

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 911 673**

51 Int. Cl.:

C07C 405/00 (2006.01)

B01D 15/32 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **11.03.2015** **PCT/HU2015/000024**

87 Fecha y número de publicación internacional: **17.09.2015** **WO15136317**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **11.03.2015** **E 15715811 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **26.01.2022** **EP 3116854**

54 Título: **Nuevo procedimiento para la preparación de prostaglandinas de alta pureza**

30 Prioridad:

13.03.2014 HU P1400140

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
20.05.2022

73 Titular/es:

**EUROAPI HUNGARY LIMITED LIABILITY
COMPANY (100.0%)**

To u. 1-5

1045 Budapest, HU

72 Inventor/es:

**VAJDA, ERVIN;
HORTOBÁGYI, IRÉN;
LÁSZLÓFI, ISTVÁN;
BUZDER-LANTOS, PÉTER;
HAVASI, GÁBOR;
TAKÁCS, LÁSZLÓ y
KARDOS, ZSUZSANNA**

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

ES 2 911 673 T3

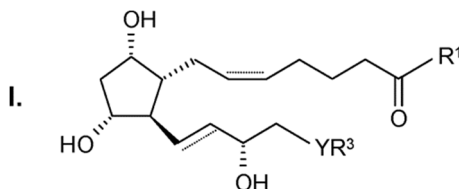
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar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

Nuevo procedimiento para la preparación de prostaglandinas de alta pureza

- 5 El objeto de la invención es el procedimiento para la preparación de Latanoprost de alta pureza. El Latanoprost es un derivado de prostaglandinas de la fórmula general (I).

En la fórmula general (I)



10

los enlaces marcados con las líneas punteadas representan un enlace simple o doble, donde el doble enlace puede estar orientado en cis o trans,

15

R¹ representa un grupo -OR² o -NR², donde R² representa un grupo alquilo C₁₋₅ lineal o ramificado o un átomo de hidrógeno
Y representa un átomo de oxígeno o un grupo CH₂ y
R³ representa un grupo fenilo, opcionalmente sustituido con el grupo -CF₃.

Los representantes significativos de los compuestos de la fórmula general (I) son el Latanoprost, Travoprost* y Bimatoprost*.

20

El Latanoprost (éster metílico del ácido (Z)-7-[(1R,2R,3R,5S)-3,5-Dihidroxi-2-[(3R)-3-hidroxi-5-fenilpentil]-ciclopentil]hept-5-enoico) es un derivado de PGF_{2α} utilizado para el tratamiento del glaucoma (US-5242368, British Journal of Ophthalmology, 1995, 79, 12-16.).

25

El Travoprost* (éster isopropílico del ácido 7-[3,5-dihidroxi-2-[3-hidroxi-4-[3 (trifluorometil)fenoxi]-but-1-enil]-ciclopentil]hept-5-enoico) es un derivado de prostaglandinas conocido que se utiliza para tratar el glaucoma y la presión ocular alta (US -5510383).

30

El Bimatoprost* (7-[(1R,2R,3R,5S)-3,5-dihidroxi-2-[(1E,3S)-3-hidroxi-5-fenil-1-pentenil]-ciclopentil]-N-etil-5-heptenamida, (5Z)-) es un derivado de la PGF_{2α} utilizado para el tratamiento del glaucoma (MedlinePlus, 1 de enero de 2003).

En el curso de las síntesis conocidas de Latanoprost, las principales impurezas isoméricas que surgen de la síntesis son el 15-epi-Latanoprost (15-(S)-Latanoprost) y el 5,6-trans-Latanoprost. Las características físicas y químicas de las impurezas isoméricas son muy similares a las del Latanoprost, por lo que resulta difícil su eliminación.

35

La preparación de Latanoprost de alta pureza se describió por primera vez en la solicitud de patente publicada WO02/096898. El Latanoprost se purificó en HPLC preparativa de fase normal en columna de gel de sílice usando una mezcla de eluyentes isocráticos. La mezcla de eluyentes contenía uno o más hidrocarburos (88-98 %), uno o más alcoholes (2-18 %) y opcionalmente acetonitrilo. Pureza del Latanoprost resultante ≥99,8 %.

40

De acuerdo con US20050209337A, el ácido de Latanoprost ((Z)-7-[(1R,2R,3R,5S)-3,5-dihidroxi-2-[(3R)-3-hidroxi-5-fenilpentil]ciclopentil]hept-5-enoico) se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice usando mezclas de eluyentes de diclorometano:metanol. El ácido obtenido de esta manera tenía una pureza del 98,4 % con un contenido de isómero trans del 1,3 %. El Latanoprost preparado a partir de ese ácido se procesó por cromatografía primero en columna de gel de sílice usando mezclas de eluyentes de heptano:isopropanol, y posteriormente mediante HPLC preparativa de fase normal usando mezclas de eluyentes de heptano:isopropanol = 7:3. Pureza: 99,9 %.

45

En la solicitud de patente publicada WO2006112742, el ácido de Latanoprost se purificó mediante cromatografía "flash" en una columna LiChroprep utilizando una mezcla de eluyente de acetato de etilo y ácido acético, mientras que el Latanoprost preparado a partir del ácido se purificó mediante HPLC utilizando hexano:isopropanol:ácido acético = 91,5:8,40:0,10 o mezclas de eluyentes heptano:acetonitrilo:isopropanol = 94:2,5:3,5. Pureza del Latanoprost resultante ≥99,5 %.

50

De acuerdo con la solicitud de patente europea publicada Nro. 2208724, se obtuvo Latanoprost de alta pureza purificando Latanoprost (preparado por un método conocido) por cromatografía gravimétrica usando acetato de metilo, acetato de etilo, preferiblemente acetato de isopropilo como eluyente, seguido de la purificación del producto bruto obtenido por HPLC preparativa (eluyente: éter etílico, éter propílico, preferiblemente éter metil terc-butilico). El producto evaporado se filtró sobre sílice con una mezcla de heptano:isopropanol, se evaporó, se disolvió en acetona y se filtró sobre un filtro de membrana. El procedimiento resultó en Latanoprost de alta pureza y la cantidad de impurezas diastereoisómeras fue ≤ 0,1 %.

60

La solicitud de patente US20100324313 divulga la purificación de prostaglandinas en fase estacionaria (Chiralpak AD-H). La fase móvil aplicada contenía dióxido de carbono supercrítico.

5 De acuerdo con la solicitud de patente WO2010104344, se obtuvo Latanoprost de ≥ 96 % de pureza por cromatografía del Latanoprost en gel de sílice con una mezcla de eluyente de acetato de etilo:hexano=3:1. Este producto se purificó adicionalmente mediante HPLC preparativa usando una mezcla de eluyente heptano:etanol = 94:6 para obtener Latanoprost de alta pureza ($\geq 99,8$ %).

10 En la solicitud de patente WO2010109476, el Latanoprost se purifica primero por cromatografía en columna de gel de sílice y posteriormente por HPLC preparativa.

De acuerdo con la solicitud de patente WO2011055377, el Latanoprost se purifica mediante cromatografía en columna y luego mediante HPLC preparativa. Pureza del Latanoprost obtenido ≥ 99 %.

15 La solicitud de patente WO2011095990 divulga la purificación del ácido de Latanoprost mediante HPLC preparativa de fase inversa. El eluyente contiene agua y al menos un disolvente orgánico. El pH del agua se ajusta a pH=2-5 con ácido trifluoroacético, la solución acuosa contiene 0,01 mol de formiato de amonio, acetato de amonio o ácido D-tartárico.

20 Como puede apreciarse en la técnica anterior, la mayoría de los procedimientos conocidos aplican el método HPLC preparativo para obtener Latanoprost de alta pureza. La desventaja de los procedimientos es que la tecnología de HPLC preparativa es costosa, requiere una cara inversión y el método no es escalable.

25 De acuerdo con los requisitos de calidad vigentes que han entrado en vigor recientemente, la cantidad de impurezas isoméricas no puede exceder:

Impureza	Requisito previo	Requisito actual	USP
15-epi-Latanoprost (15-(S)-Latanoprost)	$\leq 0,5$ %	$\leq 0,15$ %	$\leq 0,5$ %
5,6-trans-Latanoprost	$\leq 3,5$ %	$\leq 0,15$ %	$\leq 3,5$ %
Impurezas no identificadas, individualmente	$\leq 0,1$ %	$\leq 0,10$ %	$\leq 0,1$ %
Impurezas no identificadas, total	$\leq 0,3$ %	-	$\leq 0,5$ %
Suma total de impurezas	-	$\leq 0,50$ %	-

Impurezas isoméricas del ácido de Latanoprost:

Impureza	Requisito previo	Requisito actual
Ácido 15-epi-Latanoprost (ácido 15-(S)-Latanoprost)	No especificado	$\leq 0,15\%$
Ácido 5,6-trans-Latanoprost	≤ 4 %	$\leq 0,15\%$

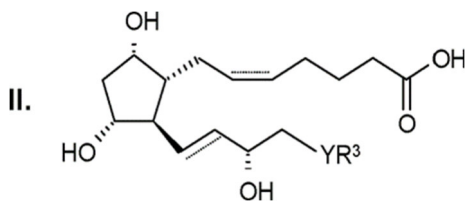
30 Los requisitos de pureza para Travoprost* y Bimatoprost* también son igualmente estrictos.

Nuestro objetivo fue elaborar un método para la purificación de derivados de prostaglandinas donde se pudiesen alcanzar los estrictos requisitos de alta pureza en un procedimiento económico a escala industrial.

35 En la presente memoria descriptiva de patente y las reivindicaciones, la frase "alta pureza" significa que el Latanoprost* o el ácido de Latanoprost* de la fórmula (Ia) y (IIa) que tienen una alta pureza no contienen una impureza isomérica individual en una cantidad superior al 0,15 %. El Travoprost* y el ácido de Travoprost* de la fórmula (Ib) y (IIb) que tienen una alta pureza no contienen impurezas de isómero trans en una cantidad superior al 1,45 % ni isómero 15-epi en una cantidad superior al 0,15 %. El Bimatoprost* (Ic) de alta pureza no contiene impurezas de isómero trans en una cantidad superior al 0,50 % ni isómero 15-epi en una cantidad superior al 0,50 % y el ácido de Bimatoprost* de fórmula (IIc) de alta pureza no contiene una impureza transisomérica en una cantidad superior al 0,75 % ni isómero 15-epi en una cantidad superior al 0,3 %.

45 Las impurezas no identificadas en Latanoprost* (Ia), Travoprost (Ib) y Bimatoprost* no superan individualmente el 0,10 %.

De manera sorprendente, encontramos que, si no purificamos el derivado de prostaglandina de la fórmula general (I), sino el ácido apropiado de la fórmula general (II), donde en la fórmula las líneas de puntos, Y e R³ tienen los significados definidos anteriormente, se pueden obtener derivados de prostaglandina de alta pureza en pasos simples y económicos que cumplen incluso con los requisitos de calidad más estrictos.



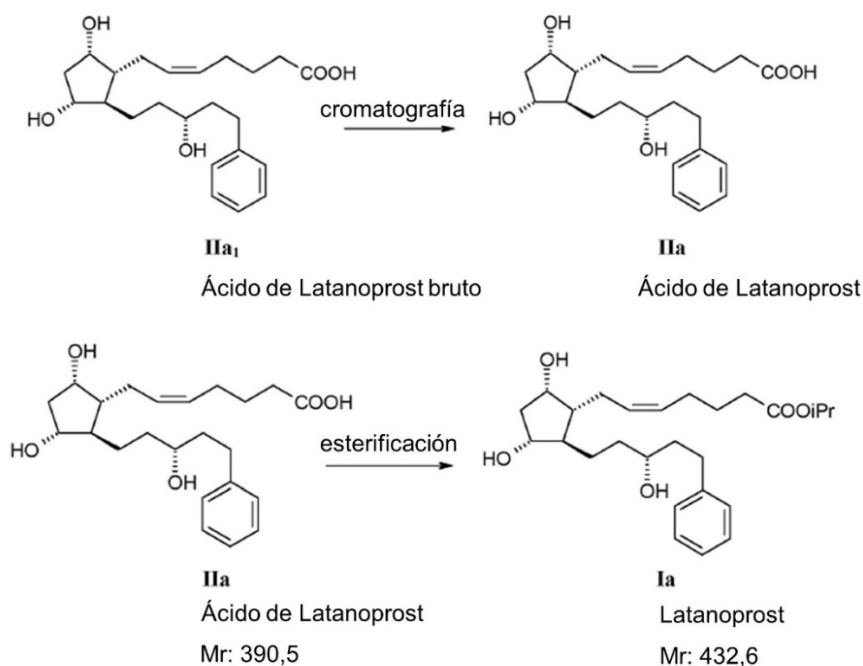
La base de nuestra invención es el hallazgo de que, durante la preparación de Latanoprost a partir del ácido de Latanoprost, no se producen cambios que afecten a los centros de asimetría o la isomería estructural, por lo que el ácido de alta pureza es adecuado para preparar un producto final de alta pureza.

Nuestro descubrimiento resulta todavía más sorprendente, ya que, de acuerdo con la literatura (US 3.728.382), la separación de los isómeros de ácido de prostaglandina se llevó a cabo transformando el ácido en el éster metílico, separando los isómeros de éster y luego saponificándolos.

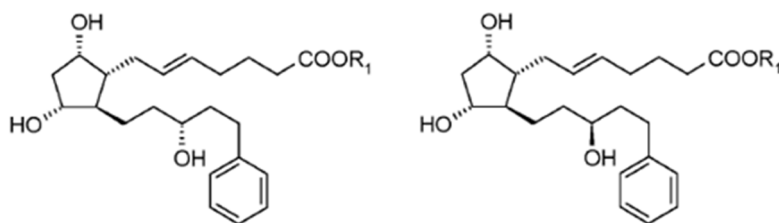
La invención para la que se solicita protección se refiere a una parte de la presente divulgación, es decir, procedimientos para la preparación de ácido de Latanoprost de alta pureza como se define en las reivindicaciones 1 y 2 y procedimientos para la preparación de Latanoprost de alta pureza como se define en las reivindicaciones 3 a 6.

Los detalles de nuestra invención se demuestran a través de la purificación del ácido de Latanoprost y Latanoprost.

De acuerdo con nuestra invención, el ácido de Latanoprost bruto se purifica mediante cromatografía y, a continuación, se esterifica el ácido de Latanoprost de alta pureza resultante.



Impurezas derivadas de la tecnología:

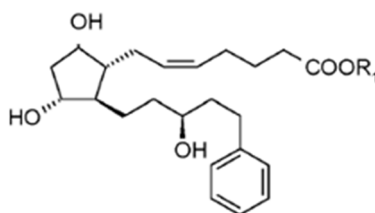


$R_1 = H$ Ácido de 5,6-trans-15-(R) Latanoprost Ácido de 5,6-trans-15-(S) Latanoprost

$R_1 = iPr$ 5,6-trans-15-(R)-Latanoprost 5,6-trans-15-(S)-Latanoprost

"impureza trans"

"impureza 15-epi-trans"



$R_1 = H$ Ácido de 5,6-cis-15-(S) Latanoprost

$R_1 = iPr$ 5,6-cis-15-(S) Latanoprost

"impureza 15-epi"

De acuerdo con nuestra invención, el ácido de Latanoprost se purifica mediante la cromatografía de gel de sílice gravitacional de fase normal. La presión aplicable está en el rango de menos de 20 bares.

Las diferentes realizaciones de nuestros inventos incluyen el uso de geles de sílice esféricos con un tamaño promedio de 75 o 150 micrómetros.

El diámetro de poros de los geles de sílice aplicables generalmente se encuentra por debajo de 300 ángstrom y diferentes realizaciones de nuestra invención incluyen el uso de silicagos que tienen un diámetro de poros en el rango de 40-150 ángstrom.

El sistema de solvente aplicado es una mezcla de hexano (91-73 %), isopropanol (24-8.7 %) y ácido acético (0,1-4,3 %).

El eluyente adicional (no cubierto por la invención reivindicada) es una mezcla de múltiples componentes que puede contener uno o más disolventes apolares, uno o más polar y un disolvente de carácter ácido en diferentes proporciones de los componentes. *

De acuerdo con un aspecto, la relación de los disolventes de carácter apolar, polar y ácido está entre (91-73 %) :(24-8.7 %) :(0.1-4.3 %). *

El componente apolar de la mezcla puede ser un hidrocarburo aromático, cíclico o de cadena abierta, lineal o ramificado, que puede contener uno o más sustituyentes/átomo de halógeno u otros sustituyentes/.* En algunas realizaciones, el disolvente apolar aplicado se selecciona de hidrocarburos alifáticos como pentano, hexano, heptano, isooctano o ciclohexano. *

Como disolvente polar se puede aplicar un disolvente de tipo alcohol, éter, éster o cetona o agua que contenga o un grupo alquilo, alquenoilo o cicloalquilo de cadena abierta o cíclico ramificado. * En algunas realizaciones se utilizan éter dietílico, éter diisopropílico, acetona. *

En algunas realizaciones, el disolvente polar aplicado es un alcohol C_{1-5} como, entre otros, metanol o etanol o alcohol isopropílico. *

El disolvente de carácter ácido de la mezcla puede ser un ácido orgánico, que opcionalmente contiene un sustituyente halógeno. *

En algunas realizaciones, el ácido orgánico aplicado es un ácido orgánico C_{1-3} , entre otros, ácido fórmico, ácido acético, ácido monocloroacético o ácido trifluoroacético. *

Después de la purificación cromatográfica de acuerdo con la invención, la cantidad de impurezas isoméricas del ácido de

Latanoprost no es superior al 0,15 %, individualmente.

El Latanoprost se prepara por esterificación del ácido de Latanoprost de alta pureza por métodos conocidos.

5 La purificación del Latanoprost bruto obtenido a partir del ácido de Latanoprost **Ila** de alta pureza se lleva a cabo mediante cromatografía.

10 El Latanoprost bruto se somete a cromatografía en gel de sílice gravitacional de fase normal. En varias realizaciones diferentes de la cromatografía de Latanoprost en bruto, se pueden aplicar geles de sílice irregulares que tienen un tamaño de partícula de 60-200 micrómetros o gel de sílice esférico de 75 o 150 micrómetros de tamaño medio de partícula.

El eluyente aplicado es una mezcla de eluyente de múltiples componentes que puede contener uno o más disolventes apolares y uno o más polares en una proporción de (65-31 %) : (9,1-2,4 %).

15 El disolvente apolar de la mezcla puede ser un hidrocarburo aromático, cíclico o de cadena abierta, lineal o ramificado, que puede contener uno o más sustituyentes, entre otros, seleccionados entre átomos de halógeno. En algunas realizaciones de nuestra invención, el disolvente apolar aplicado es un hidrocarburo de cadena abierta que contiene halógeno, tal como diclorometano, o un hidrocarburo alifático, tal como pentano, hexano, heptano, octano o ciclohexano.

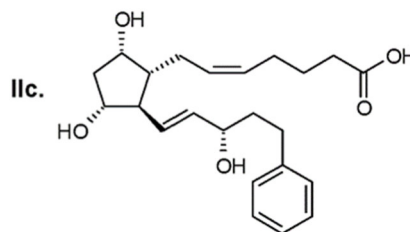
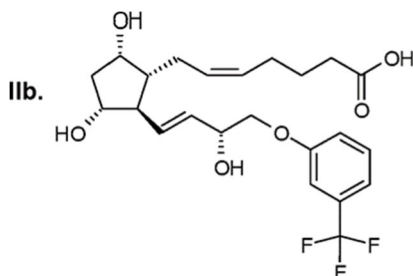
20 Como disolvente polar se puede aplicar un disolvente de tipo alcohol, éter, éster o cetona que contiene un grupo alquilo, alquenilo o cicloalquilo de cadena abierta lineal o ramificada o cíclica.

En una realización de nuestra invención, el disolvente polar aplicado es un alcohol C₁₋₅, entre otros, metanol, alcohol isopropílico.

25 En una realización de nuestra invención, la mezcla de eluyentes aplicada es una mezcla en gradiente hecha de hexano, diclorometano e isopropanol y la composición de la fase móvil se cambia periódicamente con el tiempo.

30 La pureza del Latanoprost resultante es superior al 99,5 %, la cantidad de impurezas isoméricas no es superior al 0,15 %, individualmente.

El procedimiento descrito también se puede aplicar para la purificación de ácido de Travoprost de la fórmula **Ilb** y ácido de Bimatoprost de la fórmula **Ilc**. *



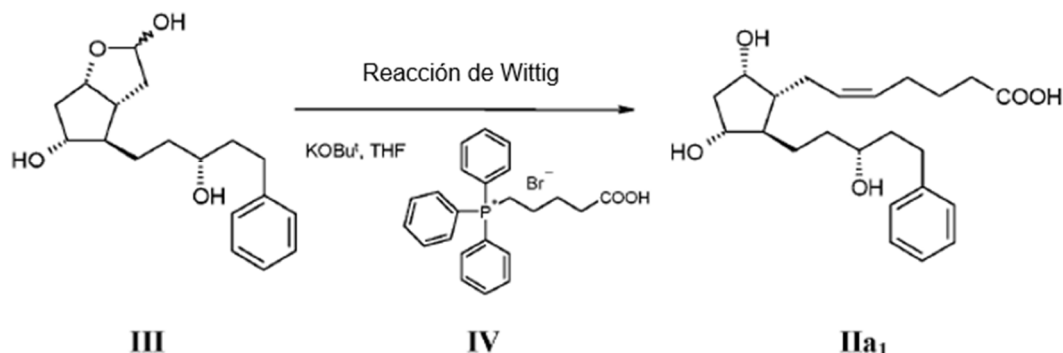
Los tipos aplicables de geles de sílice, las composiciones de las mezclas de eluyentes y los rangos de presión aplicables son los mismos en el caso del ácido de Travoprost y el ácido de Bimatoprost que en el caso del ácido de Latanoprost. *

40 Las ventajas del procedimiento de purificación de acuerdo con nuestra invención, en comparación con los métodos de cromatografía preparativa y/o flash comprenden:

- el procedimiento es fácilmente realizable en la industria y el procedimiento ahorra costes,
- la purificación altamente eficaz se realiza mediante cromatografía gravitacional, que es el método cromatográfico más económico, ya que:
- no requiere equipos costosos a prueba de presión, a diferencia de los sistemas cromatográficos de media y alta presión,
- el gel de sílice utilizado para la fase estacionaria es más económico que los utilizados en los sistemas cromatográficos de media y alta presión y finalmente
- en la columna gravitacional, la purificación se realiza en una sola ejecución, lo que acorta el tiempo de producción.

50 El procedimiento de acuerdo a nuestra invención se detalla a continuación.

El ácido de Latanoprost bruto de la fórmula **Ila₁** se sintetiza como se describe en la patente WO93/00329 al reaccionar el lactol de la fórmula III con el fosforano obtenido del bromuro de fosfonio de trifenilo (carboxibutil) de la fórmula **IV**.



En la reacción de Wittig, además del isómero *cis* deseado, el ácido de Latanoprost de la fórmula IIa₁, también se forma siempre la impureza del isómero *trans*.

Bajo las condiciones aplicadas, la relación *cis:trans* es 96:4 (cantidad de ácido de Latanoprost: cantidad de "ácido *trans*-Latanoprost" = 96:4). De la impureza que resulta en el ácido de Latanoprost de 15 EPI, el "ácido de 15-EPI-*Trans*-Latanoprost" se forma en la misma proporción.

De acuerdo con el requisito de calidad objetivo, la cantidad de "ácido de 15-*epi* Latanoprost" puede no ser más del 0,15 %, por lo que la cantidad del "ácido de 15-*epi-trans*-Latanoprost" no será más que (0.15 % * 4 %) / 96 % que equivale al 0,006 %.

Por lo tanto, no se evalúa además la cantidad del "ácido de 15-*epi-trans*-Latanoprost".

El ácido de Latanoprost bruto de la fórmula IIa₁ obtenido de forma conocida se purifica antes de la reacción de esterificación.

La purificación del ácido de Latanoprost bruto de la fórmula IIa₁ se lleva a cabo mediante cromatografía gravitacional en una columna de cromatografía de fase normal llena con gel de sílice esférico. Como eluyente se usa una mezcla de hexano:isopropanol:ácido acético = 10: 1: 0,11. Las fracciones adecuadas de la cromatografía se unen y se evaporan.

En la fracción principal evaporada de la cromatografía:

- La cantidad del "ácido de 15-*epi* Latanoprost" es ≤ 0,15 % de área
- La cantidad del "ácido *trans*-Latanoprost" es ≤ 0,15 % de área

La fracción principal evaporada que contiene el ácido de Latanoprost purificado (IIa) se esterifica como se describe en la solicitud de patente WO93/00329. Luego se disuelve ácido de Latanoprost (IIa) en dimetilformamida y se hace reaccionar con yoduro de isopropilo en presencia de carbonato de potasio. La mezcla se analiza después de completar la reacción.

El producto bruto de Latanoprost evaporado se purifica por cromatografía en la columna de gel de sílice utilizando mezclas de gradiente de hexano:diclorometano:isopropanol como eluyente. Las fracciones adecuadas de la cromatografía se unen y se evaporan.

En la fracción principal evaporada de la cromatografía:

- La cantidad del "ácido de 15-*epi*-Latanoprost" es ≤ 0,15 % de área
- La cantidad del "ácido *trans*-Latanoprost" es ≤ 0,15 % de área
- Las impurezas no identificadas, individualmente son ≤ 0,10 %.
- La suma total de impurezas es ≤ 0,50 %.

La fracción principal evaporada se disolvió en isopropanol, se filtró a través de un filtro de membrana, se evaporó y se secó.

Los detalles adicionales de la invención se demuestran por los siguientes ejemplos sin limitar la invención a los mismos.

Ejemplos:

Ejemplo 1a.

Purificación del ácido de Latanoprost.

Ácido (Z)-7-[(1R, 2R, 3R, 5S)-3,5-dihidroxi-2-[3(R)-3-hidroxi-5-feniletil] ciclopentil]-5-heptoico

Se disuelve 165 g de ácido de Latanoprost bruto **Ila₁** en diclorometano. La solución se purifica por cromatografía gravitacional en una columna llena con gel de sílice esférico que tiene 75 micrómetros tamaño de partícula promedio y 60

Ácido Latanoprost inicial:

Pureza (% de área de HPLC) 96,7 %

Ácido trans-Latanoprost (% de área de HPLC) 2,6 %

Ácido 15-epi-Latanoprost (% de área de HPLC) 0,14 %

Ácido de Latanoprost purificado:

Pureza (% de área de HPLC) 99,4 %

ácido trans-Latanoprost (área de HPLC %) 0,02 %

Ácido 15-epi-Latanoprost (% de área de HPLC) 0,15 %

Datos de RMN:

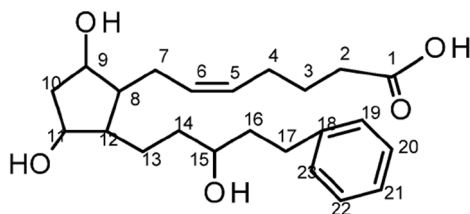


Figura 1

Tabla 1

Número	Función	Desplazamiento químico de protones/ppm	Intensidad integrada del espectro de protones	Desplazamiento químico de carbono/ppm
1	C	-	-	174,9
2	CH ₂	2,19	2	33,7
3	CH ₂	1,54	2	25,1
4	CH ₂	2,03	2	26,6
5	CH	5,29	1	129,1
6	CH	5,46	1	130,4
7	CH ₂	2,15, 2,05	1,1	26,4
8	CH	1,22	1	49,7
9	CH(OH)	3,88 (4,20)	1(1)	71,3
10	CH ₂	1,97, 1,47	1,1	43,8
11	CH(OH)	3,62 (4,42)	1(1)	76,3
12	CH	1,50	1	50,9
13	CH ₂	1,39, 1,32	1,1	28,9
14	CH ₂	1,41	2	35,3
15	CH(OH)	3,39 (4,38)	1(1)	69,9
16	CH ₂	1,62, 1,56	1,1	39,6
17	CH ₂	2,69, 2,56	1,1	32,0
18	C	-	-	143,1

23	CH	7,18	2	128,7
19, 22	CH	7,25	2	128,7
21	CH	7,14	1	125,9

Ejemplo 1b.

Purificación del ácido de Latanoprost

Ácido (Z)-7-[(1R,2R,3R,5S)-3,5-Dihidroxi-2-[3(R)-3-hidroxi-5-feniletil]ciclopentil]-5-heptenoico

Se disuelven 0,85 g de ácido de Latanoprost **Ila₁** bruto en diclorometano. La solución se purifica por cromatografía gravitacional en una columna llena de gel de sílice esférico con un tamaño de partícula promedio de 150 micrómetros y un diámetro de poro de 60 ángstrom /YMC GEL SIL tipo S-150/ utilizando una mezcla de hexano:isopropanol:ácido acético = 1 0:1:0,11 como eluyente. Las fracciones de suficiente pureza se unen y se evaporan. Rendimiento: 0,697 g (82 %).

Ácido de Latanoprost inicial:

Pureza (% de área de HPLC) 96,7 %

Ácido trans-Latanoprost (% de área de HPLC) 2,6 %

Ácido 15-epi-Latanoprost (% de área de HPLC) 0,14 %

Ácido de Latanoprost purificado:

Pureza (% de área de HPLC) 98,2 %

Ácido trans-Latanoprost (área de HPLC %) 0,04 %

Ácido 15-epi-Latanoprost (% de área de HPLC) 0,14 %

Ejemplo 1c.

Purificación del ácido de Latanoprost

Ácido (Z)-7-[(1R,2R,3R,5S)-3,5-Dihidroxi-2-[3(R)-3-hidroxi-5-feniletil]ciclopentil]-5-heptenoico

Se disuelven 0,85 g de ácido de Latanoprost **Ila₁** bruto en diclorometano. La solución se purifica por cromatografía de gravedad en una columna llena de gel de sílice esférico que tiene un tamaño de partícula promedio de 40 a 75 micrómetros y un diámetro de poro de 70 ángstrom /tipo Fuji Chromatorex MB70-40/75/ usando una mezcla de hexano:isopropanol:ácido acético = 1 0:1:0,11 como eluyente. Las fracciones de suficiente pureza se unen y se evaporan. Rendimiento: 0,688 g (81 %).

Ácido Latanoprost inicial:

Pureza (% de área de HPLC) 96,7 %

Ácido trans-Latanoprost (% de área de HPLC) 2,6 %

Ácido 15-epi-Latanoprost (% de área de HPLC) 0,14 %

Ácido de Latanoprost purificado:

Pureza (% de área de HPLC) 99,4 %

Ácido trans-Latanoprost (% de área de HPLC) 0,16 %

Ácido 15-epi-Latanoprost (% de área de HPLC) 0,14 %

Ejemplo 1d.

Purificación del ácido de Latanoprost

Ácido (Z)-7-[(1R,2R,3R,5S)-3,5-Dihidroxi-2-[3(R)-3-hidroxi-5-feniletil]ciclopentil]-5-heptenoico

Se disuelve 1 gramo de ácido de Latanoprost bruto **Ila₁** en diclorometano. La solución se purifica por cromatografía gravitacional en una columna llena de gel de sílice esférico que tiene un tamaño de partícula promedio de 75 micrómetros y un diámetro de poro de 60 ángstrom /tipo YMC GEL SIL S-75/ usando diferentes mezclas de disolventes como eluyente enumeradas en la siguiente tabla. Las fracciones de suficiente pureza se unen y evaporan. Los rendimientos y la calidad del ácido de Latanoprost purificado se enumeran en la Tabla 2:

* Realización no cubierta por la invención reivindicada

ES 2 911 673 T3

Tabla 2

	Sílice: YMC GEL SIL S-75			Cantidad [g]	Área de pureza HPLC [%]	Área del ácido trans- Latanoprost HPLC [%]	Área de HPLC del ácido 15- epi-Latanoprost [%]	Rendimi- ento [%]
Ácido de Latanoprost inicial				165	96,7	2,6	0,14	-
Ácido de Latanoprost purificado								
Ácido de Latanoprost inicial				165	96,7	2,6	0,14	-
1	Eluyente:	Hexano: isopropanol: ácido acético	10:1: 0,11	140	99,4	0,02	0,15	85
2		Hexano: isopropanol: ácido fórmico*	10:1: 0,11	1,00	99,1	0,04	0,14	83
3		Hexano: isopropanol: trifluoro ácido acético*	10:1: 0,10	1,00	89,9	0,05	0,15	82
4		Hexano: isopropanol: ácido acético	9,5:1: 0,11	1,00	99,3	0,03	0,14	76
5		Hexano: isopropanol: ácido acético	10,5: 1: 0,11	1,00	99,5	0,04	0,14	79
6		Heptano: isopropanol: ácido acético*	10:1: 0,11	1,00	99,2	0,06	0,15	79
7		c-Hexano: isopropanol: ácido acético*	9:1: 0,11	1,00	99,3	0,06	0,13	68
8		c-Hexano: isopropanol: ácido acético*	10:1: 0,11	1,00	99,0	0,03	0,14	76
9		c-Hexano: isopropanol: ácido acético*	15:1: 0,11	1,00	99,3	0,02	0,13	80
10		Pentano: isopropanol: ácido acético*	10:1: 0,11	1,00	99,1	0,04	0,14	67
11		Pentano: isopropanol: ácido acético*	15:1: 0,11	1,00	99,2	0,03	0,13	80
12		isooctano:	10:1:	1,00	99,1	0,05	0,15	78

		isopropanol: ácido acético*	0,11					
--	--	--------------------------------	------	--	--	--	--	--

Ejemplo 2.

Preparación de Latanoprost (Ia)

Ácido 5-heptenoico, 7-[(1R,2R,3R,5S)-3,5-dihidroxi-2-[(3R)-3-hidroxi-5-fenilpentil] ciclopentil]-, 1-metiletilo éster, (5Z)-

Se disuelven 140 g de ácido de Latanoprost (**Ia**) en dimetilformamida. A la solución se añaden 128,8 g de carbonato de potasio y 80 ml de yoduro de isopropilo y la mezcla se agita a 50 °C. Después de alcanzar la conversión deseada, la mezcla de reacción se enfría y, bajo agitación, se vierten en la misma una solución de hidrogenosulfato de sodio, hexano y acetato de etilo. Las fases se separan, la capa acuosa se extrae con una mezcla de hexano:acetato de etilo. La fase orgánica se lava consecutivamente con solución de hidrogenocarbonato de sodio y agua y luego se evapora. El residuo sólido (Latanoprost bruto) se disuelve en una mezcla de hexano:diclorometano:isopropanol=20:10:1 y se purifica por cromatografía en gel de sílice irregular/tamaño medio de partícula: 63-200 micrómetros, diámetro de poro: 60 ángstrom/columna usando hexano: diclorometano:isopropanol=20:10:1, hexano:diclorometano:isopropanol=20:10:2 y finalmente mezclas de hexano:diclorometano:isopropanol=20:10:3 como eluyentes. Para la disolución y la cromatografía se utilizan disolventes destilados.

Las fracciones de pureza adecuada se unen y se evaporan. El residuo se disuelve en isopropanol destilado y se filtra a través de un filtro de membrana. La solución de filtrado se evapora y se seca. Rendimiento: 105 g (68 %) de aceite incoloro.

Ensayo (HPLC) 99,8 %
Trans-Latanoprost (HPLC % m) 0,04 %
15-epi-Latanoprost (HPLC % m) 0,14 %

datos de RMN:

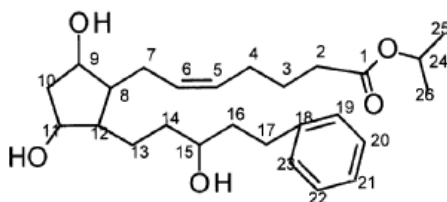


Figura 2

Número	Función	Desplazamiento químico de protones/ppm	Intensidad integrada del espectro de protones	Desplazamiento químico de carbono/ppm
1	C	-	-	172,2
2	CH ₂	2,22	2	33,3
3	CH ₂	1,55	2	24,6
4	CH ₂	2,03	2	26,0
5	CH	5,29	1	128,4
6	CH	5,46	1	130,1
7	CH ₂	2,15; 2,04	1; 1	25,9
8	CH	1,21	1	49,2
19	CH (OH)	3,88 (4,19)	1 (1)	70,8
10	CH ₂	1,97; 1,47	1; 1	43,3
11	CH (OH)	3,62 (4,41)	1 (1)	75,9
12	CH	1,50	1	50,5
13	CH ₂	1,38; 1,32	1; 1	28,4
14	CH ₂	1,44; 1,40	1; 1	34,9
15	CH (OH)	3,38 (4,36)	1 (1)	69,5
16	CH ₂	1,63; 1,56	1; 1	39,1

17	CH ₂	2,69; 2,56	1; 1	31,5
18	C	-	-	142,6
19, 23	CH	7,18	2	128,2
20, 22	CH	7,26	2	128,2
21	CH	7,15	1	125,1
24	CH	4,86	1	66,8
25, 26	CH ₃	1,15	6	21,6

Tabla 3

Ejemplo 3. *

Purificación de ácido de Travoprost

Ácido 7-[(1R,2R,3R,5S)-3,5-dihidroxi-2-[(1E,3R)-3-hidroxi-4-[3-(trifluorometil)fenoxi]-1-buten-1-il]ciclopentil]-, (5Z)-5-heptenoico

Se disuelven 500 mg de ácido de Travoprost **IIB** en diclorometano. La solución se purifica por cromatografía de gravedad en una columna llena de gel de sílice esférico que tiene un tamaño de partícula promedio de 75 micrómetros y un diámetro de poro de 60 ángstrom/tipo YMC GEL SIL S-75/ usando una mezcla de hexano:isopropanol:ácido acético = 10:1:0,11 como eluyente Las fracciones de suficiente pureza se unen y se evaporan. Rendimiento: 420 mg (84 %).

Ácido de Travoprost inicial:

Pureza (% de área de HPLC) 97,34 %
Ácido trans-travoprost (% de área de HPLC) 2,4 %
Ácido 15-epi-travoprost (% de área de HPLC) 0,12 %

Ácido de Travoprost purificado:

Pureza (% de área de HPLC) 98,26 %
Ácido de trans-travoprost (% de área de HPLC) 1,45 %
Ácido 15-epi-travoprost (% de área de HPLC) 0,15 %

datos de RMN:

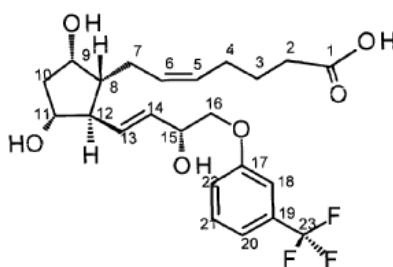


Figura 3

Tabla 4

Número	¹³ C/ ¹⁹ F (ppm)	¹ H (ppm)	Número de ¹ H	Multiplicidad	Constancia de acoplamiento (Hz) (+/- 0,2Hz)
1	174,37	-	-	-	
1-COOH		11,95	1	amplio (s)	
2	33,09	2,13*	2	t	J _{2,3} =7,4
3	24,46	1,49**	2	m (tt)	J _{3,4} =7,4
4	26,06	1,96***	2	m	
5	128,56	5,23	1	dt	J _{5,6} =10,7; J _{4,5} =7,2;
6	129,73	5,43	1	dt	J _{6,7} =7,4

7	24,78	b: 2,10* a: 1,96***	1 1	m m	
8	48,78	1,32	1	m (dddd / tt)	11,1; 10,0; 5,0; 5,0
9	69,58	3,90 ⁺	1	m	
9-OH		4,36 ⁺⁺ ,§	1	amplio (s)	
10	43,96	b: 2,20* a: 1,44**	1 1	ddd ddd	J _{gem} =14,1; J _{10b,11} =8,4; J _{9,10b} =5,8; J _{10a,11} =5,6; J _{9,10a} =2,3;
11	75,64	3,69	1	m	
11-OH		4,53	1	amplio (s)	
12	54,30	2,18*	1	m (td)	
13	133,97	5,57	1	dd	J _{13,14} =15,5; J _{12,13} =8,0
14	131,01	5,51	1	dd	J _{14,15} =5,7
15	69,51	4,32 ⁺⁺	1	q (ddd)	5,6
15-OH		5,125§	1	amplio (s)	
16	72,55	b: 3,96 ⁺ a: 3,93 ⁺	1 1	dd dd	J _{gem} =9,9; J _{15,16b} =4,9 J _{15,16a} =6,6
17	158,97	-	-	-	
18	111,13 (q)	7,20 ⁺	1	m (t/dd)	³ J _{C-18,F} =3,7; J _{18,20} =1,5; J _{18,22} =2,5
19	130,29 (q)	-	-	-	² J _{C-19,F} = 31,7
20	117,01 (q)	7,26 ⁺⁺⁺	1	m (ddd)	³ J _{C-20,F} = 3,8; J _{20,21} =7,8; J _{20,22} =0,7
21	130,68	7,50	1	t (dd)	J _{21,22} =8,2
22	118,75	7,24 ⁺⁺⁺	1	m (ddd)	
23	124,01 (q)	-	-	-	¹ J _{C-23,F} = 272,4
23-F	-61,19 (s, 3)	-	-	-	
*, **, ***, +, ++, +++: Señales ¹ H RMN que se superponen §: estas constancias de acoplamiento y desplazamientos químicos se determinan con base en los datos bibliográficos del Travoprost					

Ejemplo 4. *

Purificación del ácido de Bimatoprost

5

Ácido 5-heptenoico, 7-[(1R, 2R, 3R, 5S)-3,5-dihidroxi-2-[(1E, 3S)-3-hidroxi-5-fenil-1-penten-1-il]ciclopentilo]-, (5Z)-

10

Se disuelven 500 mg de ácido de Bimatoprost **IIc** en diclorometano. La solución se purifica por cromatografía de gravedad en una columna llena de gel de sílice irregular que tiene un tamaño de partícula promedio de 50 micrómetros y un diámetro de poro de 65 ángstrom /tipo Septra Sílice 50/ usando una mezcla de éter diisopropílico:acetona:agua = 40:25:1 como eluyente. Las fracciones de pureza apropiada se unen y se evaporan. Rendimiento: 210 mg (42 %).

Ácido de Bimatoprost inicial:

Pureza (% de área de HPLC) 95,09 %
 Ácido trans-bimatoprost (% de área de HPLC %) 1,51 %
 Ácido 15-epi-bimatoprost (% de área de HPLC) 0,08 %

5

Ácido de Bimatoprost purificado:

Pureza (% de área de HPLC) 98,95 %
 Ácido trans-bimatoprost (% de área de HPLC) 0,75 %
 Ácido 15-epi-bimatoprost (% de área de HPLC) 0,3 %

10

Datos de RMN:

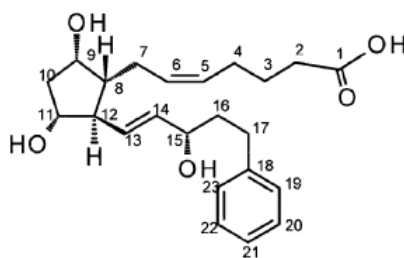


Figura 4

15

Tabla 5

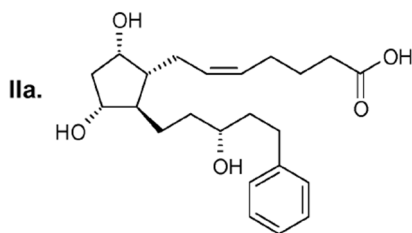
Número	¹³ C (ppm)	¹ H (ppm)	Número de ¹ H	Multiplicidad	Constancia de acoplamiento (Hz) (+/- 0,2Hz)
1	174,34	-	-	-	
1- COOH		11,96	1	amplio	
2	33,15	2,12*	2	m (t)	J _{2,3} =7,4
3	24,51	1,49**	2	m (tt)	J _{3,4} =7,2
4	26,14	1,975***	2	m (q)	J _{4,5} =7,2
5	128,58	5,26	1	dt	J _{5,6} =10,7
6	129,69	5,455 ⁺	1	m (dt)	J _{6,7} =7,7
7	24,79	2,11* 1,995***	1 1	m m	
8	48,86	1,30	1	m (dddd)	10,5; 10,5; 5,2; 5,2
9	69,51	3,91**	1	m	
9-OH		4,35	1	amplio	
10	43,95	β: 2,19* α: 1,44**	1 1	m(ddd) m (ddd)	J _{gem} =14,1; 8,3 ;6,0 5,6; 2,2
11	75,74	3,67	1	m (td/dddd)	7,5; 7,5; 6,4
11-OH		4,50	1	amplio	
12	54,26	2,15*	1	m	
13	132,08	5,365	1	dd	J _{13,14} =15,4; J _{12,13} =8,2
14	135,15	5,43 ⁺	1	m (dd)	J _{14,15} =6,3
15	70,57	3,90**	1	m	
15-OH		4,66	1	amplio	
16	39,52 [§]	1,71*** 1,65***	1 1	m m	
17	31,34	2,58# 2,615#	1 1	m m	

ES 2 911 673 T3

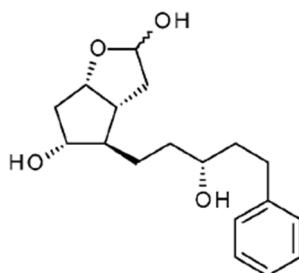
18	142,29	-	-	-	
19, 23	128,20	7,17##	2	d	J _{19,20} =7,4
20, 22	128,24	7,26	2	t	J _{20,21} =7.4
21	125,55	7,15##	1	t	
\$: señales ¹³ C RMN que se superponen con las señales de DMSO. *, **, ***. +, ++, +++, #, ## : Señales ¹ H RMN que se superponen.					

REIVINDICACIONES

1. El procedimiento para la preparación de ácido de Latanoprost de alta pureza de la fórmula II a.

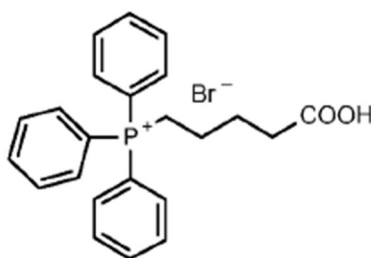


en el que la cantidad de impurezas isoméricas no supera individualmente el 0,15 %, haciendo reaccionar el lactol de la fórmula III



Fórmula III

con el fósforo obtenido a partir del bromuro de trifenil(carboxibutil)fosfonio de la fórmula IV

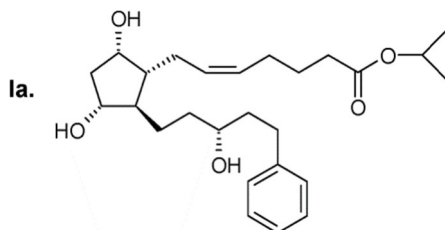


Fórmula IV,

en la reacción de Wittig en presencia de KOBu^t y THF; caracterizado por la purificación del ácido de Latanoprost bruto de la fórmula II a por cromatografía en gel de sílice gravitacional de fase normal, donde se aplica una mezcla de hexano:isopropanol:ácido acético como eluyente en una proporción de (91-73 %): (24-8,7 %): (0,1-4,3 %); y el gel de sílice aplicado es un gel de sílice esférico que tiene un tamaño medio de partícula en el intervalo de 75 a 150 micrómetros.

2. El procedimiento como se define en la reivindicación 1, **caracterizado porque** la relación en la mezcla de eluyentes es de 10:1:0,11.

3. El procedimiento para la preparación de Latanoprost de la fórmula I a de alta pureza.



en el que la pureza del Latanoprost de la fórmula Ia de alta pureza es superior a 99,5 y la cantidad de sus impurezas isoméricas no supera individualmente el 0,15 %, **caracterizado porque** el ácido de Latanoprost de la fórmula IIa se prepara de acuerdo con la reivindicación 1, en el que la cantidad de sus impurezas isoméricas no es superior al 0,15 %

de manera individual, dicho ácido de Latanoprost se esterifica para obtener Latanoprost bruto de la fórmula Ia y dicho Latanoprost bruto se purifica por cromatografía gravitacional en gel de sílice de fase normal.

- 5 4. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 3, **caracterizado porque** como gel de sílice se aplica un gel de sílice irregular que tiene un tamaño medio de partícula de 60 a 200 micrómetros.
5. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 3, **caracterizado porque** como eluyente se aplica una mezcla de eluyentes de múltiples componentes.
- 10 6. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 5, **caracterizado porque** el eluyente es una mezcla en gradiente que contiene hexano, diclorometano e isopropanol, donde la composición de la mezcla se cambia periódicamente con el tiempo.