterior para la preparación del compuesto de fórmula (I) tienen algunas desventajas; por ejemplo, el uso de cloruro de bromohexanoilo y las condiciones de reacción conducen a la formación del subproducto éster 15–(6–clorohexanoilo) de bimatoprost (compuesto (X)) que tiene una alerta estructural de mutagenicidad potencial; el uso de nitrato de plata para la preparación del intermediario cloruro de ácido nitrato–alquilcarboxílico o para la nitración del éster 15–(6–bromohexanoil) de bimatoprost en una forma protegida con boronato (compuesto (VIII)) conduce a la gestión de un gran cantidad de aguas residuales de nitrato de plata; además, el contenido de metal en los Ingredientes Farmacéuticos Activos debe satisfacer un criterio de aceptación específico.

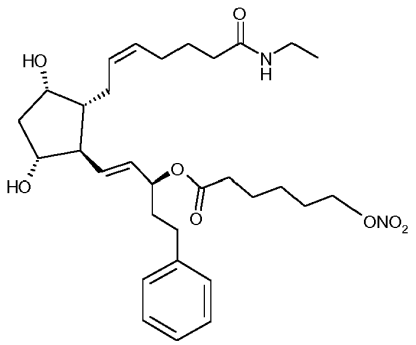
Por tanto, existe la necesidad de proporcionar el compuesto de fórmula (I)) con alta pureza y con un buen rendimiento.

Se ha encontrado que el compuesto de fórmula (I) se puede preparar con alta pureza con el uso del intermediario cloruro de 6–(nitrooxi)hexanoilo preparado de manera eficiente mediante la reacción de apertura del anillo de caprolactona seguida de nitración.

La presente invención proporciona un procedimiento de producción a gran escala que proporciona el compuesto de fórmula (I) que tiene una alta pureza química y, en particular, con un contenido de impureza de éster 15–(6–clorohexanoil) de bimatoprost por debajo del nivel de seguridad.

Descripción de la invención

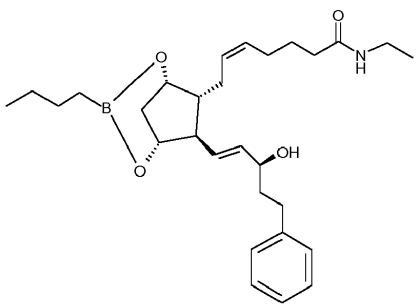
El objeto de la presente invención es un procedimiento para la preparación de ácido hexanoico, 6–(nitrooxi)–, (1S,2E)–3–[(1R,2R,3S, 5R)–2–(2Z)–7–(etilamino)–7–oxo–2–hepten–1–il]–3,5–dihidroxiciclopentil]–1–(2–feniletil)–2–propen–1–il éster de fórmula (I):



(I)

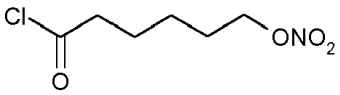
comprendiendo dicho procedimiento las siguientes etapas:

a) hacer reaccionar el compuesto de la fórmula (II):



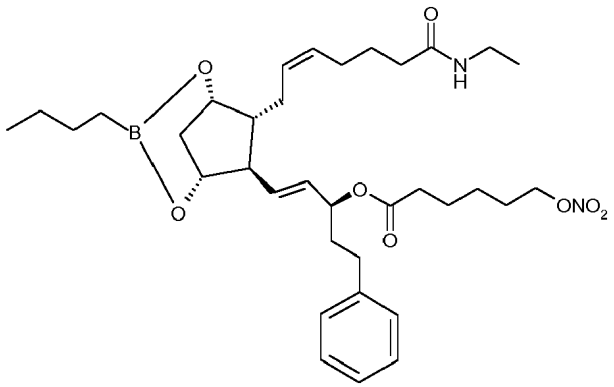
(II)

con cloruro de 6–(nitrooxi)hexanoilo de fórmula (IV):



(IV)

en presencia de 4–dimetilaminopiridina en forma libre, para obtener el compuesto de fórmula (III):



(III)

b) eliminar el grupo protector boronato del compuesto de fórmula (III) para obtener el compuesto de fórmula (I).

4–Dimetilaminopiridina (DMAP) en forma libre significa DMAP no unido a una resina.

La etapa a) se lleva a cabo preferentemente en un solvente orgánico aprótico, preferentemente seleccionado de metiltercbutil éter, N,N–dimetilformamida o diclorometano. Con la máxima preferencia, el solvente orgánico es metiltercbutil éter.

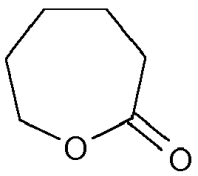
La relación molar del compuesto de fórmula (II) a cloruro de 6–(nitrooxi)hexanoilo de fórmula (IV) varía preferentemente de 1: 1,4 a 1: 1,6 y la relación molar del compuesto de fórmula (II) a 4–dimetilaminopiridina varía preferentemente de 1:2,0 a 1: 2,4.

La reacción de la etapa a) se lleva a cabo a una temperatura que varía de 0 °C a temperatura ambiente.

La eliminación del grupo protector de boronato (etapa b) se lleva a cabo preferentemente por reacción con metanol a una temperatura de 17 °C a 24 °C.

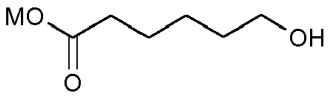
El cloruro de 6–(nitrooxi)hexanoilo de fórmula (IV) se obtiene preferentemente mediante un procedimiento que comprende las siguientes etapas:

i) hacer reaccionar la 2–caprolactona de fórmula (V):



(V)

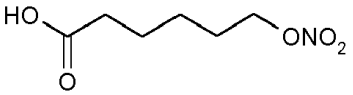
con una base inorgánica seleccionada de KOH, NaOH y LiOH para obtener la sal del ácido 6–hidroxihexanoico de fórmula (VI):



(VI)

en la que M es K, Na o Li.

ii) nitrar el compuesto de fórmula (VI) con una mezcla de HNO_3 y H_2SO_4 para obtener ácido 6–(nitrooxi)hexanoico de fórmula (VII)



(VII)

iii) convertir el ácido 6–(nitrooxi)hexanoico de fórmula (VII) con un reactivo de cloración en cloruro de 6–(nitrooxi)hexanoilo de fórmula (IV).

El cloruro de 6–(nitrooxi)hexanoilo de fórmula (IV) obtenido en la etapa iii) se puede hacer reaccionar directamente con el compuesto de fórmula (II) en la etapa a) sin purificación adicional.

La base inorgánica usada en la etapa i) es preferentemente hidróxido de potasio.

La etapa i) se lleva a cabo preferentemente en un solvente seleccionado de metanol, etanol o isopropanol, con la máxima preferencia metanol.

Las etapas ii) y iii) se llevan a cabo en diclorometano.

El reactivo de cloración usado en la etapa iii) es cloruro de oxalilo.

El compuesto de fórmula (II) se obtiene mediante la reacción del bimatoprost con ácido butilborónico. Preferentemente, la reacción se lleva a cabo en metiltercbutil–éter como solvente.

Un procedimiento preferido para la preparación del compuesto (I) se describe con más detalle en los Esquemas 1 y 2 (Figuras 1 y 2), dicho proceso comprende:

etapa 1) hacer reaccionar la 2–caprolactona de fórmula (V) con hidróxido de potasio en metanol para obtener la sal potásica del ácido 6–hidroxihexanoico (compuesto de fórmula (VI) en la que M es potasio);

etapa 2) hacer reaccionar la sal potásica del ácido 6–hidroxihexanoico con una mezcla de HNO_3 y H_2SO_4 en diclorometano para obtener ácido 6–(nitrooxi)hexanoico (compuesto de fórmula (VII));

etapa 3) hacer reaccionar el ácido 6–(nitrooxi)hexanoico con cloruro de oxalilo para obtener cloruro de 6–(nitrooxi)hexanoilo (compuesto de fórmula (IV)) que se usa sin purificación adicional;

etapa 4) hacer reaccionar el bimatoprost con ácido butilborónico (1,1–1,8 eq) en metiltercbutil éter (MTBE) a una temperatura de alrededor de 40 °C, luego eliminar el agua por destilación azeotrópica para obtener boronato de bimatoprost (compuesto de fórmula (II));

etapa 5) hacer reaccionar el boronato de bimatoprost (compuesto de fórmula (II)) con cloruro de 6–(nitrooxi)hexanoilo (IV), (1,4–1,6 equivalente) en metiltercbutil éter en presencia de 4–dimetilaminopiridina (2,0–2,4 equivalente) a una temperatura que varía de 0 °C a aproximadamente la temperatura ambiente, para obtener el compuesto de fórmula (III);

etapa 6) hacer reaccionar el compuesto de fórmula (III) con metanol a temperatura ambiente para eliminar el grupo protector para obtener el compuesto bruto de fórmula (I));

etapa 7) purificar el compuesto bruto de fórmula (I) para obtener el compuesto (I) que tiene una pureza química superior al 99 %.

El procedimiento de la invención se caracteriza porque el intermediario cloruro de 6–(nitrooxi)hexanoilo (compuesto (IV)) se prepara con alta pureza química y alto rendimiento mediante la reacción de apertura del anillo de 2–caprolactona.

Los procedimientos experimentales de las etapas del procedimiento de la invención se describen en detalle a continuación. Todas las etapas se realizan en atmósfera de nitrógeno.

El cloruro de 6–(nitrooxi)hexanoilo (IV) se prepara con alta pureza y alto rendimiento a partir de 2–caprolactona (Figura 1–Esquema 1); la síntesis comprende las siguientes etapas:

etapa 1) se añade gota a gota una solución de hidróxido de potasio (1 equivalente) en metanol a una solución de 2–caprolactona (1 equivalente) en metanol; la mezcla se enfría a aproximadamente 5 °C a 20 °C y se agita durante aproximadamente 5 horas de 15 °C a 20 °C, una vez finalizada la adición; el solvente se elimina (la temperatura es igual o inferior a 40 °C), el producto bruto se suspende en metiltercbutil éter, la sal potásica del ácido 6–hidroxihexanoico (VI)) se filtra, se lava con metiltercbutil éter y se seca. Se obtuvo la sal potásica del ácido 6–hidroxihexanoico (VI) con un rendimiento del 95 % y una pureza del 98,5 % (^{1}H–NMR y ensayo de HCl);

etapa 2) la sal potásica del ácido 6–hidroxihexanoico (VI) (1 eq) se añade en porciones a una mezcla de HNO_3 (4,6 eq) y H_2SO_4 (3,1 eq) en diclorometano enfriado de 0 °C a 5 °C bajo nitrógeno en aproximadamente 30 min mientras se mantiene la temperatura por debajo de 10 °C; la mezcla resultante se agita alrededor de 2–3 horas de 0 °C a 10 °C con monitorización del final de la reacción por análisis de ^{1}H–NMR; la mezcla se enfría a una temperatura de 0 °C a 5 °C y se añade gota a gota una solución acuosa saturada de cloruro de sodio en aproximadamente 20 min. La mezcla de reacción se mantiene a una temperatura por debajo de 10 °C; la capa orgánica se seca con sulfato de sodio anhidro, el solvente se elimina para dar ácido 6–(nitrooxi)hexanoico (VII) con un rendimiento de 86–88 % y una pureza de HPLC del 97 %;

etapa 3) se añaden gota a gota N,N–dimetilformamida y cloruro de oxalilo a una solución de ácido 6–(nitrooxi)hexanoico (VII) en diclorometano, manteniendo la temperatura de la solución de 0 °C a 5 °C durante 1 hora, luego la mezcla se agita entre 15 °C y 30 °C durante 24 horas; el solvente se evapora para obtener cloruro de 6–(nitrooxi)hexanoilo (IV) con un rendimiento del 88–97 % que se usa sin purificación adicional.

El procedimiento de esterificación entre bimatoprost y cloruro de 6–(nitrooxi)hexanoilo comprende las etapas de síntesis divulgadas a continuación:

etapa 4) se añade bimatoprost a metiltercbutil éter y la solución resultante se enfría a aproximadamente 15 °C a 18 °C; sucesivamente se añade ácido n–butil borónico (1,11–1,18 equivalentes) en una porción y la mezcla se agita durante aproximadamente 1–1,5 horas a 40 °C. El final de la reacción se monitoriza por análisis de ^{1}H NMR; la mezcla de reacción se enfría a aproximadamente 20 °C a 25 °C, se filtra y el agua formada se elimina mediante destilación azeotrópica de metiltercbutil éter a una temperatura igual o inferior a 40 °C, hasta que el contenido de agua sea inferior o igual al 0,25 %, para dar boronato de bimatoprost bruto (II) que se usa directamente en la siguiente etapa;

etapa 5) se añade boronato de bimatoprost bruto a metiltercbutil éter y la solución resultante se enfría a aproximadamente 0 °C a 5 °C, se añade 4–dimetilaminopiridina (aproximadamente 2,1–2,3 equivalentes), el cloruro de 6–(nitrooxi)hexanoilo (compuesto (IV)) (1,5 equivalentes) disuelto en metiltercbutil éter se añade gota a gota manteniendo la temperatura de la mezcla entre aproximadamente 0 °C y 5 °C. Después de la adición, la mezcla se agita a aproximadamente 0 °C a 5 °C hasta 4 horas y luego durante la noche hasta 15 °C a 20 °C; el final de la reacción se monitoriza por análisis de HPLC; el (1S,2E)–3–{(6R,7R)–3–butil–7[(2Z)–7–(etilamino)–7–oxohept–2–en–1–il]–2,4–dioxa–3–borabiciclo[3.2.1]oct–6–il}–1–(2–feniletil)–prop–2–en–1–il–6–(nitrooxi)hexanoato (compuesto (III)) se aísla mediante procedimientos estándares de tratamiento (un ejemplo de tratamiento se describe en el Ejemplo 1);

etapa 6) el compuesto (III) se disuelve en metanol y la solución resultante se agita durante aproximadamente 18 horas a 17 °C a 25 °C; la conversión del compuesto (III) en el compuesto (I) se monitoriza mediante ^{1}H–NMR. En caso de que la reacción se detenga, la mezcla se evapora y se vuelve a disolver en metanol nuevo hasta la conversión completa; luego, la mezcla de reacción se concentra al vacío a una temperatura por debajo de 40 °C y el compuesto bruto (I) se aísla mediante procedimientos estándares de tratamiento;

etapa 7) el producto bruto obtenido (I) se purifica mediante cromatografía en columna con el uso de una columna de gel de sílice y una mezcla de solventes de diclorometano y metanol para dar el compuesto (I) con un rendimiento total de más del 60 % de bimatoprost y una pureza superior al 99 %.

El procedimiento de la invención proporciona el compuesto de fórmula (I)) con alto rendimiento y pureza mientras reduce la cantidad de subproductos, en particular la cantidad de (S,E)–1–((1R,2R,3S,5R)–2–((Z)–7–(etilamino)–7–oxohept–2–enil)–3,5–dihidroxiciclopentil)–5–fenilpent–1–en–3–il 6–clorohexanoato (compuesto (X)) que tiene una alerta estructural de mutagenicidad potencial).

Las ventajas anteriores hacen que el procedimiento de la invención sea un procedimiento rentable fácilmente transferible a la escala industrial.

Ejemplos

Todas las etapas de síntesis descritas a continuación se llevaron a cabo en atmósfera de nitrógeno.

Ejemplo 1

Síntesis de ácido hexanoico, 6–(nitrooxi)–, (1S,2E)–3–[(1R,2R,3S,5R)–2–[(2Z)–7–(etilamino)–7–oxo–2–hepten–1–il]–3,5–dihidroxiciclopentil]–1–(2–feniletil)–2–propen–1–il éster (I) (Lote 1)

Síntesis de cloruro de 6–(nitrooxi)hexanoilo (IV)

Etapa 1: Síntesis de la sal potásica del ácido 6–hidroxihexanoico (compuesto (VI))

Se preparó una solución de hidróxido de potasio (131,9 g, 0,98 eq.) en metanol (1.250 ml, 5 vol.) con enfriamiento a una temperatura de 15 °C a 20 °C. Se introdujeron 250 g de 2–caprolactona (1 eq.) y metanol (625 ml, 2,5 vol.) en un matraz de 3 L de fondo redondo y tres bocas. La mezcla se agitó hasta la disolución. Se añadió una solución de hidróxido de potasio y metanol a una temperatura de 5 °C a 20 °C en 0,5 horas. La mezcla se agitó durante 4,5 horas a 15 °C a 20 °C. La mezcla de reacción se concentró al vacío (a una temperatura igual o inferior a 40 °C) para dar la sal potásica del ácido 6–hidroxihexanoico en bruto (489,55 g). El bruto se mezcló con metiltercbutil éter (1.250 ml, 5 vol.) durante 4 horas a 20 °C a 25 °C, se filtró en un filtro de poro 3, se lavó con metiltercbutil éter (2 x 250 ml, 2 x 1 vol.) y se secó al vacío a (temperatura igual o inferior a 40 °C) para dar la sal potásica del ácido 6–hidroxihexanoico (353,04 g) con un rendimiento del 95,7 %. Punto de fusión 208 °C. El producto se analizó por ^{1}H–NMR y ensayo de HCl.

Etapa 2: Síntesis de ácido 6–(nitrooxi)hexanoico (VII)

Esta reacción se realiza a escala de 100 g con el fin de controlar la temperatura de reacción y reducir el tiempo de adición de la mezcla nitrante. La reacción se repite para obtener la cantidad necesaria de ácido 6–(nitrooxi)hexanoico.

HNO_3 (4,6 eq.) humeante se añadió a H_2SO_4 concentrado (3,1 eq) a una temperatura de 0 °C a 5 °C en 14 min, luego se añadió CH_2Cl_2 (20 vol.) a una temperatura de 0 °C a 5 °C en 12 min. La sal potásica del ácido 6–hidroxihexanoico (101,29g, 1 eq.) se añadió en porciones en 28 min a una temperatura inferior a 10 °C. La mezcla se agitó durante 2,2 horas a 0 °C a 10 °C y la reacción se monitorizó mediante ^{1}H–NMR que muestra una conversión del 99,9 %. La mezcla se enfrió a 0 °C a 5 °C y se añadió cuidadosamente una solución acuosa saturada de cloruro de sodio (286,71 g en 910 ml, 10 vol.) a una temperatura igual o inferior a 10 °C en 17 min. Después de la filtración de los insolubles, la capa orgánica se decantó, se secó con sulfato de sodio y se concentró al vacío (a una temperatura igual o inferior a 40 °C) para dar ácido 6–(nitrooxi)hexanoico con 87,7 % de rendimiento y 97,0 % de pureza por HPLC.

Etapa 3: síntesis de cloruro de 6–(nitrooxi)hexanoilo (IV)

Se disolvió ácido 6–(nitrooxi)hexanoico (230 g, 1 eq.) en diclorometano (150 ml, 5vol.). La solución resultante se filtró sobre fibras de vidrio, se lavó con diclorometano (1x50 ml, 0,65 vol.) y se analizó mediante Karl Fischer (contenido de agua = 0,016 %). El filtrado se enfrió a 0 °C a 5 °C bajo nitrógeno. Posteriormente, se añadieron N,N–dimetilformamida (1,35 ml, 0,0059 vol.) y cloruro de oxalilo (108,5 ml, 1 eq.) a 0 °C a 5 °C en 34 minutos. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C a 5 °C durante 3,5 horas y 14 horas a 15 °C a 20 °C. La monitorización por TLC mostró la reacción completa. El medio se concentró al vacío (la temperatura es igual o inferior a 40 °C) y se coevaporó con diclorometano (4x1 L, 4x4,35 vol.) para dar cloruro de 6–(nitrooxi)hexanoilo (240,0 1 g) con un rendimiento del 97,7 %.

Etapa 4: Preparación de (Z)–7–[(1S,5R,6R,7R)–3–butil–6–[((E,3S)–3–hidroxi–5–fenil–pent–1–enil]–2,4–dioxa–3–borabiciclo[3.2.1)octano–7–il]–N–etil–hept–5–enamida (II)

Se añadió metiltercbutil éter (2.800 ml, 14 vol.) en un matraz. Se añadió bimatoprost (200 g, 1 eq.) y el equipo se enjuagó con metiltercbutil éter (200 ml, 1 vol.). Se añadió ácido butil borónico (58,94 g, 1,13 eq.) a la suspensión resultante en una porción, el equipo se enjuagó con metiltercbutil éter (200 ml, 1 vol.). La mezcla se calentó a 40 °C durante 1 hora. La reacción se monitorizó por ^{1}H–NMR hasta la conversión > 97 %.

La mezcla de reacción se enfrió a 20 °C a 25 °C, se aclaró sobre un filtro de vidrio y se lavó con metiltercbutil éter (200 ml, 1 vol.). El filtrado se añadió en el matraz de fondo redondo de tres bocas de 4 L, el equipo se enjuagó con metiltercbutil éter (100 ml, 0,5 vol.) y el medio se calentó a una temperatura de aproximadamente 40 °C al vacío para destilación azeotrópica. Se continuó el enjuague con metiltercbutil éter y destilación azeotrópica hasta que el contenido de agua de (Z)–7–[(1S,5R,6R,7R)–3–butil–6–[((E,3S)–3–hidroxi–5–fenil–pent–1–enil]–2,4–dioxa–3–borabiciclo[3.2.1)octano–7–il]–N–etil–hept–5–enamida (compuesto (II)) fue igual o por debajo del 0,25 %. Se obtuvo el compuesto de fórmula (II) con rendimiento cuantitativo (281,22 g).

Etapa 5: Preparación de (1S,2E)–3–{(6R,7R)–3–butil–7[(2Z)–7–(etilamino)–7–oxohept–2–en–1–il]–2,4–dioxa–3–borabiciclo[3.2.1]oct–6–il}–1–(2–feniletil)–prop–2–en–1–il 6–(nitrooxi)hexanoato (III)

Se cargó metiltercbutil éter (3.196 ml, 11,6 vol.) en un matraz de fondo redondo de tres bocas de 4 L bajo nitrógeno. Se añadió (Z)–7–[(1S,5R,6R,7R)–3–Butil–6–[((E,3S)–3–hidroxi–5–fenil–pent–1–enil]–2,4–dioxa–3–borabiciclo[3.2.1)octan–7–il]–N–etil–hept–5–enamida (compuesto (II)) (276,48 g bruto, 1 eq.), el equipo se enjuagó con metiltercbutil éter (398 ml, 1,44 vol.). La solución resultante se analizó mediante Karl–Fischer (contenido de agua=

0,072 %) y se enfrió a 0 °C a 5 °C. Se añadió 4–dimetilaminopiridina (138,5 g, 2,27 eq.) en una porción. Se añadió gota a gota una solución de cloruro de 6–(nitrooxi)hexanoilo (172,6 g, 1,5 eq.) en metiltercbutil éter (508 ml, 1,84 vol.) a 0 °C a 5 °C en 1 hora. El embudo de goteo se lavó con metiltercbutil éter (32 ml, 0,12 vol.). Después de agitar durante 24 minutos a 0 °C a 5 °C, la monitorización por HPLC mostró una conversión del 97,8 %. La mezcla se agitó a 15 a 20 °C durante 14,5 horas. La monitorización por HPLC mostró una conversión del 99,8 %. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C a 5 °C y se añadió agua desionizada (1.351 ml, 4,89 vol.) en 20 minutos a una temperatura máxima de 15 °C.

La mezcla se agitó durante 5 minutos y se decantó. La capa acuosa se analizó y luego se descartó. Se preparó una solución acuosa de ácido clorhídrico 1 N mediante la mezcla de agua desionizada (493 ml, 1,78 vol.) y ácido clorhídrico 11,6 N (46,6 ml, 1,08 eq.). La capa orgánica se lavó con la solución de ácido clorhídrico. La capa acuosa se analizó y luego se descartó. La capa orgánica se lavó primero con agua desionizada (1.351 ml, 4,88 vol.) y luego con una solución saturada de cloruro de sodio (3x1.177 ml, 3x4,25 vol.) previamente preparada mediante la mezcla de agua desionizada (3.530 ml, 12,8 vol.) y cloruro de sodio (1.175 g, 425 % p/p).

Las capas acuosas (pH= 4 después del último lavado) se analizaron y descartaron. La capa orgánica se secó con sulfato de sodio (240 g, 86,8 % p/p), se lavó con metiltercbutil éter (481 ml, 1,74 vol.) y se concentró al vacío para producir (1S,2E–3–{(6R,7R)–3–butil–7[(2Z)–7–(etilamino)–7–oxohept–2–en–1–il]–2,4–dioxa–3–borabiciclo[3.2.1]oct–6–il}–1–(2–feniletil)–prop–2–en–1–il 6–(nitrooxi)hexanoato (compuesto (III)) con rendimiento cuantitativo (327 g).

Etapa 6: Síntesis de ácido hexanoico, 6–(nitrooxi)–, (1S, 2E)–3–[(1R,2R,3S,5R)–2–[(2Z)–7–(etilamino)–7–oxo–2–hepten–1–il]–3,5–dihidroxiciclopentil]–1–(2–feniletil)–2–propen–1–il éster (I) (compuesto bruto).

(1S,2E)–3–{(6R,7R)–3–butil–7[(2Z)–7–(etilamino)–7–oxohept–2–en–1–il]–2,4–dioxa–3– borabiciclo[3.2.1]oct–6–il}–1–(2–feniletil)–prop–2–en–1–il 6–(nitrooxi)hexanoato (compuesto (III)) (325,4 g bruto, 1 eq.) se disolvió en metanol (2.873 ml, 8,83 vol.). La solución resultante se añadió en el matraz y el equipo se enjuagó con metanol (918 ml, 2,82 vol.). La mezcla se agitó a 17 °C a 24 °C durante 2,40 horas con monitorización de la reacción mediante ^{1}H–NMR. La mezcla se agitó durante 15 horas adicionales a 16 °C a 20 °C. Ya que la monitorización de ^{1} H–NMR no mostró evolución, el metanol se eliminó al vacío a 35 °C a 40 °C. Se añadió metanol (918 ml, 2,82 vol.) al residuo y la mezcla se agitó a 20 °C a 25 °C durante 4 horas. La monitorización mediante ^{1}H–NMR mostró un 94,6 % de conversión. La mezcla de reacción se concentró al vacío a una temperatura por debajo de 40 °C. El residuo se disolvió en metiltercbutil éter (3.530 ml, 10,85 vol.). La solución resultante se lavó con agua desionizada (1.770 ml, 5,44 vol.). Se descartó la capa acuosa (pH = 7). Se preparó una solución de cloruro de sodio (1.045 g, 321 % p/p) en agua desionizada (3.134 ml, 9,63 vol.). La capa orgánica se lavó con la solución de cloruro de sodio (2x1.567 mL, 2x4,82 vol.). Se descartaron las capas acuosas. La capa orgánica se secó con sulfato de sodio (320 g, 98 % p/p), se lavó con metiltercbutil éter (640 ml, 1,97 vol.) y se concentró al vacío a una temperatura por debajo de 40 °C para producir el compuesto (I) bruto (292,77 g.) con rendimiento cuantitativo.

Etapa 7: Purificación de ácido hexanoico, 6–(nitrooxi)–, (1S,2E)–3–[(1R,2R,3S,5R)–2–[(2Z)–7–(etilamino)–7–oxo–2–hepten–1–il]–3,5–dihidroxiciclopentil]–1–(2–feniletil)–2–propen–1–il éster (I).

La mezcla obtenida en la etapa 6) (compuesto bruto (I)) se dividió en 4 porciones y se purificó con el uso de una columna de gel de sílice (750 g x 4, 10,34 vol.) y diclorometano/metanol como eluyente con un gradiente de 100:0 a 95:5 en un Combiflash. Las fracciones se monitorizaron mediante TLC y se analizaron mediante HPLC (% del área). Las fracciones con HPLC (% del área) ≥ 98 % se mezclaron y se concentraron al vacío a una temperatura igual o inferior a 50 °C para proporcionar 188,83 g del Compuesto (I) que luego se añadió al matraz de fondo redondo de tres bocas de 4 L y se disolvió en etanol absoluto (1.510 ml, 8 vol.), el equipo se enjuagó con etanol absoluto (378 ml, 2 vol.). Se añadió carbón activado (19 g, 10 % /p) y la mezcla se agitó a 20 °C a 25 °C durante 0,5 horas. El carbón vegetal se filtró y se lavó con etanol absoluto (189 ml, 1 vol.). El filtrado se concentró bajo vacío industrial a 45 °C a 50 °C durante 2 horas y luego bajo alto vacío a 45 °C a 50 °C durante 5 horas. La monitorización por ^{1}H–NMR en DMSO–d6 no mostró solventes residuales.

El ácido hexanoico, 6–(nitrooxi)–, (1S,2E)–3–[(1R,2R,3S,5R)–2–[(2Z)–7–(etilamino)–7–oxo–2–hepteno–1–il]–3,5–dihidroxiciclopentil]–1–(2–feniletil)–2–propen–1–il éster (I) (174,4 g) se obtuvo con un rendimiento total del 63 % del compuesto (II). La pureza por HPLC fue de 99,47 %

Siguiendo el mismo procedimiento descrito en el Ejemplo 1, se prepararon otros dos lotes (2 y 3) del compuesto de fórmula (I), la Tabla 1 a continuación informa la pureza del compuesto de fórmula (I) de los 3 lotes y el rendimiento total del compuesto (II).

Tabla 1				
Lote	Cantidad inicial de compuesto (II)	Cantidad final de compuesto (I)	Pureza por HPLC	Rendimiento total con respecto al compuesto (II)
1 (Ejemplo 1)	231,72	174,4	99,47	63 %
2	225,8	148	99,4	54,9 %
Lote	Cantidad inicial de compuesto (II)	Cantidad final de compuesto (I)	Pureza por HPLC	Rendimiento total con respecto al compuesto (II)
3	321,28	236	99,7	61,5 %

Ejemplo 2 (Ejemplo comparativo)

Síntesis de ácido hexanoico, 6–(nitrooxi)–,(1S,2E)–3–[(1R,2R,3S,5R)–2–[(2Z)–7–(etilamino)–7–oxo–2–hepten–1–il]–3,5–dihidroxiciclopentil]–1–(2–feniletil)–2–propen–1–il éster (I) de acuerdo con el procedimiento divulgado en el documento WO 2009/136281 (Figura 3–Esquema 3)

Etapa A: Preparación de (Z)–7–[(1S,5R,6R,7R)–3–butil–6–[((E,3S)–3–hidroxi–5–fenil–pent–1–enil]–2,4–dioxa–3–borabiciclo[3.2.1)octano–7–il]–N–etil–hept–5–enamida (II)

Se añadió ácido butilborónico (1,129 eq.) A una solución de bimatoprost (1 g, 1 eq.) en diclorometano (16 vol.). La mezcla se calentó a 40 °C durante 1 hora, con monitorización de la progresión de la reacción mediante ^{1}H–NMR. El solvente se eliminó bajo presión reducida durante 2 horas. Se añadió diclorometano (16 vol.) y la mezcla se calentó a 40 °C durante otra hora. El solvente se eliminó a presión durante 40 min. Se añadió diclorometano (16 vol.) y la mezcla se calentó a 40 °C durante 16 horas. Se evaporó el solvente y se secó el producto bruto a alto vacío a 40 °C durante 3 horas, para producir el compuesto (II) con un rendimiento cuantitativo que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

MS: m/z = 438 [M+H]+

Etapa B: Síntesis de (S,E)–1–((1S,5R,6R,7S)–3–butil–7–((Z)–7–(etilamino)–7–oxohept–2–en–1–il)–2,4–dioxa–3–borabiciclo[3.2.1]octano–6–il)–5–fenilpent–1–en–3–il 6 –bromo hexanoato (VIII).

Se añadió 4–dimetilaminopiridina (1,1 eq.) y cloruro de 6–bromohexanoilo (1,15 eq.) a una solución del compuesto (II) (0,8 g, 1 eq.) en diclorometano (15,3 vol.) enfriada de 0–5 °C. La mezcla se agitó durante 0,5 horas a 0 °C a 5 °C y 16 horas a 20 °C a 25 °C.

Se añadió 4–dimetilaminopiridina (0,25 eq.) y cloruro de 6–bromohexanoilo (0,25 eq.) y la mezcla se agitó durante 19 horas más. La reacción se monitorizó por ^{1}H–NMR hasta la conversión completa. La mezcla se diluyó con diclorometano (15,3 vol.) y la solución orgánica se lavó con agua desionizada (6,25 vol.) y salmuera (6,25 vol.). La fase orgánica se secó con Na_2SO_4 y se concentró al vacío, para dar el compuesto (VIII) como un aceite de color amarillo claro, (calculado como rendimiento cuantitativo) usado en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapa C: Síntesis de ácido hexanoico, 6–(nitrooxi)–, (1S,2E)–3–[(1R,2R,3S,5R)–2–[(2Z)–7–(etilamino)–7–oxo–2–hepten–1–il]–3,5–dihidroxiciclopentil]–1–(2–feniletil)–2–propen–1–il éster (I)

Se añadió nitrato de plata (3,72 eq.) a una solución del compuesto (VIII) (0,8 g, 1 eq.) en acetonitrilo (9,4 vol.). La mezcla se agitó durante 18 horas a 20 °C a 25 °C. La conversión se monitorizó por ^{1}H–NMR en DMSO.

Se añadió nitrato de plata (0,5 eq.) y la mezcla se agitó durante 20 horas más hasta que la HPLC mostró una conversión del 99,7 %.

La mezcla se filtró en un filtro Whatman. El filtrado se concentró bajo vacío. El residuo se disolvió en acetato de etilo (30 vol.). La fase orgánica se lavó con agua desionizada (5 vol.) y salmuera (5 vol.). Después de secar con Na_2SO_4, la capa se concentró al vacío. El residuo se cromatografió en columna de gel de sílice con diclorometano/metanol 95:5 como eluyente. Las fracciones se monitorizaron mediante TLC y solo las fracciones que presentaban una mancha se mezclaron y concentraron al vacío a una temperatura igual o inferior a 40 °C, para dar el compuesto (I) con un rendimiento total del 86 % junto con un 4,27 % de bimatoprost.

La HPLC (% del área) en fase inversa mostró que la pureza del compuesto (I) era del 77 % y el contenido de 15–(6–clorohexanoil) éster de bimatoprost (compuesto (X)) es del 8,34 %.

Tabla 2

Ejemplo		Compuesto (I) Rendimiento total del compuesto (II) (%)	Pureza del compuesto (I) (%)	Impurezas	Rendimiento de impureza (%)
1	Lote 1	63 %	99,47	Comp. (X)	0,16
	Lote 2	54,9 %	99,40	Comp. (X)	0,24
	Lote 3	61,5 %	99,76	Comp. (X)	0,15
2		86 %	77	Comp. (X)	8,34
				bimatoprost	4,27

La Tabla 2 informa el rendimiento del Compuesto (I) y las principales impurezas formadas durante su preparación de acuerdo con el procedimiento de la invención (Ejemplo 1) y con un procedimiento divulgado en el documento WO 2009/136281 (Ejemplo 2).

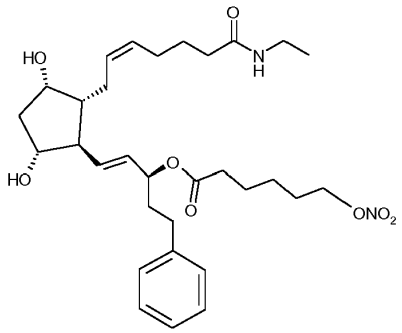
El compuesto (X)) es el éster 15–(6–clorohexanoilo) de bimatoprost que tiene una alerta estructural de mutagenicidad potencial.

Los resultados muestran que el procedimiento de la invención proporciona el compuesto (I) que tiene una pureza química superior al 99 % con un contenido de compuesto (X) de 0,15 % a 0,26 %, el procedimiento divulgado en la técnica anterior conduce a que el compuesto (I) tenga una pureza química del 77 % y un contenido de compuesto (X) de 8,34 %, es decir, más de 30 veces mayor que la cantidad de compuesto (X) formado en el procedimiento de la invención.

Los resultados demuestran que el procedimiento de la invención representa una mejora con respecto al procedimiento descrito en la técnica anterior.

REIVINDICACIONES

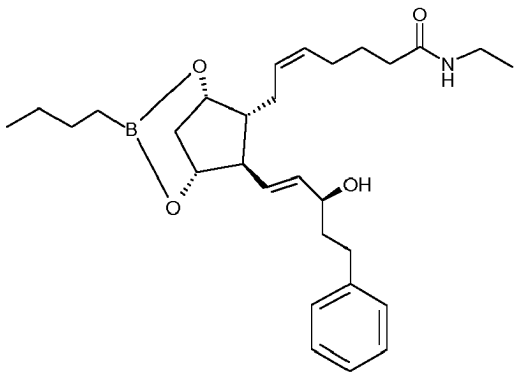
1. Un procedimiento de preparación de ácido hexanoico, 6–(nitrooxi)–, (1S,2E)–3–[(1R,2R,3S,5R)–2–[(2Z)–7–(etilamino)–7–oxo–2–hepten–1–il]–3,5–dihidroxiciclopentil]–1–(2–feniletil)–2–propen–1–il éster de fórmula (I):



(I)

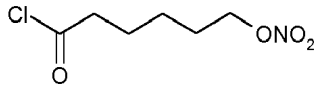
comprendiendo dicho procedimiento las siguientes etapas:

a) hacer reaccionar el compuesto de la fórmula (II):



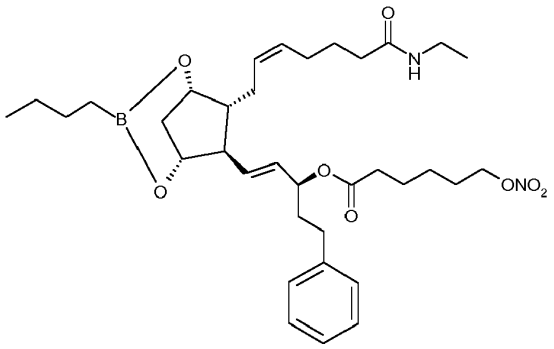
(II)

con cloruro de 6–(nitrooxi)hexanoilo de fórmula (IV):



(IV)

en presencia de 4–dimetilaminopiridina en forma libre, para obtener el compuesto de fórmula (III):



(III)

b) eliminar el grupo protector boronato del compuesto de fórmula (III) para obtener el compuesto de fórmula (I).

2. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, en el que la etapa a) se lleva a cabo en un solvente orgánico aprótico.

3. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 2, en el que el solvente orgánico aprótico se selecciona de metiltercbutil éter, N,N–dimetilformamida o diclorometano.

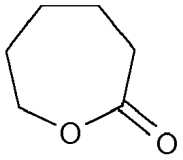
4. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 3, en el que el solvente orgánico aprótico es metiltercbutil éter.

5. El procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que en la etapa a) la relación molar del compuesto de fórmula (II) a cloruro de 6–(nitrooxi)hexanoilo de fórmula (IV) es de 1:1,4 a 1:1,6 y la relación de compuesto de fórmula (II) a 4–dimetilaminopiridina es 1:2,0 a 1: 2,4.

6. El procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 en el que la etapa a) se lleva a cabo a una temperatura que varía de 0 °C a temperatura ambiente

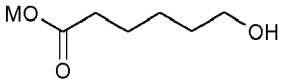
7. El procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el cloruro de 6–(nitrooxi)hexanoilo de fórmula (IV) se obtiene mediante un procedimiento que comprende las siguientes etapas:

i) hacer reaccionar la 2–caprolactona de fórmula (V):



(V)

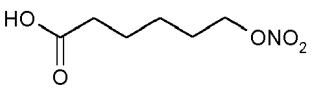
con una base inorgánica seleccionada de KOH, NaOH y LiOH para obtener la sal del ácido 6–hidroxihexanoico de fórmula (VI):



(VI)

en la que M es K, Na o Li.

ii) nitrar el compuesto de fórmula (VI) con una mezcla de HNO_3 y H_2SO_4 para obtener ácido 6–(nitrooxi)hexanoico de fórmula (VII)



(VII)

iii) convertir el ácido 6–(nitrooxi)hexanoico de fórmula (VII) con un reactivo de cloración en cloruro de 6–(nitrooxi)hexanoilo de fórmula (IV)

8. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 7, en el que el cloruro de 6–(nitrooxi)hexanoilo de fórmula (IV) obtenido en la etapa iii) se usa directamente en la etapa a) sin purificación adicional.

9. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 7 u 8, en el que la base inorgánica usada en la etapa i) es hidróxido de potasio.

10. El procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 7–9, en el que la etapa i) se lleva a cabo en un solvente seleccionado de metanol, etanol o isopropanol.

11. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 10, en el que el solvente orgánico es metanol.

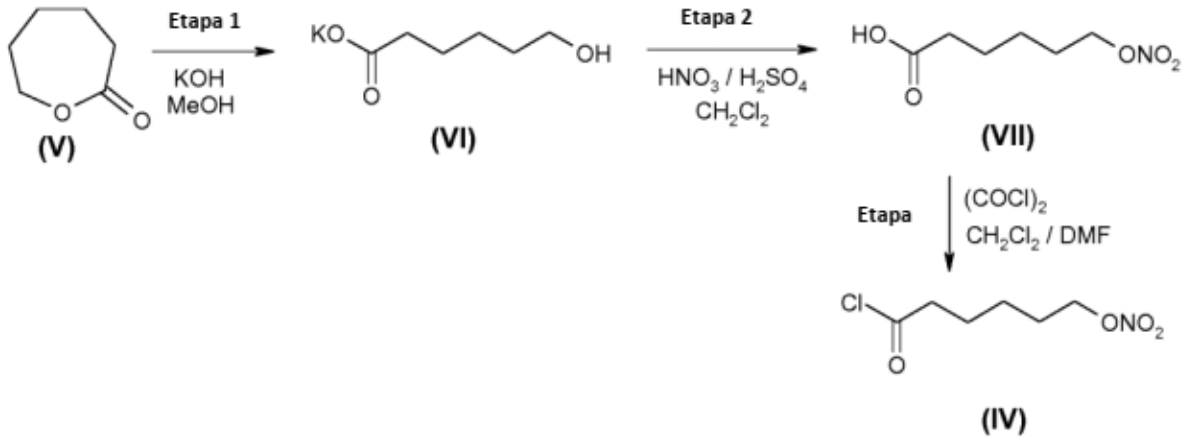
12. El procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 7–11, en el que la etapa ii) se lleva a cabo en diclorometano.

13. El procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 7–12, en el que la etapa iii) se lleva a cabo con el uso de cloruro de oxalilo como reactivo de cloración.

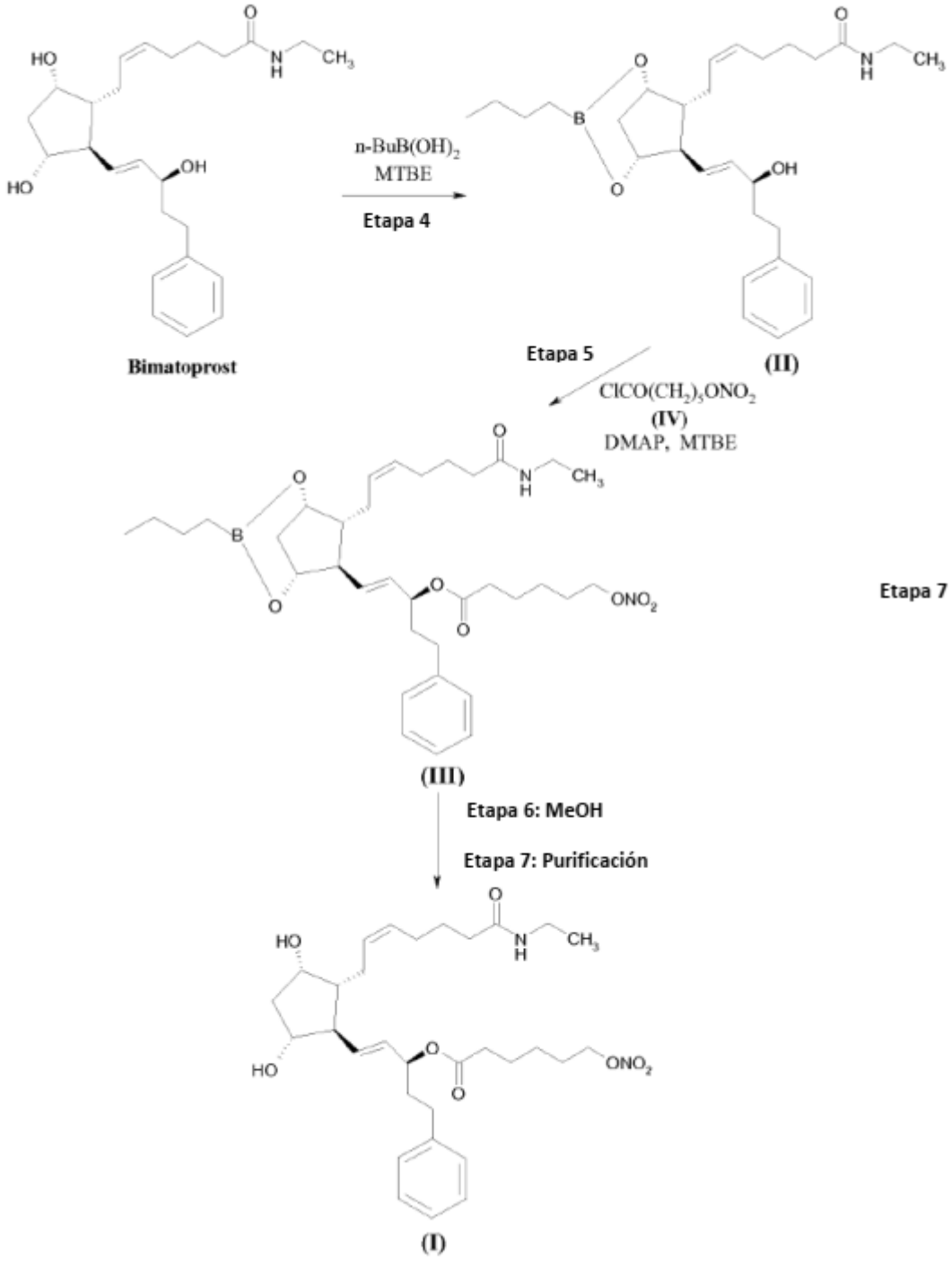
14. El procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 7–13, en el que la etapa iii) se lleva a cabo en diclorometano.

15. El procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el compuesto de fórmula (II) se obtiene mediante la reacción del bimatoprost con ácido butilborónico.

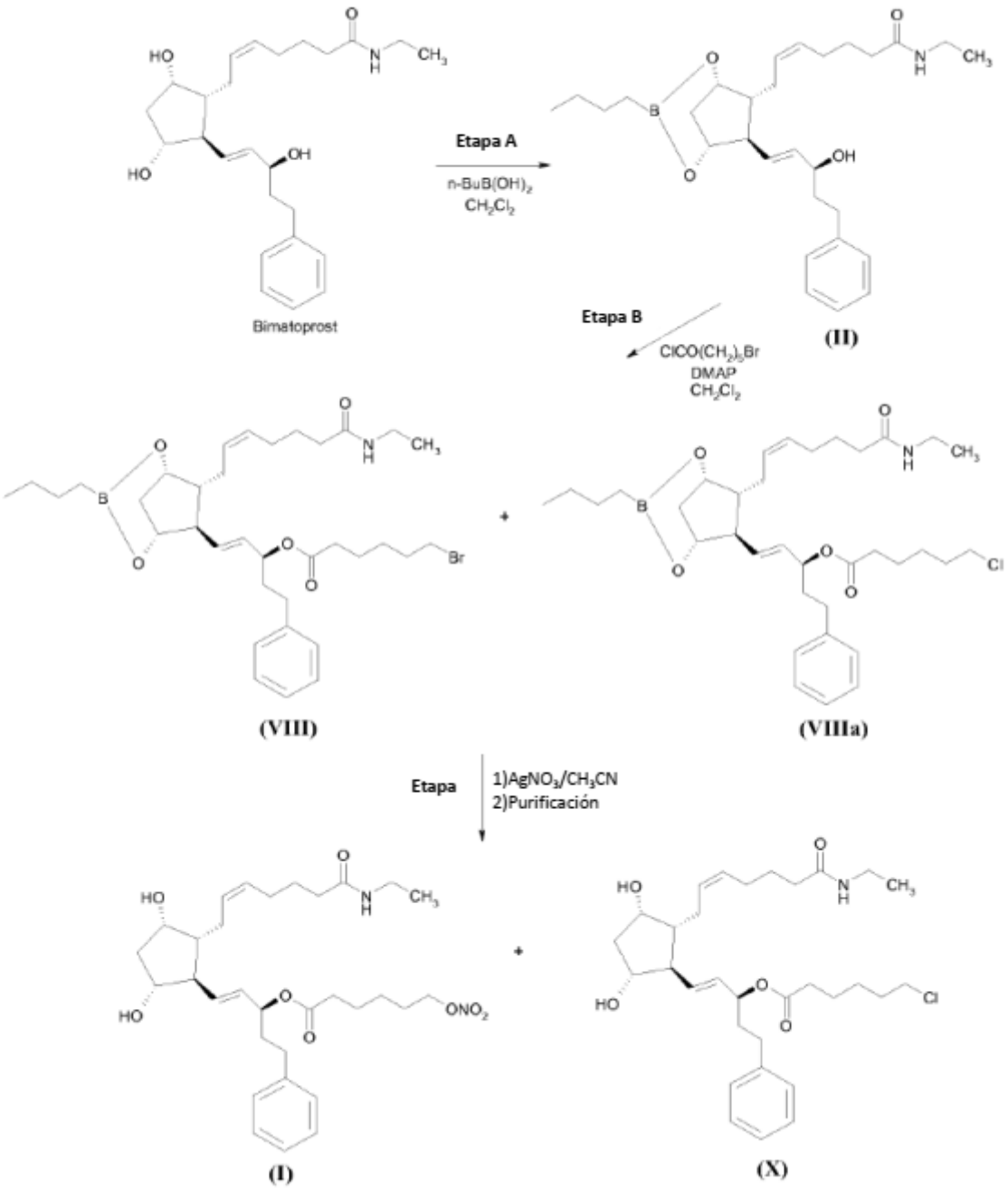
Esquema 1


Etapa 1
KOH
MeOH
Etapa 2
HNO3 / H2SO4
CH2Cl2
Etapa
(COCl)2
CH2Cl2 / DMF
(V)
(VI)
(VII)
(IV)

Esquema 2


n-BuB(OH)2
MTBE
Etapa 4
Bimatoprost
(II)
Etapa 5
ClCO(CH2)5ONO2
(IV)
DMAP, MTBE
Etapa 7
(III)
Etapa 6: MeOH
Etapa 7: Purificación
(I)

Esquema 3


Bimatoprost
Etapa A
n-BuB(OH)2
CH2Cl2
(II)
Etapa B
ClCO(CH2)3Br
DMAP
CH2Cl2
(VIII)
(VIIIa)
Etapa
1)AgNO3/CH3CN
2)Purificación
(I)
(X)