



(12) BẢN MÔ TẢ SÁNG CHẾ THUỘC BẰNG ĐỘC QUYỀN SÁNG CHẾ

(19) Cộng hòa xã hội chủ nghĩa Việt Nam (VN)
CỤC SỞ HỮU TRÍ TUỆ

(11)



1-0040971

(51)^{2020.01} C07C 405/00; C07C 201/02; C07C
291/02

(13) B

(21) 1-2020-04581

(22) 12/02/2019

(86) PCT/EP2019/053455 12/02/2019

(87) WO2019/162149 29/08/2019

(30) 18157888.1 21/02/2018 EP

(45) 26/08/2024 437

(43) 26/10/2020 391A1

(73) NICOX S.A. (FR)

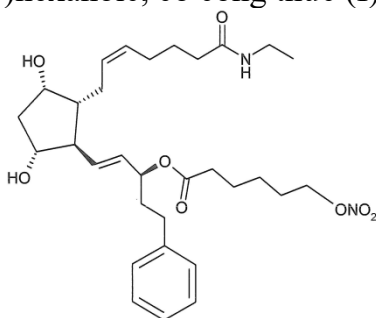
Drakkar 2 - Bat D, 2405 Route des Dolines, 06560 CS 10313, SOPHIA ANTIPOLIS,
VALBONNE, France

(72) ALMIRANTE, Nicoletta (IT).

(74) Công ty Luật TNHH T&G (TGVN)

(54) (1S,2E)-3-[(1R,2R,3S,5R)-2-[(2Z)-7-(ETYLAMINO)-7-OXO-2-HEPTEN-1-YL]-
3,5-DIHYDROXYXYCLOPENTYL]-1-(2-PHENYLETYL)-2-PROPEN-1-YL
ESTE CỦA AXIT 6-(NITROOXY)HEXANOIC VÀ QUY TRÌNH ĐIỀU CHẾ HỢP
CHẤT NÀY

(57) Sáng chế đề cập đến quy trình điều chế (1S,2E)-3-[(1R,2R,3S,5R)-2-[(2Z)-7-
(etylamin)-7-oxo-2-hepten-1-yl]-3,5-dihydroxyxyclopentyl]-1-(2-phenyletyl)-2-propen-1-
yl este của axit 6-(nitrooxy)hexanoic, có công thức (I).



(I)

Theo sáng chế, hợp chất (I) có thể được điều chế một cách hiệu quả với độ tinh khiết cao bằng cách kết hợp bimatoprost ở dạng được bảo vệ bằng boronat với 6-(nitrooxy)hexanoyl clorua và loại bỏ nhóm bảo vệ boronat.

Hợp chất trung gian 6-(nitrooxy)hexanoyl clorua được điều chế bằng phản ứng mở vòng của 2-caprolacton và sau đó nitro hóa muối kali của axit 6-hydroxyhexanoic với hỗn hợp của HNO₃ và H₂SO₄ trong diclometan.

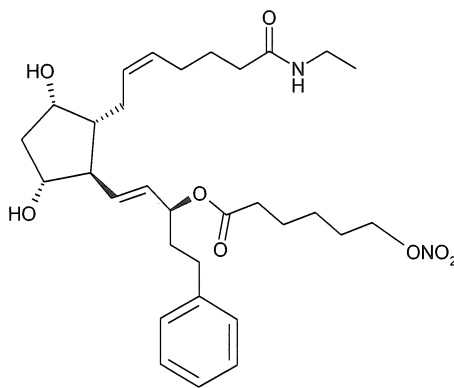
Sáng chế cũng đề cập đến (1S,2E)-3-[(1R,2R,3S,5R)-2-[(2Z)-7-(etylamin)-7-oxo-2-hepten-1-yl]-3,5-dihydroxyxyclopentyl]-1-(2-phenyletyl)-2-propen-1-yl este của axit 6-(nitrooxy)hexanoic có độ tinh khiết hóa học trên 99% và chứa lượng (S,E)-1-((1R,2R,3S,5R)-2-((Z)-7-(etylamin)-7-oxohept-2-enyl)-3,5-dihydroxyxyclopentyl)-5-phenylpent-1-en-3-yl 6-clohexanoat (hợp chất (X)) từ 0,15% đến 0,26%.

Lĩnh vực kĩ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến quy trình được cải thiện để điều chế (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 este của axit 6-(nitrooxy)hexanoic có công thức (I) trên quy mô lớn.

Tình trạng kĩ thuật của sáng chế

(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 este của axit 6-(nitrooxy)hexanoic có công thức (I)



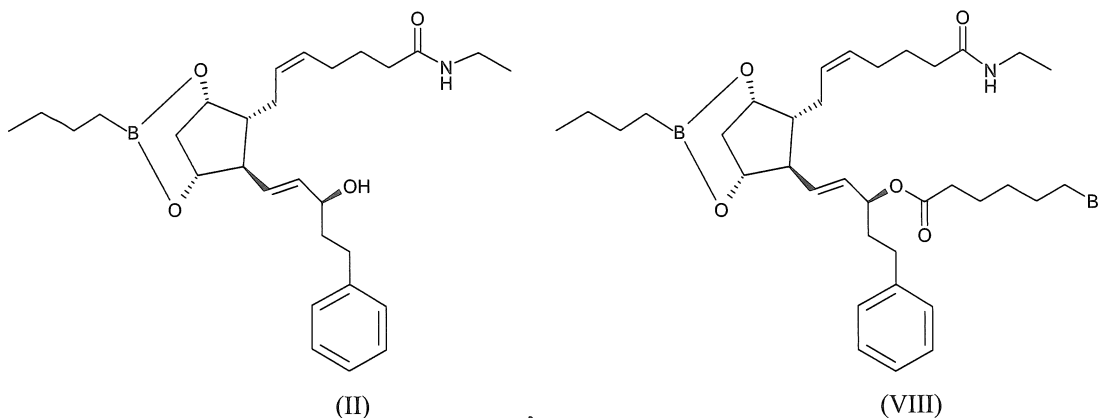
(I)

là chất tương tự prostaglandin đã được chứng minh có hiệu quả ở dạng tác nhân làm giảm IOP (Impagnatiello F, Toris CB, Batugo M, Prasanna G, Borghi V, Bastia E, Ongini E, Krauss AHP; Invest Ophthalmol Vis Sci. 2015; 56:6558-64).

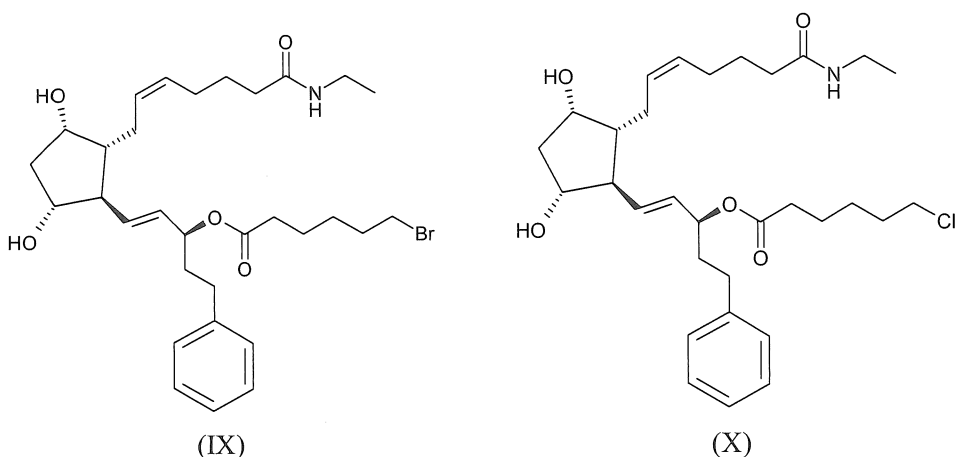
Quy trình điều chế hợp chất có công thức (I) được bộc lộ trong tài liệu WO 2009/136281.

Tài liệu WO 2009/136281 cụ thể bộc lộ quá trình tổng hợp hợp chất (I) và bộc lộ chung về quy trình điều chế các 15-alkyl nitrat este của bimatoprost.

Tài liệu WO 2009/136281 bộc lộ quá trình tổng hợp hợp chất có công thức (I) (ví dụ B-1) bằng cách cho bimatoprost ở dạng được bảo vệ bằng boronat (hợp chất có công thức (II)) phản ứng với 6-bromohexanoyl clorua để thu được 15-(6-bromohexanoyl) este của bimatoprost ở dạng được bảo vệ bằng boronat (hợp chất có công thức (VIII)) mà hợp chất này được biến đổi thành dẫn xuất nitrat bởi bạc nitrat trong axetonitril và được loại bỏ bảo vệ/tinh chế bằng phương pháp sắc ký pha đảo thu được hợp chất có công thức (I).



Những bất lợi chính của quy trình tổng hợp nêu trên là việc sử dụng trong phản ứng este hóa nhiều hơn lượng đẳng mol của 6-bromohexanoyl clorua, hợp chất này biểu hiện cảnh báo cấu trúc gây đột biến tiềm tàng và ở bước sau cùng, việc sử dụng bạc nitrat sinh ra một lượng lớn các muối bạc trong nước thải. Bất lợi chính khác của quy trình này là sự hình thành các tạp chất và sản phẩm phụ như 15-(6-bromohexanoyl) este của bimatoprost (hợp chất (IX)) và 15-(6-clohexanoyl) este của bimatoprost (hợp chất (X)) mà các hợp chất này khó có thể loại bỏ ngay cả sau nhiều lần tinh chế, vì chúng có độ phân cực tương tự trong phương pháp sắc ký, tính ưa béo và/hoặc độ hòa tan tương tự như của hợp chất (I).



Theo quy trình được bộc lộ trong tài liệu WO 2009/136281, hợp chất 15-(6-bromohexanoyl) este của bimatoprost (hợp chất (IX)) là một tạp chất xuất phát từ phản ứng không hoàn toàn của hợp chất (VIII) với bạc nitrat, sau khi loại bỏ sự bảo vệ boronat. Hợp chất 15-(6-clohexanoyl) este của bimatoprost (hợp chất (X)) là sản phẩm phụ được tạo ra bởi phản ứng trao đổi halogen giữa nguyên tử brom của 15-(6-bromohexanoyl) este của bimatoprost ở dạng được bảo vệ bằng boronat (hợp chất (VIII)) và anion clo của 4-dimetylaminopyridin hydroclorua được tạo ra trong bước este hóa. Hợp chất 15-(6-clohexanoyl) este của bimatoprost ở dạng được bảo vệ bằng boronat (VIIIa) (hình vẽ 3 - Sơ đồ 3) không phản ứng với bạc nitrat và sau khi loại bỏ nhóm bảo vệ, tạo ra hợp chất (X).

WO 2009/136281 cũng bộc lộ quy trình khác để điều chế các dẫn xuất 15-axylalkynitrat bimatoprost (các ví dụ N-1 và O-1). Quy trình tổng hợp bao gồm bước cho bimatoprost ở dạng được bảo vệ bằng boronat (hợp chất có công thức (II)) phản ứng với clorua axit nitrat-alkyl carboxylic với sự có mặt của 4-dimetylaminopyridin (DMAP) được đỡ trên nhựa (PS-DMAP), tiếp theo bằng cách loại bỏ nhóm bảo vệ boronat và tinh chế sử dụng phương pháp sắc ký silicagel.

Quy trình nêu trên tránh được việc sử dụng 6-bromohexanoyl clorua và việc loại bỏ các muối bạc ra khỏi sản phẩm cuối cùng. Tuy nhiên, phương pháp này gặp bất lợi chính khác, đó là việc sử dụng 4-dimetylaminopyridin được đỡ trên nhựa khiến cho quy trình này không thích hợp trên quy mô thương mại và tốn kém. Ngoài ra, clorua axit nitrat-alkyl carboxylic được bổ sung trong hai bước liên tiếp và với lượng dư cao đối với hợp chất có công thức (II), quả thực clorua axit alkyl carboxylic được bổ sung với

lượng từ khoảng 2 đến 4 đương lượng.

Tài liệu WO 2009/136281 cũng bộc lộ quy trình khác (ví dụ Q1) để điều chế các dẫn xuất 15-axylalkynitrat bimatoprost. Theo quy trình này, các hợp chất thu được bằng cách este hóa bimatoprost ở dạng được bảo vệ bằng boronat (II) với lượng dư nitrat-alkyl-(p-nitrophenyl)-cacboxylat với sự có mặt của 4-dimetylaminopyridin.

Việc loại bỏ nitrat-alkyl-(p-nitrophenyl)-cacboxylat không phản ứng và sản phẩm phụ p-nitrophenol, được tạo ra với các lượng đẳng mol với hợp chất có công thức (I), sử dụng các phương pháp sắc ký là các bất lợi chính của quy trình này.

Tài liệu WO 2016/155906 bộc lộ các dẫn xuất 15-nitrooxy của fluprostenol và tài liệu này thông báo về quy trình tổng hợp 15-nitrooxy-hexyl este của fluprostenol isopropyl este. Hợp chất được điều chế bằng cách cho fluprostenol isopropyl este ở dạng được bảo vệ bằng boronat phản ứng với (4-nitrophenyl)-6-nitrooxyhexanoat với sự có mặt của lượng dư 4-dimetylaminopyridin.

Như được thông báo ở trên, việc loại bỏ nitrat-alkyl-(p-nitrophenyl)-cacboxylat không phản ứng và nhất là, việc loại bỏ sản phẩm phụ p-nitrophenol bằng phương pháp sắc ký là những bất lợi chính của quy trình này.

Trong vài năm vừa qua, nhiều cơ quan quản lý khác nhau đã nhấn mạnh vào các yêu cầu về độ tinh khiết và việc nhận dạng các tạp chất trong các thành phần dược hoạt tính (Active Pharmaceutical Ingredient - API). Hiện nay, tạp chất bất kỳ được coi là chất hữu cơ, ngoài dược chất thuốc, mà có thể ảnh hưởng đến hiệu quả và độ an toàn của các sản phẩm dược. Do đó, việc nhận dạng mỗi một tạp chất và việc lượng hóa các tạp chất, nhất là các tạp chất mang cảnh báo cấu trúc về tính gây đột biến, đã trở thành những yêu cầu quy định bắt buộc. Ngoài ra, vì các sản phẩm được dự định để sử dụng ở dạng dược phẩm, phạm vi các chất phản ứng, dung môi, chất xúc tác, v.v. được chấp nhận trong công nghiệp mà chúng có thể được sử dụng trong quy trình tổng hợp thành phần hoạt tính được giới hạn ở các chất có khả năng được chấp nhận trong công nghiệp dược phẩm.

Hợp chất có công thức (I) là dầu và việc tinh chế hợp chất này với các lượng lớn là khó khăn vì nó không thể được kết tinh, do đó, sự có mặt của các tạp chất là vấn đề nghiêm trọng trong việc sản xuất trên quy mô lớn. Vì các nguồn tạp chất chính là các

hợp chất trung gian và sản phẩm phụ của quy trình tổng hợp, độ tinh khiết của các hợp chất trung gian và việc kiểm soát các điều kiện phản ứng là các yêu cầu quan trọng để thu được sản phẩm cuối cùng có độ tinh khiết được dụng.

Các quy trình điều chế hợp chất có công thức (I) trước đây có một số bất lợi; ví dụ, việc sử dụng bromohexanoyl clorua và các điều kiện phản ứng dẫn tới sự hình thành sản phẩm phụ 15-(6-clohexanoyl) este của bimatoprost (hợp chất (X)) mà sản phẩm phụ này có cảnh báo cấu trúc gây đột biến tiềm tàng; việc sử dụng bạc nitrat trong điều chế hợp chất trung gian clorua axit nitrat-alkyl carboxylic hoặc để nitro hóa 15-(6-bromohexanoyl) este của bimatoprost ở dạng được bảo vệ bằng boronat (hợp chất (VIII)) dẫn tới việc quản lý một lượng lớn nước thải bạc nitrat, ngoài ra, hàm lượng kim loại trong các thành phần được hoạt tính cần phải thỏa mãn các tiêu chuẩn chấp nhận đặc thù.

Do đó, nhu cầu cần tạo ra được hợp chất có công thức (I) với độ tinh khiết cao và với năng suất cao.

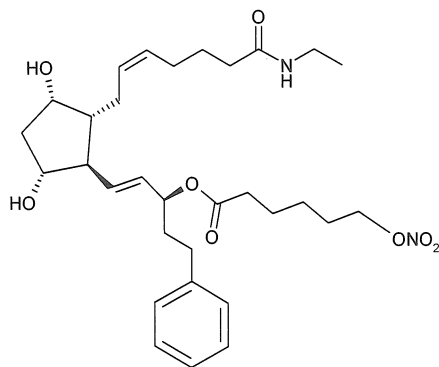
Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Đã phát hiện ra rằng, hợp chất có công thức (I) có thể được điều chế với độ tinh khiết cao bằng cách sử dụng hợp chất trung gian 6-(nitrooxy)hexanoyl clorua được điều chế hiệu quả bằng phản ứng mở vòng của caprolacton, tiếp theo bằng phản ứng nitro hóa.

Sáng chế đề cập đến quy trình sản xuất trên quy mô lớn tạo ra hợp chất có công thức (I) có độ tinh khiết hóa học cao và cụ thể là, với hàm lượng 15-(6-clohexanoyl) este của tạp chất bimatoprost thấp hơn mức an toàn.

Mô tả chi tiết sáng chế

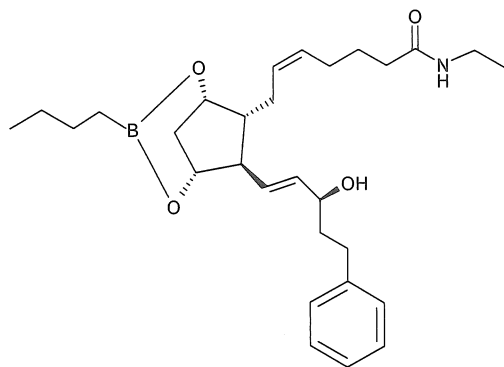
Mục đích của sáng chế là đề cập đến quy trình điều chế (1S,2E)-3-[(1R,2R,3S,5R)-2-[(2Z)-7-(etylamin)-7-oxo-2-hepten-1-yl]-3,5-dihydroxycyclopentyl]-1-(2-phenyletyl)-2-propen-1-yl este của axit 6-(nitrooxy)hexanoic, có công thức (I):



(I)

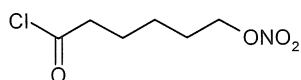
quy trình này gồm các bước sau:

a) cho hợp chất có công thức (II):



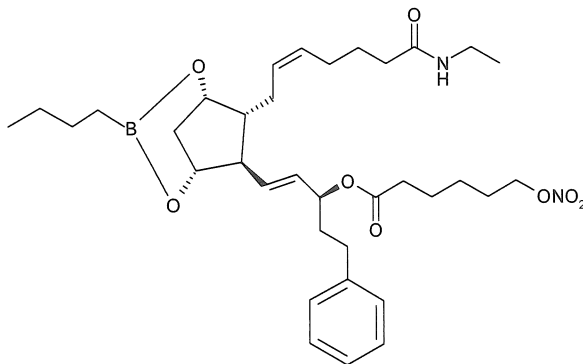
(II)

phản ứng với 6-(nitrooxy)hexanoyl clorua có công thức (IV):



(IV)

với sự có mặt của 4-dimethylaminopyridin ở dạng tự do, để thu được hợp chất có công thức (III):



(III)

b) loại bỏ nhóm bảo vệ boronat của hợp chất có công thức (III) để thu được hợp chất có công thức (I).

4-Dimethylaminopyridin (DMAP) ở dạng tự do nghĩa là DMAP không được liên kết với nhựa.

Bước a) tốt hơn được thực hiện trong dung môi hữu cơ phân cực không proton, tốt hơn được chọn từ metyltertbutyl ete, N,N-dimetylformamit hoặc diclometan. Dung môi hữu cơ tốt nhất là metyltertbutyl ete.

Tỷ lệ mol của hợp chất có công thức (II) trên 6-(nitrooxy)hexanoyl clorua có công thức (IV) tốt hơn nằm trong khoảng từ 1: 1,4 đến 1: 1,6.

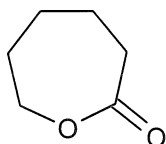
Tỷ lệ mol của hợp chất có công thức (II) trên 4-dimethylaminopyridin tốt hơn nằm trong khoảng từ 1:2,0 đến 1: 2,4.

Phản ứng của bước a) được thực hiện ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 0°C đến nhiệt độ trong phòng.

Việc loại bỏ nhóm bảo vệ boronat (bước b) tốt hơn được thực hiện bằng phản ứng với metanol ở nhiệt độ từ 17°C đến 24°C.

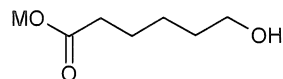
6-(Nitrooxy)hexanoyl clorua có công thức (IV) tốt hơn thu được bằng quy trình gồm các bước sau:

i) cho hợp chất 2-caprolacton có công thức (V):



(V)

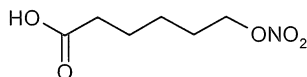
phản ứng với bazơ vô cơ được chọn từ KOH, NaOH và LiOH để thu được muối của axit 6-hydroxyhexanoic có công thức (VI):



(VI)

trong đó M là K, Na hoặc Li.

ii) nitro hóa hợp chất có công thức (VI) bằng hỗn hợp của HNO_3 và H_2SO_4 để thu được axit 6-(nitrooxy)hexanoic có công thức (VII)



(VII)

iii) biến đổi axit 6-(nitrooxy)hexanoic có công thức (VII) bằng chất phản ứng clo hóa thành 6-(nitrooxy)hexanoyl clorua có công thức (IV).

6-(Nitrooxy)hexanoyl clorua có công thức (IV) thu được trong bước iii) có thể được phản ứng trực tiếp với hợp chất có công thức (II) trong bước a) không cần tinh chế thêm.

Bazơ vô cơ sử dụng trong bước i) tốt hơn là kali hydroxit.

Bước i) tốt hơn được thực hiện trong dung môi được chọn từ metanol, etanol hoặc isopropanol, tốt nhất là metanol.

Các bước ii) và iii) được thực hiện trong diclometan.

Chất phản ứng clo hóa sử dụng trong bước iii) là oxalyl clorua.

Hợp chất có công thức (II) thu được bằng cách cho bimatoprost phản ứng với axit butylboronic. Phản ứng tốt hơn được thực hiện trong metyltertbutyl ete làm dung môi.

Quy trình ưu tiên để điều chế hợp chất (I) được mô tả chi tiết hơn trong các sơ đồ

1 và 2 (các hình vẽ 1 và 2), quy trình này gồm:

bước 1) cho hợp chất 2-caprolacton có công thức (V) phản ứng với kali hydroxit trong metanol để thu được muối kali của axit 6-hydroxyhexanoic (hợp chất có công thức (VI) trong đó M là kali);

bước 2) cho muối kali của axit 6-hydroxyhexanoic phản ứng với hỗn hợp của HNO_3 và H_2SO_4 trong diclometan để thu được axit 6-(nitrooxy)hexanoic (hợp chất có công thức (VII));

bước 3) cho axit 6-(nitrooxy)hexanoic phản ứng với oxalyl clorua để thu được 6-(nitrooxy)hexanoyl clorua (hợp chất có công thức (IV)) mà hợp chất này được sử dụng không cần tinh chế thêm;

bước 4) cho bimatoprost phản ứng với axit butyl boronic (1,1 đến 1,8 đương lượng) trong metyltertbutyl ete (MTBE) ở nhiệt độ khoảng 40°C , sau đó loại bỏ nước bằng cách chưng cất đồng sôi để thu được bimatoprost boronat (hợp chất có công thức (II));

bước 5) cho bimatoprost boronat (hợp chất có công thức (II)) phản ứng với 6-(nitrooxy)hexanoyl clorua (IV), (1,4 đến 1,6 đương lượng) trong metyltertbutyl ete với sự có mặt của 4-dimetylaminopyridin (2,0 đến 2,4 đương lượng) ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 0°C đến khoảng nhiệt độ trong phòng, để thu được hợp chất có công thức (III);

bước 6) cho hợp chất có công thức (III) phản ứng với metanol ở nhiệt độ trong phòng để loại bỏ nhóm bảo vệ để thu được hợp chất có công thức (I) thô;

bước 7) tinh chế hợp chất có công thức (I) thô để thu được hợp chất (I) có độ tinh khiết hóa học trên 99%.

Quy trình theo sáng chế đặc trưng ở chỗ, hợp chất trung gian 6-(nitrooxy)hexanoyl clorua (hợp chất (IV)) được điều chế với độ tinh khiết hóa học cao và hiệu suất cao bằng phản ứng mở vòng của 2-caprolacton.

Phương thức thực nghiệm của các bước của quy trình theo sáng chế được mô tả chi tiết dưới đây. Tất cả các bước được tiến hành trong môi trường nitơ.

Hợp chất 6-(Nitrooxy)hexanoyl clorua (IV) được điều chế với độ tinh khiết cao và hiệu suất cao khởi đầu từ 2-caprolacton (hình vẽ 1 - sơ đồ 1); quá trình tổng hợp gồm các bước sau:

bước 1) dung dịch của kali hydroxit (1 đương lượng) trong metanol được bổ sung từng giọt vào dung dịch của 2-caprolacton (1 đương lượng) trong metanol; hỗn hợp được làm lạnh ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 5°C đến 20°C và được khuấy trong khoảng 5 giờ ở nhiệt độ từ 15°C đến 20°C sau khi hoàn thành việc bổ sung; dung môi được loại bỏ (nhiệt độ bằng hoặc thấp hơn 40°C), sản phẩm thô được tạo huyền phù đặc trong metylterbutyl ete, muối kali của axit 6-hydroxyhexanoic (VI)) được lọc, rửa bằng metylterbutyl ete và làm khô. Muối kali của axit 6-hydroxyhexanoic (VI) thu được với hiệu suất 95% và độ tinh khiết 98,5% (thử nghiệm phân tích $^1\text{H-NMR}$ và HCl);

bước 2) muối kali của axit 6-hydroxyhexanoic (VI) (1 đương lượng) được bổ sung từng phần vào hỗn hợp của HNO_3 (4,6 đương lượng) và H_2SO_4 (3,1 đương lượng) trong diclometan được làm lạnh ở nhiệt độ từ 0°C đến 5°C trong môi trường nitơ trong khoảng 30 phút trong khi duy trì nhiệt độ ở dưới 10°C; hỗn hợp tạo thành được khuấy trong khoảng 2 đến 3 giờ ở nhiệt độ từ 0°C đến 10°C theo dõi sự hoàn thành phản ứng bằng phân tích $^1\text{H-NMR}$; hỗn hợp được làm lạnh ở nhiệt độ từ 0°C đến 5°C và được bổ sung từng giọt bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa trong khoảng 20 phút. Hỗn hợp phản ứng được duy trì ở nhiệt độ dưới 10°C; lớp hữu cơ được làm khô trên natri sulfat khan, dung môi được loại bỏ để thu được axit 6-(nitrooxy)hexanoic (VII) với hiệu suất 86 đến 88% và độ tinh khiết HPLC 97%;

bước 3) N,N-dimetylformamit và oxalyl clorua được bổ sung từng giọt vào dung dịch của axit 6-(nitrooxy)hexanoic (VII) trong diclometan, duy trì nhiệt độ của dung dịch từ 0°C đến 5°C trong 1 giờ, sau đó hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ từ 15°C đến 30°C trong 24 giờ; dung môi được làm bay hơi để thu được 6-(nitrooxy)hexanoyl clorua (IV) với hiệu suất 88 đến 97% mà hợp chất này được sử dụng không cần tinh chế thêm.

Quy trình este hóa giữa bimatoprost và 6-(nitrooxy)hexanoyl clorua gồm các bước tổng hợp được bộc lộ dưới đây:

bước 4) bimatoprost được bổ sung vào metylterbutyl ete, và dung dịch tạo ra

được làm lạnh xuống khoảng từ 15°C đến 18°C; kế tiếp axit n-butyl boronic (1,11 đến 1,18 đương lượng) được bổ sung theo một phần và hỗn hợp được khuấy trong khoảng 1 đến 1,5 giờ ở 40°C. Sự hoàn thành phản ứng được giám sát bằng phân tích ¹H NMR; hỗn hợp phản ứng được làm lạnh xuống khoảng 20°C đến 25°C, lọc và lượng nước tạo ra được loại bỏ bằng cách chưng cất đồng sôi của metyltertbutyl ete ở nhiệt độ bằng hoặc thấp hơn 40°C, cho tới khi lượng nước còn ít hơn hoặc bằng 0,25%, để thu được bimatoprost boronat (II) thô, hợp chất này được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo;

bước 5) bimatoprost boronat thô được bổ sung vào metyltertbutyl ete và dung dịch tạo ra được làm lạnh xuống khoảng 0°C đến 5°C, 4-dimethylaminopyridin (khoảng 2,1 đến 2,3 đương lượng) được bổ sung, 6-(nitrooxy)hexanoyl clorua (hợp chất (IV)) (1,5 đương lượng) hòa tan trong metyltertbutyl ete được bổ sung từng giọt kết hợp duy trì nhiệt độ của hỗn hợp nằm trong khoảng từ 0°C đến 5°C. Sau khi bổ sung, hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 0°C đến 5°C tới 4 giờ, sau đó qua đêm ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 15°C đến 20°C; sự hoàn thành phản ứng được giám sát bằng phân tích HPLC; (1S,2E)-3-((6R,7R)-3-butyl-7[(2Z)-7-(etylamin)-7-oxohept-2-en-1-yl]-2,4-dioxa-3-borabicyclo[3.2.1]oct-6-yl)-1-(2-phenylethyl)-prop-2-en-1-yl-6-(nitrooxy) hexanoat (hợp chất (III)) được tách phân lập bằng các kỹ thuật xử lý tiêu chuẩn (một ví dụ về kỹ thuật xử lý được mô tả trong ví dụ 1);

bước 6) hợp chất (III) được hòa tan trong metanol và dung dịch tạo ra được khuấy trong khoảng 18 giờ ở nhiệt độ từ 17°C đến 25°C; sự biến đổi của hợp chất (III) thành hợp chất (I) được giám sát bằng ¹H NMR. Trong trường hợp phản ứng dừng lại, hỗn hợp được làm bay hơi và lại được hòa tan trong metanol mới cho tới khi biến đổi hoàn toàn; sau đó, hỗn hợp phản ứng được cô trong chân không ở nhiệt độ dưới 40°C và hợp chất (I) thô được tách phân lập bằng các phương pháp xử lý tiêu chuẩn;

bước 7) sản phẩm (I) thô tạo ra được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột sử dụng cột silicagel và dung môi hỗn hợp của diclometan và metanol để thu được hợp chất (I) với hiệu suất toàn phần trên 60% từ bimatoprost và độ tinh khiết trên 99%.

Quy trình theo sáng chế tạo ra hợp chất có công thức (I) với hiệu suất và độ tinh khiết cao trong khi giảm được lượng các sản phẩm phụ, nhất là lượng (S,E)-1-((1R,2R,3S,5R)-2-((Z)-7-(etylamin)-7-oxohept-2-enyl)-3,5-dihydroxycyclopentyl)-5-

phenylpent-1-en-3-yl 6-clohexanoat (hợp chất (X)) mà hợp chất này có cảnh báo cấu trúc gây đột biến tiềm tàng).

Các lợi thế nêu trên khiến cho quy trình theo sáng chế là quy trình có chi phí hiệu quả có thể dễ dàng chuyển sang quy mô công nghiệp.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Tất cả các bước tổng hợp mô tả dưới đây được tiến hành trong môi trường nitơ.

Ví dụ 1

Tổng hợp (1S,2E)-3-[(1R,2R,3S,5R)-2-[(2Z)-7-(etylamin)-7-oxo-2-hepten-1-yl]-3,5-dihydroxycyclopentyl]-1-(2-phenyletyl)-2-propen-1-yl este của axit 6-(nitrooxy)hexanoic (I) (mê 1)

Tổng hợp 6-(nitrooxy)hexanoyl clorua (IV)

Bước 1: Tổng hợp muối kali của axit 6-hydroxyhexanoic (hợp chất (VI))

Dung dịch của kali hydroxit (131,9 g, 0,98 đương lượng) trong metanol (1250 ml, 5 thể tích) được điều chế trong điều kiện làm lạnh ở nhiệt độ từ 15°C đến 20°C. Tiến hành đưa 250g 2-caprolacton (1 đương lượng) và metanol (625 ml, 2,5 thể tích) vào trong bình thót cổ đáy tròn 3 cổ thể tích 3L. Hỗn hợp được khuấy cho tới khi hòa tan. Dung dịch metanol kali hydroxit được bổ sung ở nhiệt độ từ 5°C đến 20°C trong 0,5 giờ. Hỗn hợp được khuấy trong 4,5 giờ ở nhiệt độ từ 15°C đến 20°C. Hỗn hợp phản ứng được cô trong chân không (ở nhiệt độ bằng hoặc thấp hơn 40°C) để thu được muối kali của axit 6-hydroxyhexanoic thô (489,55 g). Sản phẩm thô được tái tạo huyền phù đặc trong metyltertbutyl ete (1250 ml, 5 thể tích) trong 4 giờ ở nhiệt độ từ 20°C đến 25°C, lọc trên thiết bị lọc cỡ lỗ 3, rửa bằng metyltertbutyl ete (2x250 ml, 2x1 thể tích) và làm khô trong chân không ở (nhiệt độ bằng hoặc thấp hơn 40°C) để thu được muối kali của axit 6-hydroxyhexanoic (353,04 g) với hiệu suất 95,7%. Điểm nóng chảy 208°C. Sản phẩm được phân tích bằng thử nghiệm phân tích ¹H-NMR và HCl.

Bước 2: Tổng hợp axit 6-(nitrooxy)hexanoic (VII)

Phản ứng này được tiến hành trên quy mô 100g để kiểm soát nhiệt độ phản ứng và giảm thiểu thời gian bổ sung hỗn hợp nitro hóa. Phản ứng được lặp lại để thu được

lượng axit 6-(nitrooxy)hexanoic cần thiết.

HNO₃ bốc khói (4,6 đương lượng) được bổ sung vào H₂SO₄ đậm đặc (3,1 đương lượng) ở nhiệt độ từ 0°C đến 5°C trong 14 phút, sau đó CH₂Cl₂ (20 thể tích) được bổ sung ở nhiệt độ từ 0°C đến 5°C trong 12 phút. Muối kali của axit 6-hydroxyhexanoic (101,29 g, 1 đương lượng) được bổ sung từng phần trong 28 phút ở nhiệt độ dưới 10°C. Hỗn hợp được khuấy trong 2,2 giờ ở nhiệt độ từ 0°C đến 10°C và phản ứng được giám sát bằng ¹H-NMR cho thấy sự biến đổi 99,9%. Hỗn hợp được làm lạnh xuống nhiệt độ từ 0°C đến 5°C và dung dịch nước natri clorua bão hòa (286,71 g trong 910 mL, 10 thể tích) được bổ sung cẩn thận ở nhiệt độ bằng hoặc thấp hơn 10°C trong 17 phút. Sau khi lọc các chất không hòa tan, lớp hữu cơ được lắng gạn, làm khô trên natri sulfat và cô đặc trong chân không (ở nhiệt độ bằng hoặc thấp hơn 40°C) để thu được axit 6-(nitrooxy)hexanoic với hiệu suất 87,7% và độ tinh khiết HPLC 97,0%.

Bước 3: Tổng hợp 6-(nitrooxy)hexanoyl clorua (IV)

Axit 6-(nitrooxy)hexanoic (230 g, 1 đương lượng) được hòa tan trong diclometan (150 mL, 5 thể tích). Dung dịch tạo ra được lọc trên sợi thủy tinh, rửa bằng diclometan (1x50 mL, 0,65 thể tích) và phân tích bằng Karl Fischer (hàm lượng nước = 0,016%). Phần dịch lọc được làm lạnh xuống nhiệt độ nằm trong khoảng từ 0°C đến 5°C trong môi trường nitơ. Sau đó, N,N-dimetylformamit (1,35 mL, 0,0059 thể tích) và oxalyl clorua (108,5mL, 1 đương lượng) được bổ sung ở nhiệt độ từ 0°C đến 5°C trong thời gian 34 phút. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ từ 0°C đến 5°C trong thời gian 3,5 giờ và 14 giờ ở nhiệt độ từ 15°C đến 20°C. Việc giám sát bằng TLC cho thấy phản ứng hoàn toàn. Môi trường được cô trong chân không (nhiệt độ bằng hoặc thấp hơn 40°C) và được cho đồng bay hơi với diclometan (4x1L, 4x4,35 thể tích) để thu được 6-(nitrooxy)hexanoyl clorua (240,01 g) với hiệu suất 97,7%.

Bước 4: Điều chế (Z)-7-[(1S,5R,6R,7R)-3-butyl-6-[(E,3S)-3-hydroxy-5-phenyl-pent-1-enyl]-2,4-dioxa-3-borabicyclo[3.2.1]octan-7-yl]-N-etyl-hept-5-enamit (II)

Metyltertbutyl ete (2800mL, 14 thể tích) được nạp vào trong bình thót cổ. Bimatoprost (200 g, 1 đương lượng) được bổ sung và dụng cụ được rửa bằng metyltertbutyl ete (200 mL, 1 thể tích). Axit butyl boronic (58,94 g, 1,13 đương lượng)

được bổ sung vào huyền phù thu được theo một phần, dụng cụ được rửa bằng methyltertbutyl ete (200 mL, 1 thể tích). Hỗn hợp được gia nhiệt tới 40°C trong 1 giờ. Phản ứng được giám sát bằng ¹H NMR cho tới khi biến đổi >97%.

Hỗn hợp phản ứng được làm lạnh xuống nhiệt độ từ 20°C đến 25°C, làm sạch trên dụng cụ lọc thủy tinh và rửa bằng methyltertbutyl ete (200 mL, 1 thể tích). Phần dịch lọc được nạp vào trong bình thót cổ đáy tròn ba cổ thể tích 4L, dụng cụ được rửa bằng methyltertbutyl ete (100 mL, 0,5 thể tích) và môi trường được gia nhiệt ở nhiệt độ khoảng 40°C trong chân không để chưng cất đồng sôi. Việc rửa bằng methyltertbutyl ete và chưng cất đồng sôi được tiếp tục cho tới khi hàm lượng nước của (Z)-7-[(1S,5R,6R,7R)-3-butyl-6-[(E,3S)-3-hydroxy-5-phenyl-pent-1-enyl]-2,4-dioxa-3-borabixyclo[3.2.1]octan-7-yl]-N-etyl-hept-5-enamit (hợp chất (II)) bằng hoặc thấp hơn 0,25%. Hợp chất có công thức (II) thu được với hiệu suất định lượng (281,22 g).

Bước 5: Điều chế (1S,2E)-3-{(6R,7R)-3-butyl-7[(2Z)-7-(etylamino)-7-oxohept-2-en-1-yl]-2,4-dioxa-3-borabixyclo[3.2.1]oct-6-yl}-1-(2-phenyletyl)-prop-2-en-1-yl 6-(nitrooxy) hexanoat (III)

Methyltertbutyl ete (3196 mL, 11,6 thể tích) được nạp vào trong bình thót cổ đáy tròn ba cổ thể tích 4L trong môi trường nitơ. (Z)-7-[(1S,5R,6R,7R)-3-Butyl-6-[(E,3S)-3-hydroxy-5-phenyl-pent-1-enyl]-2,4-dioxa-3-borabixyclo[3.2.1]octan-7-yl]-N-etyl-hept-5-enamit (hợp chất (II)) (276,48 g thô, 1 đương lượng) được bổ sung, dụng cụ được rửa bằng methyltertbutyl ete (398 mL, 1,44 thể tích). Dung dịch tạo ra được phân tích bằng Karl-Fischer (hàm lượng nước = 0,072%) và được làm lạnh xuống nhiệt độ từ 0°C đến 5°C. 4-Dimethylaminopyridin (138,5 g, 2,27 đương lượng) được bổ sung theo một phần. Dung dịch 6-(nitrooxy)hexanoyl clorua (172,6 g, 1,5 đương lượng) trong methyltertbutyl ete (508 mL, 1,84 thể tích) được bổ sung từng giọt ở nhiệt độ từ 0°C đến 5°C trong 1 giờ. Phễu nhỏ giọt được rửa bằng methyltertbutyl ete (32 mL, 0,12 thể tích). Sau khi khuấy trong 24 phút ở nhiệt độ từ 0°C đến 5°C, việc giám sát bằng HPLC cho thấy sự biến đổi 97,8%. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ từ 15 đến 20°C trong 14,5 giờ. Việc giám sát bằng HPLC cho thấy sự biến đổi 99,8%. Hỗn hợp phản ứng được làm lạnh ở nhiệt độ từ 0°C đến 5°C và nước khử ion (1351 mL, 4,89 thể tích) được bổ sung trong 20 phút ở nhiệt độ tối đa 15°C.

Hỗn hợp được khuấy trong 5 phút và được lắng gạn. Lớp nước được phân tích, sau đó được loại bỏ. Dung dịch nước của 1N axit clohydric được điều chế bằng cách trộn kết hợp nước khử ion (493 mL, 1,78 thể tích) và 11,6 N axit clohydric (46.6 mL, 1,08 đương lượng). Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch axit clohydric. Lớp nước được phân tích, sau đó được loại bỏ. Lớp hữu cơ trước tiên được rửa bằng nước khử ion (1351mL, 4,88 vol), sau đó bằng dung dịch natri clorua bão hòa (3x1177 mL, 3x4,25 thể tích) được điều chế trước đó bằng cách kết hợp nước khử ion (3530 mL, 12,8 thể tích) và natri clorua (1175 g, 425% khối lượng/khối lượng).

Các lớp nước (độ pH = 4 sau lần rửa cuối cùng) được phân tích và loại bỏ. Lớp hữu cơ được làm khô trên natri sulfat (240 g, 86,8% khối lượng/khối lượng), rửa bằng methyltertbutyl ete (481 mL, 1,74 thể tích) và cô đặc trong chân không để thu được (1S,2E)-3-{(6R,7R)-3-butyl-7[(2Z)-7-(etylamin)-7-oxohept-2-en-1-yl]-2,4-dioxa-3-borabicyclo[3.2.1]oct-6-yl}-1-(2-phenyletyl)-prop-2-en-1-yl 6-(nitrooxy)hexanoat (hợp chất (III)) với hiệu suất định lượng (327 g).

Bước 6: Tổng hợp (1S,2E)-3-[(1R,2R,3S,5R)-2-[(2Z)-7-(etylamin)-7-oxo-2-hepten-1-yl]-3,5-dihydroxycyclopentyl]-1-(2-phenyletyl)-2-propen-1-yl este của axit 6-(nitrooxy)hexanoic (I) (hợp chất thô).

(1S,2E)-3-{(6R,7R)-3-butyl-7[(2Z)-7-(etylamin)-7-oxohept-2-en-1-yl]-2,4-dioxa-3-borabicyclo[3.2.1]oct-6-yl}-1-(2-phenyletyl)-prop-2-en-1-yl 6-(nitrooxy)hexanoat (hợp chất (III)) (325,4 g thô, 1 đương lượng) được hòa tan trong metanol (2873 mL, 8,83 thể tích). Dung dịch tạo ra được nạp vào trong bình thót cổ và dụng cụ được rửa bằng metanol (918 mL, 2,82 thể tích). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ từ 17°C đến 24°C trong 2,40 giờ, giám sát phản ứng bằng ¹H-NMR. Hỗn hợp được khuấy trong 15 giờ nữa ở nhiệt độ từ 16°C đến 20°C. Khi việc giám sát bằng ¹H-NMR cho thấy không có sự thoát khí, metanol được loại bỏ trong chân không ở nhiệt độ từ 35°C đến 40°C. Metanol (918 mL, 2,82 thể tích) được bổ sung vào phần còn lại và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ từ 20°C đến 25°C trong 4 giờ. Việc giám sát bằng ¹H-NMR cho thấy sự biến đổi 94,6%. Hỗn hợp phản ứng được cô trong chân không ở nhiệt độ thấp hơn 40°C. Phần còn lại được hòa tan trong methyltertbutyl ete (3530 mL, 10,85 thể tích). Dung dịch tạo ra được rửa bằng nước khử ion (1770 mL, 5,44 thể tích). Lớp nước (pH=7) được loại

bỏ. Dung dịch của natri clorua (1045 g, 321% khối lượng/khối lượng) trong nước khử ion (3134 mL, 9,63 thể tích) được điều chế. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua (2x1567 mL, 2x4,82 thể tích). Các lớp nước được loại bỏ. Lớp hữu cơ được làm khô trên natri sulfat (320 g, 98% khối lượng/khối lượng), rửa bằng metyltertbutyl ete (640mL, 1,97 thể tích) và cô đặc trong chân không ở nhiệt độ thấp hơn 40°C để thu được hợp chất thô (I) (292,77 g) với hiệu suất định lượng.

Bước 7: Tinh chế (1S,2E)-3-[(1R,2R,3S,5R)-2-[(2Z)-7-(etylamino)-7-oxo-2-hepten-1-yl]-3,5-dihydroxycyclopentyl]-1-(2-phenyletyl)-2-propen-1-yl este của axit 6-(nitrooxy)hexanoic (I).

Hỗn hợp thu được trong bước 6) (hợp chất (I) thô) được chia thành 4 phần và được tinh chế nhờ sử dụng cột silicagel (750 g x 4, 10,34 thể tích) và diclometan / metanol làm dung môi rửa giải với gradient từ 100:0 đến 95:5 trên hệ thống sắc ký Combiflash. Các phần được giám sát bằng TLC và được phân tích bằng HPLC (% diện tích). Các phần với HPLC (% diện tích) $\geq 98\%$ được kết hợp và được cô trong chân không ở nhiệt độ bằng hoặc thấp hơn 50°C để thu được 188,83 g hợp chất (I) mà hợp chất này được nạp vào trong bình thót cổ đáy tròn ba cổ thể tích 4L và được hòa tan trong etanol tuyệt đối (1510 mL, 8 thể tích), dụng cụ được rửa bằng etanol tuyệt đối (378 mL, 2 thể tích). Than hoạt tính (19g, 10% khối lượng) được bổ sung và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ từ 20°C đến 25°C trong 0,5 giờ. Than được lọc và rửa bằng etanol tuyệt đối (189 mL, 1 thể tích). Phần dịch lọc được cô trong chân không công nghiệp ở nhiệt độ từ 45°C đến 50°C trong 2 giờ, sau đó trong môi trường chân không cao ở nhiệt độ từ 45°C đến 50°C trong 5 giờ. Giám sát bằng ^1H NMR trong DMSO- d_6 cho thấy không còn dung môi dư.

(1S,2E)-3-[(1R,2R,3S,5R)-2-[(2Z)-7-(etylamino)-7-oxo-2-hepten-1-yl]-3,5-dihydroxycyclopentyl]-1-(2-phenyletyl)-2-propen-1-yl este của axit 6-(nitrooxy)hexanoic (I) (174,4 g) thu được với hiệu suất toàn phần 63% từ hợp chất (II). Độ tinh khiết HPLC là 99,47%.

Theo phương thức tương tự được mô tả trong ví dụ 1, hai mẻ khác (2 và 3) của hợp chất có công thức (I) được điều chế, bảng 1 dưới đây thông báo về độ tinh khiết của hợp chất có công thức (I) của 3 mẻ và hiệu suất toàn phần từ hợp chất (II).

Bảng 1				
Mẻ	Lượng ban đầu của hợp chất (II)	Lượng cuối cùng của hợp chất (I)	Độ tinh khiết HPLC	Hiệu suất toàn phần liên quan đến hợp chất (II)
1 (Ví dụ 1)	231,72	174,4	99,47	63%
2	225,8	148	99,4	54,9%
3	321,28	236	99,7	61,5%

Ví dụ 2 (ví dụ so sánh)

Tổng hợp (1S,2E)-3-[(1R,2R,3S,5R)-2-[(2Z)-7-(etylamino)-7-oxo-2-hepten-1-yl]-3,5-dihydroxycyclopentyl]-1-(2-phenyletyl)-2-propen-1-yl este của axit 6-(nitrooxy)hexanoic (I) theo quy trình được bộc lộ trong tài liệu WO 2009/136281 (hình vẽ 3 - Sơ đồ 3)

Bước A: Điều chế (Z)-7-[(1S,5R,6R,7R)-3-butyl-6-[(E,3S)-3-hydroxy-5-phenyl-pent-1-enyl]-2,4-dioxa-3-borabicyclo[3.2.1]octan-7-yl]-N-etyl-hept-5-enamit (II)

Axit butylboronic (1,129 đương lượng) được bổ sung vào dung dịch của bimatoprost (1 g, 1 đương lượng) trong diclometan (16 thể tích). Hỗn hợp được gia nhiệt tới 40°C trong 1 giờ, giám sát sự tiến triển của phản ứng bằng ¹H-NMR. Dung môi được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm trong 2 giờ. Diclometan (16 thể tích) được bổ sung và hỗn hợp được gia nhiệt tới 40°C trong một giờ nữa. Dung môi được loại bỏ trong điều kiện áp suất trong 40 phút. Diclometan (16 thể tích) được bổ sung và hỗn hợp được gia nhiệt tới 40°C trong 16 giờ. Dung môi được cho bay hơi và sản phẩm thô được làm khô trong chân không cao ở nhiệt độ 40°C trong 3 giờ, tạo ra hợp chất (II) với hiệu suất định lượng mà được sử dụng trong bước tiếp theo không cần bất kỳ sự tinh chế thêm nào.

MS: $m/z = 438 [M+H]^+$

Bước B: Tổng hợp (S,E)-1-((1S,5R,6R,7S)-3-butyl-7-((Z)-7-(etylamin)-7-oxohept-2-en-1-yl)-2,4-dioxa-3-borabixyclo[3.2.1]octan-6-yl)-5-phenylpent-1-en-3-yl 6-bromo hexanoat (VIII).

4-Dimetylaminopyridin (1,1 đương lượng) và 6-bromohexanoyl clorua (1,15 đương lượng) được bổ sung vào dung dịch của hợp chất (II) (0,8 g, 1 đương lượng) trong diclometan (15,3 thể tích) được làm lạnh xuống nhiệt độ từ 0 đến 5°C. Hỗn hợp được khuấy trong 0,5 giờ ở nhiệt độ từ 0°C đến 5°C và 16 giờ ở nhiệt độ từ 20°C đến 25°C.

4-Dimetylaminopyridin (0,25 đương lượng) và 6-bromohexanoyl clorua (0,25 đương lượng) được bổ sung và hỗn hợp được khuấy trong 19 giờ nữa. Phản ứng được giám sát bằng $^1\text{H-NMR}$ cho tới khi biến đổi hoàn toàn. Hỗn hợp được pha loãng bằng diclometan (15,3 thể tích) và dung dịch hữu cơ được rửa bằng nước khử ion (6,25 thể tích) và nước muối (6,25 thể tích). Pha hữu cơ được làm khô trên Na_2SO_4 và cô đặc trong chân không, để thu được hợp chất (VIII) dưới dạng dầu màu vàng nhạt, (được tính toán là hiệu suất định lượng) được sử dụng trong bước tiếp theo không cần tinh chế thêm.

Bước C: Tổng hợp (1S,2E)-3-[(1R,2R,3S,5R)-2-[(2Z)-7-(etylamin)-7-oxo-2-hepten-1-yl]-3,5-dihydroxycyclopentyl]-1-(2-phenyletyl)-2-propen-1-yl este của axit 6-(nitrooxy)hexanoic (I)

Bạc nitrat (3,72 đương lượng) được bổ sung vào dung dịch của hợp chất (VIII) (0,8 g, 1 đương lượng) trong axetonitril (9,4 thể tích). Hỗn hợp được khuấy trong 18 giờ ở nhiệt độ từ 20°C đến 25°C. Sự biến đổi được giám sát bằng $^1\text{H-NMR}$ trong DMSO.

Bạc nitrat (0,5 đương lượng) được bổ sung và hỗn hợp được khuấy trong 20 giờ nữa cho tới khi HPLC cho thấy sự biến đổi 99,7%.

Hỗn hợp được lọc trên dụng cụ lọc Whatman. Phần dịch lọc được cô trong điều kiện chân không. Phần còn lại được hòa tan trong etyl axetat (30 thể tích). Pha hữu cơ được rửa bằng nước khử ion (5 thể tích) và nước muối (5 thể tích). Sau khi làm khô trên Na_2SO_4 , lớp được cô trong chân không. Phần còn lại được tiến hành sắc ký trên cột silicagel với diclometan / metanol theo tỷ lệ 95:5 làm dung môi rửa giải. Các phân được

giám sát bởi TLC và chỉ các phân biểu thị một điểm được kết hợp và cô đặc trong chân không ở nhiệt độ bằng hoặc thấp hơn 40°C tạo ra hợp chất (I) với hiệu suất toàn phần 86% cùng với 4,27% bimatoprost.

HPLC (% diện tích) ở pha đảo cho thấy rằng, độ tinh khiết của hợp chất (I) là 77% và hàm lượng của 15-(6-clohexanoyl) este của bimatoprost (hợp chất (X)) là 8,34%.

Bảng 2					
Ví dụ		Hợp chất (I) Hiệu suất toàn phần từ hợp chất (II) (%)	Độ tinh khiết của hợp chất (I) (%)	Tạp chất	Hiệu suất tạp chất (%)
1	Mê 1	63%	99,47	Hợp chất (X)	0,16
	Mê 2	54,9%	99,40	Hợp chất (X)	0,24
	Mê 3	61,5%	99,76	Hợp chất (X)	0,15
2		86%	77	Hợp chất (X)	8,34
				bimatoprost	4,27

Bảng 2 thông báo hiệu suất ở hợp chất (I) và các tạp chất chính được tạo ra trong quá trình điều chế nó theo quy trình theo sáng chế (ví dụ 1) và phương pháp được bộc lộ trong tài liệu WO 2009/136281 (ví dụ 2).

Hợp chất (X) là 15-(6-clohexanoyl) este của bimatoprost mà có cảnh báo cấu trúc về tiềm ẩn gây đột biến.

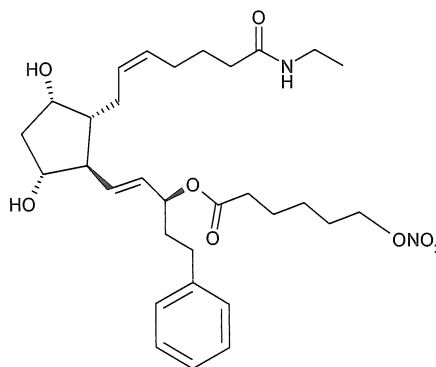
Kết quả cho thấy rằng, quy trình theo sáng chế tạo ra hợp chất (I) có độ tinh khiết hóa học trên 99% với hàm lượng hợp chất (X) từ 0,15% đến 0,26%, quy trình bộc lộ trước đây tạo ra hợp chất (I) có độ tinh khiết hóa học 77% và hàm lượng hợp chất (X)

là 8,34%, cụ thể là cao hơn 30 lần so với lượng hợp chất (X) được tạo ra trong quy trình theo sáng chế.

Kết quả chứng minh rằng, quy trình theo sáng chế thể hiện sự cải thiện so với phương pháp được mô tả trong lĩnh vực kỹ thuật trước đây.

YÊU CẦU BẢO HỘ

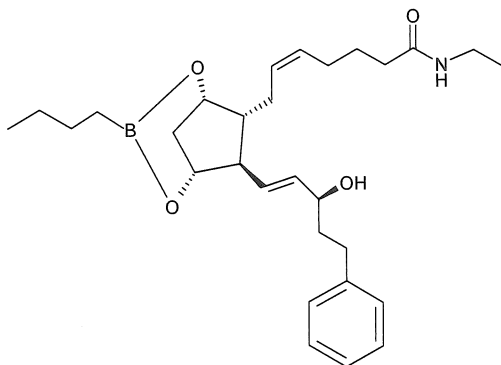
1. Quy trình điều chế (1S,2E)-3-[(1R,2R,3S,5R)-2-[(2Z)-7-(ethylamino)-7-oxo-2-hepten-1-yl]-3,5-dihydroxycyclopentyl]-1-(2-phenylethyl)-2-propen-1-yl este của axit 6-(nitrooxy)hexanoic có công thức (I):



(I)

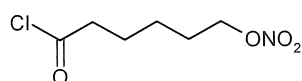
quy trình này gồm các bước sau:

a) cho hợp chất có công thức (II):



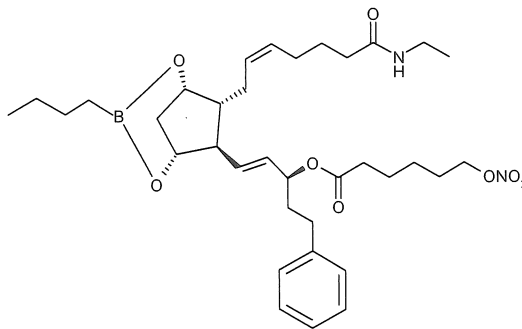
(II)

phản ứng với 6-(nitrooxy)hexanoyl clorua có công thức (IV):



(IV)

với sự có mặt của 4-dimethylaminopyridin ở dạng tự do, để thu được hợp chất có công thức (III):

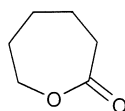


(III)

b) loại bỏ nhóm bảo vệ boronat của hợp chất có công thức (III) để thu được hợp chất có công thức (I).

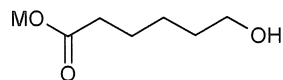
2. Quy trình theo điểm 1, trong đó bước a) được thực hiện trong dung môi hữu cơ phân cực không proton.
3. Quy trình theo điểm 2, trong đó dung môi hữu cơ phân cực không proton được chọn từ metyltertbutyl ete, N,N-dimetylformamit hoặc diclometan.
4. Quy trình theo điểm 3, trong đó dung môi hữu cơ phân cực không proton là metyltertbutyl ete.
5. Quy trình theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 4, trong đó trong bước a), tỷ lệ mol của hợp chất có công thức (II) trên 6-(nitrooxy)hexanoyl clorua có công thức (IV) là từ 1:1,4 đến 1:1,6 và tỷ lệ mol của hợp chất có công thức (II) trên 4-dimetylaminopyridin là từ 1:2,0 đến 1:2,4.
6. Quy trình theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 5 trong đó bước a) được thực hiện ở nhiệt độ từ 0°C đến nhiệt độ trong phòng.
7. Quy trình theo điểm bất kỳ trong số các điểm nêu trên, trong đó 6-(nitrooxy)hexanoyl clorua có công thức (IV) thu được bằng quy trình gồm các bước sau:

i) cho hợp chất 2-caprolacton có công thức (V):



(V)

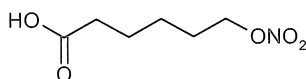
phản ứng với bazơ vô cơ được chọn từ KOH, NaOH và LiOH để thu được muối của axit 6-hydroxyhexanoic có công thức (VI):



(VI)

trong đó M là K, Na hoặc Li.

ii) nitro hóa hợp chất có công thức (VI) bằng hỗn hợp của HNO_3 và H_2SO_4 để thu được axit 6-(nitrooxy)hexanoic có công thức (VII)



(VII)

iii) biến đổi axit 6-(nitrooxy)hexanoic có công thức (VII) bằng chất phản ứng clo hóa thành 6-(nitrooxy)hexanoyl clorua có công thức (IV).

8. Quy trình theo điểm 7, trong đó 6-(nitrooxy)hexanoyl clorua có công thức (IV) thu được trong bước iii) được sử dụng trực tiếp trong bước a) không cần tinh chế thêm.

9. Quy trình theo điểm 7 hoặc 8, trong đó bazơ vô cơ sử dụng trong bước i) là kali hydroxit.

10. Quy trình theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 7 đến 9, trong đó bước i) được thực hiện trong dung môi được chọn từ metanol, etanol hoặc isopropanol.

11. Quy trình theo điểm 10, trong đó dung môi hữu cơ là metanol.

12. Quy trình theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 7 đến 11, trong đó bước ii) được thực hiện trong diclometan.

13. Quy trình theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 7 đến 12, trong đó bước iii) được thực hiện bằng cách sử dụng oxalyl clorua làm chất phản ứng clo hóa.

14. Quy trình theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 7 đến 13, trong đó bước iii) được

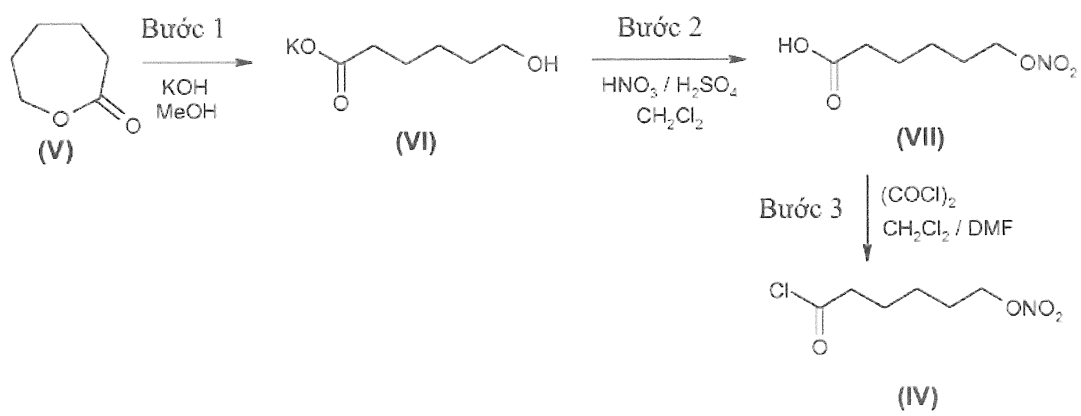
thực hiện trong diclometan.

15. Quy trình theo điểm bất kỳ trong số các điểm nêu trên, trong đó hợp chất có công thức (II) thu được bằng cách cho bimatoprost phản ứng với axit butylboronic.

16. Chế phẩm bao gồm (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 este của axit 6-(nitrooxy)hexanoic có độ tinh khiết hóa học trên 99% và chứa lượng (S,E)-1-((1R,2R,3S,5R)-2-((Z)-7-(ethylamino)-7-oxohept-2-enyl)-3,5-dihydroxycyclopentyl)-5-phenylpent-1-en-3-yl 6-clohexanoat (hợp chất (X)) từ 0,15% đến 0,26%.

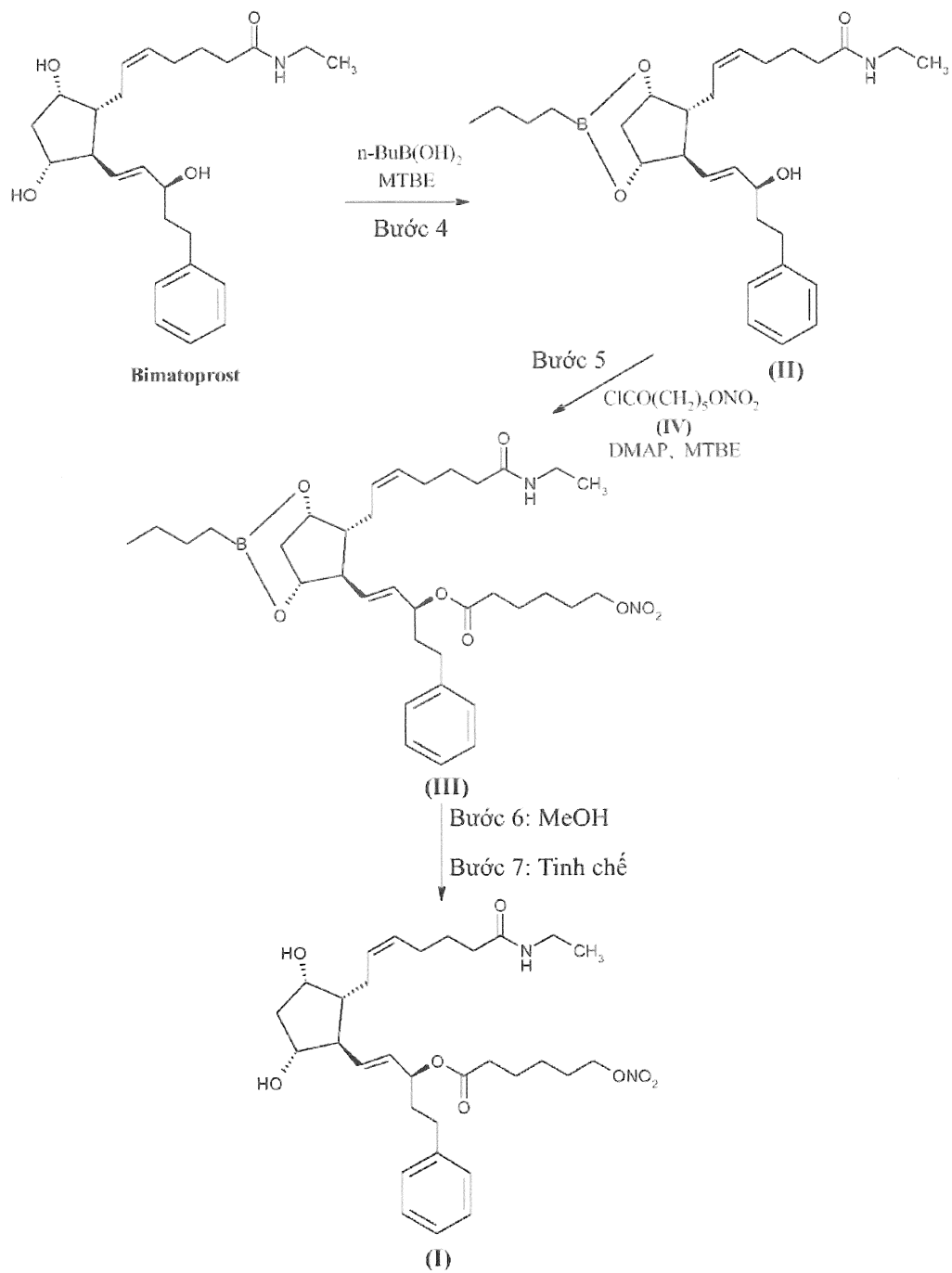
1/3

Sơ đồ 1



2/3

Sơ đồ 2



3/3

Sơ đồ 3

