

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **3 017 242**

51 Int. Cl.:

C07C 405/00 (2006.01)

C07C 201/02 (2006.01)

C07C 203/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **03.02.2021** **PCT/EP2021/052553**

87 Fecha y número de publicación internacional: **11.08.2022** **WO22167070**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **03.02.2021** **E 21706850 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **22.01.2025** **EP 4288413**

54 Título: **Procedimiento para la preparación de un análogo de prostaglandina donador de óxido nítrico**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la
traducción de la patente:
12.05.2025

73 Titular/es:

NICOX S.A. (100.00%)
Sundesck Sophia Antipolis, Emerald Square, Rue
Evariste Galois
06410 Biot, FR

72 Inventor/es:

ALMIRANTE, NICOLETTA;
RONSin, GAEL;
DIKER, KHALID;
GORINS, GILLES;
COUSIN, JONATHAN y
BRUNEAU, AUDREY

74 Agente/Representante:

GONZÁLEZ PECES, Gustavo Adolfo

Observaciones:

Véase nota informativa (Remarks, Remarques o
Bemerkungen) en el folleto original publicado por la
Oficina Europea de Patentes

ES 3 017 242 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

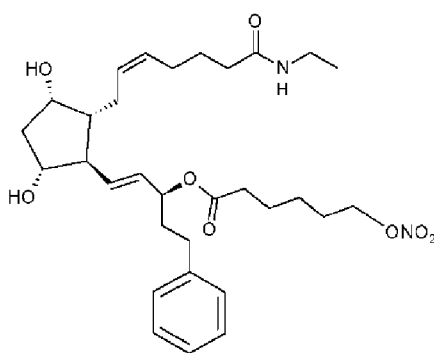
Procedimiento para la preparación de un análogo de prostaglandina donador de óxido nítrico.

Campo de la invención

- 5 La presente invención se refiere a un procedimiento adecuado para la preparación a gran escala de ácido hexanoico, 6-(nitrooxi)-, (1S,2E)-3-[(1R,2R,3S,5R)-2-[(2Z)-7-(etilamino)-7-oxo-2-hepten-1-il]-3,5-dihidroxiciclopentilo]-1-(2-feniletil)-2-propen-1-il éster de fórmula (I) que permite obtener dicho producto teniendo una elevada pureza química. La presente invención también describe la preparación de ácido 6-(nitrooxi)hexanoico (Villa) altamente puro que es un intermediario clave de la síntesis.

Antecedentes de la invención

- 10 Ácido hexanoico, 6-(nitrooxi)-, (1S,2E)-3-[(1R,2R,3S,SR)-2-[(2Z)-7-(etilamino)-7-oxo-2-hepten-1-il]-3,5-dihidroxiciclopentilo]-1-(2-feniletil)-2-propen-1-il éster de fórmula (I).



(I)

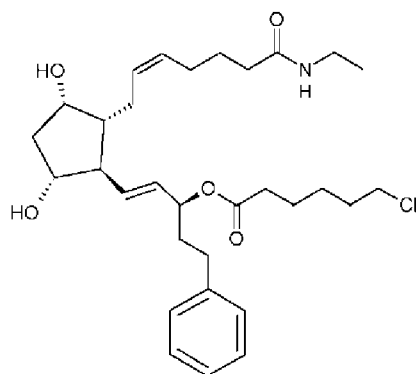
- 15 es un análogo de la prostaglandina que ha demostrado su eficacia como agente reductor de la PIO (Impagnatiello F, Toris CB, Batugo M, Prasanna G, Borghi V, Bastia E, Ongini E, Krauss AHP; Invest Ophthalmol Vis Sci. 2015; 56:6558-64).

- 20 Se están evaluando dos soluciones oftálmicas que contienen el compuesto (I) como principio farmacéutico activo (0,065% y 0,1%) para la disminución de la presión intraocular (PIO) en pacientes con glaucoma de ángulo abierto o hipertensión ocular en un primer ensayo clínico de Fase 3 iniciado en junio de 2020.

- 25 En los últimos años, diversas autoridades reguladoras han estado enfatizando en los requisitos de pureza y la identificación de impurezas en los Principios Farmacéuticos Activos (API). Actualmente, cualquier impureza se considera un material orgánico, además de la sustancia farmacológica, que puede influir en la eficacia y la seguridad del producto farmacéutico. Por lo tanto, la identificación y la cuantificación de cada impureza, especialmente de las que presentan una alerta estructural de mutagenicidad, se han convertido en requisitos reglamentarios obligatorios. Además, dado que los Principios Activos Farmacéuticos se destinan a uso farmacéutico, los reactivos, disolventes, catalizadores, etc. que pueden utilizarse en la síntesis de los principios activos se limitan a aquellos que tienen aceptación en la industria farmacéutica.

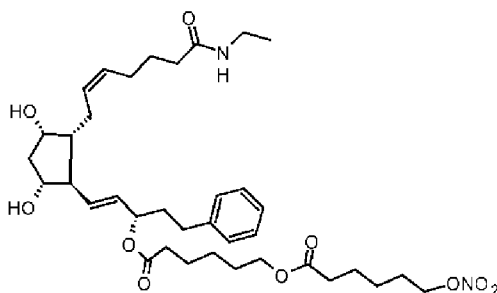
- 30 Ácido hexanoico, 6-(nitrooxi)-, (1S,2E)-3-[(1R,2R,3S,5R)-2-[(2Z)-7-(etilamino)-7-oxo-2-hepten-1-il]-3,5-dihidroxiciclopentilo]-1-(2-feniletil)-2-propen-1-il éster (I) es un aceite y su purificación a gran escala es difícil porque el compuesto (I) no puede cristalizarse, por lo que la presencia de impurezas es un problema crítico para una producción a gran escala.

- 35 Se sabe a partir de los procedimientos del estado de la técnica para la preparación del compuesto (I) que las principales impurezas son: el éster 15-(6-clorohexanoil) de bimatoprost de fórmula (V) cuando el paso de nitración se realiza al final de la síntesis como se divulga en WO 2009/136281.



(V)

5 o los productos secundarios del paso de nitración de la preparación del intermedio ácido 6-(nitrooxi) hexanoico (Villa) que conducen a la formación del éster del ácido 6-[[6-(nitrooxi)hexanoil]oxi]hexanoico de bimatoprost (VII).

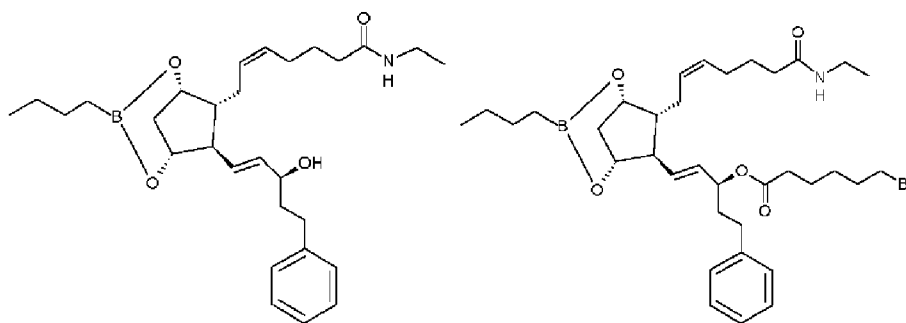


(VII)

10 Por lo tanto, la pureza de los reactivos y el control de las condiciones de reacción son requisitos importantes para obtener el compuesto (I) con una pureza farmacéuticamente aceptable.

Un procedimiento para preparar compuesto de fórmula (I) se divulga en WO 2009/136281. WO 2009/136281 divulga la síntesis del compuesto (I) y en general la preparación de ésteres de nitrato de 15-alkilo de bimatoprost.

15 WO 2009/136281 divulga la síntesis del compuesto de fórmula (I) (Ejemplo B-1) haciendo reaccionar bimatoprost en una forma protegida con boronato (II) con cloruro de 6-bromohexanoil para dar el éster 15-(6-bromohexanoil) de bimatoprost en una forma protegida con boronato de fórmula (III) que se convierte en el derivado de nitrato mediante nitrato de plata en acetonitrilo, desprotegido y purificado bajo cromatografía en fase inversa dando el compuesto de fórmula (I).



(II)

(III)

5



15

20

El éster 15-(6-clorohexanoil) de bimatoprost (V) es un subproducto que se forma durante la reacción de esterificación por reacción de intercambio de halógenos entre el átomo de bromo del éster 15-(6-bromohexanoil) de bimatoprost en una forma protegida con boronato (III) y el anión de cloro libre del clorhidrato de 4-dimetilaminopiridina. El éster 15-(6-clorohexanoil) de bimatoprost en forma protegida con boronato (VI)



25

30

dimetilaminopiridina (DMAP) soportada sobre resina (PS-DMAP), seguida de la eliminación del grupo protector boronato y la purificación utilizando 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 sobre resina, lo que hace que el procedimiento sea inadecuado para el escalado comercial y caro. Además, el cloruro de ácido carboxílico nitrato-alkilo se añade en dos pasos sucesivos 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.

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

La eliminación del nitrato-alkil-(p-nitrofenil)-carboxilato sin reaccionar y del subproducto p-nitrofenol, que se forma en cantidad equimolar al compuesto de fórmula (I), utilizando procedimientos cromatográficos son las principales desventajas de este procedimiento.

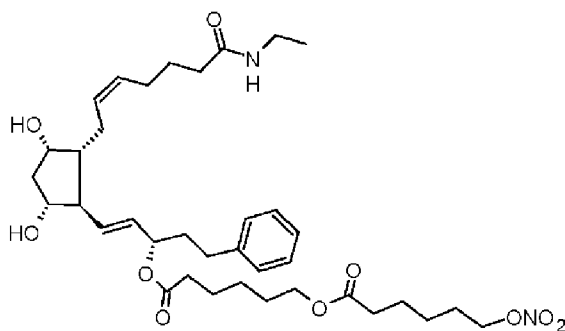
WO 2016/155906 divulga derivados 15-nitrooxi de fluprostenoil e informa la síntesis del éster 15-nitrooxi-hexílico del éster isopropílico de fluprostenoil. El compuesto se preparó haciendo reaccionar éster isopropílico de fluprostenoil en una forma protegida con boronato con (4-nitrofenil)-6-nitrooxihexanoato en presencia de un exceso de 4-dimetilaminopiridina.

Como se ha informado anteriormente, la eliminación del nitrato-alkil-(p-nitrofenil)-carboxilato sin reaccionar y, especialmente, la eliminación del subproducto p-nitrofenol por procedimientos cromatográficos son las principales desventajas de este procedimiento.

WO 2019/162149 divulga un procedimiento para la preparación de ácido hexanoico, 6-(nitrooxi), (1S,2E)-3-[(1R,2R,3S,SR)-2-[(2Z)-7-(etilamino)-7-oxo-2-hepten-1-il]-3,5-dihidroxi ciclopentil]-1-(2-feniletíl)-2-propen-1-il éster (I). El compuesto (I) se prepara acoplando bimatoprost en una forma protegida con boronato con cloruro de 6-(nitrooxi)hexanoilo y eliminando el grupo protector boronato. El compuesto crudo (I) se purifica mediante cromatografía en columna.

El cloruro de 6-(nitrooxi)hexanoilo se sintetiza a partir del ácido 6-(nitrooxi)hexanoico que se prepara mediante una reacción de apertura en anillo de ϵ -caprolactona y posterior nitración de la sal alcalina del ácido 6-hidroxihexanoico con una mezcla de HNO_3 y H_2SO_4 en diclorometano. El ácido 6-(nitrooxi)hexanoico se utiliza para la preparación del cloruro de acilo correspondiente sin purificación, y también el cloruro de 6-(nitrooxi)hexanoilo crudo se utiliza sin purificación.

Los experimentos realizados por los inventores mostraron que el compuesto (I) preparado mediante el procedimiento WO 2019/162149 contiene aproximadamente del 0,1% al 0,4% de la impureza éster del ácido 6-[[6-(nitrooxi)hexanoil]oxi]hexanoico de bimatoprost de fórmula (VII).

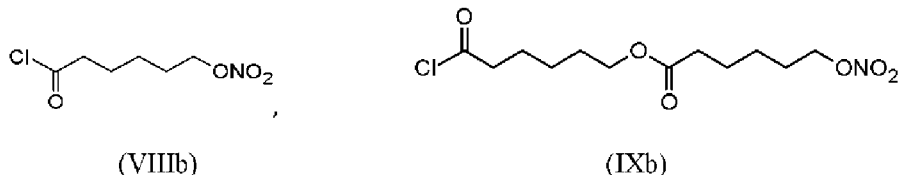


(VII)

Los compuestos (I) y (VII) tienen una polaridad similar, por lo que la separación de los dos compuestos requirió una purificación complicada en columna para eliminar la impureza (VII), por lo que se reduce el rendimiento del producto final.

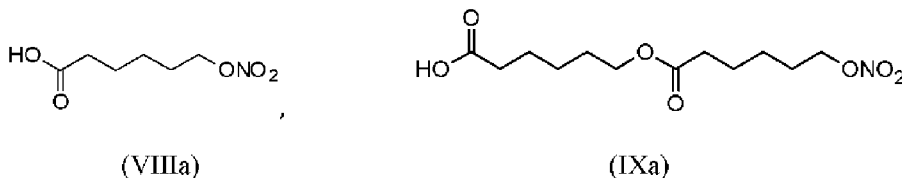
Por lo tanto, existe la necesidad de desarrollar un procedimiento industrialmente viable para la preparación de ácido hexanoico de alta pureza, 6-(nitrooxi)-, (1S,2E)-3-[(1R,2R,3S,5R)-2-[(2Z)-7-(etilamino)-7-oxo-2-hepten-1-il]-3,5-dihidroxyciclopentil]-1-(2-feniletíl)-2-propen-1-il éster (I) con alto rendimiento.

Se observó que en el procedimiento WO 2019/162149 la impureza de fórmula (VII) se forma en el paso de acoplamiento porque el cloruro de 6-(nitrooxi)hexanoilo crudo de fórmula (VIIIb) contiene la impureza dimérica cloruro de 6-[6-(nitrooxi)hexanoil]oxi}hexanoilo de fórmula (IXb).



que también reacciona con la forma protegida con boronato de bimatoprost (II) y, tras la eliminación de la protección con boronato, esto resulta en la formación del compuesto (I) junto con el éster del ácido 6-[[6-(nitrooxi)hexanoil]oxi}hexanoico de bimatoprost (VII).

El cloruro de 6-[6-(nitrooxi)hexanoil]oxi}hexanoil de fórmula (IXb) es un producto secundario que deriva de la mezcla cruda del paso de nitración; de hecho, la nitración de la sal de metal alcalino del ácido 6-hidroxihexanoico con una mezcla de ácido nítrico y ácido sulfúrico da como resultado la formación del ácido 6-(nitrooxi)hexanoico (VIIIa) y la impureza dimérica ácido 6-[[6-(nitrooxi)hexanoil]oxi}hexanoico (IXa)



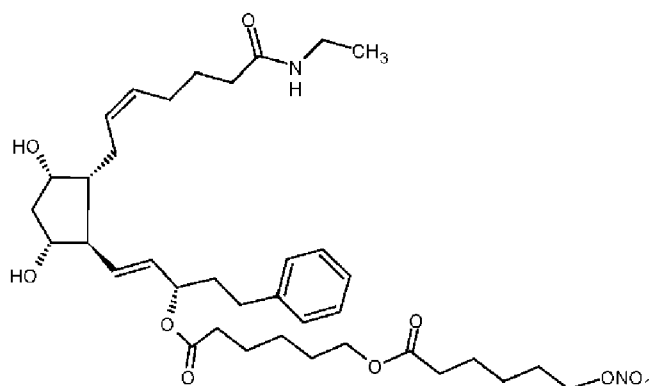
Los experimentos mostraron que la mezcla de nitración contiene una cantidad de compuesto (VIIIa) superior al 80% y una cantidad de compuesto (IXa) de alrededor del 5% a alrededor del 9%. Ambos compuestos (VIIIa) y (IXa) reaccionan con el agente clorante dando lugar a una mezcla que contiene cloruro de 6-(nitrooxi)hexanoilo (VIIIb) y la impureza dimérica cloruro de 6-[6-(nitrooxi)hexanoil]oxi}hexanoilo (IXb). De acuerdo al procedimiento WO 2019/162149, esta mezcla cruda se hace reaccionar con el compuesto (II) sin purificación adicional.

Para controlar la formación de la impureza (VII), se descubrió sorprendentemente que la adición de agua, en lugar de una solución saturada de NaCl en agua (salmuera) como se describe en WO 2019/162149, durante el enfriamiento de la reacción de nitración de la sal alcalina del ácido 6-hidroxihexanoico conducía a una mezcla de nitración cruda que contenía una cantidad reducida de la impureza dimérica ácido 6-[[6-(nitrooxi)hexanoil]oxi}hexanoico (IXa). En particular, esta modificación del tratamiento del paso de nitración produjo una mezcla de nitración cruda que contenía una cantidad de ácido 6-(nitrooxi)hexanoico (VIIIa) del 99,2% (a/a %) y una cantidad de la impureza dimérica ácido 6-[[6-(nitrooxi)hexanoil]oxi}hexanoico (IXa) del 0,15% (a/a %). Los compuestos (VIIIa) y (IXa) se identificaron y cuantificaron mediante análisis UHPLC apropiados.

Se cree que la adición de agua al final de la reacción de nitración permite una rápida disolución de las sales inorgánicas y una mejor separación de la fase orgánica que contiene el ácido 6-(nitrooxi)hexanoico (VIIIa) de la fase acuosa ácida que contiene el HNO₃ / H₂SO₄ sin reaccionar, con respecto a la adición de una solución saturada de NaCl en agua (salmuera) comúnmente utilizada. Este tratamiento mejorado de la reacción de nitración resulta en una reducción/inhibición de las reacciones secundarias que conducen a la formación del producto secundario ácido 6-[[6-(nitrooxi)hexanoil]oxi}hexanoico (IXa).

Además, otra ventaja de esta modificación del paso de nitración es la reducción del volumen del disolvente orgánico utilizado para el tratamiento de la reacción que permite escalar este paso al menos tres veces más.

Por lo tanto, la presente invención proporciona un procedimiento mejorado adecuado para la producción a gran escala de ácido hexanoico, 6-(nitrooxi)-, (1S,2E)-3-[(1R,2R,3S,SR)-2-[(2Z)-7-(etilamino)-7-oxo-2-hepten-1-il]-3,5-dihidroxiciclopentilo]-1-(2-feniletil)-2-propen-1-il éster (I) que contiene menos del 0,05% de la impureza éster del ácido 6-[[6-(nitrooxi)hexanoil]oxi}hexanoico de bimatoprost (VII) (medida como a/a % por HPLC).

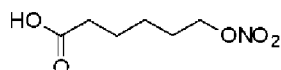


(VII)

Una ventaja importante del procedimiento de la presente invención es que este procedimiento es muy eficaz en la reducción del nivel de la impureza (VII) y, al mismo tiempo, proporciona el compuesto (I) en un buen rendimiento. Este procedimiento es una alternativa ventajosa a otros procedimientos que, aunque teóricamente podrían alcanzar la misma reducción del nivel de la impureza (VII), necesitan incluir un paso adicional de purificación del intermedio ácido 6-(nitrooxi)hexanoico.

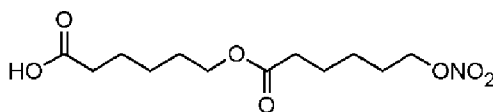
Dado que el ácido 6-(nitrooxi)hexanoico es un líquido y tanto el ácido 6-(nitrooxi)hexanoico (VIIIa) como el ácido 6-[[6-(nitrooxi)hexanoil]oxi]hexanoico (IXa) son compuestos polares, la purificación de una gran cantidad de ácido 6-(nitrooxi)hexanoico (VIIIa) no puede llevarse a cabo fácilmente para la preparación a escala industrial.

Además, la presente invención se refiere a un procedimiento para la síntesis industrial del ácido 6-(nitrooxi)hexanoico (VIIIa)



(VIIIa)

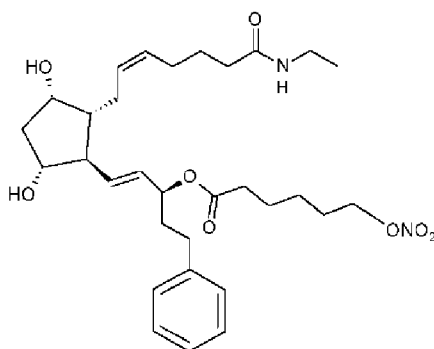
que tiene una pureza igual o superior al 99% y un contenido de ácido 6-[[6-(nitrooxi)hexanoil]oxi]hexanoico (IXa) igual o inferior al 0,2%.



(IXa)

Descripción de la invención

La presente invención se refiere a 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 ester de formula (I):

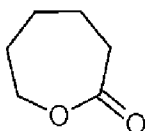


(I)

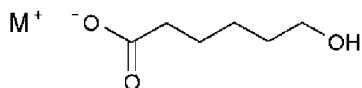
que comprende los pasos siguientes:

- 5 Paso A) preparación del cloruro de 6-(nitrooxi)hexanoilo (VIIIb) mediante:

1a) la reacción de la ϵ -caprolactona



- 10 con una base inorgánica seleccionada entre KOH, NaOH y LiOH en un disolvente seleccionado entre metanol, etanol o isopropanol, a una temperatura entre 20 °C y la temperatura de reflujo del disolvente para obtener la sal del ácido 6-hidroxihexanoico de fórmula (X)



(X)

15

en la que M es K, Na o Li;

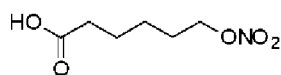
2a) purificar la sal del ácido 6-hidroxihexanoico de fórmula (X) obtenida en el paso 1a) que comprende:

1. i. añadir metil terc-butil éter a la mezcla de reacción del paso 1a) en una relación metil terc-butil éter / volumen de la mezcla de reacción 2:1;
- 20 2. ii. filtrado del sólido;
3. iii. suspender el sólido con una mezcla de metil terc-butil éter, metanol en una relación de 3:1 a 5:1 y agua en una cantidad de 0,3 - 1 mol de agua por mol de ϵ -caprolactona;
4. iv. aislar la sal del ácido 6-hidroxihexanoico de fórmula (X) como sólido;

- 25 3a) haciendo reaccionar la sal del ácido 6-hidroxihexanoico con una mezcla de HNO₃ fumante y H₂SO₄ concentrado en diclorometano, a una temperatura que oscila entre 0 °C y 10 °C;

4a) Tratamiento de la reacción del paso 3 a) añadiendo agua a la mezcla de nitración del paso 3 a) mientras se mantiene la temperatura entre 0 °C y 5 °C;

5a) separar la fase orgánica, secar sobre sulfato sódico dicha fase orgánica y destilar el disolvente para obtener ácido 6-(nitrooxi)hexanoico crudo (Villa).

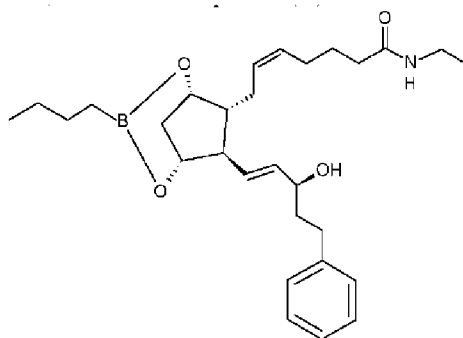


(VIIIa)

6a) hacer reaccionar el ácido 6-(nitroxi)hexanoico (VIIIa) crudo con un agente clorante en diclorometano para obtener el cloruro de 6-(nitroxi)hexanoilo (VIIIb) crudo;

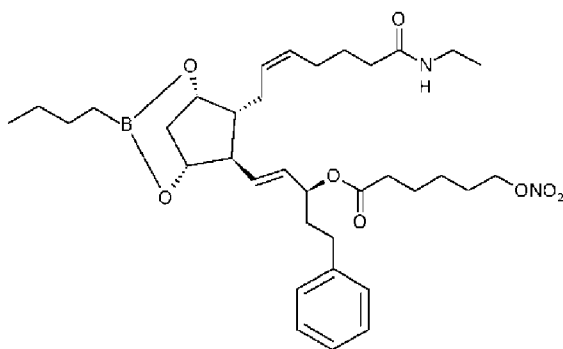
Paso B) preparación de ácido hexanoico, 6-(nitrooxi)-, (1S,2E)-3-[(1R,2R,3S,SR)-2-[(2Z)-7-(etilamino)-7-oxo-2-hepten-1-il]-3,5-dihidroxiciclopentilo]-1-(2-fenilet)-2-propen-1-il éster (I) mediante:

1b) la reacción de bimatoprost con ácido butil borónico en metil terc-butil éter a temperatura de aproximadamente 40°C, para obtener el compuesto (II):



(II)

2b) hacer reaccionar el compuesto (II) con el cloruro de 6-(nitrooxi)hexanoilo (VIIIb) crudo del paso 6a) en presencia de 4-dimetilaminopiridina en forma libre en un disolvente orgánico aprótico, para obtener el compuesto (XI).



(XI)

3b) eliminar el grupo protector boronato para obtener el compuesto crudo de fórmula (I);

4b) purificar el compuesto crudo (I) mediante cromatografía en columna;

en el que dicho procedimiento se caracteriza porque la mezcla de nitración cruda del paso 5a) contiene una cantidad igual o superior al 99% de ácido 6-(nitrooxi)hexanoico (VIIIa) y una cantidad igual o inferior al 0,2% de ácido 6-[[6-(nitrooxi)hexanoil]oxi]hexanoico (IXa).

El ácido hexanoico, 6-(nitrooxi)-, (1S,2E)-3-[(1R,2R,3S,5R)-2-[(2Z)-7-(etilamino)-7-oxo-2-hepten-1-il]-3,5-dihidroxiciclopentilo]-1-(2-fenilet)-2-propen-1-il éster (I) preparado de acuerdo al procedimiento de la invención tiene una pureza química $\geq 99\%$ y contiene menos del 0,05% de la impureza éster del ácido 6-[[6-(nitrooxi)hexanoil]oxi]hexanoico de bimatoprost (VII). Dicho compuesto contiene aproximadamente 0,11% de la impureza éster 15-(6-clorohexanoil) de bimatoprost (V). Los compuestos se identificaron y cuantificaron

mediante análisis HPLC; la cantidad de los compuestos se expresó como porcentaje de área (a/a%); 0,05% es el límite de detección HPLC.

En el paso 1a) la reacción de apertura del anillo de ϵ -caprolactona se lleva a cabo preferiblemente en presencia de hidróxido de potasio en metanol a una temperatura comprendida entre 20 °C y la temperatura de reflujo. Durante el tratamiento de la mezcla de reacción del paso 1a), la purificación de la sal potásica del ácido 6-hidroxihexanoico se obtiene suspendiendo el sólido del paso 2a)-ii. en una mezcla que contiene metil terc-butil éter, metanol en una relación de 3:1 a 5:1 y agua 0,3 - 1 mol de agua por mol de ϵ -caprolactona (paso 2a)-iii.). La sal de potasio del ácido 6-hidroxihexanoico se obtiene como sólido.

La mezcla de nitración cruda del paso 5a) contiene una cantidad igual o superior al 99% de ácido 6-(nitrooxi)hexanoico (Villa) y una cantidad de ácido 6-[[6-(nitrooxi)hexanoil]oxi]hexanoico (IXa) igual o inferior al 0,2%. El rendimiento químico del ácido 6-(nitrooxi)hexanoico (Villa) es del 80-85%. La pureza química se evaluó mediante el procedimiento analítico UHPLC.

El agente de cloración preferente utilizado en el paso 6a) es cloruro de oxalilo.

El paso 2b) se lleva a cabo a una temperatura que oscila entre 0°C y 25°C y se lleva a cabo preferiblemente en disolvente orgánico aprótico seleccionado entre metil terc-butil éter, N,N-dimetilformamida o diclorometano; más preferiblemente, el disolvente orgánico es metil terc-butil éter. 4-Dimetilaminopiridina (DMAP) en "forma libre" significa que la DMAP no está unida a una resina. La relación molar del compuesto (II) con respecto al cloruro de 6-(nitrooxi)hexanoilo (VIIIb) oscila preferiblemente entre 1: 1,4 a 1: 1,6.

La relación molar del compuesto (II) con respecto a 4-dimetilaminopiridina es preferiblemente de 1:2,0 a 1: 2,4.

En el paso 3b), la eliminación del grupo protector boronato se lleva a cabo preferiblemente utilizando metanol a una temperatura de 17°C a 25°C.

Un procedimiento preferente para preparar el compuesto de fórmula (I) comprende los siguientes pasos, que se representan en el Esquema 1:

Paso A

1. 1a) hacer reaccionar la ϵ -caprolactona con hidróxido de potasio en metanol a una temperatura entre 20°C y la temperatura de reflujo del metanol, preferiblemente a la temperatura de reflujo del metanol, y
2. 2a) purificar la sal potásica del ácido 6-hidroxihexanoico obtenida en el paso 1a) que comprende:
 - i. añadir metil terc-butil éter (MTBE) a la mezcla de reacción del paso 1a) en una relación de 2:1 MTBE / metanol;
 - ii. filtrar el sólido;
 - iii. suspender el sólido en una mezcla de metil terc-butil éter, metanol en una relación de 3:1 a 5:1 y agua en una cantidad de 0,3 - 1 mol de agua por mol de ϵ -caprolactona;
 - iv. aislar la sal potásica del ácido 6-hidroxihexanoico como sólido.
3. 3a) añadir la de la sal potásica del ácido 6-hidroxihexanoico [fórmula (X), M = K] a una mezcla de HNO₃ fumante y H₂SO₄ concentrado en diclorometano a una temperatura entre aproximadamente 0° C a 10°C y agitación enérgica de la mezcla de reacción a una temperatura entre 0°C a 5°C y monitoreando el progreso de la reacción (hasta 99,9% de conversión);
4. 4a) Añadir cuidadosamente agua a la mezcla de nitración y manteniendo la temperatura entre 0° a 5°C.
5. 5a) separar la fase orgánica, secar sobre sulfato de sodio dicha fase orgánica y destilar el disolvente para obtener ácido 6-(nitroxi)hexanoico (Villa) crudo que contiene una cantidad de ácido 6-(nitroxi)hexanoico (Villa) igual o superior al 99% y una cantidad del subproducto ácido 6-[[6-(nitroxi)hexanoil]oxi]hexanoico (IXa)) igual o inferior al 0,2%.
6. 6a) hacer reaccionar el ácido 6-(nitroxi)hexanoico crudo con cloruro de oxalilo para obtener cloruro de 6-(nitroxi)hexanoilo (VIIIb) que se utiliza sin purificación adicional en el paso B del procedimiento;

Paso B

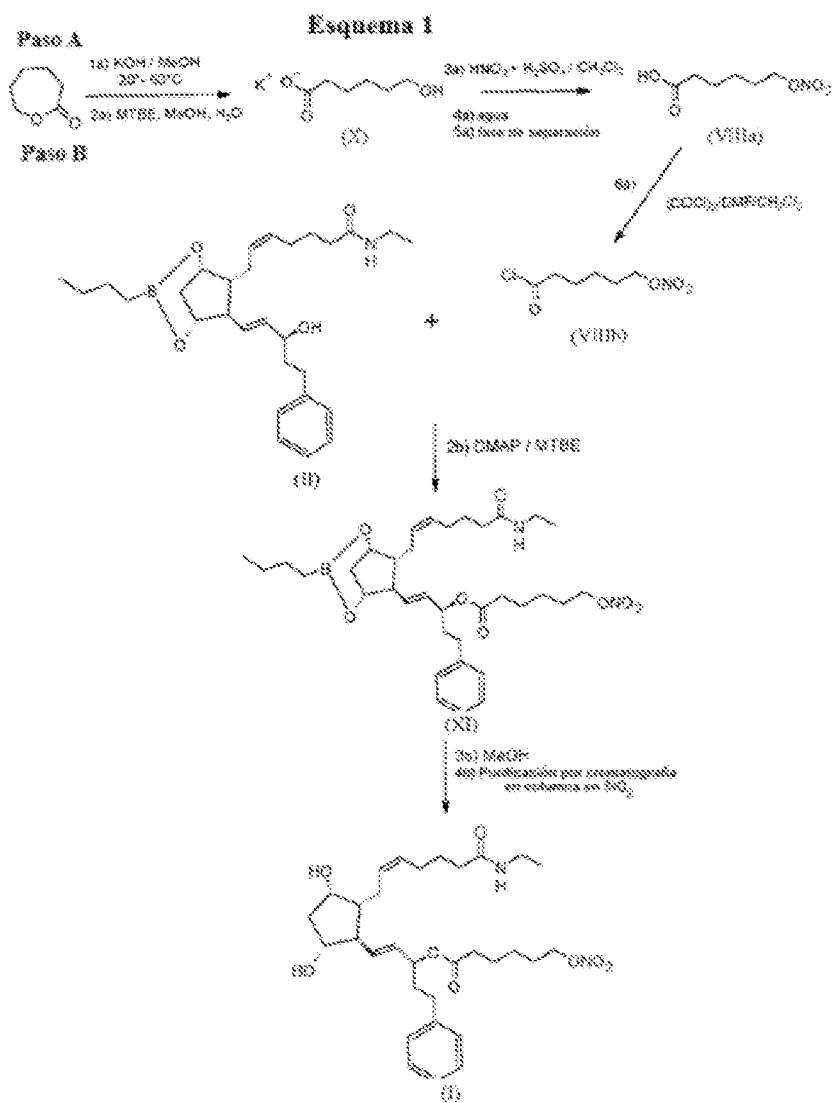
1b) hacer reaccionar bimatoprost con ácido butil borónico (1,1-1,8 eq) en metil terc-butil éter (MTBE) a una temperatura de aproximadamente 40°C, eliminando a continuación el agua por destilación azeotrópica para obtener boronato de bimatoprost (II);

2b) hacer reaccionar boronato de bimatoprost (II) con el cloruro de 6-(nitrooxi)hexanoilo (VIIIb) crudo obtenido en el paso 6a) (1,4-1,6 equivalente), en metil terc-butil éter en presencia de 4-dimetilaminopiridina (2,0-2,4 equivalente) a una temperatura que oscila entre 0°C a 20±3°C, para obtener (1S,2E)-3-((6R,7R)-3-butil-7-[(2Z)-7-(etilamino)-7-oxohept-2-en-1-il]-2,4-dioxa-3-borabicyclo[3.2.1]oct-6-il]-1-(2-feniletil)-prop-2-en-1-il 6-(nitrooxi)hexanoato (XI);

3b) hacer reaccionar (1S,2E)-3-((6R,7R)-3-butil-7-[(2Z)-7-(etilamino)-7-oxohept-2-en-1-il]-2,4-dioxa-3-borabicyclo[3.2.1]oct-6-il]-1-(2-feniletil)-prop-2-en-1-il 6-(nitrooxi) hexanoato (XI) con metanol a temperatura ambiente para eliminar el grupo protector y obtener el ácido hexanoico crudo, 6-(nitrooxi)-, (1S,2E)-3-[(1R,2R,3S,SR)-2-[(2Z)-7-(etilamino)-7-oxo-2-hepten-1-il]-3,5-dihidroxiciclopentil]-1-(2-feniletil)-2-propen-1-il éster (I).

4b) purificar el compuesto crudo (I) mediante cromatografía en gel de sílice de alto rendimiento para obtener ácido hexanoico, 6-(nitrooxi)-, (1S,2E)-3-[(1R,2R,3S,SR)-2-[(2Z)-7-(etilamino)-7-oxo-2-hepten-1-il]-3,5-dihidroxiciclopentil]-1-(2-feniletil)-2-propen-1-il éster (I) utilizando cloruro de metileno/metanol como fase móvil.

El análisis cuantitativo por HPLC del compuesto aislado (I) después de la purificación por cromatografía tenía una pureza química superior al 99% que contenía una cantidad de éster 15-(6-clorohexanoil) de bimatoprost (V) de aproximadamente el 0,11% y una cantidad de éster del ácido 6-[[6-(nitrooxi)hexanoil]oxi]hexanoico de bimatoprost (VII) por debajo del límite de detección por HPLC del 0,05%.



- También se divulga una formulación farmacéutica que contiene ácido hexanoico, 6-(nitrooxi)-, (1S,2E)-3-[[1R,2R,3S,SR)-2-[(2Z)-7-(etilamino)-7-oxo-2-hepten-1-il]-3,5-dihidrox ciclopentilo]-1-(2-feniletil)-2-propen-1-il éster de fórmula (I) y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable, en el que ácido hexanoico, 6-(nitrooxi)-, (1S,2E)-3-[[1R,2R,3S,SR)-2-[(2Z)-7-(etilamino)-7-oxo-2-hepten-1-il]-3,5-dihidrox ciclopentilo]-1-(2-feniletil)-2-propen-1-il éster tiene una pureza química del 99%, y contiene una cantidad de éster 15-(6-clorohexanoil) de bimatoprost (compuesto (V)) de aproximadamente el 0,11% y una cantidad de la impureza dimérica éster del ácido 6-[[6-(nitrooxi)hexanoil]oxi]hexanoico de bimatoprost (compuesto (VII)) inferior al 0,05%.
- En la presente solicitud, la cuantificación de los compuestos expresada en porcentaje % se determina mediante análisis HPLC (a/a %).

Ejemplos

Todos los pasos de síntesis descritos a continuación se realizaron bajo atmósfera de nitrógeno.

Ejemplo 1

- Síntesis de ácido hexanoico, 6-(nitrooxi)-, (1S,2E)-3-[[1R,2R,3S,SR)-2-[(2Z)-7-(etilamino)-7-oxo-2-hepten-1-il]-3,5-dihidrox ciclopentilo]-1-(2-feniletil)-2-propen-1-il éster (compuesto (I))**

Síntesis de cloruro de 6-(nitrooxi)hexanoilo (compuesto (VIIIb))

Pasos 1a) y 2a): Síntesis de la sal potásica del ácido 6-hidroxihexanoico (compuesto (X)).

- Se preparó una solución de hidróxido de potasio (141,12 g correspondientes a 122,8 g como material puro) en metanol (1250 ml) bajo enfriamiento de 15°C a 20°C y se añadió de 5°C a 37°C en 0,25 hora a una solución de 250,0 g de ε-caprolactona en metanol (675 ml). La mezcla se agitó 18 horas entre 20°C a 63°C. Posteriormente el solvente se concentró hasta un volumen de aproximadamente 675 mL y se añadió metil terc-butil éter (1250 ml) alrededor de 57°C. La reacción se agitó durante 48 horas a RT y el sólido se aisló por filtración para dar 380,9 g de sal potásica del ácido 6-hidroxihexanoico en crudo. El crudo se resuspendió en MTBE (1475 ml) y metanol (375 ml) y agua (19,7 ml) a 22±3°C durante 8 horas y se filtró. El sólido se resuspendió en metil terc-butil éter (500 ml) y se filtró nuevamente y se secó al vacío a 50°C durante 12 horas para dar 354,7 g de sal potásica del ácido 6-hidroxihexanoico (93,2% de rendimiento) con una pureza del 98%. Punto de fusión 208°C.

Pasos 3a) a 5a): Síntesis del ácido 6-(nitrooxi)hexanoico (compuesto (VIIa))

- Se añadió HNO₃ fumante (485,5 g, 4,6 equivalentes) a H₂SO₄ concentrado (553,0 g, 3,1 equivalente) a una temperatura de 0°C a 5°C en 30 min, posteriormente se añadió Diclorometano (5820 ml) a una temperatura de 0°C a 5°C en 23 min. Se añadió sal potásica del ácido 6-hidroxihexanoico (306,09 g, 1 equivalente) en porciones en 35 min a una temperatura inferior a 5°C. La mezcla se agitó durante 2 horas a una temperatura de 0°C a 5°C y la reacción se monitorizó mediante ¹H-NMR mostrando una conversión del 99,9%. Se añadió agua (2,9 L) manteniendo la temperatura entre 0°C y 5°C en 20 min. La capa orgánica se decantó, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró al vacío para dar 318,4 g de ácido 6-(nitrooxi)hexanoico (rendimiento del 94,8%) con una pureza por HPLC del 99,2% y un contenido de ácido 6-[[6-(nitrooxi)hexanoil]oxi]hexanoico (compuesto (IXa)) del 0,15%.

Paso 6a): síntesis de cloruro de 6-(nitrooxi)hexanoilo (compuesto (VIIIb))

- El ácido 6-(nitrooxi)hexanoico (270,8 g, 1 equivalente) se disolvió en diclorometano (1220 ml) y se enfrió de 0°C a 5°C bajo nitrógeno. Posteriormente, se añadieron N,N-dimetilformamida (1,6 ml) y cloruro de oxalilo (198,2 g) de 0°C a 5°C en 30 minutos. La mezcla de reacción se agitó de 0°C a 5°C durante 1 hora y posteriormente durante 4 horas de 15°C a 20°C. Posteriormente, la mezcla de reacción se concentró al vacío a una temperatura igual o inferior a 40°C y se coevaporó con diclorometano para dar cloruro de 6-(nitrooxi)hexanoilo (323,9 g, rendimiento del 99,6%, valoración AgNO₃ = 92,0%).

Paso 1b): Síntesis de (Z)-7-[(1S,5R,6R,7R)-3-butil-6-[(E,3S)-3-hidroxi-5-fenil-pent-1-enil]]-2,4-dioxa-3-borabicyclo[3.2.1]octan-7-il]-N-etil-hept-5-enamida (compuesto (II))

- Bimatoprost (249,0 g, 1 equivalente) se suspendió en metil terc-butil éter (4 L) y se añadió ácido butil borónico (69,0 g, 1,13 equivalentes). La mezcla se calentó a 40°C durante 1 hora. La reacción se monitorizó mediante ¹H-NMR hasta una conversión >97%.

La mezcla de reacción se enfrió hasta aproximadamente 20°C, se filtró y se enjuagó con metil terc-butil éter (250 ml). La mezcla se concentró a una temperatura de aproximadamente 40°C al vacío mediante destilación azeotrópica. El enjuague con metil terc-butil éter y la destilación azeotrópica continuaron 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-borabicyclo[3.2.1]octan-7-il]-N-etil-hept-5-enamida (compuesto (II)) fue igual o inferior al 0,25%.

(Z)-7-[(1S,5R,6R,7R)-3-butil-6-[(E,3S)-3-hidroxi-5-fenil-pent-1-enil]-2,4-dioxa-3-borabicyclo[3.2.1]octan-7-il]-N-etil-hept-5-enamida se aisló como un crudo con rendimiento cuantitativo (313,1 g correspondientes a 298,6 g de material puro).

Paso 2b): síntesis de (1S,2E)-3-[(6R,7R)-3-butil-7-[(2Z)-7-(etilamino)-7-oxohept-2-en-1-il]-2,4-dioxa-3-borabicyclo[3.2.1]oct-6-il]-1-(2-feniletíl)-prop-2-en-1-il 6-(nitrooxi) hexanoato (compuesto (XI)).

(Z)-7-[(1S,5R,6R,7R)-3-butil-6-[(E,3S)-3-hidroxi-5-fenil-pent-1-enil]-2,4-dioxa-3-borabicyclo[3.2.1]octan-7-il]-N-etil-hept-5-enamida (compuesto (II)) (313,1 g, 1 equivalente) se disolvió en metil terc-butil éter (4,27 L) bajo nitrógeno y se enfrió de 0°C a 5°C. Se añadió 4-Dimetilaminopiridina (162,7 g, 2,27 equivalentes) en una porción. Se añadió una solución de cloruro de 6-(nitrooxi)hexanoilo (compuesto (VIIIb)) (172,1 g, 1,5 equivalentes) en metil terc-butil éter (600 mL), gota a gota de 0°C a 5°C en 40 min. Después de agitar durante 2h y 30min de 0°C a 5°C, y de 15° a 20°C durante 16,5 horas, la mezcla de reacción se enfrió de 0°C a 5°C y se añadió agua desionizada en 20 minutos a una temperatura máxima de 10°C.

La mezcla se agitó durante 5 min. Se separó la capa acuosa y se descartó. La capa orgánica se lavó con una solución de ácido clorhídrico 1N, posteriormente con agua desionizada y por último con salmuera.

La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró al vacío para obtener (1S,2E)-3-[(6R,7R)-3-butil-7-[(2Z)-7-(etilamino)-7-oxohept-2-en-1-il]-2,4-dioxa-3-borabicyclo[3.2.1]oct-6-il]-1-(2-feniletíl)-prop-2-en-1-il 6-(nitrooxi) hexanoato (compuesto (XI)) (402,9 g, 94,9% de rendimiento)

Pasos 3b) y 4b): Síntesis de ácido hexanoico, 6-(nitrooxi)-, (1S,2E)-3-[(1R,2R,3S,SR)-2-[(2Z)-7-(etilamino)-7-oxo-2-hepten-1-il]-3,5-dihidroxyciclopentilo]-1-(2-feniletíl)-2-propen-1-il éster (compuesto (I))

(1S,2E)-3-[(6R,7R)-3-butil-7-[(2Z)-7-(etilamino)-7-oxohept-2-en-1-il]-2,4-dioxa-3-borabicyclo[3.2.1]oct-6-il]-1-(2-feniletíl)-prop-2-en-1-il 6-(nitrooxi) hexanoato (compuesto (XI)) (396 g crudo, (equivalente) se disolvió en metanol (4,20 L) y la solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas monitorizando la reacción mediante ¹H-NMR. Posteriormente, se eliminó el metanol al vacío de 35 °C a 40 °C. El residuo se disolvió en metanol, se agitó durante 14 horas y se evaporó al vacío de 35°C a 40°C. El residuo se disolvió en metil terc-butil éter y se lavó con agua desionizada y posteriormente con salmuera. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró al vacío a una temperatura inferior a 40°C para obtener el ácido hexanoico en crudo, 6-(nitrooxi)-, (1S,2E)-3-[(1R,2R,3S,SR)-2-[(2Z)-7-(etilamino)-7-oxo-2-hepten-1-il]-3,5-dihidroxyciclopentilo]-1-(2-feniletíl)-2-propen-1-il éster (352,3 g, 96,5% de rendimiento).

El residuo se dividió en 3 cantidades iguales (alrededor de 107 g cada una) y se purificó mediante cromatografía en columna utilizando gel de sílice de alto rendimiento (columna SNAP Ultra, 1500 g de sílice) utilizando diclorometano / metanol como eluyente con un gradiente 100:0 a 95:5 v/v en un sistema Biotage Isolera LS. Las fracciones se monitorizaron mediante TLC y UHPLC. Las fracciones se concentraron al vacío a temperatura igual o inferior a 50°C para dar el compuesto (I) en forma de aceite (242,5 g, rendimiento del 90,3%).

Ácido hexanoico, 6-(nitrooxi)-, (1S,2E)-3-[(1R,2R,3S,SR)-2-[(2Z)-7-(etilamino)-7-oxo-2-hepten-1-il]-3,5-dihidroxyciclopentilo]-1-(2-feniletíl)-2-propen-1-il éster (Compuesto (I)) se disolvió en etanol y se trató con carbón activado durante 30 min, se filtró y el disolvente se evaporó a una temperatura inferior a 50°C al vacío. El compuesto (I) se aisló en forma de aceite (212,7 g, 92,4 % de rendimiento). La pureza del ácido hexanoico, 6-(nitrooxi)-, (1S,2E)-3-[(1R,2R,3S,SR)-2-[(2Z)-7-(etilamino)-7-oxo-2-hepten-1-il]-3,5-dihidroxyciclopentilo]-1-(2-feniletíl)-2-propen-1-il éster (compuesto (I)) fue del 99,89% (evaluado por UHPLC), el contenido de éster 15-(6-clorohexanoil) de bimatoprost (compuesto (V)) fue del 0,11% y el contenido de la impureza dimérica éster del ácido 6-[[6-(nitrooxi)hexanoil]oxi]hexanoico de bimatoprost (compuesto (VII)) fue inferior al 0,05%.

Ejemplo 2 (ejemplo comparativo)

La síntesis que se informa a continuación se realizó de acuerdo con el procedimiento divulgado en WO 2019/162149.

Síntesis de ácido hexanoico, 6-(nitrooxi)-, (1S,2E)-3-[(1R,2R,3S,SR)-2-[(2Z)-7-(etilamino)-7-oxo-2-hepten-1-il]-3,5-dihidroxyciclopentilo]-1-(2-feniletíl)-2-propen-1-il éster (I)

Síntesis de cloruro de 6-(nitrooxi)hexanoilo (VIIIb)

Síntesis de la sal potásica del ácido 6-hidroxihexanoico (compuesto (X))

Se preparó una solución de hidróxido de potasio al 90% (89,7 g) en metanol (830 ml) bajo enfriamiento a 10°C-20°C. Se introdujeron 165,2 g de ε-caprolactona (1 eq.) y metanol (415 ml) en un matraz de fondo redondo de tres bocas de 4 L. La mezcla se agitó hasta su disolución. Posteriormente, se añadió una solución de hidróxido de potasio en metanol a 0°-30°C en 25 min. La mezcla se agitó durante 20 horas a 15°-20°C. La mezcla de

reacción se concentró al vacío (a una temperatura igual o inferior a 40°C) para dar sal potásica del ácido 6-hidroxihexanoico en crudo. El sólido crudo se suspendió en metil terc-butil éter (830 ml) durante 2 horas a 15°-20°C, se filtró a través de un filtro de poro 3, se lavó con metil terc-butil éter (2×165 ml) y se secó al vacío a 35°C para dar sal potásica del ácido 6-hidroxihexanoico (228,1 g, 98,3% de ensayo HCl) en un 92,7% de rendimiento como un polvo blanco.

Síntesis del ácido 6-(nitrooxi)hexanoico (VIIIa)

La reacción de nitración se realizó a una escala de alrededor de 100 g para controlar la temperatura de reacción y reducir el tiempo de adición de la mezcla nitrante. La reacción se realizó dos veces. La mezcla de nitración se apagó añadiendo una solución acuosa saturada de cloruro de sodio (salmuera). Los resultados de las dos reacciones de nitración por separado se informan en la Tabla 1.

Nitración 1: Se cargó un reactor de vidrio de 6 L bajo nitrógeno con ácido sulfúrico concentrado (200,9 g) y se enfrió a 0-5°C. Se añadió cuidadosamente HNO₃ fumante (187,9 g) gota a gota a una temperatura de 0°C a 10°C en 20 min. Posteriormente se añadió Diclorometano (2,23 L) y la mezcla de reacción se agitó durante 45 min. Se añadió sal potásica del ácido 6-hidroxihexanoico (110,1 g, 1 eq.) en porciones en 30 min a una temperatura entre -5°C a 5°C. La mezcla se agitó durante 2,5 horas a temperatura entre -5°C a 5°C y posteriormente durante la noche a 20°C, la reacción se monitorizó mediante ¹H-NMR mostrando una conversión del 99,6%. Se añadió cuidadosamente una solución acuosa saturada de cloruro de sodio (315,3 g en 1,0 L) a una temperatura igual o inferior a 10°C en 25 min. Se observó la precipitación de una gran cantidad de sales inorgánicas. La mezcla de reacción se transfirió a un embudo de separación teniendo cuidado de no transferir sales inorgánicas. La capa orgánica se decantó, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró al vacío (a una temperatura igual o inferior a 40°C) para dar ácido 6-(nitrooxi)hexanoico crudo (105,4 g, 85,2%). Pureza HPLC = 83,7% con una cantidad de ácido 6-[[6-(nitrooxi)hexanoil]oxi]hexanoico (compuesto (IXa)) del 8,8%.

Nitración 2: La reacción se realizó utilizando 109,97 g de sal potásica del ácido 6-hidroxihexanoico para obtener 101,6 g de ácido 6-(nitrooxi)hexanoico (VIIIa) crudo (82%) que tenía una pureza por HPLC del 89,7% y una cantidad de ácido 6-[[6-(nitrooxi)hexanoil]oxi]hexanoico (compuesto (IXa)) del 5,8%.

Los dos lotes se combinaron y se sometieron a los siguientes pasos sin purificación adicional.

Síntesis de cloruro de 6-(nitrooxi)hexanoilo (VIIIb)

El ácido 6-(Nitrooxi)hexanoico (193 g) se disolvió en diclorometano (870 mL). La solución turbia resultante se filtró sobre fibras de vidrio, lavadas con diclorometano (130 mL) y la solución clara se analizó por Karl Fischer (contenido de agua = 0,018%). La solución se enfrió de 0°C a 5°C bajo nitrógeno. Posteriormente, se añadieron N,N-dimetilformamida (1,2 mL) y cloruro de oxalilo (141,4 g) de 0°C a 5°C en 30 minutos. La mezcla de reacción se agitó de 0°C a 5°C durante 1 hora y 14 horas de 15°C a 20°C. La monitorización mediante TLC mostró la reacción completa. La mezcla se concentró al vacío (temperatura igual o inferior a 40°C) y se coevaporó con diclorometano (4 x 870 ml) para dar cloruro de 6-(nitrooxi)hexanoilo (212,4 g) con un rendimiento del 91,9%.

Preparación de (Z)-7-[(1S,5R,6R,7R)-3-butil-6-[(E,3S)-3-hidroxi-5-fenil-pent-1-enil]-2,4-dioxa-3-borabicyclo[3.2.1]octan-7-il]-N-etil-hept-5-enamida (compuesto (II))

Se cargó metil terc-butil éter (3900mL, 14vol.) en un matraz. Se añadió bimatoprost (249,1 g, 1 eq.) y el equipo se enjuagó con metil terc-butil éter (250 mL, 1 vol.). Se añadió ácido butil borónico (70,66 g, 69,2 g en material puro, 1,13 eq.) a la suspensión resultante en una porción, se enjuagó el equipo con metil terc-butil éter (250 mL, 1 vol.). La mezcla se calentó a 40°C durante 2 h. La reacción se monitorizó mediante ¹H NMR hasta una conversión >97%.

La mezcla de reacción se enfrió de 20°C a 25°C, se clarificó sobre un filtro de vidrio y se lavó con metil terc-butil éter (250 mL, 1 vol.). El filtrado se concentró al vacío a una temperatura de alrededor de 40°C mediante destilación azeotrópica. El enjuague con metil terc-butil éter y la destilación azeotrópica continuaron 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-borabicyclo[3.2.1]octan-7-il]-N-etil-hept-5-enamida (compuesto (II)) fue del 0,2%. El compuesto de fórmula (II) se analizó mediante ¹H NMR para determinar el MTBE residual.

Se obtuvo (Z)-7-[(1S,5R,6R,7R)-3-butil-6-[(E,3S)-3-hidroxi-5-fenil-pent-1-enil]-2,4-dioxa-3-borabicyclo[3.2.1]octan-7-il]-N-etil-hept-5-enamida (compuesto (II)) en rendimiento cuantitativo (386,7 g de material crudo, sin corregir).

Preparación de (1S,2E)-3-[(6R,7R)-3-butil-7[(2Z)-7-(etilamino)-7-oxohept-2-en-1-il]-2,4-dioxa-3-borabicyclo[3.2.1]oct-6-il]-1-(2-fenilet)-prop-2-en-1-il 6-(nitrooxi) hexanoato (XI)

Se cargó metil terc-butil éter (4100 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-

borabíciclo[3.2.1]octan-7-il]-N-etil-hept-5-enamida (compuesto (II)) (378 g en crudo, 1 eq.), el equipo se enjuagó con metil terc-butil éter (510 mL, 1,44 vol.). La solución resultante se enfrió de 0°C a 5°C.

Se añadió 4-dimetilaminopiridina (177,5 g, 2,27 eq.) en una porción. Se añadió gota a gota una solución de cloruro de 6-(nitrooxi)hexanoilo (204,4 g, correspondientes a 188 g en puro, 1,5 eq.) en metil terc-butil éter (650 mL, 1,84 vol.) de 0°C a 5°C en 45 min. El embudo de decantación se enjuagó con metil terc-butil éter (40 mL, 0,12 vol.). Después de agitar durante 2 horas de 0°C a 5°C. La mezcla se agitó de 15 a 20°C durante 17,5 h. La monitorización por HPLC mostró una conversión del 99,0%. Se añadió agua desionizada (1730 mL, 4,89 vol.) en 9 min a una temperatura máxima de 25°C.

La mezcla se decantó. Se analizó la capa acuosa y luego se descartó. La capa orgánica se lavó con solución acuosa de ácido clorhídrico 1M. Se analizó la capa acuosa y luego se descartó. La capa orgánica se lavó primero con agua desionizada (1351 mL, 5 vol) y luego con una solución saturada de cloruro de sodio (3x1177 mL, 3x4,25 vol).

Las capas acuosas (pH=4 después del último lavado) se analizaron y descartaron. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio (240 g, 86,8% p/p), se lavó con metil terc-butil éter (616 mL, 2 vol.) y se concentró al vacío para obtener (1S,2E)-3-[(6R,7R)-3-butil-7-[(2Z)-7-(etilamino)-7-oxohept-2-en-1-il]-2,4-dioxa-3-borabíciclo[3.2.1]oct-6-il]-1-(2-feniletil)-prop-2-en-1-il 6-(nitrooxi)hexanoato (compuesto (XI) en rendimiento cuantitativo (417,4 g, correspondientes a 322,1 g de producto puro, rendimiento 85,8% de pureza).

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-dihidroxíciclopentilo]-1-(2-feniletil)-2-propen-1-il éster (I) (compuesto crudo).

(1S,2E)-3-[(6R,7R)-3-butil-7-[(2Z)-7-(etilamino)-7-oxohept-2-en-1-il]-2,4-dioxa-3-borabíciclo[3.2.1]oct-6-il]-1-(2-feniletil)-prop-2-en-1-il 6-(nitrooxi) hexanoato (compuesto (XI)) (407,3 g crudo, 1 eq.) se disolvió en metanol (3550 mL, 8,9 vol.). La solución resultante se cargó en el matraz y el equipo se enjuagó con metanol (1140 mL, 2,8 vol.). La mezcla se agitó de 15°C a 25°C durante 15 h monitorizando la reacción mediante ¹H-NMR. El metanol se eliminó posteriormente al vacío a de 35°C a 40°C. Se añadió metanol (3550 mL, 8,8 vol.) y la solución se transfirió a un reactor. La reacción se agitó a 20 - 22°C durante 16 h. Se realizó la IPC mediante NMR y mostró la finalización de la reacción. La mezcla de reacción se concentró al vacío a una temperatura inferior a 40°C. El residuo se disolvió en metil terc-butil éter (4350 mL, 10,85 vol.). La solución resultante se lavó con agua desionizada (2190 mL). La capa acuosa (pH=7) se descartó. La capa orgánica se lavó con la solución de cloruro de sodio (2x1930 mL, 2x4,8 vol.). Las capas acuosas se descartaron. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio (395 g, 1 eq p/p), se lavó con metil terc-butil éter (790 mL, 2 vol.) y se concentró al vacío a temperatura inferior a 40°C para obtener ácido hexanoico crudo, 6-(nitrooxi)-, (1S,2E)-3-[(1R,2R,3S,5R)-2-[(2Z)-7-(etilamino)-7-oxo-2-hepten-1-il]-3,5-dihidroxíciclopentilo]-1-(2-feniletil)-2-propen-1-il éster (compuesto (I)) (367,1 g, 198,3% de rendimiento) con una pureza por HPLC del 80,4%.

La mezcla se purificó utilizando columna de gel de sílice (750 g x 6, 10,34 vol.) y diclorometano / metanol como eluyente con un gradiente 100:0 a 95:5 en un Combiflash. Las fracciones se monitorizaron mediante TLC y se analizaron mediante HPLC (%área). Las fracciones se concentraron al vacío a una temperatura igual o inferior a 50°C para obtener 206 g de ácido hexanoico, 6-(nitrooxi)-, (1S,2E)-3-[(1R,2R,3S,5R)-2-[(2Z)-7-(etilamino)-7-oxo-2-hepten-1-il]-3,5-dihidroxíciclopentilo]-1-(2-feniletil)-2-propen-1-il éster (Compuesto (I)) que se cargaron en un matraz de fondo redondo de tres bocas de 4L y se disolvieron en etanol absoluto (2100 mL, 10 vol.), se añadió carbón activado (21 g, 10% /p) y la mezcla se agitó de 20°C a 25°C durante 0,5 h. El carbón se filtró y se lavó con etanol absoluto (210 mL, 1 vol.). El filtrado se concentró bajo vacío industrial de 45°C a 50°C durante 4 h y posteriormente bajo vacío alto de 45°C a 50°C durante 8 h. La monitorización mediante ¹H NMR en DMSO-d₆ no mostró disolventes residuales.

Se obtuvo ácido hexanoico, 6-(nitrooxi)-, (1S,2E)-3-[(1R,2R,3S,5R)-2-[(2Z)-7-(etilamino)-7-oxo-2-hepten-1-il]-3,5-dihidroxíciclopentil]-1-(2-feniletil)-2-propen-1-il éster (192,9 g.) con un rendimiento global del 62% a partir del compuesto (II). La pureza por HPLC fue del 99,13%.

Tabla 1					
Análisis cuantitativo y rendimiento químico del ácido 6-(nitrooxi) hexanoico preparado de acuerdo con el procedimiento de la presente invención (Ejemplo 1) y con el procedimiento divulgado en WO 2019/162149 (Ejemplo 2 - comparativo).					
Ejemplo	Cantidad inicial del compuesto (X) (g)	Cantidad final del compuesto crudo (Villa) (g)	Pureza por HPLC del compuesto (Villa) (a/a%)	Cantidad de compuesto (IXa) (a/a%)	Rendimiento efectivo de (Villa) corregido por los datos de HPLC (%)
Ejemplo 1	306,1	318,4	99,2	0,15	99,0
Ejemplo 2 (Nitración 1)	110,9	105,4	83,7	8,80	76,4
Ejemplo 2 (Nitración 2)	110,0	101,6	89,7	5,82	79,6

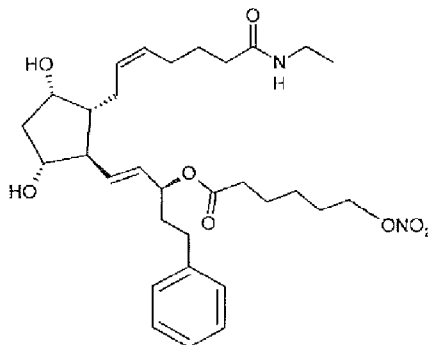
Tabla 2			
Análisis cuantitativo por UHPLC del compuesto (I) y su perfil de impurezas preparado de acuerdo con el procedimiento de la presente invención (Ejemplo 1) y con el procedimiento divulgado en WO 2019/162149 (Ejemplo 2 - comparativo).			
Ejemplo	Contenido (a/a%)		
	Compuesto (I)	Impureza (VII)	Impureza (V)
1	99,89	<0,05	0,11
2	99,13	0,40	0,12

La Tabla 1 informa de los resultados del análisis cuantitativo y el rendimiento químico del ácido 6-(nitrooxi)hexanoico (Villa) preparado de acuerdo a las reacciones de nitración de la presente invención y del procedimiento divulgado en WO 2019/162149. Los resultados muestran que la adición de agua, en lugar de una solución saturada de NaCl en agua (salmuera) como se describe en WO 2019/162149, durante el tratamiento de la reacción de nitración de la sal alcalina del ácido 6-hidroxihexanoico condujo a una mezcla de nitración cruda que contenía compuesto (Villa) casi puro (pureza del 99.2% a/a %) y que contenía una cantidad reducida de la impureza dimérica 6-[[6-(nitrooxi)hexanoil]oxi]ácido hexanoico (IXa) (0,15% a/a %). El compuesto (VIIIa) también se obtuvo con un alto rendimiento químico, tal como 99%. La utilización de la mezcla de nitración cruda del paso 5a) permite obtener el producto final ácido hexanoico, 6-(nitrooxi)-, (1S,2E)-3-[(1R,2R,3S,5R)-2-[(2Z)-7-(etilamino)-7-oxo-2-hepten-1-il]-3,5-dihidroxiciclopentilo]-1-(2-feniletil)-2-propen-1-il éster (I) que contiene una cantidad de la impureza éster del ácido 6-[[6-(nitrooxi)hexanoil]oxi]hexanoico de bimatoprost (VII) inferior al 0,05%. En efecto, los resultados de la Tabla 2, que informa del análisis cuantitativo del compuesto (I) y de las principales impurezas preparadas de acuerdo al procedimiento de la invención (Ejemplo 1) y con un procedimiento divulgado en WO 2019/162149 (Ejemplo 2 -comparativo), muestran que el procedimiento de la invención proporciona el compuesto (I) con un contenido de la "impureza dimérica" éster del ácido 6-[[6-(nitrooxi)hexanoil]oxi] hexanoico de bimatoprost (compuesto (VII)) por debajo del límite de detección de 0,05% y un contenido de éster 15-(6-clorohexanoil) de bimatoprost (compuesto (V)) del 0,11%. El procedimiento divulgado en la técnica anterior da lugar a un compuesto (I) que tiene una pureza química inferior y un contenido del compuesto (VII) del 0,1% al 0,4%.

Los resultados demuestran que el procedimiento de la invención representa un procedimiento mejorado fácilmente transferible a escala industrial.

REIVINDICACIONES

1. 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-dihidroxiciclopentilo]-1-(2-feniletil)-2-propen-1-il éster de fórmula (I):

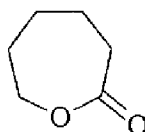


(I)

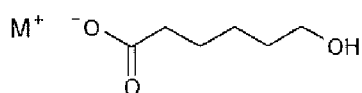
que comprende los pasos siguientes:

Paso A) preparación del cloruro de 6-(nitrooxi) hexanoilo (VIIIb) mediante:

1a) la reacción de la ϵ -caprolactona



con una base inorgánica seleccionada entre KOH, NaOH y LiOH en un disolvente seleccionado entre metanol, etanol o isopropanol, a una temperatura entre 20°C y la temperatura de reflujo del disolvente para obtener la sal del ácido 6-hidroxihexanoico de fórmula (X)



(X)

en la que M es K, Na o Li;

2a) purificar la sal del ácido 6-hidroxihexanoico de fórmula (X) obtenida en el paso 1a) que comprende:

i. añadir metil terc-butil éter a la mezcla de reacción del paso 1a) en una relación metil terc-butil éter / volumen de la mezcla de reacción 2:1;

ii. filtrar el sólido;

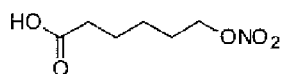
iii. suspender el sólido con una mezcla de metil terc-butil éter, metanol en una relación de 3:1 a 5:1 y agua en una cantidad de 0,3 - 1 mol de agua por mol de ϵ -caprolactona;

iv. aislar la sal del ácido 6-hidroxihexanoico de fórmula (X) como sólido;

3a) haciendo reaccionar la sal del ácido 6-hidroxihexanoico con una mezcla de HNO₃ fumante y H₂SO₄ concentrado en diclorometano, a una temperatura que oscila entre 0 °C y 10 °C;

4a) añadir agua a la mezcla de nitración del paso 3a) manteniendo la temperatura entre 0 °C y 5 °C;

5a) separar la fase orgánica, secar sobre sulfato de sodio dicha fase orgánica y destilar el disolvente para obtener ácido 6-(nitrooxi)hexanoico crudo (Villa).

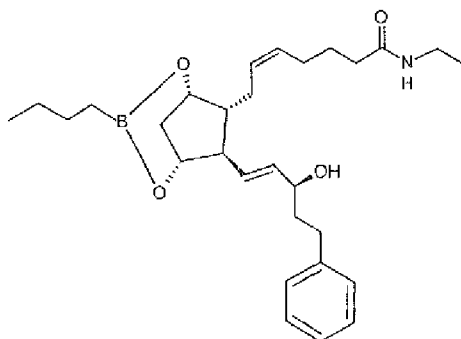


(VIIIa)

- 5 6a) hacer reaccionar el ácido 6-(nitroxi) hexanoico (Villa) crudo con un agente clorante en diclorometano para obtener el cloruro de 6-(nitroxi)hexanoilo (VIIIb) crudo;

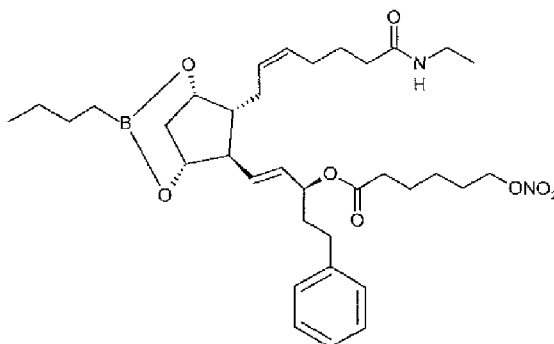
Paso B) preparación de ácido hexanoico, 6-(nitrooxi)-, (1S,2E)-3-[(1R,2R,3S,5R)-2-[(2Z)-7-(etilamino)-7-oxo-2-hepten-1-il]-3,5-dihidroxiciclopentilo]-1-(2-fenilet)-2-propen-1-il éster (I) que comprende los siguientes pasos:

- 10 1b) la reacción de bimatoprost con ácido butil borónico en metil terc-butil éter a temperatura de aproximadamente 40°C, para obtener el compuesto (II):



(II)

- 15 2b) hacer reaccionar el compuesto (II) con el cloruro de 6-(nitrooxi) hexanoilo (VIIIb) crudo del paso 6a) en presencia de 4-dimetilaminopiridina en forma libre en un disolvente orgánico aprótico, para obtener el compuesto (XI).



(XI)

3b) eliminar el grupo protector boronato para obtener el compuesto crudo de fórmula (I);

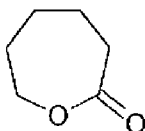
4b) purificar el compuesto crudo (I) mediante cromatografía en columna.

- 20 2. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, en el que en el paso 1a) la base inorgánica es KOH y el disolvente es metanol y la reacción se lleva a cabo a la temperatura de reflujo del metanol.

- 25 3. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 2, en el que en el paso 3a) la sal potásica del ácido 6-hidroxihexanoico se añade a una mezcla de HNO₃ fumante y H₂SO₄ concentrado en diclorometano a una temperatura de aproximadamente 0° C a 10°C y la mezcla de reacción se agita vigorosamente durante 60 ± 15min a una temperatura de 0°C a 5°C.

4. El procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que en el paso 6a) el agente clorante es cloruro de oxalilo.
5. El procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que en el paso 2b) el disolvente aprótico es metil terc-butil éter a una temperatura que oscila entre 0°C y 20±3°C.
- 5 6. El procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que en el paso 2b) la relación molar del compuesto (II) y la 4-dimetilaminopiridina es de 1:2,0 a 1: 2,4.
7. El procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que en el paso 3b) el disolvente utilizado en la reacción es metanol y la reacción se lleva a cabo a temperatura ambiente.
- 10 8. El procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en el que en el paso 4b) el compuesto crudo (I) se purifica utilizando cromatografía de gel de sílice de alto rendimiento y cloruro de metileno/metanol como fase móvil.
9. Un procedimiento para la síntesis del ácido 6-(nitrooxi)hexanoico que comprende:
- 1a) hacer reaccionar la ε-caprolactona

15



- con KOH en metanol a la temperatura de reflujo del disolvente;
- 2a)-i. añadir metil terc-butil éter a la mezcla de reacción del paso 1a) en una relación metil terc-butil éter / volumen de la mezcla de reacción 2:1;
- 20 2a)-ii. filtrar la sal potásica sólida del ácido 6-hidroxihexanoico;
- 2a)-iii. suspender el sólido con una mezcla de metil terc-butil éter, metanol en una relación de 3:1 a 5:1 y agua en una cantidad de 0,3 - 1 mol de agua por mol de ε-caprolactona;
- 2a)-iv. aislar la sal potásica del ácido 6-hidroxihexanoico como un sólido;
- 25 3a) añadir la sal potásica del ácido 6-hidroxihexanoico del paso 2a) en una mezcla de HNO₃ fumante y H₂SO₄ concentrado en diclorometano, a una temperatura que oscila entre 0°C y 10 °C y agitando enérgicamente la mezcla de reacción a una temperatura de 0°C a 5°C;
- 4a) añadir agua a la mezcla de nitración del paso 3a) manteniendo la temperatura entre 0 °C y 5 °C;
- 5a) separar la fase orgánica, secar sobre sulfato de sodio dicha fase orgánica y destilar el disolvente para obtener ácido 6-(nitrooxi) hexanoico **caracterizado por** una pureza química igual o superior al 99% y un contenido de ácido 6-[[6-(nitrooxi)hexanoil]oxi]hexanoico igual o inferior al 0,2%.
- 30