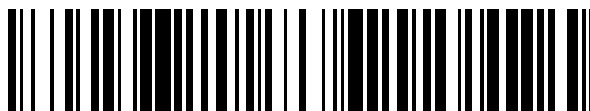


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 636 756**

51 Int. Cl.:

**C07D 207/46** (2006.01)

**C07D 209/48** (2006.01)

**C07D 233/60** (2006.01)

**C07D 307/935** (2006.01)

**C07C 405/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **25.05.2012 PCT/HU2012/000045**

87 Fecha y número de publicación internacional: **06.12.2012 WO12164324**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **25.05.2012 E 12730027 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **21.06.2017 EP 2723714**

54 Título: **Nuevos procedimientos para la preparación de amidas de prostaglandina**

30 Prioridad:

**02.06.2011 HU P1100291**

**02.06.2011 HU P1100292**

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

**09.10.2017**

73 Titular/es:

**CHINOIN ZRT. (100.0%)**

**Tó u. 1-5.**

**1045 Budapest, HU**

72 Inventor/es:

**HAVASI, GÁBOR;**

**KISS, TIBOR;**

**HORTOBÁGYI, IRÉN;**

**KARDOS, ZSUZSANNA;**

**LÁSZLÓFI, ISTVÁN;**

**BISCHOF, ZOLTÁN y**

**BÓDIS, ÁDÁM**

74 Agente/Representante:

**LEHMANN NOVO, María Isabel**

ES 2 636 756 T3

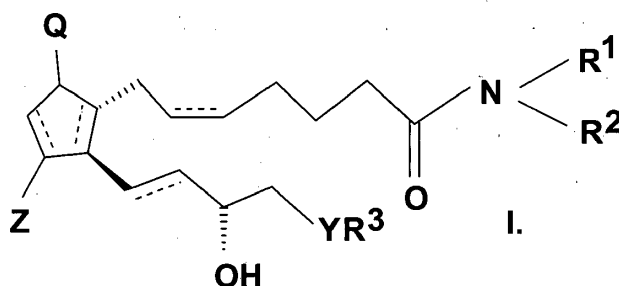
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar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

Nuevos procedimientos para la preparación de amidas de prostaglandina

5 El objeto de la invención es un procedimiento para la preparación de amidas de prostaglandina de la fórmula general (I).

En los compuestos de la fórmula general (I)



10 los significados de los sustituyentes son como sigue:

los enlaces marcados con líneas de puntos pueden ser enlaces sencillos o dobles, en el caso de los dobles enlaces en las posiciones 5,6 y 13,14, pueden estar en la orientación cis o trans,

Q representa un grupo hidroxilo y Z representa un grupo hidroxilo u oxo,

15  $R^1$  y  $R^2$  representan independientemente un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo o aralquilo  $C_{1-10}$  lineal o ramificado, opcionalmente sustituido con un grupo  $-ONO_2$ , o un grupo aralquilo o arilo, que contiene un heteroátomo,

$R^3$  representa un grupo hidrocarbonado  $C_{4-6}$  saturado o insaturado lineal o ramificado, o un grupo alquilocicloalquilo o cicloalquilo  $C_{4-10}$ , o un grupo fenilo, alquilarilo o hetarilo  $C_{7-10}$ , opcionalmente sustituido con un grupo alquilo o un átomo de halógeno

20 Y representa un grupo  $(CH_2)_n$  o un átomo de O o un átomo de S, y

$n=0-3$ .

Para preparar los derivados de amida de prostaglandina económicamente, el ácido prostánico apropiadamente sustituido tiene que estar activado.

25 Según el actual estado de la técnica, los ácidos carboxílicos se pueden activar mediante la transformación en sus anhídridos mixtos ésteres activados o amidas activadas,

30 y a continuación estos compuestos se pueden transformar adicionalmente en los derivados de amida de prostaglandina deseados mediante la reacción con las aminas apropiadas.

De las posibilidades anteriores, la activación de los ácidos de prostaglandina muy sensibles químicamente se describe por ejemplo en el documento EP 0 660 716.

35 Según el procedimiento, el éster de partida se forma con la ayuda de halogenuros de alquilo y el éster se hace reaccionar a continuación con la amina apropiada para dar la función amida. La desventaja del método es que se debe evitar el uso de halogenuros de alquilo al final de una síntesis – en la última etapa – ya que está probado que los halogenuros de alquilo son agentes genotóxicos.

40 Además, el éster resultante se tiene que tratar con al amina apropiada a una alta temperatura durante un tiempo prolongado y la conversión raramente supera 50% (documento EP 0660716B1 página 19. Ejemplo 12.). Considerando la conocida sensibilidad a la temperatura de las prostaglandinas, su tratamiento a alta temperatura influye desfavorablemente en el perfil de impurezas y el rendimiento de los derivados de prostaglandina obtenidos de este modo.

45

La preparación del anhídrido mixto y su reacción con la amina apropiadamente sustituida se muestra en el documento WO 2009/153206A2 .

5 La desventaja del método es que está probado que los agentes alquilantes activos usados para la preparación de los anhídridos mixtos - ésteres de ácido fórmico halogenados, cloruro de pivaloilo y otros – son compuestos genotóxicos.

10 En el método descrito en el documento WO 2005/058812A2 (página 23) el ácido carboxílico de partida se transforma directamente en la etilamida mediante el uso del agente activador hidrocloreuro de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-carbodiimida (EDC HCl) y etilamina. Durante la reacción de amidación, los grupos hidroxilo en las posiciones 11 y 15 se protegen con un grupo protector tetrahidropirano (THP), que a continuación se retira.

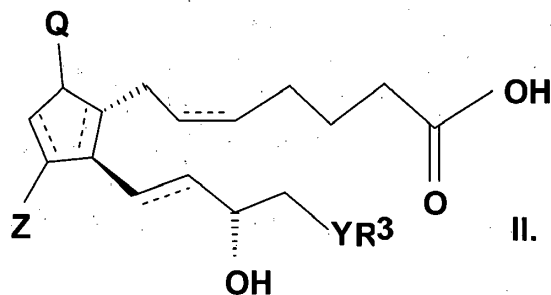
15 El documento WO 2011/046569A1 describe las preparación de bimatoprost a través de productos intermedios de lactonodiol sólidos que contienen un grupo protector terc-butildimetilsililo en ambas funciones hidroxilo. Estos lactonodiolos ayudan al enriquecimiento del epímero necesario.

El documento EP 2495235A muestra el uso de pares de grupos protectores terc-butildimetilsililo/terc-butildifenilsililo o trifenilmetilo/terc-butildifenilsililo o trifenilmetilo/trifenilsililo para la preparación de lactona- y lactoldiolos protegidos.

20 Estos productos intermedios son útiles en la síntesis de bimatoprost.

Se ha encontrado que a través de los nuevos ésteres activados y las nuevas amidas activadas según la invención, los compuestos de la fórmula general (I) se pueden preparar bajo condiciones de reacción suaves con rendimiento y pureza altos.

25 Los compuestos de la fórmula general (I) según la invención se pueden preparar al hacer reaccionar un ácido de la fórmula general (II),



30 donde en la fórmula

los enlaces marcados con líneas de puntos pueden ser enlaces sencillos o dobles, en el caso de los dobles enlaces en las posiciones 5,6 y 13,14, pueden estar en la orientación cis o trans,

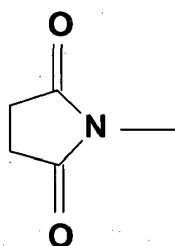
35 Q representa un grupo hidroxilo y Z representa un grupo hidroxilo u oxo,

R<sup>3</sup> representa un grupo hidrocarbonado C<sub>4-6</sub> saturado o insaturado lineal o ramificado, o un grupo alquilocicloalquilo o cicloalquilo C<sub>4-10</sub>, o un grupo fenilo, alquilarilo o hetarilo C<sub>7-10</sub>, opcionalmente sustituido con un grupo alquilo o un átomo de halógeno

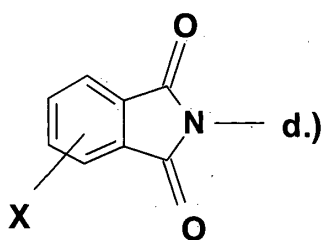
Y representa un grupo (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub> o un átomo de O o un átomo de S, y

40 n=0-3,

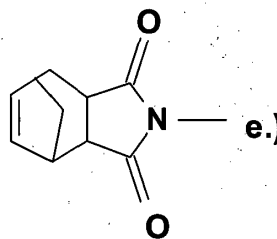
con un compuesto adecuado para la introducción del grupo R<sup>5</sup>, donde R<sup>5</sup> representa



b.)

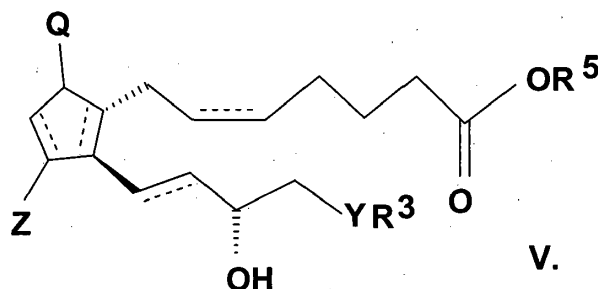


d.)



e.)

5 un grupo de fórmula b.), d.) o e.), donde X indica un átomo de halógeno o hidrógeno, y hacer reaccionar el éster activado de la fórmula general (V), así obtenido



V.

10 donde los significados de Q, Z, R<sup>3</sup>, R<sup>5</sup>, Y y n son como se definen anteriormente, con una amina de la fórmula general (IV), donde los significados de R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> son como se definen anteriormente.

Los productos intermedios de la fórmula general (V) son compuestos nuevos.

15 En cuanto al compuesto adecuado para introducir el grupo R<sup>5</sup>, en un caso dado en presencia de un agente activador, se puede aplicar N-hidroxisuccinimida, N-hidroxi-ftalimida, N-hidroxi-5-norbornen-endo-2,3-dicarboxamida, carbonato de N,N'-disuccinimidilo (DSC) u oxalato de N,N'-disuccinimidilo, especialmente carbonato de N,N'-disuccinimidilo.

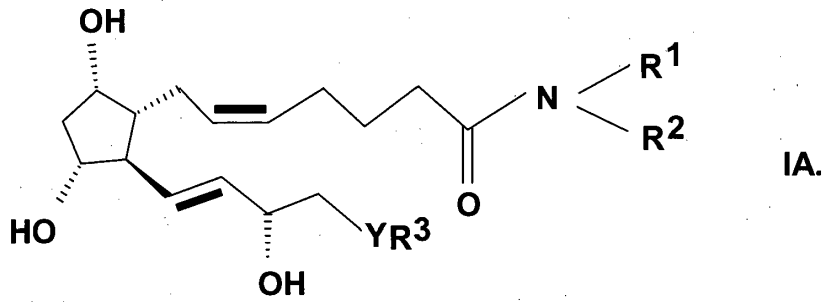
20 En cuanto al agente activador, se puede aplicar N,N'-diisopropilcarbodiimida, N,N'-diclohexilcarbodiimida o cloruro de 2-cloro-1,3-dimetilimidazolinio, preferiblemente N,N'-diisopropilcarbodiimida.

25 En el curso del método según la invención, la introducción del grupo R<sup>5</sup> se lleva a cabo en un disolvente tipo éter o en un disolvente aromático o aprótico polar o en sus mezclas, usando por ejemplo éter diisopropílico, terc-butil-metil-éter, 2-metiltetrahydrofurano, tolueno, anisol, dimetilformamida, dimetilsulfóxido, N-metilpirrolidona, especialmente tetrahydrofurano. El éster activado de la fórmula general (V) resultante se hace reaccionar con la amina de la fórmula general (IV) después de o sin aislamiento. La temperatura de reacción durante la introducción del grupo R<sup>5</sup> está entre 0-80°C, preferiblemente a temperatura ambiente, mientras que la reacción de los compuestos of formula (V) y (IV) se lleva a cabo entre 20-80°C, preferiblemente a temperatura ambiente.

30 El método se puede llevar a cabo bajo condiciones de "un recipiente".

En cuanto a la amina de la fórmula general (IV), se puede usar la amina apropiada para el compuesto final, en el caso de la etilamina de bimatoprost.

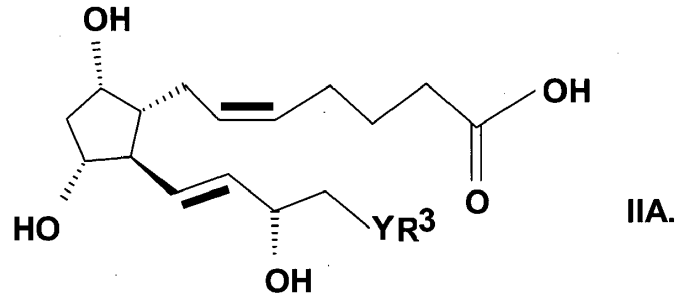
35 Para la preparación de los compuestos de la fórmula general (IA)



donde en la fórmula los significados de R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, Y y n son como se definen anteriormente, los compuestos de la fórmula general (IIA) según la invención se usan como materias primas.

5

Los compuestos de la fórmula general (IIA)



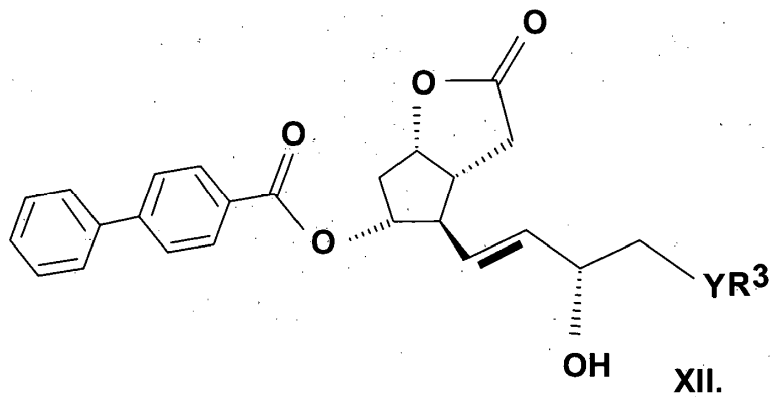
10 donde en la fórmula

R<sup>3</sup> representa un grupo hidrocarbonado C<sub>4-6</sub> saturado o insaturado lineal o ramificado, o un grupo alquilcicloalquilo o cicloalquilo C<sub>4-10</sub>, u opcionalmente con un grupo fenilo, alquilarilo o hetarilo C<sub>7-10</sub> sustituido con un grupo alquilo o un átomo de halógeno,

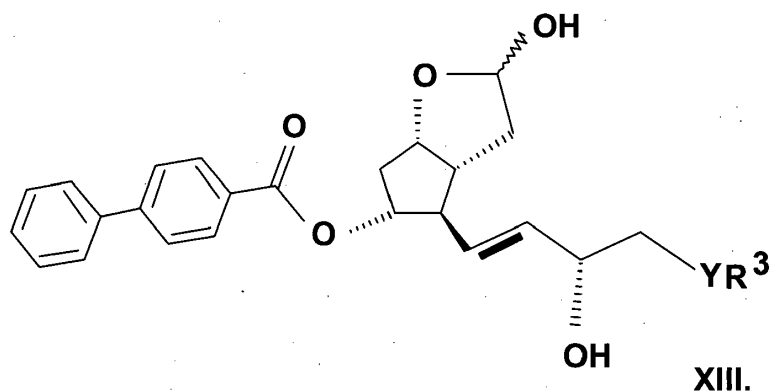
Y representa un grupo (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub> o un átomo de O o un átomo de S, y

15 n=0-3,

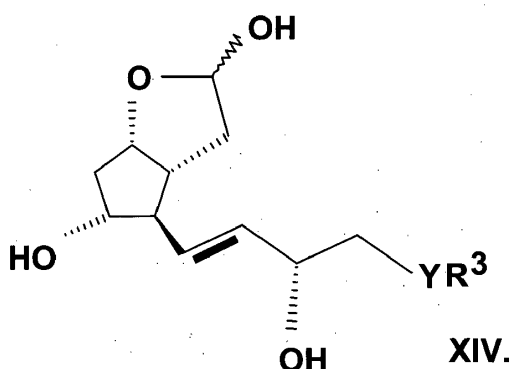
se pueden preparar según la invención al reducir el lactonodiol de la fórmula general (XII),



donde en los significados de R<sup>3</sup>, Y y n se definen anteriormente, hasta el lactonotriol de la fórmula general (XIII),



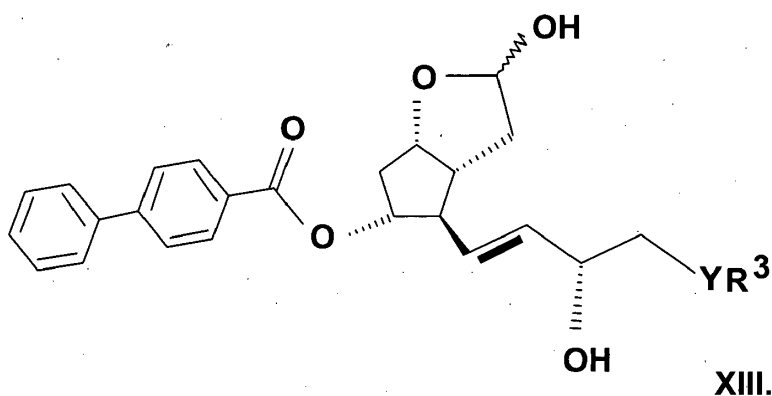
donde los significados de  $R^3$ , Y y n se definen anteriormente, el grupo protector del compuesto de fórmula (XIII) se retira a continuación, y el compuesto de la fórmula general (XIV), así obtenido,



5 donde los significados de  $R^3$ , Y y n se definen anteriormente, se transforma mediante una reacción de Wittig en el compuesto de la fórmula general (IIA).

10 La reducción de los compuestos de la fórmula general (XII) se puede llevar a cabo mediante métodos conocidos, por ejemplo con hidruro de diisobutilaluminio en medio de tetrahidrofurano. El grupo protector se puede retirar mediante métodos conocidos en medio ácido o alcalino, preferiblemente en medio alcalino.

Los derivados de lactoltriol de la fórmula general (XIII),



15 donde  $R^3$  representa un grupo hidrocarbonado  $C_{4-6}$  saturado o insaturado lineal o ramificado, o un grupo alquilocicloalquilo o cicloalquilo  $C_{4-10}$ , u opcionalmente con un grupo fenilo, alquilarilo o hetarilo  $C_{7-10}$  sustituido con un grupo alquilo o un átomo de halógeno,

Y representa un grupo  $(CH_2)_n$  o un átomo de O o un átomo de S, y  $n=0-3$ , son compuestos nuevos.

20 Los compuestos de las fórmulas generales (II) y (XII) se pueden preparar mediante métodos conocidos, por ejemplo como los descritos en los documentos US 5359095, WO 93/00329.

La ventaja del método según la invención es que el producto final de bimatoprost deseado – si se desea – se puede sintetizar a través de un ácido de bimatoprost cristalino. Una ventaja adicional del método según la invención es que el producto final deseado se sintetiza a través de un nuevo producto intermedio, un éster o una amida activado cristalino, que – si se desea – se puede aislar y – si se desea – se puede purificar mediante cristalización o cromatografía. Debido a los agentes activadores de ácido carboxílico aplicados (p. ej. DSC, DCI), la protección de los grupos hidroxilo secundarios en las posiciones 9, 11 y 15 no es necesaria, no se observaban reacciones paralelas, por ejemplo formación de dímeros, ni en el caso del éster activado ni en el de la amida activada, o bajo las condiciones de la formación de amida final, y los derivados de ácido carboxílico activados según la invención se aislaban fácilmente con rendimiento y pureza altos.

Sorprendentemente, se encontró que los derivados de ácido carboxílico activados cristalinos de la invención se pueden purificar fácilmente mediante procedimiento de cristalización para eliminar las impurezas y también se pueden transformar simplemente en el producto final de amida deseado, bajo condiciones de reacción suaves y con alto rendimiento.

Se sabe bien que en el caso de un ingrediente farmacéutico activo (API), el nivel de las impurezas en un asunto clave, en el caso del bimatoprost la cantidad de cualquier impureza desconocida se debe reducir por debajo de 0,1%. Según el procedimiento de la invención – para mantener esta limitación muy estricta – se usaron la cristalización del ácido de bimatoprost y la cristalización de los derivados de ácido carboxílico activos en lugar de la costosa resolución por HPLC preparativa descrita en el documento WO 2009/153206A2.

Mediante el procedimiento según la invención, se puede preparar una forma cristalina II de bimatoprost de alto punto de fusión, químicamente y termodinámicamente estable y libre de otras formas cristalinas. La identificación de los productos se llevó a cabo con la ayuda de los siguientes instrumentos analíticos:

Los espectros de NMR se registraron mediante un instrumento Bruker-Avance III-500 MHz, las curvas de DSC mediante un instrumento Mettler-Toledo DSC 1/700, los espectros de IR mediante un espectrofotómetro Perkin-Elmer Spektrum 400 FT-IR, los espectros de MS mediante un instrumento Shimadzu LC-MS-IT-TOF. Los puntos de fusión se determinaron mediante un aparato Büchi Punto de fusión B-545.

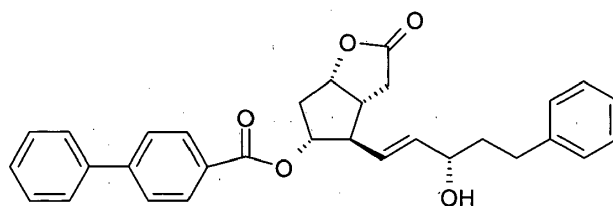
Detalles adicionales de la invención se describen en los ejemplos, sin limitar la invención a los ejemplos.

## Ejemplos

### 1. Preparación de la materia prima

a.) Preparación del éster ((3aR,4R,5R,6aS)-hexahidro-4-[(1E,3S)-3-hidroxi-5-fenil-1-penten-1-il]-2-hidroxi-2H-ciclopenta[b]furan-5-ílico) de ácido [1,1'-bifenil]-4-carboxílico (PPB-lactoltriol)

El grupo lactona de 55 g de éster ((3aR,4R,5R,6aS)-hexahidro-4-[(1E,3S)-3-hidroxi-5-fenil-1-penten-1-il]-2-oxo-2H-ciclopenta[b]furan-5-ílico) de ácido [1,1'-bifenil]-4-carboxílico (PPB-lactonodiol)

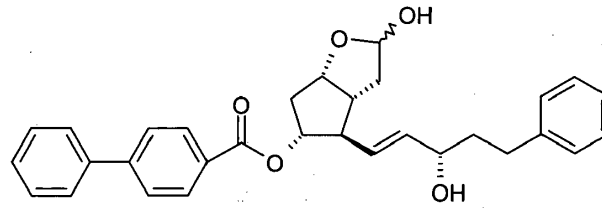


M: 482,58  
C<sub>31</sub>H<sub>30</sub>O<sub>5</sub>

se reduce en 1000 ml de disolvente de tetrahidrofurano (THF) a (-)65 - (-)85°C con la solución en hexano de 422 ml de hidruro de diisobutilaluminio (DIBAL-H). La mezcla de reacción se destruye con solución de NaHSO<sub>4</sub>, la fase acuosa se extrae con acetato de etilo, la fase orgánica de lava con solución de NaHCO<sub>3</sub> y el disolvente se retira a 40-50°C. El material en bruto se evapora para obtener 46,2 g de aceite.

Fórmula estructural del PPB-lactoltriol obtenido:

ES 2 636 756 T3



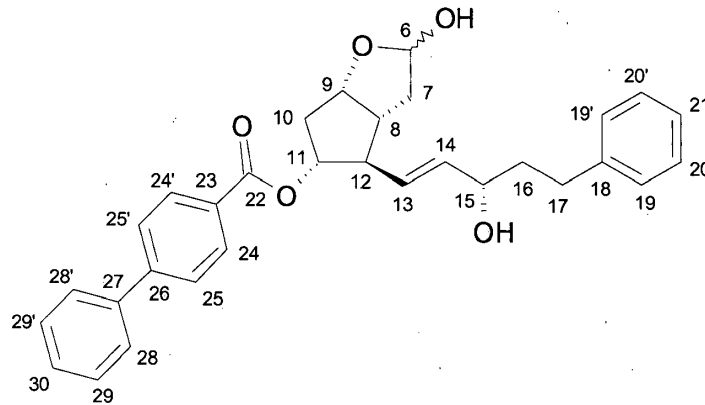
M: 484,60  
 $C_{31}H_{32}O_5$

A partir del aceite en bruto después de la cristalización en una mezcla de terc-butil-metil-éter (TBME):hexano, se obtienen 41,6 g de cristales blancos.  
 Punto de fusión: 91,1-91,7 °C

5

El espectro IR del lactol triol del ejemplo 1a. se muestra en la Figura I

Datos de  $^{13}C$  y  $^1H$  NMR:



10

Posición	$^{13}C$ (ppm)	$^1H$ (ppm)	Número de los protones	Multiplicidad	Acoplamiento (Hz)
6; OH	99,72; 100,64	5,57* (20H) ; 5,49 OH: 6,05; 6,28	1 1	m d	$J_{6,OH}=4,65; 3,6$
7	38,14; 38,44	2,57* (32H); 1,77 (39H) 1,78* (39H)	1;1	m; m	2,3-2,9; 7,0; $J_{7\alpha,7\beta}=14,0$
8	46,26; 45,69	2,57* (32H); 2,43	1	m	-; $J_{8,9}=8,85-9,1$
9	80,19; 80,92	4,60; 4,50	1	m	$J_{8,9}=9,1; 2,7-3,3; 7,3-7,4;$ $J_{9,10}=5,25$
10	40,12**; 40,37**	1,98; 1,93; 2,69;	1; 1	m; m	$J_{9,10}=5,5; J_{10\alpha,10\beta}=13,6-13,65$
11; OR	80,54; 79,03	5,12; 5,05	1	m	7,1-7,3 7,4-7,55; 9,8
12	54,12; 53,22	2,55* (33H); 3,11	1	m	-; 9,85-10,1; 7,55
13	129,38; 129,62	5,59* (19-20H); 5,59* (19-20H)	1	m	6,3; $J_{13,14}=15,3$
14	136,66; 136,69	5,65* (17-18H); 5,65* (17-18H)	1	m	$J_{14,15}=5,15; J_{13,14}=15,45$



Posición	<sup>13</sup> C (ppm)	<sup>1</sup> H (ppm)	Número de los protones	Multiplicidad	Acoplamiento (Hz)
15; OH	70,47; 70,39	3,98* (28H); 3,98* (28H) OH: 4,80* (24H); 4,79* (25H)	1 1	m d	J <sub>14,15</sub> =5,2-5,5 J <sub>15,OH</sub> =4,7; 4,8
16	40,09**	1,71-1,61*(40H)	1; 1	m; m	
17	31,86; 31,80	2,57* (32H) ; 2,55* (33H)	2	m	
18	143,14	-	-	-	-
19, 19'	129,06	7,10; 7,06	1	d	J <sub>19,20</sub> =7,3; 7,2
20, 20'	129,09	7,23* (9H); 7,20* (10H)	1	t	J <sub>19,20</sub> =J <sub>20,21</sub> =7,4; 7,5
21	126,41; 126,37	7,14* (11H); 7,13* (12H)	1	t	J <sub>20,21</sub> =7,3-7,45
22	166,07; 166,16	-	-	-	-
23	129,52; 129,48	-	-	-	-
24, 24'	130,71	8,04* (2H) ; 8,06* (1H)	1	d	J <sub>24,25</sub> =8,3; 8,4
25, 25'	127,86	7,83* (3H); 7,81* (4H)	1	d	J <sub>24,25</sub> =8,5; 8,4
26	145,64	-	-	-	-
27	139,77	-	-	-	-
28, 28'	127,90	7,75* (5H); 7,73* (6H)	1	d	J <sub>28,29</sub> =7,6; 7,95
29, 29'	130,01	7,55	1	t	J <sub>28,29</sub> =J <sub>29,30</sub> =7,4-7,8
30	129,33	7,47	1	t	J <sub>29,30</sub> =7,3-7,35

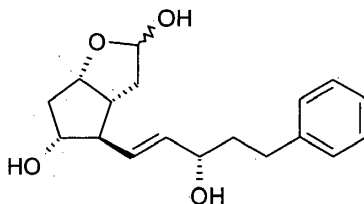
\*Señales de <sup>1</sup>H NMR solapadas (El número entre paréntesis significa el número de posición del grupo de señal en el espectro de PMR, dirección: hacia desplazamientos decrecientes)

\*\*Señales de <sup>13</sup>C NMR que se solapan con el multiplete del disolvente DMSO.

- 5 b.) Preparación del (3aR,4R,5R,6aS)-hexahidro-4-[(1E,3S)-3-hidroxi-5-fenil-1-penten-1-il]-2H-ciclopenta[b]furan-2,5-diol, (lactoltriol):

Se disuelven 46,2 g de aceite de éter ((3aR,4R,5R,6aS)-hexahidro-4-[(1E,3S)-3-hidroxi-5-fenil-1-penten-1-il]-2-hidroxi-2H-ciclopenta[b]furan-5-ílico) de ácido [1,1'-bifenil]-4-carboxílico (PPB-lactoltriol) en 230 ml de metanol y, después de añadir 6,6 g de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, se desalca a 35-45°C. El pH de la mezcla de reacción se ajusta hasta 7-8 a (-)5-0°C con solución de ácido fosfórico 0,5 M. Los cristales precipitados se separan por filtración y se lavan con una mezcla de metanol:agua. Las aguas madres se evaporan, se extraen con acetato de etilo, la fase orgánica se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, el material secante se separa por filtración y el producto se cristaliza mediante la adición de hexano. Se obtienen 26 g de material cristalino blanco.

- 15 Fórmula estructural del producto:

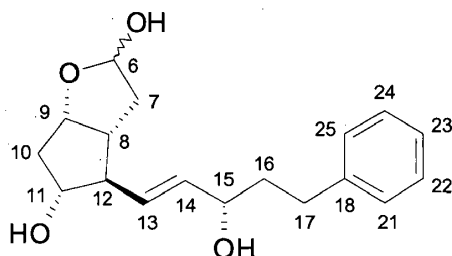


M:304,39  
C<sub>18</sub>H<sub>24</sub>O<sub>4</sub>

ES 2 636 756 T3

Punto de fusión: 98-103 °C

Datos de <sup>13</sup>C y <sup>1</sup>H NMR:



5

Posición	<sup>13</sup> C (ppm)	<sup>1</sup> H (ppm)	Número de los protones	Multiplicidad	Acoplamiento (Hz)
6; OH	99,65; 100,48	5,46* (8H) ; 5,40 OH: 5,92; 6,13	1 1	m d	J <sub>6,OH</sub> =4,65; 3,8
7	39,94; 38,77	1,81* (26H) 1,97* (25H); 1,66* (27H)	1;1	m; m	
8	45,63; 45,81	2,29* (22H); 2,22* (24H)	1	m	
9	79,20; 80,97	4,38; 4,32	1	m	J <sub>9,10a</sub> =6,9; 7,3-7,55
10	41,53; 43,795	2,27* (23H); 1,48 2,30* (22H); 1,76* (27H)	1; 1	m; m	J <sub>9,10a</sub> =6,4-6,8; 7,1-7,4
11; OH	77,62; 77,06	3,70; 3,61 OH: 4,75; 4,80	1 1	m d	J <sub>11,OH</sub> =5,95; 5,85
12	56,80; 55,86	1,97* (25H); 2,53* (21H)	1	m	
13	131,46; 132,11	5,54* (6H); 5,54* (6H)	1	m	J <sub>13,14</sub> =15,3
14	135,39; 135,16	5,49* (7H); 5,49* (7H)	1	m	J <sub>13,14</sub> =16
15; OH	71,14; 71,22	3,94* (16H); 3,94* (16H) OH: 4,72* (12H); 4,71* (13H)	1 1	m d	J <sub>15,OH</sub> =4,75; 4,35
16	40,26	1,74* (27H); 1,66* (27H)	1; 1	m; m	
17	32,24; 32,27	2,63* (20H) ; 2,63* (20H)	1; 1	m	
18	143,23	-	-	-	-
21*	129,20	7,22* (2H)	1	d	J <sub>21,22</sub> =7,3
22*	129,18	7,30	1	t	J <sub>21,22</sub> =J <sub>22,23</sub> =7,4-7,6
23*	126,48	7,19* (3H)	1	t	J <sub>22,23</sub> =J <sub>23,24</sub> =7,25
24*	129,18	7,30	1	t	J <sub>23,24</sub> =J <sub>24,25</sub> =7,4-7,6
25*	129,20	7,22* (2H)	1	d	J <sub>24,25</sub> =7,3

\*Señales de <sup>1</sup>H NMR solapadas. (El número entre paréntesis significa el número de posición del grupo de señal en el espectro de PMR, dirección: hacia desplazamientos decrecientes)

c.) Preparación de ácido 7-[(1R,2R,3R,5S)-3,5-dihidroxi-2-[(1E,3S)-3-hidroxi-5-fenil-1-penten-1-il]-ciclopentil]-5-hepténoico, (5Z)-(ácido de bimatoprost):

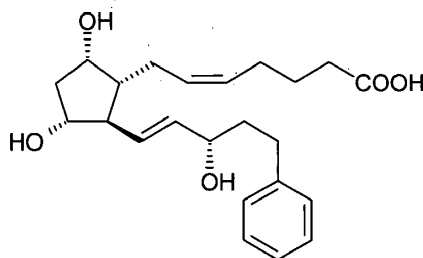
5 c1.) Se disuelven 108 g de bromuro de 4-carboxibutilfosfonio (KBFBBr) en 800 ml de THF y la solución se enfría hasta 0 - (-5)°C. Se añaden a esta solución en primer lugar 91 g de terc-butolato potásico (KtBu) y a continuación, después de agitación y enfriamiento hasta (-10) - (-15)°C, la solución de 25 g de lactoltrioi en THF. Cuando se alcanza la conversión esperada, la mezcla de reacción se destruye con agua, y a continuación se añade EtOAc. La fase acuosa se lava con EtOAc. La capa acuosa se acidifica con solución de NaHSO<sub>4</sub> hasta pH=2 y se extrae con EtOAc. La fase orgánica unida se lava con solución de NaCl al 15%, se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtra y se evapora. El residuo se cristaliza en la mezcla de acetato de etilo y éter diisopropílico. Los cristales se separan por filtración y se lavan, la solución del filtrado se evapora. El aceite amarillo resultante se purifica mediante cromatografía sobre gel de sílice usando eluyente de éter diisopropílico – acetona. Se obtienen 25,5 g de aceite.

El espectro IR del ácido de bimatoprost obtenido se muestra en la Figura II.

15 c2.) El producto obtenido en el ejemplo 1/c1.) se disuelve en 60 ml de acetato de isopropilo y bajo agitación se añaden a esto 40 ml de éter dietílico. Se añade a la mezcla de reacción una pequeña cantidad de ácido cristal de siembra de ácido de bimatoprost. Bajo agitación gradualmente enfriada hasta 0°C, se añaden a esto aproximadamente 60 ml de éter diisopropílico. La suspensión se agita a esta temperatura durante una noche, después de lo cual se filtra y se lava con éter diisopropílico y se seca bajo vacío. Se obtienen 20,4 g de bimatoprost cristalino.

20 La curva de DSC del ácido de bimatoprost obtenido se muestra en la Figura X y la curva de difracción de rayos X del polvo en la Figura IX.

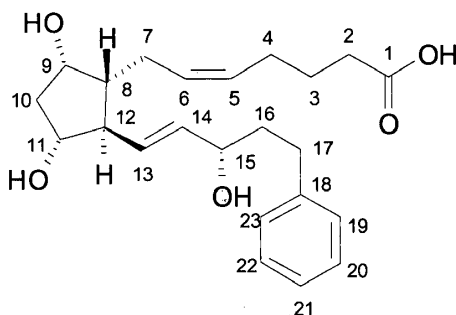
Fórmula estructural del producto:



M: 388,51  
C<sub>23</sub>H<sub>32</sub>O<sub>5</sub>

25 Punto de fusión: 63,0-65,5°C

Datos de <sup>13</sup>C y <sup>1</sup>H NMR:



30

Posición	<sup>13</sup> C (ppm)	<sup>1</sup> H (ppm)	Número de los protones	Multiplicidad	Acoplamiento (Hz)
1; COOH	175,30	-; COOH: 12,02	-; COOH: 1	-; COOH: ancho	

ES 2 636 756 T3

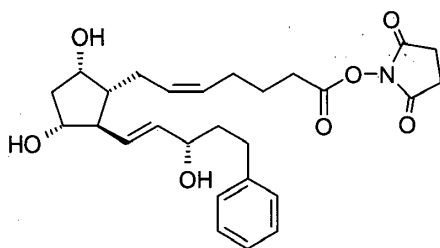
Posición	<sup>13</sup> C (ppm)	<sup>1</sup> H (ppm)	Número de los protones	Multiplicidad	Acoplamiento (Hz)
2	34,10	2,23* (21H); 2,16* (22H)	1;1	m; m	
3	25,45	1,54* (26H)	2	m	
4	27,09	2,01* (24H)	2	m	J <sub>4,5</sub> =6,8-7,0
5	129,53	5,29	1	td	J <sub>4,5</sub> =7,2 J <sub>5,6</sub> =10,8
6	130,64	5,50* (7H)	1	td	J <sub>6,7</sub> =7,8 J <sub>5,6</sub> =10,6
7	25,74	2,15* (22H); 2,04* (24H)	1; 1	m; m	
8	49,81	1,34	1	m	J <sub>8,9</sub> =5,75
9; OH	70,47	3,95* (13H); OH: 4,40	1	m; ancho	J <sub>8,9</sub> =5,75
10	44,89	2,24* (21H); 1,48* (26H)	1; 1	m; ddd	J <sub>10α,10β</sub> =14,1; 5,65-5,85; 2,3-2,4
11; OH	76,69	3,71; OH: 4,55	1; OH: 1	m (ddd); ancho	J <sub>11,12</sub> =7,5
12	55,22	2,19* (21H)	1	m	
13	133,05	5,40* (7H)	1	dd	J <sub>12,13</sub> =7,7-8,15; J <sub>13,14</sub> =15,45
14	136,09	5,47* (7H)	1	dd	J <sub>14,15</sub> =6,2-6,35; J <sub>13,14</sub> =15,4
15; OH	71,53	3,94* (13H); OH: 4,71	1; OH: 1	m; ancho	J <sub>14,15</sub> =6,4
16	40,45*	1,75* (25H); 1,69* (25H)	1;1	m; m	
17	32,29	2,64	2	m	
18	143,24	-	-	-	-
19*	129,15	7,21* (5H)	1	d	J <sub>19,20</sub> =6,9
20*	129,20	7,30	1	t	J <sub>19,20</sub> =J <sub>20,21</sub> =7,5-7,55
21*	126,51	7,19* (5H)	1	t	J <sub>20,21</sub> =J <sub>21,22</sub> =6,7-7,3
22*	129,20	7,30	1	t	J <sub>21,22</sub> =J <sub>22,23</sub> =7,5-7,55
23*	129,15	7,21* (5H)	1	d	J <sub>22,23</sub> =6,9

\* Señales de <sup>1</sup>H NMR parcialmente o totalmente solapadas. (El número entre paréntesis significa el número de posición del grupo de señal en el espectro de PMR, dirección: hacia desplazamientos decrecientes)

2. Preparación de éster (2,5-dioxo-pirrolidin-1-ílico) de ácido 7-[3,5-dihidroxi-2-(3-hidroxi-5-fenil-pent-1-enil)-ciclopentil]-5-heptenoico (éster activado)

- 5 Se disuelven 27,5 g de ácido de bimatoprost del ejemplo 1/c2.) en 270 ml de THF y se añaden a esto a temperatura ambiente 13,7 g de N,N'-diisopropilcarbodiimida seguido por 13,7 g de N-hidroxisuccinimida. La mezcla se agita a esa temperatura y a continuación se vierte en la mezcla de solución de NaHSO<sub>4</sub> 1 N y terc-butil-metil-éter (TBME). Las fases se separan. La fase orgánica se lava con solución de NaHCO<sub>3</sub> 1 N, la fase acuosa alcalina se extrae con TBME. La fase orgánica unida se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtra y se evapora. El residuo se cristaliza en una mezcla de hexano : acetona para obtener 30,04 g de material cristalino blanco.
- 10

Producto:



éster activado

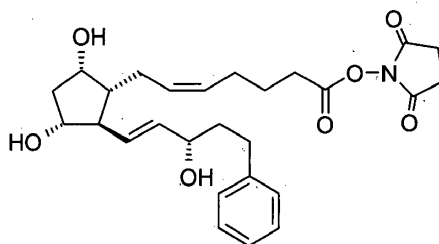
$C_{27}H_{35}NO_7$   
M=485,58

5

Punto de fusión: 93,5-103,4°C

3.) Se disuelven 27,5 g de ácido de bimatoprost del ejemplo 1/c1.) en 270 ml de THF se añaden a esta solución a temperatura ambiente 11,5 g de carbonato potásico y 19,6 g de carbonato de N,N'-disuccinimidilo. La mezcla de reacción está bajo agitación calentada gradualmente hasta 60°C y a continuación se vierte en la mezcla de solución de NaHSO<sub>4</sub> 1 N y terc-butil-metil-éter (TBME). Las fases se separan, la fase orgánica se lava con solución de NaHCO<sub>3</sub> 1 N y la fase acuosa alcalina se extrae con TBME. La fase orgánica unida se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtra y se evapora. El residuo se cristaliza en una mezcla de hexano : acetona para obtener 30,9 g de material cristalino blanco.

15 Producto:

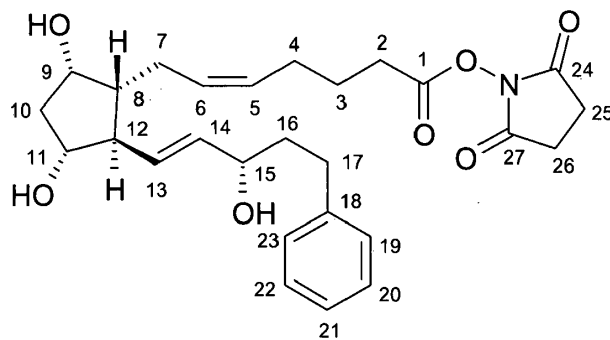


éster activado

$C_{27}H_{35}NO_7$   
M=485,58

20 Punto de fusión: 93,5-103,4°C

Datos de <sup>13</sup>C y <sup>1</sup>H NMR:



Numeración	<sup>13</sup> C (ppm)	<sup>1</sup> H (ppm)	Número de <sup>1</sup> H	Multiplicidad	Constante de acoplamiento (Hz) (+/- 0,2Hz)
1	168,80	-	-	-	
2	29,70	2,55**	2	t	J <sub>2,3</sub> =7,4

ES 2 636 756 T3

Numeración	<sup>13</sup> C (ppm)	<sup>1</sup> H (ppm)	Número de <sup>1</sup> H	Multiplicidad	Constante de acoplamiento (Hz) ( <sup>+/-</sup> 0,2Hz)
3	24,29	1,61***	2	m(tt)	J <sub>3,4</sub> =7,4
4	25,70	2,06	2	m	J <sub>4,5</sub> =7,2
5	127,87	5,28	1	dt	J <sub>5,6</sub> =10,7
6	130,27	5,48 <sup>+</sup>	1	dt (ddd)	J <sub>6,7</sub> =7,4
7	24,83	7a:2,14 <sup>++</sup> 7b: 2,00	1 1	m m	
8	48,78	1,32	1	m (dddd)	10,4; 10,4; 5,1; 5,1
9	69,53	3,915 <sup>+++</sup>	1	m	
9-OH		4,35	1	d	J <sub>9,OH</sub> =5,0
10	43,94	β: 2,20 <sup>++</sup> α: 1,44	1 1	m(ddd) ddd	J <sub>gem</sub> =14,1; 8,2 ;5,9 5,6; 2,3
11	75,37	3,68	1	m (dddd)	~7,9; ~7,9; ~5,8; ~5,8
11-OH		4,50	1	d	J <sub>11,OH</sub> =5,8
12	54,22	2,16 <sup>++</sup>	1	m	7,8; 3,8
13	132,02	5,37	1	dd	J <sub>13,14</sub> =15,4; J <sub>12,13</sub> =8,1
14	135,16	5,44 <sup>++</sup>	1	m (dd)	J <sub>14,15</sub> =6,3
15	70,56	3,909 <sup>+++</sup>	1	m	
15-OH		4,65	1	d	J <sub>15,OH</sub> =4,7
16	39,49*	1,71*** 1,65***	1 1	m m	
17	31,35	2,60 <sup>**</sup>	2	m	
18	142,31	-	-	-	
19, 23	128,19/128,24	7,17 <sup>#</sup>	2	d	J <sub>19,20</sub> =7,4
20,22	128,24/128,19	7,26	2	t	J <sub>20,21</sub> =7,4
21	125,55	7,15 <sup>#</sup>	1	t	
24, 27	170,18	-	-	-	
25, 26	25,42	2,80	4	s	

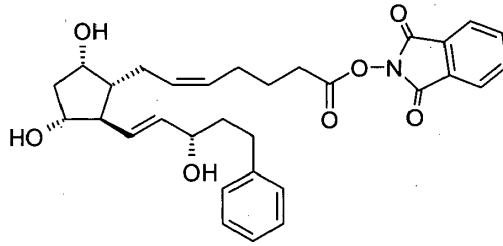
\* <sup>13</sup>C NMR solapado por la señal de DMSO. \*\*.\*\*\*, +, ++, +++, #: señales de <sup>1</sup>H NMR solapadas.

4.) Preparación de éster 1,3-dioxo-1,3-dihidro-isoindol-2-ílico de ácido 7-[3,5-dihidroxi-2-(3-hidroxi-5-fenil-pent-1-enil)-ciclopentil]-5-heptenoico (éster activado)

- 5 Se disuelven 2 g de ácido de bimatoprost en 20 ml de THF y se añaden a esta solución a temperatura ambiente 1 g de N-hidroxifalimida y 1 ml de N,N'-diisopropilcarbodiimida. La mezcla de reacción se agita durante 2 horas y a continuación se vierte en la mezcla de solución de NaHSO<sub>4</sub> 1 N y terc-butil-metil-éter (TBME). Las fases se separan, la fase orgánica se lava con solución de NaHCO<sub>3</sub> 1 N y la fase acuosa alcalina se extrae con TBME. La fase orgánica unida se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtra y se evapora. El residuo se cristaliza en una mezcla de hexano : acetona para obtener 1,5 g de material cristalino blanco.
- 10

ES 2 636 756 T3

Producto:

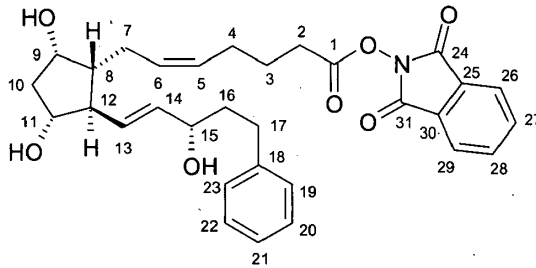


M:533,63  
C<sub>31</sub>H<sub>35</sub>NO<sub>7</sub>

Punto de fusión: 83,2-84,5°C

5

Datos de <sup>13</sup>C y <sup>1</sup>H NMR:



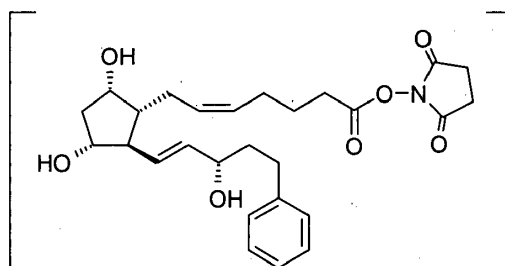
Numeración	<sup>13</sup> C (ppm)	<sup>1</sup> H (ppm)	Número de <sup>1</sup> H	Multiplicidad	Constante de acoplamiento (Hz) (+/- 0,2Hz)
1	169,82	-	-	-	
2	29,63	2,64	2	t	J <sub>2,3</sub> =7,4
3	24,29	1,65*	2	m (tt)	J <sub>3,4</sub> =7,4
4	25,71	2,09	2	m	J <sub>4,5</sub> =7,2
5	127,84	5,30	1	dt	J <sub>5,6</sub> =10,5
6	130,33	5,50	1	dt (ddd)	J <sub>6,7</sub> =7,5
7	24,83	a: 2,16** b: 2,01	1 1	m m (ddd)	J <sub>gem</sub> =12,6
8	48,79	1,325	1	m (dddd / tt)	10,7, 10,0; 5,3; 4,7
9	69,52	3,92***	1	m	
9-OH		4,38	1	d	J <sub>9,OH</sub> =4,9
10	43,95	β: 2,205** α: 1,44	1 1	m(ddd) ddd	J <sub>gem</sub> =14,1; J <sub>10β</sub> = 8,4 y 6,0 J <sub>10α</sub> = 5,6 and 2,1
11	75,74	3,68	1	m (dddd/tt)	~7,8; ~7,8; ~6,0; ~6,0
11-OH		4,52	1	d	J <sub>11,OH</sub> =5,8
12	54,23	2,165**	1	m	
13	132,08	5,37	1	dd	J <sub>13,14</sub> =15,4; J <sub>12,13</sub> =8,3
14	135,18	5,44	1	m (dd)	J <sub>14,15</sub> =6,4
15	70,56	3,89***	1	m	
15-OH		4,66	1	d	J <sub>15,OH</sub> =4,6

Numeración	<sup>13</sup> C (ppm)	<sup>1</sup> H (ppm)	Número de <sup>1</sup> H	Multiplicidad	Constante de acoplamiento (Hz) (+/- 0,2Hz)
16	39,47 <sup>§</sup>	a: 1,69*	1	m	
		b: 1,64*	1	m	
17	31,34	2,58**	2	m (td)	10,1 y 6,3
18	142,28	-	-	-	
19,23	128,16 <sup>§</sup> /128,20	7,15 <sup>+</sup>	2	d	J <sub>19,20</sub> =7,5
20,22	128,20/128,16 <sup>§</sup>	7,24	2	t	J <sub>20,21</sub> =7,3
21	125,52	7,13 <sup>+</sup>	1	t	
24, 31	161,81	-	-	-	
25, 30	~128,1 <sup>§</sup>	-	-	-	
26,29	123,97	7,97 <sup>++</sup>	2	m	
27, 30	135,51	7,94 <sup>++</sup>	2	m	

<sup>13</sup>C NMR solapado por la señal del DMSO. <sup>§§</sup>Señales de <sup>13</sup>C NMR solapadas. \*, \*\*, \*\*\*, +, ++ : Señales de <sup>1</sup>H NMR solapadas.

5.) Preparación de 7-[(1R,2R,3R,5S)-3,5-dihidroxi-2-[(1E,3S)-3-hidroxi-5-fenil-1-pentenil]-ciclopentil]-N-etil-5-heptenamida, (5Z(-)bimatoprost) a través del éster activado

Se disuelven 27,5 g de bimatoprost en 270 ml de THF y se añaden a la solución a temperatura ambiente 13,7 g de N,N'-diisopropilcarbodiimida y a continuación 13,7 g de N-hidroxisuccinimida. La mezcla se agita a temperatura ambiente. El éster activado resultante no se aísla.



10

**éster activado**

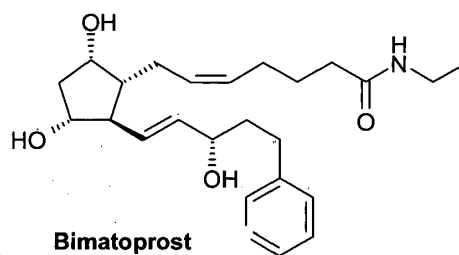
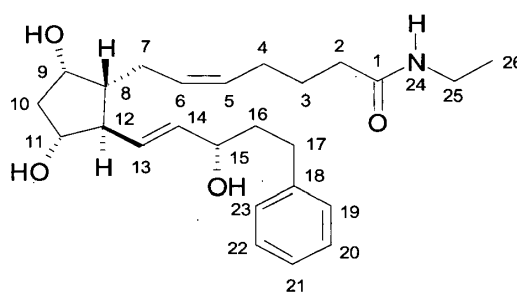
C<sub>27</sub>H<sub>35</sub>NO<sub>7</sub>  
M=485,58

15

Después de la finalización de la formación del éster, se añaden a la mezcla de reacción 70 ml de etilamina 2 M en solución de THF. La mezcla se agita hasta que se alcanza la conversión esperada, a continuación se vierte en la mezcla de solución de NaHSO<sub>4</sub> 1 N y terc-butil-metil-éter (TBME). Las fases se separan, la fase orgánica se lava con solución de NaHCO<sub>3</sub> 1N y la fase acuosa alcalina se extrae con TBME. La fase orgánica unidas se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtra y se evapora para obtener 25,4 g de aceite.



Producto:

**Bimatoprost**M: 415,58  
C<sub>25</sub>H<sub>37</sub>NO<sub>4</sub>Datos de <sup>13</sup>C y <sup>1</sup>H NMR:

5

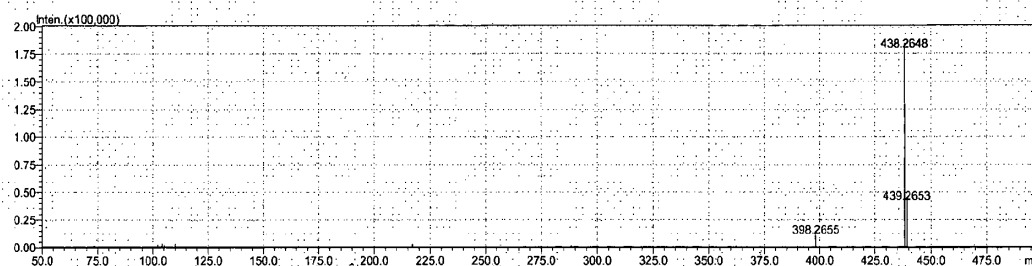
Posición	<sup>13</sup> C (ppm)	<sup>1</sup> H (ppm)	Número de los protones	Multiplicidad	Acoplamiento (Hz) (+/- 0,2Hz)
1	172,51	-	-	-	
2	35,88	2,02**	2	t	J <sub>2,3</sub> =7,5
3	26,27	1,53***	2	m (tt)	J <sub>3,4</sub> =7,5
4	27,25	1,99**	2	m	J <sub>4,5</sub> =7,2
5	129,78	5,30	1	dt	J <sub>5,6</sub> =10,5
6	130,38	5,48 <sup>+</sup>	1	Dt (ddd)	
7	25,72	2,15 <sup>++</sup> 2,03**	1 1	m m	
8	49,78	1,35	1	m (dddd)	10,6; 10,6; 4,7; 4,7
9	70,45	3,95 <sup>+++</sup>	1	m	
9-OH		4,40	1	d	J <sub>9,OH</sub> =4,9
10	44,85	β: 2,23 <sup>++</sup> α: 1,48 <sup>***</sup>	1 1	m ddd	J <sub>gem</sub> =14,2; 5,5; 2,2
11	76,67	3,71	1	m (dddd)	~7,5; ~7,5; ~7,5; 6,5
11-OH		4,54	1	d	J <sub>11,OH</sub> =5,8
12	55,15	2,19 <sup>++</sup>	1	m	
13	132,91	5,41	1	dd	J <sub>13,14</sub> =15,4; J <sub>12,13</sub> =8,0
14	136,00	5,47 <sup>+</sup>	1	M (dd)	
15	71,41	3,94 <sup>+++</sup>	1	m	
15-OH		4,71	1	d	J <sub>15,OH</sub> =4,6
16	40,36*	1,74 <sup>#</sup> 1,70 <sup>#</sup>	1 1	m m	

Posición	<sup>13</sup> C (ppm)	<sup>1</sup> H (ppm)	Número de los protones	Multiplicidad	Acoplamiento (Hz) (+/- 0,2Hz)
17	32,25	2,61 2,675	1 1	m m	
18	143,21	-	-	-	
19,23	129,13	7,21 <sup>#</sup>	2	d	J <sub>19,20</sub> =7,4
20,22	129,15	7,30	2	t	J <sub>20,21</sub> =7,4
21	126,46	7,19 <sup>#</sup>	1	t	
24 (NH)		7,72	1	ancho, t	J <sub>24,25</sub> =5,5
25	34,13	3,07	2	qd	J <sub>25,26</sub> =7,2
26	15,70	1,02	3	t	

Datos de MS

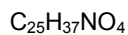
Espectro de MS:

Ionización positiva:



5

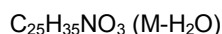
Fórmula esperada:



Masa exacta medida: 438,2648 [M+Na]<sup>+</sup>

Masa exacta esperada: 438,2615 [M+Na]<sup>+</sup>

ΔM=3,3 mDa y 7,53 ppm

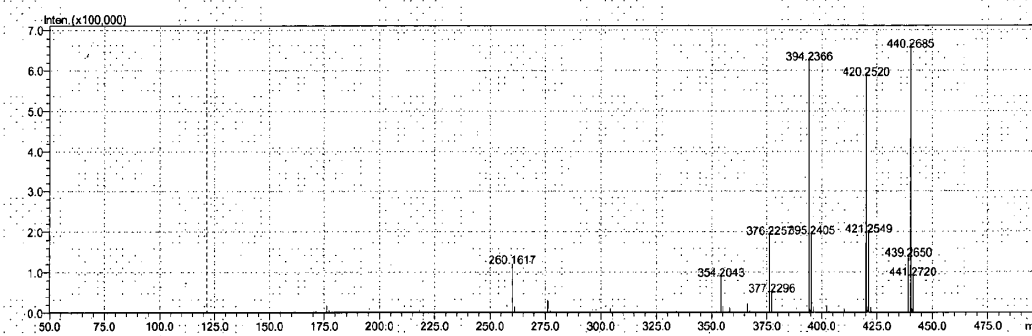


Masa exacta medida: 398,2655 [M-H<sub>2</sub>O+H]<sup>+</sup>

Masa exacta esperada: 398,2690 [M-H<sub>2</sub>O+H]<sup>+</sup>

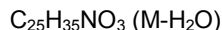
ΔM=-3,5 mDa y 8,79 ppm

MSMS (ion precursor: 438,26):



10

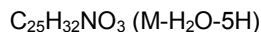
Fórmula esperada:



Masa exacta medida: 420,2520 [M-H<sub>2</sub>O+Na]<sup>+</sup>

Masa exacta esperada: 420,2509 [M-H<sub>2</sub>O+Na]<sup>+</sup>

$\Delta M = 1,1$  mDa y 2,62 ppm



Masa exacta medida: 394,2366 [M-H<sub>2</sub>O-5H]<sup>+</sup>

Masa exacta esperada: 394,2377 [M-H<sub>2</sub>O-5H]<sup>+</sup>

$\Delta M = -1,1$  mDa y 2,79 ppm



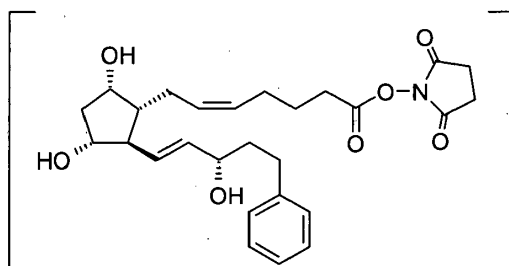
Masa exacta medida: 376,2258 [M-2xH<sub>2</sub>O-5H]<sup>+</sup>

Masa exacta esperada: 376,2271 [M-2xH<sub>2</sub>O-5H]<sup>+</sup>

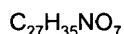
$\Delta M = -1,3$  mDa y 3,46 ppm

5 6.) Preparación de bimatoprost a través del éster activado

Se disuelven 27,5 g de ácido de bimatoprost en 270 ml de THF se añaden a esta solución a temperatura ambiente 11,5 g de carbonato potásico y 19,6 g de carbonato de N,N'-disuccinimidilo. La mezcla de reacción se calienta gradualmente hasta 60°C bajo agitación. El éster activado resultante no se aísla.



éster activado



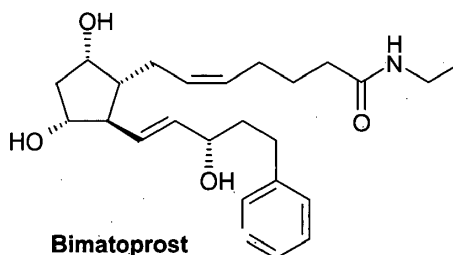
M=485,58

10

Después de la formación del éster activado, se añaden a la mezcla de reacción 70 ml de etilamina 2 M en solución de THF. Cuando la reacción se finaliza, la mezcla se vierte en la mezcla de solución de NaHSO<sub>4</sub> 1 N y EtOAc. La fase orgánica se lava con solución de NaHCO<sub>3</sub> 1 N, la fase acuosa alcalina se extrae con EtOAc. La fase orgánica unida se lava con solución de NaCl y se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. El material secante se separa por filtración, el filtrado se evapora para obtener 25,7 g de aceite.

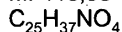
15

Producto:



**Bimatoprost**

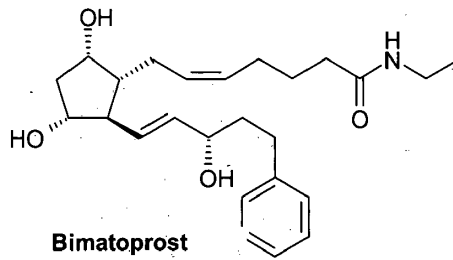
M: 415,58



## 7.) Preparación de bimatoprost a partir del éster activado purificado

5 Se disuelven 30,9 g del éster activado según el Ejemplo 3. en 270 ml de THF y se añaden a esta solución 70 ml de etilamina 2 M disuelta en THF. Después de la finalización de la reacción, la mezcla se vierte en la mezcla de solución de NaHSO<sub>4</sub> 1 N y EtOAc. La fase orgánica se lava con solución de NaHCO<sub>3</sub> 1 N. La fase acuosa alcalina se extrae con EtOAc. La fase orgánica unida se lava con solución de NaCl y se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. El material secante se separa por filtración y el filtrado se evapora. Se añade al aceite resultante 35% en masa de agua y el producto se cristaliza. Se obtienen 24,8 g de cristales blancos de bimatoprost de más de 99,5% de pureza.

Producto:



**Bimatoprost**

M: 415,58  
C<sub>25</sub>H<sub>37</sub>NO<sub>4</sub>

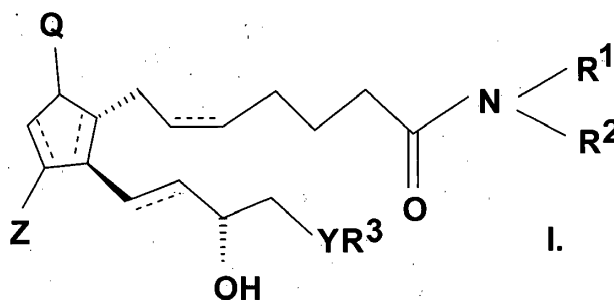
10

Punto de fusión: 71,9-72,5 °C

HPLC: 99,6% de bimatoprost, menos de 0,3% de trans-bimatoprost, 0,1% de otra impureza

REIVINDICACIONES

1. Procedimiento para la preparación de amidas de prostaglandina de la fórmula general (I),



5 - donde en la fórmula

los enlaces marcados con líneas de puntos pueden ser enlaces sencillos o dobles, en el caso de los dobles enlaces en las posiciones 5,6 y 13,14, pueden estar en la orientación cis o trans,

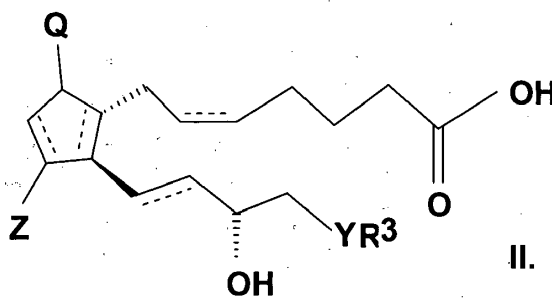
Q representa un grupo hidroxilo y Z representa un grupo hidroxilo u oxo,

10 R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> representan independientemente un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo o aralquilo C<sub>1-10</sub> lineal o ramificado, opcionalmente sustituido con un grupo -ONO<sub>2</sub>, o un grupo aralquilo o arilo, que contiene un heteroátomo,

R<sup>3</sup> representa un grupo hidrocarbonado C<sub>4-6</sub> saturado o insaturado lineal o ramificado, o un grupo alquilcicloalquilo o cicloalquilo C<sub>4-10</sub>, o un grupo fenilo, alquilarilo o hetarilo C<sub>7-10</sub>, opcionalmente sustituido con un grupo alquilo o un átomo de halógeno

Y representa un grupo (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub> o un átomo de O o un átomo de S, y donde n=0-3

15 caracterizado por que un ácido de la fórmula general (II),



donde en la fórmula

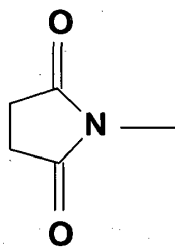
20 los enlaces marcados con líneas de puntos pueden ser enlaces sencillos o dobles, en el caso de los dobles enlaces en las posiciones 5,6 y 13,14, pueden estar en la orientación cis o trans,

Q representa un grupo hidroxilo y Z representa un grupo hidroxilo u oxo,

25 R<sup>3</sup> representa un grupo hidrocarbonado C<sub>4-6</sub> saturado o insaturado lineal o ramificado, o un grupo alquilcicloalquilo o cicloalquilo C<sub>4-10</sub>, o un grupo fenilo, alquilarilo o hetarilo C<sub>7-10</sub>, opcionalmente sustituido con un grupo alquilo o un átomo de halógeno

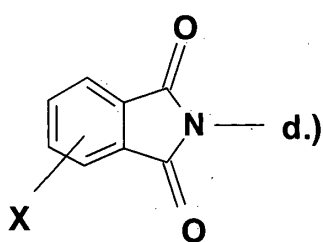
Y representa un grupo (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub> o un átomo de O o un átomo de S, y donde n=0-3,

se hace reaccionar con un compuesto adecuado para introducir el grupo  $R^5$ ,  
 donde  $R^5$  representa

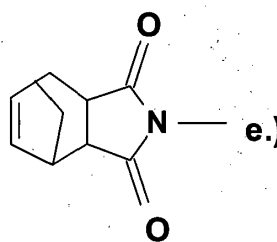


b.)

5

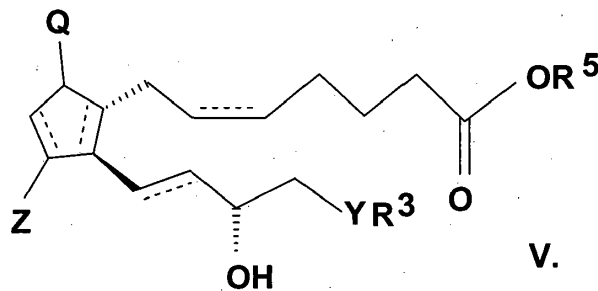


d.)



e.)

un grupo de fórmula b.), d.) o e.), donde X indica un átomo de halógeno o hidrógeno - y hacer reaccionar el éster activado de la fórmula general (V), así obtenido

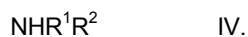


V.

10

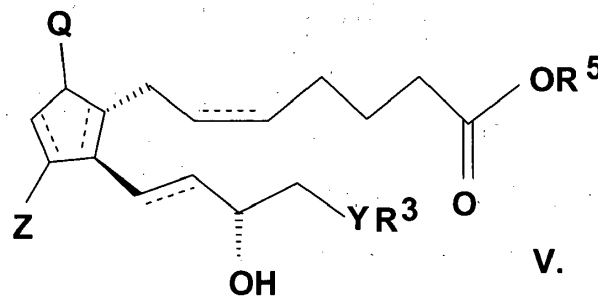
donde los significados de Q, Z,  $R^3$ ,  $R^5$ , Y y n son como se definen anteriormente, con una amina de la fórmula general (IV),

15



donde los significados de  $R^1$  y  $R^2$  son como se definen anteriormente.

2. Los compuestos de la fórmula general (V),



V.

20

donde en la fórmula

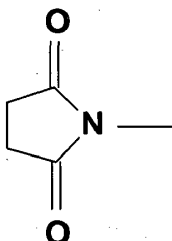
los enlaces marcados con líneas de puntos pueden ser enlaces sencillos o dobles, en el caso de los dobles enlaces en las posiciones 5,6 y 13,14, pueden estar en la orientación cis o trans,

Q representa un grupo hidroxilo y Z representa un grupo hidroxilo u oxo,

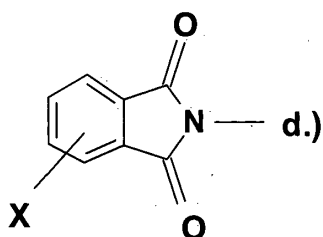
R<sup>3</sup> representa un grupo hidrocarbonado C<sub>4-6</sub> saturado o insaturado lineal o ramificado, o un grupo alquilcicloalquilo o cicloalquilo C<sub>4-10</sub>, o un grupo fenilo, alquilarilo o hetarilo C<sub>7-10</sub>, opcionalmente sustituido con un grupo alquilo o un átomo de halógeno

5 Y representa un grupo (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub> o un átomo de O o un átomo de S, y donde n=0-3,

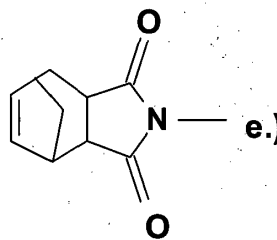
y R<sup>5</sup> representa



b.)



d.)



e.)

10 un grupo de fórmula b.), d.) o e.), donde X indica un átomo de halógeno o un átomo de hidrógeno.

3. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado por que para la introducción del grupo R<sup>5</sup>, se usan N-hidroxisuccinimida, N-hidroxifalimida, N-hidroxi-5-norbornen-endo-2,3-dicarboxamida, carbonato de N,N'-disuccinimidilo u oxalato de N,N'-disuccinimidilo, en un caso dado en presencia de un agente activador.

15 4. Procedimiento según la reivindicación 3, caracterizado por que el agente activador aplicado es N,N'-diisopropilcarbodiimida, N,N'-diciclohexilcarbodiimida o cloruro de 2-cloro-1,3-dimetilimidazolínio.

20 5. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado por que la reacción se lleva a cabo en un disolvente de tipo éter, o aromático, o aprótico polar, o en la mezcla de ellos.

6. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado por que la introducción del R<sup>5</sup> se lleva a cabo a una temperatura entre 0-80°C.

25 7. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado por que la reacción de los compuestos de las fórmulas (V) y (IV) se lleva a cabo a una temperatura entre 20-80°C, preferiblemente a temperatura ambiente.

8. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado por que los derivados de ácido carboxílico activados de (V) se purifican mediante cristalización y/o cromatografía.

30 9. Procedimiento según la reivindicación 5, caracterizado por que se usa tetrahidrofurano como disolvente.

10. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado por que la base aplicada de fórmula (IV) es etilamina.

35 11. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado por que la reacción se lleva a cabo bajo condiciones de "un recipiente".

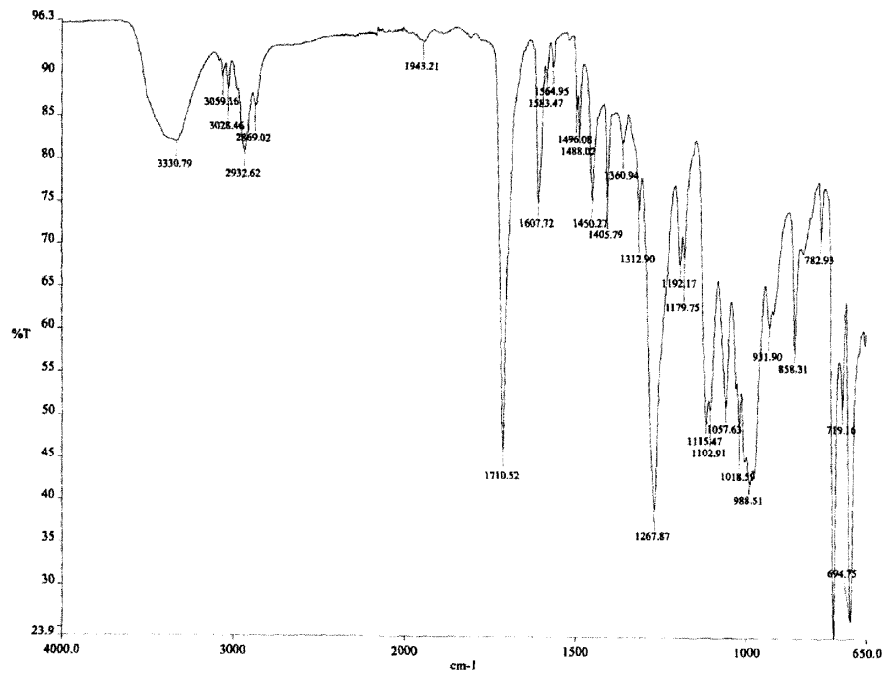


Figura I

Espectro IR del lactoltriol del ejemplo 1a



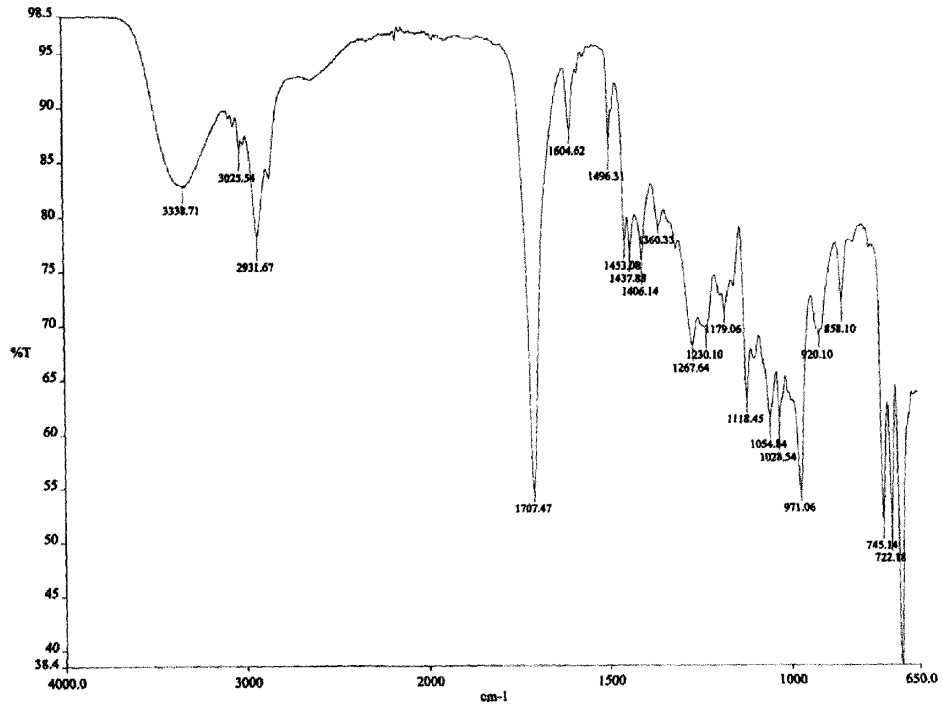


Figura II

5 Espectro IR del ácido de bimatoprost del ejemplo 1/c1.

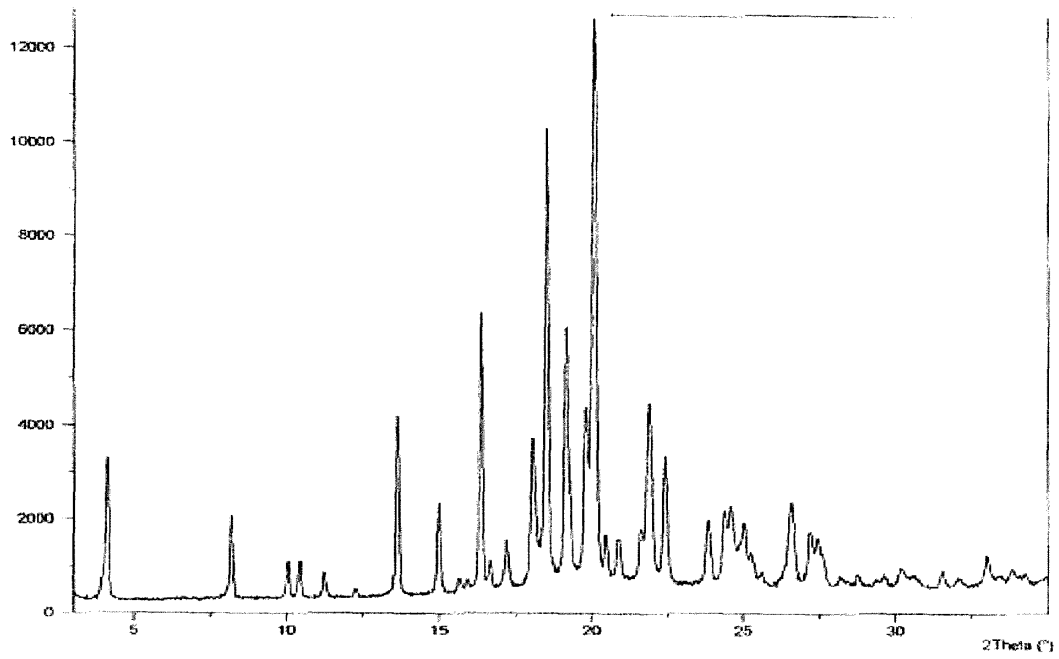


Figura IX

Curva de difracción de rayos X del ácido de bimatoprost del ejemplo 1/c2.)

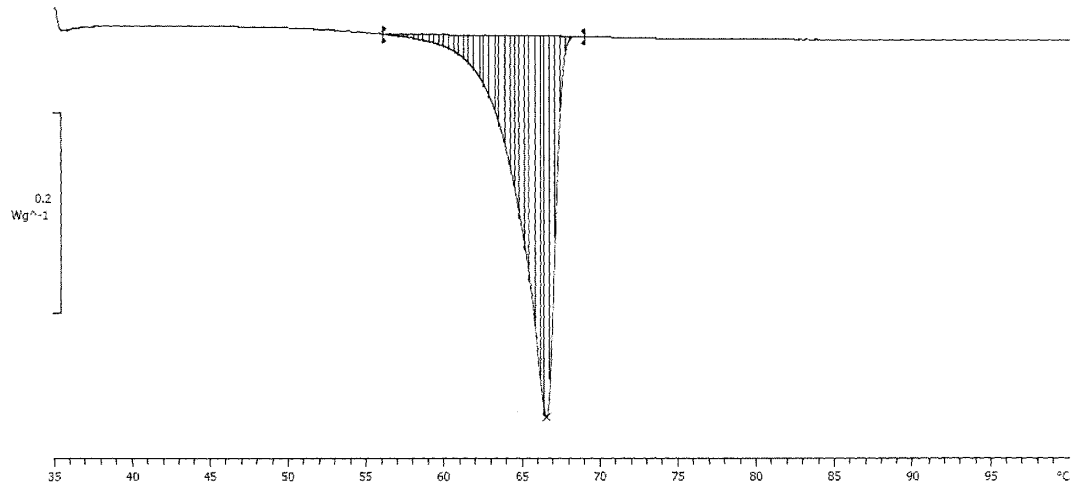


Figura X

Curva de DSC del ácido de bimatoprost del ejemplo 1/c2.)