

申請日期	91 7 9
案 號	91115177
類 別	C07C59/50, C07D307/93

A4
C4

(以上各欄由本局填註)

發 明
~~新~~型 專 利 說 明 書

一、發明 ~~新~~ 型名稱	中 文	製備樂通舒特(LATANOPROST)之方法及中間物
	英 文	PROCESS AND INTERMEDIATES TO PREPARE LATANOPROST
二、發明 ~~創~~ 作人	姓 名	凱文 E. 漢尼格 KEVIN E. HENEGAR
	國 籍	美國 U.S.A.
	住、居所	美國密西根州波堤吉市沙波吾路6136號 6136 SABLEWOOD CIRCLE, PORTAGE, MICHIGAN 49024, U.S.A.
三、申請人	姓 名 (名 稱)	美商法瑪西亞-普強公司 PHARMACIA & UPJOHN COMPANY
	國 籍	美國 U.S.A.
	住、居所 (事務所)	美國密西根州卡林麻梅族市漢瑞特街301號 301 HENRIETTA STREET, KALAMAZOO, MICHIGAN, U.S.A.
	代 表 人 名 姓	詹姆士 D. 達恩利 二世 JAMES D. DARNLEY, JR.

(由本局填寫)

承辦人代碼：
大 類：
I P C 分類：

A6

B6

本案已向：

國(地區) 申請專利，申請日期： 案號： ，☐有 ☐無主張優先權
美國 2001年07月17日 60/306,026 ☒有 ☐無主張優先權

有關微生物已寄存於： 寄存日期： ，寄存號碼：

裝

訂

線

五、發明說明 (1)

發明背景1.發明範疇

本發明為一種製備樂通舒特之方法，包括中間物，一種可用於治療眼睛情況之藥劑。

2.相關技藝的說明

美國專利第5,422,368號揭示樂通舒特(實例2)和其作為眼用藥劑的有用性。該專利揭示一種製備樂通舒特和二種緊密相關的化合物之方法(實例2)。

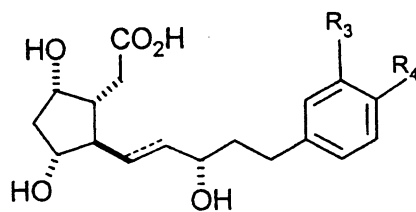
α,β -不飽和烯酮與氯二異松派基硼烷(chlorodiisopinocampheylborane)之還原反應的例子非常有限。J. Am. Chem. Soc., 110(5), 1539-46 (1988)描述產生81%對映異構選擇性之非環芳基烯酮，4-苯基-3-丁烯-2-酮，與(-)-氯二異松派基硼烷的還原反應之單一實例，和沒有簡單非環非芳基共軛烯酮類的例子。

Bull. Korean Chem. Soc., 15(12), 1033-4 (1994)討論使用氯二異松派基硼烷之1,2對1,4還原反應的問題，但是沒有討論還原反應的對映異構選擇性或非對映異構選擇性。

Tetrahedron Letter 1067-1070 (1976)揭示一種其中支鏈不包含任何芳族官能性的環戊烷二醇-酸。

發明概述

揭示一種式(VI)的化合物，



(VI)

五、發明說明 (2)

其中：

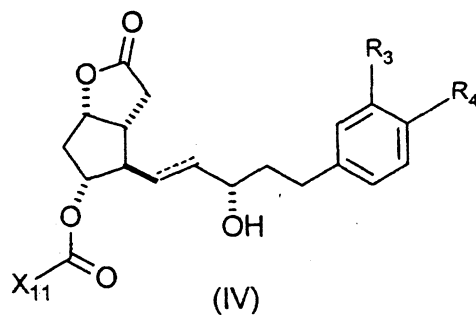
(1) R_3 為 -H 和 R_4 為 -H，

(2) R_3 為 -H 和 R_4 為 -O-CH₃ 和

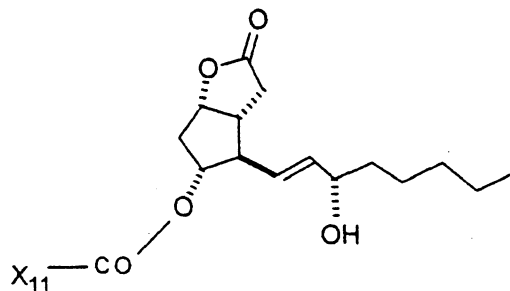
(3) R_3 和 R_4 一起形成連接到苯基環的 3-和 4-位置之五員環，其中第二個環從 R_3 -位置到 R_4 -位置為 -CH-CH-O-和

其中 為單鍵或雙鍵和其醫藥上可接受的鹽。

也揭示一種製備選自由化合物 (IV)，



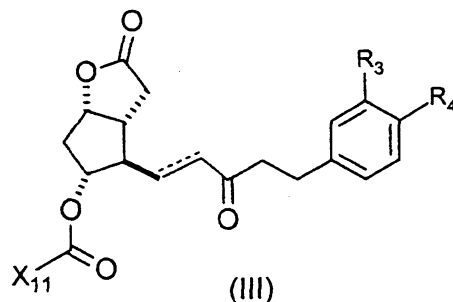
其中 R_3 ， R_4 及 如上述所定義和其中 X_{11} 為苯基或被一至三個 C₁-C₄ 烷基，一至三個 C₁-C₄ 烷氧基，一個苯基，一至三個 -F、-Cl、-Br 和 -I 取代的苯基及化合物 (XVIII)，



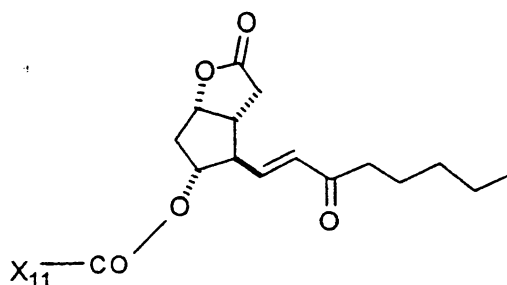
其中 X_{11} 如上述所定義所組成之群組的 15(S)-前列腺素中間物之方法，其包括：

(1) 使選自由化合物 (III)，

五、發明說明 (3)



其中 R_3 , R_4 , X_{11} 和 如上述所定義或化合物 (XVII),



其中 X_{11} 如上述所定義所組成之化合物分別與 (-)-氯二異松派基硼烷接觸，同時反應混合物溫度維持在約 -50° 到約 0° 及

(2) 使步驟 (1) 的反應混合物接觸與硼錯合劑。

發明之詳細說明

樂通舒特 (XVI) 為已知，參見美國專利第 5,422,368，實例 2。

本發明的方法描述於圖 A 和 B 和在實例 1-12 中。

烯酮 (III)，以及本發明的其他化合物，在三種底支鏈的苯基環上具有取代的可能性。該等為其中 R_3 和 R_4 為：

- (1) R_3 為 -H 和 R_4 為 -H，其產生苯基，
 - (2) R_3 為 -H 和 R_4 為 -O-CH₃，其產生 4-甲氧苯基和
 - (3) R_3 和 R_4 一起形成連接到苯基環的 3-和 4-位置之五員環，
- 其中第二個環從 R_3 -位置到 R_4 -位置為 -CH-CH-O-和

其中 為單鍵或雙鍵和

其中 X_{11} 為苯基或被一至三個 C₁-C₄ 烷基，一至三個 C₁-C₄ 烷氧基，一個苯基，一至三個 -F、-Cl、-Br 和 -I 取代的苯基。最好

五、發明說明 (4)

R₃和R₄皆為-H。最好X₁₁為苯基。

如熟習該項技藝者所習知的烯酮(III)在C-11位置必須被保護。最好保護基為-CO-X₁₁，X₁₁為苯基或被一至三個C₁-C₄烷基，一至三個C₁-C₄烷氧基，一個苯基，一至三個-F、-Cl、-Br和-I取代的苯基。關於 α,β -不飽和烯酮(III)之(-)-氯二異松派基硼烷還原反應，還原反應可在任何足以溶解烯酮(III)之化學惰性溶劑中進行。適當的溶劑包括THF、二氯甲烷和DME及其混合物。MTBE和甲苯單獨不可操作。不需要但較佳使用共溶劑，例如己烷、庚烷、異辛烷或相似的烴類。此為重要的，因為(-)-氯二異松派基硼烷市售為在該等溶劑中的溶液。MTBE和甲苯可作為共溶劑使用。溶劑的性質事實上不影響有關產物中的15(S)/15(R)比例。最好使用從約3到約4當量(-)-氯二異松派基硼烷；更佳使用至少3.5當量的(-)-氯二異松派基硼烷。因為較少當量反應不完全；使用較多當量在速率或選擇性上沒有改良。當(-)-氯二異松派基硼烷與 α,β -不飽和烯酮(III)接觸，溫度應該維持在小於0°。較佳溫度維持在小於-20°；更佳溫度維持在約-35到約-45°之範圍。-35°以上選擇性減少及在約-45°以下速率變得太慢而不實際。

當反應完全時，過量(-)-氯二異松派基硼烷必須藉由使用選自由水、C₁-C₆醇類和二醇類、乙醇胺、二乙醇胺、三乙醇胺及其混合物所組成的硼錯合劑破壞。較佳硼錯合劑為水和二乙醇胺；更佳錯合劑為水。

最好在步驟(2)之前，步驟(1)的反應混合物與容易可還原的醛或酮接觸。最好容易可還原的醛或酮選自C₁-C₆醛類或酮類

五、發明說明 (5)

和苯甲醛所組成的群組；更佳容易可還原的醛或酮為丙酮或甲基丁基酮。當加入硼錯合劑時，最好也加入鹼。最好鹼選自由碳酸鹽、碳酸氫鹽、單-、二-和三- C_1 - C_6 烷基胺、吡啶和被 C_1 - C_4 烷基取代的吡啶所組成之群組；更佳鹼為碳酸氫鹽或碳酸鹽。甚至更佳鹼為碳酸氫鹽。

在步驟(2)之前或之後，最好將反應混合物溫熱到約15到約25°。最好較佳將反應混合物溫熱1到3小時。

樂通舒特(XVI)已知可作為眼用藥劑使用，參見美國專利第5,296,504和5,422,368號。除此之外，國際公告WO 98/30900揭示樂通舒特(XVI)可使用於治療其他眼睛情況，近視。

圖B(和實例11&12)的方法以已知的烯酮(XVII)開始和將其轉換化成已知可用於製備醫藥上有效之前列腺素的15-醇(XVIII)中間物，參見Tetrahedron Letter, 1076-1070 (1976)及J. Am. Chem. Soc. 92, 397-8 (1970)。還原非芳基 α,β -不飽和酮(XVII)的方法類似於芳基 α,β -不飽和酮(III)的還原反應。

產物，其中 R_3 為-H和 R_4 為-O- CH_3 和其中 R_3 和 R_4 一起形成連接到苯基環的3-和4-位置之五員環，其中第二個環從 R_3 -位置到 R_4 -位置為-CH-CH-O-也已知為有用的藥劑。此二種藥劑也可藉由本發明的方法製備。

定義和規定

下列定義和解釋為在包括說明和申請專利範圍之整份文件各處中所使用之術語。

定義

所有的溫度為攝氏度。

五、發明說明 (6)

樂通舒特 (XVI) 係指 (5Z)-(9CI)-7-[(1R,2R,3R,5S)-3,5-二羥基-2-[(3R)-3-羥基-5-苯基戊基]環戊基]-5-庚酸 1-甲基乙基酯。其也已知為 17-苯基-18,19,20-三原 (trinor)-PF_{2α} 異丙基酯。

MTBE 係指甲基三級-丁基醚。

TLC 係指薄層色層分析。

THF 係指四氫呋喃。

THP 係指四氫吡喃基。

鹽水係指氯化鈉飽和水溶液。

色層分析法(管柱和急驟色層分析法)係指以(載體, 溶離劑)表示之化合物的純化作用/分離。應了解收集和濃縮適當的部份以產生所要的化合物(等)。

CMR 係指 C-13 磁共振光譜, 化學位移以從 TMS 的低磁場之 ppm (δ) 報告。

NMR 係指核(質子)磁共振光譜, 化學位移以從四甲基矽烷的低磁場之 ppm (δ) 報告。

TMS 係指三甲基甲矽烷基。

- ϕ 係指苯基(C₆H₅)。

MS 係指以 m/e, m/z 或質量/電荷單位表示的質譜分析。
[M+H]⁺ 係指母化合物之正離子加上氫原子。EI 係指電子衝擊。
CI 係指化學電離。FAB 係指快速原子轟擊。

HRMS 係指高解析度質譜分析。

醫藥上可接受係指該等從藥理學/毒物學觀點可被病人可接受和從關於組成物、調配物、穩定性、病人接受性和生物利用率的物理/化學觀點被製造藥劑化學家接受的性質及/或

五、發明說明 (7)

物質。

psi係指磅/吋平方。

當使用溶劑對時，所用的溶劑的比例為體積/體積(v/v)。

當使用固體在溶劑中的溶解度時，固體對溶劑之比例為重量/體積(wt/v)。

DIBAL係指氫化二異丁基鋁。

THAM係指參(羥甲基)胺基甲烷。

實例

沒有進一步的詳細說明，咸信熟習該技藝者使用前述說明可實施本發明全部範圍。下列詳細實例描述該如何製備各種化合物及進行本發明的各種方法且解釋為只作為說明，和無論在任何方式下不為前述揭示之限制。熟習該技藝者應可從步驟的反應物和反應條件和技術迅速認知變化。

製備1 5-(三苯基亞正磷基)戊酸鉀

溴化4-羧丁基三苯基磷(2.91克)與THF (10毫升)一起攪拌，且漿料冷卻到0°。三級-丁醇鉀(20% w/v，7.6毫升)在THF中的溶液冷卻到0°。丁醇鹽溶液逐滴加入漿料同時維持溫度於0到5°和然後攪拌1小時。所得鎘鹽(ylide)溶液然後冷卻到-10°。

實例1 [3aR-[3aα,4α(E),5β,6aα]]-5-(苯甲鹽氧基)六氫-4-(3-氧代-5-苯基-1-戊烯基)-2H-環戊烷并[b]呋喃-2-酮(III)

氯化鋰(2.6克)溶解在THF (170毫升)中。加入(2-氧化-4-苯基丁基磷酸二甲酯(II，7.87克)和三乙胺(4.3毫升)。將混合物攪拌且冷卻到-10°。Corey醛苯甲酸酯，(1S,5R,6R,7R)-6-甲鹽基-7-(苯甲鹽氧基)-2-氧雜二環[3.3.0]辛-3-酮(I，8.42克)在THF (75毫升)

五、發明說明 (8)

的溶液經三個小時加至反應混合物中。所有混合物於 -10° 攪拌18小時。在此時間結束時，加入MTBE (100毫升)及將混合物加熱到0至 $+20^{\circ}$ 。加入亞硫酸氫鈉(38%，100毫升)及攪拌二相混合物10分鐘。分開該等相及有機相以碳酸氫鈉飽和水溶液(100毫升)洗滌。分開有機相和在減壓下濃縮到體積的 <100 毫升。加入乙酸乙酯(200毫升)及混合物濃縮到50毫升的體積。加入MTBE (100毫升)及使混合物冷卻到20-25度經1小時。混合物然後冷卻到 -20° 經2小時。過濾固體，以MTBE洗滌和在氮壓下乾燥產生標的化合物， $mp=117-118^{\circ}$ ；NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 7.82, 7.41, 7.28, 7.10, 7.02, 6.49, 6.04, 5.12, 4.91, 2.72和2.5-2.1；CMR ($CDCl_3$, 100.6 MHz) δ 198.5, 175.7, 165.8, 143.0, 140.8, 133.5, 131.4, 129.4, 128.5, 126.2, 83.0, 78.4, 54.0, 42.5, 37.8, 34.8和29.9。

實施例2 [3aR-[3a α ,4a(1E,3S*),5 β ,6a α]]-5-(苯甲醯氧基)六氫-4-(3-羥基-5-苯基-1-戊烯基)-2H-環戊烷并[b]呋喃-2-酮(IV)

將[3aR-[3a α ,4a(E),5 β ,6a α]]-5-(苯甲醯氧基)六氫-4-(3-氧代-5-苯基-1-戊烯基)-2H-環戊烷并[b]呋喃-2-酮(III，實例1，10.0克，0.0247莫耳)在THF (100毫升)中的混合物冷卻到 -38 到 -42° 。(一)氯二異松派基硼烷之溶液(在己烷中的2M；43毫升)加至內溫維持在小於 -35° 之烯酮(III)混合物中。當加入完全時，混合物於 -38 到 -42° 攪拌18小時。在此時加入丙酮(12.7毫升)及使混合溫熱到20-25 $^{\circ}$ 和攪拌二小時。加入MTBE (100毫升)然後加入碳酸氫鈉(10克)在水(150毫升)的溶液。二攪拌相混合物15分鐘。分開該等相及有機相以水(100毫升)洗滌。在減壓下濃縮有機

五、發明說明 (9)

相。加入 MTBE (300 毫升) 和然後濃縮混合物。加入乙腈 (100 毫升) 及再一次濃縮混合物。加入乙腈 (150 毫升) 和庚烷 (100 毫升)。將二相混合物攪拌 5 分鐘然後靜置。分開該等相。乙腈相以庚烷 (3 x 100 毫升) 萃取。濃縮乙腈相。移除且以色層分析法 (矽膠, 230-400 網目; 庚烷/乙酸乙酯, 1/1) 純化一部分濃縮物以產生標的化合物, $mp = 78-81^{\circ}$; NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 7.77, 7.32, 7.19, 7.04, 6.94 5.45, 5.37, 5.01, 4.79, 3.88, 2.61-2.23, 2.01 和 1.60; CMR ($CDCl_3$, 100.6 MHz) δ 176.5, 166.0, 141.7, 136.0, 133.3, 129.5, 128.4, 125.8, 83.3, 79.2, 71.2, 53.9, 42.6, 38.7, 37.5, 34.9 和 31.5。

實施例 3 [3aR-[3a α ,4a(1E,3S*),5 β ,6a α]]-5-(苯甲醯氧基)六氫-4-(3-羥基-5-苯基-1-戊基)-2H-環戊烷并[b]呋喃-2-酮(V)

[3aR-[3a α ,4a(1E,3S*),5 β ,6a α]]-5-(苯甲醯氧基)六氫-4-(3-羥基-5-苯基-1-戊烯基)-2H-環戊烷并[b]呋喃-2-酮(IV, 實例 2) 溶解在 THF (125 毫升)。加入鉑/碳催化劑 (5%, 1 克) 和三乙胺 (3.4 毫升)。混合物以氮沖洗, 然後混合物在 5 psi 氮下於 $20^{\circ} \pm 5^{\circ}$ 激烈攪拌。當反應以 HPLC 測量為完全時, 反應以氮沖洗。經過矽藻土過濾混合物。濾液在減壓下濃縮產生粗產物。移除且藉由色層分析法純化 (矽膠, 230-400 網目); 庚烷/乙酸乙酯, 1/1) 一部分產物以產生標的化合物, $mp = 68-70^{\circ}$; NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 7.91, 7.47, 7.36, 7.19, 7.10, 5.18, 4.99, 3.56, 2.84-2.57, 2.44-2.26, 1.71-1.16; CMR ($CDCl_3$, 100.6 MHz) δ 176.9, 166.0, 141.8, 133.2, 129.6, 128.4, 125.9, 84.4, 80.1, 70.8, 52.6, 43.5, 39.0, 37.7, 36.2, 35.1, 32.0 和 29.5; MS 計算 $m/z = 408$, 發現 $m/z = 409 (m+1)$ 。

實施例 4 2-[(1R,2R,3R,5S)-3,5-二羥基-2-[(3R)-3-羥基-5-苯基戊基]

五、發明說明 (10)

環戊基]乙酸(VI)

將氫氧化鉀(10)在甲醇(300毫升)和水(5毫升)中的混合物加至[3aR-[3a α ,4a(1E,3S*),5 β ,6a α]]-5-(苯甲醯氧基)六氫-4-(3-羥基-5-苯基-1-戊基)-2H-環戊烷并[b]呋喃-2-酮(V, 實例3)中。混合物在80°油浴攪拌及加熱約2個小時。當反應完成時,在減壓下濃縮混合物。加水(100毫升)和MTBE (100毫升)及混合物在20-25°下攪拌15分鐘。使該等相分開。產物在水相中且移除及丟棄有機相。水相的pH以加入鹽酸(3N, 需要約60毫升)調節至1到1.5。在20-25°下攪拌溶液。30分鐘之後,加入MTBE (100毫升)及混合物在20-25°約攪拌12小時。分開該等相及水相以MTBE (50毫升)一次萃取。合併MTBE相且以碳酸鈉(1N, 50毫升)洗滌。MTBE混合物與氫氧化鉀(2.8克, 42.5毫莫耳)在水(100毫升)中的溶液一起攪拌30分鐘。分開該等相及水相在20-25度加至檸檬酸單水合物(8.90克)和乙酸乙酯(100毫升)的漿料中。攪拌混合物15分鐘被及分開該等相。水相以乙酸乙酯(5 x 50毫升)萃取。合併之有機相經過無水硫酸鈉(8.90克)乾燥15分鐘。乙酸乙酯萃取物在減壓下濃縮至100毫升體積且維持低於30°的內溫。加入乙酸乙酯(200毫升),且再一次濃縮混合物到100毫升的體積。所得漿料在0-5°攪拌30分鐘。過濾固體及以庚烷/乙酸乙酯(1/1, 35毫升)洗滌,然後在氮壓下乾燥產生標的化合物。

實例5 [3aR-[3a α ,4a(R*),5 β ,6a α]]-六氫-5-羥基-4-(3-羥基-5-苯基戊基)-2H-環戊烷并[b]呋喃-2-酮(VII)

攪拌 2-[(1R,2R,3R,5S)-3,5-二羥基-2-[(3R)-3-羥基-5-苯基戊基]環

五、發明說明 (11)

戊基]乙酸(VI, 實例4, 4.80克)和甲苯(100毫升)及漿料加熱到回流經30分鐘。在30分鐘之後,在大氣壓下慢慢蒸餾甲苯以除去水。蒸餾約1小時之後,所有的羧基酸已被溶解。然後蒸餾溶液到約50毫升體積。混合物然後冷卻到約80°和加入乙酸乙酯(25毫升)。混合物然後冷卻到約30°和加入庚烷(20毫升)。混合物以少量標的化合物種晶。混合物在約30°攪拌10分鐘,在此期間發生大量結晶作用。產物結晶之後,經過15分鐘加入庚烷(30毫升)。漿料冷卻到20-25°和攪拌1小時。在氮下過濾及乾燥產物產生標的化合物, mp = 69-71°; NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.35, 7.26, 5.00, 4.06, 3.68, 2.89-2.55, 2.34-2.07 和 1.87-1.34; CMR (CDCl₃, 100.6 MHz) δ 177.8, 141.9, 128.4, 125.9, 84.0, 71.2, 53.9, 43.1, 41.4, 39.1, 36.0, 35.2, 32.0和28.9。

實例6 (3aR,4R,5R,6aS)-5-(1-乙氧基乙氧基)-4-[(3R)-3-(1-乙氧基乙氧基)-5-苯基戊基]六氫-2H-環戊烷并[b]呋喃-2-酮(X)

[3aR-[3a α ,4 α (R*),5 β ,6a α]]-六氫-5-羥基-4-(3-羥基-5-苯基戊基)-2H-環戊烷并[b]呋喃-2-酮(VII, 實例5, 1.0克, 3.3毫莫耳)溶解在二氯甲烷(3毫升)中及將混合物放置在可密封壓力管中。加入1.0毫升的三氯乙酸(0.27克)在二氯甲烷(10毫升)中的混合物接著加入乙基乙烯醚(6.3毫升)。關閉壓力管且在油浴中加熱到45°約8個小時。在此時,加入三乙胺(0.12毫升)及攪拌混合物10分鐘。然後在減壓下濃縮混合物。

實例7 (3aR,4R,5R,6aS)-5-(1-乙氧基乙氧基)-4-[(3R)-3-(1-乙氧基乙氧基)-5-苯基戊基]六氫-2H-環戊烷并[b]呋喃-2-醇(XI)
(3aR,4R,5R,6aS)-5-(1-乙氧基乙氧基)-4-[(3R)-3-(1-乙氧基乙氧基)

五、發明說明 (12)

基)-5-苯基戊基]六氫-2H-環戊烷并[b]呋喃-2-酮(X, 實例6)溶解在THF (14毫升)中且將混合物冷卻到-40°。使用注射泵, 經過15分鐘加入DIBAL (1.0M, 在甲苯中的3.78毫升), 內溫維持在小於-30°。在加入完成之後攪拌混合物15分鐘, 然後加入乙酸乙酯(0.38毫升)。將混合物倒入酒石酸鉀鈉(10克在30毫升水中)的溶液內且使溫熱到20-25°。二相混合物加熱到45°經1個小時然後冷卻。分開該等相及濃縮有機相。

實例8 7-[(1R,2R,3R,5S)-3-(1-乙氧基乙氧基)-5-羥基-2-[(3R)-3-(1-乙氧基乙氧基)-5-苯基戊基]環戊基]-5-庚酸(XII)

(3aR,4R,5R,6aS)-5-(1-乙氧基乙氧基)-4-[(3R)-3-(1-乙氧基乙氧基)-5-苯基戊基]六氫-2H-環戊烷并[b]呋喃-2-醇(XI, 實例7)溶解在無水THF (10毫升)中和於-10°到-5°加入包含5-(三苯基亞正磷基)戊酸鉀(製備1)溶液之混合物。所得混合物在小於-5°下攪拌約3小時。經10分鐘加水(30毫升; 0°), 然後加入乙酸乙酯(20毫升)和THAM水溶液(10毫升)。分開該等相及有機相以THAM水溶液(15%, 2 x 15毫升)洗滌。合併水相且以乙酸乙酯(15毫升)洗滌一次。將MTBE (50毫升)加至合併的水相中。以磷酸水溶液(40%)將混合物酸化到pH=3。分開有機相和在減壓下濃縮在到20毫升。將固體(5-二苯基磷基戊酸)結晶。加入MTBE (50毫升)和漿料在減壓下濃縮到20毫升體積。過濾固體且以MTBE (100毫升)洗滌。在減壓下濃縮濾液以產生標的化合物。

實例9 樂通舒特酸; (5Z)-7-[(1R,2R,3R,5S)-3,5-二羥基-2-[(3R)-3-羥基-5-苯基戊基]環戊基]-5-庚酸(XV)

五、發明說明 (13)

7-[(1R,2R,3R,5S)-3-(1-乙氧基乙氧基)-5-羥基-2-[(3R)-3-(1-乙氧基乙氧基)-5-苯基戊基]環戊基-5-庚酸(XII, 實例8)溶解在THF (30毫升)中。加水(15毫升)和磷酸(85重量%; 0.67毫升)及混合物加熱到回流約2小時。冷卻混合物和加入MTBE (30毫升)。分開該等相。有機相以鹽水(100毫升)洗滌一次。在減壓下濃縮有機相。加入MTBE (3 x 50毫升)和在減壓下濃縮以產生標的化合物。

實例10 樂通舒特; (5Z)-(9CI)-7-[(1R,2R,3R,5S)-3,5-二羥基-2-[(3R)-3-羥基-5-苯基戊基]環戊基]-5-庚酸1-甲基乙基酯(XVI)

樂通舒特酸(XV, 實例9)溶解在DMF (10毫升)中和加入碳酸鉀(1.6克)在DMF (10毫升)中的漿料。加入2-碘丙烷(0.49毫升)及漿料加熱到45°約6小時。當反應完全時, 加入MTBE (40毫升)和水(50毫升)及攪拌混合物15分鐘。分開該等相及水相以MTBE (20毫升)洗滌。合併和濃縮有機相。濃縮物使用MTBE溶離進行色層分析(矽石, 150克, 230-400網目)。收集和濃縮適當部份以產生標的化合物。

實例11 2-[(1R,2R,3R,5S)-3,5-二羥基-2-[(3R)-3-羥基-1-辛烯基]環戊基]乙酸(XIX)

(-)氯二異松派基硼烷(27.0克)溶解在THF (90毫升)中且冷卻到-35°。加入[3aR-[3aα,4α(E),5β,6aα]]-5-(苯甲醯氧基)六氫-4-(3-氧代-1-辛烯基)-2H-環戊烷并[b]呋喃-2-酮(XVII, J. Am. Chem. Soc., 96(18), 5865-76 (1974), 7.4克)在THF (30毫升)中之混合物同時維持混合物內溫在<-35°。在-35到-40°下混合物攪拌18小時。加入丙酮(12.3毫升)及溶液在20-25°攪拌2小時。加入MTBE (50毫

五、發明說明 (14)

升)和碳酸氫鈉飽和水溶液(50毫升)及攪拌二相混合物5分鐘。分開有機相且以水(50毫升)洗滌一次，然後在減壓下濃縮。混合物與甲醇(75毫升)，水(7.5毫升)和氫氧化鉀(4.76克)在回流下攪拌2小時。在減壓下濃縮混合物。濃縮物分溶在水(75毫升)和MTBE (75毫升)之間。分開水相且以MTBE (2 x 50毫升)萃取。水相的pH以鹽酸(3M)調節到約1.2且攪拌2.5小時。混合物以氯化鈉飽和然後以MTBE (4 x 75毫升)萃取。合併MTBE混合物且碳酸鈉溶液(1M, 2 x 50毫升)洗滌。碳酸鈉溶液以MTBE (2 x 50毫升)回萃取。合併的MTBE萃取物濃縮到約100毫升之體積，然後與氫氧化鉀(3.29克)在水(30毫升)中的溶液一起攪拌一小時。分開水相和加至無水檸檬酸(9.68克)在乙酸乙酯(100毫升)的漿料中。分開該等相及水相以乙酸乙酯(4 x 50毫升)萃取。合併的乙酸乙酯萃取物通過無水硫酸鈉(約10克)過濾。濾液在減壓(30°最大溫度)下濃縮到約100毫升的體積。加入乙酸乙酯(100毫升)及混合物在減壓(30°最大溫度)下濃縮到約80毫升。所得漿料冷卻到-20°一小時和然後過濾，產生標的化合物，mp = 105-107°；NMR (d6-DMSO, 400 MHz) δ 5.37-5.49, 4.61, 4.58, 4.06, 3.94, 3.76, 2.48, 2.35, 2.11-2.16, 1.8, 1.27-1.51和0.94；CMR (d6-DMSO, 100.6 MHz) δ 174.48, 136.33, 131.21, 75.65, 71.40, 69.37, 53.79, 44.42, 44.31, 37.80, 31.82, 31.64, 25.16, 22.49和14.23。

實例 12 (3aS, 4S, 5S, 6aR)-六氫-5-羥基-4-[(1E,3R)-3-羥基-1-辛烯基]-2H-環戊烷并[b]呋喃-2-酮(XX)

2-[(1R,2R,3R,5S)-3,5-二羥基-2-[(3R)-3-羥基-1-辛烯基]環戊基]乙

五、發明說明 (15)

酸(XIX, 實例 11, 2.55克)與MTBE (100毫升)和三氯乙酸(0.102克)一起攪拌。漿料加熱到回流1小時。然後加入三乙胺(0.2毫升)。冷卻混合物且以水(50毫升)洗滌一次。混合物經過無水粒狀硫酸鈉乾燥然後在減壓下濃縮以產生標的化合物, NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 5.58, 5.43, 4.88, 4.03, 3.92, 3.55, 2.8, 2.71, 2.3-2.5, 2.22, 1.9, 1.2-1.6和 0.89; CMR (CDCl_3 , 100.6 MHz) δ 176.94, 136.79, 130.20, 82.41, 76.27, 72.78, 56.12, 42.34, 39.61, 37.05, 33.98, 31.60, 25.06, 22.52和 13.94。

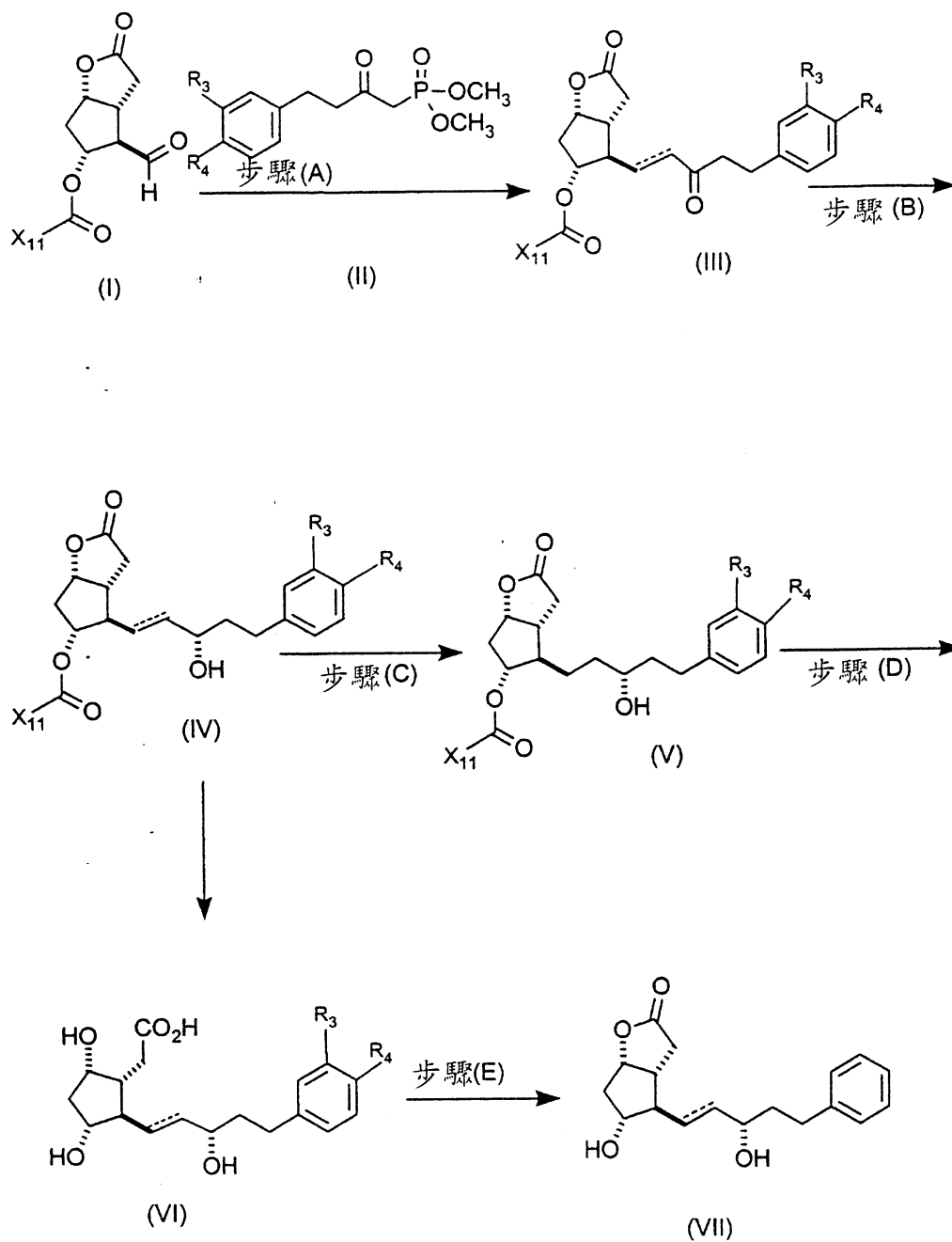
裝

訂

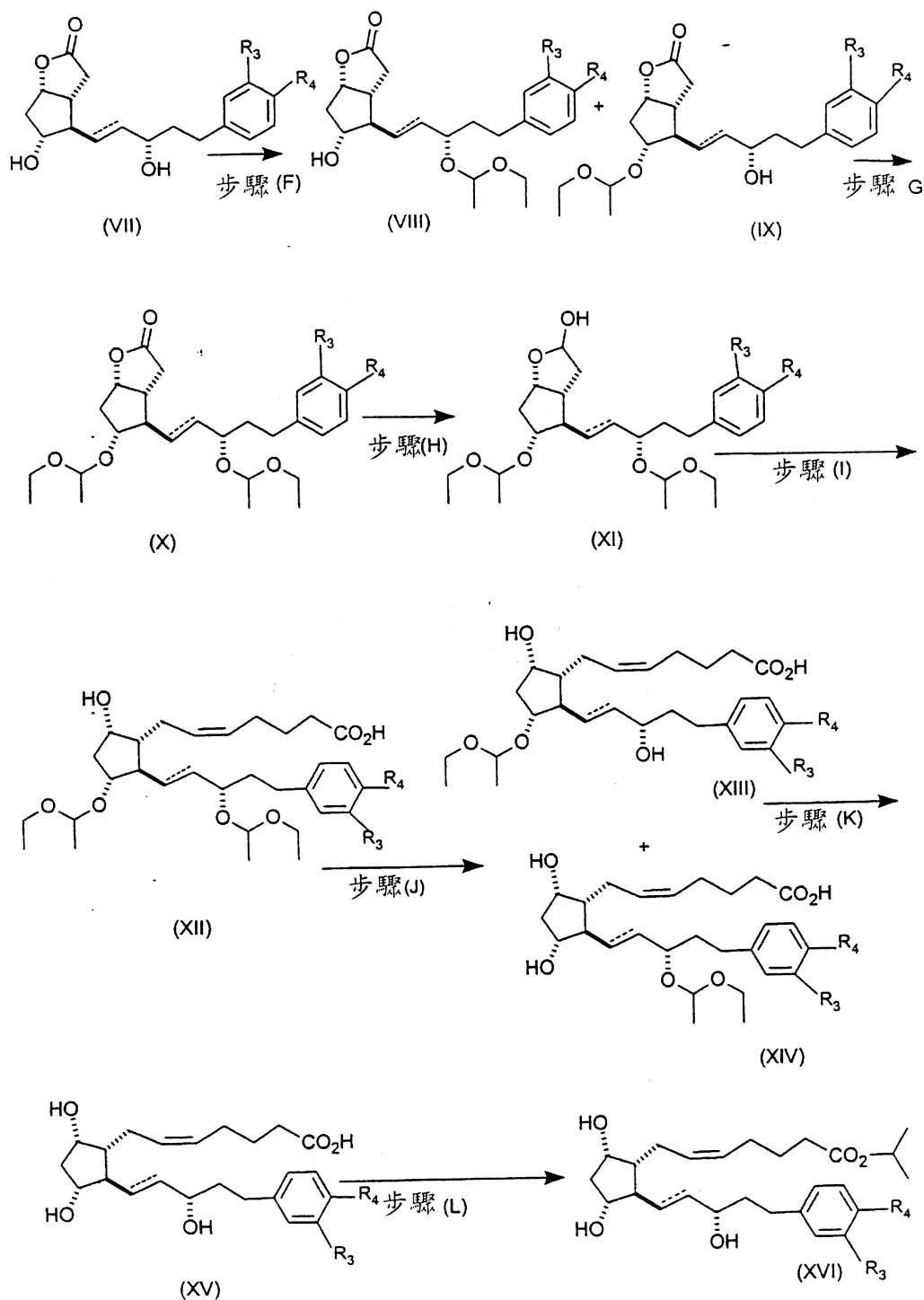
線

五、發明說明 (16)

圖 A

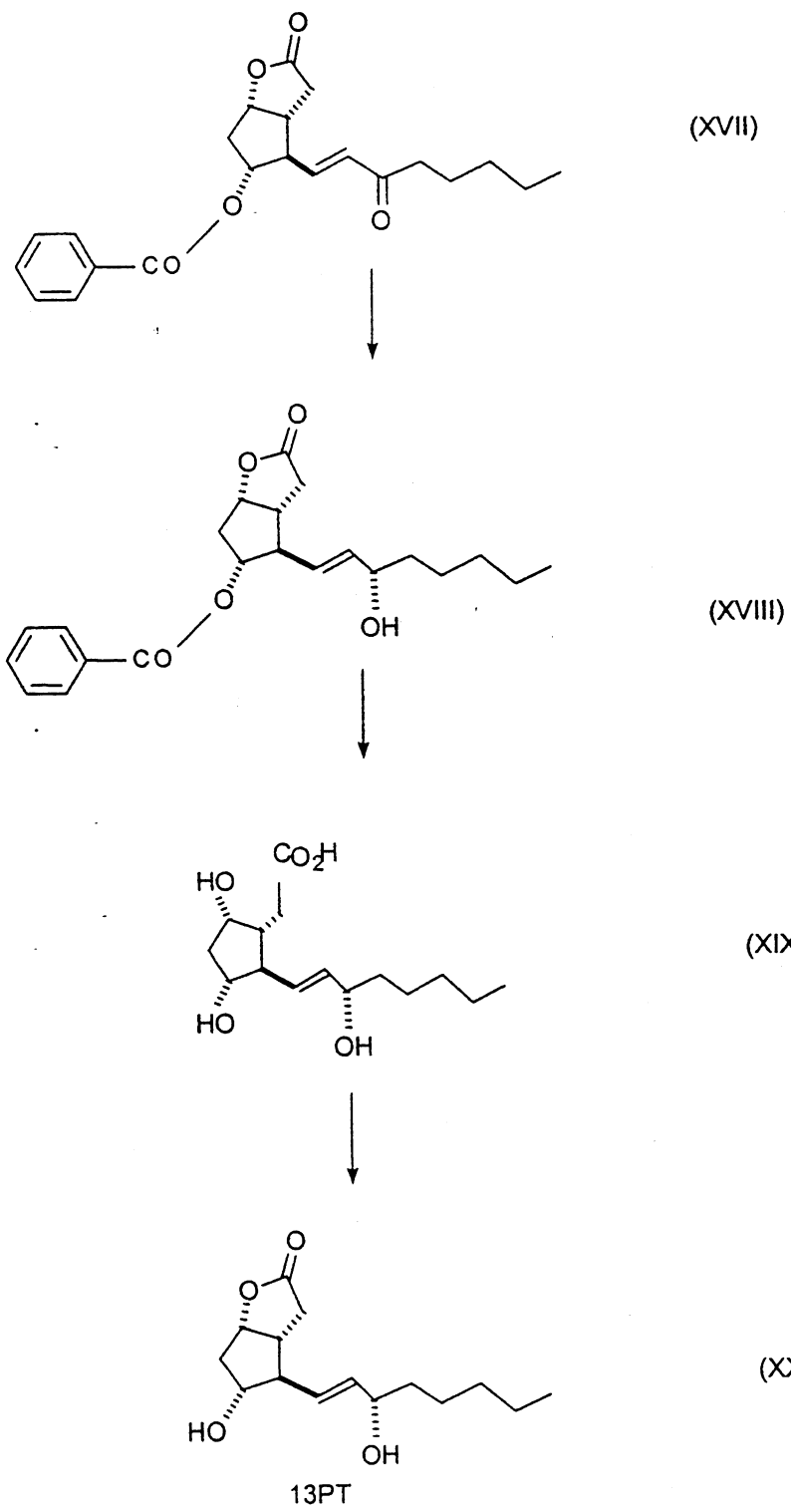


五、發明說明 (17)



五、發明說明 (18)

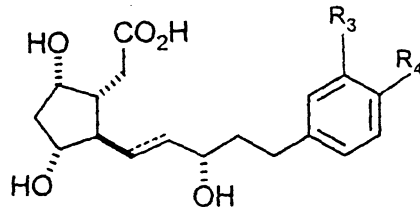
圖 B



裝
訂
線

四、中文發明摘要 (發明之名稱：製備樂通舒特(LATANOPROST)之方法及中間物)

本發明為新穎中間物之式(VI)化合物，

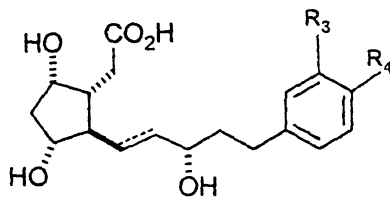


(VI)

及其鹽。此外，本發明包括一種製備 15(S)-前列腺素中間物化合物 (VI) 和 (XVIII) 之方法，其包括 (1) 使對應烯酮與 (-)-氯二異松派基硼烷 (chlorodiisopinocampheylborane) 接觸，同時反應混合物溫度維持在約 -50° 到約 0° 之範圍和 (2) 使步驟 (1) 的反應混合物與硼錯合劑接觸。

英文發明摘要 (發明之名稱：PROCESS AND INTERMEDIATES TO PREPARE LATANOPROST)

The present invention is a novel intermediate, compound of the formula (VI)

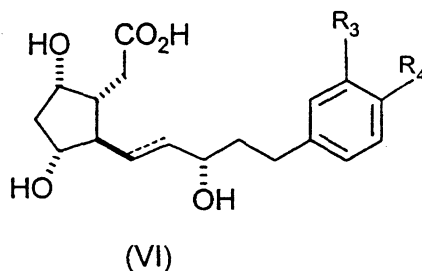


(VI)

and salts thereof. In addition, the invention includes a process for the preparation of a 15(S)-prostaglandin intermediates compounds (IV) and (XVIII) which comprises (1) contacting a the corresponding enone with (-)-chlorodiisopinocampheylborane while maintaining the reaction mixture temperature in the range of from about -50° to about 0° and (2) contacting the reaction mixture of step (1) with a boron complexing agent.

六、申請專利範圍

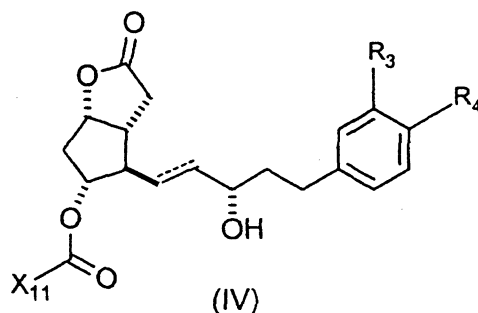
1. 一種式(VI)的化合物，



其中：

- (1) R_3 為 -H 和 R_4 為 -H，
- (2) R_3 為 -H 和 R_4 為 -O-CH₃ 和
- (3) R_3 和 R_4 一起形成連接到苯基環的 3-和 4-位置之五員環，其中第二個環從 R_3 -位置到 R_4 -位置為 -CH-CH-O-和
其中 為單鍵或雙鍵及其醫藥上可接受的鹽。
2. 如申請專利範圍第 1 項之化合物，其中鹽之陽離子選自由鈉，鉀，鋰，鉍， $R_1R_2R_3N^+-H$ 所組成之群組，其中 R_1 ， R_2 和 R_3 為相同或不同且為 C₁-C₄ 烷基， α -甲基苯甲基胺，吡啶，被 C₁-C₄ 烷基取代之吡啶，苯甲胺和 β -苯乙胺。
3. 如申請專利範圍第 2 項之化合物，其中陽離子的胺為三乙胺或吡啶。
4. 如申請專利範圍第 1 項之化合物，其中 R_3 和 R_4 兩者皆為 -H 和 為單鍵，其為 2-[(1R,2R,3R,5S)-3,5-二羥基-2-[(3R)-3-羥基-5-苯基戊基]環戊基]乙酸。
5. 一種製備化合物(IV)之 15(S)-前列腺素中間物之方法，

六、申請專利範圍



其中：

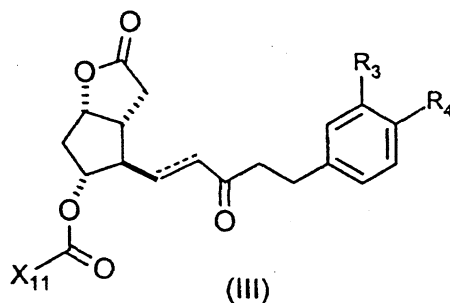
- (1) R_3 為 -H 和 R_4 為 -H，
- (2) R_3 為 -H 和 R_4 為 -O-CH₃ 和
- (3) R_3 和 R_4 一起形成連接到苯基環的 3-和 4-位置之五員環，其中第二個環從 R_3 -位置到 R_4 -位置為 -CH-CH-O-；

其中 為單鍵或雙鍵和

其中 X_{11} 為苯基或被一至三個 C_1 - C_4 烷基，一至三個 C_1 - C_4 烷氧基，一個苯基，一至三個 -F、-Cl、-Br 和 -I 取代的苯基，

其包括：

- (1) 使化合物 (III)，



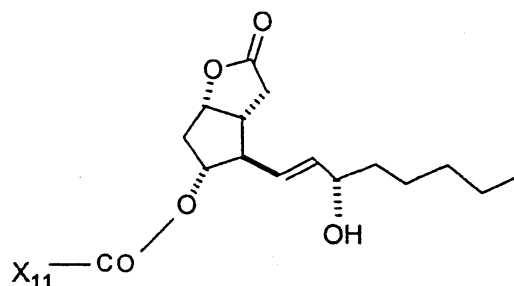
其中 R_3 ， R_4 ， X_{11} 和 如上述所定義，

與 (-)-氯二異松派基硼烷接觸，同時反應混合物溫度維持在約 -50° 到約 0° 及

六、申請專利範圍

(2)使步驟(1)的反應混合物與硼錯合劑接觸。

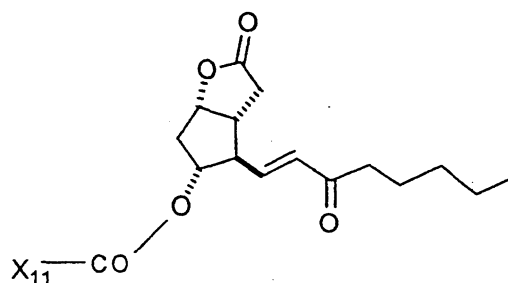
6. 一種製備化合物(XVIII)之15(S)-前列腺素中間物之方法，



(XVIII)

其中X₁₁為苯基或被一至三個C₁-C₄烷基，一至三個C₁-C₄烷氧基，一個苯基，一至三個-F、-Cl、-Br和-I取代的苯基，其包括：

- (1)使化合物(XVII)



(XVII)

其中X₁₁如上述所定義，與(-)-氯二異松派基硼烷接觸，同時反應混合物溫度維持在約-50°到約0°及

- (2)使步驟(1)的反應混合物與硼錯合劑接觸。

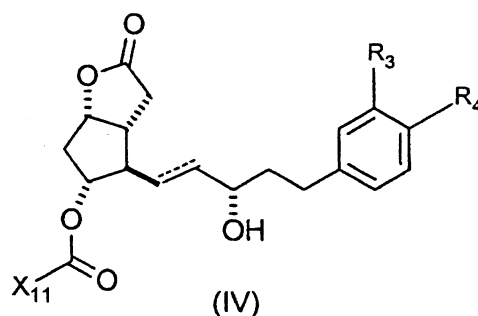
7. 如申請專利範圍第5或6項之方法，其中反應混合物溫度小於-20°。
8. 如申請專利範圍第7項之方法，其中反應混合物溫度為從

六、申請專利範圍

- 約-35到約-45°。
9. 如申請專利範圍第5或6項之方法，其中使用約3到約4當量的(-)-氯二異松派基硼烷。
 10. 如申請專利範圍第9項之方法，其中使用至少3.5當量的(-)-氯二異松派基硼烷。
 11. 如申請專利範圍第5或6項之方法，其中在步驟(2)之前，步驟(1)的反應混合物與容易可還原的醛或酮接觸。
 12. 如申請專利範圍第11項之方法，其中容易可還原的醛或酮選自由C₁-C₆醛或酮和苯甲醛所組成之群組。
 13. 如申請專利範圍第12項之方法，其中容易可還原的醛或酮為丙酮或甲基乙基酮。
 14. 如申請專利範圍第5或6項之方法，其中硼錯合劑選自由水，C₁-C₆醇類和二醇類，乙醇胺，二乙醇胺，三乙醇胺及其混合物所組成之群組。
 15. 如申請專利範圍第14項之方法，其中硼錯合劑選自由水和二乙醇胺所組成之群組。
 16. 如申請專利範圍第15項之方法，其中硼錯合劑為水。
 17. 如申請專利範圍第16項之方法，其中鹼與硼錯合劑一起加入。
 18. 如申請專利範圍第17項之方法，其中鹼選自由碳酸鹽、碳酸氫鹽、單-、二-和三-C₁-C₆烷基胺類，吡啶和被C₁-C₄烷基取代的吡啶所組成之群組。
 19. 如申請專利範圍第18項之方法，其中鹼為碳酸氫鹽或碳酸鹽。

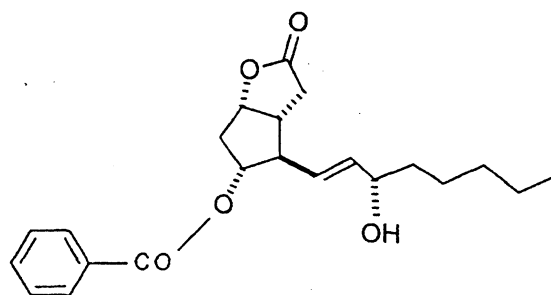
六、申請專利範圍

20. 如申請專利範圍第5或6項之方法，其中在步驟(2)之前或之後，反應混合物溫熱到約15到約25°。
21. 如申請專利範圍第20項之方法，其中反應混合物溫熱約1到約3小時。
22. 如申請專利範圍第5或6項之方法，其中X₁₁為苯基。
23. 如申請專利範圍第5項之方法，其中15(S)-前列腺素中間物為化合物(IV)



其即為 [3aR-[3aα,4a(1E,3S*),5β,6aα]]-5-(苯甲醯氧基)六氫-4-(3-羥基-5-苯基-1-戊烯基)-2H-環戊烷并[b]呋喃-2-酮。

24. 如申請專利範圍第6項之方法，其中15(S)-前列腺素中間物為化合物(XVIII)



其即為 [3aR-[3aα,4a(E),5β,6aα]]-5-(苯甲醯氧基)六氫-4-(3-羥基-1-辛烯基)-2H-環戊烷并[b]呋喃-2-酮。