



## (12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 101903324 A

(43) 申请公布日 2010.12.01

---

(21) 申请号 200880121181.6 (51) Int. Cl.  
(22) 申请日 2008.12.12 *C07C 51/08* (2006.01)  
(30) 优先权数据 *C07C 51/41* (2006.01)  
61/014,232 2007.12.17 US *C07C 59/62* (2006.01)  
*C07C 405/00* (2006.01)  
(85) PCT申请进入国家阶段日  
2010.06.17  
(86) PCT申请的申请数据  
PCT/US2008/013686 2008.12.12  
(87) PCT申请的公布数据  
W02009/078965 EN 2009.06.25  
(71) 申请人 联合治疗公司  
地址 美国马里兰州  
(72) 发明人 赫尔特希·巴特拉  
苏德尔桑·M·图拉达尔  
拉朱·彭马斯塔 戴维·A·瓦尔什  
(74) 专利代理机构 广州三环专利代理有限公司  
44202  
代理人 温旭 郝传鑫

权利要求书 4 页 说明书 17 页

---

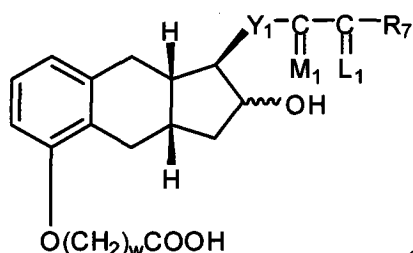
### (54) 发明名称

一种制备 Remodulin 中的活性成分曲前列素的改良方法

### (57) 摘要

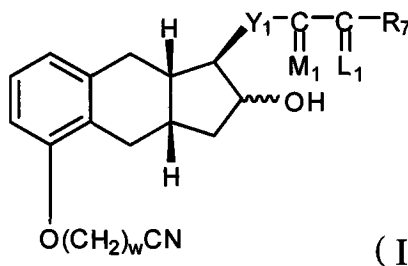
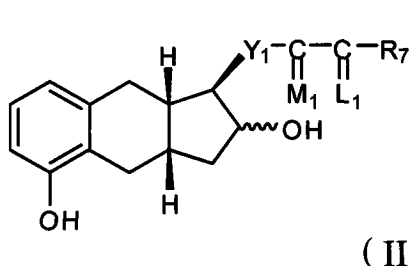
本发明涉及制备前列环素衍生物的改良方法。一种实施方式提供通过曲前列素的盐将苯并茛三元醇转化为曲前列素的改良方法并且提供纯化曲前列素的改良方法。

1. 一种用于制备通式 I 的化合物及其水合物、溶剂化物、前药或药学上可接受的盐的方法



所述方法包括

(a) 用烷基化剂烷基化结构 II 的化合物以生成通式 III 的化合物,



其中

w = 1, 2 或 3 ;

Y<sub>1</sub> 是反式 -CH = CH-、顺式 -CH = CH-、-CH<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>- 或 -C ≡ C- ; m 为 1, 2 或 3 ;

R<sub>7</sub> 是

(1) -C<sub>p</sub>H<sub>2p</sub>-CH<sub>3</sub>, 其中 p 是选自 1 至 5 的整数, 所述整数的范围包括 1 和 5,

(2) 由一个、两个或三个氯、氟、三氟甲基、(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) 烷基或 (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) 烷氧基任选地取代的苯氧基, 条件是不超过两个取代基是非烷基, 条件是仅当 R<sub>3</sub> 和 R<sub>4</sub> 是氢或甲基, R<sub>3</sub> 和 R<sub>4</sub> 相同或不同时, R<sub>7</sub> 是苯氧基或取代苯氧基,

(3) 由一个、两个或三个氯、氟、三氟甲基、(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) 烷基或 (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) 烷氧基在芳香环上任选地取代的苯基、苄基、苯基乙基或苯基丙基, 条件是不超过两个取代基是非烷基,

(4) 反式 -CH = CH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>,

(5) -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-CH(OH)-CH<sub>3</sub>, 或

(6) -(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-CH = C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> ;

合并在一起的 -C(L<sub>1</sub>)-R<sub>7</sub> 为

(1) 由 1 个至 3 个 (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>) 烷基任选地取代的 (C<sub>4</sub>-C<sub>7</sub>) 环烷基 ;

(2) 2-(2- 呋喃基) 乙基,

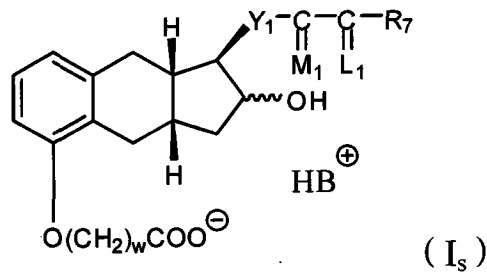
(3) 2-(3- 噻吩基) 乙氧基, 或

(4) 3- 噻吩氧基甲基 ;

M<sub>1</sub> 是 α-OH: β-R<sub>5</sub> 或 α-R<sub>5</sub>: β-OH 或 α-OR<sub>1</sub>: β-R<sub>5</sub> 或 α-R<sub>5</sub>: β-OR<sub>2</sub>, 其中, R<sub>5</sub> 是氢或甲基, R<sub>2</sub> 是醇保护基团, 并且

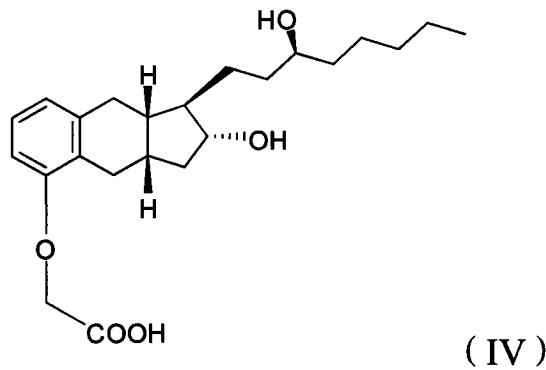
L<sub>1</sub> 是 α-R<sub>3</sub>: β-R<sub>4</sub>、α-R<sub>4</sub>: β-R<sub>3</sub> 或 α-R<sub>3</sub>: β-R<sub>4</sub> 和 α-R<sub>4</sub>: β-R<sub>3</sub> 的混合物, 其中, R<sub>3</sub> 和 R<sub>4</sub> 是氢、甲基或氟, R<sub>3</sub> 和 R<sub>4</sub> 相同或不同, 条件是仅当 R<sub>3</sub> 和 R<sub>4</sub> 中的一个为氢或氟时, R<sub>3</sub> 和 R<sub>4</sub> 中另一个是氟。

- (b) 用碱水解 (a) 步骤的通式 III 的产物,  
 (c) 使 (b) 步骤的产物与碱 B 接触以形成通式 I<sub>s</sub> 的盐,

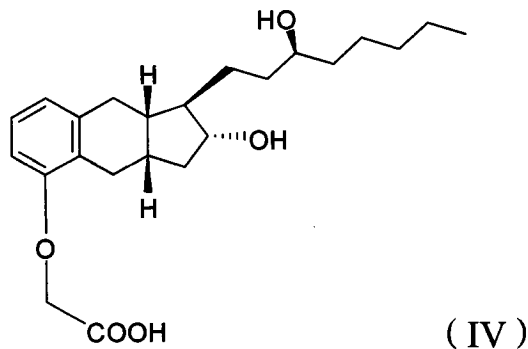


- (d) 使 (c) 步骤所述盐与酸反应以形成通式 I 的化合物。

2. 如权利要求 1 所述的方法,其中,通式 I 的化合物的纯度为至少 90.0%、95% 或 99.0%。
3. 如权利要求 1 所述的方法,所述方法还包括分离通式 I<sub>s</sub> 的盐的步骤。
4. 如权利要求 1 所述的方法,其中,所述烷基化剂为 Cl(CH<sub>2</sub>)<sub>w</sub>CN、Br(CH<sub>2</sub>)<sub>w</sub>CN 或 I(CH<sub>2</sub>)<sub>w</sub>CN。
5. 如权利要求 1 所述的方法,其中,(b) 步骤中所述碱是 KOH 或 NaOH。
6. 如权利要求 1 所述的方法,其中,(c) 步骤中所述碱 B 选自:铵、N-甲基葡萄糖胺、普鲁卡因、氨基丁三醇、镁、L-赖氨酸、L-精氨酸、三乙醇胺和二乙醇胺。
7. 如权利要求 1 所述的方法,其中,(d) 步骤中所述酸是 HCl 或 H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>。
8. 如权利要求 1 所述的方法,其中,Y<sub>1</sub> 是 -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-;M<sub>1</sub> 是 α-OH:β-H 或 α-H:β-OH;合并在一起的 -C(L<sub>1</sub>)-R<sub>7</sub> 为 -(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>CH<sub>3</sub>;并且 w 为 1。
9. 如权利要求 1 所述的方法,其中,所述通式 I 的化合物是通式 IV 的化合物。

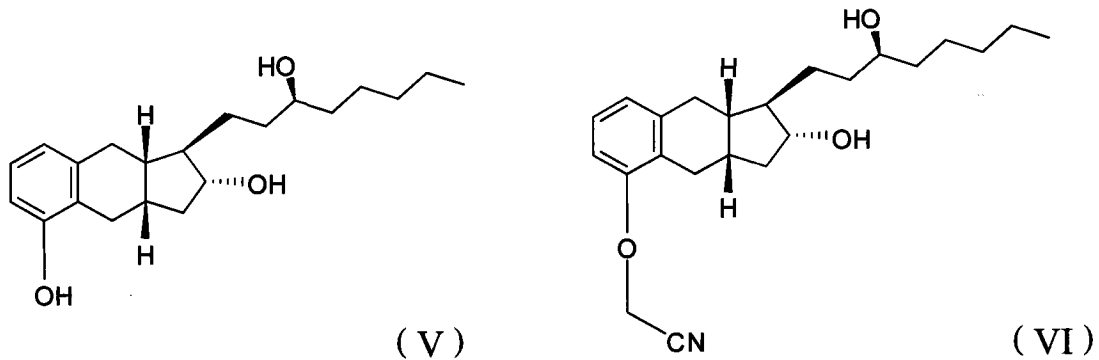


10. 一种用于制备具有通式 IV 的化合物及其水合物、溶剂化物、前药或药学上可接受的盐的方法



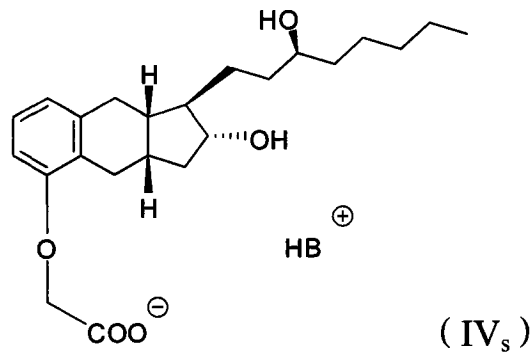
所述方法包括

(a) 用烷基化剂烷基化通式 V 的化合物以生成通式 VI 的化合物,



(b) 用碱水解 (a) 步骤的通式 VI 的产物,

(c) 使 (b) 步骤的产物与碱 B 接触以形成通式 IV<sub>s</sub> 的盐, 以及



(d) 使通式 IV<sub>s</sub> 步骤所述盐与酸反应以形成通式 IV 的化合物。

11. 如权利要求 10 所述的方法, 其中, 通式 IV 的化合物的纯度为至少 90.0%、95.0%、99.0% 或 99.5%。

12. 如权利要求 10 所述的方法, 所述方法还包括分离通式 IV<sub>s</sub> 的盐的步骤。

13. 如权利要求 10 所述的方法, 其中, 所述烷基化剂为 C1CH<sub>2</sub>CN。

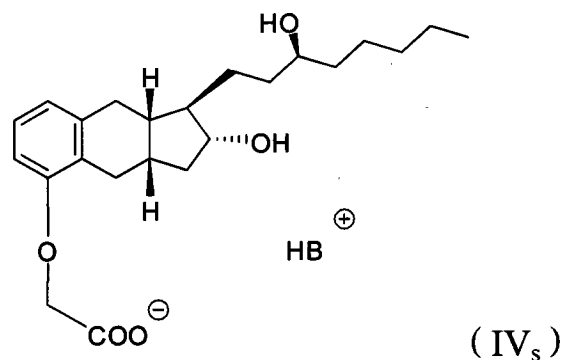
14. 如权利要求 10 所述的方法, 其中, (b) 步骤中所述碱为 KOH。

15. 如权利要求 10 所述的方法, 其中, (c) 步骤中所述碱 B 选自: 铵、N-甲基葡糖胺、普鲁卡因、氨基丁三醇、镁、L-赖氨酸、L-精氨酸、三乙醇胺和二乙醇胺。

16. 如权利要求 15 所述的方法, 其中, 所述碱 B 是二乙醇胺。

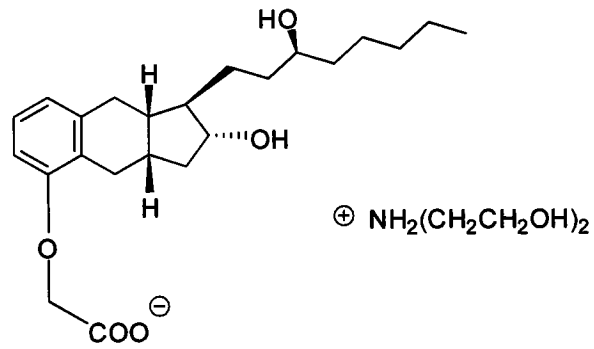
17. 如权利要求 10 所述的方法, 其中, (d) 步骤中所述酸是 HCl。

18. 如权利要求 1 中要求保护的方法, 其中, 生成的所述化合物是通式 IV<sub>s</sub> 的化合物,



其中, 所述碱 B 选自: 铵、N-甲基葡糖胺、普鲁卡因、氨基丁三醇、镁、L-赖氨酸、L-精氨酸、三乙醇胺和二乙醇胺。

19. 如权利要求 1 中要求包括的方法, 其中, 生成的所述化合物是下述通式的化合物:



## 一种制备 Remodulin 中的活性成分曲前列素的改良方法

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 本申请要求 2007 年 12 月 17 日提交的美国临时专利申请第 61/014, 232 号的优先权, 该临时专利申请的全部内容在此通过引用并入本文。

### 背景技术

[0003] 本发明涉及用于生产前列环素衍生物的方法以及在所述方法中有用的新型中间体化合物。

[0004] 前列环素衍生物是具有活性的有用药物化合物, 所述活性例如抑制血小板聚集、降低胃分泌、抑制病变以及支气管扩张。

[0005] **Remodulin®** 中的活性成分曲前列素在美国专利第 4, 306, 075 号中被首次描述。曲前列素和其他前列环素衍生物已按照 Moriarty 等人在 J. Org. Chem. 2004, 69, 1890-1902、Drug of the Future, 2001, 26(4), 364-374, 美国专利第 6, 441, 245 号、第 6, 528, 688 号、第 6, 765, 117 号、第 6, 809, 223 号和第 6, 756, 117 号中所描述的来制备。他们的教导通过引用并入本文以说明如何实施本发明的实施方式。

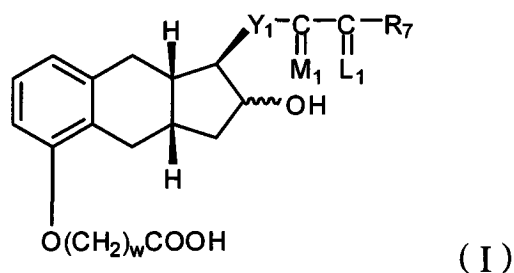
[0006] 美国专利第 5, 153, 222 号描述了使用曲前列素治疗肺动脉高压。曲前列素被批准用于静脉进入和皮下进入, 后者避免了与持续静脉内置管有关的败血症事件。美国专利第 6, 521, 212 号和第 6, 756, 033 号描述了通过吸入服用曲前列素治疗肺动脉高压、外周血管疾病和其他疾病及病症。美国专利第 6, 803, 386 号公开了服用曲前列素治疗癌症, 所述癌症例如肺癌、肝癌、脑癌、胰腺癌、肾癌、前列腺癌、乳腺癌、结肠癌以及头颈癌。美国专利申请公开第 2005/0165111 号公开了曲前列素治疗缺血性病变。美国专利第 7, 199, 157 号公开了曲前列素治疗改善肾功能。美国专利申请公开第 2005/0282903 号公开了曲前列素治疗神经性足部溃疡。2008 年 2 月 8 日提交的美国申请第 12/028, 471 号公开了曲前列素治疗肺纤维化。美国专利第 6, 054, 486 号公开了用曲前列素治疗外周血管疾病。2007 年 10 月 17 日提交的美国专利申请第 11/873, 645 号公开了包括曲前列素的联合疗法。美国申请公开第 2008/0200449 号公开了使用计量剂量吸入器递送曲前列素。美国申请公开第 2008/0280986 号公开了用曲前列素治疗间质性肺病。2008 年 2 月 8 日提交的美国申请第 12/028, 471 号公开了用曲前列素治疗哮喘。美国专利第 7, 417, 070 号、第 7, 384, 978 号和美国申请公开第 2007/0078095 号、第 2005/0282901 号和第 2008/0249167 号描述了曲前列素和其他前列环素的类似物的口服剂型。

[0007] 因为曲前列素和其他前列环素衍生物从医学角度而言极为重要, 需要适于商业生产的大规模合成这些化合物的有效方法。

### 发明内容

[0008] 在一种实施方式中, 本发明提供用于制备通式 I 的化合物及其水合物、溶剂化物、前药或药学上可接受的盐的方法。

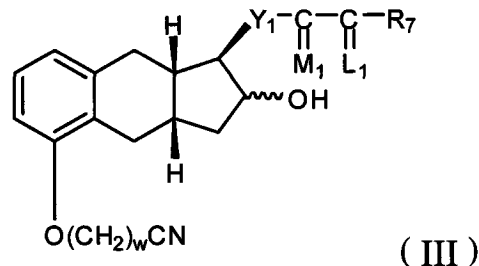
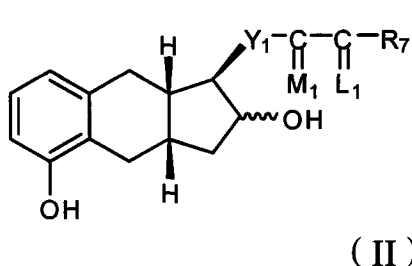
[0009]



[0010] 所述方法包括下列步骤：

[0011] (a) 用烷基化剂烷基化结构 II 的化合物以生成通式 III 的化合物，

[0012]



[0013] 其中

[0014]  $w = 1, 2$  或  $3$ ；

[0015]  $Y_1$  是反式  $-\text{CH}=\text{CH}-$ ，顺式  $-\text{CH}=\text{CH}-$ ， $-\text{CH}_2(\text{CH}_2)_m-$  或  $-\text{C}\equiv\text{C}-$ ； $m$  为  $1, 2$  或  $3$ ；

[0016]  $R_7$  是

[0017] (1)  $-\text{C}_p\text{H}_{2p}-\text{CH}_3$ ，其中  $p$  为选自  $1$  至  $5$  的整数，所述整数的范围包括  $1$  和  $5$ ，

[0018] (2) 由一个、两个或三个氯、氟、三氟甲基、 $(\text{C}_1-\text{C}_3)$  烷基或  $(\text{C}_1-\text{C}_3)$  烷氧基任选地取代的苯氧基，条件是不超过两个取代基是非烷基，条件是仅当  $R_3$  和  $R_4$  是氢或甲基（相同或不同）时， $R_7$  是苯氧基或取代苯氧基，

[0019] (3) 由一个、两个或三个氯、氟、三氟甲基、 $(\text{C}_1-\text{C}_3)$  烷基或  $(\text{C}_1-\text{C}_3)$  烷氧基在芳香环上任选地取代的苯基、苄基、苯乙基或苯基丙基，条件是不超过两个取代基是非烷基，

[0020] (4) 顺式  $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{CH}_3$ ，

[0021] (5)  $-(\text{CH}_2)_2-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}_3$ ，或

[0022] (6)  $-(\text{CH}_2)_3-\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)_2$ ；

[0023] 其中，合并在一起的  $-\text{C}(\text{L}_1)-\text{R}_7$  为

[0024] (1) 由  $1$  个至  $3$  个  $(\text{C}_1-\text{C}_5)$  烷基任选地取代的  $(\text{C}_4-\text{C}_7)$  环烷基；

[0025] (2) 2-(2-呋喃基) 乙基，

[0026] (3) 2-(3-噻吩基) 乙氧基，或

[0027] (4) 3-噻吩氧基甲基 (3-thienyloxymethyl)；

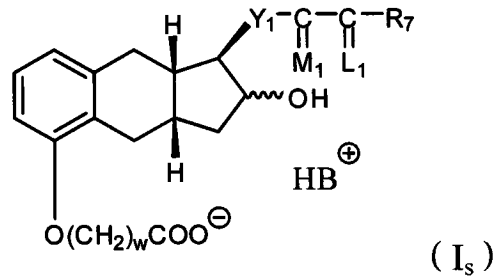
[0028]  $M_1$  是  $\alpha-\text{OH}$ ； $\beta-\text{R}_5$  或  $\alpha-\text{R}_5$ ； $\beta-\text{OH}$  或  $\alpha-\text{OR}_1$ ； $\beta-\text{R}_5$  或  $\alpha-\text{R}_5$ ； $\beta-\text{OR}_2$ ，其中  $R_5$  是氢或甲基， $R_2$  是醇保护基团 (alcohol protecting group)，并且

[0029]  $L_1$  是  $\alpha-\text{R}_3$ ； $\beta-\text{R}_4$ 、 $\alpha-\text{R}_4$ ； $\beta-\text{R}_3$  或  $\alpha-\text{R}_3$ ； $\beta-\text{R}_4$  和  $\alpha-\text{R}_4$ ； $\beta-\text{R}_3$  的混合物，其中  $R_3$  和  $R_4$  是氢、甲基或氟（相同或不同），条件是仅当  $R_3$  和  $R_4$  中一个为氢或氟时， $R_3$  和  $R_4$  中另一个是氟。

[0030] (b) 用碱水解 (a) 步骤的产物，

[0031] (c) 使 (b) 步骤的产物与碱 B 接触以形成通式  $I_s$  的盐，

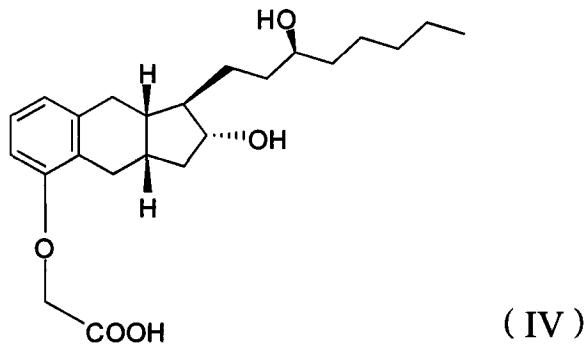
[0032]



[0033] (d) 使 (c) 步骤的所述盐和酸反应以形成通式 I 的化合物。

[0034] 在另一实施方式中,本发明提供用于制备通式 IV 的化合物的方法。

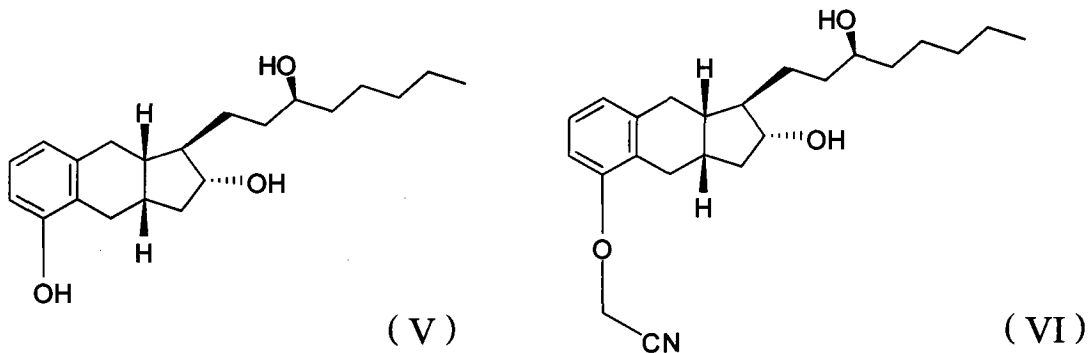
[0035]



[0036] 所述方法包括下列步骤:

[0037] (a) 用烷基化剂烷基化结构 V 的化合物以生成通式 VI 的化合物,

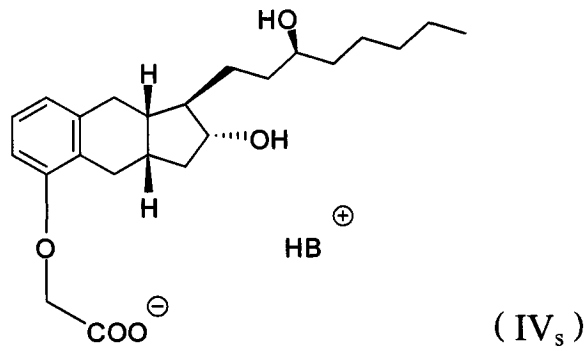
[0038]



[0039] (b) 用碱水解 (a) 步骤的产物,

[0040] (c) 使 (b) 步骤的产物与碱 B 接触以形成通式 IV<sub>s</sub> 的盐,以及

[0041]



[0042] (d) 使 (b) 步骤的盐与酸反应以形成通式 IV 的化合物。



## 具体实施方式

[0043] 在本文描述的方法中单独地或结合地使用的各种术语在下面予以定义。

[0044] 词语“包括”意思是“包括但不限于”。因此,其他未提及的物质、添加剂、载体或步骤可能存在。除非另有说明,不指明具体数目(“a”或“an”)是指一种或一种以上。

[0045]  $C_{1-3}$ -烷基是含有 1 个至 3 个碳原子的直链或支链烷基基团。典型的烷基基团包括甲基、乙基、n-丙基和异丙基。

[0046]  $C_{1-3}$ -烷氧基是含有 1 个至 3 个碳原子的直链或支链烷氧基基团。典型的烷氧基基团包括甲氧基、乙氧基、丙氧基和异丙氧基。

[0047]  $C_{4-7}$ -环烷基是含有 4 个至 7 个碳原子的、任选地取代的单环、双环或三环烷基基团。典型的环烷基基团包括但不限于环丁基、环戊基、环己基和环庚基。

[0048] 本发明预想的取代基和可变物的组合仅仅是那些导致形成稳定化合物的组合。本文使用的术语“稳定的”是指化合物具有足以进行生产的稳定性,并且所述稳定性使所述化合物的完整性保持足够的时间以对本文详细描述的目的有用。

[0049] 本文使用的术语“前药”意指化合物的衍生物,所述化合物的衍生物在生物学条件下(在体外或在体内)可水解、氧化或发生别的反应以提供活性化合物。前药的例子包括但不限于化合物的衍生物,该化合物的衍生物包括可生物水解(biohydrolyzable)基团,例如可生物水解酰胺、可生物水解酯、可生物水解氨基甲酸酯、可生物水解碳酸酯、可生物水解脲以及可生物水解磷酸盐类似物(例如,单磷酸盐、二磷酸盐或三磷酸盐)。

[0050] 本文使用的“水合物”是一种化合物形式,其中水分子以一定比例被结合为化合物的结构复合物的不可或缺的部分。

[0051] 本文使用的“溶剂化物”是一种化合物形式,其中溶剂分子以一定比例被结合为化合物的结构复合物的不可或缺的部分。

[0052] 本文中“药学上可接受的”意思是在制备药物组合物方面有用,所述药物组合物通常是安全的、无毒的并且既不是生物学上的也不是别的不理想的,并且所述药物组合物包括对于兽医使用和人类药物使用是有用的。

[0053] “药学上可接受的盐”意思是如上定义的药学上可接受的盐,并且所述盐具有期望的药学活性。这些盐包括用有机酸和无机酸形成的酸加成盐,所述有机酸和无机酸例如氯化氢、溴化氢、碘化氢、硫酸、磷酸、醋酸、乙醇酸、马来酸、丙二酸、草酸、甲磺酸、三氟乙酸、富马酸、琥珀酸、酒石酸、柠檬酸、苯甲酸、抗坏血酸等。用有机碱和无机碱可形成碱加成盐,所述有机碱和无机碱例如钠、铵、钾、钙、乙醇胺、二乙醇胺、N-甲基葡糖胺、胆碱等。本发明所包括的是药学上可接受的盐或本文的任何通式化合物。

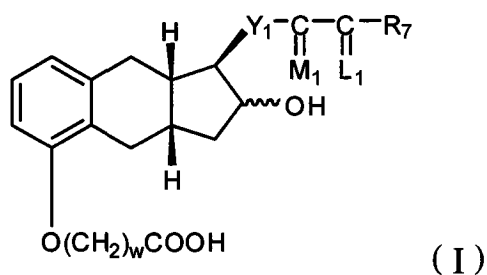
[0054] 基于它的结构,本文使用的词组“药学上可接受的盐”是指药学上可接受的有机或无机的化合物的酸式盐或碱式盐。代表性的药学上可接受的盐包括,例如,碱金属盐、碱土金属盐、铵盐、水溶性盐或水不溶性盐,例如醋酸盐、氨基磺酸盐(amsonate)(4,4-二氨基二苯乙烯-2,2-二磺酸盐)、苯磺酸盐、苯甲酸盐、重碳酸盐、硫酸氢盐、酒石酸氢盐、硼酸盐、溴化物、酪酸盐、钙、依地酸钙、右旋樟脑磺酸、碳酸盐、氯化物、柠檬酸盐、克拉维酸盐(clavulariate)、二氢氯化物、依地酸盐、乙二磺酸盐、丙酸酯十二烷基硫酸盐(estolate)、乙磺酸盐、延胡索酸盐、葡庚糖酸盐、葡糖酸盐、谷氨酸盐、对羟基乙酰氨基苯磺酸盐、六氟

磷酸盐、己基间苯二酚化物 (hexylresorcinate)、海巴明 (hydrabamine)、氢溴酸盐、盐酸盐、羟萘甲酸盐、碘化物、异硫代化物 (isothionate)、乳酸盐、乳糖醛酸盐、月桂酸盐、苹果酸盐、马来酸盐、扁桃酸盐、甲磺酸盐、甲基溴化物、甲基硝酸盐、甲基硫酸盐、粘酸盐、萘磺酸盐、硝酸盐、N-甲基葡萄糖胺铵盐 (N-methylglucamineammonium salt)、3-羟基-2-萘甲酸盐、油酸盐、草酸盐、棕榈酸盐、扑酸盐 (1,1-亚甲基-双-2-羟基-3-萘甲酸盐, 双羟萘酸盐 (einbonate))、泛酸盐、磷酸盐 / 二磷酸盐、苦味酸盐、聚半乳糖醛酸盐、丙酸盐、p-甲苯磺酸盐、水杨酸盐、硬脂酸盐、碱式醋酸盐、琥珀酸盐、硫酸盐、磺基水杨酸盐、苏拉明酸盐 (suramate)、单宁酸盐、酒石酸盐、8-氯茶碱盐、甲苯磺酸盐、三乙基碘化物以及戊酸盐。

[0055] 本发明提供用于生产曲前列素以及其他前列环素衍生物的方法以及在所述方法中有用的新型中间体化合物。根据本发明,所述方法提供了相对于现有方法在大规模合成方面的优势。例如,通过柱层析的纯化被省去,因此,可燃性溶剂所需量和产生的废弃物大大减少。此外,形成盐是比柱层析容易得多的操作。而且,发现根据本发明的方法制备的产物具有更高的纯度。因此,本发明提供了更经济、更安全、更快速、更易于操作的方法并且本发明提供了更高的纯度。

[0056] 本发明的一种实施方式是用于制备通式 I 的化合物或其水合物、溶剂化物、前药或药学上可接受的盐的方法。

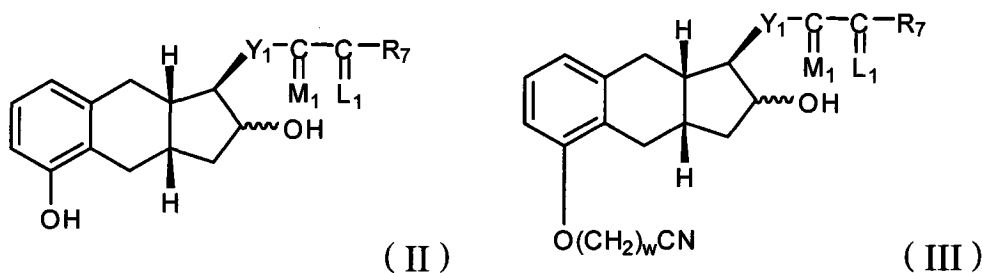
[0057]



[0058] 所述方法包括下列步骤:

[0059] (a) 用烷基化剂烷基化通式 II 的化合物以生成通式 III 的化合物,

[0060]



[0061] 其中

[0062]  $w = 1, 2$  或  $3$ ;

[0063]  $Y_1$  是反式  $-\text{CH}=\text{CH}-$ 、顺式  $-\text{CH}=\text{CH}-$ 、 $-\text{CH}_2(\text{CH}_2)_m-$  或  $-\text{C}\equiv\text{C}-$ ;  $m$  为  $1, 2$  或  $3$ ;

[0064]  $R_7$  是

[0065] (1)  $-\text{C}_p\text{H}_{2p}-\text{CH}_3$ , 其中  $p$  是选自  $1$  至  $5$  的整数, 所述整数的范围包括  $1$  和  $5$ ,

[0066] (2) 由一个、两个或三个氯、氟、三氟甲基、 $(\text{C}_1-\text{C}_3)$  烷基或  $(\text{C}_1-\text{C}_3)$  烷氧基任选地取代的苯氧基, 条件是不超过两个取代基是非烷基, 条件是仅当  $R_3$  和  $R_4$  是氢或甲基 (相同或

不同) 时,  $R_7$  是苯氧基或取代苯氧基,

[0067] (3) 由一个、两个或三个氯、氟、三氟甲基、 $(C_1-C_3)$  烷基或  $(C_1-C_3)$  烷氧基在芳香环上任选地取代的苯基、苄基、苯乙基或苯基丙基, 条件是不超过两个取代基是非烷基。

[0068] (4) 顺式  $-CH=CH-CH_2-CH_3$ ,

[0069] (5)  $-(CH_2)_2-CH(OH)-CH_3$ , 或

[0070] (6)  $-(CH_2)_3-CH=C(CH_3)_2$ ;

[0071] 其中, 合并在一起的  $-C(L_1)-R_7$  为

[0072] (1) 由 1 个至 3 个  $(C_1-C_5)$  烷基任选地取代的  $(C_4-C_7)$  环烷基;

[0073] (2) 2-(2-咪喃基) 乙基,

[0074] (3) 2-(3-噻嗯基) 乙氧基, 或

[0075] (4) 3-噻嗯氧基甲基;

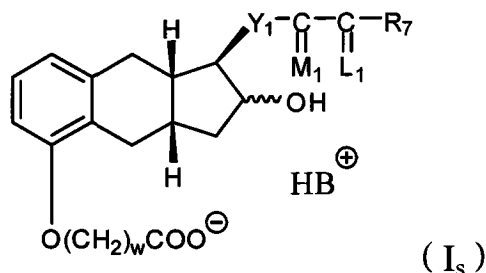
[0076]  $M_1$  是  $\alpha-OH$ :  $\beta-R_5$  或  $\alpha-R_5$ :  $\beta-OH$  或  $\alpha-OR_1$ :  $\beta-R_5$  或  $\alpha-R_5$ :  $\beta-OR_2$ , 其中  $R_5$  是氢或甲基,  $R_2$  是醇保护基团, 并且

[0077]  $L_1$  是  $\alpha-R_3$ :  $\beta-R_4$ 、 $\alpha-R_4$ :  $\beta-R_3$  或  $\alpha-R_3$ :  $\beta-R_4$  和  $\alpha-R_4$ :  $\beta-R_3$  的混合物, 其中  $R_3$  和  $R_4$  是氢、甲基或氟(相同或不同), 条件是仅当  $R_3$  和  $R_4$  中一个是氢或氟时,  $R_3$  和  $R_4$  中另一个是氟。

[0078] (b) 用碱水解 (a) 步骤的产物,

[0079] (c) 使 (b) 步骤的产物与碱 B 接触以形成通式  $I_s$  的盐,

[0080]

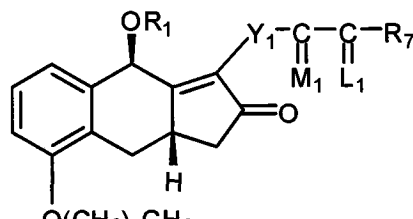
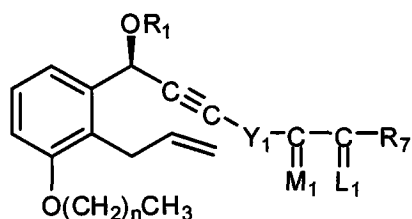


[0081] (d) 使 (c) 步骤的所述盐与酸反应以形成通式 I 的化合物。

[0082] 在一种实施方式中, 通式 I 的化合物为至少 90.0%、95.0%、99.0%。

[0083] 通式 II 的化合物可从通式 XI 的化合物来制备, 通式 XI 的化合物是如美国专利第 6, 441, 245 中描述的通式 X 的化合物的环化产物。

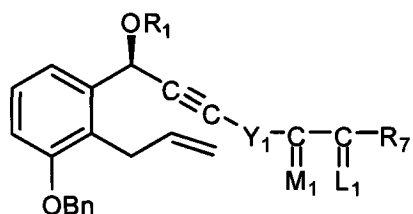
[0084]



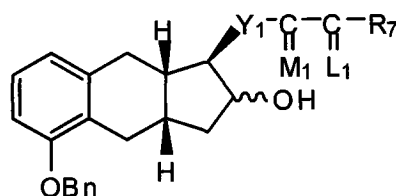
[0085] 其中,  $n$  为 0、1、2 或 3。

[0086] 可选地, 通式 II 的化合物可从通式 XIII 的化合物来制备, 通式 XIII 的化合物是如美国专利第 6, 700, 025 中描述的通式 XII 的化合物的环化产物。

[0087]



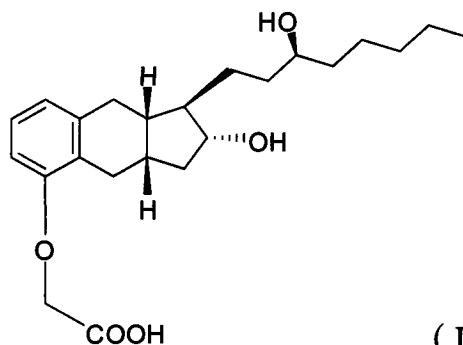
(XII)



(XIII)

[0088] 本发明的一种实施方式是用于制备具有通式 IV 的化合物及其水合物、溶剂化物或药学上可接受的盐的方法。

[0089]

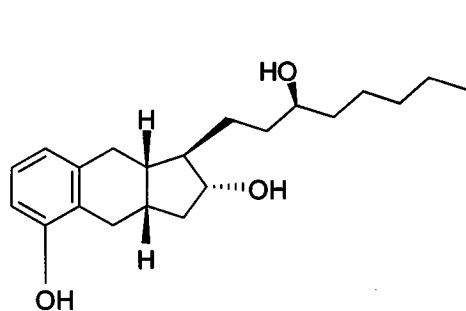


(IV)

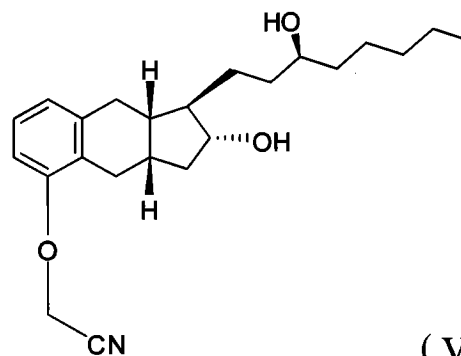
[0090] 所述方法包括

[0091] (a) 用诸如  $\text{ClCH}_2\text{CN}$  之类的烷基化剂烷基化结构 V 的化合物以生成通式 VI 的化合物，

[0092]



(V)

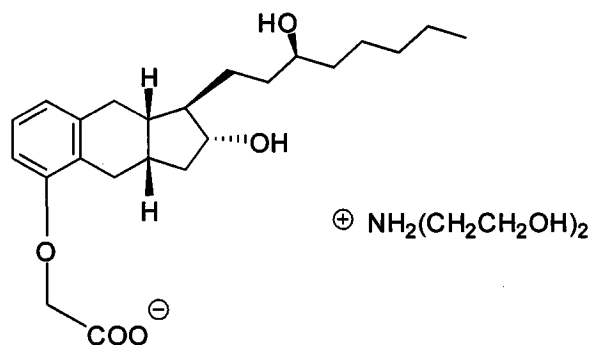


(VI)

[0093] (b) 用诸如 KOH 之类的碱水解 (a) 步骤的产物，

[0094] (c) 使 (b) 步骤的产物与诸如二乙醇胺之类的碱 B 接触以形成下述结构的盐，以及

[0095]



[0096] (d) 使 (b) 步骤的盐与诸如 HCl 之类的酸反应以形成通式 IV 的化合物。

[0097] 在一种实施方式中，通式 IV 的化合物的纯度为至少 90.0%、95.0%、99.0%、

99.5%。

[0098] 在一种实施方式中,所述方法还包括分离通式 IV<sub>s</sub> 的盐的步骤。

[0099] 在一种实施方式中,(c) 步骤中的碱 B 可以是铵、N-甲基葡糖胺、普鲁卡因、氨基丁三醇 (tromethamine)、镁、L-赖氨酸、L-精氨酸或三乙醇胺。

[0100] 下列缩写被用于说明书和 / 或所附的权利要求书,并且它们具有下列含义:

[0101] “MW”意思是分子量。

[0102] “Eq.”意思是相等。

[0103] “TLC”意思是薄层色谱。

[0104] “HPLC”意思是高效液相色谱。

[0105] “PMA”意思是磷钼酸。

[0106] “AUC”意思是曲线下面积。

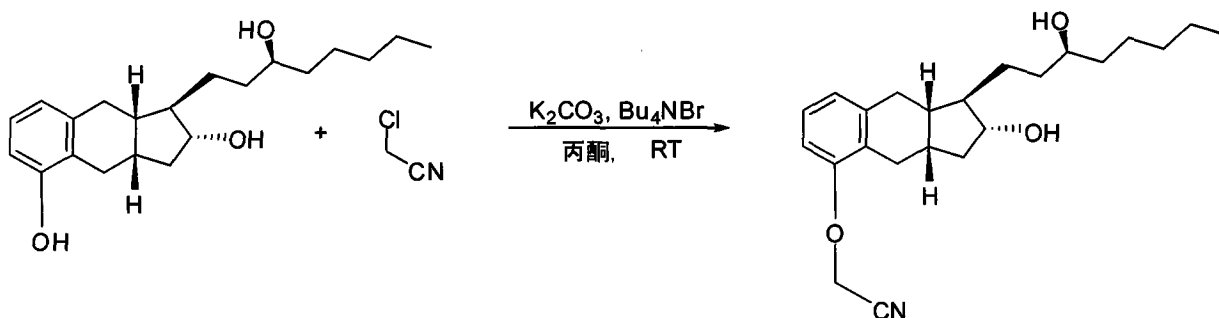
[0107] 根据前述考虑因素以及下面的具体实施例,本领域技术人员可以理解的是在实施本发明时如何选择必需的试剂和溶剂。

[0108] 本发明通过下列实施例予以描述。这些实施例不被认为是限制本发明的范围,而仅仅作为示例。

### 实施例

[0109] 实施例 1 苯并茛三元醇的烷基化

[0110]



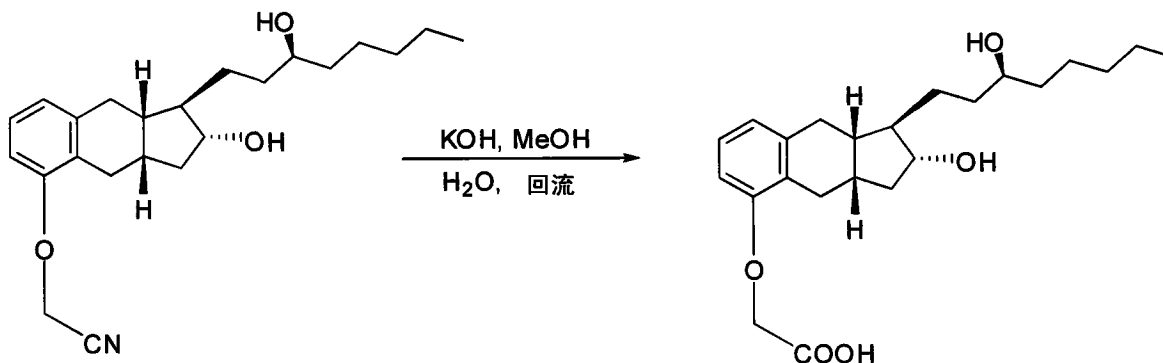
[0111]

名称	MW	数量	Mol.	Eq.
苯并茛三元醇	332.48	1250 g	3.76	1.00
K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (粉末)	138.20	1296 g	9.38	2.50
ClCH <sub>2</sub> CN	75.50	567 g	7.51	2.0
Bu <sub>4</sub> NBr	322.37	36 g	0.11	0.03
丙酮	--	29 L	--	--
Celite®545	--	115 g	--	--

[0112] 将苯并茛三元醇 (1250g)、丙酮 (19L) 和  $K_2CO_3$  (粉末) (1296g)、氯乙腈 (567g)、四丁基溴化铵 (36g) 装入配有机械搅拌器和热电偶的 50-L 三颈圆底烧瓶。在室温下 ( $23 \pm 2^\circ C$ ) 用力搅拌反应混合物 16 小时至 72 小时。所述反应的进行通过 TLC 来监测。(甲醇 /  $CH_2Cl_2$ ; 1 : 9 并且由 PMA 的 10% 乙醇溶液来显色 (develop))。反应完全之后, 所述反应混合物用 / 不用硅藻土垫过滤。滤饼用丙酮 (10L) 洗涤。在  $50^\circ C$  至  $55^\circ C$  条件下, 真空浓缩滤液, 得到浅棕色粘性液体苯并茛腈。苯并茛腈粗产物就这样用于下一个步骤而无需进一步纯化。

[0113] 实施例 2 苯并茛腈的水解

[0114]



[0115]

名称	MW	数量	Mol.	Eq.
苯并茛腈	371.52	1397g*	3.76	1.0
KOH	56.11	844g	15.04	4.0
甲醇	--	12L	--	--
水	--	4.25L	--	--

[0116] \*注: 该重量是基于来自前一步骤的 100% 产率。这不是分离的产率。

[0117] 将溶于甲醇的苯并茛腈溶液 (12L) 和 KOH 溶液 (844g KOH 溶于 4.25L 水) 装入配有加热 / 冷却系统、机械搅拌器、冷凝器和热电偶的 50-L 圆柱形反应器。搅拌反应混合物并加热至回流 (温度  $72.2^\circ C$ )。反应的进行通过 TLC 来监测 (为了观测 TLC, 用 3M HCl 酸化 1mL 至 2mL 反应混合物至 pH 为 1 至 2 并且用乙酸乙酯萃取。乙酸乙酯萃取物被用于 TLC; 洗脱剂: 甲醇 /  $CH_2Cl_2$ ; 1 : 9 并由 PMA 的 10% 乙醇溶液显色)。反应完全 (约 5 小时) 之后, 将反应混合物冷却至  $-5^\circ C$  至  $10^\circ C$  并在搅拌时用盐酸溶液 (3M, 3.1L) 淬灭反应混合物。在  $50^\circ C$  至  $55^\circ C$  条件下, 真空浓缩所述反应混合物以获得大约 12L 至 14L 浓缩物。将所述浓缩物丢弃。

[0118] 用水 (7L 至 8L) 稀释水层并用乙酸乙酯 ( $2 \times 6L$ ) 萃取水层以除去溶于乙酸乙酯的杂质。向水层加入乙酸乙酯 (22L) 并通过在搅拌时加入 3M HCl (1.7L) 将反应混合物的 pH 调节为 1 至 2。分离有机层并用乙酸乙酯 ( $2 \times 11L$ ) 萃取水层。用水 ( $3 \times 10L$ ) 洗涤合并的有机层并随后用  $NaHCO_3$  溶液 (30g  $NaHCO_3$  溶于 12L 水中) 洗涤合并的有机层。再用饱和

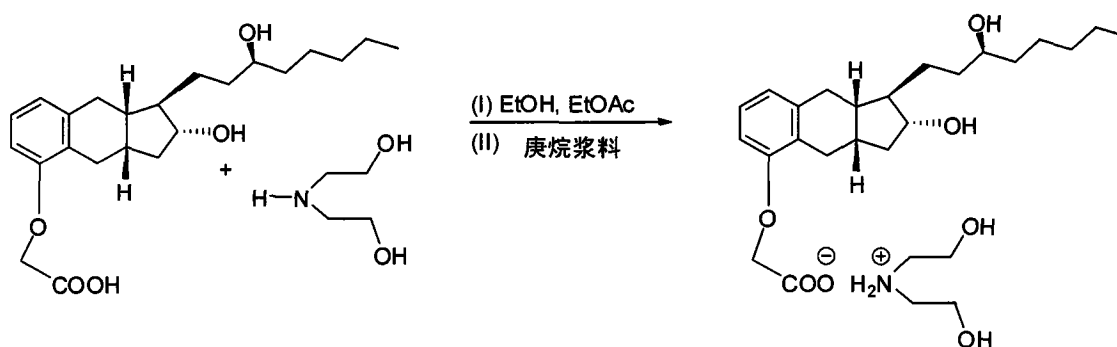
NaCl 溶液 (3372g NaCl 溶于水 (12L) 中) 进一步洗涤所述有机层并通过无水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  (950g 至 1000g) 干燥所述有机层, 过滤一次。

[0119] 将滤液转移至配有机械搅拌器、冷凝器和热电偶的 72-L 反应器中。将活性炭 (110g 至 113g) 加至反应器中的曲前列素溶液中。将悬浮液加热至回流 (温度为  $68^\circ\text{C}$  至  $70^\circ\text{C}$ ) 至少一小时。使用乙酸乙酯在烧结玻璃漏斗中制备用于过滤的 **Celite**<sup>®</sup> 545 垫 (300g 至 600g)。通过 **Celite**<sup>®</sup> 545 垫过滤热悬浮液。用乙酸乙酯洗涤 **Celite**<sup>®</sup> 545 直至在洗涤物的 TLC 上看不到化合物。

[0120] 在  $50^\circ\text{C}$  至  $55^\circ\text{C}$  条件下, 通过真空蒸发将滤液 (浅黄色) 体积减小至 35L 至 40L 直接用于下一步骤。

[0121] 实施例 3 曲前列素转化为曲前列素二乙醇胺盐 (1 : 1)

[0122]



[0123]

名称	MW	数量	Mol	Eq
曲前列素	390.52	1464g*	3.75	1.0
二乙醇胺	105.14	435g	4.14	1.1
乙醇	—	5.1L	—	—
乙酸乙酯	—	35L**	—	—
曲前列素二乙醇胺盐 (晶种)	—	12g	—	—

[0124] \*注: 这个重量是基于来自苯并茛三元醇的 100% 产率。它不是分离产率。曲前列素保留在前一步骤的乙酸乙酯溶液中并就这样用于这个步骤。

[0125] \*\*注: 乙酸乙酯的总体积应为 35L 至 36L (它应当是所用的乙醇的体积的 7 倍)。大约 35L 乙酸乙酯从前一步骤中保留下来并且剩下的 1.0L 乙酸乙酯被用于冲洗烧瓶。

[0126] 将曲前列素的乙酸乙酯溶液 (从前一步骤得到 35L 至 40L)、无水乙醇 (5.1L) 和二乙醇胺 (435g) 装入配有加热 / 冷却系统、机械搅拌器、冷凝器和热电偶的 50-L 圆柱形反应器。搅拌时, 将反应混合物加热至  $60^\circ\text{C}$  至  $75^\circ\text{C}$  达 0.5 小时至 1.0 小时以获得透明溶液。将该透明溶液冷却至  $55 \pm 5^\circ\text{C}$ 。在该温度下, 将曲前列素二乙醇胺盐的多晶型物 B 的晶种 (约 12g) 加至透明溶液。在该温度下搅拌多晶型物 B 的悬浮液一小时。将该悬浮液冷却至  $20 \pm 2^\circ\text{C}$  过夜 (经过 16 小时至 24 小时)。使用配有滤布的 Aurora 过滤器通过过滤收集曲

前列素二乙醇胺盐并用乙酸乙酯 (2×8L) 洗涤固体。将曲前列素二乙醇胺盐转移至 HDPE/玻璃容器中罩内风干,随后在 50±5℃、高真空条件下在真空烘箱中干燥。

[0127] 在这个阶段,如果曲前列素二乙醇胺盐的熔点高于 104℃,认为它是多晶型物 B。不需要重结晶。如果曲前列素二乙醇胺盐的熔点低于 104℃,在 EtOH-EtOAc 中重结晶曲前列素二乙醇胺盐以提高熔点。

[0128] 曲前列素二乙醇胺盐 (1 : 1) 的数据

[0129]

批号	苯并茛三元醇的 重量 (g)	曲前列素二乙醇胺盐(1:1) 的重量 (g)	产率 (%)	熔点 (°C)
1	1250	1640	88.00	104.3-106.3
2	1250	1528	82.00*	105.5-107.2
3	1250	1499	80.42**	104.7-106.6
4	1236	1572	85.34	105-108

[0130] \*注:在这批中,在碳处理之前,大约 1200mL 曲前列素的乙酸乙酯溶液被取出用于 R&D 碳处理实验。

[0131] \*\*注:这批被重结晶,由于这个原因产率较低。

[0132] 实施例 4. 曲前列素二乙醇胺盐 (1 : 1) 的庚烷浆料

[0133]

名称	批号	数量	比例
曲前列素二乙醇胺盐	1	3168g	1
庚烷	--	37.5L	12
名称	批号	数量	比例
曲前列素二乙醇胺盐	2	3071g	1
庚烷	--	36.0L	12

[0134]

[0135] 将曲前列素二乙醇胺盐在庚烷中的浆料 (35L 至 40L) 装入配有加热 / 冷却系统、机械搅拌器、冷凝器和热电偶的 50-L 圆柱形反应器。将该悬浮液加热至 70℃至 80℃达 16 小时至 24 小时。将该悬浮液冷却至 20±2℃经过 1 小时至 2 小时。使用 Aurora 过滤器通过过滤收集盐。用庚烷 (15L 至 30L) 洗涤滤饼并在 Aurora 过滤器中干燥材料 1 小时。将该盐转移至托盘用于罩内风干过夜直至得到恒重的曲前列素二乙醇胺盐。在 50℃至 55℃、高真空条件下在烘箱中干燥该材料 2 小时至 4 小时。

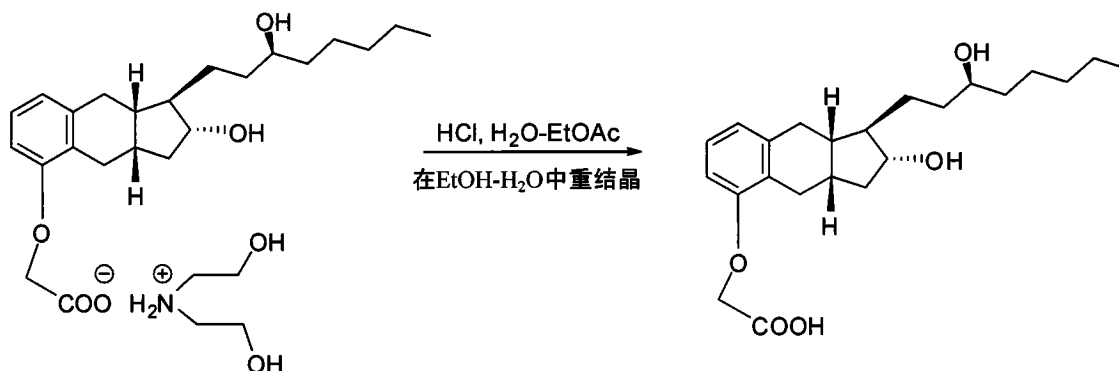


[0136] 曲前列素二乙醇胺盐 (1 : 1) 的分析数据

测试	第1批	第2批
IR	一致	一致
灼烧残渣 (ROI)	<0.1% w/w	<0.1% w/w
含水量	0.1% w/w	0.0% w/w
熔点	105.0-106.5°C	104.5-105.5°C
旋光率 $[\alpha]_{589}^{25}$	+34.6°	+35°
[0137] 有机挥发性杂质		
• 乙醇	• 未检出	• 未检出
• 乙酸乙酯	• 未检出	• <0.05% w/w
• 庚烷	• <0.05% w/w	• <0.05% w/w
HPLC (检测)	100.4%	99.8%
二乙醇胺	阳性	阳性

[0138] 实施例 5. 曲前列素二乙醇胺盐 (1 : 1) 转化为曲前列素

[0139]



[0140] 将曲前列素二乙醇胺盐 (4g) 和水 (40mL) 装入配有机械搅拌器的 250-mL 圆底烧瓶。搅拌混合物以获得透明溶液。将乙酸乙酯 (100mL) 加至透明溶液。在搅拌时, 缓慢加入 3M HCl (3.2mL) 直至达到 pH 约为 1。搅拌混合物 10 分钟并分离有机层。用乙酸乙酯 (2×100mL) 萃取水层。用水 (2×100mL)、盐水 (1×50mL) 洗涤合并的有机层并通过无水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  干燥所述有机层。过滤曲前列素的乙酸乙酯溶液并在 50°C、真空下浓缩滤液以得到灰白色固体。曲前列素粗产物从 50% 乙醇的水溶液 (70mL) 中重结晶。通过过滤在 Buchner 漏斗中收集纯的曲前列素并且用冷的 20% 乙醇水溶液洗涤滤饼。将曲前列素的滤饼风干过夜并在 50°C、高真空条件下在真空烘箱中进一步干燥以得到 2.9g 曲前列素 (产率 91.4%,

纯度 (HPLC, AUC) 99.8%)。

[0141] 由曲前列素二乙醇胺盐 (1 : 1) 生成曲前列素的曲前列素分析数据

	<b>批号</b>	<b>产率</b>	<b>纯度 (HPLC)</b>
	1	91.0%	99.8% (AUC)
	2	92.0%	99.9% (AUC)
[0142]	3	93.1%	99.7% (AUC)
	4	93.3%	99.7% (AUC)
	5	99.0 %	99.8% (AUC)
	6	94.6%	99.8% (AUC)

[0143] 实施例 6. 在先方法与根据本发明的方法的实施例的比较

[0144]

步骤 编号	步骤	在先方法 (批量: 500g)	根据本发明的方法的实施例 (批量: 5 kg)
腈			
1	三元醇重量	500 g	5,000 g
2	丙酮	20 L (1:40 wt/wt)	75 L (1:15 wt/wt)
3	碳酸钾	1,300 g (6.4 eq)	5,200 g (2.5 eq)
4	氯乙腈	470 g (4.2 eq)	2,270 g (2 eq)
5	四丁基溴化铵	42 g (0.08 eq)	145 g (0.03 eq)
6	反应器尺寸	72-升	50-加仑
7	回流时间	8小时	不加热, 室温 (r.t.) 45小时
8	过滤前加入己烷	是 (10 L)	否
9	过滤器	硅藻土 (Celite)	硅藻土
10	洗涤液	乙酸乙酯 (10 L)	丙酮 (50 L)
11	蒸发	是	是
12	纯化	硅胶柱, 二氯甲烷: 0.5 L 乙酸乙酯: 45 L 己烷: 60 L	不用硅胶柱
13	柱层析之后蒸发	是	否
14	亚硝酸盐的产率	109-112 %	未检出
曲前列素 (中间体)			

[0145]

15	甲醇	7.6 L (50-L反应器)	50 L (50-加仑 反应器)
16	氢氧化钾	650 g (8 eq)	3,375g (4 eq)
17	水	2.2 L	17 L
18	KOH%	30%	20%
19	回流时间	3-3.5 h	4-5 h
20	使用的酸	2.6 L (3 M)	12 L (3 M)
21	除去杂质	3 × 3 L 乙酸乙酯	2 × 20 L 乙酸乙酯
22	酸化	0.7 L	6.5 L
23	乙酸乙酯萃取	5 L × 7 = 35 L	90+45+45 = 180 L
24	水洗涤	2 × 8 L	3 × 40 L
25	碳酸氢钠洗涤	未用	120 g溶于30 L水 + 15 L盐水
26	盐水洗涤	未用	1 × 40 L
27	硫酸钠	1 kg	未用
28	硫酸钠过滤	活性炭处理之前, 6 L 乙酸乙酯	N/A
29	活性炭	170 g, 回流1.5 h, 通过硅藻土过滤, 11 L 乙酸乙酯	热溶液(75°C)流过活性炭筒并用 70 L 乙酸乙酯清洁过滤器
30	蒸发	是, 得到固态中间体曲前列素	是, 调节至150 L溶液
<b>曲前列素二乙醇胺盐</b>			
31	盐形成	未形成	60-75°C条件下, 1,744 g 二乙醇胺, 20 L乙醇。

[0146]

32	冷却	N/A	冷却至20°C经过两天; 加入40 L 乙酸乙酯; 冷却至10°C。
33	过滤	N/A	用70 L乙酸乙酯洗涤
34	干燥	N/A	干燥至恒重2天
曲前列素 (从1.5 kg 曲前列素二乙醇胺盐得到)			
35	水解	N/A	15 L水+ 25 L乙酸乙酯 + HCl
36	萃取	N/A	2 × 10 L 乙酸乙酯
37	水洗	N/A	3 × 10 L
38	盐水洗	N/A	1 × 10 L
39	硫酸钠	N/A	1 kg, 搅拌
40	过滤器	N/A	用6 L乙酸乙酯洗涤
41	蒸发	N/A	得到固态中间体曲前列素
42	在托盘上干燥粗产物	1天或3天	相同
43	用于结晶的乙醇和水	5.1 L + 5.1 L	10.2 L + 10.2 L (相同%)
44	结晶用容器	20-L 旋转蒸发表瓶	50-L 夹套式反应器
45	结晶温度	2小时室温, 冰箱-0°C, 24小时	50°C加速降温至0°C, 0°C过夜
46	过滤	Buchner漏斗	Aurora过滤器
47	洗涤	冷的20%乙醇-水(10 L)	冷的20%乙醇-水(20 L)
48	在烘箱中干燥之前干燥	Buchner 漏斗 (20小时) 托盘(无)	Aurora 过滤器(2.5小时) 托盘 (4 天)

[0147]

49	烘箱干燥	15 小时, 55°C	6-15小时, 55°C
50	真空	<-0.095 mPA	< 5 Torr
51	UT-15 产量	~ 535 g	~ 1,100 g
52	产率% (从三元醇得到)	~ 91%	~ 89%
53	纯度	~ 99.0%	99.9%

[0148] 根据本发明生产的曲前列素的性质优良。省去了通过柱层析纯化苯并茛茀。从中间步骤（即三元醇的烷基化和苯并茛茀的水解）保留下来的杂质在碳处理和盐形成步骤过程中除去。该方法额外的优势是：(a) 曲前列素盐粗产物可作为原料在室温下保存并可通过用稀盐酸简单地酸化转化为曲前列素，以及 (b) 曲前列素盐可从曲前列素的溶液合成而无需分离。该方法提供更优质的最终产物并且节约大量溶剂和中间体纯化方面的人力。

[0149] 虽然前述内容涉及具体的优选实施方式，但人们理解本发明并不限于此。本领域技术人员将会想到可对公开的实施方式作出各种修改，并且这些修改应属于本发明的范围。

[0150] 在本说明书中列举的所有公开出版物、专利申请和专利的全部内容通过引用并入本文。