



(21)申請案號：108105320

(22)申請日：中華民國 108 (2019) 年 02 月 18 日

(51)Int. Cl. : C07C405/00 (2006.01)

C07C291/02 (2006.01)

C07C201/02 (2006.01)

(30)優先權：2018/02/21 歐洲專利局 18157888.1

(71)申請人：法國商尼可斯股份有限公司(法國)NICOX SA (FR)

法國

(72)發明人：歐米瑞特 尼可萊塔 ALMIRANTE, NICOLETTA (IT)

(74)代理人：賴經臣；宿希成

(56)參考文獻：

WO 2009136281A1

WO 2016155906A1

審查人員：吳卓翰

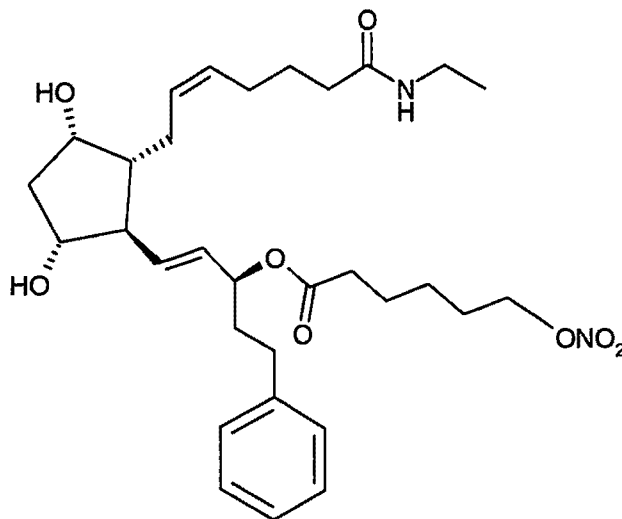
申請專利範圍項數：9 項 圖式數：3 共 31 頁

(54)名稱

製備一氧化氮供體型前列腺素類似物之方法

(57)摘要

本發明係關於一種製備式(I)之己酸，6-(硝氧基)-,(1S,2E)-3-[(1R,2R,3S,5R)-2-[(2Z)-7-(乙基胺基)-7-側氧基-2-庚烯-1-基]-3,5-二羥基環戊基]-1-(2-苯基乙基)-2-丙烯-1-基酯的方法。

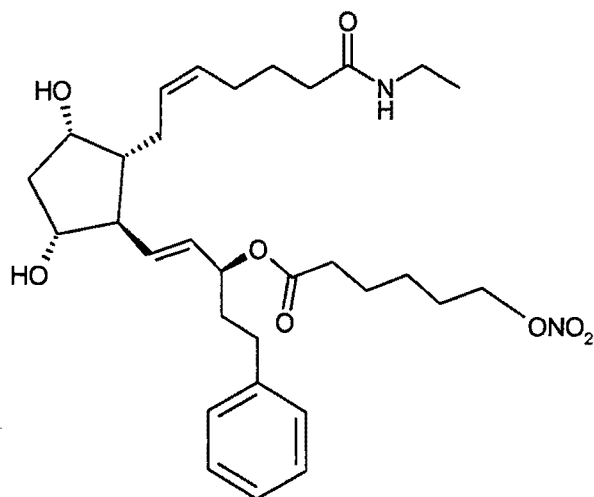


(I)

根據本發明，化合物(I)可經由使呈^酯酸酯保護形式之比馬前列素(bimatoprost)與6-(硝氧基)己醯氯偶合及移除^酯酸酯保護基來以高純度有效率地製備得。

6-(硝氧基)己醯氯中間體係經由2-己內酯之開環反應及隨後用HNO₃及H₂SO₄於二氯甲烷中之混合物硝化6-羥基己酸鉀鹽來製備得。

The present invention relates to a process for preparing the hexanoic acid, 6-(nitrooxy)-, (1S,2E)-3-[(1R,2R,3S,5R)-2-[(2Z)-7-(ethylamino)-7-oxo-2-hepten-1-yl]-3,5-dihydroxycyclopentyl]-1-(2-phenylethyl)-2-propen-1-yl ester of formula (I).

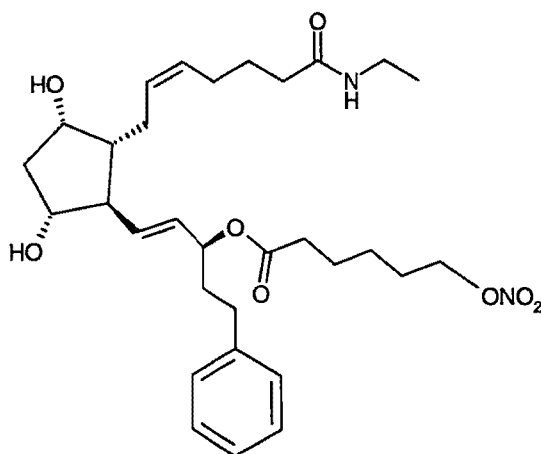


(I)

In accordance with the present invention, the compound (I) can be efficiently prepared with high purity by coupling bimatoprost in a boronate protected form with 6-(nitrooxy)hexanoyl chloride and removing the boronate protecting group.

The 6-(nitrooxy)hexanoyl chloride intermediate is prepared by ring-opening reaction of 2-caprolactone and subsequent nitration of the 6-hydroxyhexanoic acid potassium salt with a mixture of HNO₃ and H₂SO₄ in dichloromethane.

特徵化學式：



(I)

I805692

發明摘要

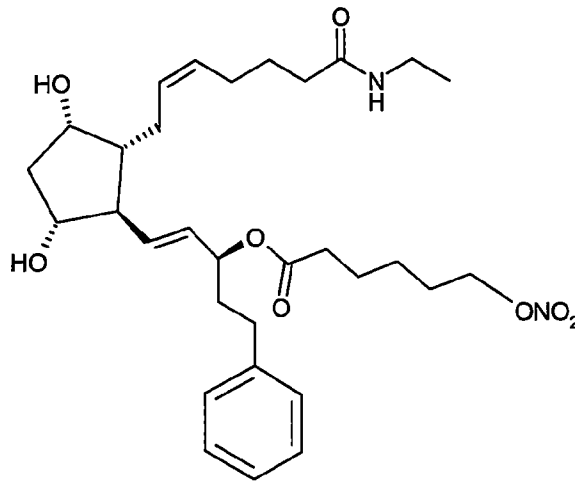
【發明名稱】(中文/英文)

製備一氧化氮供體型前列腺素類似物之方法

PROCESS FOR THE PREPARATION OF A NITRIC OXIDE
DONATING PROSTAGLANDIN ANALOGUE

【中文】

本發明係關於一種製備式(I)之己酸，6-(硝氧基)-，(1S,2E)-3-[(1R,2R,3S,5R)-2-[(2Z)-7-(乙基胺基)-7-側氧基-2-庚烯-1-基]-3,5-二羥基環戊基]-1-(2-苯基乙基)-2-丙烯-1-基酯的方法。



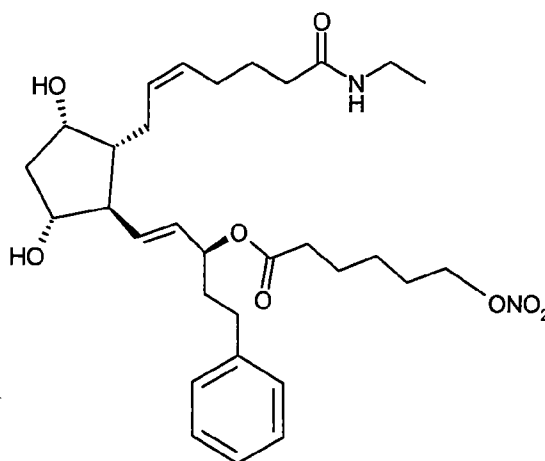
(I)

根據本發明，化合物(I)可經由使呈酞酸酯保護形式之比馬前列素(bimatoprost)與 6-(硝氧基)己醯氯偶合及移除酞酸酯保護基來以高純度有效率地製備得。

6-(硝氧基)己醯氯中間體係經由 2-己內酯之開環反應及隨後用 HNO₃ 及 H₂SO₄ 於二氯甲烷中之混合物硝化 6-羥基己酸鉀鹽來製備得。

【英文】

The present invention relates to a process for preparing the hexanoic acid, 6-(nitrooxy)-, (1S,2E)-3-[(1R,2R,3S,5R)-2-[(2Z)-7-(ethylamino)-7-oxo-2-hepten-1-yl]-3,5-dihydroxycyclopentyl]-1-(2-phenylethyl)-2-propen-1-yl ester of formula (I).



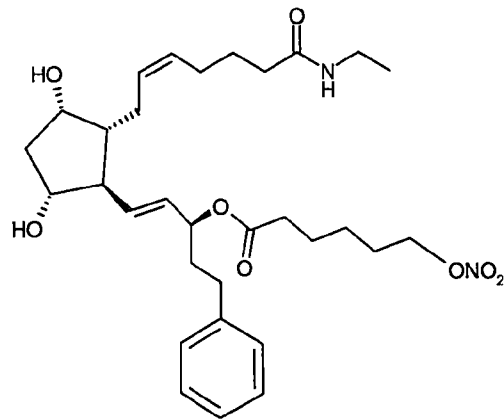
(I)

In accordance with the present invention, the compound (I) can be efficiently prepared with high purity by coupling bimatoprost in a boronate protected form with 6-(nitrooxy)hexanoyl chloride and removing the boronate protecting group.

The 6-(nitrooxy)hexanoyl chloride intermediate is prepared by ring-opening reaction of 2-caprolactone and subsequent nitration of the 6-hydroxyhexanoic acid potassium salt with a mixture of HNO₃ and H₂SO₄ in dichloromethane.

【代表圖】**【本案指定代表圖】：** 無**【本代表圖之符號簡單說明】：**

無

【本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式】：

(I)

發明專利說明書

(本說明書格式、順序，請勿任意更動)

【發明名稱】(中文/英文)

製備一氧化氮供體型前列腺素類似物之方法

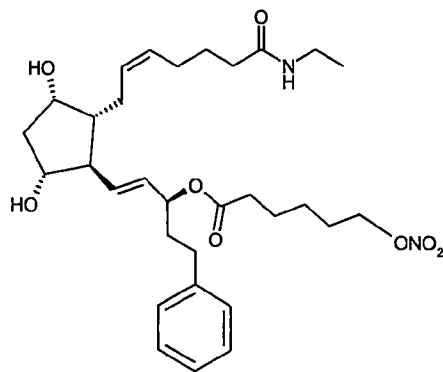
PROCESS FOR THE PREPARATION OF A NITRIC OXIDE
DONATING PROSTAGLANDIN ANALOGUE

【技術領域】

【0001】本發明係關於一種大規模製備式(I)之己酸，6-(硝氧基)-，(1S,2E)-3-[(1R,2R,3S,5R)-2-[(2Z)-7-(乙基胺基)-7-側氧基-2-庚烯-1-基]-3,5-二羥基環戊基]-1-(2-苯基乙基)-2-丙烯-1-基酯的改良方法。

【先前技術】

【0002】式 (I) 之 己 酸 ， 6-(硝 氧 基)-，(1S,2E)-3-[(1R,2R,3S,5R)-2-[(2Z)-7-(乙基胺基)-7-側氧基-2-庚烯-1-基]-3,5-二羥基環戊基]-1-(2-苯基乙基)-2-丙烯-1-基酯



(I)

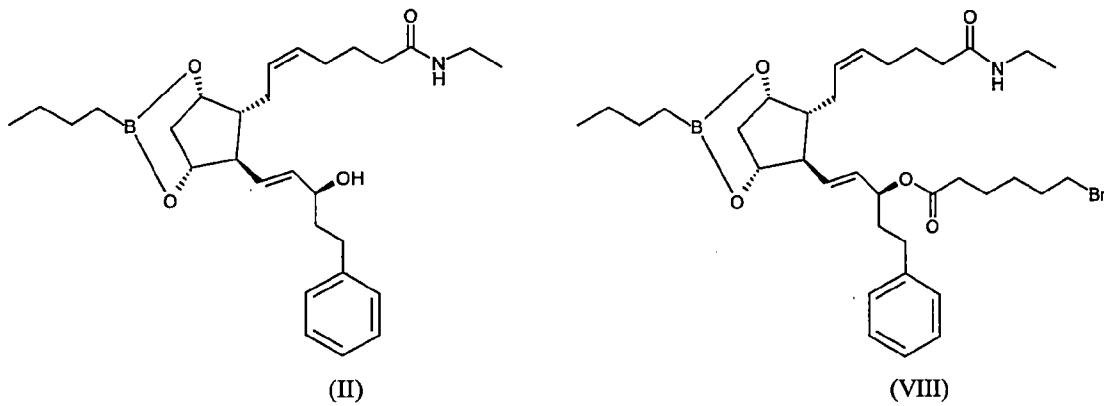
係經證實有效作為 IOP 降低劑的前列腺類似物(Impagnatiello F, Toris CB, Batugo M, Prasanna G, Borghi V, Bastia E, Ongini E, Krauss AHP; Invest Ophthalmol Vis Sci. 2015; 56:6558-64)。

【0003】WO 2009/136281 中揭示一種製備式(I)化合物之方

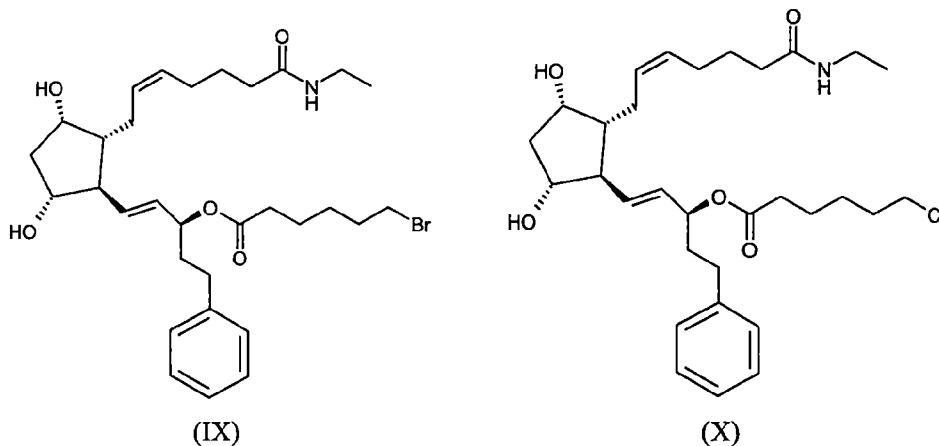
法。

【0004】 WO 2009/136281 明確地揭示化合物(I)之合成及大致揭示比馬前列素(bimatoprost)之 15-烷基硝酸酯的製備。

【0005】 WO 2009/136281 揭示式(I)化合物之合成(實施例 B-1)，其係經由使呈酰胺酯保護形式之比馬前列素(式(II)化合物)與 6-溴己醯氯反應得到呈酰胺酯保護形式之比馬前列素之 15-(6-溴己醯基)酯(式(VIII)化合物)，於乙腈中藉由硝酸銀將其轉變為硝酸鹽衍生物，及於逆相層析下去保護/純化而得到式(I)化合物。



【0006】 以上合成的主要缺點係於酯化反應中使用超過等莫耳量的 6-溴己醯氯，其呈現關於潛在致突變性的結構警示，及在最後步驟中，使用於廢水中產生大量銀鹽的硝酸銀。此方法的另一主要缺點係形成雜質及諸如比馬前列素之 15-(6-溴己醯基)酯(化合物(IX))及比馬前列素之 15-(6-氯己醯基)酯(化合物(X))的副產物，由於其具有與化合物(I)相似之於層析中之極性、相似之親脂性及/或溶解度，因此其即使於多次純化後亦難以移除。



【0007】根據 WO 2009/136281 中揭示之程序，比馬前列素之 15-(6-溴己醯基)酯(化合物(IX))係源自於移除酞酸酯保護後，化合物(VIII)與硝酸銀之不完全反應的雜質。比馬前列素之 15-(6-氯己醯基)酯(化合物(X))係經由呈酞酸酯保護形式之比馬前列素之 15-(6-溴己醯基)酯(化合物(VIII))之溴原子與於酯化步驟期間形成之 4-二甲基胺基吡啶鹽酸鹽之游離氯陰離子間之鹵素交換反應所形成的副產物。呈酞酸酯保護形式之比馬前列素之 15-(6-氯己醯基)酯(VIIIa)(圖 3-流程 3)不與硝酸銀反應，及於移除保護基後，得到化合物(X)。

【0008】WO 2009/136281 亦揭示一種製備 15-醯基烷基硝酸酯比馬前列素衍生物的替代方法(實施例 N-1 及 O-1)。該合成包括使呈酞酸酯保護形式之比馬前列素(式(II)化合物)與硝酸鹽-烷基羧酸氯化物於負載於樹脂(PS-DMAP)上之 4-二甲基胺基吡啶(DMAP)的存在下反應，隨後再移除酞酸酯保護基及使用矽膠層析純化。

【0009】以上方法避免使用 6-溴己醯氯並自終產物移除銀鹽。然而，此方法呈現使用負載於樹脂上之 4-二甲基胺基吡啶的另一主要缺點，其使得該製程不適用於商業放大且昂貴。此外，硝酸鹽-烷基羧酸氯化物係於兩個連續步驟中添加且相對於式(II)化合物大量過量，實際上，烷基羧酸氯化物係以約 2 至 4 當量之量添加。

【0010】 WO 2009/136281 亦揭示用於製備 15-醯基烷基硝酸酯比馬前列素衍生物的另一製程(實施例 Q1)。於此製程中，經由於 4-二甲基胺基吡啶之存在下利用過量的硝酸鹽-烷基-(對硝基苯基)-羧酸酯酯化呈醯酸酯保護形式之比馬前列素(II)來獲得該等化合物。

【0011】 使用層析方法來移除未反應之硝酸鹽-烷基-(對硝基苯基)-羧酸酯及以與式(I)化合物之等莫耳量形成之副產物對硝基酚係此製程的主要缺點。

【0012】 WO 2016/155906 揭示氟前列醇(fluprostenol)之 15-硝氧基衍生物且其報告氟前列醇異丙基酯之 15-硝氧基-己基酯的合成。該化合物係經由使呈醯酸酯保護形式之氟前列醇異丙基酯與(4-硝基苯基)-6-硝氧基己酸酯於過量 4-二甲基胺基吡啶之存在下反應來製備得。

【0013】 如以上所報告，藉由層析方法移除未反應之硝酸鹽-烷基-(對硝基苯基)-羧酸酯及尤其移除對硝基酚副產物係此製程的主要缺點。

【0014】 過去數年來，各種法規主管機關於活性藥物成分(Active Pharmaceutical Ingredients; API)中強調純度要求及雜質鑑別。目前，除藥物物質外，將任何雜質視作有機物料，其會影響醫藥產品之效力及安全性。因此，鑑別各雜質及定量該等雜質，尤其係帶有致突變性之結構警示的彼等，已成為強制性的法規要求。此外，由於該等產品意欲用於醫藥用途，因此可用於合成活性成分之工業上可接受試劑、溶劑、觸媒等的範圍受限於具有醫藥工業可接受性的彼等。

【0015】式(I)化合物係油及其之大規模量的純化因其無法結晶而有困難，因此，雜質之存在係大規模生產的關鍵議題。由於雜質的主要來源係合成的中間體及副產物，因此中間體的純度及反應條件的控制係獲得具有醫藥可接受純度之終產品的重要需求。

【0016】用來製備式(I)化合物之先前技藝方法具有一些缺點；例如，使用溴己醯氯及反應條件導致形成具有潛在致突變性之結構警示的副產物比馬前列素之 15-(6-氯己醯基)酯(化合物(X))；使用硝酸銀來製備中間體硝酸鹽-烷基羧酸氯化物或硝化呈酰胺酯保護形式之比馬前列素之 15-(6-溴己醯基)酯(化合物(VIII))導致管理大量硝酸銀廢水，此外，活性醫藥成分中之金屬含量必需滿足特定接受標準。

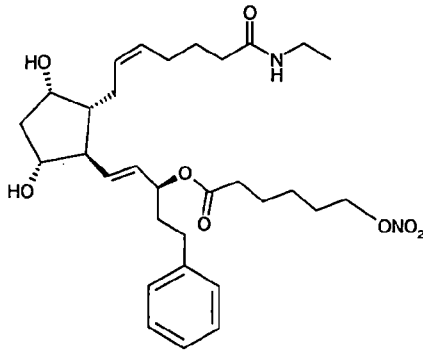
【0017】因此，有需要提供具高純度且以良好產率獲得的式(I)化合物。

【0018】已發現可經由使用藉由己內酯之開環反應有效率地製備得之 6-(硝氧基)己醯氯中間體及隨後硝化來製備得具高純度的式(I)化合物。

【0019】本發明提供一種大規模製造方法，其提供具高化學純度，及特定言之，比馬前列素之 15-(6-氯己醯基)酯雜質之含量低於安全水平的式(I)化合物。

【發明內容】

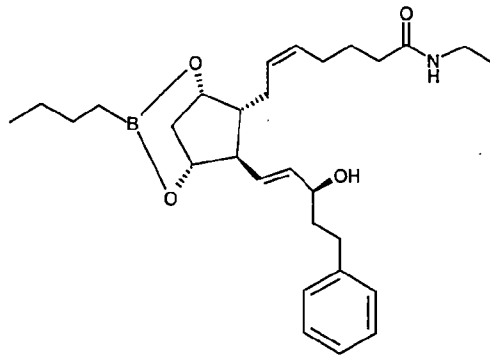
【0020】本發明之目的係一種製備式(I)之己酸，6-(硝氧基)-，(1S,2E)-3-[(1R,2R,3S,5R)-2-[(2Z)-7-(乙基胺基)-7-側氧基-2-庚烯-1-基]-3,5-二羥基環戊基]-1-(2-苯基乙基)-2-丙烯-1-基酯的方法：



(I)

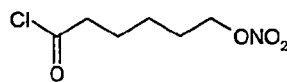
該方法包括以下步驟：

a) 使式(II)化合物：



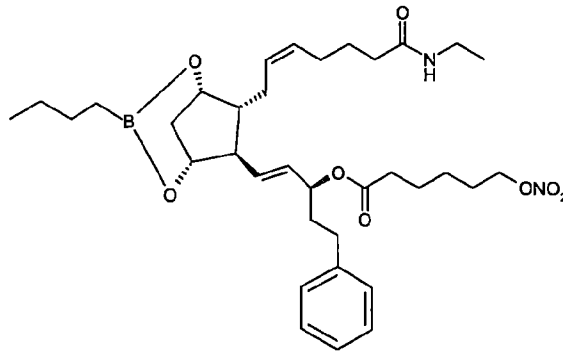
(II)

與式(IV)之 6-(硝氧基)己醯氯：



(IV)

在呈游離形式之 4-二甲基胺基吡啶之存在下反應，以獲得式 (III)化合物：



(III)

b) 移除式(III)化合物之酮酸酯保護基以獲得式(I)化合物。

【0021】 呈游離形式之 4-二甲基胺基吡啶(DMAP)意指未結合至樹脂之 DMAP。

【0022】 步驟 a)較佳在較佳選自甲基第三丁基醚、N,N-二甲基甲醯胺或二氯甲烷之非質子性有機溶劑中進行。最佳地，有機溶劑係甲基第三丁基醚。

【0023】 式(II)化合物對式(IV)之 6-(硝氧基)己醯氯的莫耳比較佳在 1:1.4 至 1:1.6 之範圍內。

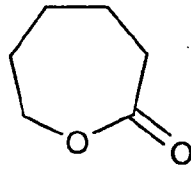
【0024】 式(II)化合物對 4-二甲基胺基吡啶的莫耳比較佳在 1:2.0 至 1:2.4 之範圍內。

【0025】 步驟 a)之反應係在 0°C 至室溫範圍內之溫度下進行。

【0026】 酮酸酯保護基之移除(步驟 b)較佳係經由在 17°C 至 24°C 之溫度下與甲醇反應來進行。

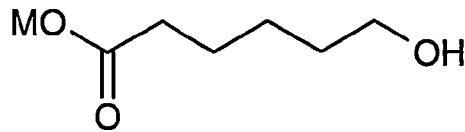
【0027】 式(IV)之 6-(硝氧基)己醯氯較佳係經由包括以下步驟之方法獲得：

i) 使式(V)之 2-己內酯：



(V)

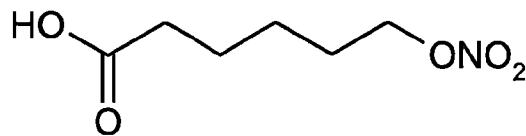
與選自 KOH、NaOH 及 LiOH 之無機鹼反應以獲得式(VI)之 6-
 羥基己酸鹽：



(VI)

其中 M 係 K、Na 或 Li。

ii) 用 HNO₃ 及 H₂SO₄ 之混合物硝化式(VI)化合物以獲得式(VII)
 之 6-(硝氧基)己酸



(VII)

iii) 利用氯化試劑將式(VII)之 6-(硝氧基)己酸轉變為式(IV)之
 6-(硝氧基)己醯氯。

【0028】於步驟 iii)中獲得之式(IV)之 6-(硝氧基)己醯氯可於
 步驟 a)中直接與式(II)化合物反應而不經進一步純化。

【0029】步驟 i)中使用之無機鹼較佳係氫氧化鉀。

【0030】步驟 i)較佳係在選自甲醇、乙醇或異丙醇、最佳甲醇
 之溶劑中進行。

【0031】步驟 ii)及 iii)係於二氯甲烷中進行。

【0032】步驟 iii)中使用之氯化試劑係草醯氯。

【0033】式(II)化合物係經由使比馬前列素與丁基西朋酸反應來獲得。較佳地，反應係於甲基第三丁基醚溶劑中進行。

【0034】製備化合物(I)之較佳方法更詳細地描述於流程 1 及 2(圖 1 及圖 2)中，該方法包括：

步驟 1) 使式(V)之 2-己內酯與氫氧化鉀於甲醇中反應以獲得 6-羥基己酸鉀鹽(式(VI)化合物，其中 M 係鉀)；

步驟 2) 使 6-羥基己酸鉀鹽與 HNO_3 及 H_2SO_4 之混合物於二氯甲烷中反應以獲得 6-(硝氧基)己酸(式(VII)化合物)；

步驟 3) 使 6-(硝氧基)己酸與草醯氯反應以獲得 6-(硝氧基)己醯氯(式(IV)化合物)，其係未經進一步純化而使用；

步驟 4) 使比馬前列素與丁基西朋酸(1.1-1.8 當量)於甲基第三丁基醚(MTBE)中在約 40°C 溫度下反應，接著經由共沸蒸餾移除水而獲得比馬前列素酞酸酯(式(II)化合物)；

步驟 5) 使比馬前列素酞酸酯(式(II)化合物)與 6-(硝氧基)己醯氯(IV) (1.4-1.6 當量)於甲基第三丁基醚中在 4-二甲基胺基吡啶(2.0-2.4 當量)存在下在 0°C 至約室溫範圍內之溫度下反應，以獲得式(III)化合物；

步驟 6) 使式(III)化合物與甲醇於室溫下反應以移除保護基而獲得式(I)之粗製化合物；

步驟 7) 純化式(I)之粗製化合物以獲得具有高於 99%之化學純度的化合物(I)。

【0035】本發明方法之特徵在於 6-(硝氧基)己醯氯(化合物(IV))中間體係藉由 2-己內酯之開環反應而以高化學純度及高產率製備得。

【0036】本發明方法之步驟的實驗程序詳細說明於下。所有步驟係於氮氣氛圍下進行。

【0037】6-(硝氧基)己醯氯(IV)係自 2-己內酯開始以高純度及高產率製備得(圖 1-流程 1)；該合成包括以下步驟：

步驟 1) 將氫氧化鉀(1 當量)於甲醇中之溶液逐滴添加至 2-己內酯(1 當量)於甲醇中之溶液；於添加結束後，使混合物於約 5°C 至 20°C 下冷卻並於 15°C 至 20°C 下攪拌約 5 小時；移除溶劑(溫度等於或低於 40°C)，使粗製產物於甲基第三丁基醚中形成漿液，過濾 6-羥基己酸鉀鹽(VI)，用甲基第三丁基醚洗滌並乾燥。以 95%產率及 98.5%純度($^1\text{H-NMR}$ 及 HCl 檢定)獲得 6-羥基己酸鉀鹽(VI)；

步驟 2) 在氮氣中於約 30 分鐘內將 6-羥基己酸鉀鹽(VI) (1 當量)逐份添加至經冷卻於 0°C 至 5°C 下之 HNO_3 (4.6 當量)及 H_2SO_4 (3.1 當量)於二氯甲烷中之混合物中，同時保持溫度低於 10°C；將所得混合物於 0°C 至 10°C 下攪拌約 2-3 小時，藉由 $^1\text{H-NMR}$ 分析監測反應終點；使混合物冷卻於 0°C 至 5°C 之溫度下並於約 20 分鐘內逐滴添加氯化鈉飽和水溶液。使反應混合物保持在低於 10°C 之溫度下；使有機層於無水硫酸鈉上乾燥，移除溶劑而以 86-88%產率及 97% HPLC 純度得到 6-(硝氧基)己酸(VII)；

步驟 3) 將 N,N-二甲基甲醯胺及草醯氯逐滴添加至 6-(硝氧基)己酸(VII)於二氯甲烷中之溶液中，使溶液溫度在 0°C 至 5°C 下保持 1 小時，然後使混合物在 15°C 至 30°C 下攪拌 24 小時；蒸發去除溶劑以 88-97%產率得到 6-(硝氧基)己醯氯(IV)，其未經進一步純化即使用。

於比馬前列素與 6-(硝氧基)己醯氯之間的酯化過程包括揭示於

下的合成步驟：

步驟 4) 將比馬前列素添加至甲基第三丁基醚，及使所得溶液冷卻至約 15°C 至 18°C；隨後一次性添加正丁基酉朋酸(1.11-1.18 當量)及將混合物於 40°C 下攪拌約 1-1.5 小時。藉由 ¹H NMR 分析監測反應終點；使反應混合物冷卻至約 20°C 至 25°C，過濾及經由在等於或低於 40°C 之溫度下共沸蒸餾甲基第三丁基醚來移除所形成之水，直至水含量低於或等於 0.25%，而得到粗製比馬前列素酮酸酯(II)，將其直接使用於下一步驟中；

步驟 5) 將粗製比馬前列素酮酸酯添加至甲基第三丁基醚及使所得溶液冷卻至約 0°C 至 5°C，添加 4-二甲基胺基吡啶(約 2.1-2.3 當量)，逐滴添加溶解於甲基第三丁基醚中之 6-(硝氧基)己醯氯(化合物(IV)) (1.5 當量)，維持混合物之溫度於約 0°C 至 5°C。於添加後，將混合物於約 0°C 至 5°C 下攪拌直至 4 小時然後於直至 15°C 至 20°C 下攪拌隔夜；藉由 HPLC 分析監測反應終點；經由標準處理方法(一處理實例描述於實施例 1)分離 (1S,2E)-3-((6R,7R)-3-丁基-7[(2Z)-7-(乙基胺基)-7-側氧基庚-2-烯-1-基]-2,4-二氧雜-3-硼雜雙環[3.2.1]辛-6-基)-1-(2-苯基乙基)-丙-2-烯-1-基-6-(硝氧基)己酸酯(化合物(III))；

步驟 6) 將化合物(III)溶解於甲醇中及使所得溶液於 17°C 至 25°C 下攪拌約 18 小時；藉由 ¹H NMR 監測化合物(III)至化合物(I)之轉化率。假如反應停止，則將混合物蒸發及再溶解於新鮮甲醇中直至完全轉化；然後使反應混合物在真空中在低於 40°C 之溫度下濃縮，及藉由標準處理方法分離粗製化合物(I)；

步驟 7) 藉由管柱層析使用矽膠管柱及二氯甲烷和甲醇之混合

溶劑純化所得之粗製產物(I)，而自比馬前列素以高於 60%之總產率及以高於 99%之純度得到化合物(I)。

【0038】 本發明之方法以高產率及純度提供式(I)化合物同時降低副產物之量，特定言之具有針對潛在致突變性之結構警示之(S,E)-1-((1R,2R,3S,5R)-2-((Z)-7-(乙基胺基)-7-側氧基庚-2-烯基)-3,5-二羥基環戊基)-5-苯基戊-1-烯-3-基 6-氯己酸酯(化合物(X))的量。

【0039】 以上優點使本發明之方法成為可容易地轉變至工業規模之具成本效益的方法。

【圖式簡單說明】

【0040】

圖 1 及圖 2 為製備化合物(I)之較佳方法的流程圖。

圖 3 為根據 WO 2009/136281 中揭示之程序合成化合物(I)的流程圖。

【實施方式】

實施例

【0041】 以下敘述之所有合成步驟係在氮氣氛圍下進行。

【0042】

實施例 1

己酸，6-(硝氧基)-，(1S,2E)-3-[(1R,2R,3S,5R)-2-[(2Z)-7-(乙基胺基)-7-側氧基-2-庚烯-1-基]-3,5-二羥基環戊基]-1-(2-苯基乙基)-2-丙烯-1-基酯(I)之合成(批次 1)

6-(硝氧基)己醯氯(IV)之合成

步驟 1：6-羥基己酸鉀鹽(化合物(VI))之合成

在冷卻下於 15°C 至 20°C 下製備氫氧化鉀(131.9 克, 0.98 當量)於甲醇(1250 毫升, 5 體積)中之溶液。將 250 克之 2-己內酯(1 當量)及甲醇(625 毫升, 2.5 體積)引入至 3 公升三頸圓底燒瓶中。攪拌混合物直至溶解。在 5°C 至 20°C 下於 0.5 小時內添加甲醇氫氧化鉀溶液。將混合物於 15°C 至 20°C 下攪拌 4.5 小時。將反應混合物於真空中(在等於或低於 40°C 之溫度下)濃縮得到粗製 6-羥基己酸鉀鹽(489.55 克)。將粗製物於甲基第三丁基醚(1250 毫升, 5 體積)中在 20°C 至 25°C 下重新製漿 4 小時, 於孔隙 3 過濾器上過濾, 用甲基第三丁基醚(2x250 毫升, 2x1 體積)洗滌及於真空中在(等於或低於 40°C 之溫度下)乾燥, 而以 95.7%產率得到 6-羥基己酸鉀鹽(353.04 克)。熔點 208°C。藉由 ¹H-NMR 及 HCl 檢定分析產物。

【0043】步驟 2: 6-(硝氧基)己酸(VII)之合成

此反應係以 100 克規模進行以控制反應溫度及降低硝化混合物之添加時間。重複反應以獲得所需量之 6-(硝氧基)己酸。

【0044】在 0°C 至 5°C 之溫度下於 14 分鐘內將發煙 HNO₃ (4.6 當量)添加至濃 H₂SO₄ (3.1 當量), 然後於 0°C 至 5°C 之溫度下於 12 分鐘內添加 CH₂Cl₂ (20 體積)。在低於 10°C 之溫度下於 28 分鐘內逐份添加 6-羥基己酸鉀鹽(101.29 克, 1 當量)。將混合物於 0°C 至 10°C 下攪拌 2.2 小時及藉由 ¹H-NMR 監測反應, 顯示 99.9%之轉化率。將混合物冷卻至 0°C 至 5°C 及在等於或低於 10°C 之溫度下於 17 分鐘內小心地添加氯化鈉飽和水溶液(286.71 克於 910 毫升中, 10 體積)。於過濾不溶物後, 將有機層傾析, 於硫酸鈉上乾燥及於真空中(在等於或低於 40°C 之溫度下)濃縮, 而以 87.7%產率及 97.0% HPLC 純度得到 6-(硝氧基)己酸。

【0045】 步驟 3：6-(硝氧基)己醯氯(IV)之合成

將 6-(硝氧基)己酸(230 克，1 當量)溶解於二氯甲烷(150 毫升，5 體積)中。將所得溶液於玻璃纖維上過濾，用二氯甲烷(1×50 毫升，0.65 體積)洗滌及藉由卡耳費雪(Karl Fischer)分析(水含量=0.016%)。將濾液於氮氣下冷卻至 0°C 至 5°C。隨後在 0°C 至 5°C 下於 34 分鐘內添加 N,N-二甲基甲醯胺(1.35 毫升，0.0059 體積)及草醯氯(108.5 毫升，1 當量)。將反應混合物於 0°C 至 5°C 下攪拌 3.5 小時及於 15°C 至 20°C 下攪拌 14 小時。TLC 監測顯示完全反應。將介質於真空中(溫度等於或低於 40°C)濃縮及與二氯甲烷(4×1 公升，4×4.35 體積)共同蒸發，而以 97.7%產率得到 6-(硝氧基)己醯氯(240.0 1 克)。

【0046】 步驟 4：(Z)-7-[(1S,5R,6R,7R)-3-丁基-6-[(E,3S)-3-羥基-5-苯基-戊-1-烯基]-2,4-二氧雜-3-硼雜雙環[3.2.1]辛烷-7-基]-N-乙基-庚-5-烯醯胺(II)之製備

將甲基第三丁基醚(2800 毫升，14 體積)裝填於燒瓶中。添加比馬前列素(200 克，1 當量)及用甲基第三丁基醚(200 毫升，1 體積)沖洗設備。將丁基西朋酸(58.94 克，1.13 當量)一次性地添加至所得懸浮液，用甲基第三丁基醚(200 毫升，1 體積)沖洗設備。將混合物加熱至 40°C 持續 1 小時。藉由 ¹H NMR 監測反應，直至轉化率>97%。

【0047】 使反應混合物冷卻至 20°C 至 25°C，於玻璃過濾器上澄清及用甲基第三丁基醚(200 毫升，1 體積)洗滌。將濾液裝填於 4 公升三頸圓底燒瓶中，用甲基第三丁基醚(100 毫升，0.5 體積)沖洗設備及將介質在約 40°C 之溫度下於真空中加熱以進行共沸蒸餾。繼續用甲基第三丁基醚沖洗及共沸蒸餾，直至 (Z)-7-[(1S,5R,6R,7R)-3-丁基-6-[(E,3S)-3-羥基-5-苯基-戊-1-烯基]-2,4-二氧雜-3-硼雜雙環

[3.2.1)辛烷-7-基]-N-乙基-庚-5-烯醯胺(化合物(II))之水含量等於或低於 0.25%。以定量產率(281.22 克)獲得式(II)化合物。

【0048】 步驟 5：(1S,2E)-3-{(6R,7R)-3-丁基-7[(2Z)-7-(乙基胺基)-7-側氧基庚-2-烯-1-基]-2,4-二氧雜-3-硼雜雙環[3.2.1]辛-6-基}-1-(2-苯基乙基)-丙-2-烯-1-基 6-(硝氧基)己酸酯(III)之製備

在氮氣下將甲基第三丁基醚(3196 毫升，11.6 體積)裝填於 4 公升三頸圓底燒瓶中。添加(Z)-7-[(1S,5R,6R,7R)-3-丁基-6-[(E,3S)-3-羥基-5-苯基-戊-1-烯基]-2,4-二氧雜-3-硼雜雙環[3.2.1]辛烷-7-基]-N-乙基-庚-5-烯醯胺(化合物(II)) (276.48 克粗製物，1 當量)，用甲基第三丁基醚(398 毫升，1.44 體積)沖洗設備。藉由卡耳費雪分析所得溶液(水含量= 0.072%)並冷卻至 0°C 至 5°C。一次性地添加 4-二甲基胺基吡啶(138.5 克，2.27 當量)。在 0°C 至 5°C 下於 1 小時內逐滴添加 6-(硝氧基)己醯氯(172.6 克，1.5 當量)於甲基第三丁基醚(508 毫升，1.84 體積)中之溶液。用甲基第三丁基醚(32 毫升，0.12 體積)沖洗滴液漏斗。於在 0°C 至 5°C 下攪拌 24 分鐘後，HPLC 監測顯示 97.8%轉化率。將混合物在 15 至 20°C 下攪拌 14.5 小時。HPLC 監測顯示 99.8%轉化率。使反應混合物於 0°C 至 5°C 下冷卻及在 15°C 之最高溫度下於 20 分鐘內添加去離子水(1351 毫升，4.89 體積)。

【0049】將混合物攪拌 5 分鐘並傾析。分析水層然後棄置。經由混合去離子水(493 毫升，1.78 體積)及 11.6 N 氫氯酸(46.6 毫升，1.08 當量)製備得 1N 氫氯酸之水溶液。用氫氯酸溶液洗滌有機層。分析水層然後棄置。先用去離子水(1351 毫升，4.88 體積)洗滌有機層，然後再用經由混合去離子水(3530 毫升，12.8 體積)及氯化鈉(1175 克，425% w/w)預先製備得之氯化鈉飽和溶液(3×1177 毫升，3

×4.25 體積)洗滌。

【0050】分析水層(於最後一次洗滌後 pH=4)並棄置。使有機層於硫酸鈉(240 克, 86.8% w/w)上乾燥, 用甲基第三丁基醚(481 毫升, 1.74 體積)洗滌及於真空中濃縮, 而以定量產率(327 克)得到(1S,2E)-3-{{(6R,7R)-3-丁基-7[(2Z)-7-(乙基胺基)-7-側氧基庚-2-烯-1-基]-2,4-二氧雜-3-硼雜雙環[3.2.1]辛-6-基}-1-(2-苯基乙基)-丙-2-烯-1-基 6-(硝氧基)己酸酯(化合物(III))。

【0051】步驟 6 : 己酸, 6-(硝氧基)-, (1S,2E)-3-[(1R,2R,3S,5R)-2-[(2Z)-7-(乙基胺基)-7-側氧基-2-庚烯-1-基]-3,5-二羥基環戊基]-1-(2-苯基乙基)-2-丙烯-1-基酯(I) (粗製化合物)之合成。

將(1S,2E)-3-{{(6R,7R)-3-丁基-7[(2Z)-7-(乙基胺基)-7-側氧基庚-2-烯-1-基]-2,4-二氧雜-3-硼雜雙環[3.2.1]辛-6-基}-1-(2-苯基乙基)-丙-2-烯-1-基 6-(硝氧基)己酸酯(化合物(III)) (325.4 克粗製物, 1 當量)溶解於甲醇(2873 毫升, 8.83 體積)中。將所得溶液裝填於燒瓶中及用甲醇(918 毫升, 2.82 體積)沖洗設備。將混合物於 17°C 至 24°C 下攪拌 2.40 小時, 藉由 ¹H-NMR 監測反應。將混合物於 16°C 至 20°C 下再多攪拌 15 小時。由於 ¹H-NMR 監測未顯示演變, 因此在真空中於 35°C 至 40°C 下移除甲醇。將甲醇(918 毫升, 2.82 體積)添加至殘餘物及將混合物於 20°C 至 25°C 下攪拌 4 小時。¹H-NMR 監測顯示 94.6%之轉化率。將反應混合物在真空中於低於 40°C 之溫度下濃縮。將殘餘物溶解於甲基第三丁基醚(3530 毫升, 10.85 體積)中。用去離子水(1770 毫升, 5.44 體積)洗滌所得溶液。將水層(pH=7)棄置。製備氯化鈉(1045 克, 321% w/w)於去離子水(3134 毫升, 9.63

體積)中之溶液。用氯化鈉溶液(2×1567 毫升，2×4.82 體積)洗滌有機層。將水層棄置。使有機層於硫酸鈉(320 克，98% w/w)上乾燥，用甲基第三丁基醚(640 毫升，1.97 體積)洗滌及在真空中於低於 40°C 之溫度下濃縮，而以定量產率得到粗製化合物(I) (292.77 克)。

【0052】 步 驟 7 : 己 酸 ， 6-(硝 氧 基)-， (1S,2E)-3-[(1R,2R,3S,5R)-2-[(2Z)-7-(乙基胺基)-7-側氧基-2-庚烯-1-基]-3,5-二羥基環戊基]-1-(2-苯基乙基)-2-丙烯-1-基酯(I)之純化。

將於步驟 6)中獲得之混合物(粗製化合物(I))分成 4 份，及使用矽膠管柱(750 克×4，10.34 體積)，及以梯度 100:0 至 95:5 之二氯甲烷/甲醇作為溶離液在 Combiflash 上純化。藉由 TLC 監測溶離份並藉由 HPLC (面積%)分析。將 HPLC (面積%)≥98%的溶離份混合並在真空中在等於或低於 50°C 下濃縮得到 188.83 克化合物(I)，將其進一步裝填於 4 公升三頸圓底燒瓶中並溶解於絕對乙醇(1510 毫升，8 體積)中，用絕對乙醇(378 毫升，2 體積)沖洗設備。添加活性炭(19 克，10% /w)及將混合物於 20°C 至 25°C 下攪拌 0.5 小時。過濾炭及用絕對乙醇(189 毫升，1 體積)洗滌。將濾液在工業真空中於 45°C 至 50°C 下濃縮 2 小時然後在高真空中於 45°C 至 50°C 下濃縮 5 小時。藉由 ¹H NMR 於 DMSO-d₆ 中監測顯示無殘留溶劑。

【0053】 自化合物(II)以 63%總產率獲得己酸，6-(硝氧基)-， (1S,2E)-3-[(1R,2R,3S,5R)-2-[(2Z)-7-(乙基胺基)-7-側氧基-2-庚烯-1-基]-3,5-二羥基環戊基]-1-(2-苯基乙基)-2-丙烯-1-基酯(I) (174.4 克)。HPLC 純度為 99.47%。

【0054】 遵循實施例 1 中描述的相同程序，製備另兩批次(2 及 3)的式(I)化合物，下表 1 報告 3 個批次之式(I)化合物的純度及自

化合物(II)的總產率。

表 1				
批次	化合物(II) 之起始量	化合物(I) 之最終量	HPLC 純度	相對於化合物 (II)之總產率
1(實施例 1)	231.72	174.4	99.47	63%
2	225.8	148	99.4	54.9%
3	321.28	236	99.7	61.5%

【0055】

實施例 2(比較例)

己酸，6-(硝氧基)-，(1S,2E)-3-[(1R,2R,3S,5R)-2-[(2Z)-7-(乙基胺基)-7-側氧基-2-庚烯-1-基]-3,5-二羥基環戊基]-1-(2-苯基乙基)-2-丙烯-1-基酯(I)根據 WO 2009/136281 中揭示之程序之合成(圖 3-流程 3)

步驟 A：(Z)-7-[(1S,5R,6R,7R)-3-丁基-6-[(E,3S)-3-羥基-5-苯基-戊-1-烯基]-2,4-二氧雜-3-硼雜雙環[3.2.1]辛烷-7-基]-N-乙基-庚-5-烯醯胺(II)之製備

將丁基醯酸(1.129 當量)添加至比馬前列素(1 克，1 當量)於二氯甲烷(16 體積)中之溶液。將混合物加熱至 40°C 維持 1 小時，藉由 ¹H-NMR 監測反應之進行。於減壓下移除溶劑 2 小時。添加二氯甲烷(16 體積)及將混合物加熱至 40°C 維持再多 1 小時。於壓力下移除溶劑 40 分鐘。添加二氯甲烷(16 體積)及將混合物加熱至 40°C 維持 16 小時。蒸發溶劑及將粗製產物於高真空中在 40°C 下乾燥 3 小時，從而以定量產率得到化合物(II)，將其不經任何進一步純化地用於下一步驟中。

MS：m/z = 438 [M+H]⁺

【0056】步驟 B: (S,E)-1-((1S,5R,6R,7S)-3-丁基-7-((Z)-7-(乙基胺基)-7-側氧基庚-2-烯-1-基)-2,4-二氧雜-3-硼雜雙環[3.2.1]辛烷-6-基)-5-苯基戊-1-烯-3-基 6-溴己酸酯(VIII)之合成。

將 4-二甲基胺基吡啶(1.1 當量)及 6-溴己醯氯(1.15 當量)添加至經冷卻至 0-5°C 之化合物(II) (0.8 克, 1 當量)於二氯甲烷(15.3 體積)中之溶液。將混合物於 0°C 至 5°C 下攪拌 0.5 小時及於 20°C 至 25°C 下攪拌 16 小時。

【0057】添加 4-二甲基胺基吡啶(0.25 當量)及 6-溴己醯氯(0.25 當量)及將混合物再多攪拌 19 小時。藉由 ¹H-NMR 監測反應直至完全轉化。用二氯甲烷(15.3 體積)稀釋混合物及用去離子水(6.25 體積)及鹽水(6.25 體積)洗滌有機溶液。將有機相於 Na₂SO₄ 上乾燥及於真空中濃縮, 得到化合物(VIII)之淡黃色油(作為定量產率計算), 未經進一步純化即將其用於下一步驟中。

【0058】步驟 C : 己酸, 6-(硝氧基)-, (1S,2E)-3-[(1R,2R,3S,5R)-2-[(2Z)-7-(乙基胺基)-7-側氧基-2-庚烯-1-基]-3,5-二羥基環戊基]-1-(2-苯基乙基)-2-丙烯-1-基酯(I)之合成

將硝酸銀(3.72 當量)添加至化合物(VIII)(0.8 克, 1 當量)於乙腈(9.4 體積)中之溶液。將混合物於 20°C 至 25°C 下攪拌 18 小時。藉由 ¹H-NMR 於 DMSO 中監測轉化率。

【0059】添加硝酸銀(0.5 當量)及將混合物再多攪拌 20 小時直至 HPLC 顯示 99.7%轉化率。

【0060】將混合物於 Whatman 過濾器上過濾。將濾液於真空中濃縮。將殘餘物溶解於乙酸乙酯(30 體積)中。用去離子水(5 體積)及鹽水(5 體積)洗滌有機相。於經 Na₂SO₄ 乾燥後, 將該層於真空中

濃縮。使殘餘物於矽膠管柱上用二氯甲烷/甲醇 95:5 作為溶離液來進行層析。藉由 TLC 監測溶離份及僅混合呈現一點之溶離份並在等於或低於 40°C 之溫度下於真空中濃縮，從而連同 4.27% 比馬前列素以 86% 總產率得到化合物(I)。

【0061】於逆相中之 HPLC (面積%)顯示化合物(I)之純度為 77% 及比馬前列素之 15-(6-氯己醯基)酯(化合物(X))的含量為 8.34%。

實施例		自化合物(II)之化合物(I)總產率(%)	化合物(I)之純度(%)	雜質	雜質之產率(%)
1	批次 1	63%	99.47	化合物(X)	0.16
	批次 2	54.9%	99.40	化合物(X)	0.24
	批次 3	61.5%	99.76	化合物(X)	0.15
2		86%	77	化合物(X)	8.34
				比馬前列素	4.27

【0062】表 2 報告化合物(I)之產率及於根據本發明之方法(實施例 1)及揭示於 WO 2009/136281 中之方法(實施例 2)之其製備期間形成的主要雜質。

【0063】化合物(X)係具有潛在致突變性之結構警示之比馬前列素之 15-(6-氯己醯基)酯。

【0064】結果顯示本發明之方法提供化學純度高於 99% 且化合物(X)之含量為 0.15% 至 0.26% 的化合物(I)，先前技藝中揭示之方法獲致化學純度為 77% 且化合物(X)之含量為 8.34% (即較本發明方法中形成之化合物(X)之量高超過 30 倍)的化合物(I)。

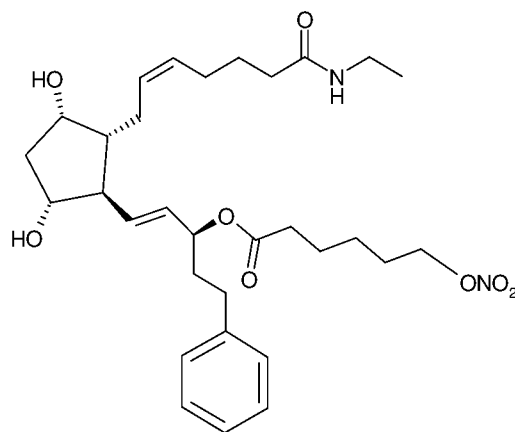
【0065】結果顯示本發明之方法呈現超越先前技藝中描述之方法的改良。

【符號說明】

無

申請專利範圍

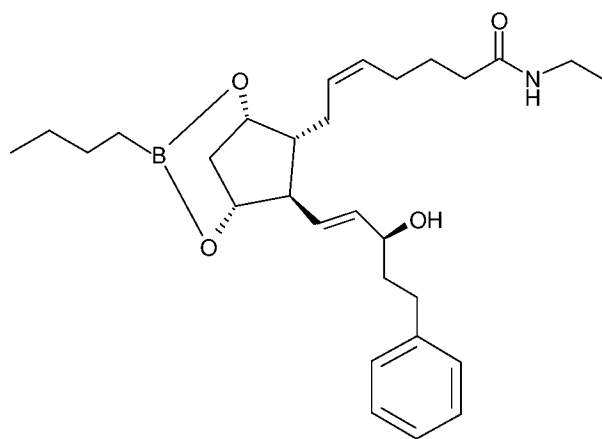
1. 一種製備式 (I) 之己酸，6-(硝氧基)-, (1S,2E)-3-[(1R,2R,3S,5R)-2-[(2Z)-7-(乙基胺基)-7-側氧基-2-庚烯-1-基]-3,5-二羥基環戊基]-1-(2-苯基乙基)-2-丙烯-1-基酯的方法，



(I)

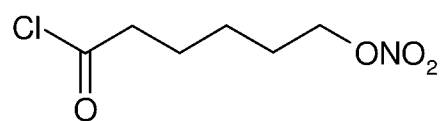
該方法包括以下步驟：

a) 使式(II)化合物：



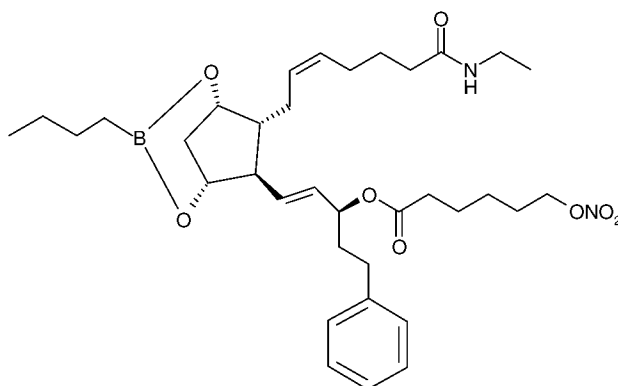
(II)

與式(IV)之 6-(硝氧基)己醯氯：



(IV)

在呈游離形式之 4-二甲基氨基吡啶之存在下，於非質子性有機溶劑中，在 0°C 至室溫範圍內之溫度下反應，以獲得式(III)化合物：



(III)

b) 移除式(III)化合物之酮酸酯保護基以獲得式(I)化合物，

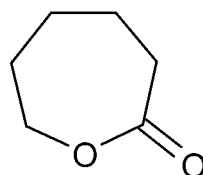
其中，在步驟 a) 中，式(II)化合物對式(IV)之 6-(硝氧基)己醯氯的莫耳比係 1:1.4 至 1:1.6 及式(II)化合物對 4-二甲基氨基吡啶的莫耳比係 1:2.0 至 1:2.4。

2. 如請求項 1 之方法，其中，該非質子性有機溶劑係選自甲基第三丁基醚、N,N-二甲基甲醯胺或二氯甲烷。

3. 如請求項 2 之方法，其中，該非質子性有機溶劑係甲基第三丁基醚。

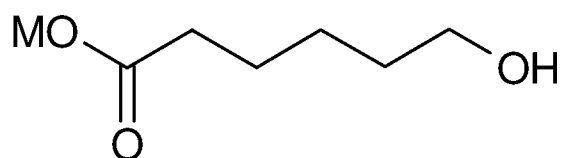
4. 如請求項 1 之方法，其中，式(IV)之 6-(硝氧基)己醯氯係經由包括以下步驟之方法獲得：

i) 使式(V)之 2-己內酯：



(V)

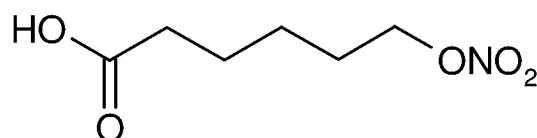
與選自 KOH、NaOH 及 LiOH 之無機鹼於選自甲醇、乙醇或異丙醇之溶劑中反應以獲得式(VI)之 6-羥基己酸鹽：



(VI)

其中 M 係 K、Na 或 Li；

ii) 用 HNO_3 及 H_2SO_4 之混合物於二氯甲烷中硝化式(VI)化合物以獲得式(VII)之 6-(硝氧基)己酸



(VII)

iii) 利用氯化試劑於二氯甲烷中將式(VII)之 6-(硝氧基)己酸轉變為式(IV)之 6-(硝氧基)己醯氯，其中，該 6-(硝氧基)己醯氯係直接用於步驟 a)中而未經進一步純化。

5. 如請求項 4 之方法，其中，於步驟 i)中所使用之該無機鹼係氫氧化鉀。
6. 如請求項 5 之方法，其中，該有機溶劑係甲醇。
7. 如請求項 5 之方法，其中，步驟 iii)係藉由使用草醯氯作為氯化試劑來進行。
8. 如請求項 1 之方法，其中，式(II)化合物係經由使比馬前列素與丁基酮酸反應來獲得。

9. 一種己酸，6-(硝氧基)-，(1S,2E)-3-[(1R,2R,3S,5R)-2-[(2Z)-7-(乙基胺基)-7-側氧基-2-庚烯-1-基]-3,5-二羥基環戊基]-1-(2-苯基乙基)-2-丙烯-1-基酯，其具有藉由 HPLC 分析測定之化學純度高於 99%，且含有 (S,E)-1-((1R,2R,3S,5R)-2-((Z)-7-(乙基胺基)-7-側氧基庚-2-烯基)-3,5-二羥基

環戊基)-5-苯基戊-1-烯-3-基 6-氯己酸酯 (化合物(X)) 之含量為 0.15% 至 0.26%。

圖式

圖 1

流程 1

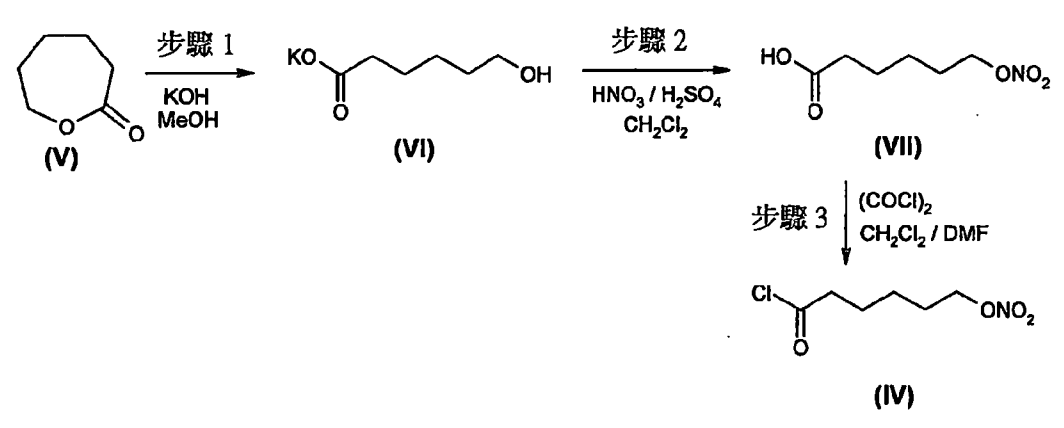


圖 2

流程 2

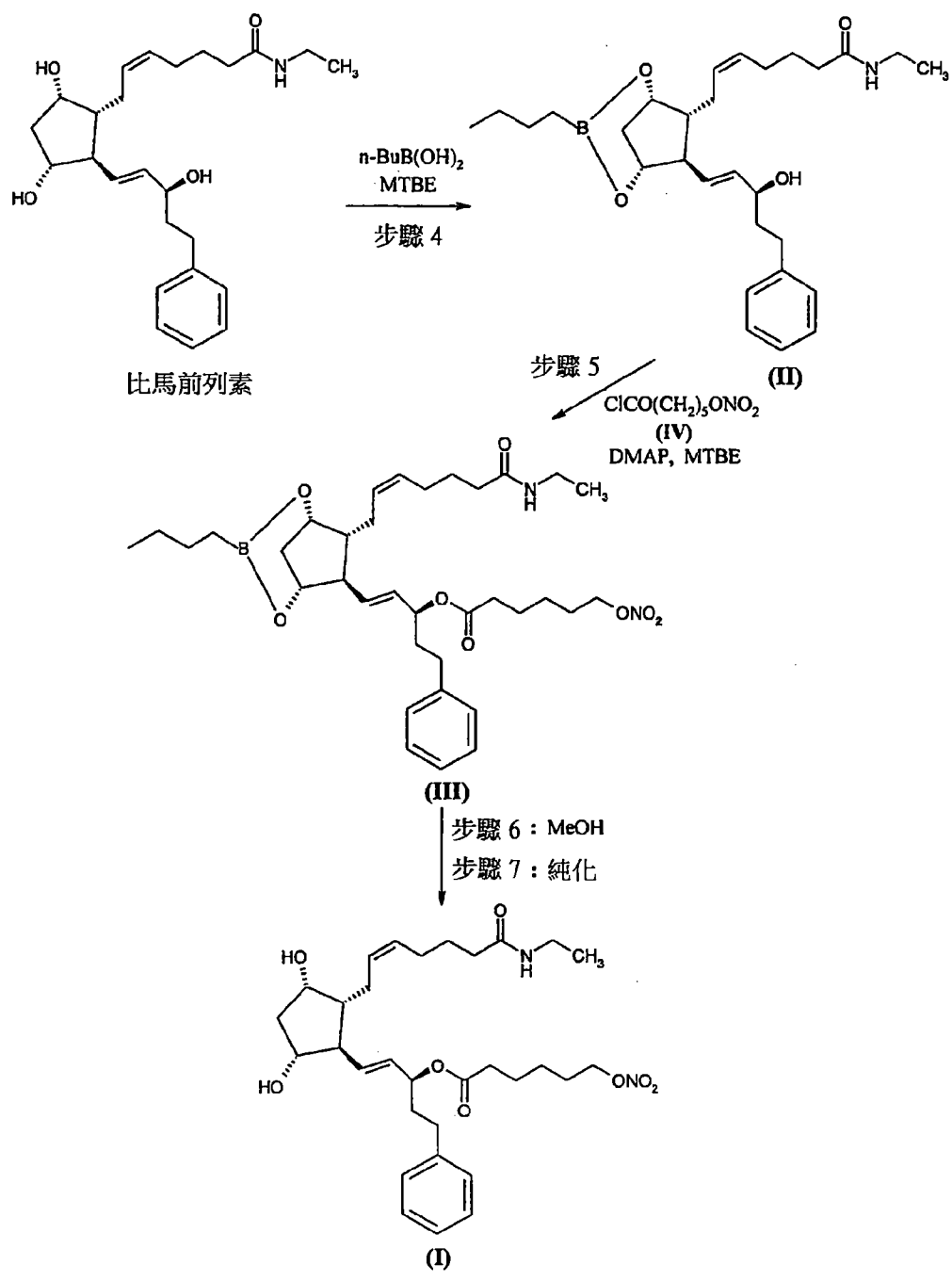


圖 3

流程 3

