



(21)申請案號：108113150

(22)申請日：中華民國 108 (2019) 年 04 月 16 日

(51)Int. Cl.：

C07C51/09 (2006.01)

C07C59/46 (2006.01)

C07D309/12 (2006.01)

A61K31/19 (2006.01)

A61P9/10 (2006.01)

A61P9/12 (2006.01)

(30)優先權：2018/04/16 匈牙利

P1800125

(71)申請人：匈牙利商齊諾應醫藥及化學品股份有限公司 (匈牙利) CHINOIN GYOGYSZER ES
VEGYESZETI TERMEKEK GYARA ZRT. (HU)

匈牙利

(72)發明人：羅素伯斯基 艾默 ROZSUMBERSZKI, IMRE (HU)；卡多斯 蘇珊娜 KARDOS,
ZSUZSANNA (HU)；霍爾托巴吉 艾連 HORTOBAGYI, IREN (HU)；薩波 堤波
爾 SZABO, TIBOR (HU)；瓦拉迪 卡薩巴 VARADI, CSABA (HU)；班 塔瑪斯
BAN, TAMAS (HU)

(74)代理人：陳彥希；何愛文

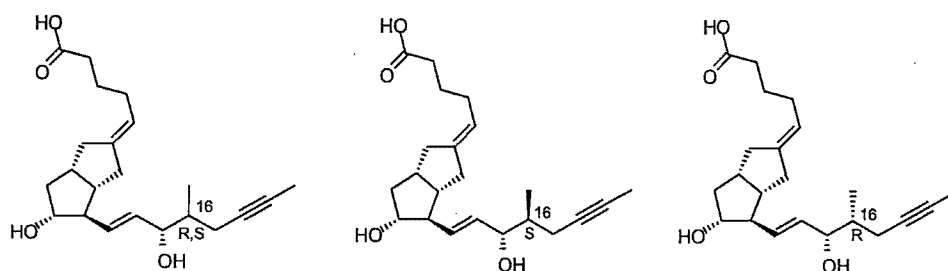
申請實體審查：無 申請專利範圍項數：33 項 圖式數：9 共 69 頁

(54)名稱

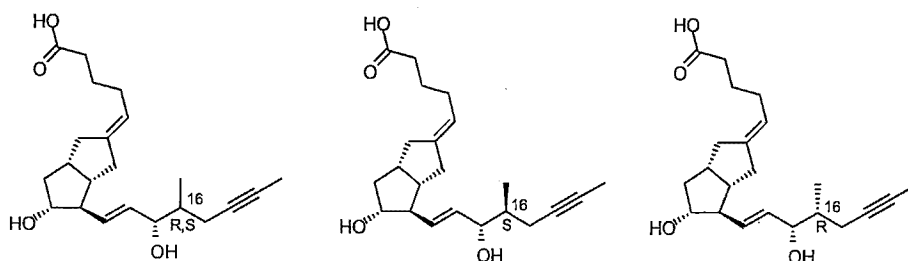
製備伊洛前列素之方法

(57)摘要

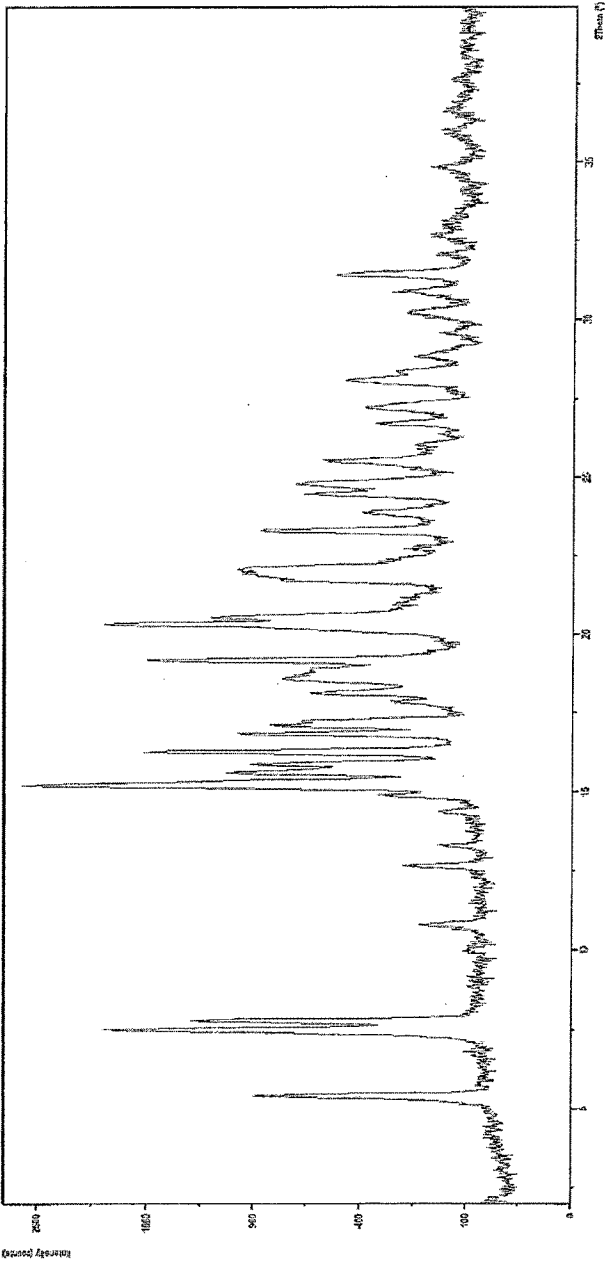
本發明關於通過新中間物製備式 **I** 之伊洛前列素、分離呈固體形式的式 **I** 之伊洛前列素、以及製備式 **(S)-I** 之 16(S)-伊洛前列素和和式 **(R)-I** 之 16(R)-伊洛前列素異構物，及分離呈固體結晶形式的式 **I** 之伊洛前列素與式 **(S)-I** 之 16(S)-伊洛前列素之方法。



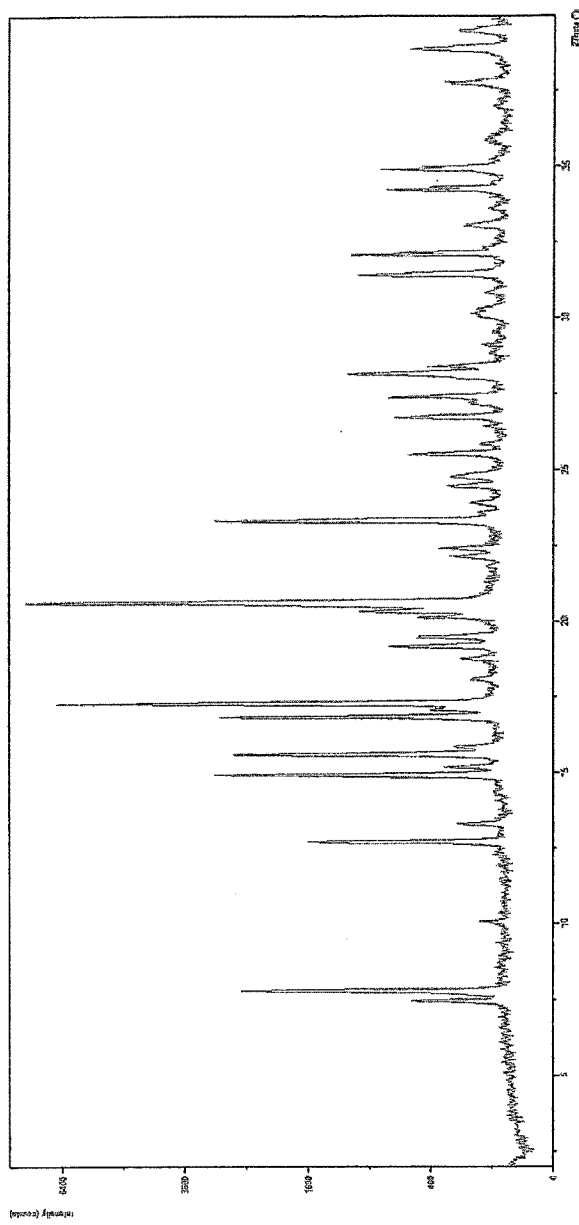
The present invention relates to a process for the preparation of iloprost of formula **I** through new intermediates, isolation of iloprost of formula **I** in solid form, as well as preparation of the 16(S)-iloprost and 16(R)-iloprost isomers of formulae **(S)-I** and **(R)-I** and isolation of iloprost of formula **I** and 16(S)-iloprost of formula **(S)-I** in solid, crystalline form.



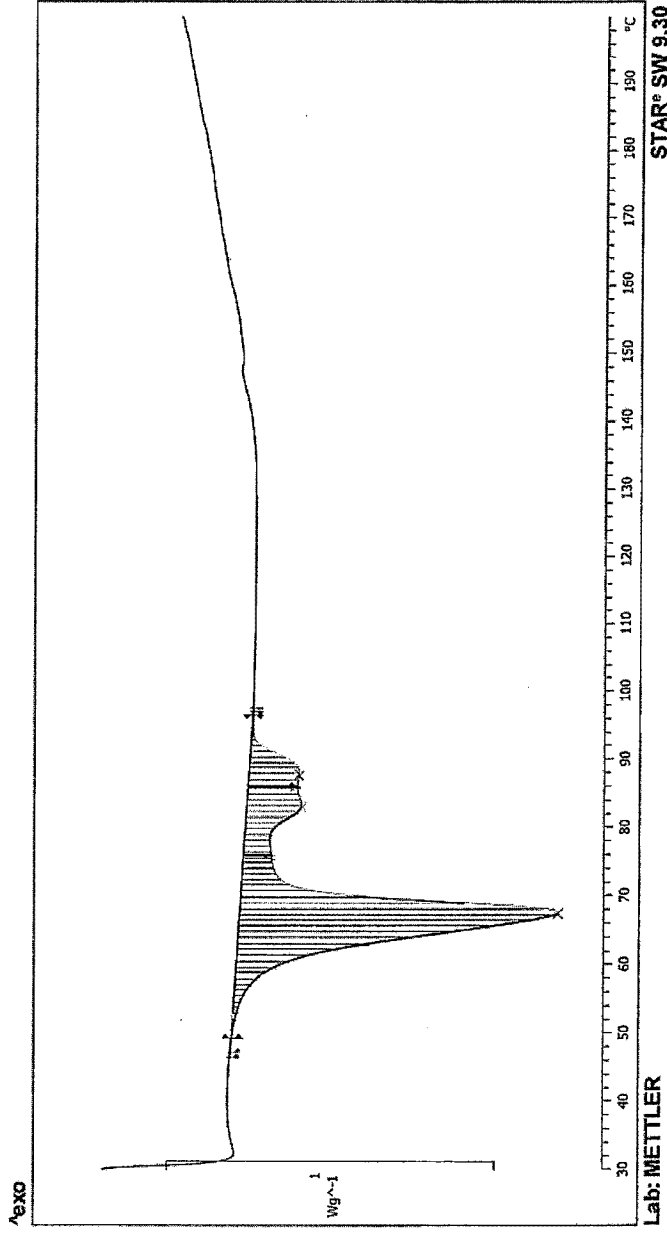
指定代表圖：



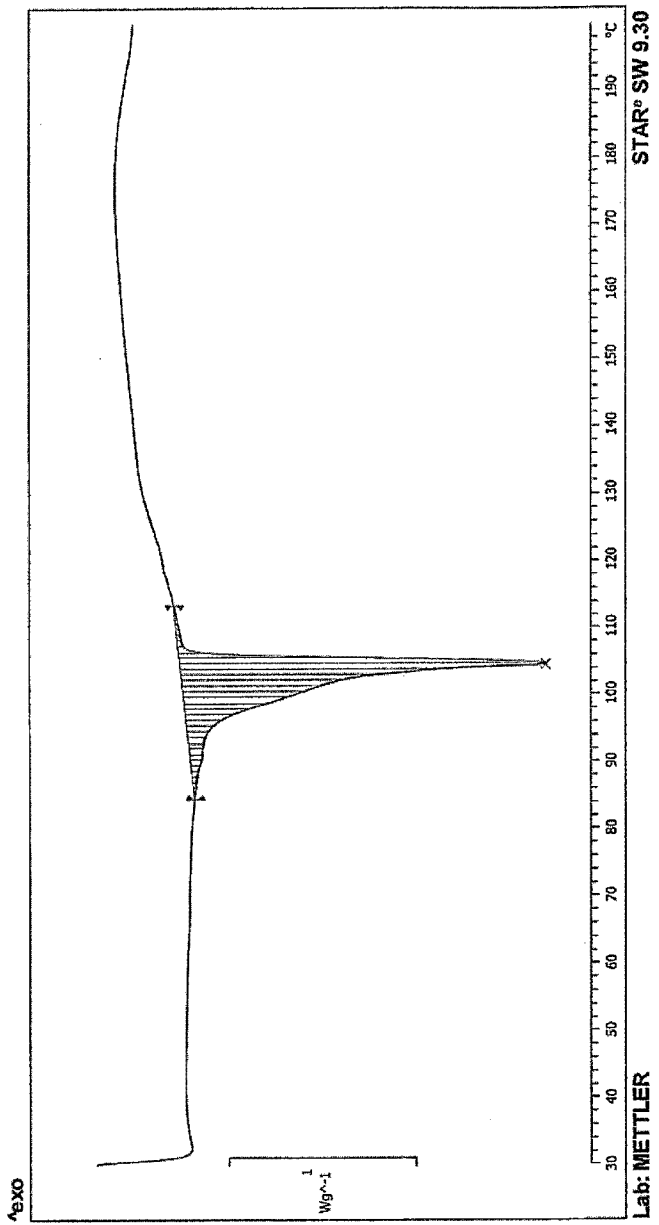
【圖 1】



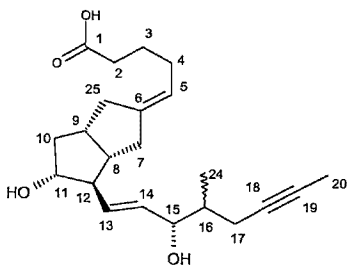
【圖 2】



【圖 3】

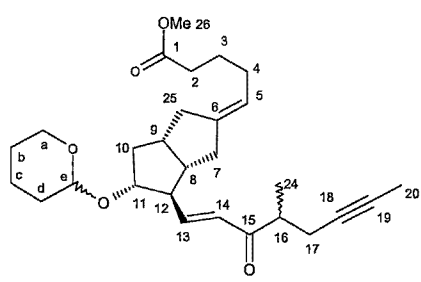


【圖 4】



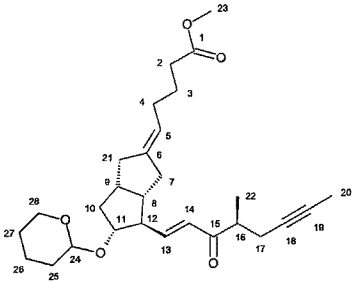
編號	¹³ C (ppm)	¹ H (ppm)	¹ H 數目	多重性	偶合常數 (Hz)
1	175,4	-			
2	34,1	2,23	2	t	J _{2,3} =7,4
3	25,8	1,57	2	m	
4	29,3	2,00	2	m	
5	121,4	5,24	1	t	J _{4,5} =7,1
6	143,48; 143,46	-			
7	38,84; 38,82	2,37; 1,98	2	m	
8	45,5	2,05	1	m	
9	38,0	2,37	1	m	
10	43,06; 43,04	2,18; 1,09	2	m	
11; OH	77,3	3,59; 4,60	1; 1	m	
12	56,82; 56,80	1,75	1	m	
13	133,3; 133,8	5,53; 5,50	1	dd	J _{12,13} =6,4
14	133,1; 133,0	5,39; 5,37	1	dd	J _{13,14} =15,4
15; OH	75,1; 74,4	3,90; 3,77; 4,66; 4,62	1; 1	t	J _{14,15} =6,0
16	39,8; 39,6	1,60; 1,58	1	m	
17	22,8; 22,5	2,26; 2,00; 2,24; 1,91	2	m	
18	77,2; 77,1	-			
19	79,5; 79,3	-			
20	4,1	1,77	3	s	
24	16,4; 15,6	0,92; 0,89	3	d	J _{16,24} =6,8
25	36,5	2,31; 2,03	2	m	

【圖 5】



編號	¹³ C (ppm)	¹ H (ppm)	¹ H 數目
1	174,2	-	
2	33,6	2,34	2
3	25,64; 25,62	1,62	2
4	29,1	2,01	2
5	121,79; 121,76	5,27	1
6	142,96; 142,93	-	
7	38,72; 38,65	2,37; 2,00	2
8	45,1	2,23; 2,25	1
9	38,5; 38,4	2,48; 2,33	1
10	41,3; 39,1	2,39; 2,32; 1,27; 1,11	2
11	83,0; 80,1	3,95; 3,90	1
12	55,79; 55,78; 54,98; 54,96	2,16; 2,11	1
13	149,88; 149,76; 149,76; 149,68	6,88; 6,85	1
14	129,53; 129,49; 129,45; 129,13	6,28; 6,25	1
15	202,10; 202,06; 202,04; 202,03	-	
16	43,42; 43,38; 43,23; 43,18	3,00; 2,98	1
17	22,59; 22,56	2,38; 2,24	2
18	78,12; 78,10; 78,07; 78,05	-	
19	77,76; 77,75; 77,74; 77,70	-	
20	4,0	1,74	3
24	17,15; 17,13	1,10; 1,08	3
25	36,1; 36,0	2,32; 2,07	2
26	52,1	3,62	3
e	99,30; 96,8	4,64; 4,56	1
d	31,3; 31,2	1,60; 1,56; 1,44; 1,40	2
c	20,2; 19,8	1,71; 1,68; 1,48; 1,44	2
b	26,0; 25,9	1,62; 1,60; 1,47; 1,42	2
a	62,5; 61,9	3,77; 3,68; 3,42; 3,39	2

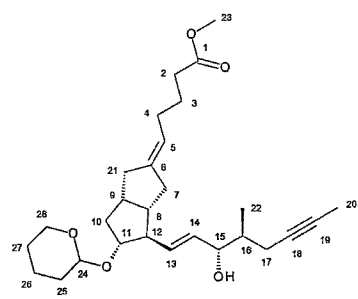
【圖 6】



編號	¹³ C (ppm)	¹ H (ppm)	¹ H 數目	多重性	偶合常數 (Hz) (x1.0/3.0Hz)
1	173.23	-	-	-	
2	32.63	2.30 ^s ; 2.295 [*]	2	m (t)	J _{2,3} =7.4
3	24.67 ^s ; 24.65 ^s	1.575 ^{**}	2	m (qui)	J _{3,4} =7.2
4	28.14	1.975 ^{***}	2	m	
5	120.77 ^s ; 120.80 ^s	5.23 ⁺	1	t	J _{4,5} =6.7
6	141.99 ^s ; 141.96 ^s	-	-	-	
7	37.69 ^s ; 37.76 ^s	β: 2.33 [*] α: 1.99 ^{***} ; 1.95 ^{***}	1 1	m m	
8	44.17 ^s ; 44.19 ^s	2.20 [*]	1	m	
9	37.50 ^s ; 37.59 ^s	2.445 ^{**}	1	m	
10	40.31; 38.14	β: 2.28 [*] ; 2.35 [*] α: 1.235 ^{***} ; 1.075 [#]	1 1	m m (ddd)	J _{10gem} =12.6; J _{8,10a} =8.2 J _{10a,11} =J _{11,12} =9.3/9.2; J _{10a,11} =7.0/6.7
11	82.02, 79.21	3.86 ^{##} ; 3.905 ^{##}	1	m (td)	J _{10a,11} =J _{11,12} =9.3/9.2; J _{10a,11} =7.0/6.7
12	54.83; 54.00	2.075 ^{***} ; 2.125 ^{***}	1	m (q)	9.2/9.0
13	148.74; 148.86	6.83 ^{###} ; 6.74 ^{###}	1	m (dd)	J _{12,13} =8.7/8.3; J _{13,14} =15.7
14	128.50 ^s ; 128.54 ^s	6.22 ^s ; 6.24 ^s	1	m (d)	
15	201.04 ^s ; 201.08 ^s	-	-	-	
16	42.27 ^s ; 42.21 ^s	2.96 ^{AA} ; 2.965 ^{AA}	1	m (sex)	J _{15,17} =J _{16,22} =6.9
17	21.60 ^s ; 21.62 ^s	a: 2.34 [*] b: 2.19 [*]	1 1	m m	
18	77.06 ^s ; 77.08 ^s	-	-	-	
19	76.76 ^s ; 76.75 ^s	-	-	-	
20	3.02	1.70 ^{AAA}	3	m (t)	J _{17,20} =2.4
21	35.07 ^s ; 35.12 ^s	β: 2.285 [*] α: 2.03 ^{***}	1 1	m m	
22	16.16	1.05 [#] ; 1.055 [#]	3	m (d)	
23	51.10	3.58 ^s ; 3.575 ^t	3	m (s)	
24	98.34; 95.81	4.525 ^{LL} ; 4.605 ^{LL}	1	m (dd)	~4.1/-3.6; ~2.6
25	30.28 ^s ; 30.38 ^s	a: 1.55 ^{**} b: 1.40 ^l	1 1	m m	
26	19.20; 18.79	a: 1.665 ^{AAA} ; 1.645 ^{AAA} b: 1.41 ^l ; 1.44 ^l	1 1	m m	
27	24.96 ^s ; 25.02 ^s	a: 1.44 ^l b: 1.38 ^l	1 1	m m	
28	61.57; 60.89	a: 3.73 ^s ; 3.65 ^s b: 3.38 ^{ll} ; 3.345 ^{ll}	1 1	m m	

^s: 部分重疊之 ¹³C NMR 信號。^{*}, ^{**}, ^{***}, [#], ^{##}, ^{###}, ^{AA}, ^{AAA}, ^{LL}, ^{LLL}, ^{ll}, ^{lll}: 部分重疊之 ¹H NMR 信號。^{***}, ⁺⁺, [#] & ^{LL}, ^{LLL}, ^{lll}: 以樣品雜質的 ¹H NMR 信號重疊之部分。⁺⁺: 以 DMSO-d₆ 溶劑的 ¹H NMR 信號重疊之部分。

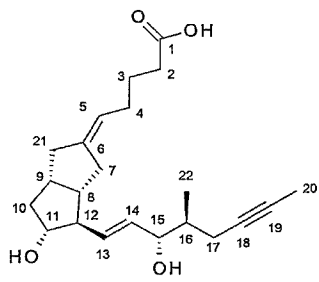
【圖 7】



編號	¹³ C (ppm)	¹ H (ppm)	¹ H 數目	多重性	偶合常數 (Hz) (J = 0-2 Hz)
1	173.24	-	-	-	
2	32.63	2.285*	2	m (t)	J _{2,3} =7.3
3	24.68§; 24.65§	1.57**	2	m (qui)	J _{3,4} =7.3
4	28.16	1.965***	2	m	
5	120.45	5.205	1	t	J _{4,5} =6.3
6	142.43§; 142.40§	-	-	-	
7	37.71§; 37.82§	β: 2.32* α: 1.98***; 1.95***	1 1	m m	
8	44.42	2.06***	1	m	
9	37.09; 37.30	2.38*	1	m	
10	40.16; 37.68§	β: 2.225*; 2.30* α: 1.17*; 0.995**	1 1	m m (ddd)	J _{10gem} =12.5/12.1; J _{9,10a} =8.0/7.6
11	82.40; 78.77	3.67; 3.76***	1	td / m (td)	J _{10a,11} =J _{11,12} =9.3/9.0; J _{10a,11} =7.1/7.0
12	54.48; 53.43	1.85***; 1.92***	1	m (td)	J _{12,13} =8.1/7.7
13	131.88; 131.77	5.50#; 5.52#	1	m (dd)	J _{13,14} =15.6/15.4
14	132.22; 132.05	5.37###; 5.40##	1	m (dd)	J _{14,15} =6.1
15	73.37; 73.53	3.78***; 3.79***	1	m / m (q/dt)	~5.5
OH-15		4.65###; 4.645###	1	m (d)	J _{15,15-OH} =5.0/4.9
16	38.75§; 38.82§	1.555**	1	m	
17	21.43	a: 2.205* b: 1.945***	1 1	m m	
18	78.21§; 78.28§	-	-	-	
19	76.13§; 76.06§	-	-	-	
20	3.12	1.73§	3	m (t)	J _{17,20} =2.2
21	35.40§; 35.45§	β: 2.285* α: 1.995***	1 1	m m	
22	15.28§; 15.31§	0.85§§; 0.86§§	3	m (d)	J _{18,22} =6.9
23	51.10	3.58§§§; 3.575§§§	3	m (s)	
24	98.39; 95.08	4.59###; 4.61###	1	m (dd) / m (t)	~4.2; ~2.6/-3.2
25	30.38§	a: 1.55** b: 1.405 ^L	1 1	m m	
26	19.24; 18.60	a: 1.66§; 1.69§ b: 1.41 ^L ; 1.44 ^L	1 1	m m	
27	25.05§; 25.10§	a: 1.44 ^L b: 1.395 ^L	1 1	m m	
28	61.47; 60.64	a: 3.73***; 3.745*** b: 3.385 ^L ; 3.36 ^L	1 1	m m	

§ : 部分重疊之 ¹³C NMR 信號。* , ** , *** , ++ , ## , ### & , && , &&& L , LL : 部分重疊之 ¹H NMR 信號。*** , + , ++ , ## && , L : 以樣品雜質的 ¹H NMR 信號重疊之部分。

【圖 8】

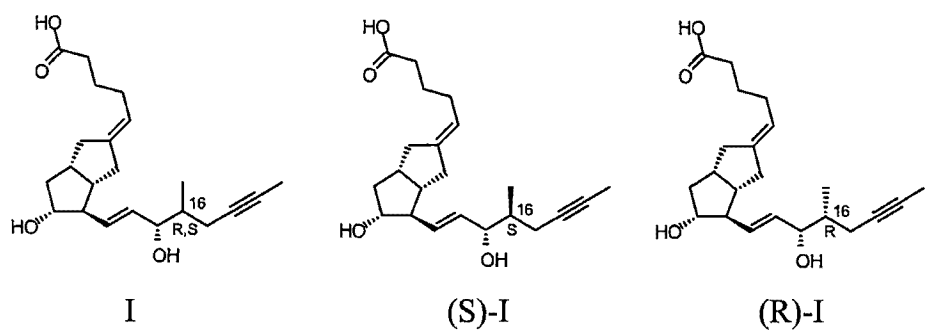


編號	¹³ C (ppm)	¹ H (ppm)	¹ H 數目	多重性	偶合常數 (Hz) (+/- 0.2Hz)
1	174.44	-	-	-	
COOH-1		11.945	1	br	
2	33.15	2.19*	2	m (t)	J _{2,3} =7.3
3	24.90	1.535**	2	m (qui)	J _{3,4} =7.3
4	28.33	1.965***	2	m	
5	120.45	5.205	1	t	J _{4,5} =6.3
6	142.53	-	-	-	
7	37.87	β: 2.305* α: 1.945***	1 1	m m	
8	44.58	2.02***	1	m	
9	37.07	2.34*	1	m	
10	42.08	β: 2.14* α: 1.055	1 1	m (dt) m (ddd)	J _{10gem} =12.3; J _{8,10g} =7.5 J _{8,10a} =7.9
11	76.37	3.555*	1	td	J _{10g,11} =J _{11,12} =9.2; J _{10a,11} =7.2
OH-11		4.54**	1	br	
12	55.86	1.715***	1	m (td)	J _{8,12} =9.2
13	132.85	5.47#	1	dd	J _{12,13} =7.5; J _{13,14} =15.4
14	131.98	5.33###	1	dd	J _{14,15} =6.9
15	74.18	3.735	1	t (dd)	J _{15,16} =5.9
OH-15		4.60**	1	br	
16	38.68	1.545**	1	m	
17	21.58	a: 2.215* b: 1.955***	1 1	m m	
18	78.34	-	-	-	
19	76.20 [§]	-	-	-	
20	3.18	1.735***	3	m (t)	J _{17,20} =2.4
21	35.58	β: 2.285* α: 1.99***	1 1	m m	
22	15.44	0.85###	3	m (d)	J _{16,22} =6.7

§: 以 16-R-ILO-12 異構物的 ¹³C NMR 信號重疊之部分。*, **, ***, **, ***: 部分重疊之 ¹H NMR 信號。#, ##, ###: 以 16-R-ILO-12 異構物之 ¹H NMR 信號重疊之部分。*: 以水之 ¹H NMR 信號重疊之部分。

【圖 9】

特徵化學式：



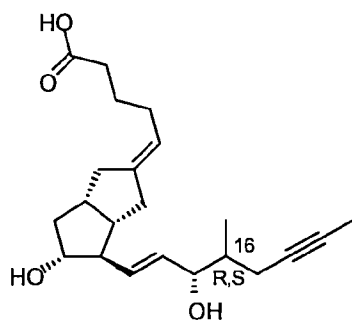
【發明說明書】

【中文發明名稱】 製備伊洛前列素之方法

【英文發明名稱】 PROCESS FOR THE PREPARATION OF ILOPROST

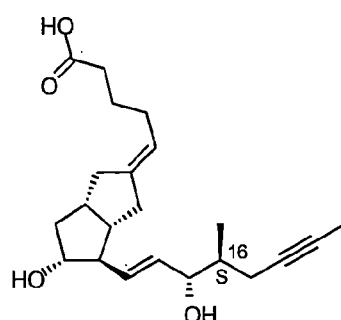
【技術領域】

【0001】 吾等發明之目的為通過新中間物製備式I之伊洛前列素、分離呈固體形式之伊洛前列素、以及製備式(S)-I之16(S)-伊洛前列素和式(R)-I之16(R)-伊洛前列素異構物，及分離呈固體結晶形式的式(S)-I之16(S)-伊洛前列素之方法。



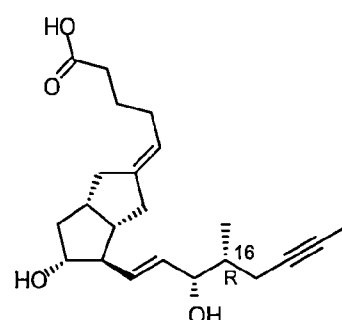
I

伊洛前列素



(S)-I

16(S)-伊洛前列素

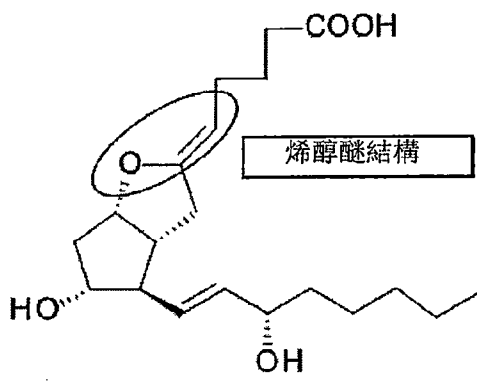


(R)-I

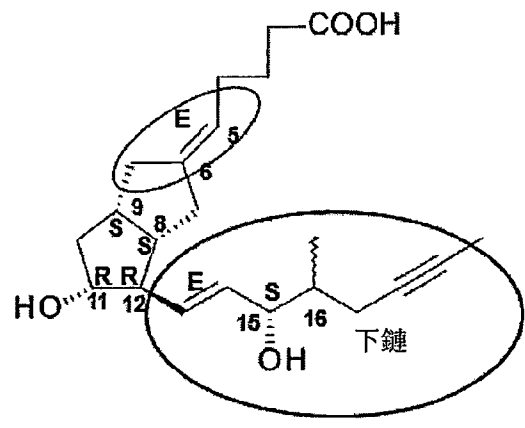
16(R)-伊洛前列素

【先前技術】

【0002】 伊洛前列素 (Iloprost) 為卡巴環素 (carbacyclin) 衍生物。卡巴環素其架構為經修飾之前列腺環素，其中含氧之五員環中的氧原子係以碳原子置換。卡巴環素不含有非常敏感的烯醇醚結構部分，因此其在化學上比前列腺環素更穩定。卡巴環素結構之化學及生化性質，以及早期合成，係概述於刊物 R. C. Nickolson, M. H. Town, H. Vorbrüggen, Prostacyclin-analogues, *Medicinal Research Reviews*, Vol. 1985, 5 (1), 1-53中。



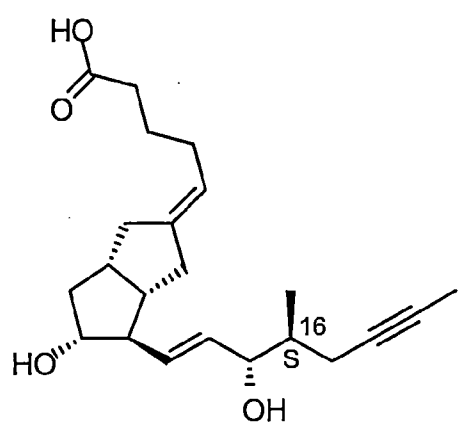
前列腺環素



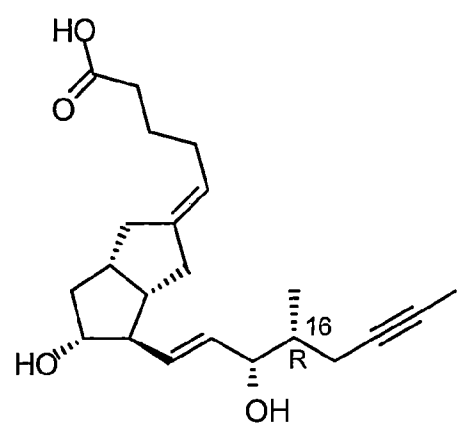
伊洛前列素

【0003】伊洛前列素含有6個不對稱中心，且其為兩個非鏡像異構物約1:1比例的混合物，因為在位置16的碳原子其組態就甲基的立體位置而言可為(R)或(S)。儘管目前以16(R)-伊洛前列素與16(S)-伊洛前列素約1:1比例的混合物用於治療，但是兩種異構物的活性不同，16(S)-伊洛前列素更有效（*Biochimica et Biophysica Acta, Biomembranes* 1988, 942(2), 220-6; *Prostaglandins*, 1992, 43, 255-261）。監管機構正敦促以16(S)-伊洛前列素開發成醫藥活性成分。

【0004】在此應注意，下鏈的碳原子在各種情況下皆根據前列腺素化學中認可的規則編號。此編號在某些情況下不同於化學文摘(Chemical Abstract, CAS)及IUPAC名稱。在迄今已知的化合物的實例中係使用CAS名稱，而對新化合物係使用IUPAC名稱。



16(S)-伊洛前列素



16(R)-伊洛前列素

伊洛前列素非鏡像異構物

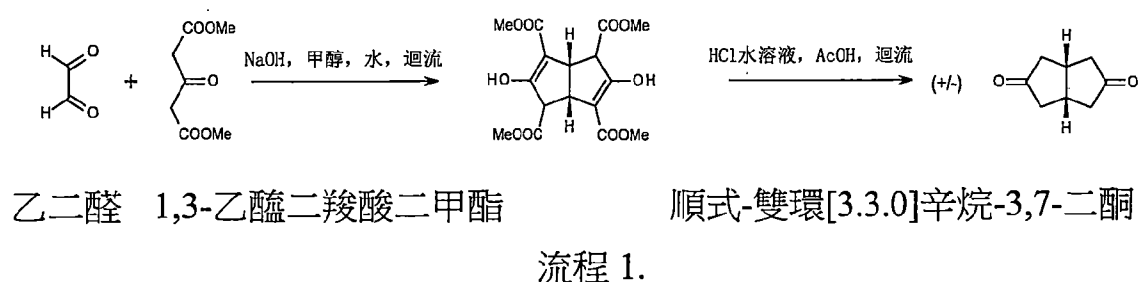
【0005】 在治療中，伊洛前列素係用於治療周邊動脈疾病（周邊動脈血管阻塞疾病，PAOD）（1992，Bayer Schering Pharma）及肺高血壓（2004，Bayer Schering Pharma）。

【0006】 伊洛前列素合成的關鍵步驟為建構經適當取代之含有兩個五員環的雙環。

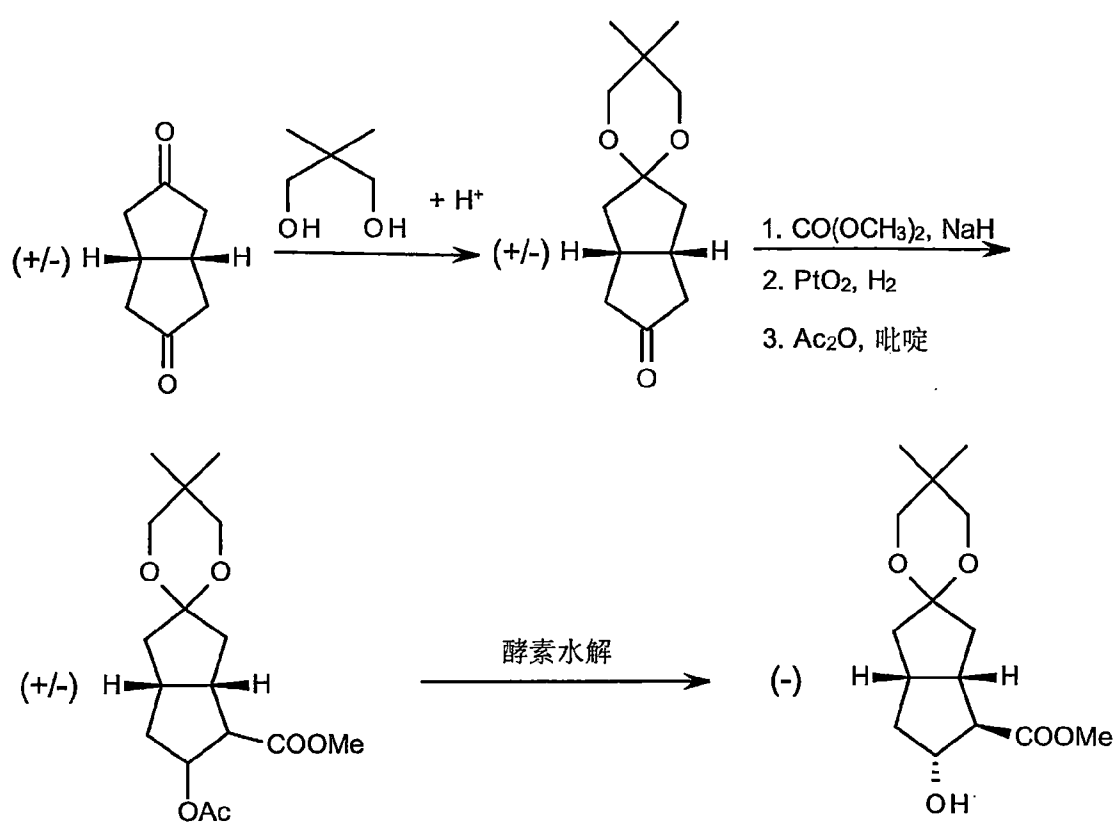
【0007】 製備經適當取代之雙環酮的最常見方法所引用之文獻，可於最新的刊物中發現，其說明光學活性16(S)-伊洛前列素之合成：

S. Chandrasekhar, Ch. Sridhar, P. Srihari, *Tetrahedron Asymmetry*, 2012, 23, 388-394 ;
H-J. Gais, G. J. Kramp, D. Wolters, L. R. Reddy, *Chem. Eur. J.*, 2006, 12, 5610-5617 ;
G. J. Kramp, M. Kim, H-J. Gais, C. Vermeeren, *J. Am. Chem. Soc.*, 2005, 127, 17910-17920 。

【0008】 雙環酮係藉由乙二醛與1,3-乙醯二羧酸二甲酯反應而製得（A. Gawish, U. Weiss, *Org. Synth.*, 1986, 64, 27-38 ; H. Dahl (Schering AG), DE 3816801, J. A. Caedieux, D. J. Buller, P. D. Wilson, *Org. Lett.*, 2003, 5, 3983-3986）（流程1.）。

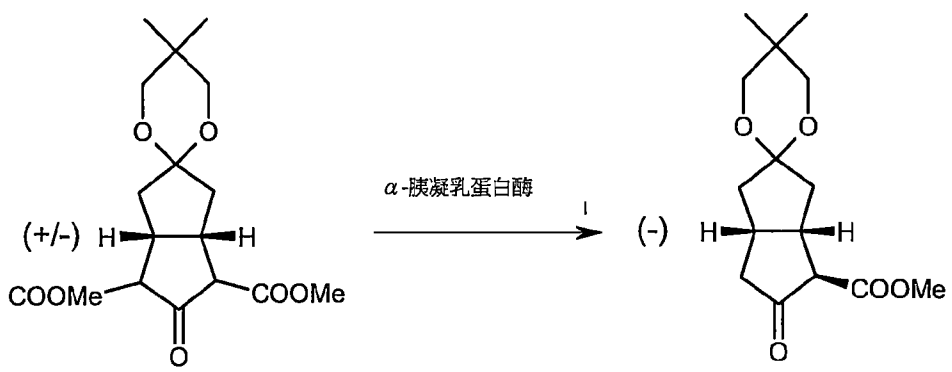


【0009】 將順式-雙環[3.3.0]辛烷-3,7-二酮以新戊二醇選擇性地縮酮化，將單縮酮與碳酸二甲酯在氫化鈉的存在下反應，將側氧基還原，將醇乙醯化，且用酵素來水解乙酸酯（H. Dahl (Schering AG), DE 3816801）（流程2.）。



流程 2.

【0010】 Schering的研究者亦發展出利用酵素，將甲氧基羰基二取代之單縮酮加以選擇性單甲氧基羰基化的反應（K. Petzoldt, H. Dahl, W. Skuballa, M. Gottwald, *Liebigs. Ann. Chem.*, 1990, 1087-1091.）（流程3.）。

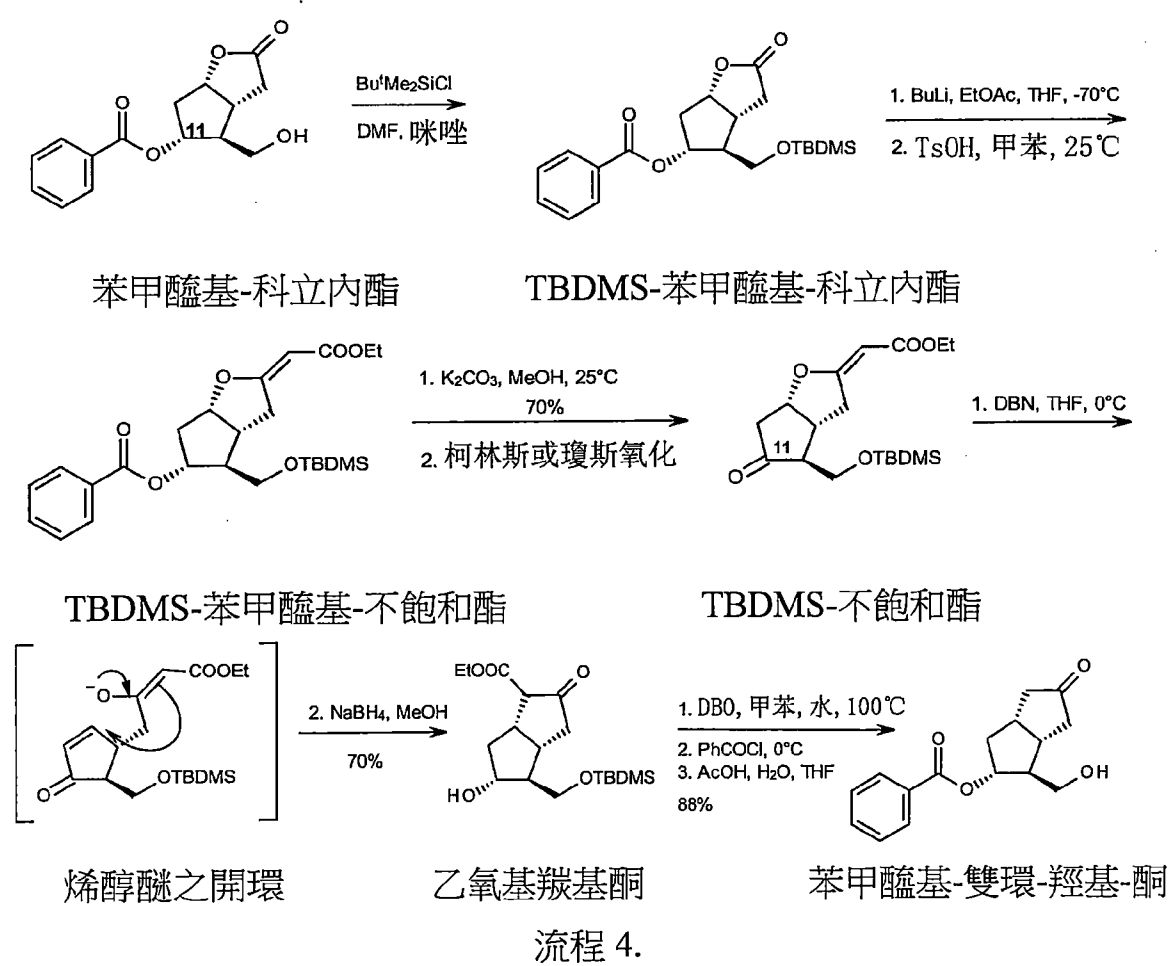


流程 3.

【0011】 適當取代之雙環亦可自經適當取代之手性科立（Corey）內酯來形成，該內酯為最常用於前列腺環素衍生物之起始材料。

【0012】 在Skuballa及Vorbrüggen之方法（*Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 1981, 20, 1046-1048）中，含有苯甲醯基保護基之科立內酯的一級羥基基團，係以三級丁基二甲基矽基氯化物（TBDMSCl）來保護。

【0013】 所述TBDMS-苯甲醯基-科立內酯，係與鋸化乙酸乙酯在THF中於(-)70℃下反應，接著消去從所得之羥基酯中去除水。所述TBDMS-苯甲醯基-不飽和酯其苯甲醯基保護基，係在碳酸鉀的存在下以甲醇分解法進行裂解，二級羥基係以鉻加以氧化而轉化成側氧基。所述TBDMS-不飽和酯的反應性烯醇醚環，係在以1,5-二氮雜雙環[4.3.0]壬-5-烯（DBN）處理時經歷開環並環化成酮。11-側氧基係以硼氫化鈉在一鍋反應中還原成二級醇基團。還原之選擇性係因相鄰基團的參與而被確保，但沒有給出差向異構物的純度，儘管這對光學異構物的光學純度及量具至關重要。開環及側氧基還原之總產率為70%。乙氧基羰基酮的乙氧基羰基，係在1,4-二氮雜雙環[2.2.2]辛烷（DBO）的存在下，於甲苯水溶液中以回流來移除，所述二級羥基係以苯甲醯基來保護，一級羥基的矽基保護基係被裂解。該三個步驟之總產率為43%。（流程4.）



流程 4.

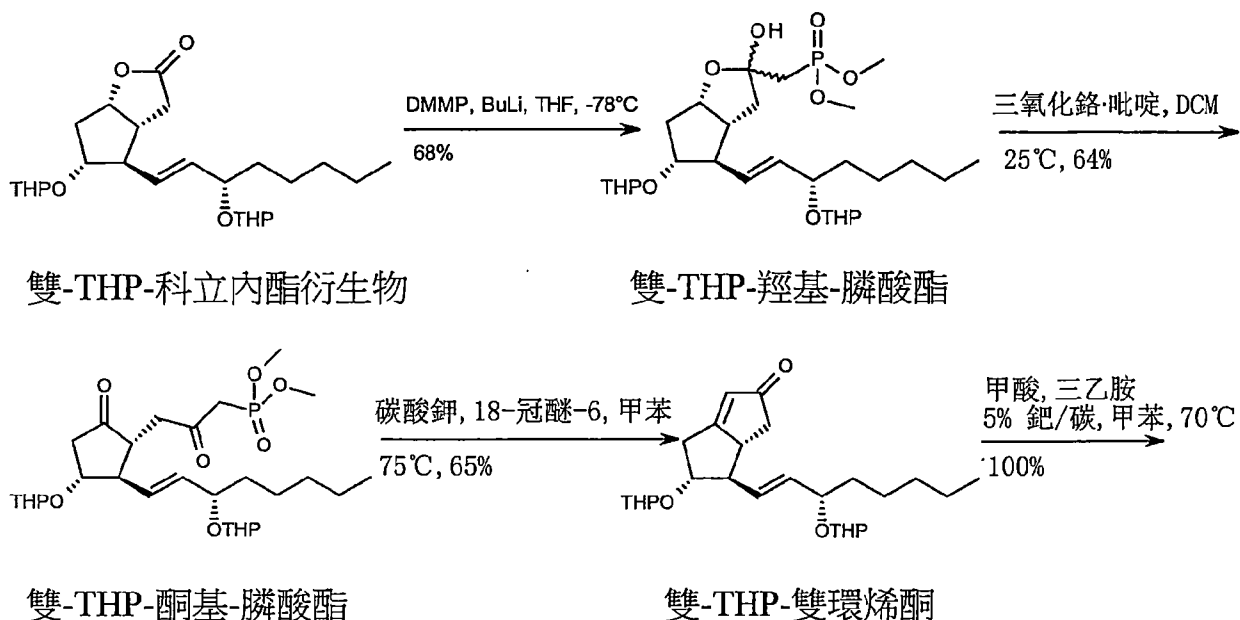
【0014】 伊洛前列素之下鏈及上鏈，可自經保護之雙環羥基-酮以Wittig或經修飾之Wittig反應來形成。

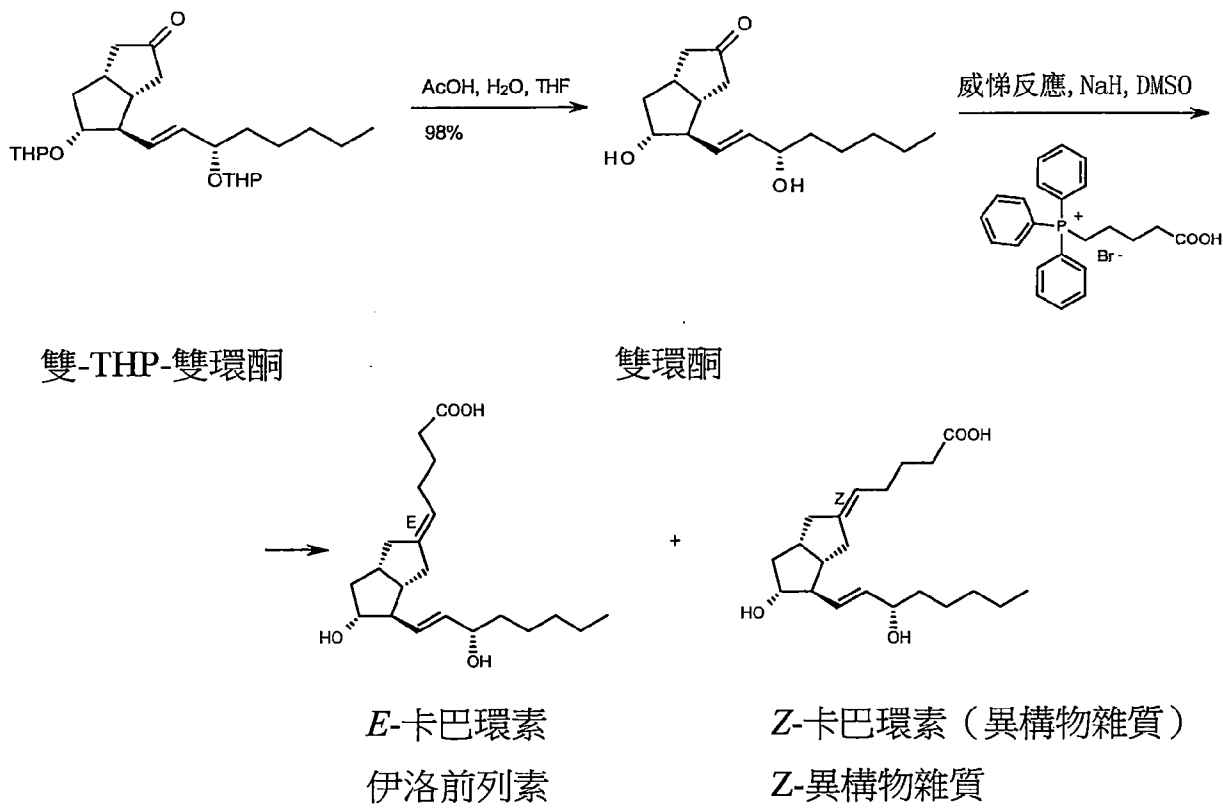
【0015】該方法的優點在於，合成卡巴環素所需之光學活性雙環酮中間物係自廣泛用於前列腺素化學的光學活性科立內酯開始形成。然而，缺點在於科立內酯與乙酸乙酯之鋰化合物的反應，亦給出許多副產物，其顯著地降低了產率（參考的刊物未給出該步驟的產率）。

【0016】根據Upjohn方法（P. A. Aristoff, P. D. Johnson, A. W. Harrison, *J. Org. Chem.*, 1981, 46, 1954-1957.），已含有下鏈的經保護之科立內酯，係被轉化成適於製備卡巴環素之中間物。

【0017】在第一步驟中，雙-THP-科立內酯衍生物（THP = 四氫吡喃基）係以甲基膦酸二甲酯（DMMP）之鋰鹽處理。所得之雙-THP-羟基-膦酸酯係以經修飾之柯林斯氧化反應（Collins oxidation），氧化成雙-THP-酮基-膦酸酯。所述雙-THP-酮基-膦酸酯之分子內霍納爾－沃茲沃思－埃蒙斯

（Horner-Wadsworth-Emmons，HWE）反應，提供了雙-THP-雙環烯酮。所述烯酮的雙鍵係以轉移氫化作用進行飽和化（雙-THP-雙環酮），接著將THP保護基以酸性水解移除（雙環酮）。已含有下鏈的雙環酮其上鏈係以威悌反應（Wittig reaction）來形成。反應所需之磷烷係由溴化4-羧基丁基三苯基磷進行原位製備。除了所欲之具有*E*-幾何構型雙鍵的產物（65%）以外，所述反應亦生產大量的*Z*-異構物（35%）（流程5.）。





流程 5.

【0018】 該方法含有可規模化的步驟，並具有良好的產率，其缺點在於上鏈的形成不具有選擇性，產品含有大量的Z-異構物污染。在後來的刊物中 (P. A. Aristoff, P. D. Johnson, A. W. Harrison, *J. Org. Chem.*, 1983, 48, 5341-5348.)，作者說明具有更高產率的上述化學步驟。

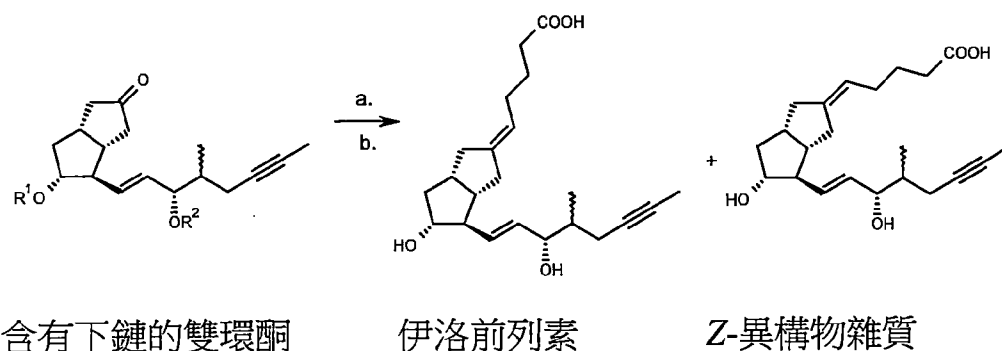
化學步驟	<i>J. Org. Chem.</i> , 1981, 46, 1954	<i>J. Org. Chem.</i> , 1983, 48, 5341	在 JOC 刊物 中對所欲中間 物計算之產率	本發明申請案之 Chinoïn 方法
a)形成膦酸酯	68% (起始材料的 20%)	99% (起始材料的 20%)	79%	96%
b)氧化反應	64% (經消去之產物 III 的 29%) **	64% (經消去之產物 III 的 29%) **	35%	63% (≤5%經消去之產 物) **
c) HWE 反應	65%	77%	77%	65%*
Wittig 反應 (E/Z 異構物%)		65%:35%		60%:40%
II-VII 之總產率			21.3%	39.3%

*有回收 (連同 UV 異構化)

**經消去之產物 III 其結構係顯示於流程 9 中。

【0019】 為了改進形成上鏈的威梯反應之選擇性，已進行許多嘗試。

【0020】 Schering的研究者 (J. Westermann, M. Harre, K. Nickish, *Tetrahedron Letters*, 1992, 33, 8055-8056.) 研究了已含有下鏈的雙環酮其保護基及Wittig反應的反應條件係如何影響反應之選擇性。



流程 6.

【0021】 a. 威悌反應；溴化4-羧基丁基三苯基磷/三級丁醇鉀

【0022】 b. 去保護，若R¹及/或R²不為氫

【0023】 以所述實驗為基礎，彼等提出最差的異構物比 (E:Z= 60:40) 係藉由使用THP保護基 (R¹=R²=THP) 及DMSO-THF溶劑混合物而獲得。

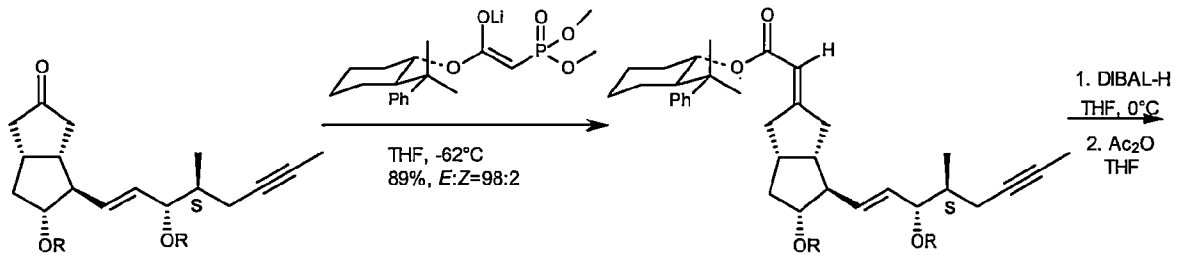
【0024】 當雙環酮不含有保護基 (R¹=R²=H) 並選擇二甲氧基乙烷作為溶劑時，則達成最好的異構物比 (E:Z= 90:10)。

【0025】 H-J. Gais及其同事 (*J. Am. Chem. Soc.*, 2005, 127, 17910-17920) 重複了自含有伊洛前列素之手性下鏈的科立內酯所開始之反應，但是彼等獲得更為不利的異構物比 (E:Z= 62:38)。

【0026】 調查文獻數據，迄今已知用於建構上鏈的最具有選擇性之方法，係為H-J. Gais及其同事所發展出者 (G. J. Kramp, M. Kim, H-J. Gais, C. Vermeeren, *J. Am. Chem. Soc.*, 2005, 127, 17910-17920；H-J. Gais, G. J. Kramp, D. Wolters, L. R. Reddy, *Chem. Eur. J.*, 2006, 12, 5610-5617)。所述方法係被發展來合成含有手性下鏈的伊洛前列素。

【0027】 所述上鏈係以兩個步驟建構。第一步驟，係確保選擇性，其以手性膦酸酯來進行。手性膦酸酯之鋰鹽係在(-)78至(-)62℃下，與對應於伊洛前列素但含有手性下鏈的經保護之雙環酮進行反應。手性HWE反應係自300毫克的雙環酮開始進行。在所述反應中，僅形成2%之Z-異構物。所述酯基團係以氫化二異丁基鋁 (DIBAL-H) 還原成醇，而所述醇係以乙醯基加以保護。將三級丁基二甲基矽基 (TBDMS) 所保護之銅酸鹽試劑對乙醯基衍生物進行處理，以建構

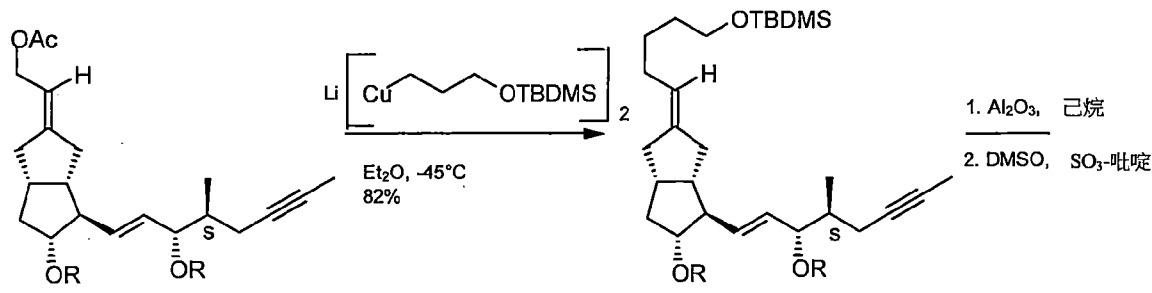
出帶有適當的碳原子數目之上鏈。一級醇的保護基係以溫和的去矽烷化（於乙烷中以中性氧化鋁進行處理）來移除，所述一級醇係以DMSO-吡啶試劑氧化成醛。所述醛係以硝酸銀氧化成酸，在移除保護基後，獲得含有手性下鏈的(16S)-伊洛前列素（流程7。）。



R=三級丁基二甲基矽基

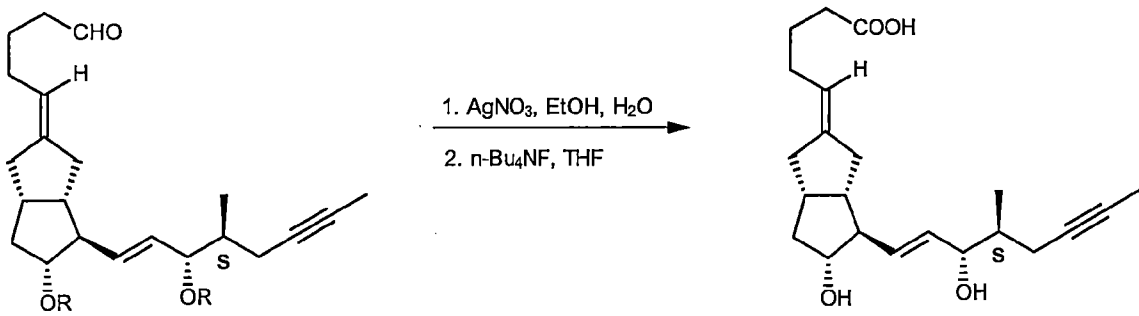
具有手性下鏈的 16(S)-伊洛前列素中間物

含有手性酯之上鏈



16(S)-乙醯基衍生物

16(S)-TBDMS-伊洛前列素-醇



16(S)-伊洛前列素-醛

16(S)-伊洛前列素

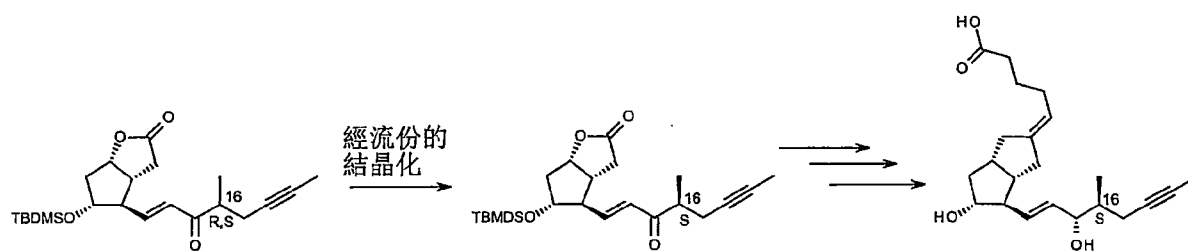
流程 7.

【0028】 所製備的16(S)-伊洛前列素量為20毫克，其物理狀態未經分析評估。

【0029】 上述方法的優點在於，於上鏈建構期間僅形成2%之Z-異構物雜質。缺點：其難以規模化，其應用極端的反應條件，且在多步合成中使用昂貴的試劑。

【0030】 在CN 107324986的專利說明書中，係描述了手性(S)-TBDMS-烯酮之製備，其係對消旋性TBDMS-烯酮進行分級結晶來獲得（圖8.）。

【0031】 16(S)-伊洛前列素可自手性(S)-TBDMS-烯酮來製備。



消旋性 TBDMS-烯酮

16(S)-TBDMS-烯酮

16(S)-伊洛前列素

TBDMS = 三級丁基二甲基矽基

流程 8.

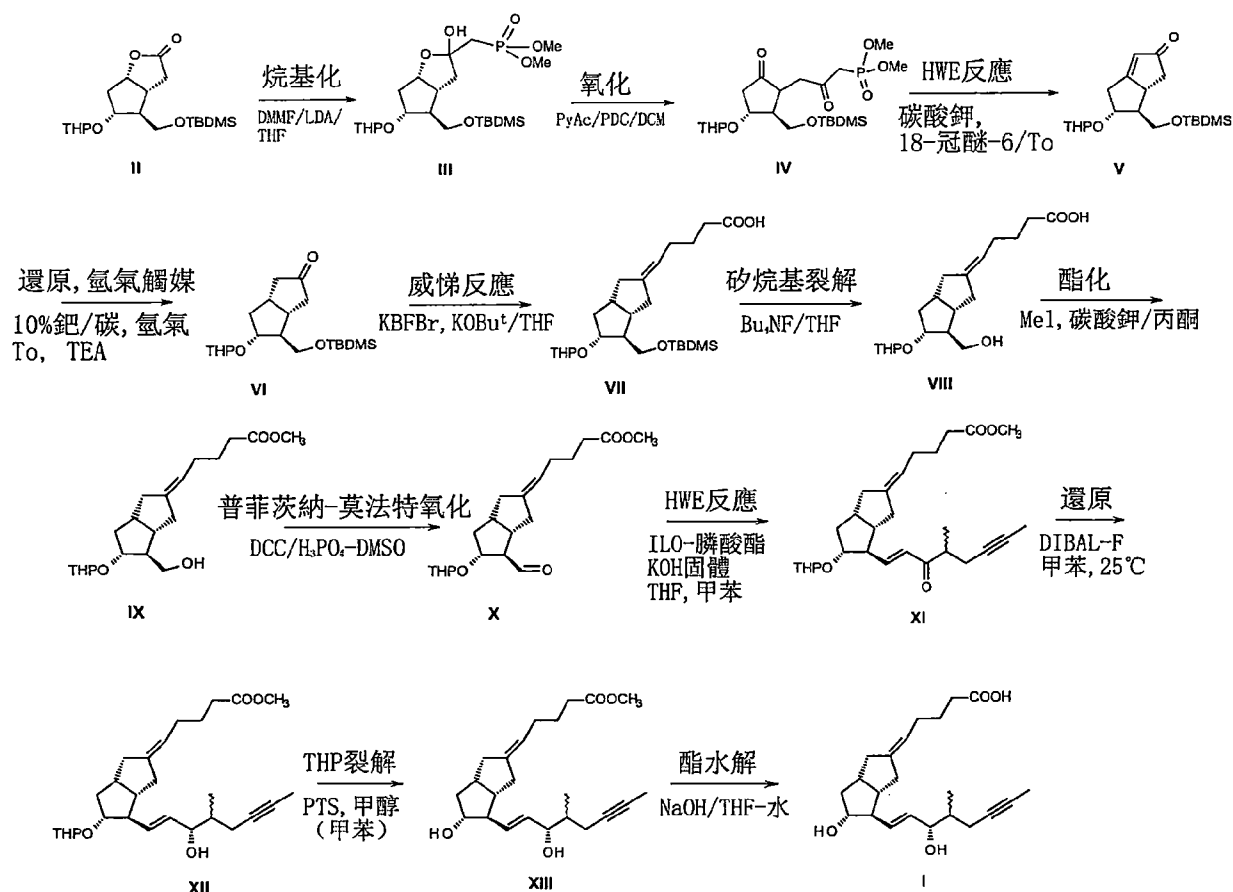
【0032】 該方法為16(S)-伊洛前列素之正式合成法。該專利申請案僅含有手性烯酮之製備。關於16(S)-伊洛前列素之製備及物理特徵，既沒有給出製備實施例，亦沒有給出其物理特徵。

【0033】 吾等的目標係發展出伊洛前列素之替代合成法，相較於迄今已知的方法，其提供了更好的產率。

【發明內容】

【0034】 本發明之說明

【0035】 在本發明申請案中所主張的根據本發明之方法，係概述於流程9中。



流程 9.

【0036】 在根據本發明之方法中，首先係將上鏈建構至式II的經保護之科立內酯中。

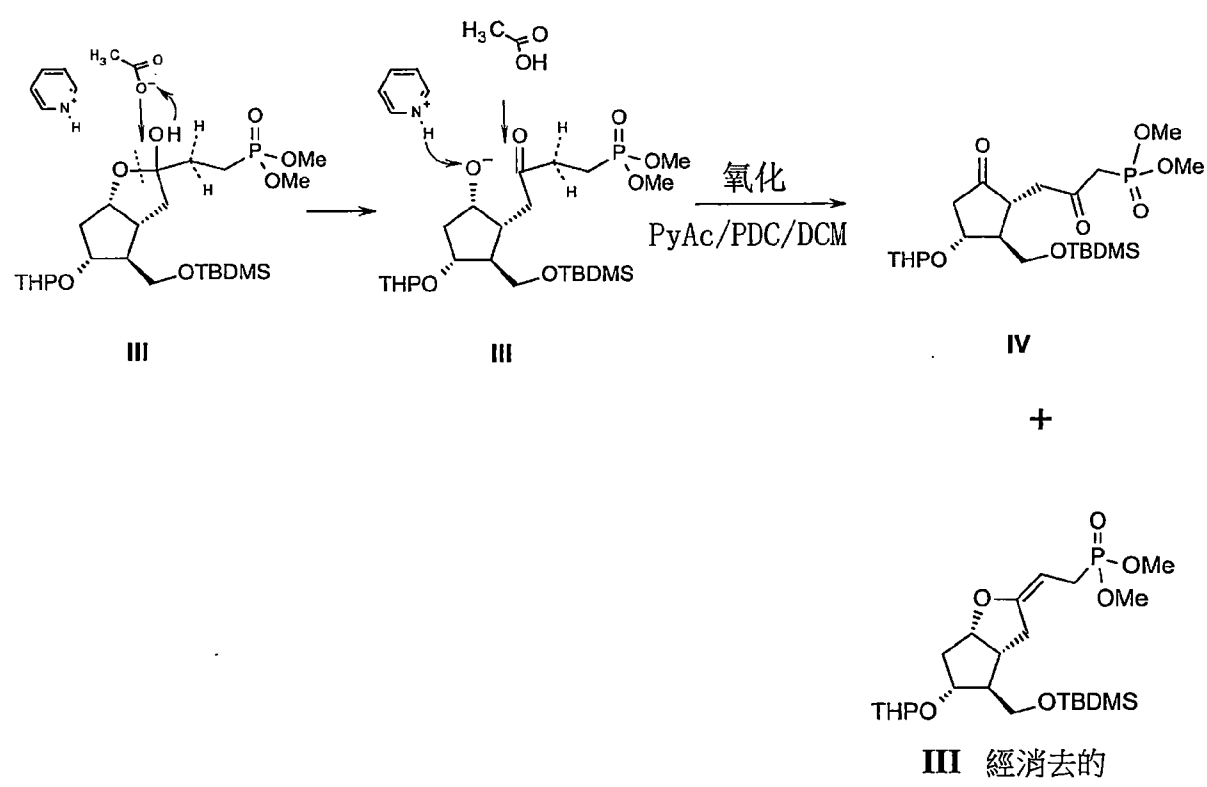
【0037】 在製備化合物III的過程中，需要強鹼使甲基磷酸二甲酯去質子化以形成磷酸酯。然而，施加過量的強鹼（例如丁基鋰）會使內酯環（潛在的羧酸酯）開環。

【0038】 當使用強鹼（例如丁基鋰）時，自開環的內酯環所形成的陰離子不會被磷酸酯給烷基化，且在後處理中會獲得原來的起始材料，其量取決於反應條件而多達20%。

【0039】 在根據本發明之方法中，係施加使二甲基磷酸甲酯選擇性地去質子化之二異丙基胺化鋰或二烷基胺化鋰，內酯環不會開環（維持完整），因此化合物II係全數經磷酸酯烷基化而形成磷酸酯，起始材料的量在後處理之後係維持低於2%。

【0040】 在上述化合物的例子中，較佳地係施加二異丙基胺化鋰，因為可自產物中移除自試劑所釋出的二異丙胺。

【0041】 在製備式IV化合物的期間，



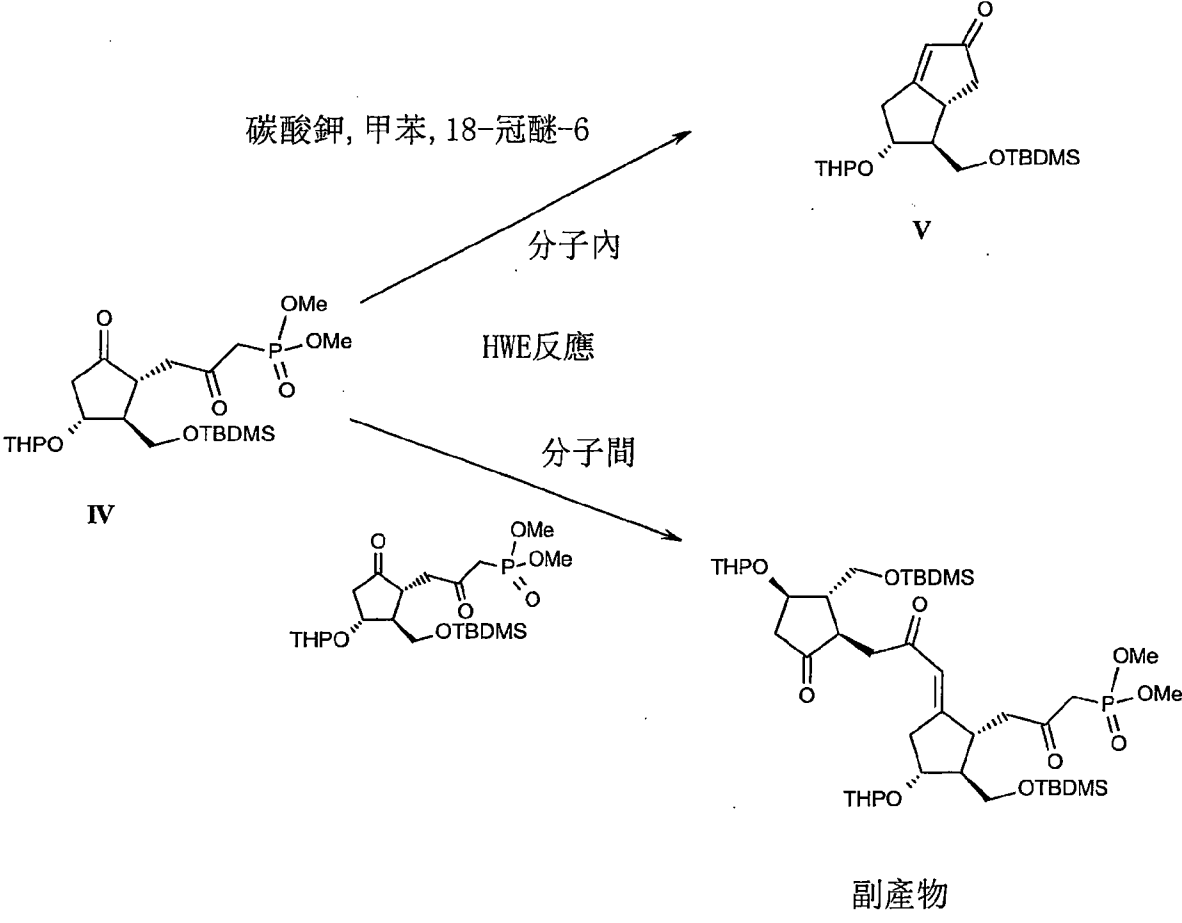
流程 10.

【0042】 內半縮醛環（lactol ring）需進行開環（縮酮裂解），且必須使釋放之二級羟基氧化。反應顯然必須在酸性介質中進行，因為在鹼性條件下，不受控制的HWE反應會開始供應經消去之副產物III（流程10。）。

【0043】 在文獻中（“Synthesis of a carbaprostacyclin intermediate -6β-[(tert-butyldimethylsiloxy)methyl]-7-α-[(tetrahydropyran-2-yl)oxy]bicyclo[3.3.0]octan-3-one”, Huaxue Xuebao, 1987, 45(7), 727-9；US4420632 A1、US 9831213、GB 2070596、GB 2070596），柯林斯氧化劑（Collins oxidant）：CrO₃·吡啶、瓊斯試劑（Jones reagent）：CrO₃·硫酸水溶液、PCC，及PDC氧化的酸性條件係單純用來開環，然而在強酸條件下，所述縮酮會經由脫水而供應約20-30%所謂經消去之含有雙鍵的化合物III。

【0044】 在根據本發明之方法中，內半縮醛環係在非常溫和的酸性條件下，以乙酸吡啶鹽進行開環，且在內半縮醛開環後，釋放之羟基係以PDC加以氧化，其係在較PCC來得溫和的條件下進行操作。氧化係緩慢地發生，但是所謂經消去之雜質及分解產物的量更少，係少於5%。

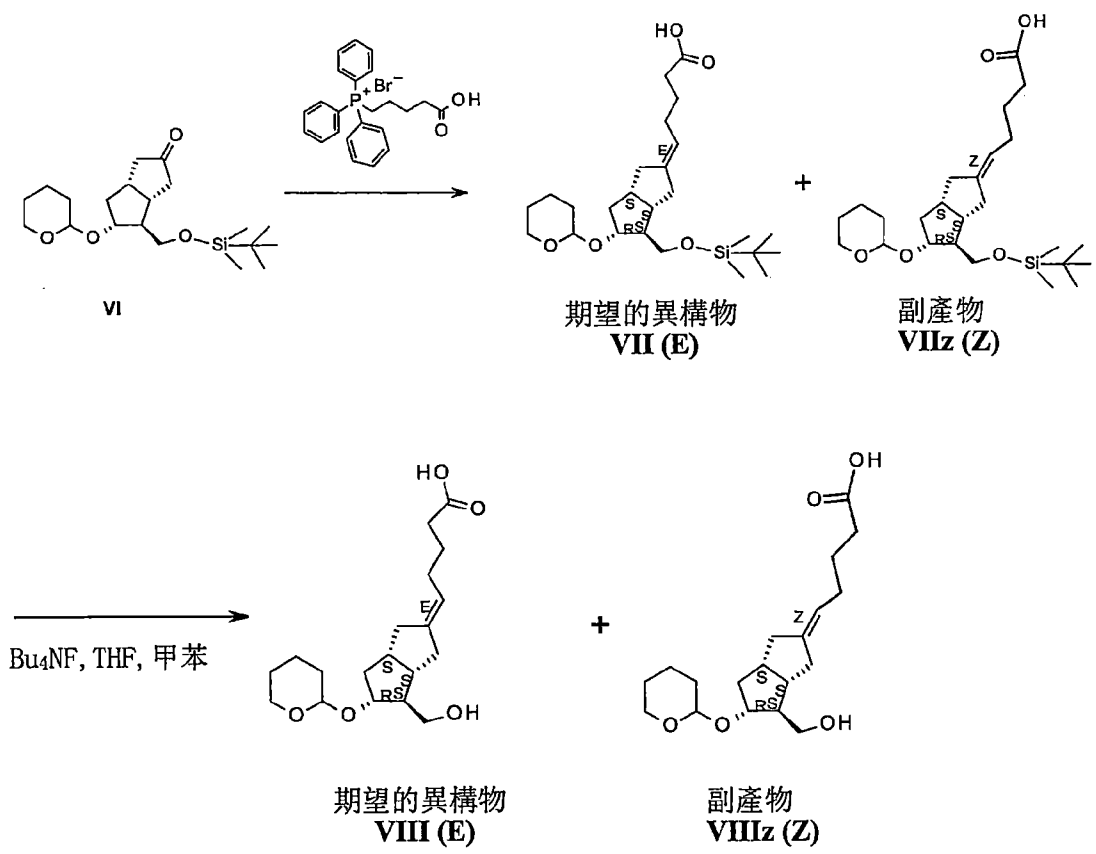
【0045】 類似於文獻中已知的方法，用來製備式V化合物的根據本發明之方法亦於甲苯介質中使用碳酸鉀，分子內HWE（Horner-Wadsworth-Emmons）反應之觸媒為18-冠醚-6試劑。然而，所述已知方法已由吾等所發展出來。在此反應步驟中，分子內及分子間的兩種HWE反應係彼此競爭。適當的條件（例如高稀釋：較佳為30-45倍、高溫：90-110℃及所應用之添加方法）係有利於分子內HWE反應。在吾等的添加方法中，係將IV之溶液非常緩慢地逐滴添加至回流的試劑溶液中，因此其係立即進行分子內反應。因為沒有過量的IV，所以不會有機會形成二聚物及參與分子間威梯反應。結果：二聚物的比例係自15%下降至少於3%。產率係自35%增加至50%（流程11.）。



流程 11.

【0046】 為了要製備式VI化合物，亦應用在文獻中使用之方法，以鈀/碳（palladium on charcoal）之還原反應來進行，其係因所施加之含有三乙胺的甲苯溶劑會保護THP保護基。中間物係以層析法加以純化。還原反應亦可使用雷尼鎳（Raney-Nickel）觸媒來進行。

【0047】 在根據本發明之方法中，所述上鏈係在以Wittig反應來製備式VII化合物的步驟中加以建構。所欲之化合物VII中及以副產物獲得的非所欲異構物雜質VIIz中的TBDMS保護基，係以氟化四丁基銨（Bu₄NF）來移除，所得之化合物VIII（E-異構物）及Z-異構物雜質VIIIz係以重力層析法加以分離。Z-異構物雜質的量可藉由高性能層析法進行純化而降低至0.2-0.5%（光學純度，非鏡像異構物過量（dc）=99.0至99.6%）。比較：在文獻中所述之方法，立體選擇性Wittig反應所達成之純度僅dc=96%。（流程12.）



流程 12.

【0048】 在根據本發明之方法中，非所欲Z-異構物（VIIIz）可再循環至合成中。在吾等的再循環方法中，非所欲Z-異構物係在甲苯介質中於敏化劑（10 莫耳%之二甲基二硫）的存在下，於UV反應器中進行異構化，且吾等自含有 10-30%E-異構物的混合物係獲得具有約55%E-異構物含量的產物，其在層析法純化後提供41%產率之E-異構物（VIII），其可再循環至純化製程中。自中間物VI開始的中間物VIII其產率為65%。比較吾等方法與H-J. Gais及其同事的技術可

行性及費用，在HWE反應中係應用手性膦酸酯，吾等可說明根據本發明之方法更合乎經濟，其不需要以多步製備之昂貴的手性膦酸酯。

【0049】 式VIII化合物係以已知的方法在丙酮中於碳酸鉀的存在下，以甲基碘進行酯化，以提供式IX之酯。

【0050】 自化合物IX製備出式X化合物，已開發出三種方法，以DMSO及含有DCC或DIC之磷酸所進行的普菲茨納－莫法特氧化反應（Pfitzner-Moffatt oxidation），以及Anelli氧化反應（次氯酸鈉、TEMPO觸媒）。下鏈係以HWE方法，從所獲得的式X化合物來加以建構。

【0051】 當應用普菲茨納－莫法特氧化反應時，在HWE反應期間，膦酸酯較佳地係於一鍋釋放。在氧化後，式X化合物係於甲苯溶液中，將少量THF添加至溶液中，接著添加ILO-膦酸酯及接著添加固態的KOH。KOH的有利效果在於其不溶於反應混合物中，因此其單獨只與ILO-膦酸酯反應且幾乎不與醛X反應，因此自醛所形成之雜質量非常低。

【0052】 與普菲茨納－莫法特氧化反應相比，以TEMPO觸媒進行之氧化反應的優點在於，其不產生難以移除的大量胺甲醯胺衍生物。

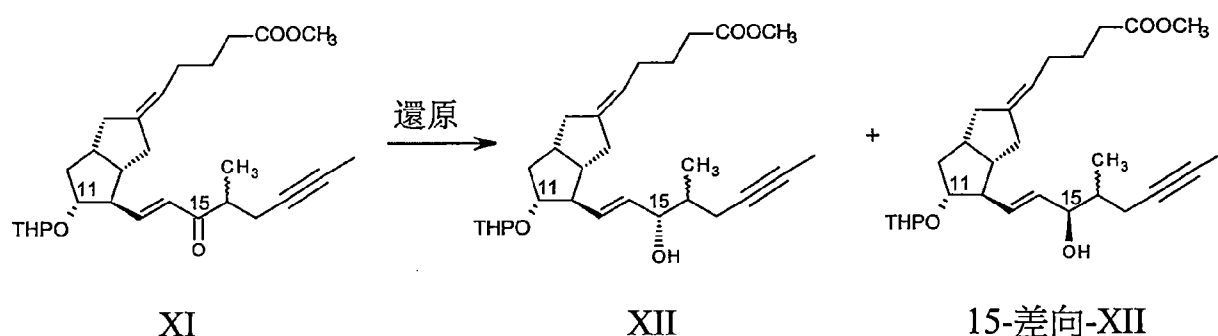
【0053】 式X及XI化合物為新化合物。

【0054】 在根據本發明之方法中，式XI化合物係被還原。

【0055】 已試過四種不同的還原劑（氯化銻(III)/NaBH₄、兒茶酚硼烷-CBS-噁氮雜硼雜環戊烷（oxazaborolidine）觸媒、二異茨醇-氧基-二異丙基鋁酸鹽、DIBAL-F）。亦研究其他參數（例如溫度）的效應。

【0056】 結果最有利的還原劑為DIBAL-F，此試劑係藉由將氫化二異丁基鋁與2,6-二-三級丁基-4-甲基酚反應而製得。

【0057】 主要雜質為還原反應的副產物，11-THP-15-差向-伊洛前列素甲酯。（流程13.）



11-THP-15-差向-伊洛前列素甲酯

流程 13.

【0058】 在使用DIBAL-F還原劑之還原反應中，產物及15-差向異構物之比例為75:25（在使用氯化鋇/硼氫化鈉試劑的第一實驗中，此異構物比為60:40）。

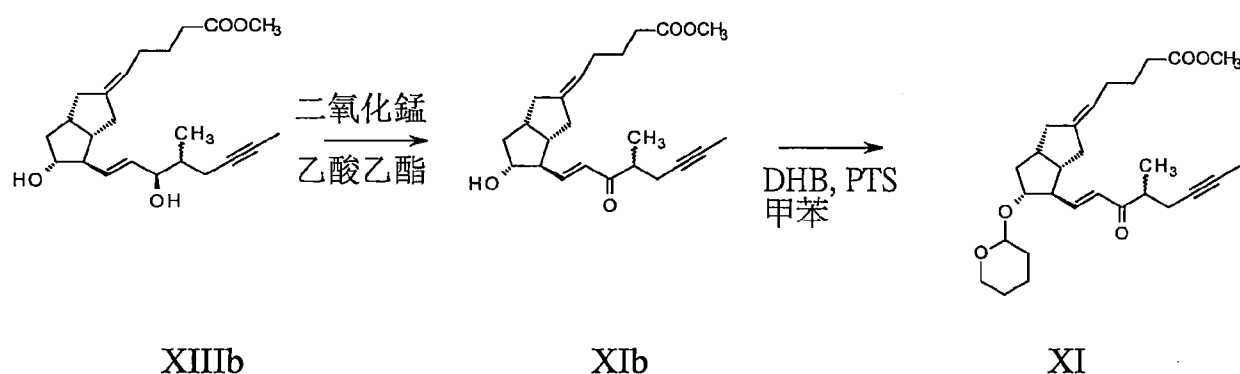
【0059】 在分解還原劑及移除水溶性副產物後，THP基團係以甲醇及對-甲苯磺酸加以裂解。在較佳的方法中，不對甲苯溶液進行後處理，但移除保護基而不分離式XII化合物。

【0060】 式XII化合物為新化合物。

【0061】 式XIII化合物可用層析法加以純化。在正相重力層析法（正己烷：乙酸乙酯）期間，還原反應的主要副產物，即差向異構物雜質，其純化程度約95%，另外，使伊洛前列素純化困難的一些雜質量亦顯著地減少。

【0062】 式XIII化合物亦可以反相及製備性HPLC方法加以純化。在C18矽膠及聚苯乙烯（polystyrol）樹脂等二者上，藉由使用可應用於反相上的溶析劑（首先為乙腈：水或甲醇：水溶析劑），可自相關及其他雜質中將化合物XIII（伊洛前列素甲酯）出色地純化出來。為了移除相關雜質，最有效的方法為以製備性HPLC來純化伊洛前列素。

【0063】 在根據本發明之方法中，以副產物形式所獲得的化合物XIIIb可再循環至合成中，經由氧化反應而給出化合物XIb，其在以THP保護11-OH基團後提供式XI中間物。（流程14.）



流程 14.

【0064】化合物**XIIIb**係溶解在乙酸乙酯中，並通過活化之二氧化錳填充物加以過濾。將過濾物重複倒在填充物上並過濾。在二次過濾後，以水飽和化之乙酸乙酯自填充物清洗出產物**XIb**，將液體過濾物與清洗液合併且蒸散。將蒸散後之粗製產物藉由添加甲苯且將其蒸餾出來的方式來進行脫水乾燥。

【0065】將二氫吡喃及觸媒（對-甲苯磺酸）添加至甲苯溶液中，以THP基團保護11-羥基。將反應以三乙胺終止且將反應混合物加以蒸散。將獲得的濃縮物再循環至立體選擇性還原步驟中，以製備**XII**。

【0066】藉由再循環自副產物**XIIIb**所獲得的中間物**XI**，選擇性還原反應的產率係自56%增加至63%（**XI-XIII**）。

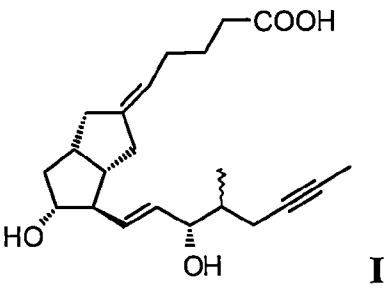
【0067】水解式**XIII**之甲酯會得出伊洛前列素，前述水解係在劇烈攪動下，在含有氫氧化鈉（NaOH）水溶液之THF中進行。

【0068】在反應結束時所獲得的伊洛前列素，仍含有可測得之量的相關雜質：15-差向-伊洛前列素和15-側氧基-伊洛前列素，且含有來自氧化反應的副產物。伊洛前列素之純化係以製備性HPLC來進行。已發展出兩種方法，將含有乙醇：水之溶析液用於未被15-側氧基-伊洛前列素污染之材料，將含有醇：水之溶析液用於被15-側氧基-伊洛前列素大量污染之伊洛前列素。在純化期間，亦移除伊洛前列素之異構物Z。

【0069】若HWE反應係以手性(S)-ILO-膦酸酯或手性(R)-ILO-膦酸酯來代替消旋性的ILO-膦酸酯，則吾等的方法同樣地可應用於16(S)-伊洛前列素及16(R)-伊洛前列素之製備。

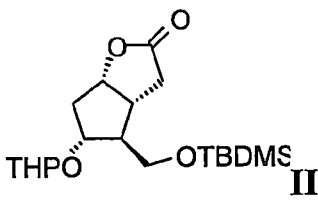
【0070】在以手性(S)-ILO-膦酸酯進行的立體選擇性合成中所製備之16(S)-伊洛前列素，亦以結晶形式分離。

【0071】 依照上述，本發明關於製備式**I**之伊洛前列素之方法，

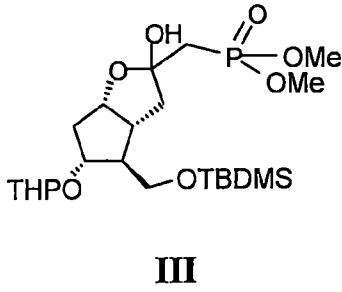


其方式為

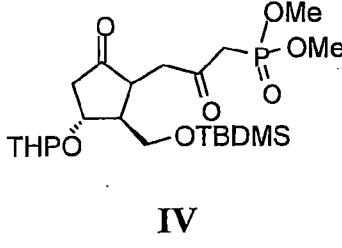
- a.) 將式 **II** 之科立內酯在二烷基胺化鋰的存在下，以甲基膦酸二甲酯選擇性地烷基化，



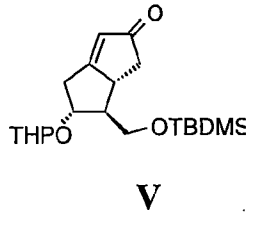
- b.) 將所得之式 **III** 之內半縮醛的環在溫和的酸性介質中，以乙酸吡啶鹽開環，接著將獲得的二級經基以重鉻酸吡啶鹽加以氧化，



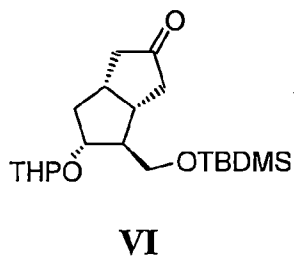
- c.) 將所得式 **IV** 化合物在 18-冠醚-6 試劑的存在下，與碳酸鉀反應，



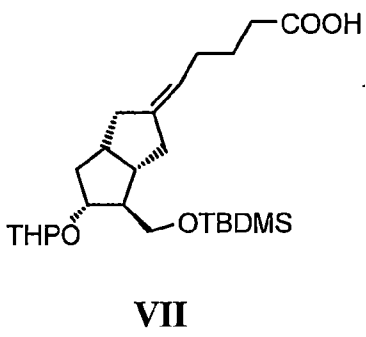
d.) 將所獲得的式 **V** 化合物加以還原，



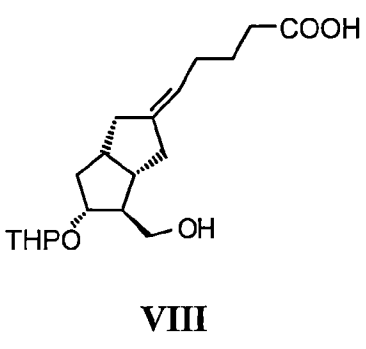
e.) 將所得之式 **VI** 化合物在三級丁醇鉀的存在下，與溴化羧基丁基三苯基鏷進行反應，



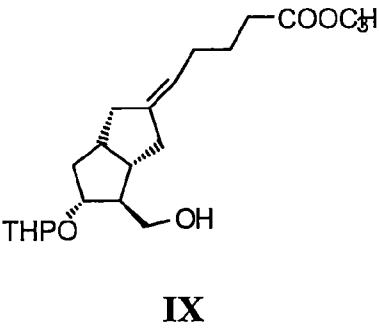
f.) 移除獲得的式 **VII** 之 E-和 Z-異構物的 TBDMS 保護基，將異構物以重力層析法加以分離，若必要時，將 Z-異構物 (**VIIIz**) 異構化成 E-異構物，



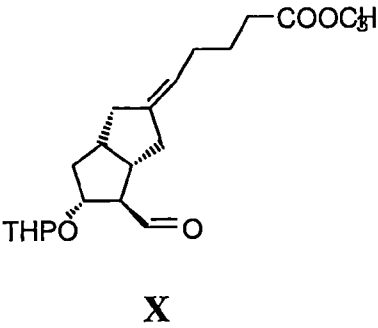
g.) 將所得之式 **VIII** 化合物加以酯化，



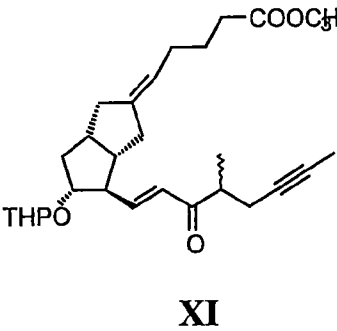
h.) 將獲得的式 **IX** 化合物進行氧化，



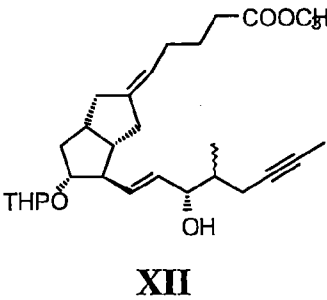
i.) 將所得之式 **X** 化合物在氫氧化鉀固體的存在下，以 HWE 反應轉變成式 **XI** 化合物，



j.) 將因此獲得的式 **XI** 化合物之側氧基以 DIBAL-F 加以還原，

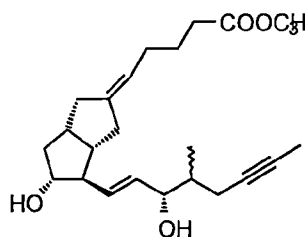


k.) 移除式 **XII** 化合物的四氫吡喃基保護基，



且將化合物以重力管柱層析法進行純化，若必要時，以製備性 HPLC 進一步純化，

1.) 移除獲得的式 **XIII** 化合物之酯基團，且純化獲得的式 **I** 化合物。



XIII

【0072】在根據本發明之方法的較佳實施例中，係以二異丙基胺化鋰或二環己基胺化鋰作為二烷基胺化鋰。為了製備式**V**化合物，HWE反應係在高倍稀釋及高溫下（較佳為90-110℃）進行，其方式為將式**IV**化合物之溶液逐滴添加至試劑的回流溶液中。

【0073】式**VIII**之E-和Z-異構物的分離係使用甲苯：甲基三級丁醚之逐級梯度混合物作為溶析液來進行。

【0074】Z-異構物之異構化，係在二甲基二硫敏化劑的存在下以照射進行，矽基保護基之裂解係以氟化四丁基銨三水合物來實現。

【0075】式**IX**化合物之氧化，係以含有DCC或DIC之磷酸-DMSO混合物來進行普菲茨納－莫法特氧化反應，或以Anelli氧化反應（次氯酸鈉、TEMPO觸媒）來進行。

【0076】在根據本發明之方法的較佳方案中，式**X**和**XII**化合物不分離。

【0077】在根據本發明之方法的另一較佳實施例中，式**XIIIb**之15R異構物係以層析法加以分離，且在氧化反應後，接著以THP保護11-OH基團之後，再循環至合成中。

【0078】粗製的式**I**之最終產物係以重力層析法及/或製備性HPLC純化。

【0079】式**X**、**XI**和**XII**化合物為新化合物。

【0080】純度為伊洛前列素最終產物的最重要參數，因為不同純度的產物有不同的表現。達到特定純度水平的伊洛前列素，可製備出固相產物。

【0081】 本發明之另一目的，係製備出固體形式的伊洛前列素，其係藉由將純化後之油狀式I化合物溶解在與油狀產物相同質量的極性溶劑中，於溶液中加入烷烴以使得溶液變成乳白色，接著將溶液在從(-)60℃至(-)20℃下固化成玻璃狀物體，並在高度真空下移除溶劑。

【0082】 較佳地，已自其雜質中純化出之伊洛前列素係接受特殊的處理，其係溶解在丙酮中，接著添加戊烷，直到溶液變成乳白色為止，接著將溶液快速冷卻至(-)60℃，其中油狀物係自丙酮-戊烷溶液完全沉澱出來，且所獲得的沉澱物係固化而變成半透明的玻璃狀非晶形固體。在固化後，將伊洛前列素保持在(-)20℃，在此期間，玻璃狀固體係在丙酮-戊烷介質中轉變白色的團塊狀固體材料。在固化期間，溶劑係經多次傾析移除，且將正戊烷添加至混合物中以減少丙酮含量。

【0083】 在最後一次傾析後，在(-)20℃、高度真空下將溶劑自懸浮液中移除，其中產物係轉變成固體粉末。

【0084】 A：粗製的伊洛前列素（可獲得的純度：93%）

【0085】 伊洛前列素甲酯係溶解在THF中，並以1M NaOH溶液水解成酸。在水解後，伊洛前列素係以其鈉鹽形式於溶液中的水性鹼相中。將混合物以甲基三級丁醚進行萃取，以減少非極性雜質的量，接著伊洛前列素係利用硫酸氫鈉，將其自鈉鹽中釋放，並以甲基三級丁醚自水性溶液中進行萃取。在乾燥有機相及蒸散後，獲得呈油狀物形式的粗製伊洛前列素，因為具有大量雜質故其無法固化成固體形式。所獲得的粗製伊洛前列素其純度為：93%（油狀物）。

【0086】 為了純化在本發明之方法中所獲得的粗製伊洛前列素，吾等發展出數個方法：

純化方法		產物		雜質總量	
		外觀	品質	相關	未鑑定出的
B	1. 重力層析法 2. 固化	油	≥95.0%	≤3.5%	≤2.5%
C	1. 製備性層析法 2. 在矽膠上過濾 3. 固化	固體粉末	≥98.0%	≤1.6%	≤1.0%

D	1. 重力層析法 2. 製備性層析法 3. 在矽膠上過濾 4. 固化	固體粉末 (晶體)	≥98.5%	≤1.6%	≤0.5%
---	---	--------------	--------	-------	-------

【0087】 B：以重力層析法來純化粗製的伊洛前列素，並加以固化（達成之純度：95.0%）

【0088】 粗製的伊洛前列素係以使用逐級梯度溶析液混合物及粒徑為0.063至0.2毫米且孔徑為60埃的不規則矽膠作為填充物之重力層析法進行純化。所述材料係溶解在丙酮中，接著於其中加入烷烴以使得溶液變成乳白色。將溶液倒在管柱上，以溶析液潤洗並溶析。溶析液為烷烴：丙酮、烷烴：甲基乙酮、烷烴：乙酸乙酯，或烷烴：異丙醇之混合物，其中所述烷烴為正戊烷、正己烷、環己烷或庚烷。

【0089】 在溶劑蒸散後，重力層析法的主要產物其純度高於95.0%，此產物已適合用下文所述之技術來製備固體伊洛前列素。

【0090】 將以重力層析法所純化之伊洛前列素油狀物，溶解在與該油狀物有相同質量的丙酮（或乙酸乙酯、或甲基乙酮、或異丙醇）中，將正戊烷（或己烷、或環己烷、或庚烷）以一定的量添加至溶液中，以使溶液變成乳白色，接著將溶液靜置並儲存在(-)60℃下。在6小時後，溶液係固化成玻璃形式的產物。接著，此玻璃狀固化材料係儲存在(-)20℃下至少16小時，其中該材料係轉變成白色團塊狀的固體形式。以傾析移除大部分的溶劑。在固化結束後，從(-)10℃至(-)30℃、高度真空下移除剩餘的溶劑。

【0091】 所獲得的純化之伊洛前列素為白色粉末，純度為95%。

【0092】 C：以製備性HPLC純化粗製的伊洛前列素，繼而在矽膠上過濾且固化（達成之純度：98.0%）

【0093】 將粗製的伊洛前列素以製備性HPLC方法直接純化。所述材料係溶解在與其相同質量的乙腈中，接著加入水。將溶液通過由粒徑為10微米和孔徑為120埃的C18矽膠所製成之反相前置管柱進行過濾。經過濾之原液（stock-solution）其純化係以反相高壓製備性液體層析法進行，並使用C8或C18

填充物或聚苯乙烯樹脂填充物，並使用水-有機溶劑混合物作為溶析液。溶析液的有機溶劑組份為乙腈、甲醇、乙醇或異丙醇。

【0094】合併後的層析法之主要流份係在40°C下於真空中進行濃縮，將濃縮後的溶液以甲基三級丁醚進行萃取，將合併後的有機相以飽和鹽溶液清洗，以硫酸鈉乾燥且在30°C下於真空中進行濃縮。

【0095】先將丙酮添加至濃縮之溶液中，接著小心地添加正戊烷，直到其變成乳白色為止。接著將因此獲得的溶液以正相層析法進一步純化，其係使用粒徑為0.063至0.2毫米和且孔徑為60埃的不規則矽膠床，並使用正戊烷：丙酮之逐級梯度混合物作為溶析液。將主要流份在30°C下於高度真空中（0.1毫巴）進行蒸散。通過矽膠過濾之伊洛前列素油狀物，係轉化成固體產物，如方法B所述。

【0096】以上述方法所純化之伊洛前列素為白色粉末，純度為98.0%。

【0097】D：以重力及製備性HPLC來純化粗製的伊洛前列素，繼而在矽膠上進行過濾並固化

【0098】粗製的伊洛前列素係以重力層析法進行純化，如方法B中所述。所獲得的伊洛前列素油狀物係以製備性HPLC方法進一步純化，如方法C中所述。將丙酮添加至所獲得的濃縮溶液中，且接著小心地添加正戊烷，直到溶液變成乳白色為止。接著將所得溶液在以粒徑為0.063至0.2毫米和孔徑為60埃的不規則矽膠所製成之床上以正相層析法進一步純化，並使用正戊烷：丙酮之逐級梯度混合物作為溶析液。將主要流份在30°C下於高度真空中進行蒸散。接著，通過矽膠過濾後所得之伊洛前列素油狀物係轉變成固體產物，如方法B中所述。

【0099】以上述方法所純化之伊洛前列素為白色晶體，純度為98.5%。

【0100】在以製備性HPLC所分離的非鏡像異構物之中，16(S)-伊洛前列素可被結晶化。較佳地，其係藉由溶解在丙酮中並以戊烷進行沉澱，使其以結晶形式分離。

【0101】本發明之另一目的在於，結晶形式之16(S)-伊洛前列素為新穎的化合物。

【0102】與上文所述者一致，藉由根據本發明之方法可製備下列物質：

【0103】結晶相的16(S)-伊洛前列素異構物。

【0104】 純度至少為98.5%的油狀或固體粉末相之伊洛前列素，其中相關雜質其總量不超過1.6%，未鑑定出之雜質其總量不超過0.5%，且每一未鑑定出之雜質的量不超過0.1%。

【0105】 純度至少為98.5%的油狀或固體粉末相之伊洛前列素，係符合下列的品質要求：

相關的雜質 (HPLC)	
伊洛前列素 Z-異構物，總量	≤ 0.60 %
其他雜質，總量	≤ 1.0 %
其中	
- 15-差向-伊洛前列素	≤ 0.10 %
- 15-側氧基-伊洛前列素	≤ 0.20 %
- 伊洛前列素甲酯	≤ 0.20 %
- 伊洛前列素乙酯	≤ 0.05 %
- 伊洛前列素二聚物 1	≤ 0.10 %
- 伊洛前列素二聚物 2	≤ 0.10 %
- 每一未經鑑定之雜質	≤ 0.10 %

【0106】 純度至少為98.0%的油狀或固體粉末相之伊洛前列素，其中相關雜質其總量不超過1.6%，未鑑定出之雜質其總量不超過1.0%，且每一未鑑定出之雜質的量不超過0.1%。

【0107】 純度至少為98.0%的油狀或固體粉末相之伊洛前列素，係滿足下列的品質要求：

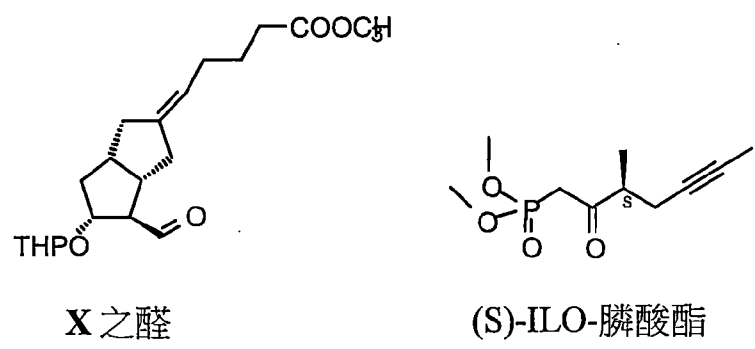
相關的雜質 (HPLC)	
伊洛前列素 Z-異構物，總量	≤ 0.60 %
其他雜質，總量	≤ 1.0 %
其中	
- 15-差向-伊洛前列素	≤ 0.20 %
- 15-側氧基-伊洛前列素	≤ 0.20 %
- 伊洛前列素甲酯	≤ 0.10 %
- 伊洛前列素乙酯	≤ 0.10 %

- 伊洛前列素二聚物 1	≤ 0.20 %
- 伊洛前列素二聚物 2	≤ 0.20 %
- 每一未經鑑定之雜質	≤ 0.10 %

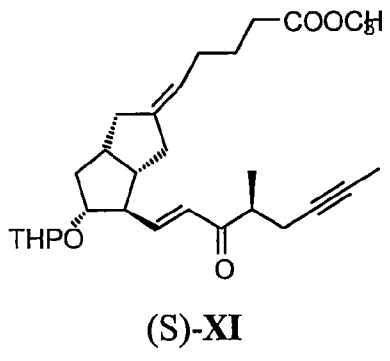
【0108】 純度至少為95.0%的油狀或固體粉末相之伊洛前列素，其中相關雜質的總量不超過3.5%及，且未經鑑定之雜質其總量不超過2.5%。

【0109】 呈結晶相的16(S)-伊洛前列素亦可利用以下展示的化學路徑來製備，

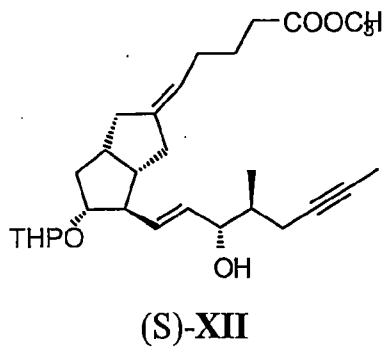
m.) 若式 **X** 之醛，係藉由在固體氫氧化鉀的存在下，與(S)-ILO-磷酸酯反應而轉變成式(S)-**XI** 化合物，



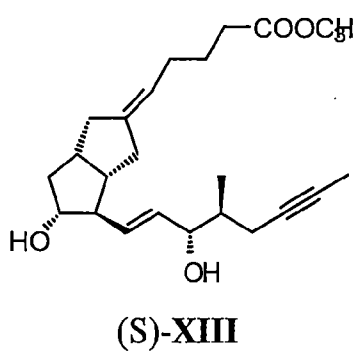
n.) 將獲得的式(S)-**XI** 化合物之側氧基以 DIBAL-F 還原，



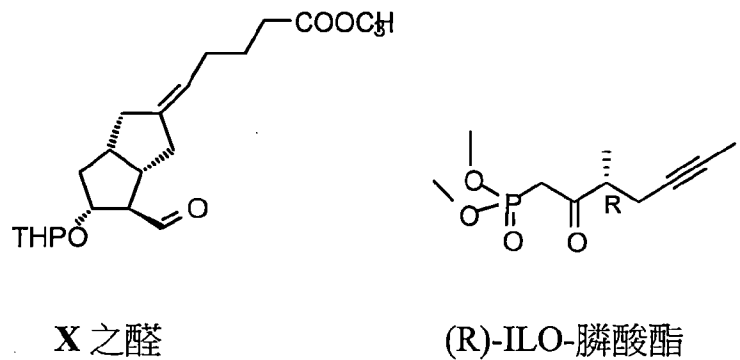
o.) 將式(S)-**XII** 化合物之四氫吡喃基保護基加以裂解，且化合物係以層析法進行純化，



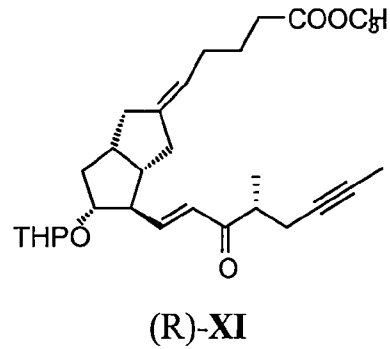
p.) 移除所得之式(S)-**XIII** 化合物之酯基團，且將獲得的式(S)-**I** 化合物加以純化。



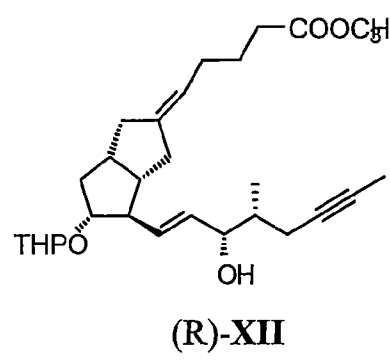
【0110】 q.) 若式**X**之醛係藉由在氫氧化鉀固體的存在下，係與(R)-ILO-磷酸酯反應而轉變成式(R)-**XI**化合物，



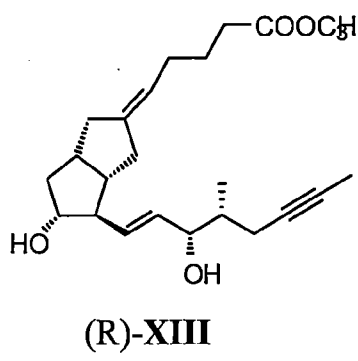
r.) 將獲得的式(R)-**XI** 化合物之側氧基以 DIBAL-F 還原，



s.) 將式(R)-**XII** 化合物之四氫吡喃基保護基加以裂解，且化合物係以層析法進行純化，



t.) 移除所得之式(R)-XIII 化合物之酯基團，並將獲得的式(R)-I 化合物純化，則 16-(R)-伊洛前列素異構物亦可因此而製得。



【圖式簡單說明】

【0111】 圖1：伊洛前列素之X-射線粉末繞射（XRPD）圖（實施例1m.）

【0112】 圖2：16-(S)-伊洛前列素之X-射線粉末繞射圖（實施例1n.）

【0113】 圖3：伊洛前列素之DSC曲線（峰：67.58℃，實施例1m.）

【0114】 圖4: 16-(S)-伊洛前列素之DSC曲線（峰：104.62℃，實施例1n.）

【0115】 圖5：在DMSO中於500 MHz取得的伊洛前列素之¹³C及¹H NMR數據（實施例1m.）

【0116】 圖6：在DMSO中於500 MHz取得的式XI化合物之¹³C及¹H NMR數據（實施例1h.）

【0117】 圖7：在DMSO中於500 MHz取得的式(S)-XI化合物之¹³C及¹H NMR數據（實施例1o.）

【0118】 圖8：在DMSO中於500 MHz取得的式(S)-XII化合物之¹³C及¹H NMR數據（實施例1p.）

【0119】 圖9：在DMSO中於500 MHz取得的16-(S)-伊洛前列素之¹³C及¹H NMR數據（實施例1n.）

【實施方式】

【0120】 實施例

【0121】 本發明之目的係於實施例中詳細說明，然申請專利範圍不限於實施例中所述之方法的變型。

【0122】 根據本發明之方法所使用的測量條件：

【0123】 X-射線繞射：

起始位置[°2θ]：2.0074

結束位置[°2θ]：39.9854

測量溫度[°C]：25.00

陽極材料：銅（Cu）

K-α1 [°]：1.54060

K-α2 [°]：1.54443

【0124】 DSC：

儀器：METTLER TOLEDO DSC1 STARe System，Stare basic
V9.30

方法： 起始溫度：30°C

最終溫度：200°C

加熱速率：5°C/分鐘

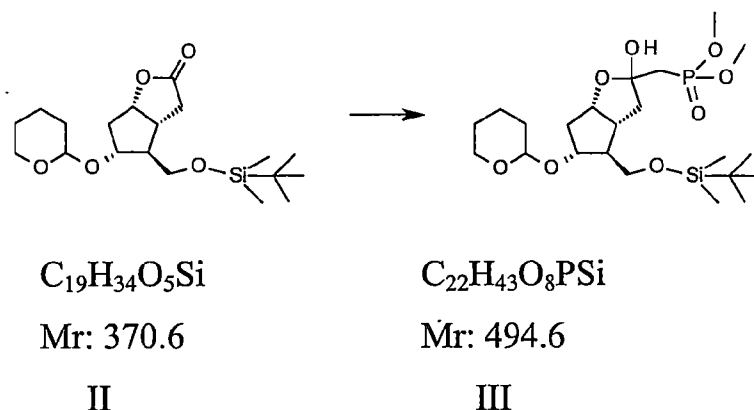
量：5-9 毫克，穿孔的鋁坩堝（40 微升）

【0125】 NMR：

儀器：Bruker Avance III 500 MHz

溶劑：DMSO

【0126】 1a/ [[4-[[[(1,1-二甲基乙基)二甲基矽基]氧基]甲基]六氫-2-羥基-5-[(四氫-2H-吡喃-2-基)氧基]-2H-環五[b]呋喃-2-基]甲基]膦酸二甲酯(III)之製備



【0127】在惰性環境下，將4.2公升甲基膦酸二甲酯溶解在50公升無水四氫呋喃中，且將反應混合物冷卻至(-)75℃。在保持規定之溫度的同時，添加22.5公升正丁基鋰之1.6M己烷溶液，接著添加在15公升無水四氫呋喃溶液中的7.5公斤的**II**。在反應結束時，將反應混合物以1M硫酸氫鈉淬熄。將淬熄之反應混合物以甲苯萃取，將有機相以含有氯化鈉之碳酸氫鈉溶液清洗，且將甲苯溶液在50℃下於真空中進行蒸散。

【0128】產率：9.6公斤（96%），油狀。

【0129】1a/B

【0130】製備LDA溶液：將5.8公斤二異丙胺添加至28.7公斤四氫呋喃中，將溶液冷卻至0±5℃，接著在1小時期間內，將21公斤1.6M的丁基鋰溶液在氮氣流動、持續攪動及冷卻下添加至其中，同時保持溫度在0±5℃下。在添加後停止冷卻，並將混合物在5±10℃下攪動1小時。

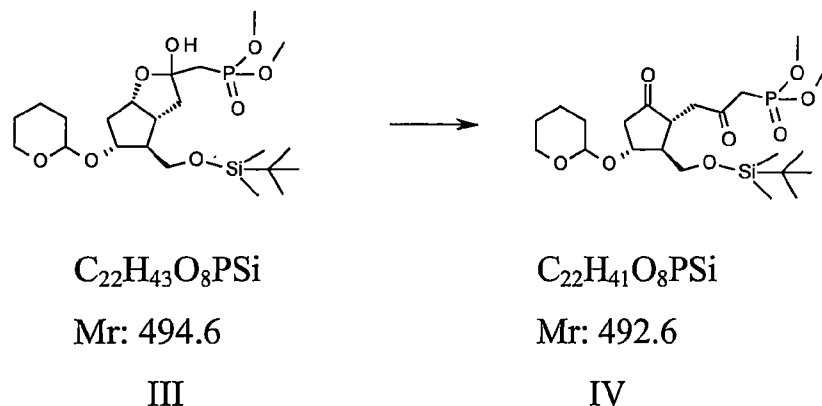
【0131】在第二裝置中，將7.5公斤的**II**溶解在32.3公斤四氫呋喃中，將4.2公升甲基膦酸二甲酯添加至溶液中，將混合物在氮氣流動及攪動下冷卻至(-)5±5℃，接著將先前製備之LDA溶液添加至混合物中，同時保持溫度在介於(-)5℃與(+)5℃之間。

【0132】在反應後進行TLC。預期的反應時間：60分鐘。

【0133】在反應結束時，將混合物以抽氣轉移至1M硫酸氫鈉溶液上，且將甲苯添加至其中。將水相以甲苯萃取兩次，將合併後的有機相以15%氯化鈉溶液及1N碳酸氫鈉溶液連續清洗。將有機相在真空中進行蒸散。

【0134】產率（校準至乾材料含量）：9.6公斤（96%）。無色油狀。

【0135】 1b. [1R-(1 α ,2 β ,3 α)]-[3-[2-[[[(1,1-二甲基乙基)二甲基矽基]氧基]甲基]-5-側氧基-3-[(四氫-2H-吡喃-2-基)氧基]環戊基]-2-酮丙基]磷酸二甲酯(IV)之製備



【0136】 乙酸吡啶噻鹽試劑之製備：

【0137】 將11.5公斤吡啶秤取至170公斤蒸餾過之二氯甲烷中，且在攪動下添加6.9公斤乙酸。將混合物在攪動下冷卻至 $25 \pm 5^\circ C$ 。

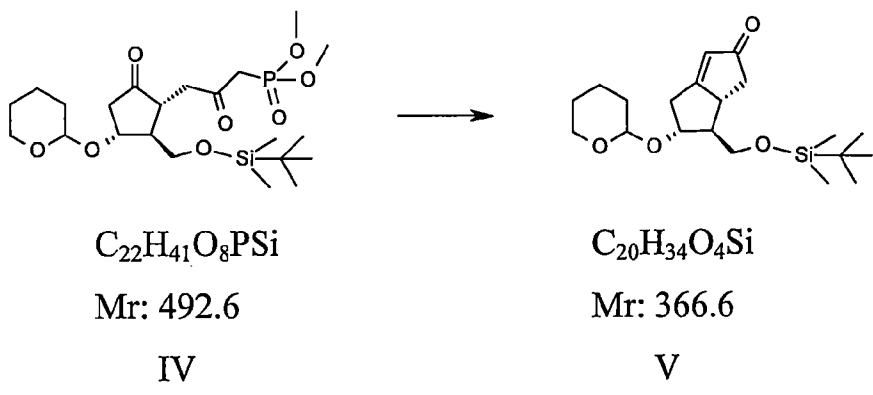
【0138】 縮酮水解及氧化反應

【0139】 將溶解在14公升二氯甲烷中的9.6公斤的III，添加至乙酸吡啶噻鹽溶液中。將混合物在氮氣環境下攪動。

【0140】 在攪動30分鐘後，添加9.6公斤的重鉻酸吡啶噻鹽，且將混合物在 $25 \pm 5^\circ C$ 下攪動，直到達到規定之轉化率為止。在反應後進行TLC。預期的反應時間：24至48小時。當達到期望的轉化率時，將反應混合物加熱至 $40 \pm 5^\circ C$ ，攪動30分鐘，冷卻回到 $25 \pm 5^\circ C$ ，且接著添加甲苯及珀菲爾(perfil)。以離心移除固體材料。將含有產物的過濾物以2M硫酸氫鈉溶液清洗，進行相分離。將水相以甲苯萃取，將合併後的有機相以含有氯化鈉之碳酸氫鈉溶液及20%之氯化鈉溶液連續清洗，以硫酸鈉乾燥，且在 $50^\circ C$ 下於真空中濃縮至限定的體積。將濃縮之殘餘物以層析法來純化，其係使用矽膠管柱，並使用二異丙醚：丙酮溶析液的逐級梯度混合物。

【0141】 產率：6.0公斤（62.8%），油狀。

【0142】 1c. [5R-(5 α ,6 β ,6 $\alpha\alpha$)]-6-[[[(1,1-二甲基乙基)二甲基矽基]氧基]甲基]-4,5,6,6a-四氫-5-[(四氫-2H-吡喃-2-基)氧基]-2(1H)-戊搭烯酮 (pentalenone) (V) 之製備



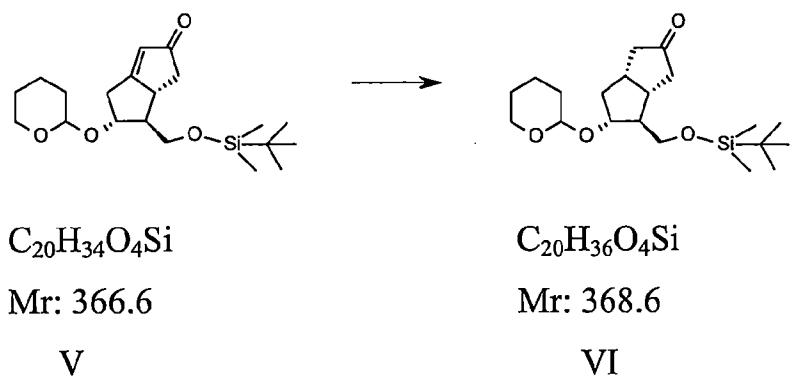
【0143】 在惰性環境下，將0.34公斤18-冠醚-6及3.4公斤碳酸鉀秤取至50公升無水甲苯中。將反應混合物加熱至90°C，並將於無水甲苯中的IV之6公斤溶液添加至其中。

【0144】 攪動反應混合物，同時保持溫度。在達到期望的轉化率後，將混合物冷卻至室溫，濾出碳酸鉀，將過濾物在45°C下於真空中進行濃縮。

【0145】 產率：4.4公斤（98.5%），油狀。油狀產物可用於下一步驟而無需純化。

【0146】 若必要時，可將產物以層析法來純化，其係使用己烷：二異丙醚之梯度混合物，主要流份的產率：2.23公斤的油狀物（50%）。

【0147】 1d. [3aS-(3 $\alpha\alpha$,4 α ,5 β ,6 $\alpha\alpha$)]-4-[[[(1,1-二甲基乙基)二甲基矽基]氧基]甲基]六氫-5-[(四氫-2H-吡喃-2-基)氧基]-2(1H)-戊搭烯酮(VI)之製備

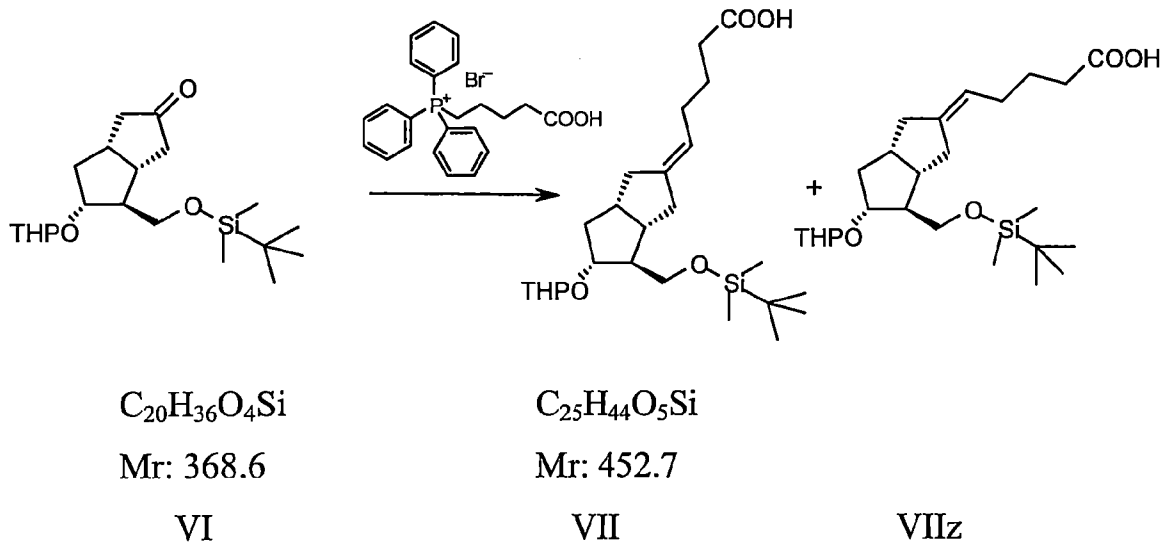


【0148】 將100毫升三乙胺添加至溶解在50公升甲苯中的6.5公斤的V中，且將混合物在室溫及3.5巴壓力下使用含有10%之鈀的鈀/碳觸媒進行氫化。在反

應結束時，濾出觸媒，以甲苯清洗且將過濾物在45°C下於真空中進行濃縮。將濃縮之殘餘物在矽膠管柱上以層析法來純化，其係使用正己烷：二異丙醚及二異丙醚：丙酮混合物作為溶析液。將0.03%體積百分比的三乙胺添加至用於製備管柱的正己烷：二異丙醚溶劑混合物中。

【0149】產率：1.5公斤（23%），油狀。

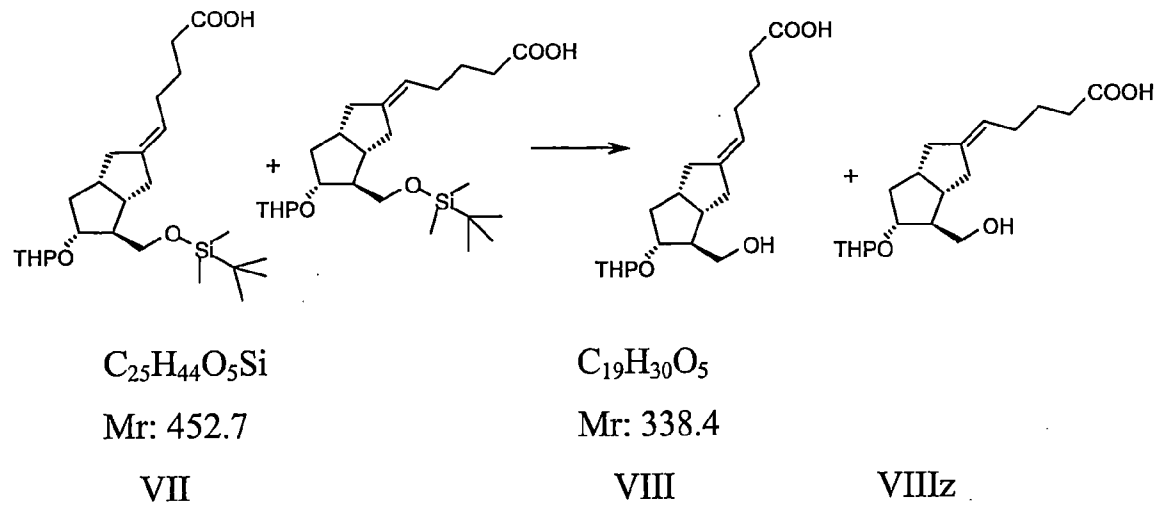
【0150】1e. [3aS-(2E,3α,4α,5β,6α)]-5-[4-[[[(1,1-二甲基乙基)二甲基矽基]氧基]甲基]六氫-5-[(四氫-2H-吡喃-2-基)氧基]-2(1H)-亞戊搭烯基]戊酸(VII)之製備



【0151】將7.0公斤溴化羧基丁基三苯基磷秤取至35公升無水四氫呋喃中，將反應混合物冷卻至5°C，且添加3.8公斤三級丁醇鉀。將混合物在室溫下攪動15分鐘，接著冷卻至5°C，且添加在8公升四氫呋喃中的1.7公斤之VI之溶液。持續攪動，同時保持溫度，直到達到期望的轉化率為止，接著添加水，並將混合物在45°C下於真空中進行濃縮。將濃縮後之反應混合物冷卻至10°C，濾除沉澱之固體材料，將液體過濾物以水稀釋，以甲基乙酮：正己烷混合物清洗。將水相的pH值以1N硫酸氫鈉溶液調整=7至7.5。將水相以二異丙醚萃取。將有機相以20%之氯化鈉溶液清洗，且在添加三乙胺後，將其在45°C下於真空中進行蒸散。

【0152】產率：1.71公斤（82%，VII與VIIz之混合物），油狀。

【0153】 1f/A [3aS-(2E,3a α ,4 α ,5 β ,6a α)]-5-[六氫-4-(羥基甲基)-5-[(四氫-2H-吡喃-2-基)氧基]-2(1H)-亞戊搭烯基]戊酸(VIII)之製備



【0154】 將3公斤的氟化四丁基銨三水合物懸浮在10公升甲苯中，且藉由蒸餾出甲苯而脫水乾燥。將無水懸浮液冷卻至20℃且添加溶解在24公升四氫呋喃中的2.3公斤的VII。將混合物在60℃下攪動。當達到期望的轉化率時，將水、甲苯及三乙胺添加至反應混合物中。在攪動後，進行相分離，將水相以甲苯清洗，將合併後的有機相以水萃取。將合併後的有機相以1M硫酸氫鈉溶液將pH值調整至4至6。將酸化之水相以二異丙醚來萃取。將合併後的有機相以20%之氯化鈉溶液加以清洗，且在添加吡啶後，將其在45℃下於真空中進行蒸散。將蒸散之殘餘物藉由與甲苯共沸蒸餾而脫水乾燥，且接著以層析法加以純化。

【0155】 在層析法純化期間，亦分離出非所欲之Z-異構物(VIIIz)，其接著在UV反應器中接受雙鍵異構化。

【0156】 VIII及VIIIz之溶析係使用甲苯：甲基三級丁醚之逐級梯度混合物進行。溶析液混合物含有0.5%體積百分比的吡啶。

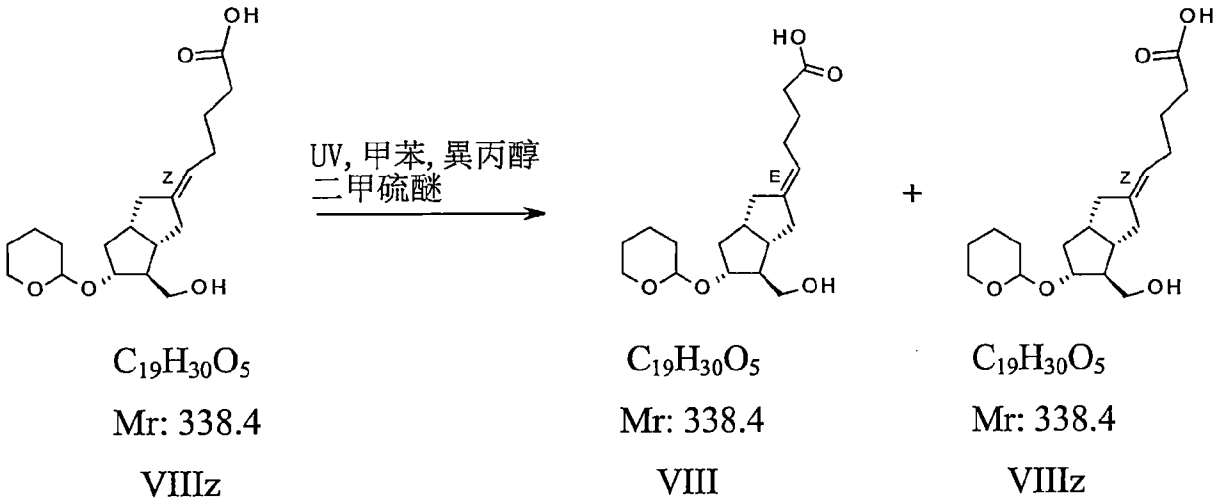
【0157】 在層析法期間，以含有0.2%體積百分比的乙酸之丙酮將非所欲之Z-異構物洗掉。將三乙胺添加至含有Z-異構物之流份中，並將溶液濃縮。接著將濃縮物以10倍量的甲基三級丁醚加以稀釋，且為了移除產物的無機鹽，以水及飽和鹽溶液來萃取產物。將有機相進行蒸散(VIIIz異構物)。

【0158】 將層析法純化後所獲得的經濃縮之主要流份化合物VIII，以1M碳酸鉀溶液進行萃取，將合併後的有機相以甲基三級丁醚清洗。將水相的pH值以1M硫酸氫鈉溶液調整至4至6。將酸化之溶液以甲基三級丁醚萃取。將合併後的

有機相以20%之氯化鈉溶液清洗，且在添加三乙胺後，將其在45℃下於真空中進行蒸散。

【0159】 產率：0.7公斤（41%）**VIII**，油狀。藉由再循環**VIIIz**，可製備額外0.41公斤的中間物**VIII**，中間物**VIII**之產率因此為65%。

【0160】 1f/B. 利用UV照射再循環之**VIIIz**以製備**VIII**



【0161】 將異構物**VIIIz**以UV照射來異構化，且在二甲基二硫（dimethyl disulfide）敏化劑的存在下，自其於甲苯溶液中來製備**VIII**（E-異構物）。繼續進行反應，直到達到平衡比及得到1:1比例的混合物為止。對反應混合物進行後處理，且以管柱層析法進行純化。

【0162】 照射：

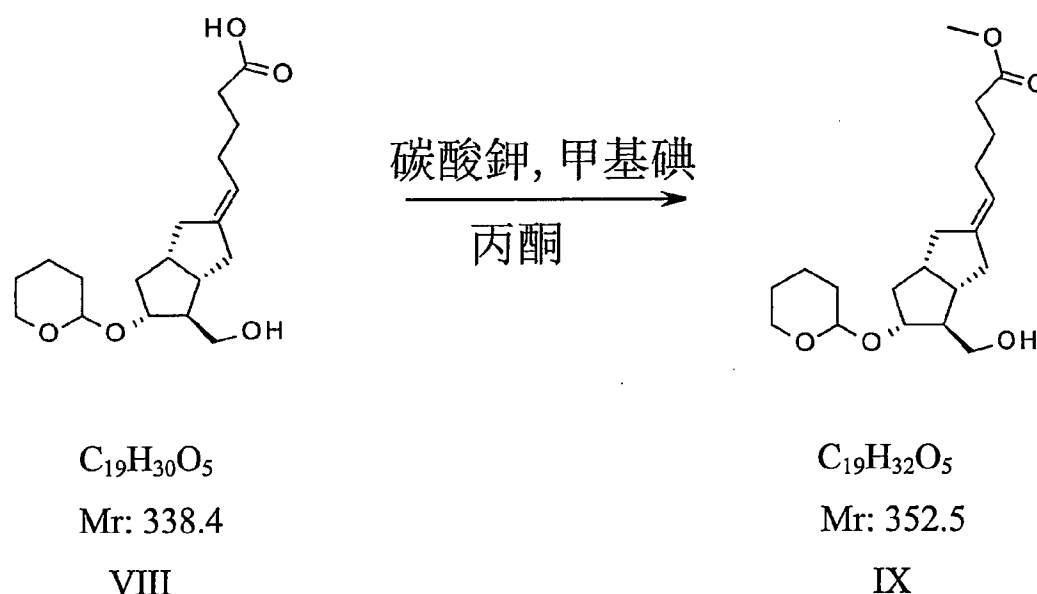
【0163】 照射係在17-19℃下於氮氣環境下在多頸燒瓶中進行。將0.99公斤**VIIIz**秤取至燒瓶中，接著添加130.7毫升甲醇及19.8公升甲苯，且在完全溶解後添加99毫升二甲基二硫敏化劑。開始冷卻，打開中壓汞蒸汽燈，且將反應混合物照射1.5小時。在反應後每15分鐘進行TLC。當異構物的比例達到50：50%時，則終止反應。將溶液在最高45℃及最大10毫巴之真空下進行蒸散。將濃縮之殘餘物以管柱層析法進行純化。

【0164】 溶析係使用甲苯：甲基三級丁醚之逐級梯度混合物進行。溶析液混合物含有0.5%體積百分比的吡啶。

【0165】 將層析法純化的經蒸發之主要流份以1M碳酸鉀溶液進行萃取，將合併後的水相以甲基三級丁醚清洗兩次。將水相的pH值以1M硫酸氫鈉溶液調整至4至6。將酸化之溶液以甲基三級丁醚加以萃取。將合併後的有機相以20%之氯化鈉溶液進行清洗，且在添加三乙胺後，將其在45°C下於真空中進行蒸散。

【0166】 產率：0.41公斤（41%），油狀。

【0167】 1g. [3 α S-(2E,3 α ,4,5,6 α)]-5-[六氫-4-(經基甲基)-5-[(四氫-2H-吡喃-2-基)氧基]-2(1H)-亞戊搭烯基]戊酸甲酯(IX)之製備



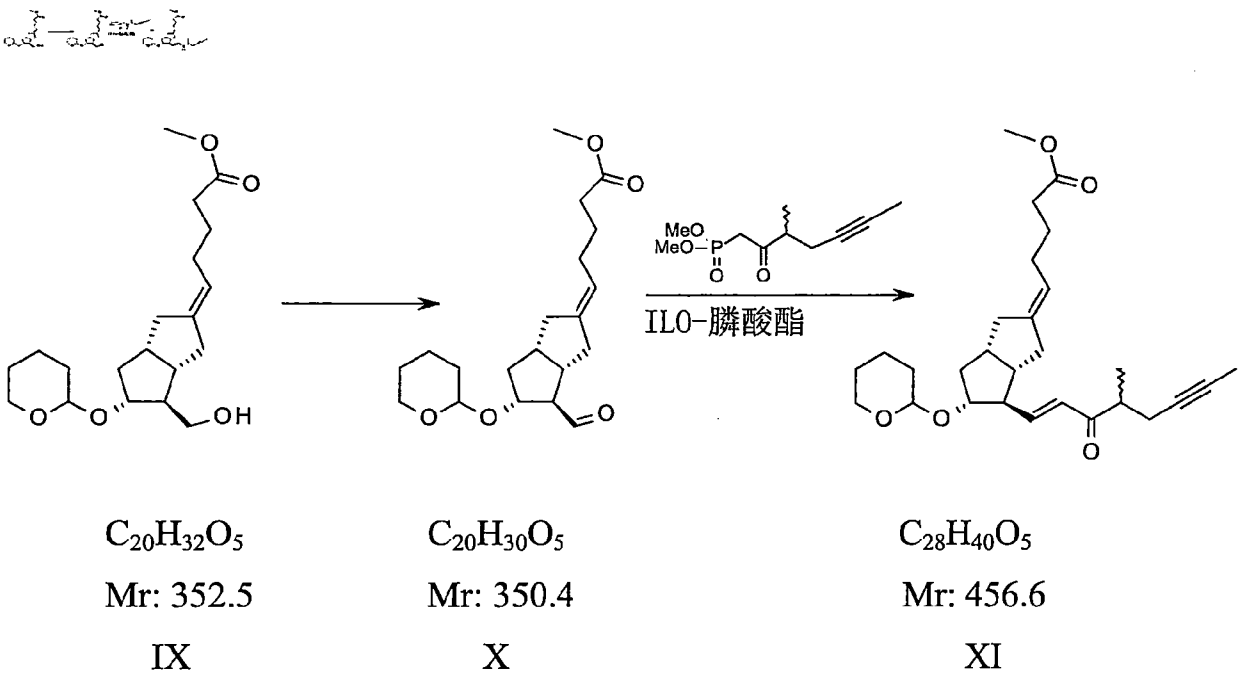
【0168】 將0.75公斤碳酸鉀及1.4公斤甲基碘添加至0.7公斤的VIII之丙酮溶液中，混合物加熱至45°C且在該溫度下攪動。當達到期望的轉化率時，將反應混合物冷卻至室溫，以水稀釋且以甲基三級丁醚萃取。將合併後的有機相以20%之氯化鈉溶液進行清洗，且在添加三乙胺後，將其在45°C下於真空中進行蒸散。

【0169】 產率：0.69公斤（95%），油狀。

【0170】 1h. (5E)-5-[(3 α S,4R,5R,6 α S)-5-[(四氫-2H-吡喃-2-基)氧基]-4-[(1E,3S,4RS)-4-甲基-3-側氧基-辛烯-6-炔-1-基]六氫戊搭烯-2(1H)-亞基]戊酸甲酯(XI) ((5E)-5-[(3 α S,4R,5R,6 α S)-5-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy]-4-[(1E,3S,

4RS)-4-methyl-3-oxo-octen-6-in-1-yl]hexahydropentalen-2(1H)-ylidene] pentanoic acid methyl ester) 之製備

【0171】 A. 方法：在普菲茨納－莫法特氧化反應後進行一鍋HWE反應



【0172】 在惰性氛圍下，將282克IX溶解在1公升蒸餾甲苯中。將反應混合物冷卻至13℃，添加溶解在1.5公升甲苯中的473克之二環己基碳二醯亞胺，並接著添加238毫升1M磷酸之DMSO溶液。將反應加熱至45℃且在該溫度下攪動。在達到期望的轉化率後，將含有獲得的X醛*之反應混合物冷卻至室溫，且在惰性環境下添加78克氫氧化鉀及溶解在1公升四氫呋喃中的218克ILO-膦酸酯。攪動反應，同時保持溫度。當達到期望的轉化率時，將珀菲爾添加至反應混合物中，接著將其濾出，將固體過濾物以甲苯清洗，將液體過濾物在50℃下於真空中進行濃縮。在添加正己烷後，將濃縮之殘餘物以層析法純化，其係使用矽膠管柱，並使用甲苯：二異丙醚的逐級梯度混合物。將蒸散後之主要流份以重複的層析法來進一步純化。

【0173】 產率：282克（77%），油狀。

【0174】 *若必要時，醛X可以層析法純化方式來分離。

【0175】 式XI化合物之¹³C及¹H NMR數據係顯示於圖6中。

【0176】 B. 方法：在以DMSO-磷酸及DIC之氧化反應後進行一鍋HWE反應

【0177】在惰性環境下，將28克的IX溶解在100毫升蒸餾過的甲苯中。將反應混合物冷卻至13°C，添加溶解在150毫升甲苯中的50克之二異丙基碳二亞胺及24毫升1M磷酸之DMSO溶液。在添加後，將反應混合物加熱至45°C，並在該溫度下攪動。在達到期望的轉化率後，將反應混合物冷卻至室溫，在惰性環境下添加8克氫氧化鉀及溶解在100毫升四氫呋喃中的22克ILO-磷酸酯。攪動反應，同時保持溫度。當達到期望的轉化率時，將珀菲爾添加至反應混合物中，接著將其濾出，並將過濾之固體以甲苯清洗。將液體過濾物在50°C下於真空中進行濃縮，在添加正己烷後，將殘餘物以層析法來純化，其係使用矽膠管柱，並使用甲苯：二異丙醚的逐級梯度混合物。將蒸散後之主要流份以重複的層析法進一步純化。

【0178】產率：27克（74%），油狀。

【0179】C. 方法：Anelli氧化反應（TEMPO及次氯酸鈉）

【0180】氧化劑溶液係自100毫升水、100毫升5%之次氯酸鈉溶液及36克碳酸氫鈉製備。溶液之pH為 9.4 ± 0.2 。若pH > 9.6，則將其以碳酸氫鈉進行調整。

【0181】將6克IX溶解在70毫升二氯甲烷（DCM）中，接著添加0.01克TEMPO觸媒及0.2克溴化鉀。將混合物冷卻至0°C，並將氧化劑溶液以溫度維持在10°C以下的速率添加至其中。預期的反應時間為30分鐘。

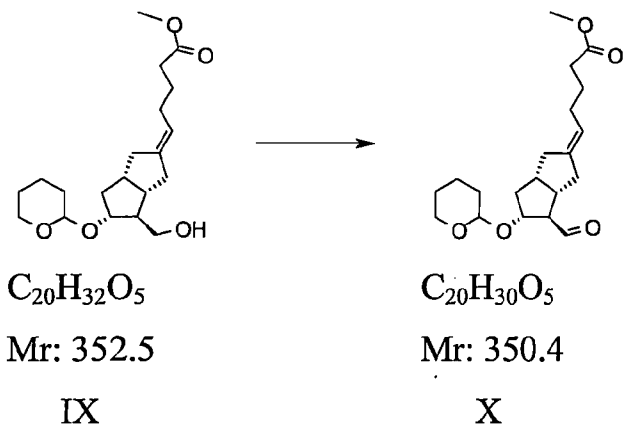
【0182】接著以10%之硫代硫酸鈉溶液淬熄反應混合物，在10-15°C下攪動30分鐘。將水相以DCM萃取3次。將有機相合併，並以15%之氯化鈉溶液清洗。

【0183】在惰性環境下添加20毫升1M氫氧化鈉溶液及溶解在20毫升四氫呋喃中的4克ILO-磷酸酯。攪動反應混合物，同時保持溫度。在反應結束時，進行相分離，將有機相以1M硫酸氫鈉溶液、15%之氯化鈉溶液及飽和鹽溶液連續清洗。將有機相在45°C下於真空中進行濃縮。在添加正己烷後，將殘餘物以層析法來純化，其係使用矽膠管柱，並使用甲苯：二異丙醚的逐級梯度混合物。將蒸發之主要流份以重複的層析法進一步純化。

【0184】產率：5.75克（74%），油狀。

【0185】(5E)-5-[(3aS,4R,5R,6aS)-4-甲醯基-5-四氫吡喃-2-基氧基-3,3a,4,5,6,6a-六氫-1H-戊搭-2-亞基]戊酸甲酯(X) ((5E)-5-[(3aS,4R,5R,6aS)

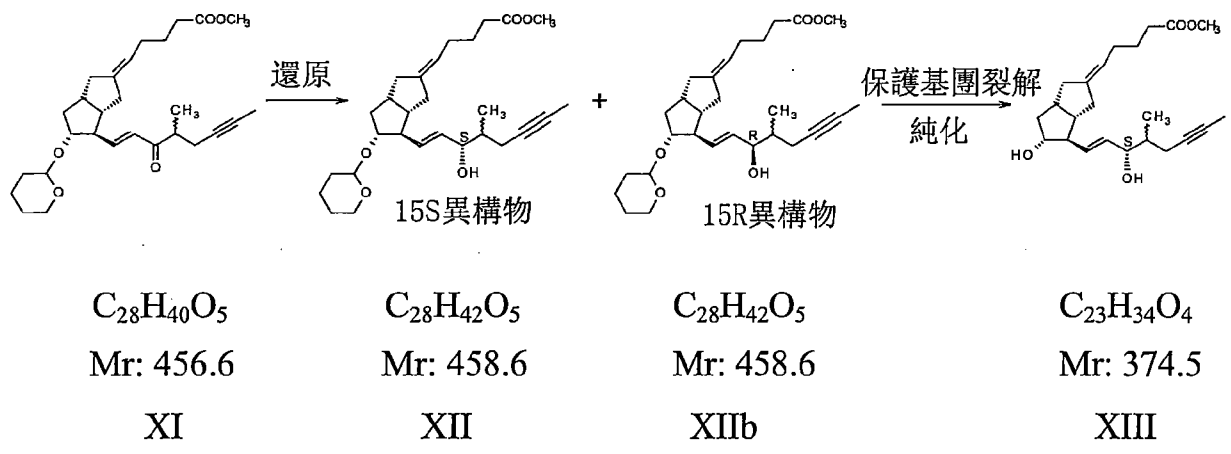
-4-formyl-5-tetrahydropyran-2-yloxy-3,3a,4,5,6,6a-hexahydro-1H-pentalen-2-ylidene
]pentanoic acid methyl ester) 之製備



【0186】 在惰性環境下，將28.2克IX溶解在100毫升蒸餾過的甲苯中。將反應混合物冷卻至13℃，接著添加溶解在150毫升甲苯中的47.3克二環己基碳二醯亞胺及23.8毫升1M磷酸之DMSO溶液。在添加後，將反應混合物加熱至45℃，並在該溫度下攪動。在達到期望的轉化率後，將反應混合物冷卻至室溫，以水（2 x 300毫升）清洗，將有機相在50℃下於真空中以濃縮將其脫水乾燥至約80毫升的體積。將甲苯濃縮物以層析法來純化，其係使用矽膠管柱，並使用甲苯、甲苯：二異丙醚= 3:1和1:1的溶析液混合物。將含有醛X的流份合併且進行蒸散。

【0187】 產率：23.82克（85%）。

【0188】 1i. (5E)-5-[(3aS,4R,5R)-5-羥基-4-[(E,3S)-3-羥基-4-甲基-辛-1-烯-6-炔基]-3,3a,4,5,6,6a-六氫-1H-戊搭烯-2-亞基]戊酸甲酯
((5E)-5-[(3aS,4R,5R)-5-hydroxy-4-[(E,3S)-3-hydroxy-4-methyl-oct-1-en-6-ynyl]-3,3a,4,5,6,6a-hexahydro-1H-pentalen-2-ylidene]pentanoate) (XIII)之製備



【0189】為了製備DIBAL-F試劑，在惰性環境下將350克的二-三級丁基甲酚在室溫下溶解在650毫升蒸餾甲苯中，且將102.8克的氫化二異丁基鋁（diisobutylaluminum hydride，DIBAL-H）之甲苯溶液添加至所獲得的溶液中。在0°C下製備試劑，但是在添加結束時，在惰性環境下將反應混合物在室溫下攪動1小時，接著在45°C下攪動6小時。接著將試劑混合物冷卻至5°C，且在惰性環境下添加94克XI之甲苯溶液。溫度在添加期間上升。將反應混合物在室溫下攪動，直到達到期望的轉化率為止，接著以2M硫酸氫鈉溶液淬熄。將淬熄之混合物以甲苯進行萃取，以獲得經保護之烯醇異構物XII*及XIIb，彼等無需分離而進行下一步反應。將7.05克對-甲苯磺酸之甲醇溶液添加至合併後的有機相中。將反應混合物在室溫下攪動。在達到期望的轉化率後，將反應混合物之pH值以三乙胺調整至 ≥ 7.5 ，且在45°C下於真空中濃縮。將濃縮之殘餘物溶解在正己烷中，並以層析法來純化，其係使用矽膠管柱，並使用正己烷：乙酸乙酯的逐級梯度混合物。

【0190】產率：43.1克（56%），油狀。

【0191】*若必要時，經保護之烯醇XII可以層析法純化方式加以分離。

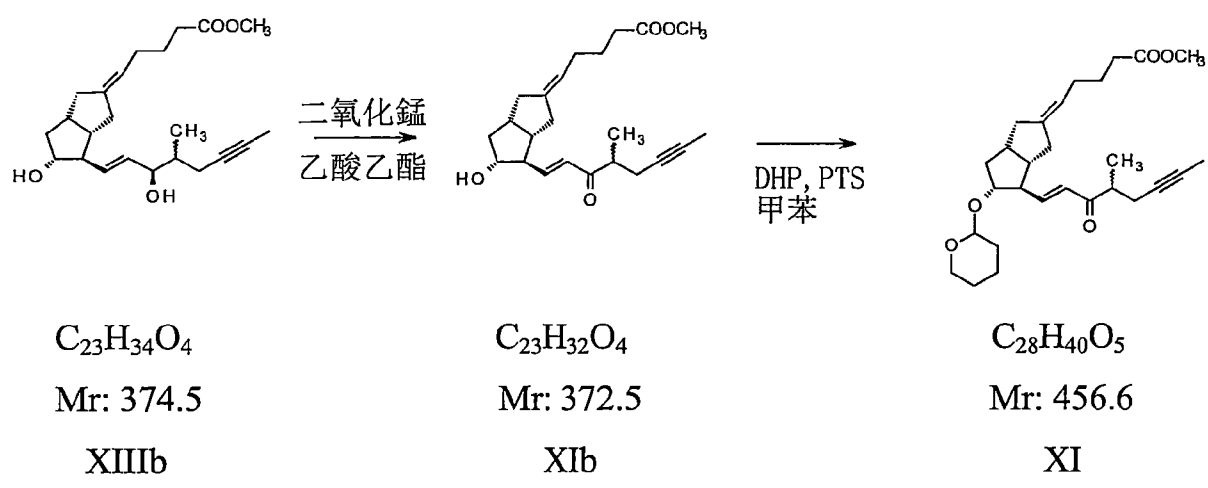
【0192】以製備性HPLC來純化XIII

【0193】將50克XIII溶解在100毫升乙腈中，將水滴入溶液中，直到乙腈：水的比例為3:1為止。將原液（stock-solution）通過前置管柱過濾，該管柱係由粒徑為10微米和孔徑為120埃的5克C18反相矽膠製成。將過濾後之原液以高壓製備性液體層析法來純化，其係使用粒徑為10微米和孔徑為120埃的400克C18反相矽膠填充物，並使用水：丙酮溶析液混合物。將層析後所合併的主要流份在40°C下於真空中濃縮，將濃縮後的溶液以甲基三級丁基醚萃取，將合併的有機相以鹽溶液清洗，經硫酸鈉乾燥且在30°C下於真空中蒸發。

【0194】製備性HPLC的產率：32克（64%），油狀。

【0195】自XIIIb製備XI

【0196】XIIIb氧化成XIb及THP-保護

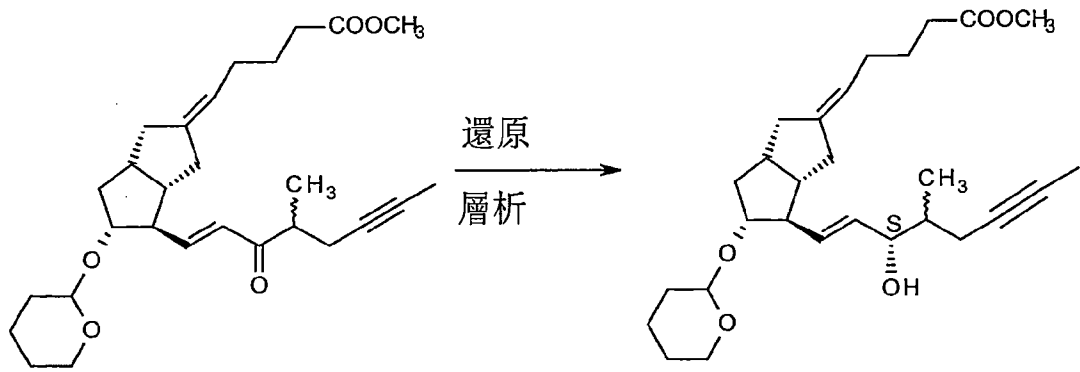


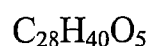
【0197】 將7克**XIIIb**溶解在75毫升乙酸乙酯中且通過過濾床過濾該過濾床係以110克活化MnO₂製成，並以乙酸乙酯弄濕。讓過濾物重覆通過過濾床。將MnO₂過濾床以事先經水飽和之乙酸乙酯清洗兩次。

【0198】 轉化率係以TLC檢查，若轉化率不足，則將過濾物通過新的MnO₂過濾床重覆過濾。將過濾物加以蒸散，將獲得的粗製產物藉由蒸餾出甲苯而脫水乾燥。將100毫升甲苯、4克二氫吡喃及0.01克對-甲苯磺酸添加至濃縮物中，在THP-保護後進行TLC。在反應結束時，添加三乙胺停止反應，將反應混合物倒在水上，將有機相以水萃取兩次，接著將有機相蒸散。

【0199】 產率：4.8克（56.3%），油狀。產物可用於選擇性還原步驟中。

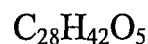
【0200】 (5E)-5-[(3aS,4R,5R,6aS)-4-[(E)-3S-羟基-4-甲基-辛-1-烯-6-炔基]-5-四氫吡喃-2-基氧基-3,3a,4,5,6,6a-六氫-1H-戊搭烯-2-亞基]戊酸甲酯 ((5E)-5-[(3aS,4R,5R,6aS)-4-[(E)-3S-hydroxy-4-methyl-oct-1-en-6-ynyl]-5-tetrahydropyran-2-yloxy-3,3a,4,5,6,6a-hexahydro-1H-pentalen-2-ylidene] pentanoic acid methyl ester) (**XII**)之製備





Mr: 456.6

XI



Mr: 458.6

XII

【0201】 為了製備DIBAL-F試劑，在惰性環境下將35克二-三級丁基甲酚在室溫下溶解在65毫升蒸餾過的甲苯中。將10.3克氫化二異丁基鋁（DIBAL-H）之甲苯溶液添加至獲得的溶液中。在0℃下製備試劑，但是在添加結束時，在惰性環境下將反應混合物在室溫下攪動1小時，接著在45℃下攪動6小時。接著將試劑混合物冷卻至5℃，且在惰性環境下添加94克XI之甲苯溶液。混合物溫度在添加期間上升。將反應混合物在室溫下攪動，直到達到期望的轉化率為止，接著將其以2M硫酸氫鈉溶液淬熄。將淬熄之反應混合物以甲苯萃取。將甲苯相在50℃下於真空中濃縮至約30毫升。將濃縮之甲苯殘餘物以層析法純化，其係使用矽膠管柱，並使用正己烷：乙酸乙酯的逐級梯度混合物。將含有經保護之烯醇XII的流份合併，將合併的主要流份進行蒸散。

【0202】 產率：7.22克（76.5%）。

【0203】 1j. 粗製的伊洛前列素之製備

【0204】 在惰性環境下，將43.1克XIII在室溫下溶解在22毫升四氫呋喃中，接著將520毫升1M氫氧化鈉溶液以維持反應混合物的溫度介於20至30℃間的速率添加至其中。在達到期望的轉化率後，進行相分離，將水相以甲基三級丁醚萃取兩次，將有機相合併，且以1M氫氧化鈉溶液清洗兩次。將合併後的鹼相以甲基三級丁醚稀釋，且一邊攪動下，一邊以2M硫酸氫鈉溶液將溶液的pH調整至≤3。將酸化之水相以甲基三級丁醚萃取，將合併後的有機相以20%之氯化鈉溶液清洗，且在30℃下於真空中進行蒸散。

【0205】 產物的純度為93%，相關雜質的總量不超過5%，其他未鑑定出之雜質其總量不超過4%。

【0206】 此材料不可能製備出固體形式的伊洛前列素，原因在於其純度不足，詳如上文所述。

【0207】 1k. 以重力層析法來純化粗製的伊洛前列素，並加以固化

【0208】 粗製的伊洛前列素之純化，方法B

【0209】 將64.5克粗製的伊洛前列素溶解在25毫升蒸餾過的丙酮中，將約50毫升正戊烷添加至溶液中，直到其變成乳白色為止，接著將其在以Si60正相(粒徑為0.063至0.2毫米)矽膠填充之重力管柱上加以純化，並使用正戊烷：丙酮之逐級梯度混合物。在以TLC檢測後，將流份合併。將主要流份溶液通過5微米特夫綸膜過濾，並接著在最高35°C之浴溫下於真空中進行蒸散。

【0210】 將200毫升過濾且蒸餾過的丙酮，添加至經層析分離之50克伊洛前列素相產物中。將混合物在20至25°C下搖晃，直到完全溶解，接著一邊繼續搖晃，一邊將1080毫升過濾過之戊烷添加至溶液中，其中伊洛前列素係呈油狀自混合物完全沉澱出來。

【0211】 將混合物靜置冷卻至(-)60°C，在6小時後使其溫熱至(-)20°C，且以保持在此溫度下靜置至少16小時。接著以傾析將溶劑與油狀晶體塊分離，將650毫升過濾過的戊烷倒在產物上，且將晶體塊保持在(-)20°C下最少2小時。再以傾析移除溶劑。

【0212】 在(-)30°C下於高度真空下自產物蒸餾出溶劑，將溫度保持在(-)20至(-)30°C之間。在移除溶劑的過程中，不時地攪拌固體產物。在惰性環境下進行溶劑移除，其需要約120小時。

【0213】 產物的純度為95.0%，相關雜質的總量不超過3.5%，其他未鑑定出之雜質其總量不超過2.5%。

【0214】 11. 以製備性HPLC來純化粗製的伊洛前列素，繼而通過矽膠過濾，並進行固化

【0215】 粗製的伊洛前列素之純化，方法 C

【0216】 將64.5克粗製的伊洛前列素溶解在100毫升乙腈中，將水滴入溶液中，直到乙腈：水的比例為3:1為止。將原液通過前置管柱過濾，其係由粒徑為10微米和孔徑為120埃的5克C18反相矽膠所製成。將過濾後的原液以高壓製備性液體層析法進行純化，其係使用粒徑為10微米和孔徑為120埃的400克C18反相矽膠填充物，並使用水：乙腈溶析液混合物。將層析後所合併的主要流份在40°C下於真空中濃縮，將濃縮後之溶液以甲基三級丁醚萃取，將合併後的有機相以飽和鹽溶液清洗，經硫酸鈉乾燥，並在30°C下於真空中濃縮至100毫升。濃縮後之溶液加入丙酮至150克，小心地添加正戊烷，直到其變成淺乳白色為止。將獲得

的溶液通過矽膠過濾以進一步純化，其係使用正戊烷：丙酮之逐級梯度混合物。將主要流份在30℃下於高度真空中進行蒸散。

【0217】 將200毫升過濾且蒸餾過的丙酮，添加至經製備性HPLC純化且經矽膠過濾後的50克伊洛前列素相產物中。將混合物在室溫下搖晃，直到完全溶解，接著添加1080毫升過濾後的戊烷，其中伊洛前列素係呈油狀，並自混合物完全沉澱出來。

【0218】 將混合物靜置冷卻至(-)60℃，在6小時後使其溫熱至(-)20℃，且保持在此溫度下靜置至少16小時。接著以傾析將油狀晶體塊與溶劑分離，將650毫升過濾過之戊烷倒在其上，且將晶體塊保持在(-)20℃下至少2小時。再以傾析移除溶劑。

【0219】 在(-)30℃下於高度真空下自產物蒸餾出溶劑，將溫度保持在(-)20至(-)30℃之間。在移除溶劑的過程中，不時地攪拌固體產物。在惰性環境下進行溶劑移除，其需要約120小時。

【0220】 產物的純度為98.0%，相關雜質的總量不超過1.6%，其他未鑑定出之雜質其總量不超過1.0%。

相關的雜質 (HPLC)	
伊洛前列素 Z-異構物總量	≤ 0.60%
其他雜質總量	≤ 1.0%
其中	
- 15-差向-伊洛前列素	≤ 0.20%
- 15-酮基-伊洛前列素	≤ 0.20%
- 伊洛前列素甲酯	≤ 0.10%
- 伊洛前列素乙酯	≤ 0.10%
- 伊洛前列素二聚物 1	≤ 0.20%
- 伊洛前列素二聚物 2	≤ 0.20%
- 每一未鑑定出之雜質	≤ 0.10%

【0221】 1m. 以重力及製備性HPLC層析法來純化粗製的伊洛前列素、通過矽膠過濾，並進行固化

【0222】 粗製的伊洛前列素之純化，方法 D

【0223】 將80克粗製的伊洛前列素溶解在40毫升蒸餾過的丙酮中，添加約70毫升正戊烷，直到溶液變成乳白色為止，接著將其在以Si60正相（粒徑為0.063

至0.2毫米)矽膠填充之重力管柱上純化，並使用正戊烷：丙酮之逐級梯度混合物。在以TLC檢測後，將流份合併。將主要流份溶液通過5微米特夫綸膜過濾，並接著在最高35°C之浴溫下於真空中進行蒸散。

【0224】將經重力層析法純化過的60克粗製的伊洛前列素相產物溶解在110毫升乙腈中，將水滴入溶液中，直到乙腈：水的比例為3:1之。將原液通過前置管柱進行過濾，該管柱係由粒徑為10微米和孔徑為120埃的5克C18反相矽膠所製成。將過濾過的原液以高壓製備性液體層析法進行純化，其係使用粒徑為10微米、孔徑為120埃的400克C18反相填充物，並使用水：乙腈混合物作為溶析液。將層析後所合併的主要流份在40°C下於真空中濃縮，將濃縮後之溶液以甲基三級丁醚萃取，將合併後的有機相以飽和鹽溶液清洗，經硫酸鈉乾燥且在30°C下於真空中濃縮至100毫升。濃縮後之溶液加入丙酮至150克，接著小心地添加正戊烷，直到其變成淺乳白色為止，且通過矽膠過濾。將主要流份在30°C下於高度真空中進行蒸散。

【0225】將200毫升過濾且蒸餾過的丙酮添加至經製備性HPLC純化且以矽膠過濾過的50克伊洛前列素相產物中。將混合物在室溫下搖晃，直到完全溶解為止，接著添加1080毫升過濾過的戊烷，其中伊洛前列素係呈油狀，並自混合物完全沉澱出來。

【0226】將混合物靜置冷卻至(-)60°C，在6小時後使其溫熱至(-)20°C，且以保持在此溫度下靜置至少16小時。接著以傾析將油狀晶體塊與溶劑分離，將650毫升過濾過之戊烷倒在產物上，且將晶體塊保持在(-)20°C下最少2小時。再以傾析移除溶劑。

【0227】在(-)30°C下於高真空下自產物蒸餾出溶劑，將溫度保持在(-)20至(-)30°C之間。在移除溶劑的過程中，不時地攪拌固體產物。在惰性環境下進行溶劑移除，其需要約120小時。

【0228】獲得的固體產物為粉末，其在靜置時結晶化。

【0229】獲得的產物純度為98.5%，相關雜質的總量不超過1.6%，其他未鑑定出之雜質其總量不超過0.5%。

【0230】圖1為X-射線粉末繞射圖，圖3為DSC曲線，¹³C及¹H NMR數據顯示於圖5中。

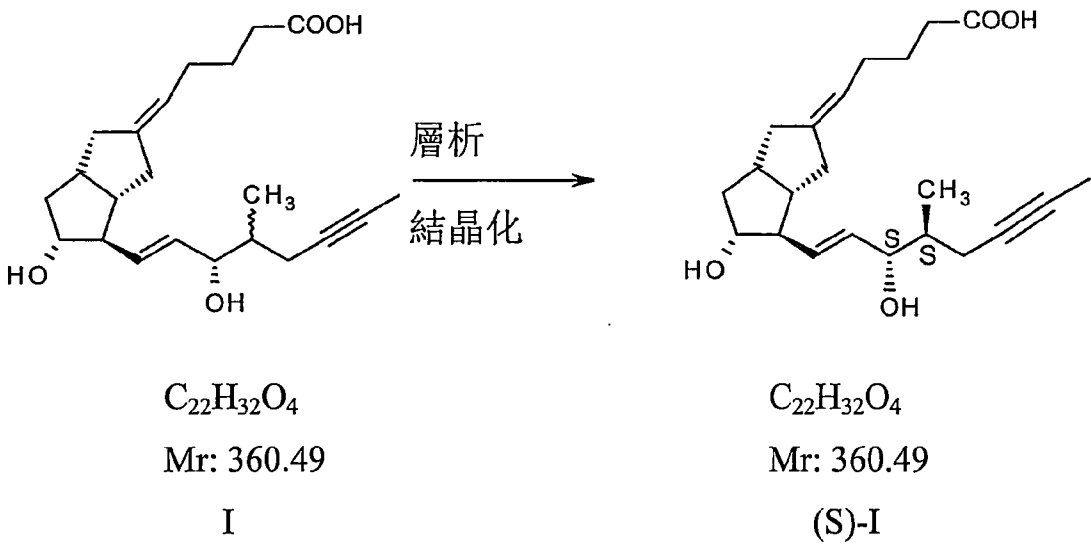
【0231】產物之XRPD圖具有下列之特徵峰值(度 $\pm 0.2^\circ$, 2 θ): 5.43、7.51、7.81、15.19、15.57、15.85、16.25、16.84、17.08、17.26、18.14、18.59、19.17、20.32、20.53、21.69、22.12及23.28

相關的雜質 (HPLC)	
伊洛前列素 Z-異構物, 總量	$\leq 0.60\%$
其他雜質, 總量	$\leq 1.0\%$
其中	
- 15-差向-伊洛前列素	$\leq 0.10\%$
- 15-酮基-伊洛前列素	$\leq 0.20\%$
- 伊洛前列素甲酯	$\leq 0.20\%$
- 伊洛前列素乙酯	$\leq 0.05\%$
- 伊洛前列素二聚物 1	$\leq 0.10\%$
- 伊洛前列素二聚物 2	$\leq 0.10\%$
- 每一未經鑑定之雜質	$\leq 0.10\%$

【0232】1n. 16(S)-伊洛前列素((S)-I)之製備

【0233】A：以層析法分離，並結晶化

【0234】A1：使用乙腈：水溶析液混合物之層析法



【0235】將50克粗製的I ((S)-I含量：20克) 溶解在100毫升乙腈中，且將水滴入溶液中，直到乙腈：水的比例為3:1。將原液通過前置管柱過濾，所述管柱係由粒徑為10微米粒徑和孔徑為120埃的5克C18反相矽膠所製成。將過濾後的原液以高壓製備性液體層析術進行純化，其係使用粒徑為10微米和孔徑為120埃的400克C18反相矽膠填充物，並使用水：乙腈溶析液混合物。

【0236】 在伊洛前列素的非鏡像異構物之中，16(S)-伊洛前列素非鏡像異構物具有較長的滯留時間。其可藉由製備性HPLC以高效率與在其之前所溶析出來之16(R)-伊洛前列素非鏡像異構物進行分離。

【0237】 將層析後所合併的16(S)-伊洛前列素主要流份在40°C下於真空中濃縮，將濃縮之溶液以甲基三級丁醚萃取，將合併後的有機相以飽和鹽溶液清洗，經硫酸鈉乾燥且在30°C下於真空中蒸散。將殘餘物溶解在32毫升丙酮中，接著小心地添加正戊烷，直到溶液變成淺乳白色為止。將因此獲得的溶液通過矽膠過濾而進一步純化，其係使用正戊烷：丙酮之逐級梯度混合物。將主要流份在30°C下於高度真空中進行蒸散。

【0238】 將15毫升過濾且蒸餾過的丙酮添加至以製備性HPLC純化且以矽膠過濾過的15克16(S)-伊洛前列素相產物中。將混合物在室溫下搖晃，直到完全溶解，接著一邊持續振動一邊添加100毫升過濾過的戊烷，直到溶液變成乳白色為止。將混合物冷卻至(-)40°C且同時保持該溫度，將其在惰性環境下攪動16小時。濾出沉澱之結晶材料。

【0239】 將產物在惰性環境下在介於(-)10與(+)10°C之間的溫度下於高度真空中進行乾燥。乾燥需要約120小時。

【0240】 產物的純度為98.0%，相關雜質的總量不超過1.6%，其他未鑑定出之雜質其總量不超過1.0%。

【0241】 圖2為X-射線粉末繞射圖，圖4為DSC曲線，¹³C及¹H NMR數據顯示於圖9中。

【0242】 產物之XRPD圖具有下列的特徵峰值(度±0.2°，2θ)：7.46、7.80、12.69、14.91、15.58、16.82、17.27、20.31、20.62、23.30、28.13、31.38、32.05、34.88和38.88。

【0243】 A2：使用甲醇：2-丙醇：水溶析液混合物之層析法

【0244】 將64.5克粗製I溶解在100毫升2-丙醇中，將水滴入溶液中，直到達到2-丙醇：水=1:1之比為止。將原液通過前置管柱過濾，所述管柱係由粒徑為10微米粒徑和孔徑為120埃的5克C18反相矽膠所製成。將過濾過的原液以高壓製備性液體層析法進行純化，其係使用粒徑為10微米和孔徑為120埃的400克C18反相矽膠填充物，並使用水：甲醇：2-丙醇溶析液混合物。

【0245】將層析後所合併的主要流份在40℃下於真空中濃縮，將濃縮後的溶液以甲基三級丁醚萃取，將合併後的有機相以飽和鹽溶液清洗，經硫酸鈉乾燥且在30℃下於真空中蒸散。將殘餘物溶解在32毫升丙酮中，且小心地添加正戊烷，直到其變成淺乳白色為止。將因此獲得的溶液通過矽膠過濾而進一步純化，其係使用正戊烷：丙酮之逐級梯度混合物。將主要流份在30℃下於高度真空中進行蒸散。

【0246】將15毫升過濾且蒸餾過的丙酮添加至以製備性HPLC純化並以矽膠過濾過的15克16(S)-伊洛前列素相產物中。將混合物在室溫下搖晃，直到完全溶解為止，接著添加100毫升過濾過的戊烷，直到溶液變成乳白色為止。將混合物冷卻至(-)40℃且同時保持該溫度，將其在惰性環境下攪動16小時。濾出沉澱之結晶材料。

【0247】將產物在惰性環境下在介於(-)10與(+)10℃之間的溫度下於高度真空中進行乾燥。乾燥需要約120小時。

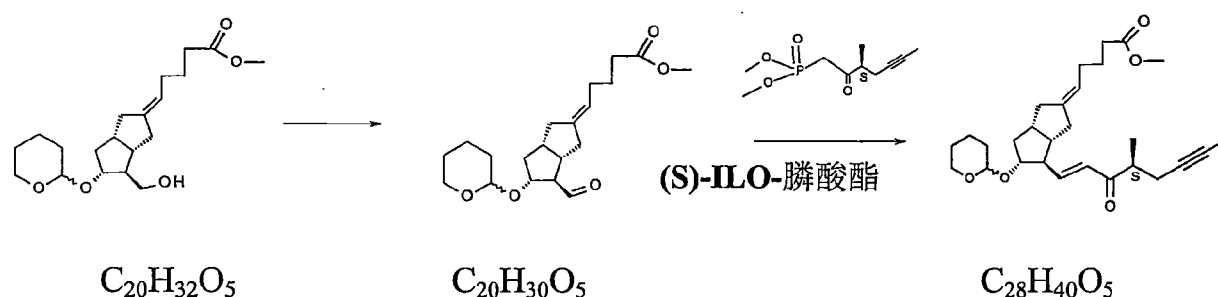
【0248】產物的純度為98.0%，相關雜質的總量不超過1.6%，其他未鑑定出之雜質其總量不超過1.0%。

【0249】1o. 以化學合成法來製備16(S)-伊洛前列素

【0250】(5E)-5-[(3aS,4R,5R,6aS)-5-[(四氫-2H-吡喃-2-基)氧基]-4-[(1E,4S)-4-甲基-3-側氧基-辛烯-6-炔-1-基]六氫戊搭烯-2(1H)-亞基]戊酸甲酯 ((5E)-5-[(3aS,4R,5R,6aS)-5-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy]-4-[(1E,4S)-4-methyl-3-oxo-octen-6-in-1-yl]hexahydropentalen-2(1H)-ylidene] pentanoic acid methyl ester) ((S)-XI)

【0251】B：藉由化學合成法

【0252】B1：在普菲茨納－莫法特氧化反應後進行一鍋HWE反應



Mr: 352.5

IX

Mr: 350.4

X

Mr: 456.6

(S)-XI

【0253】在惰性環境下，將140克IX溶解在1公升蒸餾過的甲苯中。將反應混合物冷卻至13°C，且添加在0.75公升甲苯有235克二環己基碳二醯亞胺之溶液及118毫升1M磷酸之DMSO溶液。在添加後，將反應加熱至45°C且在該溫度下攪動。在達到期望的轉化率後，將含有所獲得的X醛之反應混合物冷卻至室溫，在惰性環境下添加39克氫氧化鉀及溶解在0.5公升四氫呋喃中的109克(S)-ILO-膦酸酯（光學活性）。攪動反應混合物，同時保持溫度。當達到期望的轉化率時，將珀菲爾添加至反應混合物中，接著將其濾出，將過濾過的固體以甲苯清洗，將液體過濾物在50°C下於真空中濃縮。在添加正己烷後，將濃縮後的殘餘物以層析法來純化，其係使用矽膠管柱，並使用甲苯：二異丙醚的逐級梯度混合物。將蒸散後的主要流份以重覆的層析法進一步純化。

【0254】產率：140克（77%），油狀。

【0255】式(S)-XI化合物之¹³C及¹H NMR數據顯示於圖7中。

【0256】B2：Anelli氧化反應（TEMPO及次氯酸鈉）

【0257】氧化劑溶液係自100毫升水、100毫升5%之次氯酸鈉溶液及36克碳酸氫鈉所製備。溶液的pH值為9.4±0.2。若pH值>9.6，則以碳酸氫鈉加以調整。

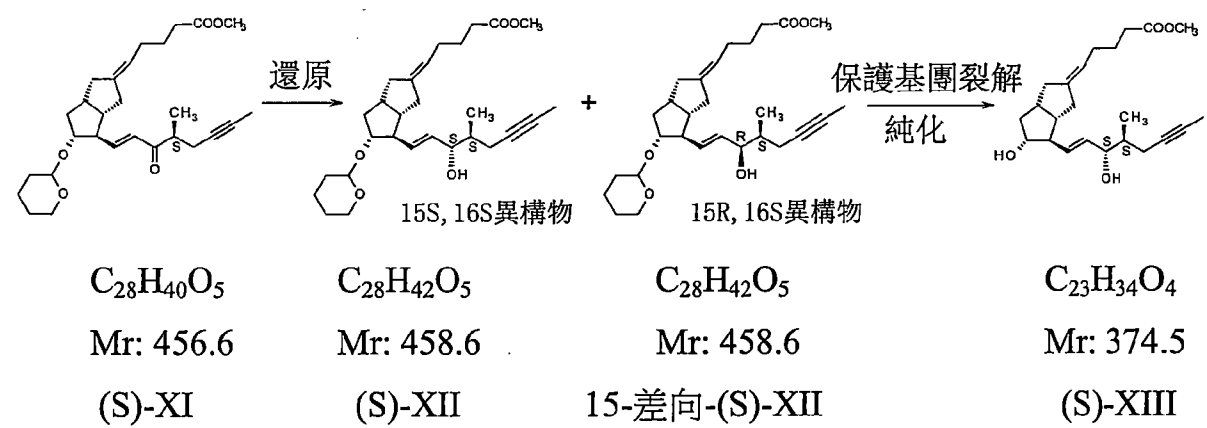
【0258】將6克IX溶解在70毫升二氯甲烷（DCM）中，接著添加0.01克TEMPO觸媒及0.2克溴化鉀。將混合物冷卻至0°C，並將氧化劑溶液以使溫度維持在10°C以下的速率添加至其中。預期的反應時間為30分鐘。

【0259】接著將反應混合物以10%之硫代硫酸鈉溶液淬熄，在10至15°C下攪動30分鐘。將水相以DCM萃取3次。將有機相合併，並以15%之氯化鈉溶液清洗。

【0260】在惰性環境下添加20毫升1M氫氧化鈉溶液及溶解在20毫升四氫呋喃中的4克(S)-ILO-膦酸酯。一邊攪動，一邊保持溫度進行反應。在反應結束時，進行相分離，將有機相以1M硫酸氫鈉溶液、15%之氯化鈉溶液及飽和鹽溶液依序清洗。將有機相在45°C下於真空中濃縮。在添加正己烷後，將殘餘物以層析術純化，其係使用矽膠管柱，並使用甲苯：二異丙醚的逐級梯度混合物。將蒸散後之主要流份以重覆的層析法進一步純化。

【0261】產率：5.75克（74%），油狀。

【0262】 1p. (5E)-5-[(3aS,4R,5R)-5-羥基-4-[(E,3S,4S)-3-羥基-4-甲基-辛-1-烯-6-炔基]-3,3a,4,5,6,6a-六氫-1H-戊搭烯-2-亞基]戊酸甲酯 ((5E)-5-[(3aS,4R,5R)-5-hydroxy-4-[(E,3S,4S)-3-hydroxy-4-methyl-oct-1-en-6-ynyl]-3,3a,4,5,6,6a-hexahydro-1H-pentalen-2-ylidene]pentanoate) ((S)-XIII)之製備



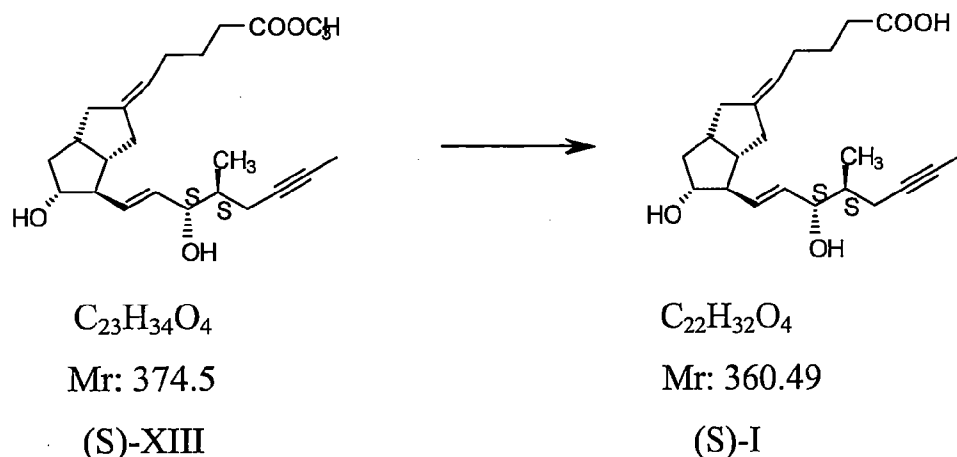
【0263】為了製備DIBAL-F試劑，在惰性環境下將350克二-三級丁基甲酚在室溫下溶解在650毫升蒸餾過的甲苯中，且將102.8克氫化二異丁基鋁（DIBAL-H）之甲苯溶液添加至獲得的溶液中。在0℃下製備試劑，但是在添加結束時，在惰性環境下將反應混合物在室溫下攪動1小時，接著在45℃下攪動6小時。接著將試劑混合物冷卻至5℃，且在惰性環境下添加94克的(S)-XI之甲苯溶液。溫度在添加期間上升。將反應混合物在室溫下攪動，直到達到期望的轉化率為止，接著以2M硫酸氫鈉溶液加以淬熄。將淬熄之反應混合物以甲苯萃取，以獲得經保護之烯醇異構物(S)-XII*及15-差向-(S)-XII，彼等無需分離而進一步反應。將7.05克對-甲苯磺酸之甲醇溶液添加至合併後的有機相中。將反應混合物在室溫下攪動。當達到期望的轉化率時，將反應混合物的pH值以三乙胺調整至 ≥ 7.5 ，且在45℃下於真空中濃縮。將殘餘物溶解在正己烷中，並以層析法來純化，其係使用矽膠管柱，並使用正己烷：乙酸乙酯的逐級梯度混合物。

【0264】產率：43.1克（56%），油狀。

【0265】*若必要時，經保護之烯醇(S)-XII可以層析法純化方式加以分離。

【0266】式(S)-XII化合物之 ^{13}C 及 ^1H NMR數據顯示於圖8中。

【0267】粗製的16(S)-伊洛前列素之製備



【0268】在惰性環境下，將43.1克的(S)-XIII在室溫下溶解在50毫升四氫呋喃中。將520毫升1M氫氧化鈉溶液以將反應混合物的溫度保持於20-30°C之間的速率添加至溶液中。在達到期望的轉化率後，進行相分離，將水相以甲基三級丁醚萃取兩次，將有機相合併，並以1M氫氧化鈉溶液清洗兩次。將合併後的鹼相以甲基三級丁醚稀釋，且一邊攪動下，一邊以2M硫酸氫鈉溶液將pH調整至≤3。將酸化之水相以甲基三級丁醚萃取，將合併後的有機相以20%之氯化鈉溶液清洗，並在30°C下於真空中進行蒸散。

【0269】產物的純度為93%，相關雜質的總量不超過5%，其他未鑑定出之雜質其總量不超過4%。

【0270】此材料的純度已能夠用來製備固體的16(S)-伊洛前列素。

【0271】以重力層析法來純化粗製的16(S)-伊洛前列素，並進行結晶

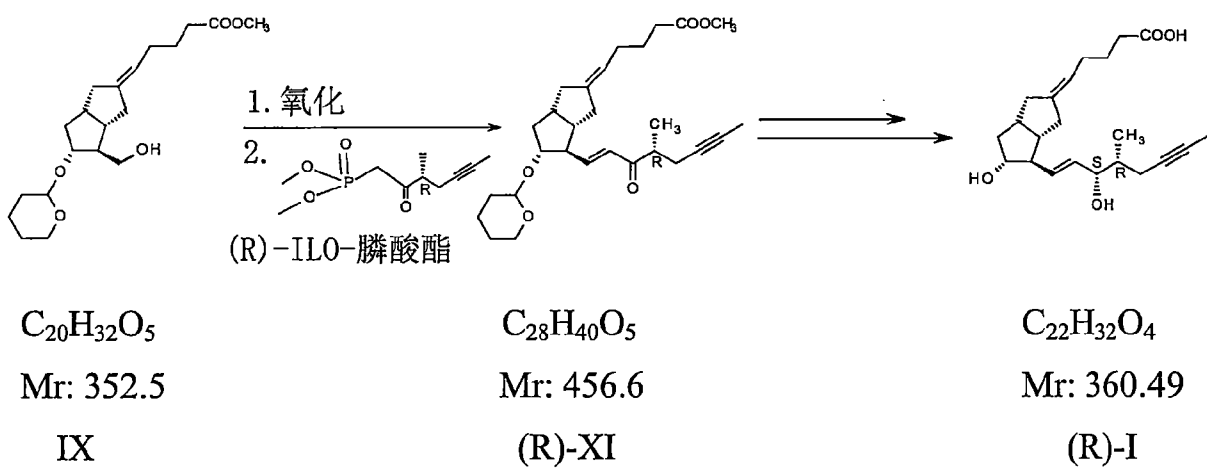
【0272】將40.2克粗製的16(S)-伊洛前列素溶解在60毫升丙酮中，且小心地添加正戊烷，直到溶液變成淺乳白色為止。將獲得的溶液藉由矽膠過濾來純化，其係使用正戊烷：丙酮之逐級梯度混合物。將主要流份在30°C下於真空中蒸發。

【0273】將12毫升過濾且蒸餾過的丙酮，添加至以矽膠過濾後的37克16(S)-伊洛前列素相產物中。將混合物在室溫下搖晃，直到完全溶解，接著一邊持續振動一邊添加90毫升過濾過的戊烷，直到溶液變成乳白色為止。將混合物冷卻至(-)40°C且同時保持該溫度，將其在惰性環境下攪動16小時。濾出沉澱之結晶材料。

【0274】 將產物在惰性環境下在介於(-)10與(+)10℃之間的溫度下於高度真空中乾燥。乾燥需要約120小時。

【0275】 產物的純度為98.0%，相關雜質的總量不超過1.6 %，其他未鑑定出之雜質其總量不超過1.0%。

【0276】 1q. 以化學合成法製備(R)-伊洛前列素((R)-I)



【0277】 自140毫克的(R)-IX之甲苯溶液開始，使用(R)-ILO-磷酸酯進行上述之化學步驟，製得51.1毫克的16(R)-伊洛前列素。

【符號說明】

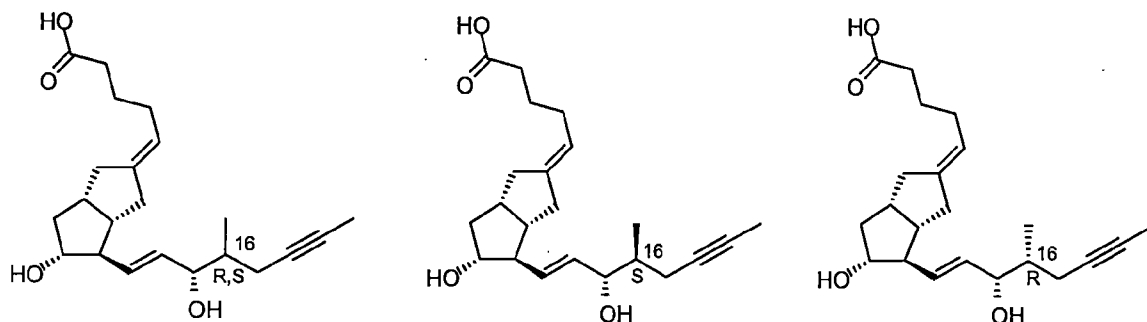
【0278】 無

【發明摘要】

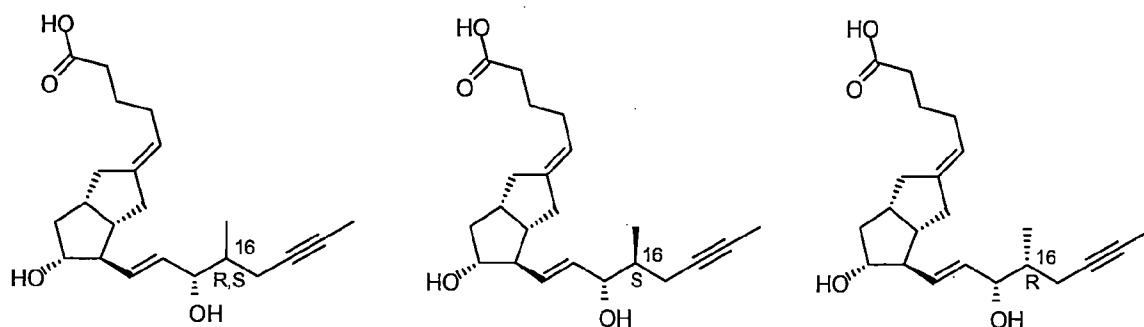
【中文發明名稱】 製備伊洛前列素之方法

【英文發明名稱】 PROCESS FOR THE PREPARATION OF ILOPROST

【中文】本發明關於通過新中間物製備式I之伊洛前列素、分離呈固體形式的式I之伊洛前列素、以及製備式(S)-I之16(S)-伊洛前列素和和式(R)-I之16(R)-伊洛前列素異構物，及分離呈固體結晶形式的式I之伊洛前列素與式(S)-I之16(S)-伊洛前列素之方法。



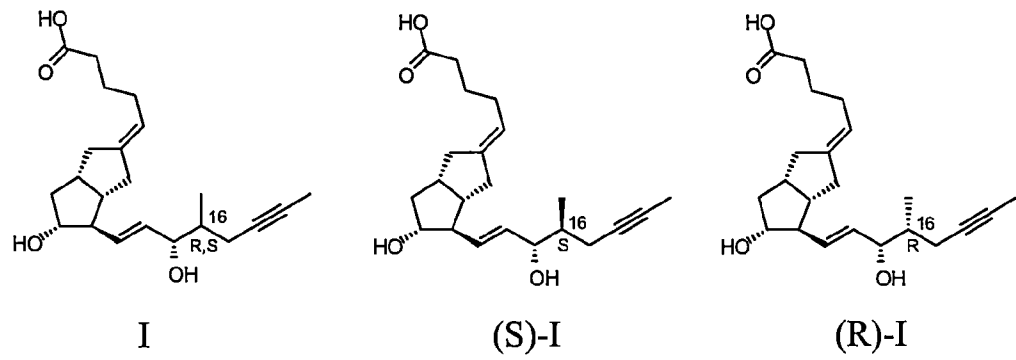
【英文】The present invention relates to a process for the preparation of iloprost of formula I through new intermediates, isolation of iloprost of formula I in solid form, as well as preparation of the 16(S)-iloprost and 16(R)-iloprost isomers of formulae (S)-I and (R)-I and isolation of iloprost of formula I and 16(S)-iloprost of formula (S)-I in solid, crystalline form.



【指定代表圖】 圖1至圖9

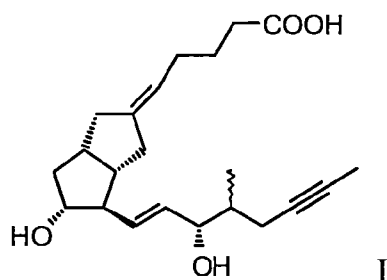
【代表圖之符號簡單說明】 無

【特徵化學式】



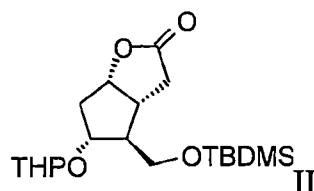
【發明申請專利範圍】

【第1項】 一種製備式I之伊洛前列素的方法，

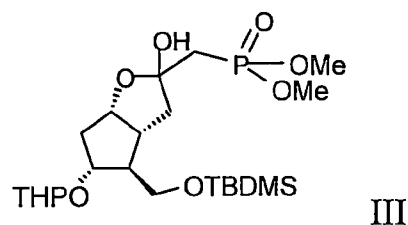


其包含：

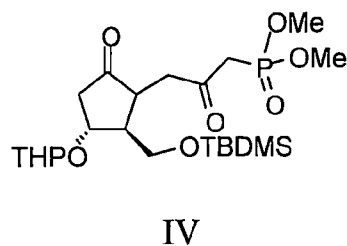
a.) 將式 II 之科立 (Corey) 內酯在二烷基胺化鋰的存在下，以甲基膦酸二甲酯選擇性地烷基化，



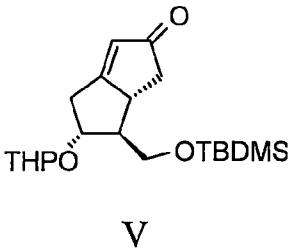
b.) 將所得之式 III 內半縮醛的環在弱酸性介質中，以乙酸吡啶鹽開環，接著將獲得的二級羥基以重鉻酸吡啶鹽加以氧化，



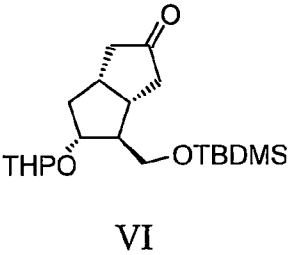
c.) 將所得之式 IV 化合物在 18-冠醚-6 試劑的存在下，與碳酸鉀反應，



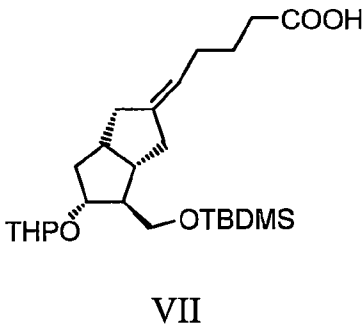
d.) 將因此獲得的式 V 化合物還原，



e.) 將所得之式 VI 化合物在三級丁醇鉀的存在下，與溴化羧基丁基三苯基磷反應，

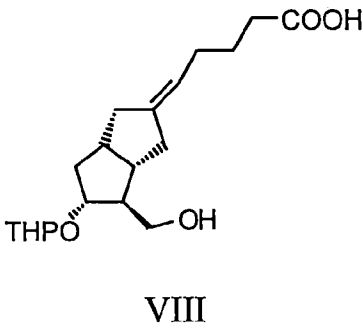


f.) 移除所得之式 VII 其 E-和 Z-異構物中的 TBDMS 保護基，

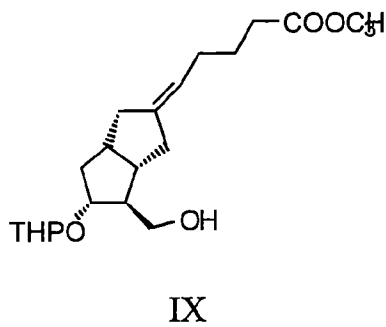


該異構物係以重力層析法加以分離，若必要時，將該 Z-異構物 (VIIIz) 異構化成該 E-異構物，

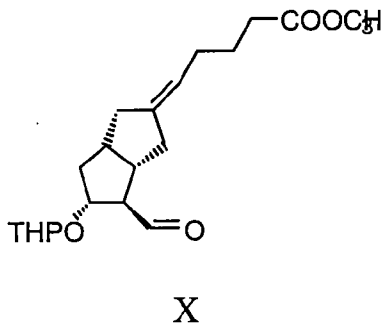
g.) 將所得之式 VIII 化合物加以酯化，



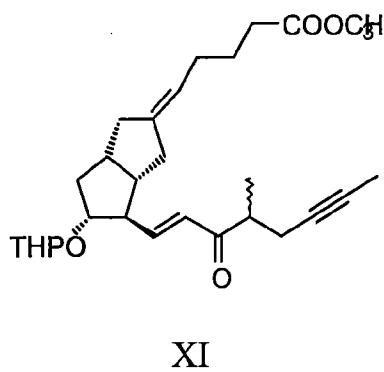
h.) 將所得之式 IX 化合物進行氧化，



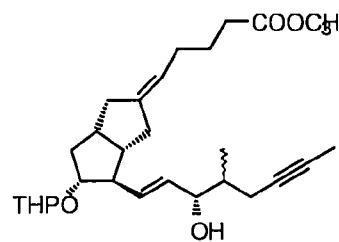
i.) 將所得之式 X 化合物在固態氫氧化鉀的存在下，以 HWE 反應轉變成式 XI 化合物，



j.) 將所得的式 XI 化合物之側氧基以 DIBAL-F 加以還原，



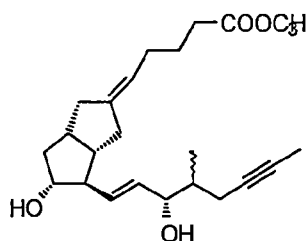
k.) 移除因此獲得的式 XII 化合物其四氫吡喃基保護基，



XII

且將該化合物以重力管柱層析法加以純化，若必要時，以製備性 HPLC 進一步純化，

1.) 移除所得之式 XIII 化合物的酯基團，並純化所獲得的式 I 化合物。



XIII

【第2項】根據申請專利範圍第1項之方法，其中步驟a)的二烷基胺化鋰為二異丙基胺化鋰或二環己基胺化鋰。

【第3項】根據申請專利範圍第1或2項之方法，其中步驟c)的反應係以高倍稀釋（較佳為30-45倍稀釋）及高溫下（較佳為90-110°C）下進行。

【第4項】根據申請專利範圍第1至3項中任一項之方法，其中步驟c)的反應係以該式IV化合物之溶液逐滴添加至該試劑之回流溶液中的方式來進行。

【第5項】根據申請專利範圍第1至4項中任一項之方法，其中步驟f)的該矽基保護基之移除，係以氟化四丁基銨三水合物來實現。

【第6項】根據申請專利範圍第1至5項中任一項之方法，其中在步驟f)中該E-和Z-異構物之分離，係施加以甲苯：甲基三級丁醚混合物作為溶析液之逐級梯度溶析液混合物來進行。

【第7項】 根據申請專利範圍第1至6項中任一項之方法，其中在步驟f)中該Z-異構物之異構化，係在二甲基二硫（dimethyl disulfide）敏化劑的存在下以照射進行。

【第8項】 根據申請專利範圍第1至7項中任一項之方法，其中在步驟h)中該氧化反應係以含有DCC或DIC之磷酸-DMSO混合物來進行普菲茨納－莫法特氧化反應，或進行Anelli氧化反應（次氯酸鈉、TEMPO觸媒）。

【第9項】 根據申請專利範圍第1至8項中任一項之方法，其中該式X化合物係在步驟i)中轉變成式XI化合物而無需分離。

【第10項】 根據申請專利範圍第1至9項中任一項之方法，其中在步驟i)中，以層析法所分離之式XIIIb的15R異構物，係在氧化反應及以THP保護11-OH基團之後再循環至合成中。

【第11項】 根據申請專利範圍第1至10項中任一項之方法，其中該式XII化合物不於步驟k)中分離。

【第12項】 根據申請專利範圍第1至11項中任一項之方法，其中該粗製的式I之最終產物係以重力層析法及/或製備性HPLC加以純化。

【第13項】 一種製備固體形式之式I化合物的方法，其包含將純化後呈油狀之式I化合物溶解在與該油狀產物相同質量的極性溶劑中，且於溶液中加入烷烴以使得該溶液變成乳白色，接著將該溶液在從(-)60°C至(-)20°C之溫度下固化成玻璃狀，並在高度真空下移除該溶劑。

【第14項】 根據申請專利範圍第13項之方法，其中該極性溶劑為丙酮、乙酸乙酯、甲基乙酮或異丙醇。

【第15項】 根據申請專利範圍第13或14項之方法，其中該烷烴為戊烷、正己烷、環己烷或庚烷。

【第16項】 一種式X化合物。

【第17項】 一種式XI化合物。

【第18項】 一種式XII化合物。

【第19項】一種固相伊洛前列素。

【第20項】一種呈非晶形粉末形式的固相伊洛前列素。

【第21項】一種具有至少93質量%之純度的伊洛前列素。

【第22項】一種具有至少95.0質量%之純度的伊洛前列素。

【第23項】一種具有至少98.0質量%之純度的伊洛前列素。

【第24項】一種具有至少98.5質量%之純度的伊洛前列素。

【第25項】一種具有至少95.0質量%之純度的伊洛前列素，其中與伊洛前列素相關之雜質其總量不超過3.5質量%，且未鑑定出之雜質其總量不超過2.5質量%。

【第26項】一種具有至少98.0質量%之純度的伊洛前列素，其中與伊洛前列素相關之雜質其總量不超過1.6質量%，未鑑定出之雜質其總量不超過1.0質量%，且每一未鑑定出之雜質的量不超過0.1質量%。

【第27項】一種具有至少98.5質量%之純度的伊洛前列素，其中與伊洛前列素相關之雜質其總量不超過1.6質量%，未鑑定出之雜質其總量不超過0.5質量%，及每一未鑑定出之雜質的量不超過0.1質量%。

【第28項】一種結晶形的16(S)-伊洛前列素。

【第29項】一種式(S)-XII化合物。

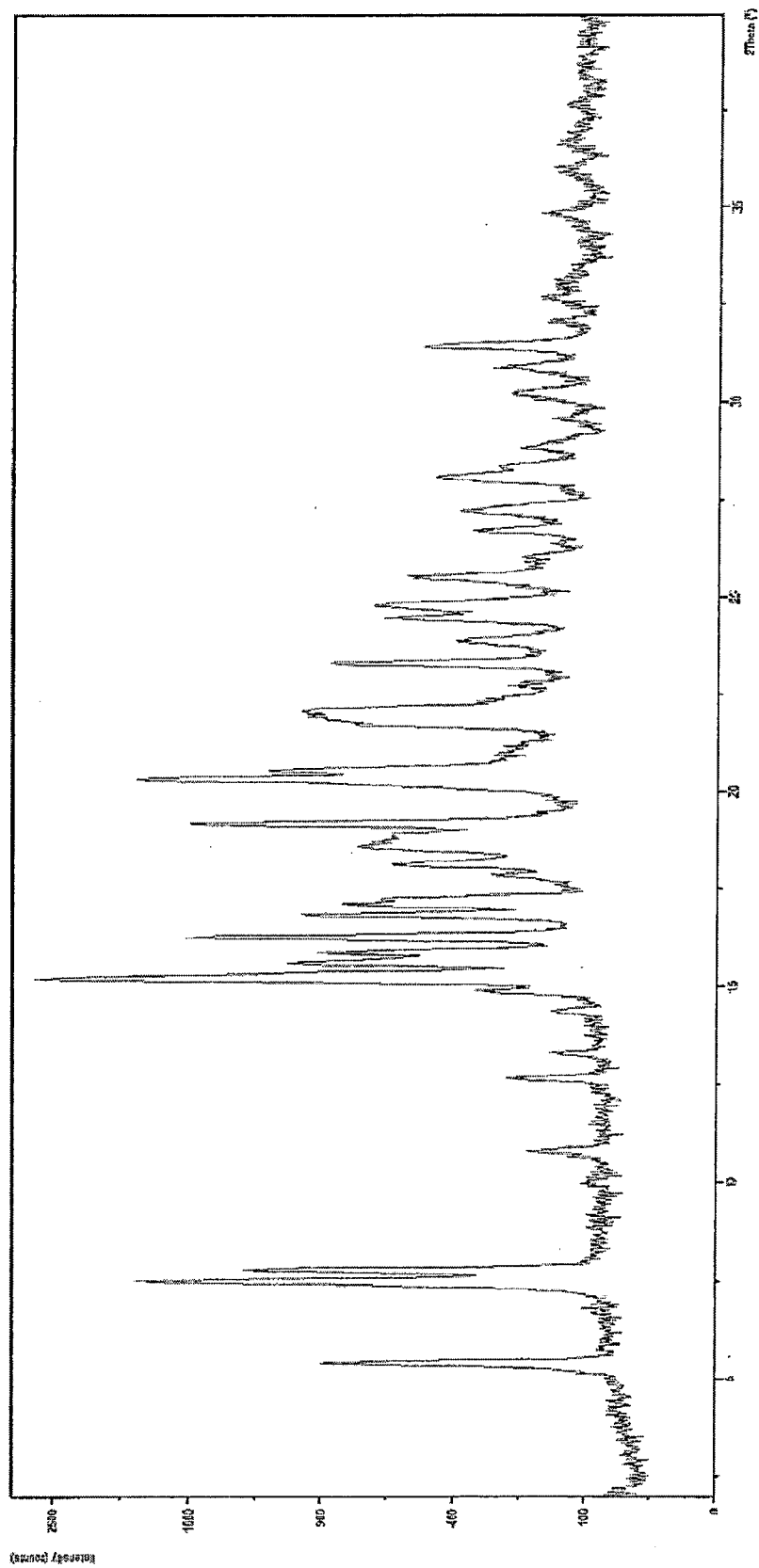
【第30項】一種式(R)-XII化合物。

【第31項】一種根據申請專利範圍第1項來製備16(S)-伊洛前列素之方法，其包含將該式X化合物與(S)-ILO-磷酸酯反應。

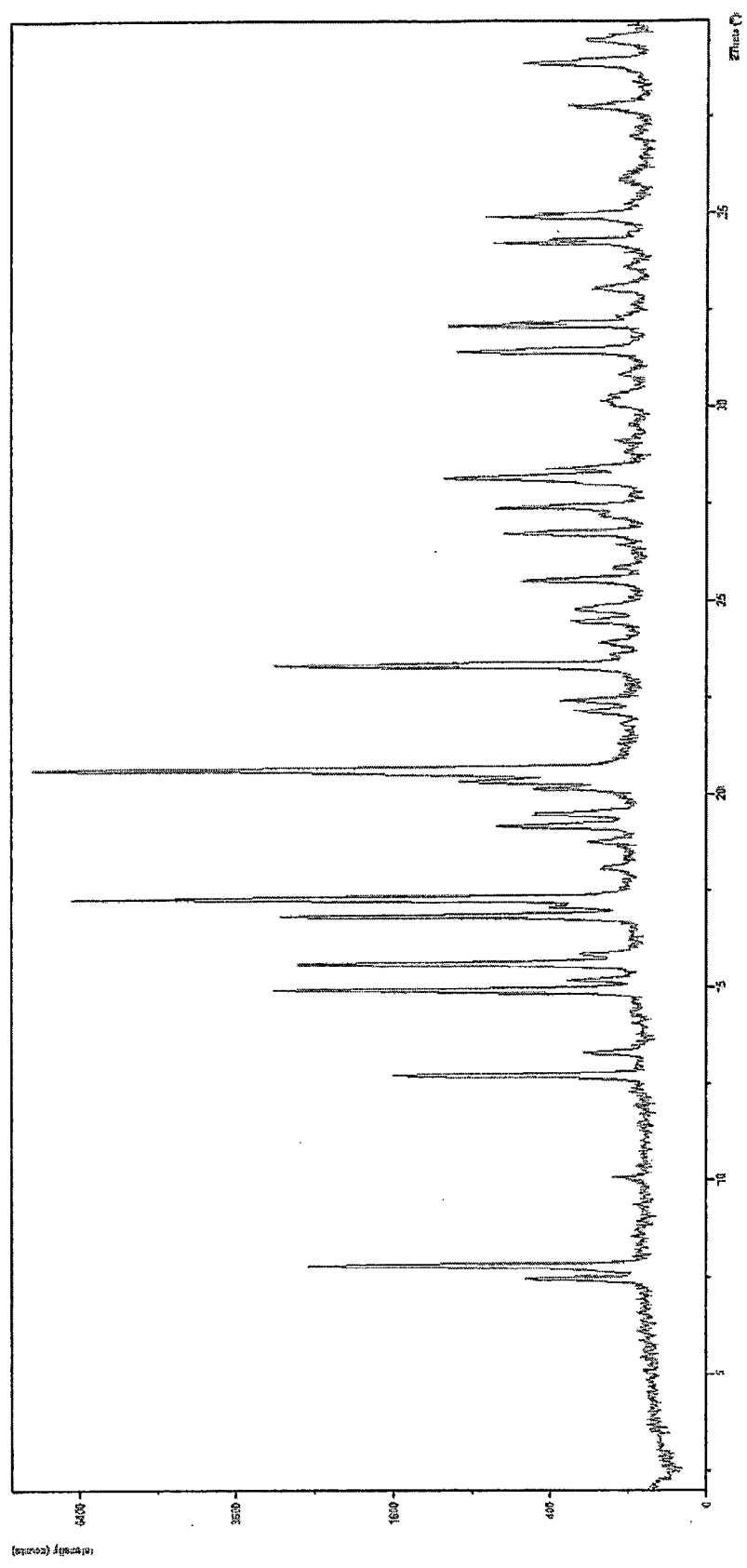
【第32項】一種根據申請專利範圍第1項來製備16(R)-伊洛前列素之方法，其包含將該式X化合物與(R)-ILO-磷酸酯反應。

【第33項】一種具有至少98.5質量%之純度的伊洛前列素，其係呈晶體形式。

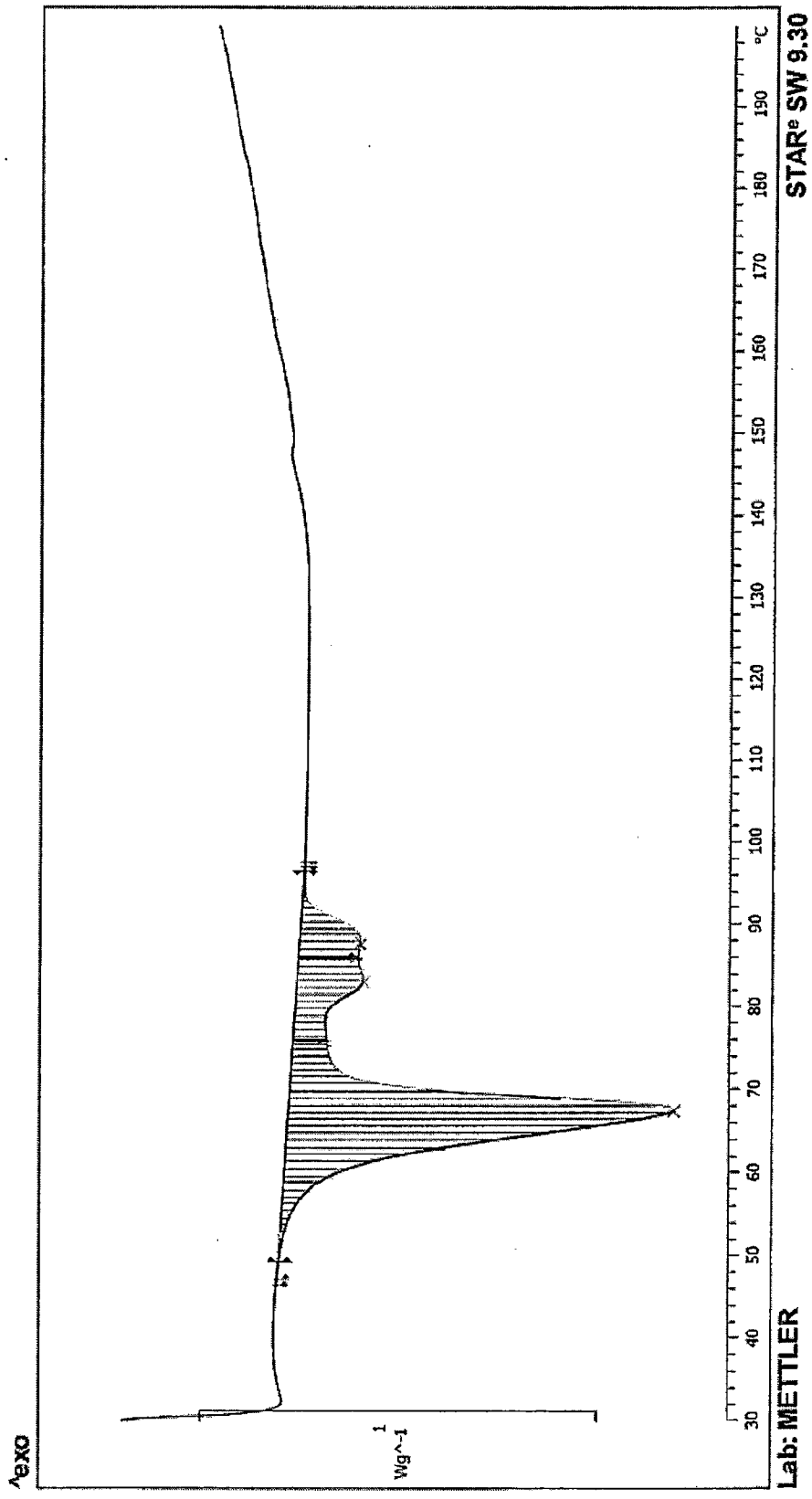
【發明圖式】



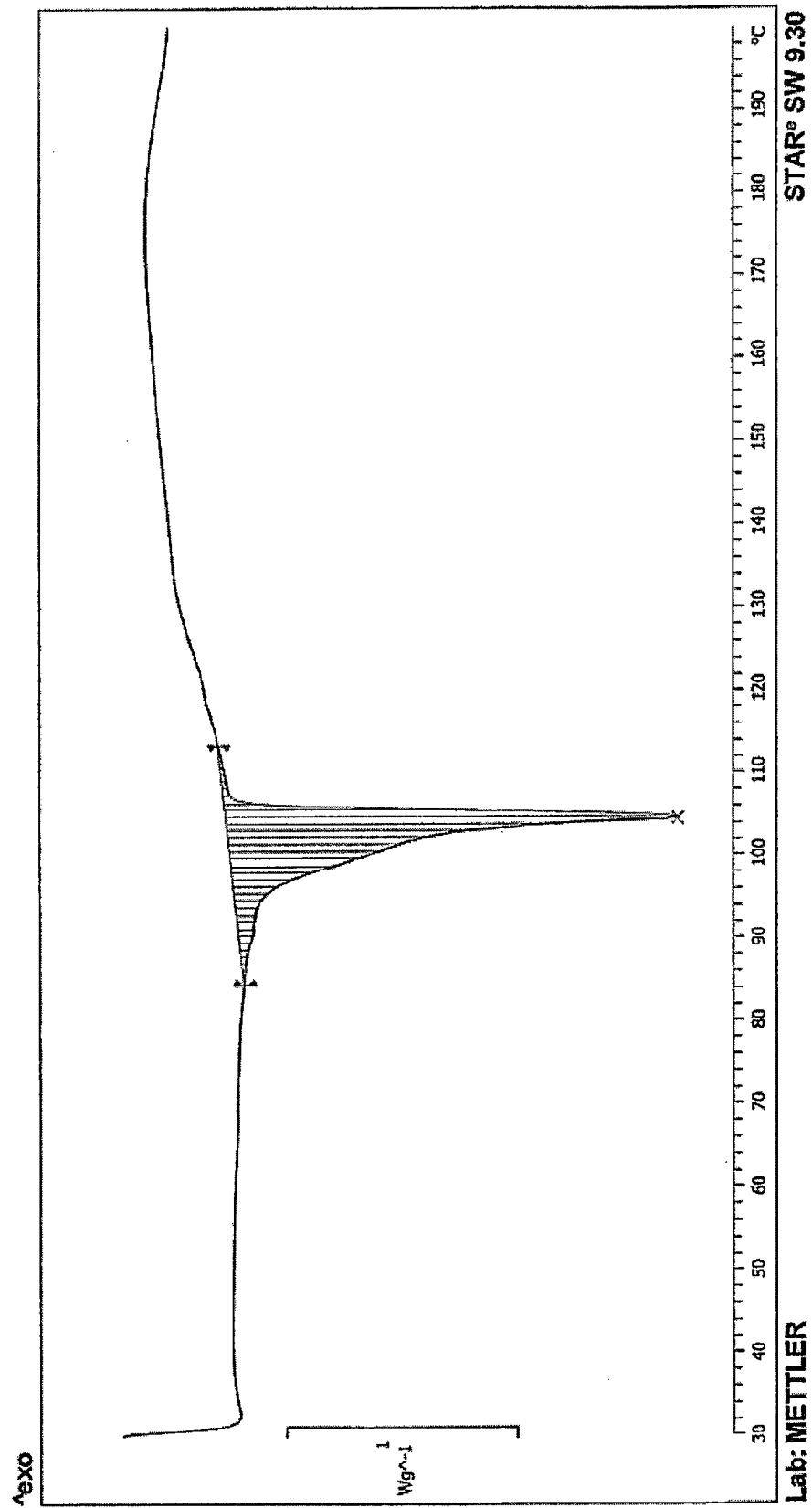
【圖 1】



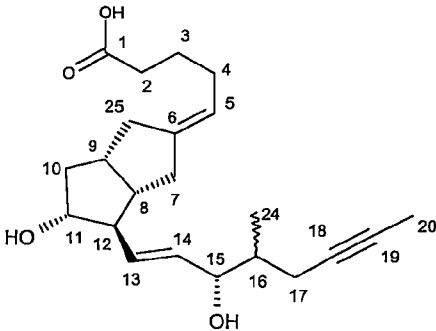
【圖 2】



【圖 3】

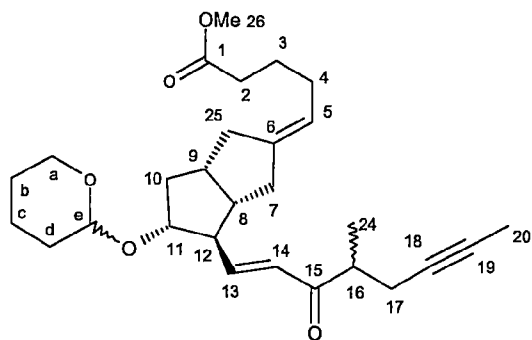


【圖 4】



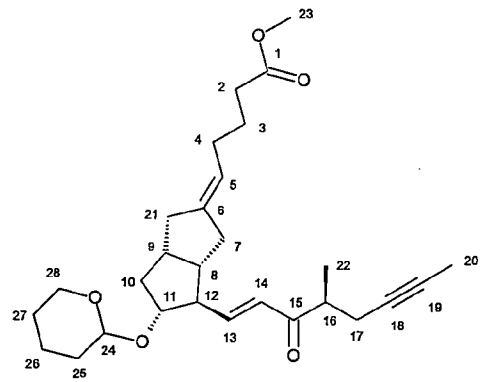
編號	¹³ C (ppm)	¹ H (ppm)	¹ H 數目	多重性	偶合常數 (Hz)
1	175,4	-			
2	34,1	2,23	2	t	J _{2,3} =7,4
3	25,8	1,57	2	m	
4	29,3	2,00	2	m	
5	121,4	5,24	1	t	J _{4,5} =7,1
6	143,48; 143,46	-			
7	38,84; 38,82	2,37; 1,98	2	m	
8	45,5	2,05	1	m	
9	38,0	2,37	1	m	
10	43,06; 43,04	2,18; 1,09	2	m	
11; OH	77,3	3,59; 4,60	1; 1	m	
12	56,82; 56,80	1,75	1	m	
13	133,3; 133,8	5,53; 5,50	1	dd	J _{12,13} =6,4
14	133,1; 133,0	5,39; 5,37	1	dd	J _{13,14} =15,4
15; OH	75,1; 74,4	3,90; 3,77; 4,66; 4,62	1; 1	t	J _{14,15} =6,0
16	39,8; 39,6	1,60; 1,58	1	m	
17	22,8; 22,5	2,26; 2,00; 2,24; 1,91	2	m	
18	77,2; 77,1	-			
19	79,5; 79,3	-			
20	4,1	1,77	3	s	
24	16,4; 15,6	0,92; 0,89	3	d	J _{16,24} =6,8
25	36,5	2,31; 2,03	2	m	

【圖 5】



編號	¹³ C (ppm)	¹ H (ppm)	¹ H 數目
1	174,2	-	
2	33,6	2,34	2
3	25,64; 25,62	1,62	2
4	29,1	2,01	2
5	121,79; 121,76	5,27	1
6	142,96; 142,93	-	
7	38,72; 38,65	2,37; 2,00	2
8	45,1	2,23; 2,25	1
9	38,5; 38,4	2,48; 2,33	1
10	41,3; 39,1	2,39; 2,32; 1,27; 1,11	2
11	83,0; 80,1	3,95; 3,90	1
12	55,79; 55,78; 54,98; 54,96	2,16; 2,11	1
13	149,88; 149,76; 149,76; 149,68	6,88; 6,85	1
14	129,53; 129,49; 129,45; 129,13	6,28; 6,25	1
15	202,10; 202,06; 202,04; 202,03	-	
16	43,42; 43,38; 43,23; 43,18	3,00; 2,98	1
17	22,59; 22,56	2,38; 2,24	2
18	78,12; 78,10; 78,07; 78,05	-	
19	77,76; 77,75; 77,74; 77,70	-	
20	4,0	1,74	3
24	17,15; 17,13	1,10; 1,08	3
25	36,1; 36,0	2,32; 2,07	2
26	52,1	3,62	3
e	99,30; 96,8	4,64; 4,56	1
d	31,3; 31,2	1,60; 1,56; 1,44; 1,40	2
c	20,2; 19,8	1,71; 1,68; 1,48; 1,44	2
b	26,0; 25,9	1,62; 1,60; 1,47; 1,42	2
a	62,5; 61,9	3,77; 3,68; 3,42; 3,39	2

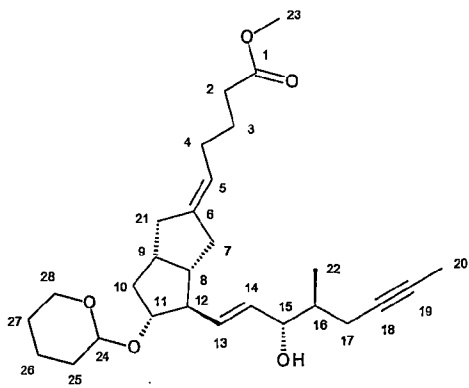
【圖 6】



編號	¹³ C (ppm)	¹ H (ppm)	¹ H 數目	多重性	偶合常數 (Hz) (¹ J, ² J, ³ J)
1	173.23	-	-	-	
2	32.63	2.30*, 2.295*	2	m (t)	J _{2,3} =7.4
3	24.67 [§] ; 24.65 [§]	1.575**	2	m (qui)	J _{3,4} =7.2
4	28.14	1.975***	2	m	
5	120.77 [§] ; 120.80 [§]	5.23 ⁺	1	t	J _{4,5} =6.7
6	141.99 [§] ; 141.96 [§]	-	-	-	
7	37.69 [§] ; 37.76 [§]	β: 2.33* α: 1.99***; 1.95***	1 1	m m	
8	44.17 [§] ; 44.19 [§]	2.20*	1	m	
9	37.50 [§] ; 37.59 [§]	2.445 ⁺⁺	1	m	
10	40.31; 38.14	β: 2.28*; 2.35* α: 1.235***; 1.075 [#]	1 1	m m (ddd)	J _{10gem} =12.6; J _{9,10β} =8.2
11	82.02; 79.21	3.86###; 3.905##	1	m (td)	J _{10β,11} =J _{11,12} =9.3/9.2; J _{10α,11} =7.0/6.7
12	54.83; 54.00	2.075***; 2.125***	1	m (q)	9.2/9.0
13	148.74; 148.86	6.83###; 6.74###	1	m (dd)	J _{12,13} =8.7/8.3; J _{13,14} =15.7
14	128.50 [§] ; 128.54 [§]	6.22 [§] ; 6.24 [§]	1	m (d)	
15	201.04 [§] ; 201.08 [§]	-	-	-	
16	42.27 [§] ; 42.21 [§]	2.96 ^{§§} ; 2.965 ^{§§}	1	m (sex)	J _{16,17} =J _{16,22} =6.9
17	21.60 [§] ; 21.62 [§]	a: 2.34* b: 2.19*	1 1	m m	
18	77.06 [§] ; 77.08 [§]	-	-	-	
19	76.76 [§] ; 76.75 [§]	-	-	-	
20	3.02	1.70 ^{§§§}	3	m (t)	J _{17,20} =2.4
21	35.07 [§] ; 35.12 [§]	β: 2.285* α: 2.03***	1 1	m m	
22	16.16	1.05 [#] ; 1.055 [#]	3	m (d)	
23	51.10	3.58 [†] ; 3.575 [†]	3	m (s)	
24	98.34; 95.81	4.525 ^{LL} ; 4.605 ^{LLL}	1	m (dd)	~4.1/-3.6; ~2.6
25	30.28 [§] ; 30.38 [§]	a: 1.55** b: 1.40 [†]	1 1	m m	
26	19.20; 18.79	a: 1.665 ^{§§§} ; 1.645 ^{§§§} b: 1.41 [†] ; 1.44 [†]	1 1	m m	
27	24.96 [§] ; 25.02 [§]	a: 1.44 [†] b: 1.38 [†]	1 1	m m	
28	61.57; 60.89	a: 3.73 [#] ; 3.65 [#] b: 3.38 ^{##} ; 3.345 ^{##}	1 1	m m	

§ : 部分重疊之 ¹³C NMR 信號。*, **, ***, #, ##, ###, &, &&, &&&, L, LL, LLL, H, HH : 部分重疊之 ¹H NMR 信號。***, +, ++, #, &, LL, LLL, HH : 以樣品雜質的 ¹H NMR 信號重疊之部分。++ : 以 DMSO-d₆ 溶劑的 ¹H NMR 信號重疊之部分。

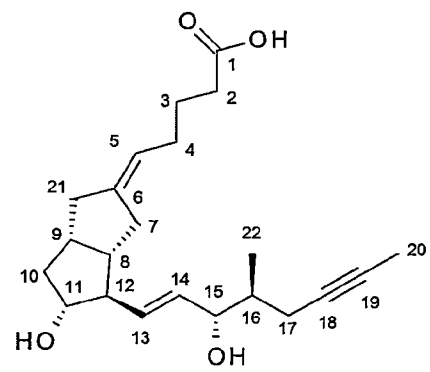
【圖 7】



編號	¹³ C (ppm)	¹ H (ppm)	¹ H 數目	多重性	偶合常數 (Hz) (+/- 0.2 Hz)
1	173.24	-	-	-	
2	32.63	2.285*	2	m (t)	J _{2,3} =7.3
3	24.68 [§] ; 24.65 [§]	1.57**	2	m (qui)	J _{3,4} =7.3
4	28.16	1.965***	2	m	
5	120.45	5.205	1	t	J _{4,5} =6.3
6	142.43 [§] ; 142.40 [§]	-	-	-	
7	37.71 [§] ; 37.82 [§]	β: 2.32* α: 1.98***, 1.95***	1 1	m m	
8	44.42	2.06***	1	m	
9	37.09; 37.30	2.38*	1	m	
10	40.16; 37.68 [§]	β: 2.225*, 2.30* α: 1.17*, 0.995**	1 1	m m (ddd)	J _{10,gem} =12.5/12.1; J _{9,10α} =8.0/7.6
11	82.40; 78.77	3.67; 3.76***	1	td / m (td)	J _{10β,11} =J _{11,12} =9.3/9.0; J _{10α,11} =7.1/7.0
12	54.48; 53.43	1.85***; 1.92***	1	m (td)	J _{12,13} =8.1/7.7
13	131.88; 131.77	5.50 [#] ; 5.52 [#]	1	m (dd)	J _{13,14} =15.6/15.4
14	132.22; 132.05	5.37 ^{###} ; 5.40 ^{###}	1	m (dd)	J _{14,15} =6.1
15	73.37; 73.53	3.78***; 3.79***	1	m / m (q/dt)	~5.5
OH-15		4.65 ^{###} ; 4.645 ^{###}	1	m (d)	J _{15,16-OH} =5.0/4.9
16	38.75 [§] ; 38.82 [§]	1.555**	1	m	
17	21.43	a: 2.205* b: 1.945***	1 1	m m	
18	78.21 [§] ; 78.28 [§]	-	-	-	
19	76.13 [§] ; 76.06 [§]	-	-	-	
20	3.12	1.73 [§]	3	m (t)	J _{17,20} =2.2
21	35.40 [§] ; 35.45 [§]	β: 2.285* α: 1.995***	1 1	m m	
22	15.28 [§] ; 15.31 [§]	0.85 ^{§§} ; 0.86 ^{§§}	3	m (d)	J _{16,22} =6.9
23	51.10	3.58 ^{§§§} ; 3.575 ^{§§§}	3	m (s)	
24	98.39; 95.08	4.59 ^{###} ; 4.61 ^{###}	1	m (dd) / m (t)	~4.2; ~2.6/-3.2
25	30.38 [§]	a: 1.55** b: 1.405 ^L	1 1	m m	
26	19.24; 18.60	a: 1.66 [§] ; 1.69 [§] b: 1.41 ^L ; 1.44 ^L	1 1	m m	
27	25.05 [§] ; 25.10 [§]	a: 1.44 ^L b: 1.395 ^L	1 1	m m	
28	61.47; 60.64	a: 3.73***; 3.745*** b: 3.385 ^L ; 3.36 ^L	1 1	m m	

§ : 部分重疊之 ¹³C NMR 信號。*, **, ***, +, ++, #, ##, ###, &, &&, &&&, L, LL : 部分重疊之 ¹H NMR 信號。***, +, ++, #, ##, &&, L : 以樣品雜質的 ¹H NMR 信號重疊之部分。

【圖 8】



編號	¹³ C (ppm)	¹ H (ppm)	¹ H 數目	多重性	偶合常數 (Hz) (*/- 0.2Hz)
1	174.44	-	-	-	
COOH-1		11.945	1	br	
2	33.15	2.19*	2	m (t)	J _{2,3} =7.3
3	24.90	1.535**	2	m (qui)	J _{3,4} =7.3
4	28.33	1.965***	2	m	
5	120.45	5.205	1	t	J _{4,5} =6.3
6	142.53	-	-	-	
7	37.87	β: 2.305* α: 1.945***	1 1	m m	
8	44.58	2.02***	1	m	
9	37.07	2.34*	1	m	
10	42.08	β: 2.14* α: 1.055	1 1	m (dt) m (ddd)	J _{10gem} =12.3; J _{9,10β} =7.5 J _{9,10α} =7.9
11	76.37	3.555+	1	td	J _{10β,11} =J _{11,12} =9.2; J _{10α,11} =7.2
OH-11		4.54**	1	br	
12	55.86	1.715***	1	m (td)	J _{8,12} =9.2
13	132.85	5.47#	1	dd	J _{12,13} =7.5; J _{13,14} =15.4
14	131.98	5.33###	1	dd	J _{14,15} =6.9
15	74.18	3.735	1	t (dd)	J _{15,16} =5.9
OH-15		4.60**	1	br	
16	38.68	1.545**	1	m	
17	21.58	a: 2.215* b: 1.955***	1 1	m m	
18	78.34	-	-	-	
19	76.20\$	-	-	-	
20	3.18	1.735***	3	m (t)	J _{17,20} =2.4
21	35.58	β: 2.285* α: 1.99***	1 1	m m	
22	15.44	0.85###	3	m (d)	J _{16,22} =6.7

\$: 以 16-R-ILO-12 異構物的 ¹³C NMR 信號重疊之部分。*, **, ***, **, ***: 部分重疊之 ¹H NMR 信號。#, ##, ###: 以 16-R-ILO-12 異構物之 ¹H NMR 信號重疊之部分。+: 以水之 ¹H NMR 信號重疊之部分。

【圖 9】