



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 116120268 A

(43) 申请公布日 2023.05.16

(21) 申请号 202310204049.8

(22) 申请日 2023.03.06

(71) 申请人 南京华威医药科技集团有限公司
地址 210046 江苏省南京市栖霞区纬地路9号C3栋

(72) 发明人 邓宝家 丁治国 施路

(51) Int. Cl.
C07D 307/935 (2006.01)

权利要求书1页 说明书7页 附图5页

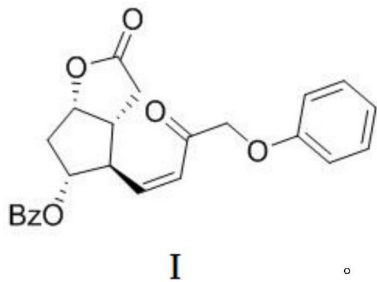
(54) 发明名称

一种他氟前列素中间体杂质及其制备方法

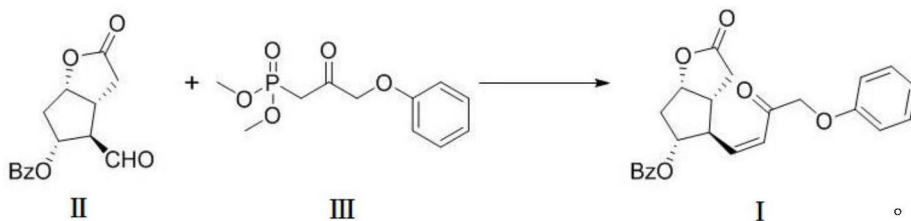
(57) 摘要

本发明公开了一种他氟前列素中间体杂质(3aR,4R,5R,6aS)-2-氧代-4-((Z)-3-氧代-5-苯基戊-1-烯-1-基)六氢-2H-环戊烷[b]呋喃-5-基苯甲酸酯及其制备方法。步骤简单,反应条件温和,产物纯度较高。本发明为他氟前列素工艺研究和质量控制提供了新的杂质对照品,进而控制他氟前列素的产品质量,具有重大的意义和实用价值。

1. 一种如式I所示的化合物,该化合物I是他氟前列素中间体杂质:



2. 根据权利要求1所示的化合物I的合成方法,其特征在于,将式III所示化合物在氮气保护以及有机碱、溶剂的作用下,与式II所示化合物反应制得,反应式如下:



3. 根据权利要求2所示的化合物I的合成方法,其特征在于,具体包含以下步骤:

- a) 在氮气保护下,将有机碱与溶剂混合均匀;
- b) 在步骤a得到的反应液中加入式III所示化合物的溶液;
- c) 将步骤b得到的反应液于一定温度下搅拌反应;
- d) 在步骤c得到的反应液中加入式II所示化合物的溶液;
- e) 将步骤d得到的反应液于一定温度下搅拌反应;
- f) 将步骤e得到的反应液分离纯化得到目标产物。

4. 根据权利要求2或3所述的制备方法,其特征在于,所述步骤a中有机碱选自氢氧化钠、甲醇钠、乙醇钠、叔丁醇钾、叔丁醇钠、双三甲基硅基氨基钠、双三甲基硅基氨基钾和双三甲基硅基氨基锂的一种。

5. 根据权利要求2或3所述的制备方法,其特征在于,所述步骤a中溶剂选自四氢呋喃、二氯甲烷、甲苯、乙醚和MTBE中的一种或几种。

6. 根据权利要求2或3所述的制备方法,其特征在于,所述有机碱和式III所示化合物的摩尔比为1~1.5:1。

7. 根据权利要求3所述的制备方法,其特征在于,所述步骤c和步骤e中反应温度为-5℃~5℃,优选-5℃~0℃。

8. 根据权利要求2或3所述的制备方法,其特征在于,所述式II所示化合物和式III所示化合物的摩尔比为1~1.2:1,优选1.05:1。

9. 根据权利要求3所述的制备方法,其特征在于,所述步骤f中分离方法包括将反应液淬灭、萃取、浓缩,浓缩物加入溶剂搅拌精制、过滤,滤液浓缩,浓缩物进行硅胶柱层析获得目标化合物。

10. 根据权利要求9所述的制备方法,其特征在于,所述精制溶剂选自乙醇、乙酸乙酯中的一种或几种,优选乙醇,所述硅胶柱层析的流动相是乙酸乙酯和石油醚的混合液,石油醚和乙酸乙酯体积比为3~1:1。

一种他氟前列腺素中间体杂质及其制备方法

技术领域

[0001] 本发明涉及药物技术领域,具体涉及一种他氟前列腺素中间体杂质及其制备方法。

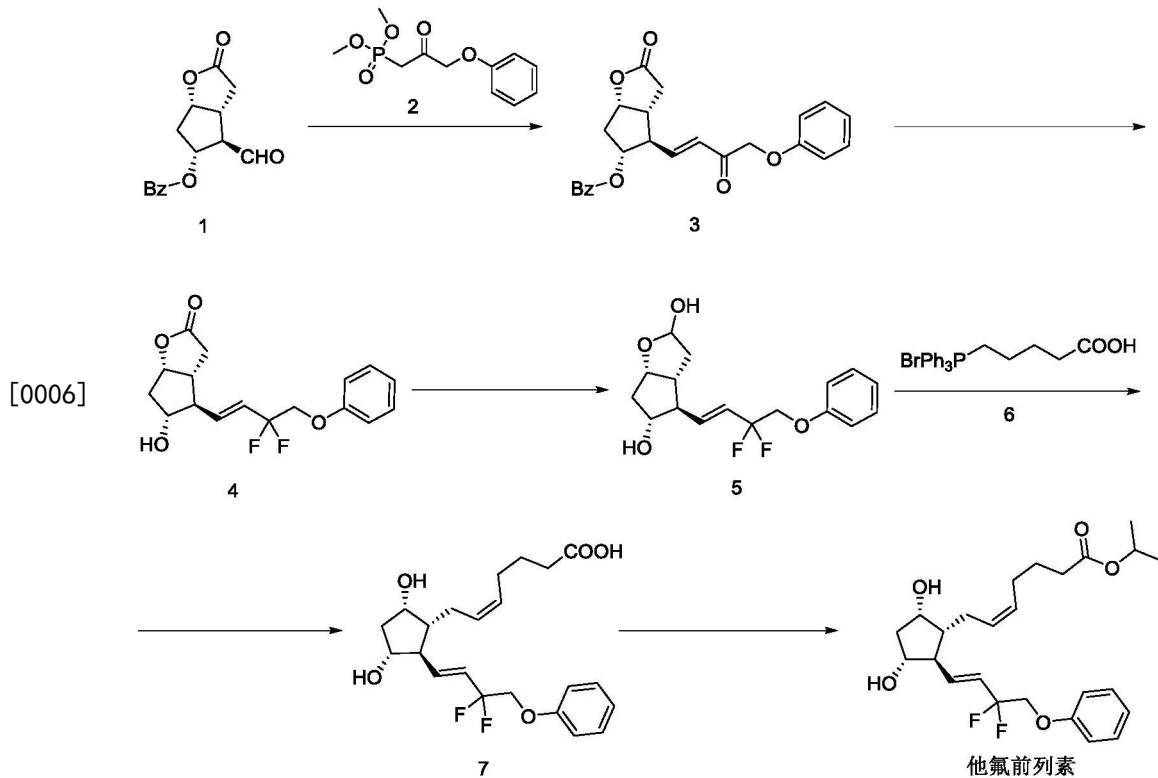
背景技术

[0002] 他氟前列腺素(Tafluprost)化学名为(5Z)-7-[(1R,2R,3R,5S)-2-[(1E)-3,3-二氟-4-苯氧基-1-丁烯-1-基]-3,5-二羟基环戊基]-5-庚烯酸异丙酯,无色至淡黄色黏性液体,分子式为C₂₅H₃₄F₂O₅,分子量为452.53。

[0003] 天然前列腺素(PG)是在体内合成并在身体的各种组织中作为具有各种生物活性的局部激素而发挥细胞功能的生物活性物质。PGF是一组天然前列腺素,已知在局部施用于眼时可降低眼内压并有望作为治疗眼内高压或青光眼的药物。PGF_{2α}降眼压作用主要是通过提高葡萄膜巩膜途径而非经典的小梁网途径的房水引流来实现,同时其具有良好的夜间降眼压作用,能减少昼夜眼压波动,减轻眼压波动对视野和视神经的损害。然而,它们对眼睛有刺激性,并存在充血和对角膜有伤害等引起炎症的副作用的问题,因此,国内外广泛开展了对不具有这些副作用的PGF衍生物的开发研究。

[0004] 他氟前列腺素是一种新型PGF_{2α}衍生物,在降低眼内压的作用方面优于已知的天然PGF_{2α},且对眼睛基本无刺激,对眼组织如角膜、虹膜、结膜等也基本无影响,并具有长效性。它们的特征在于,与其他药物相比,刺激黑素生成小得多而药效则较长。该药由日本参天制药研发,于2008年10月在日本获批,2012年2月获得FDA批准,2015年7月进入中国,商品名为泰普罗斯。该药用于降低开角型青光眼或眼高压患者升高的眼内压,最新研究显示,本品能有效降低青光眼患者的高眼压,且安全性高、耐受性好。2015年5月获CFDA批准临床试验。

[0005] 他氟前列腺素的合成一般采用Corey aldehyde为原料,经连接 ω 链,氟化,DIBAL-H还原,Wittig反应,酯化及相应的保护和脱保护步骤得到最终产品,如Tetrahedron Letters45(2004)1527-1529。



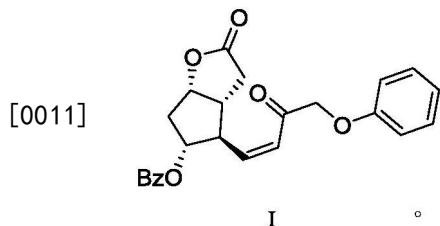
[0007] 本发明人在做他氟前列素合成工艺研究时,由化合物1和化合物2合成化合物3的过程中,发现有如下结构所示的副产物:



[0009] 该副产物为他氟前列素中间体化合物3的顺式异构体,目前尚没有文献报道该化合物的存在及制备方法。原料药合成工艺中的副产物,特别是中间体的异构体杂质直接影响药品的质量及相关制剂的研究。因此,该化合物对于他氟前列素的工艺研究具有重大意义。

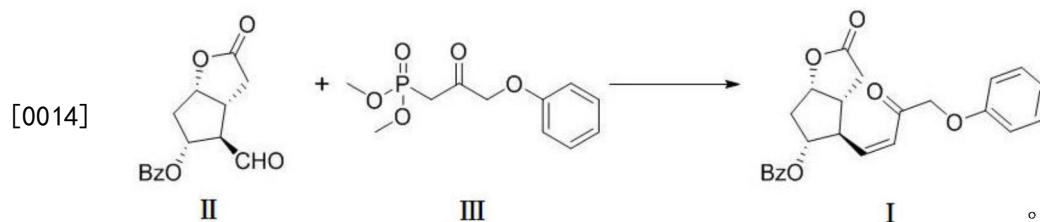
发明内容

[0010] 本发明的第一个目的是提供一种他氟前列素中间体杂质,其化学名称为:(3aR,4R,5R,6aS)-2-氧代-4-((Z)-3-氧代-5-苯基戊-1-烯-1-基)六氢-2H-环戊烷[b]呋喃-5-基苯甲酸酯,化学结构式如式I所示:



[0012] 该化合物I是他氟前列素合成工艺产生的中间体杂质。

[0013] 本发明的第二个目的是提供式I化合物的制备方法,将式III所示化合物在在氮气保护以及有机碱、溶剂的作用下,与式II所示化合物反应制得,反应式如下:



[0015] 优选的,具体包含以下步骤:

[0016] a) 在氮气保护下,将有机碱与溶剂混合均匀;

[0017] b) 在步骤a得到的反应液中加入式III所示化合物的溶液。

[0018] c) 将步骤b得到的反应液于一定温度下搅拌反应;

[0019] d) 在步骤c得到的反应液中加入式II所示化合物的溶液;

[0020] e) 将步骤d得到的反应液于一定温度下搅拌反应;

[0021] f) 将步骤e得到的反应液分离纯化得到目标产物。

[0022] 进一步地,所述步骤a中有机碱选自氢氧化钠、甲醇钠、乙醇钠、叔丁醇钾、叔丁醇钠、双三甲基硅基氨基钠、双三甲基硅基氨基钾和双三甲基硅基氨基锂的一种;

[0023] 进一步地,所述步骤a中溶剂选自四氢呋喃、二氯甲烷、甲苯、乙醚和MTBE中的一种或几种。

[0024] 进一步地,所述步骤b中有机碱和式III所示化合物的摩尔比为1~1.5:1。

[0025] 进一步地,所述步骤c和步骤e中反应温度为-5℃~5℃,优选-5℃~0℃。

[0026] 进一步地,所述式II所示化合物和式III所示化合物的摩尔比为1~1.2:1,优选1.05:1。

[0027] 进一步地,所述步骤f中分离方法包括将反应液淬灭、萃取、浓缩,浓缩物加入溶剂搅拌精制、过滤,滤液浓缩,浓缩物进行硅胶柱层析获得目标化合物。

[0028] 进一步地,所述精制溶剂选自乙醇、乙酸乙酯中的一种或几种,优选乙醇,其精制效果更好。所述硅胶柱层析的流动相是乙酸乙酯和石油醚的混合液,石油醚和乙酸乙酯体积比为(3~1):1。

[0029] 本发明与现有技术相比,本发明具有下述有益技术效果:

[0030] 本发明公开了一种他氟前列素中间体杂质(3aR,4R,5R,6aS)-2-氧代-4-((Z)-3-氧代-5-苯基戊-1-烯-1-基)六氢-2H-环戊烷[b]呋喃-5-基苯甲酸酯及其制备方法。步骤简单,反应条件温和,产物纯度较高。本发明为他氟前列素的工艺研究提供了新的杂质对照品,通过对该杂质的结构确证,可进一步确定中间体化合物3支链的双键构型,并间接确定他氟前列素含氟支链双键的构型,为他氟前列素立体构型提供新的研究依据。且通过控制该杂质的含量,可进一步控制他氟前列素的产品质量,具有重大的意义和实用价值。

附图说明

[0031] 图1:实施例1制备的式I化合物的液相图谱;

[0032] 图2:实施例1制备的式I化合物的MS图谱;

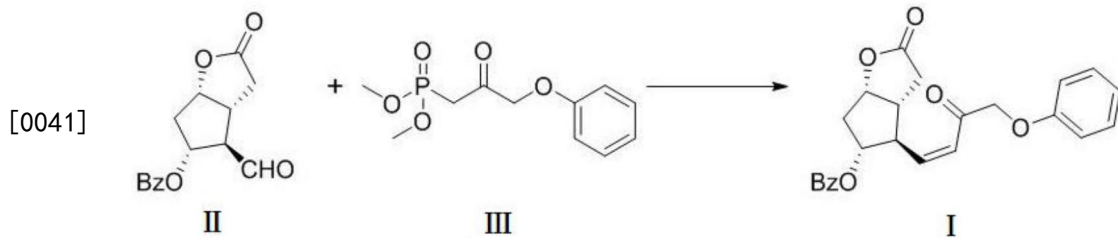
[0033] 图3:实施例1制备的式I化合物的氢谱图谱;

- [0034] 图4:实施例1制备的式I化合物的碳谱图谱;
 [0035] 图5:实施例2制备的式I化合物的液相图谱;
 [0036] 图6:实施例3制备的式I化合物的液相图谱;
 [0037] 图7:实施例4制备的式I化合物的液相图谱;
 [0038] 图8:实施例5制备的式I化合物的液相图谱。

具体实施方式

[0039] 以下通过实施例的形式说明具体实施方式,对本发明的上述内容作进一步的详细说明。但不应将此理解为本发明上述主题的范围仅限于以下实施例。

[0040] (3aR,4R,5R,6aS)-2-氧代-4-((Z)-3-氧代-5-苯基戊-1-烯-1-基)六氢-2H-环戊烷[b]呋喃-5-基苯甲酸酯的制备由以下技术路线制得:



[0042] 其中所用到的原料式III所示化合物和式II所示化合物采用现有技术自制,式II所示化合物为(-)-苯甲酰科立内酯醛,式III所示化合物为(2-氧代-3-苯氧基丙基)磷酸二甲酯。

[0043] HPLC检测条件如下:

色谱柱	Kromasil C18, 4.6*150mm, 5 μ m 或效能相当的色谱柱		
流动相	A: 0.01mol/L 磷酸二氢钾 (用磷酸调 pH 至 3.0) B: 乙腈		
[0044] 洗脱方式	梯度洗脱:		
	时间(分钟)	流动相 A(%)	流动相 B(%)
	0	95	5
	5	95	5
	25	30	70
	40	30	70
	45	95	5
53	95	5	
检测波长	210nm		
流速	1.0ml/min		
柱温	30 $^{\circ}$ C		
进样体积	10 μ l		

[0045] 实施例1: (3aR,4R,5R,6aS) -2-氧代-4-((Z)-3-氧代-5-苯基戊-1-烯-1-基)六氢-2H-环戊烷[b]呋喃-5-基苯甲酸酯的制备

[0046] 氮保下,在500mL反应瓶中加入60%氢氧化钠(1.75g,44mmol)和100mL四氢呋喃,搅拌下滴加(2-氧代-3-苯氧基丙基)膦酸二甲酯(10.30g,40mmol)和30mL THF的混合溶液,控温在-5 $^{\circ}$ C~0 $^{\circ}$ C之间,滴毕,体系于-5 $^{\circ}$ C~0 $^{\circ}$ C之间氮保搅拌反应5-9h,向体系中滴加(-)-苯甲酰科立内酯醛(11.50g,42mmol)和60mL四氢呋喃的混合溶液,控温在-5 $^{\circ}$ C~0 $^{\circ}$ C之间,滴毕,体系于-5 $^{\circ}$ C至0 $^{\circ}$ C之间氮保搅拌反应。原料完全反应后,反应液搅拌下加入100mL二氯甲烷及100mL饱和氯化铵水溶液,搅拌、分层、干燥、浓缩。浓缩物加入乙醇打浆,抽滤,滤液于40 $^{\circ}$ C-45 $^{\circ}$ C间减压浓缩,浓缩物进行柱色谱分离纯化(洗脱剂:石油醚/乙酸乙酯=(3~1):1(V/V)),得(3aR,4R,5R,6aS) -2-氧代-4-((Z)-3-氧代-5-苯基戊-1-烯-1-基)六氢-2H-环戊烷[b]呋喃-5-基苯甲酸酯0.43g,HPLC纯度97.401%。式I化合物的液相图谱见附图1。

[0047] MS (ESI (+), 75V) m/z: 424.2, 429.1。式I化合物的MS图谱见附图2。

[0048] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d₆): δ 7.92-7.89 (2H, m), δ 7.66-7.64 (1H, m), δ 7.52-7.48 (2H, m), δ 7.24 (2H, dd), δ 6.95-6.93 (1H, m), δ 6.87-6.85 (2H, m), δ 6.48 (1H, dd), δ 6.26 (1H, dd), δ 5.24 (1H, dd), δ 5.07 (1H, dt), δ 4.86 (2H, s), δ 3.86-3.84 (1H, m), δ 2.94 (1H, dd), δ 2.84-2.81 (1H, m), δ 2.63 (1H, dt), δ 2.51 (1H, dd), δ 2.10 (1H, dd)。式I化合物的氢谱图谱见附图3。

[0049] $^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO-d₆): δ 197.12, δ 176.95, δ 165.52, δ 158.10, δ 147.45, δ 133.97, δ 129.93, δ 129.80, δ 129.67, δ 129.17, δ 125.08, δ 121.47, δ 114.87, δ 83.72, δ 80.19, δ 72.99, δ 50.76, δ 44.48, δ 38.12, δ 35.09。式I化合物的碳谱图谱见附图4。

[0050] 实施例2: (3aR,4R,5R,6aS) -2-氧代-4-((Z)-3-氧代-5-苯基戊-1-烯-1-基)六氢-2H-环戊烷[b]呋喃-5-基苯甲酸酯的制备

[0051] 氮保下,在500mL反应瓶中加入60%氢化钠(1.32g,33mmol)和75mL四氢呋喃,搅拌下滴加(2-氧代-3-苯氧基丙基)膦酸二甲酯(7.75g,30mmol)和25mL THF的混合溶液,控温在-5℃~0℃之间,滴毕,体系于-5℃~0℃之间氮保搅拌反应5-9h,向体系中滴加(-)-苯甲酰科立内酯醛(8.64g,31.5mmol)和45mL四氢呋喃的混合溶液,控温在-5℃~0℃之间,滴毕,体系于-5℃至0℃之间氮保搅拌反应。原料完全反应后,反应液搅拌下加入75mL二氯甲烷及75mL饱和氯化铵水溶液,搅拌、分层、干燥、浓缩。浓缩物加入乙酸乙酯打浆,抽滤,滤液于40℃-45℃间减压浓缩,浓缩物进行柱色谱分离纯化(洗脱剂:石油醚/乙酸乙酯=(3~1):1(V/V)),得(3aR,4R,5R,6aS) -2-氧代-4-((Z)-3-氧代-5-苯基戊-1-烯-1-基)六氢-2H-环戊烷[b]呋喃-5-基苯甲酸酯0.31g,HPLC纯度96.574%。式I化合物的液相图谱见附图5。

[0052] 实施例3: (3aR,4R,5R,6aS) -2-氧代-4-((Z)-3-氧代-5-苯基戊-1-烯-1-基)六氢-2H-环戊烷[b]呋喃-5-基苯甲酸酯的制备

[0053] 氮保下,在500mL反应瓶中加入60%氢化钠(1.68g,42mmol)和95mL二氯甲烷,搅拌下滴加(2-氧代-3-苯氧基丙基)膦酸二甲酯(9.03g,35mmol)和30mL二氯甲烷的混合溶液,控温在0℃~5℃之间,滴毕,体系于0℃~5℃之间氮保搅拌反应5-9h,向体系中滴加(-)-苯甲酰科立内酯醛(10.15g,37mmol)和50mL二氯甲烷的混合溶液,控温在0℃~5℃之间,滴毕,体系于0℃至5℃之间氮保搅拌反应。原料完全反应后,反应液搅拌下加入95mL二氯甲烷及95mL饱和氯化铵水溶液,搅拌、分层、干燥、浓缩。浓缩物加入乙醇打浆,抽滤,滤液于40℃-45℃间减压浓缩,浓缩物进行柱色谱分离纯化(洗脱剂:石油醚/乙酸乙酯=(3~1):1(V/V)),得(3aR,4R,5R,6aS) -2-氧代-4-((Z)-3-氧代-5-苯基戊-1-烯-1-基)六氢-2H-环戊烷[b]呋喃-5-基苯甲酸酯0.35g,HPLC纯度97.238%。式I化合物的液相图谱见附图6。

[0054] 实施例4: (3aR,4R,5R,6aS) -2-氧代-4-((Z)-3-氧代-5-苯基戊-1-烯-1-基)六氢-2H-环戊烷[b]呋喃-5-基苯甲酸酯的制备

[0055] 氮保下,在500mL反应瓶中加入叔丁醇钠(4.62g,48mmol)和90mL四氢呋喃,搅拌下滴加(2-氧代-3-苯氧基丙基)膦酸二甲酯(10.33g,40mmol)和30mL四氢呋喃的混合溶液,控温在-5℃~0℃之间,滴毕,体系于-5℃~0℃之间氮保搅拌反应5-9h,向体系中滴加(-)-苯甲酰科立内酯醛(11.50g,42mmol)和60mL四氢呋喃的混合溶液,控温在-5℃~0℃之间,滴毕,体系于-5℃至0℃之间氮保搅拌反应。原料完全反应后,反应液搅拌下加入100mL二氯甲烷及100mL饱和氯化铵水溶液,搅拌、分层、干燥、浓缩。浓缩物加入乙醇打浆,抽滤,滤液于40℃-45℃间减压浓缩,浓缩物进行柱色谱分离纯化(洗脱剂:石油醚/乙酸乙酯=(3~1):1(V/V)),得(3aR,4R,5R,6aS) -2-氧代-4-((Z)-3-氧代-5-苯基戊-1-烯-1-基)六氢-2H-环戊烷[b]呋喃-5-基苯甲酸酯0.36g,HPLC纯度97.546%。式I化合物的液相图谱见附图7。

[0056] 实施例5: (3aR,4R,5R,6aS) -2-氧代-4-((Z)-3-氧代-5-苯基戊-1-烯-1-基)六氢-2H-环戊烷[b]呋喃-5-基苯甲酸酯的制备

[0057] 氮保下,在500mL反应瓶中加入50mL 1mol/L双三甲基硅基氨基钠的四氢呋喃溶液(50mmol),搅拌下滴加(2-氧代-3-苯氧基丙基)膦酸二甲酯(9.30g,36mmol)和30mL四氢呋喃的混合溶液,控温在-5℃~0℃之间,滴毕,体系于-5℃~0℃之间氮保搅拌反应5-9h,向体系中滴加(-)-苯甲酰科立内酯醛(11.50g,42mmol)和60mL四氢呋喃的混合溶液,控温在-

5℃~0℃之间,滴毕,体系于-5℃至0℃之间氮保搅拌反应。原料完全反应后,反应液搅拌下加入100mL二氯甲烷及100mL饱和氯化铵水溶液,搅拌、分层、干燥、浓缩。浓缩物加入乙醇打浆,抽滤,滤液于40℃-45℃间减压浓缩,浓缩物进行柱色谱分离纯化(洗脱剂:石油醚/乙酸乙酯=(3~1):1(V/V)),得(3aR,4R,5R,6aS)-2-氧代-4-((Z)-3-氧代-5-苯基戊-1-烯-1-基)六氢-2H-环戊烷[b]呋喃-5-基苯甲酸酯0.38g,HPLC纯度97.800%。式I化合物的液相图谱见附图8。

[0058] 在本申请全文中,参考了各种出版物。将这些出版物的公开内容全文在此并入本申请作为参考,以便更充分地描述本发明所属领域的技术状态。对于本领域技术人员显而易见的是,在不背离本发明的范围或精神之内,可以对本发明进行各种修改和变化。考虑到本文公开的本发明的说明书和实践,本发明的其他实施方式对于本领域技术人员将是显而易见的。预期认为说明书和实施例仅仅是示例性的,本发明的实际范围和精神由所附权利要求书限定。

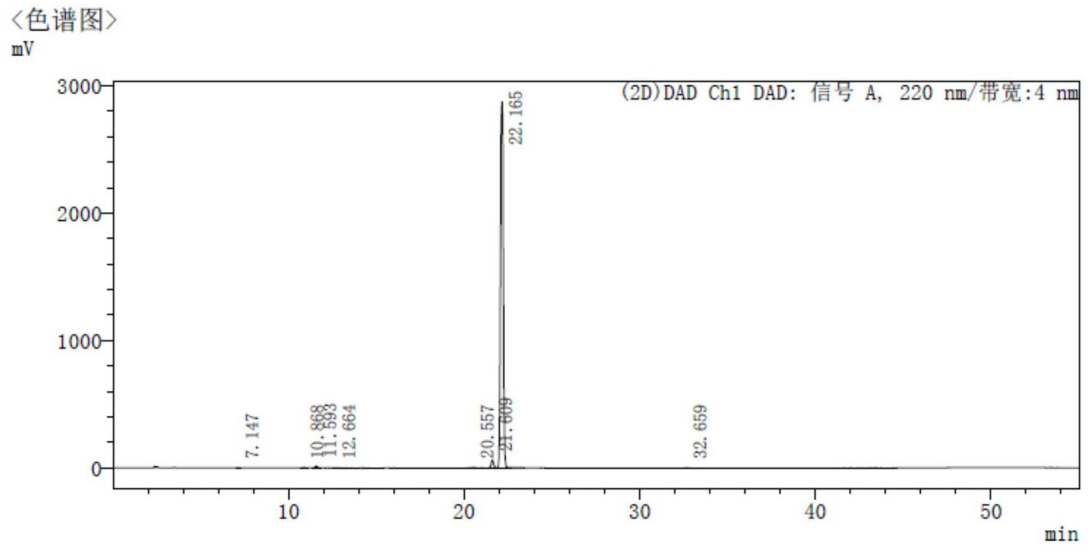


图1

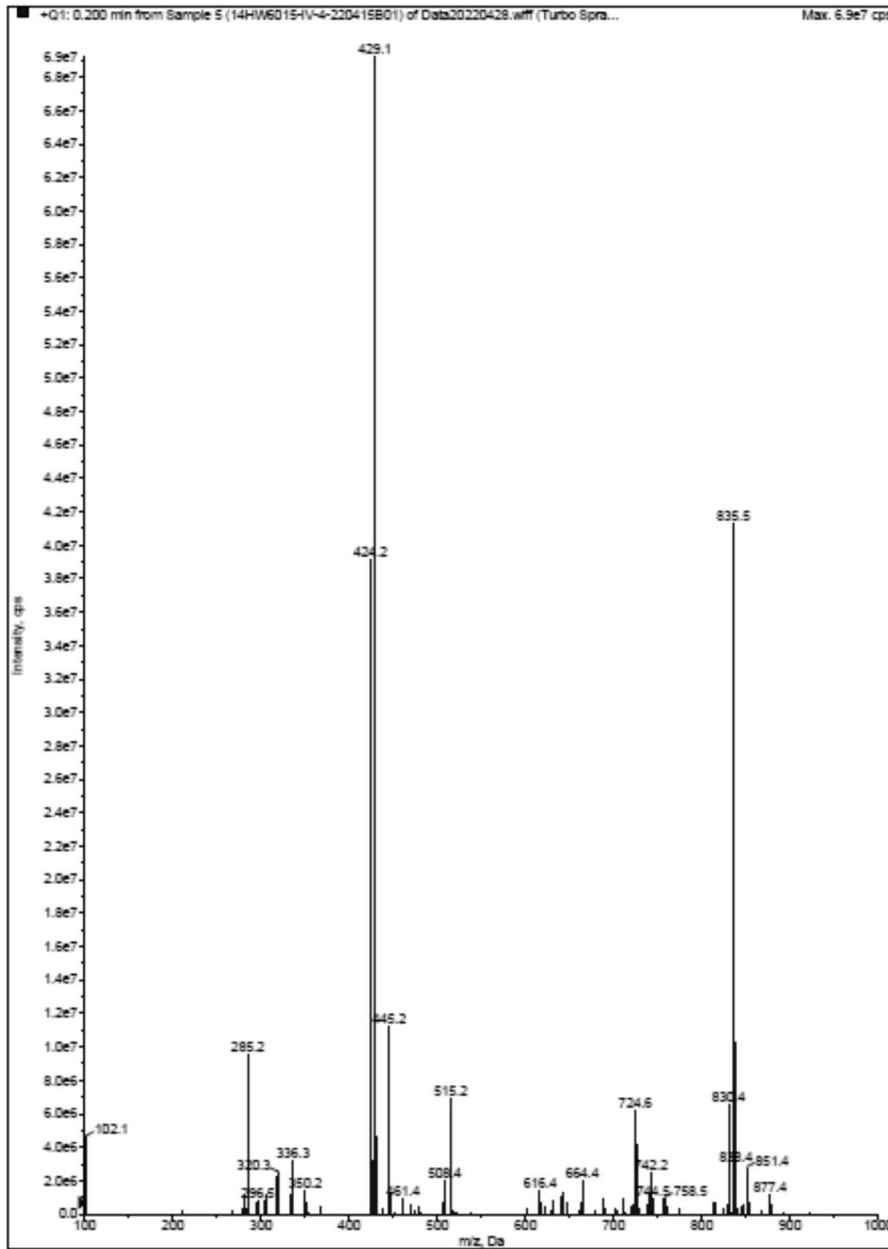


图2

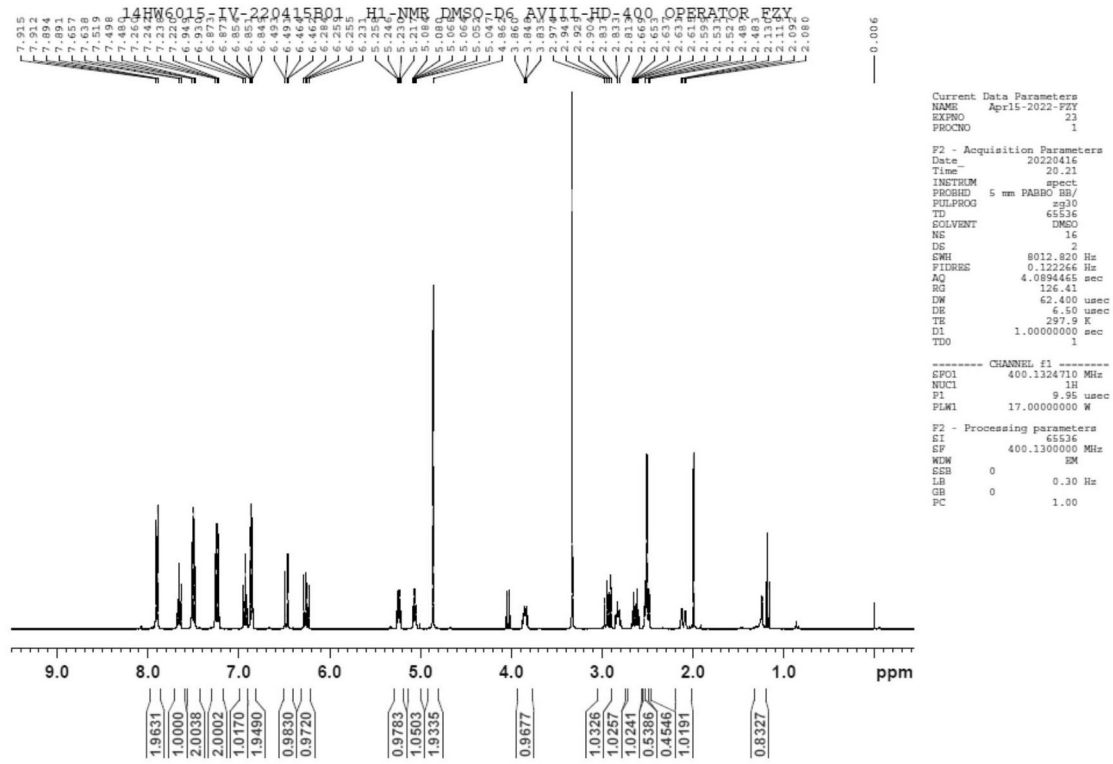


图3

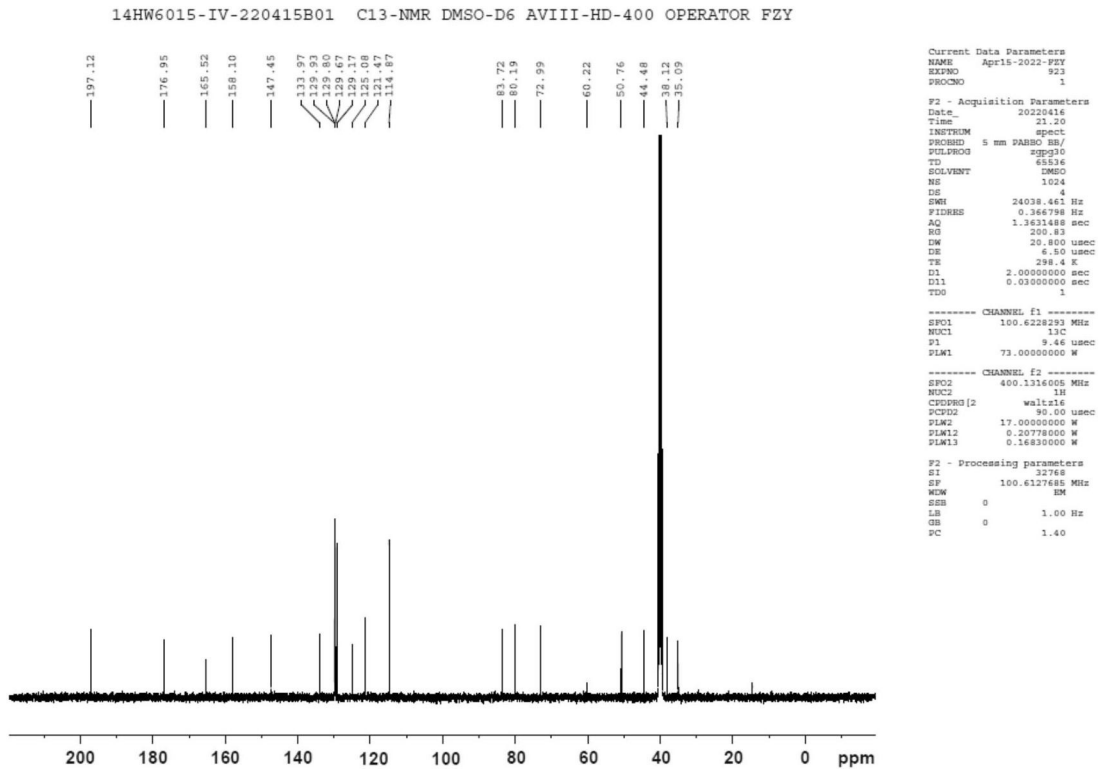


图4

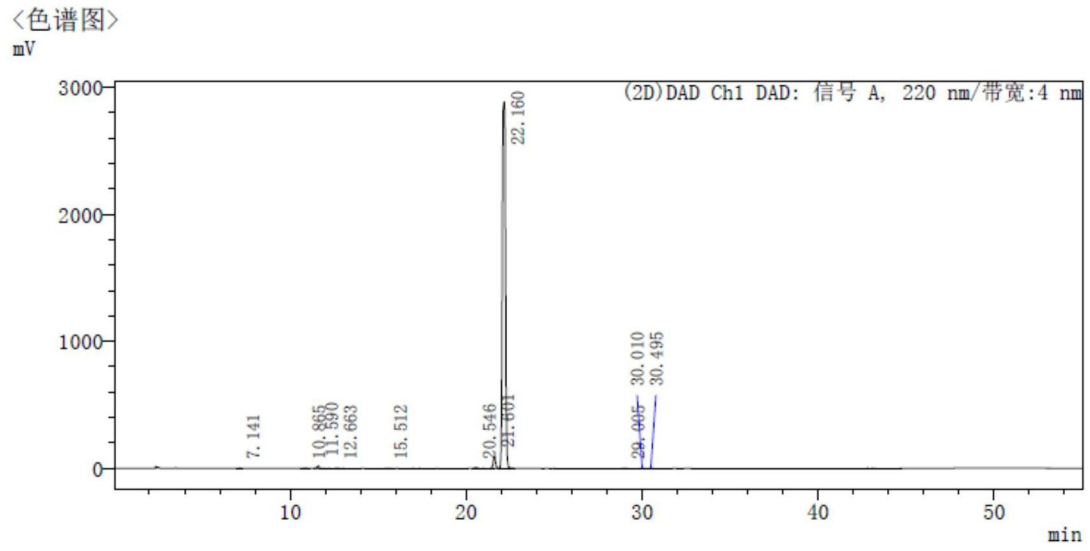


图5

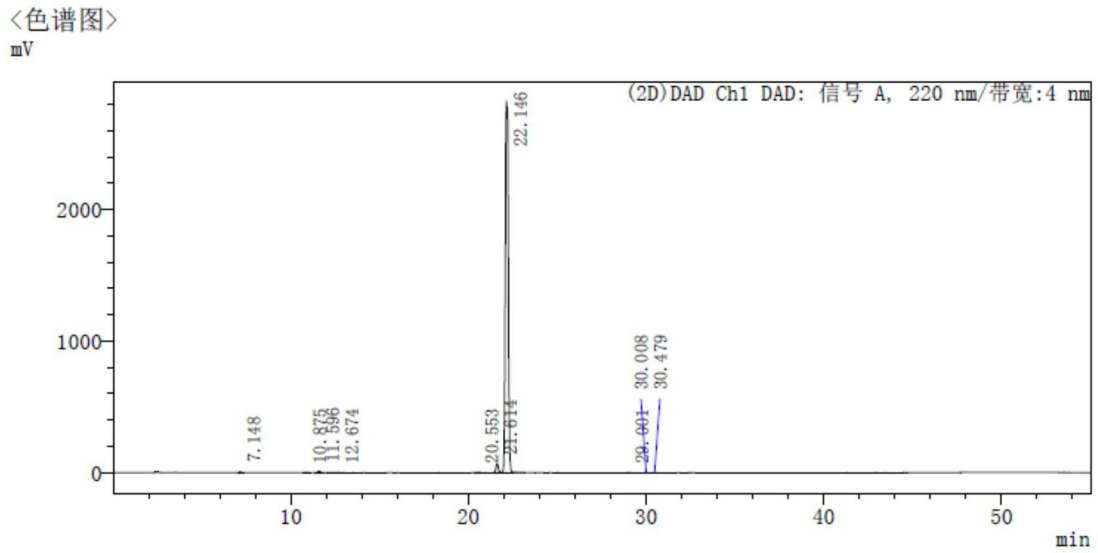


图6

<色谱图>

mV

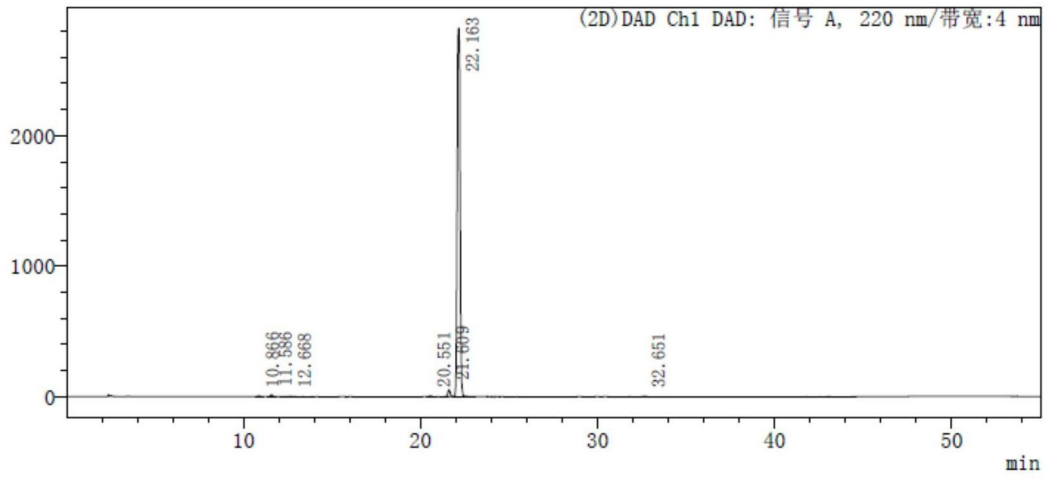


图7

<色谱图>

mV

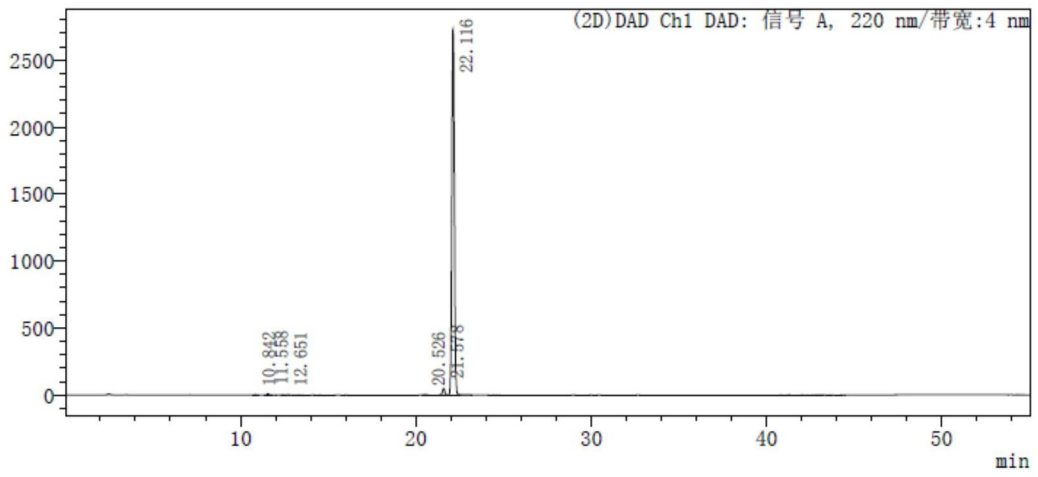


图8