(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 992 696**

(51) Int. Cl.:

C07C 405/00 (2006.01)
A61P 27/02 (2006.01)
A61P 27/06 (2006.01)
A61K 31/5575 (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **07.07.2022 E 22290046 (6)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **21.08.2024 EP 4303211**

(54) Título: **Proceso industrial para la preparación del éster de (1S,2E)-3-[(1R,2R,3S,5R)-2-[(2Z)-7-(etilamino)-7-oxo-2-hepten-1-il]-3,5-dihidroxiciclopentil]-1-(2-feniletil)-2-propenilo del ácido 6-(nitrooxi)hexanoico y producto de alta pureza**

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
17.12.2024

(73) Titular/es:

NICOX S.A. (100.0%)
Sundesk Sophia AntipolisEmerald Square Rue Evariste Galois
06410 Biot, FR

(72) Inventor/es:

KOVÁCS, SZABOLCS;
SÁNTÁNÉ CSUTOR, ANDREA;
HORTOBÁGYI, IRÉN;
PÓTI, JUDIT;
RONSIN, GAEL y
ALMIRANTE, NICOLETTA

(74) Agente/Representante:

GONZÁLEZ PECES, Gustavo Adolfo

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

DESCRIPCIÓN

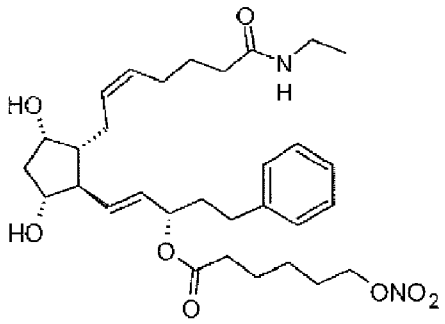
Proceso industrial para la preparación del éster de (1S,2E)-3-[(1R,2R,3S,5R)-2-[(2Z)-7-(etilamino)-7-oxo-2-hepten-1-il]-3,5-dihidroxiciclopentil]-1-(2-feniletil)-2-propenilo del ácido 6-(nitrooxi)hexanoico y producto de alta pureza

Campo de la invención

La presente invención se refiere a un proceso, adecuado para la producción a escala industrial, para preparar éster de (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-ilo del ácido 6-(nitrooxi)hexanoico de alta pureza, al éster de (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-ilo del ácido 6-(nitrooxi)hexanoico de alta pureza prácticamente sin la impureza de éster de 15-(6-clorohexanoílo) de bimatoprost y a formulaciones farmacéuticas oftálmicas que contienen el compuesto de alta pureza.

Antecedentes de la invención

El éster de (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-ilo del ácido 6-(nitrooxi)hexanoico, también denominado en lo sucesivo compuesto (I), tiene la siguiente fórmula (I):



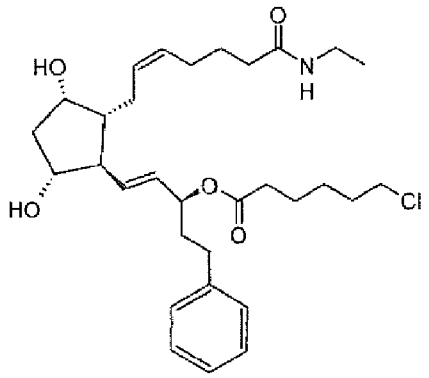
(I)

El nombre químico del compuesto (1) es también: 6-(nitrooxi)hexanoato de (1S,2E)-3-{(1R,2R,3S,5R)-2-[(2Z)-7-(etilamino)-7-oxohept-2-en-1-il]-3,5-dihidroxiciclopentil}-1-(2-feniletil)prop-2-en-1-ilo.

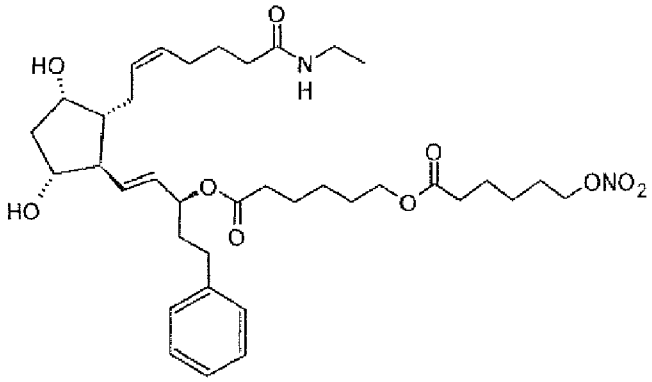
El éster de (1S,2E)-3-[(1R,2R,3S,5R)-2-[(2Z)-7-(etilamino)-7-oxo-2-hepten-1-il]-3,5-dihidroxiciclopentil]-1-(2-feniletil)-2-propeno-1-ilo del ácido 6-(nitrooxi)hexanoico es un análogo de prostaglandina que ha demostrado su eficacia como agente reductor de TOP (Impagnatiello F., Toris C.B., Batugo M., Prasanna G., Borghi V., Bastia E., Ongini E., Krauss A.H.P., Invest. Ophthalmol. Vis. Sci., 2015, 56:6558-6564) y se ha evaluado su eficacia como fármaco reductor de la presión intraocular (PIO) en pacientes con glaucoma de ángulo abierto o hipertensión ocular.

El estudio y el control de la presencia de impurezas en los principios activos farmacéuticos (PAF) es un tema central en la producción de fármacos para garantizar niveles de calidad adecuados en los productos fabricados. Los límites de cada impureza en los PAF producidos son objeto de directrices específicas publicadas por organismos internacionales. En los últimos años, se ha dado cada vez más importancia a la cuantificación de las impurezas genotóxicas potenciales, es decir, las que pueden causar daños en el ADN que impliquen mutaciones genéticas. En concreto, los límites de las impurezas con una o varias funciones de alerta se establecen con arreglo a directrices específicas.

Los procedimientos de preparación del éster de (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-ilo del ácido 6-(nitrooxi)hexanoico ya se han descrito; los procedimientos de síntesis se describen en la patente del compuesto original WO2009/136281 y en las solicitudes de patente de preparación WO2019/162149 y WO2021/023693. El compuesto (I) preparado según los procesos divulgados en los documentos WO2019/162149 y WO2021/023693 contiene dos impurezas principales, que son el éster de 15-(6-clorohexanoílo) de bimatoprost de fórmula (II), que es un compuesto potencialmente genotóxico, y el éster de bimatoprost del ácido 6-{[6-(nitrooxi)hexanoil]oxi}hexanoico de fórmula (III):

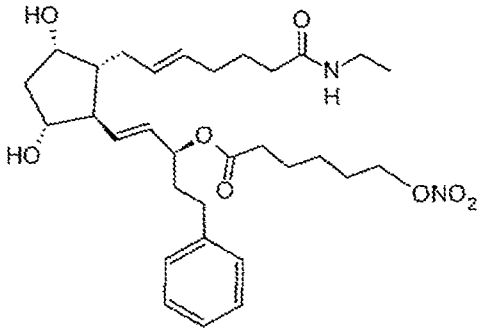


(II)



(III)

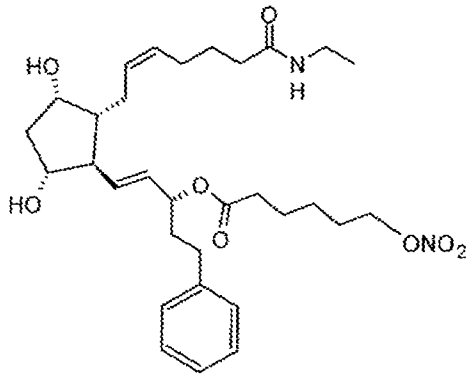
Otras impurezas químicas conocidas contenidas en el compuesto (I) son las impurezas isoméricas, tales como 6-(nitrooxi)hexanoato de (1E,3S)-1-((1R,2R,3S,5R)-2-((2E)-7-(etilamino)-7-oxohept-2-en-1-il)-3,5-dihidroxiciclopentil)-5-fenilpent-1-en-3-ilo, que es el 5,6-trans-compuesto (I) de fórmula (VII):



(VII)

(5,6-trans-compuesto (I))

y 6-(nitrooxi)hexanoato de (1E,3R)-1-((1R,2R,3S,5R)-2-((2Z)-7-(etilamino)-7-oxohept-2-en-1-il)-3,5-dihidroxiciclopentil)-5-fenilpent-1-en-3-ilo, que es el 15-epi-compuesto (I) de fórmula (VIII):

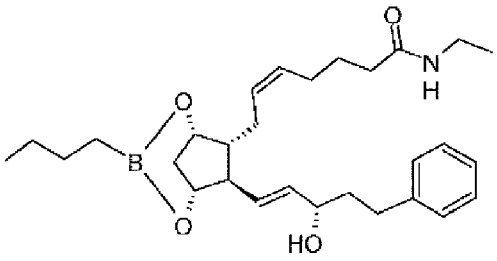


(VIII)

(15-epi-compuesto (I))

La presencia de estas impurezas es un problema crucial para la producción a gran escala del compuesto (I) de calidad farmacéutica, ya que es un aceite y no puede purificarse por cristalización. Además, el compuesto (I) y las impurezas de éster de 15-(6-clorohexanoílo) de bimatoprost de fórmula (II) y éster de bimatoprost del ácido 6-{[6-(nitrooxi)hexanoil]oxi}hexanoico de fórmula (III) tienen polaridades similares. Por lo tanto, la eliminación de estas impurezas requiere varias purificaciones que reducen el rendimiento del proceso y aumentan el coste de la preparación del compuesto (I) a escala comercial.

El documento WO 2019/162149 divulga un proceso industrial para la preparación del compuesto (I). El proceso incluye: la protección de C9-OH y C11-OH del bimatoprost con ácido butilborónico para formar butilboronato de bimatoprost de fórmula (IV),



(IV)

a continuación, la esterificación del C15-OH haciendo reaccionar el butilboronato de bimatoprost (IV) con cloruro de 6-(nitrooxi)hexanoílo y la eliminación del grupo protector de butilboronato. El compuesto (I) bruto se purifica mediante cromatografía en columna rápida. El cloruro de 6-(nitrooxi)hexanoílo se sintetiza a partir del ácido 6-(nitrooxi)hexanoico que se prepara mediante una reacción de apertura de anillo de la ε-caprolactona y la posterior nitración de la sal alcalina del ácido 6-hidroxihexanoico con una mezcla de HNO_3 y H_2SO_4 en diclorometano. Los intermedios ácido 6-(nitrooxi)hexanoico y cloruro de 6-(nitrooxi)hexanoílo se utilizan sin purificar. El compuesto (I) obtenido contiene entre un 0,15 % y un 0,24 % (% de área de HPLC) de éster de 15-(6-clorohexanoílo) de bimatoprost (II) y un 0,40 % (% de área de HPLC %) de éster de bimatoprost del ácido 6-{[6-(nitrooxi)hexanoil]oxi}hexanoico (III).

El éster de 15-(6-clorohexanoílo) de bimatoprost de fórmula (II) es un producto secundario que se forma durante la etapa de esterificación por reacción de intercambio del grupo nitrooxi del 6-(nitrooxi)hexanoato de (1E,3S)-1-{(1S,5R,6R,7R)-3-butil-7-(2Z)-7-(etilamino)-7-oxohept-2-en-1-il]-2,4-dioxa-3-borabiciclo[3. 1]octan-6-il}-5-fenilpent-1-en-3-ilo; al final del proceso, la eliminación del grupo protector de éster boronato da lugar al éster de 15-(6-clorohexanoílo) de bimatoprost.

El éster de bimatoprost del ácido 6-{[6-(nitrooxi)hexanoil]oxi}hexanoico de fórmula (III) deriva de la reacción del butilboronato de bimatoprost de fórmula (IV) con el cloruro de 6-[6-nitrooxihexanoil]oxi}hexanoílo que es una impureza del intermedio cloruro de 6-(nitrooxi)hexanoílo; tras la esterificación, la eliminación de la protección de butilboronato conduce al éster de bimatoprost del ácido 6-{[6-(nitrooxi)hexanoil]oxi}hexanoico de fórmula (III).

El documento WO 2021/023693 divulgó una mejora del proceso divulgado en el documento WO 2019/162149 que permite reducir la formación del éster de bimatoprost del ácido 6-{[6-(nitrooxi)hexanoil]oxi}hexanoico de fórmula (III). En este procedimiento, el ácido 6-(nitrooxi)hexanoico se purifica mediante cromatografía en fase inversa al final de la etapa de nitración de la sal alcalina del ácido 6-hidroxihexanoico.

El compuesto (I) bruto preparado según el proceso del documento WO 2021/023693 tiene una pureza HPLC del 73 % (% de área de HPLC) y contiene aproximadamente un 0,1% (% de área de HPLC) de éster de bimatoprost 15-(6-clorohexanoil) de fórmula (II) y menos del 0,05 % (% de área de HPLC) (umbral de HPLC) de éster de bimatoprost del ácido 6-{[6-(nitrooxi)hexanoil]oxi}hexanoico (III) antes de la última purificación cromatográfica.

La síntesis del compuesto (I) divulgada en el documento WO 2009/136281 (ejemplo B-1) incluye: la protección de los grupos C9-OH y C11-OH de bimatoprost con ácido butilborónico para formar butilboronato de bimatoprost de fórmula (IV), la esterificación del C15-OH con cloruro de 6-bromohexanoílo para obtener el éster de 15-(6-bromohexanoílo) de la forma protegida de butilboronato de bimatoprost, que se convierte en el derivado de nitrato mediante nitrato de plata en acetonitrilo, la eliminación del grupo butilboronato y la purificación del producto mediante cromatografía en fase inversa. Los principales inconvenientes de la síntesis anterior son: el uso de más de una cantidad equimolar de cloruro de 6-bromohexanoílo que tiene una alerta estructural de potencial mutagenicidad; el uso de nitrato de plata que genera una gran cantidad de sales de plata en las aguas residuales, la posible formación de la impureza éster de 15-(6-bromohexanoílo) de bimatoprost que se deriva de la nitración incompleta del intermedio éster de 15-(6-bromohexanoílo) de butilboronato de bimatoprost, y la formación del producto secundario éster de 15-(6-clorohexanoílo) de bimatoprost de fórmula (II) que se deriva de la nitración incompleta del éster de 15-(6-clorohexanoílo) del butilboronato de bimatoprost. El éster de 15-(6-clorohexanoílo) del butilboronato de bimatoprost es un producto secundario de la reacción de esterificación que se forma por reacción de intercambio de halógenos entre el átomo de bromo del éster de 15-(6-bromohexanoílo) del butilboronato de bimatoprost y los aniones cloro libres, que se forman durante la etapa de esterificación, promovida por la presencia de una base en el medio de reacción.

El documento WO 2009/136281 no menciona el perfil de impurezas del producto final, y los experimentos llevados a cabo por los inventores demostraron que el compuesto (I) preparado según el proceso divulgado por el documento WO 2009/136281 contiene aproximadamente un 8,34 % (% de área de HPLC) de éster de 15-(6-clorohexanoílo) de bimatoprost de fórmula (II).

El documento WO 2009/136281 también divulga un proceso alternativo para la preparación de derivados de bimatoprost de 15-acilalquinitrato (ejemplos N-1 y O-1). La síntesis comprende la reacción del bimatoprost en una forma con protección de boronato con un cloruro de ácido nitrato-alquilcarboxílico en presencia de 4-dimetilaminopiridina (DMAP) sobre un soporte de resina (PS-DMAP), la eliminación del grupo protector de boronato y la purificación mediante cromatografía en columna de gel de sílice. Aunque este procedimiento alternativo evita el uso de cloruro de 6-bromohexanoílo y la eliminación de las sales de plata, las principales desventajas del proceso es el uso de 4-dimetilaminopiridina sobre un soporte de resina que hace que el proceso no sea adecuado para la ampliación a escala comercial y es caro, además, el cloruro de ácido nitrato-alquilcarboxílico se añade en gran exceso.

El documento WO2009/136281 también divulga otro proceso (ejemplos Q1) para la preparación de derivados de 15-acilalquinitrato de bimatoprost. En este proceso, los compuestos se obtuvieron por esterificación del butilboronato de bimatoprost con un exceso de nitrato-alquil-(p-nitrofenil)-carboxilato en presencia de 4-dimetilaminopiridina.

La principal desventaja de esta síntesis es la eliminación del nitrato-alquil-(p-nitrofenil)-carboxilato sin reaccionar y del subproducto p-nitrofenol por procedimientos cromatográficos.

Por lo tanto, existe la necesidad de obtener éster de (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-ilo del ácido 6-(nitrooxi)hexanoico de alta pureza que sea adecuado para la fabricación de formas farmacéuticas oftálmicas.

La presente invención resuelve el problema mencionado proporcionando un proceso industrialmente viable para la preparación de éster de (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-ilo del ácido 6-(nitrooxi)hexanoico de alta pureza de fórmula (I).

Descripción de la invención

La presente invención proporciona un proceso para la síntesis del éster de (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-ilo del ácido 6-(nitrooxi)hexanoico de fórmula (I) (compuesto (1)) que es adecuado para la producción a escala industrial y que permite preparar el compuesto (I) de gran pureza con alto rendimiento.

El proceso de la presente invención incluye una etapa de preparación eficiente de reacciones en un único reactor del compuesto (I) bruto a partir de bimatoprost y ácido 6-(nitrooxi)hexanoico, seguida de una etapa de purificación altamente eficiente del compuesto (I) bruto que incluye, en primer lugar, una cromatografía en columna de gel de sílice por gravedad en fase normal para eliminar casi todas las impurezas derivadas de la etapa de preparación, seguida de una cromatografía de filtración en gel de sílice que tiene el alcance de eliminar los disolventes de punto de ebullición más alto. El proceso es aplicable a la preparación a gran escala del compuesto (I), por ejemplo, hasta 650 gramos. Una ventaja importante del proceso de la invención es que este proceso es adecuado para la preparación del éster de (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-ilo del ácido 6-(nitrooxi)hexanoico de alta pureza de fórmula (I), y, en efecto, el compuesto obtenido por el proceso de la invención no contiene el éster de 15-(6-clorohexanoílo) de bimatoprost (II) y la cantidad de impurezas totales no es

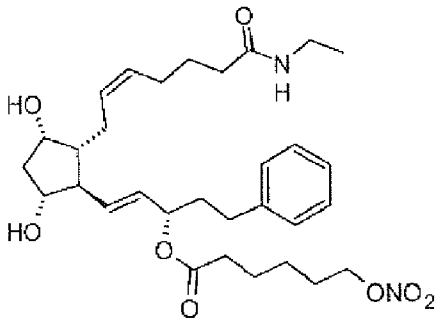
superior (≤) al 0,20 % (% de área de HPLC). El alto rendimiento químico global del proceso, de aproximadamente el 70 %, y la elevada eficacia de la etapa de purificación hacen de este proceso un procedimiento de ahorro de costes fácilmente aplicable a la preparación a escala industrial del éster de (1S,2E)-3-[(1R,2R,3S,5R)-2-[(2Z)-7-(etilamino)-7-oxo-2-hepten-1-il]-3,5-dihidroxiciclopentil]-1-(2-feniletil)-2-propen-1-ilo del ácido 6-(nitrooxi)hexanoico de formula (I) de calidad farmacéutica.

El proceso de la invención permite preparar el éster de (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-ilo del ácido 6-(nitrooxi)hexanoico de fórmula (I) prácticamente sin la impureza éster de 15-(6-clorohexanoílo) de bimatoprost de fórmula (II) y que contiene una cantidad de impurezas totales no superior (≤) al 0,20 % (% de área de HPLC), preferentemente la cantidad de impurezas totales no es superior (≤) al 0,15 % (% de área de HPLC), más preferentemente la cantidad de impurezas totales no es superior (≤) al 0,10 % (% de área de HPLC).

Las definiciones anteriores "no contiene éster de 15-(6-clorohexanoílo) de bimatoprost (II)" y "prácticamente sin la impureza éster de 15-(6-clorohexanoílo) de bimatoprost de fórmula (II)" significan que la cantidad de dicho compuesto está por debajo del límite de detección (LDD) del procedimiento de HPLC que se divulga a continuación.

Descripción detallada de la invención

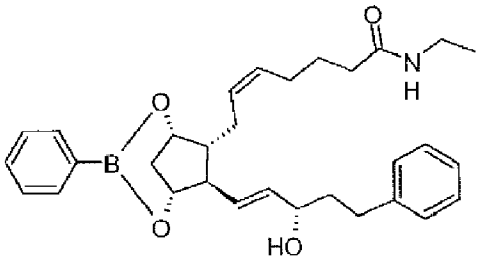
La presente invención se refiere a un proceso para la preparación del éster de (1S,2E)-3-[(1R,2R,3S,5R)-2-[(2Z)-7-(etilamino)-7-oxo-2-hepten-1-il]-3,5-dihidroxiciclopentil]-1-(2-feniletil)-2-propen-1-ilo del ácido 6-(nitrooxi)hexanoico de fórmula (I):



(I)

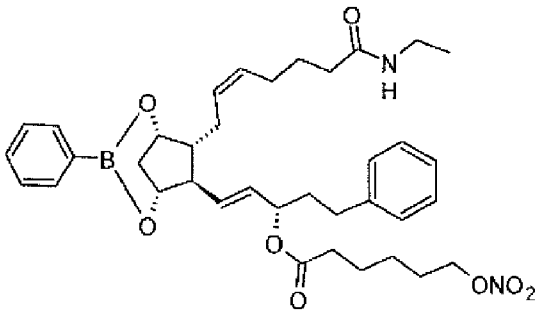
comprendiendo dicho proceso las etapas siguientes:

1) hacer reaccionar bimatoprost con ácido fenilborónico en tolueno a la temperatura de reflujo y eliminar el agua por destilación azeotrópica para obtener fenilboronato de bimatoprost de fórmula (V):



(V)

2) enfriar la solución hasta 25 °C y añadir N,N'-diisopropilcarbodiimida, una cantidad catalítica de dimetilaminopiridina y ácido 6-(nitrooxi)hexanoico para obtener 6-(nitrooxi)hexanoato de (1E,3S)-1-{(1S,5R,6R,7R)-7-[(2Z)-7-(etilamino)-7-oxohept-2-en-1-il]-3-fenil-2,4-dioxa-3-borabiciclo[3.,1]octan-6-il}-5-fenilpent-1-en-3-ilo de fórmula (VI):



(VI)

3) eliminar el grupo protector de fenilboronato en condiciones básicas;

4) separar la fase orgánica, lavar la fase orgánica y evaporar el disolvente;

5) agitar el producto bruto en diclorometano, filtrar la mezcla y evaporar el disolvente para obtener el compuesto bruto de fórmula (I);

6) purificar el compuesto bruto de fórmula (I) aplicando una cromatografía en columna de gel de sílice por gravedad en fase normal utilizando una mezcla eluyente que contiene éter diisopropílico, acetona y agua en una proporción en volumen de 40:15:0,5;

7) recoger las fracciones de pureza adecuada y evaporar el disolvente para obtener el compuesto puro de fórmula (I);

8) disolver el compuesto puro de fórmula (I) de la etapa 7) en cloruro de metileno destilado y metanol, purificar la solución por cromatografía por gravedad utilizando una mezcla eluyente que contiene cloruro de metileno destilado y metanol en una proporción en volumen de 30:1; recoger las fracciones de pureza adecuada y evaporar el disolvente;

9) disolver el compuesto puro de fórmula (I) de la etapa 8) en un disolvente adecuado, tratar la solución obtenida con carbón activado y, a continuación, separar el carbón activado de la solución por filtración y eliminar el disolvente por evaporación al vacío para obtener el éster de (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-ilo del ácido 6-(nitrooxi)hexanoico;

en el que el proceso se caracteriza por que el compuesto de fórmula (I) obtenido no contiene el éster de 15-(6-clorohexanoílo) de bimatoprost de fórmula (II), y tiene una cantidad de impurezas totales no superior (≤) al 0,20 % (% de área de HPLC); preferentemente la cantidad de impurezas totales no es superior (≤) al 0,1 % (% de área de HPLC).

En la etapa de reacción 1), preferentemente la proporción molar de bimatoprost:ácido fenilborónico es de 1:1,1.

En la etapa de reacción 2) se añaden preferentemente 2,0 equiv. de N,N'-diisopropilcarbodiimida, 0,2 equiv. de dimetilaminopiridina y de 1,8 a 2,2 equiv. de ácido 6-(nitrooxi)hexanoico.

En la etapa de reacción 3), el grupo protector de fenilboronato se elimina preferentemente con una solución de NaOH. En concreto, el grupo protector de fenilboronato se elimina inactivando la mezcla de reacción obtenida en la etapa 2) con metanol, añadiendo a continuación una mezcla de cloruro de metileno y 6,3 equiv. de NaOH en forma de una solución de NaOH 0,5 M.

Preferentemente, en la etapa de reacción 4), la fase orgánica se lava en primer lugar con una solución acuosa de hidrogenosulfato de sodio y dos veces con una solución acuosa de NaCl al 15 % p/p.

Preferentemente, el proceso de la invención produce el compuesto de fórmula (I) que contiene no más (≤) del 0,10 % (% de área de HPLC) de impurezas totales.

Otra realización de la presente invención se refiere a un proceso para la síntesis del éster de (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-ilo del ácido 6-(nitrooxi)hexanoico de fórmula (I) que comprende las siguientes etapas:

1) hacer reaccionar bimatoprost (1 equiv.) con ácido fenilborónico (1,1 equiv.) en tolueno para proteger los grupos 9,11-hidroxi del bimatoprost; calentar la mezcla de reacción hasta la temperatura de reflujo del tolueno para eliminar por destilación azeotrópica con agua y agitar la mezcla de reacción a la temperatura de reflujo hasta la formación del fenilboronato de bimatoprost de fórmula (V);

2) enfriar la mezcla de reacción hasta 25 °C y añadir N,N'-diisopropilcarbodiimida (2,0 equiv.), una cantidad catalítica de dimetilaminopiridina (0,2 equiv.) y ácido 6-(nitrooxi)hexanoico (de 1,8 a 2,2 equiv.) para obtener 6-(nitrooxi)hexanoato de (1E,3S)-1-{(1S,5R,6R,7R)-7-[(2Z)-7-(etilamino)-7-oxohept-2-en-1-il]-3-fenil-2,4-dioxa-3-borabiciclo[3.2.1]octan-6-il}-5-fenilpent-1-en-3-ilo de fórmula (VI);

3) al final de la esterificación, inactivar la mezcla de reacción con metanol, añadir cloruro de metileno y una solución de NaOH 0,5 M y, a continuación, agitar la mezcla resultante para completar la eliminación del grupo protector de fenilboronato, en el que se utilizan preferentemente 6,3 equiv. de NaOH;

4) separar la fase orgánica y lavar la fase orgánica en primer lugar con una solución acuosa de hidrogenosulfato de sodio y dos veces con una solución acuosa de NaCl al 15 % p/p, y evaporar después el disolvente a una temperatura inferior a 45 °C;

5) añadir diclorometano a la mezcla bruta y agitar la mezcla a 10 °C durante 30 minutos, eliminar la N,N'-diisopropilurea por filtración y evaporar el disolvente de la solución filtrada para obtener el compuesto de fórmula (I) bruto;

6) purificar el compuesto de fórmula (I) bruto por medio de cromatografía en columna de gel de sílice por gravedad en fase normal utilizando una mezcla eluyente que contiene éter diisopropílico/acetona/agua en una proporción en volumen de 40:15:0,5;

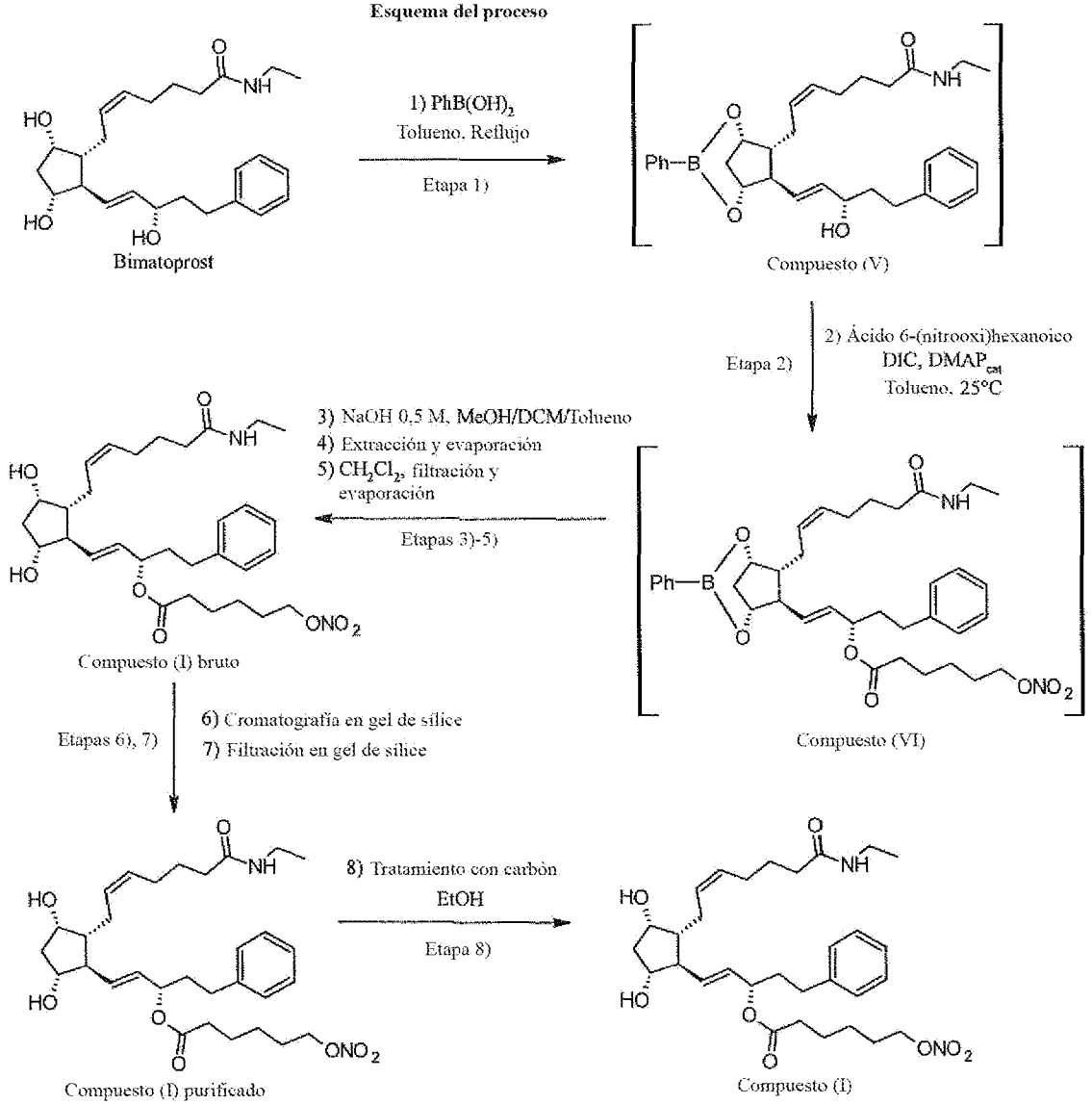
7) recoger las fracciones de pureza adecuada y evaporar el disolvente para obtener el compuesto puro de fórmula (I);

8) disolver el compuesto puro de fórmula (I) obtenido en la etapa 7) y purificar la solución por cromatografía por gravedad en una columna cargada con sílice utilizando una mezcla eluyente que contiene cloruro de metileno destilado/metanol destilado en una proporción de 30:1 en volumen; recoger las fracciones de pureza adecuada y evaporar el disolvente para obtener el compuesto de fórmula (I) puro en forma de aceite;

9) disolver el compuesto de fórmula (I) puro obtenido en la etapa 8) en etanol, tratar la solución obtenida con carbón activado, a continuación eliminar el carbón activado por filtración y eliminar el etanol por evaporación al vacío que conduce al compuesto de fórmula (I) puro final, en el que el proceso se caracteriza por que el compuesto de fórmula (I) obtenido no contiene el éster de 15-(6-clorohexanoílo) de bimatoprost de fórmula (II), y tiene una cantidad de impurezas totales no superior (≤) al 0,20 % (% de área de HPLC); preferentemente, la cantidad de impurezas totales no es superior (≤) al 0,10 % (% de área de HPLC).

El "equiv." (equivalente) anterior significa el equivalente molar de cada reactivo y se calcula con respecto a los moles de bimatoprost.

El proceso descrito anteriormente se ilustra en el siguiente esquema.



El proceso de la invención presenta varias ventajas, permite eliminar la formación de éster de 15-(6-clorohexanoílo) de bimatoprost de fórmula (II) y reducir la cantidad de éster de bimatoprost del ácido 6-{[6-(nitrooxi)hexanoil]oxi}hexanoico de fórmula (III) por debajo del límite de cuantificación, que es del 0,05 % p/p. Además, la evaluación de la pureza del compuesto (I) realizada por HPLC demostró que, además, la cantidad de cada una de las impurezas 5,6-trans-compuesto (I) de fórmula (VII) y 15-epi-compuesto (I) de fórmula (VIII) no es superior (≤) al 0,05 % p/p.

Otra ventaja del proceso de la invención es que la síntesis del compuesto de fórmula (I) bruto puede realizarse en una preparación de reacciones en un solo reactor en la que las etapas 1) a 3) descritas anteriormente se llevan a cabo sin aislar ni purificar los productos intermedios resultantes.

El proceso de la presente invención proporciona el éster de (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-ilo del ácido 6-(nitrooxi)hexanoico de fórmula (I) que no contiene la impureza éster de 15-(6-clorohexanoílo) de bimatoprost de fórmula (II) y que contiene una cantidad de impurezas totales no superior (≤) al 0,20 % (% de área de HPLC), preferentemente la cantidad de impurezas totales no es superior (≤) al 0,15 % (% de área de HPLC), más preferentemente la cantidad de impurezas totales no es superior (≤) al 0,10 % (% de área de HPLC).

En una realización de la invención, el proceso proporciona el éster de (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-ilo del ácido 6-(nitrooxi)hexanoico de fórmula (I) que no contiene éster de 15-(6-clorohexanoílo) de bimatoprost de fórmula (II), en el que dicho compuesto de fórmula (I) contiene:

- no más (≤) del 0,05 % p/p de éster de bimatoprost del ácido 6-{[6-(nitrooxi)hexanoil]oxi}hexanoico de fórmula (III);

- no más (≤) del 0,05 % p/p de 6-(nitrooxi)hexanoato de (1E,3S)-1-((1R,2R,3S,5R)-2-((2E)-7-(etilamino)-7-oxohept-2-en-1-il)-3,5-dihidroxiciclopentil)-5-fenilpent-1-en-3-ilo de fórmula (VII) (5,6-trans-compuesto (I)); y

- no más (≤) del 0,05 % p/p de 6-(nitrooxi)hexanoato de (1E,3R)-1-((1R,2R,3S,5R)-2-((2Z)-7-(etilamino)-7-oxohept-2-en-1-il)-3,5-dihidroxiciclopentil)-5-fenilpent-1-en-3-ilo de fórmula (VIII) [15-epi-compuesto (I)]; y

en el que la cantidad de impurezas totales no es superior (≤) al 0,20 % (% de área de HPLC).

En otra realización de la invención, el proceso proporciona el éster de (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-ilo del ácido 6-(nitrooxi)hexanoico de fórmula (I) que no contiene éster de 15-(6-clorohexanoílo) de bimatoprost de fórmula (II), en el que dicho compuesto de fórmula (I) contiene:

- menos (<) del 0,05 % p/p del éster de bimatoprost del ácido 6-{[6-(nitrooxi)hexanoil]oxi}hexanoico) de fórmula (III);

- no más (≤) del 0,05 % p/p de 6-(nitrooxi)hexanoato de (1E,3S)-1-((1R,2R,3S,5R)-2-((2E)-7-(etilamino)-7-oxohept-2-en-1-il)-3,5-dihidroxiciclopentil)-5-fenilpent-1-en-3-ilo de fórmula (VII) (5,6-trans-compuesto (I)); y

- menos (<) del 0,05 % p/p de 6-(nitrooxi)hexanoato de (1E,3R)-1-((1R,2R,3S,5R)-2-((2Z)-7-(etilamino)-7-oxohept-2-en-1-il)-3,5-dihidroxiciclopentil)-5-fenilpent-1-en-3-il de fórmula (VIII) (15-epi-compuesto (I)); y

en el que la cantidad de impurezas totales no es superior (≤) al 0,20 % (% de área de HPLC).

En otra realización de la invención, el proceso proporciona el éster de (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-ilo del ácido 6-(nitrooxi)hexanoico de fórmula (I) que no contiene éster de 15-(6-clorohexanoílo) de bimatoprost de fórmula (II), en el que dicho compuesto de fórmula (I) contiene:

- menos (<) del 0,05 % p/p del éster de bimatoprost del ácido 6-{[6-(nitrooxi)hexanoil]oxi}hexanoico) de fórmula (III);

- no más (≤) del 0,05 % p/p de 6-(nitrooxi)hexanoato de (1E,3S)-1-((1R,2R,3S,5R)-2-((2E)-7-(etilamino)-7-oxohept-2-en-1-il)-3,5-dihidroxiciclopentil)-5-fenilpent-1-en-3-ilo de fórmula (VII) (5,6-trans-compuesto (I)); y

- menos (<) del 0,05 % p/p de 6-(nitrooxi)hexanoato de (1E,3R)-1-((1R,2R,3S,5R)-2-((2Z)-7-(etilamino)-7-oxohept-2-en-1-il)-3,5-dihidroxiciclopentil)-5-fenilpent-1-en-3-il de fórmula (VIII) (15-epi-compuesto (I)); y

en el que la cantidad de impurezas totales no es superior (≤) al 0,15 % (% de área de HPLC).

En otra realización de la invención, el proceso proporciona el éster de (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-ilo del ácido 6-(nitrooxi)hexanoico de fórmula (I) que no contiene éster de 15-(6-clorohexanoílo) de bimatoprost de fórmula (II), en el que dicho compuesto de fórmula (I) contiene:

- menos (<) del 0,05 % p/p del éster de bimatoprost del ácido 6-{[6-(nitrooxi)hexanoil]oxi}hexanoico) de fórmula (III);

- no más (≤) del 0,05 % p/p de 6-(nitrooxi)hexanoato de (1E,3S)-1-((1R,2R,3S,5R)-2-((2E)-7-(etilamino)-7-oxohept-2-en-1-il)-3,5-dihidroxiciclopentil)-5-fenilpent-1-en-3-ilo de fórmula (VII) (5,6-trans-compuesto (I)); y

- menos (<) del 0,05 % p/p de 6-(nitrooxi)hexanoato de (1E,3R)-1-((1R,2R,3S,5R)-2-((2Z)-7-(etilamino)-7-oxohept-2-en-1-il)-3,5-dihidroxiciclopentil)-5-fenilpent-1-en-3-ilo de fórmula (VIII) (15-epi-compuesto (1)); y

en el que la cantidad de impurezas totales no es superior (≤) al 0,10 % (% de área de HPLC).

En una realización no abarcada por las reivindicaciones, la invención divulga una composición farmacéutica oftálmica que comprende el éster de (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-ilo del ácido 6-(nitrooxi)hexanoico de fórmula (I) que no contiene éster de 15-(6-clorohexanoílo) de bimatoprost de fórmula (II), y que contiene una cantidad de impurezas totales no superior (≤) al 0,20 % (% de área de HPLC) y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable, preferentemente la cantidad de impurezas totales no es superior (≤) al 0,15 % (% de área de HPLC), más preferentemente la cantidad de impurezas totales no es superior (≤) al 0,10 % (% de área de HPLC).

En otra realización no abarcada por las reivindicaciones, la invención divulga composiciones farmacéuticas oftálmicas que comprenden el éster de (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-ilo del ácido 6-(nitrooxi)hexanoico de fórmula (I) que no contiene éster de 15-(6-clorohexanoílo) de bimatoprost de fórmula (II), en el que dicho compuesto de fórmula (I) contiene: no más (≤) del 0,05 % p/p de éster de bimatoprost del ácido 6-{[6-(nitrooxi)hexanoil]oxi}hexanoico de fórmula (III), no más (≤) del 0,05 % p/p de 6-(nitrooxi)hexanoato de (1E,3S)-1-((1R,2R,3S,5R)-2-((2E)-7-(etilamino)-7-oxohept-2-en-1-il)-3,5-dihidroxiciclopentil)-5-fenilpent-1-en-3-ilo de fórmula (VII) [5,6-trans-compuesto (I)], no más (≤) del 0,05 % p/p de 6-(nitrooxi)hexanoato de (1E,3R)-1-((1R,2R,3S,5R)-2-((2Z)-7-(etilamino)-7-oxohept-2-en-1-il)-3,5-dihidroxiciclopentil)-5-fenilpent-1-en-3-ilo de fórmula (VIII) [15-epi-compuesto (I)], en el que la cantidad de impurezas totales no es superior (≤) al 0,20 % (% de área de HPLC), y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.

En otra realización no abarcada por las reivindicaciones, la invención divulga una composición farmacéutica oftálmica que comprende el éster de (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-ilo del ácido 6-(nitrooxi)hexanoico de fórmula (I) que no contiene éster de 15-(6-clorohexanoílo) de bimatoprost de fórmula (II), en el que dicho compuesto de fórmula (1) contiene: menos (<) del 0,05 % p/p de éster de bimatoprost del ácido 6-{[6-(nitrooxi)hexanoil]oxi}hexanoico de fórmula (III), no más (≤) del 0,05 % p/p de 6-(nitrooxi)hexanoato de (1E,3S)-1-((1R,2R,3S,5R)-2-((2E)-7-(etilamino)-7-oxohept-2-en-1-il)-3,5-dihidroxiciclopentil)-5-fenilpent-1-en-3-ilo de fórmula (VII) [5,6-trans-compuesto (I)], menos (<) del 0,05 % p/p de 6-(nitrooxi)hexanoato de (1E,3R)-1-((1R,2R,3S,5R)-2-((2Z)-7-(etilamino)-7-oxohept-2-en-1-il)-3,5-dihidroxiciclopentil)-5-fenilpent-1-en-3-ilo de fórmula (VIII) (15-epi-compuesto (I)), y en el que la cantidad de impurezas totales no es superior (≤) al 0,20 % (% de área de HPLC) y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.

En otra realización no abarcada por las reivindicaciones, la invención proporciona composiciones farmacéuticas oftálmicas que comprenden el éster de (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-ilo del ácido 6-(nitrooxi)hexanoico de fórmula (I) que no contiene éster de 15-(6-clorohexanoílo) de bimatoprost de fórmula (II), en el que dicho compuesto de fórmula (I) contiene menos (<) del 0,05 % p/p de éster de bimatoprost del ácido 6-{[6-(nitrooxi)hexanoil]oxi}hexanoico de fórmula (III), no más (≤) del 0,05 % p/p de 6-(nitrooxi)hexanoato de (1E,3S)-1-((1R,2R,3S,5R)-2-((2E)-7-(etilamino)-7-oxohept-2-en-1-il)-3,5-dihidroxiciclopentil)-5-fenilpent-1-en-3-ilo de fórmula (VII) [5,6-trans-compuesto (I)], menos (<) del 0,05 % p/p de 6-(nitrooxi)hexanoato de (1E,3R)-1-((1R,2R,3S,5R)-2-((2Z)-7-(etilamino)-7-oxohept-2-en-1-il)-3,5-dihidroxiciclopentil)-5-fenilpent-1-en-3-ilo de fórmula (VIII) (15-epi-compuesto (I)), y en el que la cantidad de impurezas totales no es superior (≤) al 0,15 % (% de área de HPLC) y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.

En otra realización no abarcada por las reivindicaciones, la invención divulga composiciones farmacéuticas oftálmicas que comprenden el éster de (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-ilo del ácido 6-(nitrooxi)hexanoico de fórmula (I) que no contiene éster de 15-(6-clorohexanoílo) de bimatoprost de fórmula (II), en el que dicho compuesto de fórmula (I) contiene: menos (<) del 0,05 % p/p de éster de bimatoprost del ácido 6-{[6-(nitrooxi)hexanoil]oxi}hexanoico de fórmula (III), no más (≤) del 0,05 % p/p de 6-(nitrooxi)hexanoato de (1E,3S)-1-((1R,2R,3S,5R)-2-((2E)-7-(etilamino)-7-oxohept-2-en-1-il)-3,5-dihidroxiciclopentil)-5-fenilpent-1-en-3-ilo de fórmula (VII) [5,6-trans-compuesto (I)], menos (<) del 0,05 % p/p de 6-(nitrooxi)hexanoato de (1E,3R)-1-((1R,2R,3S,5R)-2-((2Z)-7-(etilamino)-7-oxohept-2-en-1-il)-3,5-dihidroxiciclopentil)-5-fenilpent-1-en-3-ilo de fórmula (VIII) (15-epi-compuesto (I)), y en el que la cantidad de impurezas totales no es superior (≤) al 0,10 % (% de área de HPLC) y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.

La pureza y el perfil de impurezas del compuesto (I) se evaluaron mediante los procedimientos de HPLC descritos a continuación (Procedimiento 1 y Procedimiento 2).

Las definiciones anteriores "no contiene éster de 15-(6-clorohexanoílo) de bimatoprost" o "prácticamente sin éster de 15-(6-clorohexanoílo) de bimatoprost" significan que la cantidad de éster de 15-(6-clorohexanoílo) de bimatoprost está por debajo del límite de detección (LDD) del procedimiento HPLC divulgado a continuación.

La definición anterior "la cantidad de éster de bimatoprost del ácido 6-{[6-(nitrooxi)hexanoil]oxi}hexanoico es inferior al 0,05 % p/p" significa que la cantidad de éster de bimatoprost del ácido 6-{[6-(nitrooxi)hexanoil]oxi}hexanoico es inferior al límite de cuantificación (LDC) del procedimiento de HPLC descrito a continuación.

La definición anterior "la cantidad de 5,6-trans-compuesto (I) es inferior al 0,05 % p/p" significa que la cantidad de 5,6-trans-compuesto (I) está por debajo del límite de cuantificación del procedimiento de HPLC divulgado a continuación.

La definición anterior "la cantidad del 15-epi-compuesto (I) es inferior al 0,05 % p/p" significa que la cantidad del 15-epi-compuesto (I) es inferior al límite de cuantificación del procedimiento de HPLC descrito a continuación.

Ejemplo 1

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

El material de partida bimatoprost está disponible en el mercado.

1a) Preparación del ácido 6-(nitrooxi)hexanoico

Síntesis de 6-hidroxihexanoato de metilo

Se cargó metanol seco (300 ml) en un matraz de tres cuellos de 1 l equipado con termómetro, embudo de adición, condensador de reflujo y agitador magnético, seguido de ácido sulfúrico concentrado (2,8 ml, 0,052 mol, 0,06 eq). La mezcla se calentó hasta la temperatura de reflujo (T=63 °C). A la mezcla se le añadió gota a gota una solución de ε-caprolactona (100 g, 0,876 mol, 1 eq) en metanol seco (200 ml). La reacción se agitó durante 2 horas a temperatura de reflujo. Se realizó una TLC para controlar la ε-caprolactona residual. A continuación, la mezcla de reacción se enfrió hasta 0-5 °C. Se añadió lentamente una solución concentrada de $NaHCO_3$ (100 ml) manteniendo la temperatura por debajo de 10 °C. El disolvente volátil se eliminó en el rotavapor al vacío a una temperatura de 40 °C. Al residuo se le añadió agua y metil terc-butil éter (MTBE) (300 ml). Las fases se agitaron durante 5 minutos y luego se separaron. La fase acuosa se extrajo con MTBE (2 x 200 ml). La fase orgánica reunida se lavó con salmuera (2 x 100 ml). La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4, después se concentró en el rotavapor al vacío a una temperatura de 40 °C para obtener 6-hidroxihexanoato de metilo en forma de un aceite incoloro (103,58 g, Y: 80,9 %). Pureza por CG: 96,2 %.

Síntesis de 6-nitrooxihexanoato de metilo

Se añadió ácido sulfúrico concentrado (45,6 ml, 0,85 mol, 3,1 eq) enfriado hasta 0-5 °C a un matraz de tres cuellos de 500 ml equipado con termómetro, embudo de adición y agitador magnético. Después se añadió gota a gota ácido nítrico humeante (47,2 ml, 1,12 mol, 4,1 eq) mientras la temperatura se mantenía entre 0-5 °C. A la mezcla enfriada se le añadió lentamente diclorometano seco (100 ml, 2,5 V) y se agitó entre 0-5 °C durante 30 min. A esta temperatura se añadió 6-hidroxihexanoato de metilo (40 g, 0,27 mol, 1 eq.) en DCM (diclorometano) seco (100 ml) durante 1 hora. Tras 30 min de agitación a 0-5 °C, la mezcla de reacción se controló mediante TLC, que demostró que la reacción se había completado. La mezcla de reacción se inactivó añadiéndola gota a gota en agua enfriada (200 ml) (T < 10 °C, aproximadamente 2 horas). A continuación, se separaron las fases. La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4, después se concentró en el rotavapor al vacío a una temperatura de 40 °C para obtener 6-nitrooxihexanoato de metilo (49,46 g) en forma de un aceite amarillo en un rendimiento del 94,5 %.

Síntesis del ácido 6-(nitrooxi)hexanoico bruto

Se cargó una solución acuosa de NaOH 1,5 M (208 ml) en un matraz de tres cuellos de 1 l equipado con termómetro, embudo de adición y agitador magnético. Se añadió gota a gota 6-nitrooxihexanoato de metilo (49,64 g, 0,26 mol, 1 eq) disuelto en metanol (248 ml, 5 V) a temperatura ambiente (Tmáx = 35 °C). Tras la adición, la mezcla se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. A través del control por TLC, la mezcla de reacción mostró que la reacción se había completado. El pH de la mezcla de reacción se ajustó a 2,5 utilizando 183 ml de una solución acuosa de HCl 2 M. La mezcla resultante se extrajo con MTBE (100 ml) y después se extrajo la fase acuosa con MTBE (5 x 50 ml). La fase orgánica reunida se lavó con salmuera (2 x 30 ml), después se concentró en el rotavapor al vacío a una temperatura de 40 °C para obtener ácido 6-(nitrooxi)hexanoico bruto en forma de un aceite amarillo (44,2 g). El ensayo se evalúa por el procedimiento UPLC.

Purificación del ácido 6-(nitrooxi)hexanoico

El ácido 6-(nitrooxi)hexanoico bruto se purificó mediante cromatografía en columna de acuerdo con los siguientes procedimientos:

El eluyente se preparó mezclando tolueno y metanol en una proporción volumétrica de 40:1. La sílice se agitó con el eluyente en un dosificador de suspensión y se cargó y preparó la columna. El material bruto (1161 g, con una concentración del 91,8 % por UPLC) se disolvió en tolueno y la solución se cargó en la parte superior de la columna. La elución se realizó con un caudal de 15 ± 5 l/h y se recogieron fracciones de 10 l que se analizaron por TLC. Las fracciones más puras se reunieron y se concentraron al vacío a una temperatura inferior a 55 °C ± 5 °C. El ácido 6-(nitrooxi)hexanoico purificado (952 g, 5,37 mol) se aisló en forma de un aceite con un rendimiento del 82 % con una pureza del 98,7 % por UPLC y que contenía una cantidad no detectable de ácido 6-[6-nitrooxihexanoil]oxi}hexanoico.

1b) Síntesis del éster de (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-ilo del ácido 6-(nitrooxi)hexanoico bruto (Compuesto (I))

Se cargó tolueno (28 kg, 49 vol) en un reactor, seguido de bimatoprost (663 g, 1,595 mol, 1 equiv) y ácido fenilborónico (214 g, 1,755 mol, 1,1 equiv). La reacción se calentó a 110 °C ± 5 °C y la temperatura del vapor se mantuvo a 90 °C durante 4 horas para asegurar la destilación azeotrópica del agua para un volumen total de disolvente de aproximadamente 12 l. A continuación, la mezcla de reacción se enfrió hasta 25 °C ± 5 °C.

Se añadió dimetilaminopiridina (DMAP) (39 g, 0,319 mol, 0,2 equiv) y *N,N'*-diisopropilcarbodiimida (DIC) (403 g, 3,190 mol, 2,0 equiv) a la mezcla de reacción enfriada, seguida de una solución de ácido 6-(nitrooxi)hexanoico (565 g, 3,190 mol, 2,0 equiv) en tolueno (0,5 l, 0,75 vol). La reacción se agitó durante 1 a 3 horas a 25 °C ± 5 °C. Se realizó una TLC para controlar el fenilboronato de bimatoprost residual (Compuesto (V))

La mezcla de reacción se inactivó con metanol (1,3 l, 2 vol) y se agitó de 5 a 10 min. A continuación, la mezcla de reacción se transfirió con vacío a un extractor que contenía una solución de hidróxido de sodio 0,5 M (20 l) y diclorometano (10 l, 15 vol). El reactor se lavó con varias partes de cloruro de metileno que se añadieron a la mezcla de reacción. La mezcla de reacción se agitó durante 2 a 3 horas, después se dejó reposar durante 60 min y la fase orgánica se recogió en un depósito móvil. Se cargó diclorometano (10 l, 15 vol) en el extractor, se agitó la mezcla de 5 a 10 min y se dejó reposar 15 min. Se recogió la capa orgánica. Las capas orgánicas se cargaron de nuevo en el extractor y una solución de $NaHSO_4$ 1 M (20 l) se transfirió con vacío al extractor. La mezcla se agitó de 5 a 10 min, se dejó reposar 15 min y la fase orgánica inferior se recogió en un depósito móvil. Se eliminó la capa acuosa. La fase orgánica se cargó de nuevo en el extractor y se añadió una solución de NaCl al 15 % (20 l) y la mezcla se agitó durante 5 a 10 min y se dejó reposar durante 15 min. Se recogió la capa orgánica y se eliminó la fase acuosa. La capa orgánica se cargó de nuevo en el extractor y se añadió una solución de NaCl al 15 % p/p (20 l). La mezcla se agitó durante 5 a 10 min y se dejó reposar durante 15 min. La capa orgánica se recogió y se evaporó al vacío a una temperatura de 45 °C ± 5 °C.

El producto bruto se disolvió en diclorometano (7 l, 10,5 vol) y la mezcla se transfirió a un reactor. La mezcla se enfrió hasta 5-10 °C y se mantuvo durante 30-60 min a esta temperatura para permitir la precipitación de la N,N'-diisopropilurea. La mezcla se filtró a través del filtro en un tanque móvil. Se lavó el reactor con diclorometano (2 l, 3 vol), se filtró la solución y se recogió en el depósito móvil. A continuación, la solución en el depósito móvil se transfirió a un matraz y el disolvente se evaporó al vacío a una temperatura de 45 °C ± 5 °C para obtener el éster de (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-ilo del ácido 6-(nitrooxi)hexanoico bruto (Compuesto I bruto).

1c) Purificación del éster del (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-ilo del ácido 6-(nitrooxi)hexanoico bruto (Compuesto (I))

Primera cromatografía

La mezcla eluyente 1 se preparó mezclando éter diisopropílico/acetona/agua en una proporción en volumen de 40:15:0,5.

Se suspendió gel de sílice (30 kg, 45 vol) en la mezcla eluyente 1 (66,3 kg, 100 vol), se agitó la suspensión durante 3 min y se cargó en la columna.

El producto bruto se disolvió en la mezcla eluyente (1 l, 1,5 vol) y se cargó en la parte superior de la columna. Se realizó la elución y se recogieron fracciones de 15 l que se analizaron por TLC. Las fracciones se reunieron en función de su pureza y se analizaron por HPLC y UPLC.

Se recogieron las fracciones seleccionadas con la pureza deseada y el disolvente se evaporó utilizando un rotavapor a una temperatura de 45 °C ± 5 °C hasta la sequedad. El residuo se disolvió en diclorometano (5 l, 7,5 vol) y el disolvente se evaporó de nuevo hasta la sequedad.

El compuesto (I) se almacenó a 5 °C ± 3 °C.

Cromatografía de filtración en gel de sílice

La mezcla eluyente 2 se preparó mezclando diclorometano destilado y metanol destilado en una proporción en volumen de 30:1.

Se añadió sílice 75 S (6,6 kg, 10 vol) a la mezcla eluyente 2 (13 kg, 19,6 vol) y se agitó y vertió la suspensión para llenar la columna. El compuesto (I) se disolvió en diclorometano (1 l, 1,5 vol) y la solución se cargó en la parte superior de la columna.

Se realizó la elución, se controlaron las fracciones por TLC y se recogieron las fracciones seleccionadas con la pureza deseada; las fracciones reunidas se analizaron por HPLC y UPLC.

Las fracciones se evaporaron en un rotavapor al vacío a una temperatura de 45 °C ± 5 °C. El compuesto (I) puro aislado en forma de un aceite se almacenó a 5 °C ± 3 °C.

Tratamiento con carbón activado (aclaramiento)

El compuesto (I) puro se disolvió en etanol (6 l, 9 vol) y se añadió carbón activado (60 g, aproximadamente al 9 % p/p). La mezcla se agitó durante 30 min a 20 °C ± 5 °C y el carbón activado se eliminó por filtración. El disolvente se evaporó al vacío a 45 °C ± 5 °C hasta alcanzar un peso constante; se aislaron 649,6 g (1,13 mol) de compuesto (I) puro en forma de aceite. El rendimiento global del proceso fue del 70,8 %.

La evaluación de la pureza del compuesto (I) aislado se realizó mediante análisis HPLC utilizando los dos procedimientos descritos a continuación, el ensayo HPLC del compuesto (I) fue del 99,91 % (% de área de HPLC) evaluado por HPLC Procedimiento 1.

El límite de detección (LDD) y el límite de cuantificación (LDC) para el éster de 15-(6-clorohexanoílo) de bimatoprost de fórmula (II), el éster de bimatoprost del ácido 6-{[6-(nitrooxi)hexanoil]oxi}hexanoico de fórmula (III), el 5,6-trans-compuesto (I) de fórmula (VII) y el 15-epi-compuesto (I) de fórmula (VIII) se indican en la tabla 1.

El perfil de impurezas del compuesto (I) aislado se muestra en la tabla 2.

La tabla 3 muestra el contenido de la impureza éster de 15-(6-clorohexanoílo) de bimatoprost (II) en el compuesto (I) preparado según los procesos descritos en la técnica anterior.

Procedimiento 1: El análisis por HPLC se realizó utilizando las siguientes condiciones de medición:

Instrumento: Sistema HPLC de Waters con detector PDA

Fase estacionaria: Zorbax RX SIL, 250 × 4,6 mm, 5 µm

Temperatura de la columna: 35 °C

Fase móvil: hexano:etanol:acetonitrilo:ácido acético = 935:60:5:0,5

Tiempo de ejecución: 60 min

Caudal: 1,5 ml/min

Volumen inyectado: 20 µl

Detección: UV, 210 nm

Disolvente de la muestra: etanol:hexano 2:8

Procedimiento 2: El análisis por HPLC se realizó para cuantificar el 15-epi-compuesto (I) de fórmula (VIII) utilizando las siguientes condiciones de medición:

Instrumento: Sistema HPLC de Waters con detector PDA

Fase estacionaria: Chiralpak AD-H, 250 × 4,6 mm, 5 µm

Temperatura de la columna: 25°C

Fase móvil: hexano:etanol:TFA, 850:150:1

Tiempo de ejecución: 30 min

Caudal: 1,0 ml/min

Volumen inyectado: 10 µl

Detección: 210 nm

Disolvente de la muestra: hexano:etanol, 8:2

Tabla 1. Límite de detección (LDD) y límite de cuantificación (LDC) de las impurezas

IMPUREZAS	LDD % p/p	LDC % p/p
éster de 15-(6-clorohexanoílo) de bimatoprost de fórmula (II)	0,01	0,03
éster de bimatoprost del ácido 6-{[6-(nitrooxi)hexanoil]oxi}hexanoico de fórmula (III)	0,02	0,05
6-(nitrooxi)hexanoato de (1E,3S)-1-((1R,2R,3S,5R)-2-((2E)-7-(etilamino)-7-oxohept-2-en-1-il)-3,5-dihidroxiciclopentil)-5-fenilpent-1-en-3-ilo (5,6-trans-compuesto (I) de fórmula (VII))	0,01	0,05
6-(nitrooxi)hexanoato de (1E,3R)-1-((1R,2R,3S,5R)-2-((2Z)-7-(etilamino)-7-oxohept-2-en-1-il)-3,5-dihidroxiciclopentil)-5-fenilpent-1-en-3-ilo (15-epi-compuesto (I) de fórmula (VIII))	0,02	0,05

Tabla 2. Análisis por HPLC del compuesto (I) aislado del ejemplo 1 Impurezas principales y totales

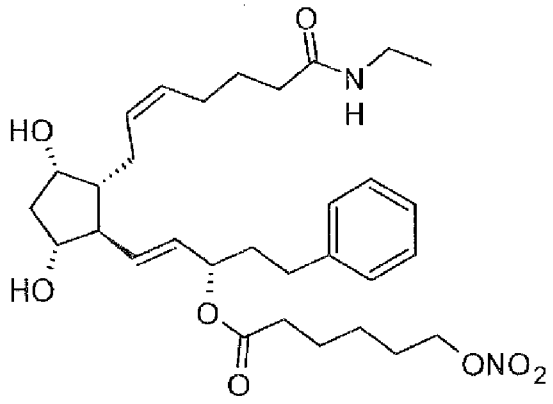
IMPUREZAS	% (p/p)	Procedimiento 1	Procedimiento 2
		tR (min)	tR (min)
éster de 15-(6-clorohexanoílo) de bimatoprost de fórmula (II)	< LDD	15,4	-
éster de bimatoprost del ácido 6-{[6-(nitrooxi)hexanoil]oxi}hexanoico de fórmula (III)	< LDD	22,1	-
6-(nitrooxi)hexanoato de (1E,3S)-1-((1R,2R,3S,5R)-2-((2E)-7-(etilamino)-7-oxohept-2-en-1-il)-3,5-dihidroxiciclopentil)-5-fenilpent-1-en-3-ilo (5,6-trans-compuesto (I) de fórmula (VII))	< LDC§	23,6	-
6-(nitrooxi)hexanoato de (1E,3R)-1-((1R,2R,3S,5R)-2-((2Z)-7-(etilamino)-7-oxohept-2-en-1-il)-3,5-dihidroxiciclopentil)-5-fenilpent-1-en-3-ilo (15-epi-compuesto (I) de fórmula (VIII))	< LDD	-	13,9
Impurezas totales	0,07*	ND	ND
tR = Tiempo de retención			
§: la cantidad medida de 5,6-trans-compuesto (I) de fórmula (VII) fue del 0,04 % p/p calculada como valor medio de dos determinaciones por análisis HPLC			
*: % de área de HPLC			

Tabla 3. Resumen del contenido de la impureza éster de 15-(6-clorohexanoílo) de bimatoprost (II) en el compuesto (I) preparado según los procesos descritos en la técnica anterior

	WO 2009/136281	WO 2019/162149	WO 2021/023693
éster de 15-(6-clorohexanoílo) de bimatoprost de fórmula (II)	8,34 (% de área de HPLC)	0,15-0,24 (% p/p)	0,11 (% de área de HPLC)

REIVINDICACIONES

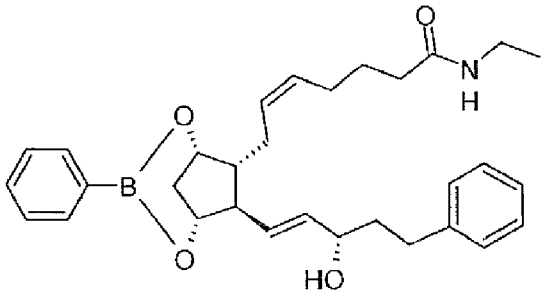
1. Un proceso para la preparación del éster de (1S,2E)-3-[(1R,2R,3S,5R)-2-[(2Z)-7-(etilamino)-7-oxo-2-hepten-1-il]-3,5-dihidroxiciclopentil]-1-(2-feniletil)-2-propen-1-ilo del ácido 6-(nitrooxi)hexanoico de fórmula (I)



(I)

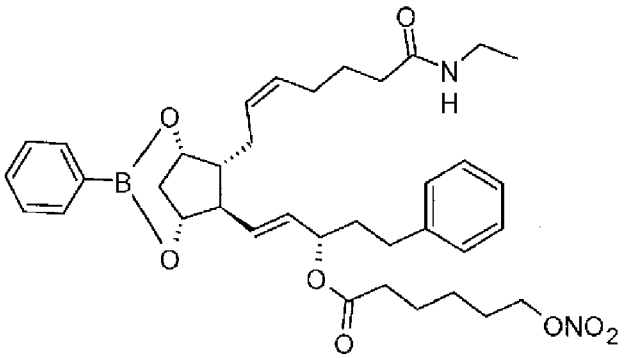
que comprende las etapas siguientes:

1) hacer reaccionar bimatoprost con ácido fenilborónico en tolueno a la temperatura de reflujo y eliminar el agua por destilación azeotrópica para obtener fenilboronato de bimatoprost de fórmula (V):



(V)

2) enfriar la solución hasta 25 °C y añadir N,N'-diisopropilcarbodiimida, una cantidad catalítica de dimetilaminopiridina y ácido 6-(nitrooxi)hexanoico para obtener 6-(nitrooxi)hexanoato de (1E,3S)-1-{(1S,5R,6R,7R)-7-[(2Z)-7-(etilamino)-7-oxohept-2-en-1-il]-3-fenil-2,4-dioxa-3-borabiciclo[3.,1]octan-6-il}-5-fenilpent-1-en-3-ilo de fórmula (VI):



(VI)

3) eliminar el grupo protector de fenilboronato en condiciones básicas;

4) separar la fase orgánica y evaporar el disolvente;

5) agitar el producto bruto en diclorometano, filtrar la mezcla y evaporar el disolvente para obtener el compuesto bruto de fórmula (I);

6) purificar el compuesto bruto de fórmula (I) aplicando una cromatografía en columna de gel de sílice por gravedad en fase normal utilizando una mezcla eluyente que contiene éter diisopropílico, acetona y agua en una proporción en volumen de 40:15:0,5;

7) recoger las fracciones de pureza adecuada y evaporar el disolvente para obtener el compuesto de fórmula (I) puro;

8) disolver el compuesto de fórmula (I) puro de la etapa 7) en cloruro de metileno destilado y metanol, purificar la solución por cromatografía por gravedad utilizando una mezcla eluyente que contiene cloruro de metileno destilado y metanol en una proporción en volumen de 30:1 y recoger las fracciones de pureza adecuada y evaporar el disolvente para obtener el compuesto de fórmula (I) puro;

9) disolver el compuesto de fórmula (I) puro de la etapa 8) en etanol, tratar la solución con carbón activado, eliminar a continuación el carbón activado por filtración y eliminar el disolvente por evaporación al vacío para obtener el éster de (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-ilo del ácido 6-(nitrooxi)hexanoico puro;

dicho proceso **se caracteriza por que** el éster de (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-ilo del ácido 6-(nitrooxi)hexanoico obtenido no contiene el éster de 15-(6-clorohexanoílo) de bimatoprost de fórmula (II), y no contiene más del (≤) 0,20 % (% de área de HPLC) de impurezas totales.

2. El proceso según la reivindicación 1, en el que, en la etapa de reacción 1), la proporción molar de bimatoprost:ácido fenilborónico es de 1:1,1.

3. El proceso según la reivindicación 1 o 2, en el que, en la etapa de reacción 2), se añaden 2,0 equiv. de N,N'-diisopropilcarbodiimida, 0,2 equiv. de dimetilaminopiridina y de 1,8 a 2,2 equiv. de ácido 6-(nitrooxi)hexanoico.

4. El proceso según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que, en la etapa de reacción 3), el grupo protector de fenilboronato se elimina utilizando una solución de NaOH.

5. El proceso según la reivindicación 4, en el que el grupo protector de fenilboronato se elimina inactivando la mezcla de reacción obtenida en la etapa 2) con metanol, añadiendo a continuación una mezcla de cloruro de metileno y 6,3 equiv. de NaOH en forma de una solución de NaOH 0,5 M.

6. El proceso según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que, en la etapa de reacción 4), la fase orgánica se lava en primer lugar con una solución acuosa de hidrogenosulfato de sodio y dos veces con una solución acuosa de NaCl al 15 % p/p.