

發明專利說明書

(本說明書格式、順序，請勿任意更動)

【發明名稱】

用於製備無異構體的前列腺素的方法和中間體

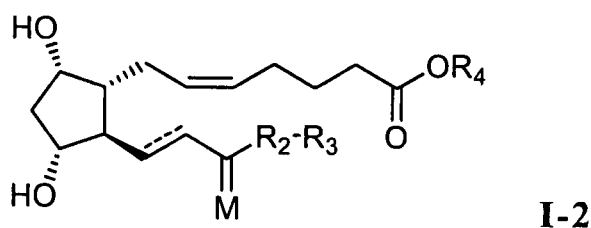
PROCESSES AND INTERMEDIATES FOR THE PREPARATIONS
OF ISOMER FREE PROSTAGLANDINS

【技術領域】

本發明涉及用於製備無異構體的前列腺素和其衍生物的新穎方法
和中間體。

【先前技術】

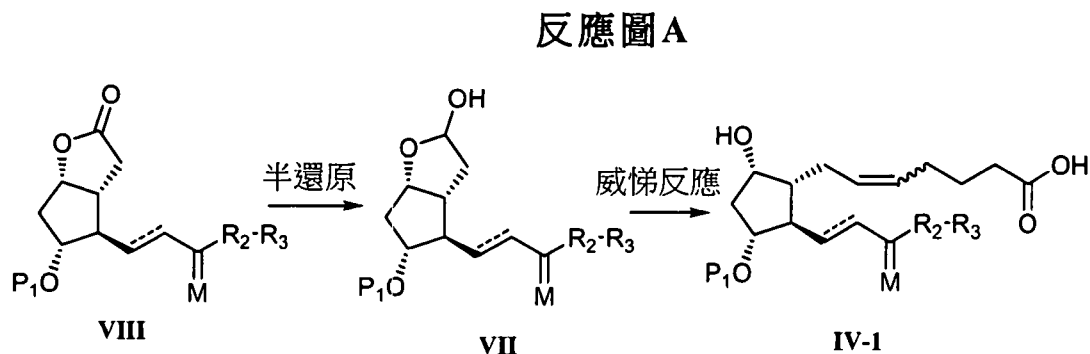
具有下式**I-2**的前列腺素酯類似物已用於處理開角型青光眼



其中 M 是 OH 、 F 或 O ； --- 是單鍵或雙鍵； R_2 是單鍵或

C_{1-4} -伸烷基或 $-\text{CH}_2\text{O}-$ ；且 R_3 是 C_{1-7} -烷基或芳基或芳烷基，其各自未經
取代或經 C_{1-4} -烷基、鹵素或三鹵甲基取代；且 R_4 是 C_{1-7} -烷基，例如拉
坦前列素(Latanoprost)、異丙基烏諾前列酮(Isopropyl unoprostone)、
異丙基氯前列醇(Isopropyl cloprostenol)、曲伏前列素(Travoprost)和
他氟前列素(Tafluprost)。已顯示式**I-2**前列腺素酯類似物可具有顯著
大於母體化合物的降血壓潛能，這可能是由於其可更有效地穿透角
膜。其通過促進葡萄膜鞏膜流出來降低眼內壓，且也可對小梁網產生
一定影響。

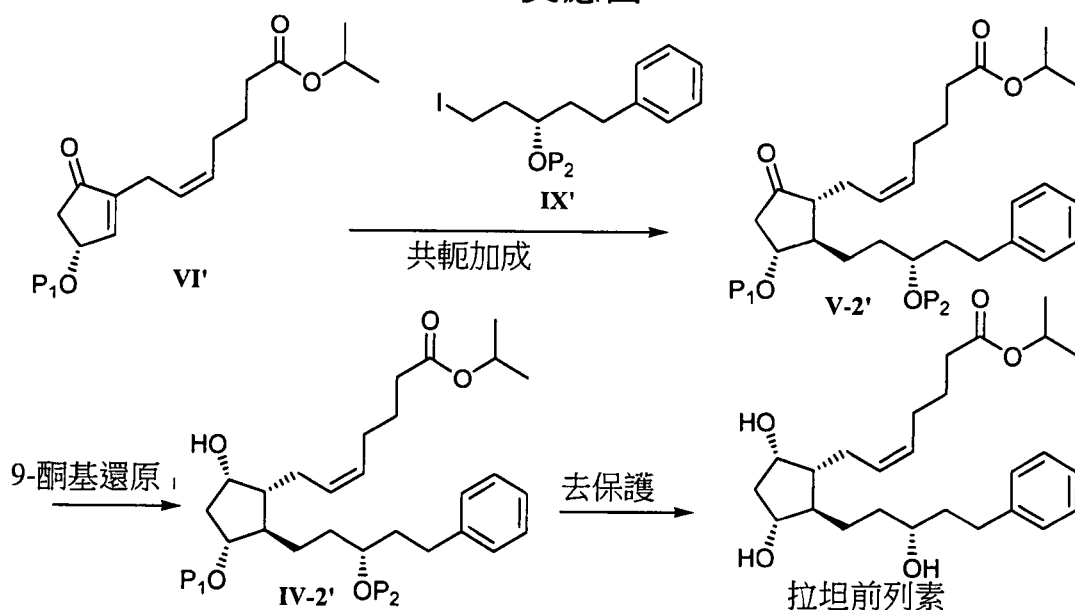
如以下反應圖A中所示：



現有技術中(例如在 WO02096898、EP1886992、EP2143712、JP2012246301、US6720438、US2008033176、WO2010097672 和 US7582779 中)揭示的大部分式 **I-2** 前列腺素酯類似物是通過以下方式來獲得：首先合成內酯 **VIII**，其中 M 是 OP_2 、 OP_2 或 $\text{F}-\text{F}$ ，或是羰基的保護基團； P_1 和 P_2 是羥基的保護基團； --- 是單鍵或雙鍵； R_2 是單鍵或 C_{1-4} -伸烷基或 $-\text{CH}_2\text{O}-$ ；且 R_3 是 C_{1-7} -烷基或芳基或芳烷基，其各自未經取代或經 C_{1-4} -烷基、鹵素或三鹵甲基取代；且之後進行所述內酯的半還原以獲得內半縮醛 **VII**，所述內半縮醛經歷威梯反應(Wittig reaction)以產生 C5 到 C6 構型的式 **IV-1** 順式-烯烴，然後所述烯烴轉化為式 **I-2** 前列腺素酯類似物。不論使用哪一種威梯試劑或溶劑或用於威梯反應的溫度為何，不可避免的是，將產生約 2 到 10% 式 **IV-1** 化合物的 5,6-反式異構體。如果起始材料已含有痕量異構體(例如， 15β -異構體或對映異構體)，那麼所得式 **IV-1** 化合物將含有相應異構體。

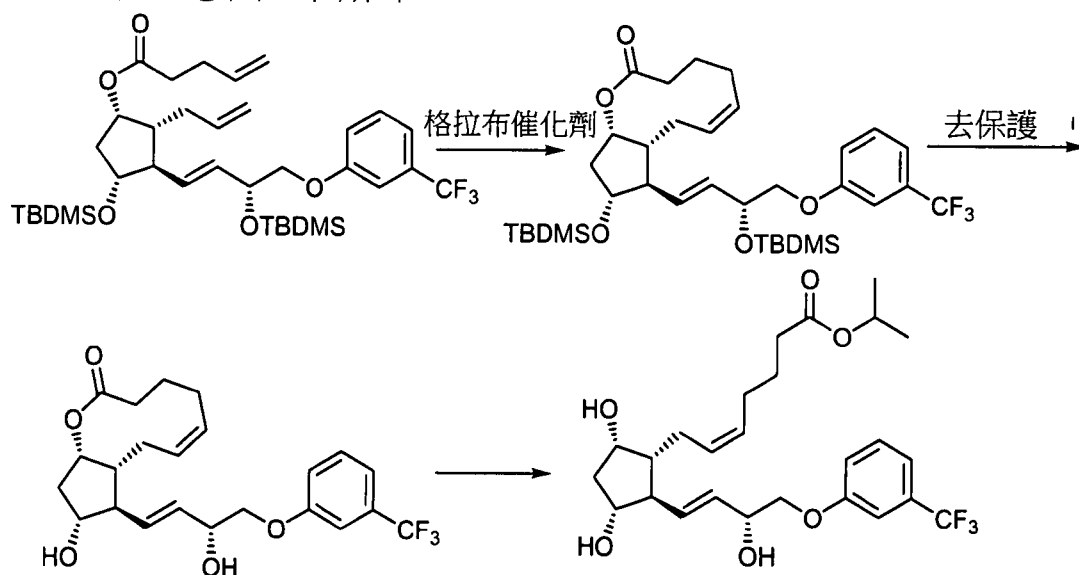
如以下反應圖B中所示：

反應圖B



現有技術(例如 WO02090324 和 US2009259058)中揭示的式 **I-2** 前列腺素酯類似物(例如拉坦前列素)的一些合成，涉及環戊烯酮 **VI'** 與 ω -側鏈單元 **IX'** 共軛加成以獲得環戊酮 **V-2'**，然後所述環戊酮經歷 9-酮基還原以獲得經保護拉坦前列素 **IV-2'**。然而，所述共軛加成無法避免痕量 8β -異構體和 12α -異構體的生成，也無法避免痕量 9β -異構體的生成。另外，市售環戊烯酮 **VI'** 和 ω -側鏈單元 **IX'** 極可能含有痕量對映異構體，且因此在反應圖 B 的反應中，可生成拉坦前列素的 15β -異構體。此外，市售環戊烯酮 **VI'** 可含有痕量 5,6-反式異構體，且因此在反應圖 B 的反應中，將產生拉坦前列素的 5,6-反式異構體。

如以下反應圖 C 中所示：



WO2011008756揭示通過以下方式合成曲伏前列素：在格拉布催化劑(Grubb's catalyst)存在下用環戊烷環進行閉環反應，並實施去保護和開環反應以獲得曲伏前列素。儘管WO2011008756提到，閉環反應可獲得在C5到C6具有“順式”構型的烯烴，但經本案發明人的研究後發現，WO2011008756中的閉環反應仍涉及一定量的5,6-反式異構體的生成。

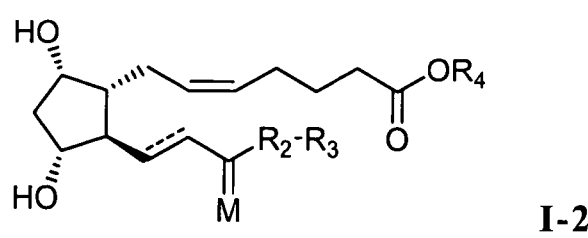
拉坦前列素、異丙基烏諾前列酮、曲伏前列素和他氟前列素都不是固體，且其游離酸形式也不是固體。即使在反應圖A到C中顯示的所有過程中，具有所需掌性中心的中間體和所產生的烯烴都不會結晶。因而，不可能通過結晶移除異構體來純化所述前列腺素類似物或中間體。因此，幾乎不可能通過常用純化技術獲得任何呈油形式的無異構體式I-2前列腺素酯類似物。

儘管WO02096898和WO2011005505揭示通過製備型HPLC移除拉坦前列素的5,6-反式異構體和15-異構體的方法，且WO201109599揭示通過反相製備型HPLC移除拉坦前列素酸的異構體，但這些通過利用製備型HPLC移除異構體的純化方法成本高昂且不適合大量生產。

考慮到上述情況，作為活性醫藥成份或呈調配物產物形式的市售式I-2前列腺素酯類似物含有一定量的異構體，尤其是5,6-反式異構體。為了醫療安全和降低生產成本，本發明提供用於生產無異構體式I-2前列腺素酯類似物的較簡單方法，其中可在所述方法期間有效且容易地移除不需要的異構體、特別是5,6-反式異構體。

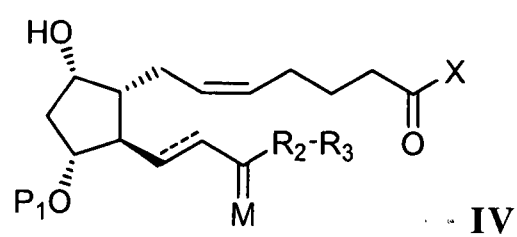
【發明內容】

在一個方面中，本發明提供用於製備實質上不含5,6-反式異構體的式I-2化合物的新穎方法：



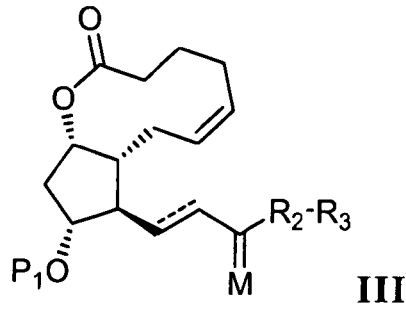
其中 M 是 OH 、 F 或 O ； --- 是單鍵或雙鍵； R_2 是單鍵或 C_{1-4} -伸烷基或 $-\text{CH}_2\text{O}-$ ；且 R_3 是 C_{1-7} -烷基或芳基或芳烷基，其各自未經取代或經 C_{1-4} -烷基、鹵素或三鹵甲基取代；且 R_4 是 C_{1-7} -烷基。

在另一方面中，本發明提供用於製備實質上不含 5,6-反式異構體的式 **IV** 化合物的新穎方法：



其中 M 是 OP_2 、 OP_2 或 F 或羰基的保護基團； P_1 是羟基的保護基團； --- 是單鍵或雙鍵； X 是 OH 、 OR_4 、 NHR_5 或 NR_4R_5 ，其中 R_4 是 C_{1-7} -烷基且 R_5 是 H 或 C_{1-7} -烷基； R_2 是單鍵或 C_{1-4} -伸烷基或 $-\text{CH}_2\text{O}-$ ；且 R_3 是 C_{1-7} -烷基或芳基或芳烷基，其各自未經取代或經 C_{1-4} -烷基取代。

在另一方面中，本發明提供用於製備實質上不含 5,6-反式異構體的式 **III** 化合物的新穎方法：



其中 $\begin{array}{c} \diagup \\ \text{M} \\ \diagdown \end{array}$ 是 $\begin{array}{c} \diagup \\ \text{OP}_2 \\ \diagdown \end{array}$ 、 $\begin{array}{c} \diagup \\ \text{OP}_2 \\ \diagdown \end{array}$ 、 $\begin{array}{c} \diagup \\ \text{F} \\ \diagdown \\ \text{F} \end{array}$ 或羰基的保護基團； P_1 是羥基的保護基團； --- 是單鍵或雙鍵； R_2 是單鍵或 C_{1-4} -伸烷基或 $-\text{CH}_2\text{O}-$ ；且 R_3 是 C_{1-7} -烷基或芳基或芳烷基，其各自未經取代或經 C_{1-4} -烷基、鹵素或三鹵甲基取代。

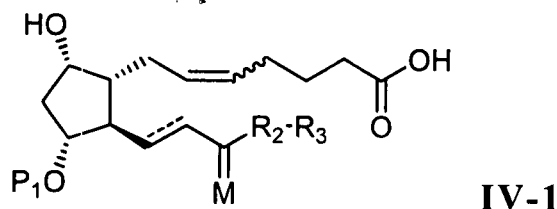
在另一方面中，本發明提供用於製備高純度前列腺素或前列腺素類似物的新穎方法。

在另一方面中，本發明提供可用於產生高純度前列腺素或前列腺素類似物的新穎無異構體中間體以及新穎無異構體的前列腺素類似物。

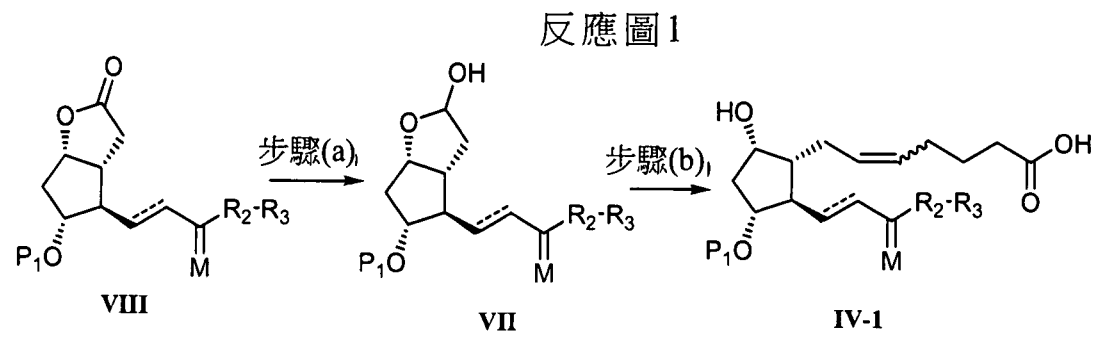
【實施方式】

式IV-1化合物的製備

式IV-1化合物



其中 $\begin{array}{c} \diagup \\ \text{M} \\ \diagdown \end{array}$ 是 $\begin{array}{c} \diagup \\ \text{OP}_2 \\ \diagdown \end{array}$ 、 $\begin{array}{c} \diagup \\ \text{OP}_2 \\ \diagdown \end{array}$ 、 $\begin{array}{c} \diagup \\ \text{F} \\ \diagdown \\ \text{F} \end{array}$ 或羰基的保護基團； P_1 和 P_2 是羥基的保護基團； --- 是單鍵或雙鍵； R_2 是單鍵或 C_{1-4} -伸烷基或 $-\text{CH}_2\text{O}-$ ；且 R_3 是 C_{1-7} -烷基或芳基或芳烷基，其各自未經取代或經 C_{1-4} -烷基、鹵素或三鹵甲基取代，所述化合物可根據反應圖1中所示的反應來製備：



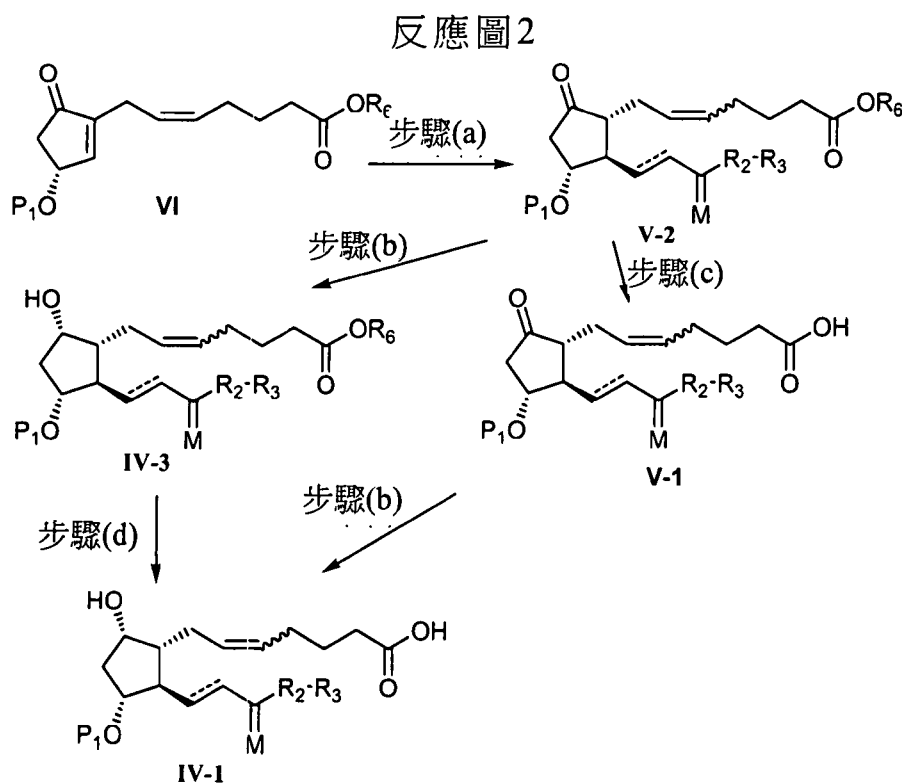
如反應圖1的步驟(a)和步驟(b)中所示，式VIII內酯(其中 M 是 OP_2 、 OP_2 、 F_2 或羰基的保護基團； P_1 和 P_2 是羥基的保護基團； --- 是單鍵或雙鍵； R_2 是單鍵或 C_{1-4} -伸烷基或 $-\text{CH}_2\text{O}-$ ；且 R_3 是 C_{1-7} -烷基或芳基或芳烷基，其各自未經取代或經 C_{1-4} -烷基、鹵素或三鹵甲基取代)以適宜還原劑(例如二異丁基氫化鋁(DIBAL))進行半還原反應，之後進行威悌反應以產生式IV-1化合物。由於使用不同溶劑、試劑、溫度等，所得對式IV-1化合物中C5-C6雙鍵的順式選擇性，將取決於威悌反應中涉及的溶劑、試劑、溫度和/或其它反應條件。然而，不管反應條件如何，不可避免的是，將產生約2-10% 5,6-反式異構體，且所述異構體是根據反應圖1製備式IV-1化合物的主要副產物。此外，式VIII內酯(其中 M 是 OP_2)可含有痕量15 β -異構體，因此將產生根據反應圖1製備的式IV-1化合物的15 β -異構體。大部分式VIII內酯是從常用市售寇里(Corey)內酯產生。市售寇里內酯含有痕量對映異構體，且從所述寇里內酯製備的式VIII內酯可含有痕量對映異構體。因而，在式IV-1化合物是根據反應圖1產生時，也將產生式IV-1化合物的伴隨對映異構體。

在反應圖1中，羥基的適宜保護基團(即 P_1 和 P_2)包括(但不限於)甲氧基甲基、甲氧基硫代甲基、三級丁基硫代甲基、苯甲氧基甲基、2-甲氧基乙氧基甲基、雙(2-氯乙氧基)甲基、四氫吡喃基、四氫硫代吡

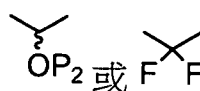
喃基、4-甲氧基四氫吡喃基、4-甲氧基四氫硫代吡喃基、四氫呋喃基、四氫硫代呋喃基、1-乙氧基乙基、1-甲基-1-甲氧基乙基、三苯基甲基、烯丙基、苯甲基和經取代苯甲基。較佳地，保護基團是甲氧基甲基、甲氧基硫代甲基、三級丁基硫代甲基、苯甲氧基甲基、2-甲氧基乙氧基甲基、雙(2-氯乙氧基)甲基、四氫吡喃基、四氫硫代吡喃基、4-甲氧基四氫吡喃基、4-甲氧基四氫硫代吡喃基、四氫呋喃基、四氫硫代呋喃基、1-乙氧基乙基、1-甲基-1-甲氧基乙基或三苯基甲基。

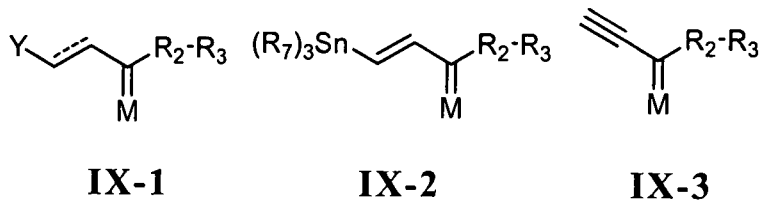
在反應圖1中，羰基的適宜保護基團(M)包括(但不限於)二烷基縮酮、二芳烷基縮酮、二乙醯基縮酮、二硫代縮酮、1,3-二噁烷、1,3-二氧戊環、1,3-二噻烷、1,3-二硫戊環和1,3-氧硫戊環。羰基的較佳保護基團包括二烷基縮酮、1,3-二噁烷和1,3-二氧戊環。

或者，式IV-1化合物可根據反應圖2中所示的反應來製備：



如反應圖2的步驟(a)中所示，式V-2化合物(其中 M 是 OP_2 、

 或  或羰基的保護基團；P₁和P₂是羥基的保護基團； 是單鍵或雙鍵；R₂是單鍵或C₁₋₄-伸烷基或-CH₂O-；且R₃是C₁₋₇-烷基或芳基或芳烷基；且R₆是C₁₋₇-烷基，其各自未經取代或經C₁₋₄-烷基、鹵素或三鹵甲基取代) 係藉由較佳地在介於-100℃到40℃範圍內的溫度下進行的衍生自式IX-1、式IX-2或式IX-3化合物的銅酸鹽的富含對映異構體的ω-側鏈單元



(其中  是 、、 或羰基的保護基團；P₂是羥基的保護基團；Y是鹵素； 是單鍵或雙鍵；R₂是單鍵或C₁₋₄-伸烷基或-CH₂O-；且R₃是C₁₋₇-烷基或芳基或芳烷基，其各自未經取代或經C₁₋₄-烷基、鹵素或三鹵甲基取代；R₇是C₁₋₇-烷基)與式VI光學活性環戊烯酮(其中R₆是C₁₋₇-烷基；且P₁是羥基的保護基團)的偶合反應來製備。

反應圖2的步驟(b)涉及使用選自以下的還原劑進行的酮基還原：雙(2-甲氧基乙氧基)氫化鋁鈉、二異丁基氫化鋁、三(三級丁氧基)氫化鋁鋰、三烷基硼氫化鋰、三烷基硼氫化鉀或三烷基硼氫化鈉或其混合物。較佳地，還原劑是三(二級丁基)硼氫化鋰(L-賽來克陶德(L-selectride))、三戊基硼氫化鋰、三(二級丁基)硼氫化鈉、三(二級丁基)硼氫化鉀或三戊基硼氫化鉀或其混合物。更佳地，還原劑是三(二級丁基)硼氫化鋰。

反應圖2的步驟(c)涉及在酶、較佳地南極假絲酵母脂肪酶(Candida antarctica lipase)、例如脂肪酶435存在下在水性相(水或緩衝液)和/或有機溶劑(例如己烷、甲苯、四氫呋喃或甲基異丁酮或其混合

物)中進行的酶促水解反應。

反應圖2的步驟(d)涉及酶促或化學水解反應、較佳地化學水解反應。例如，將式IV-3化合物溶解於醇(例如甲醇或乙醇)中，並與鹼(例如氫氧化鉀或氫氧化鋰)反應以產生式IV-1化合物。

根據反應圖2產生的式IV-1化合物將不僅伴隨步驟(a)的共軛加成反應的副產物(8-異構體和12-異構體)，且伴隨步驟(b)的9-酮基還原反應的副產物(9-異構體)，以及甚至起始材料中的雜質產生的異構體(5,6-反式異構體和15 β -異構體)。

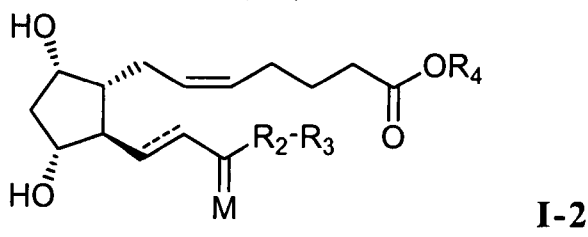
在反應圖2中，羥基的適宜保護基團(即，P₁和P₂)包括(但不限於)甲氧基甲基、甲氧基硫代甲基、2-甲氧基乙氧基甲基、雙(2-氯乙氧基)甲基、四氫吡喃基、四氫硫代吡喃基、4-甲氧基四氫吡喃基、4-甲氧基四氫硫代吡喃基、四氫呋喃基、四氫硫代呋喃基、1-乙氧基乙基、1-甲基-1-甲氧基乙基、三苯基甲基、烯丙基、苯甲基、經取代苯甲基和SiR_aR_bR_c，其中R_a、R_b和R_c各自獨立地為C₁₋₈烷基、苯基、苯甲基、經取代苯基或經取代苯甲基。較佳地，保護基團是三甲基矽烷基、三乙基矽烷基、三級丁基二甲基矽烷基、正辛基二甲基矽烷基、甲氧基甲基、四氫呋喃基或四氫吡喃基。

在反應圖2中，羰基的適宜保護基團()包括(但不限於)二烷基縮酮、二芳烷基縮酮、二乙醯基縮酮、二硫代縮酮、1,3-二噁烷、1,3-二氧戊環、1,3-二噻烷、1,3-二硫戊環和1,3-氧硫戊環。羰基的較佳保護基團包括二烷基縮酮、1,3-二噁烷和1,3-二氧戊環。

實質上不含5,6-反式異構體的式I-2前列腺素類似物的合成

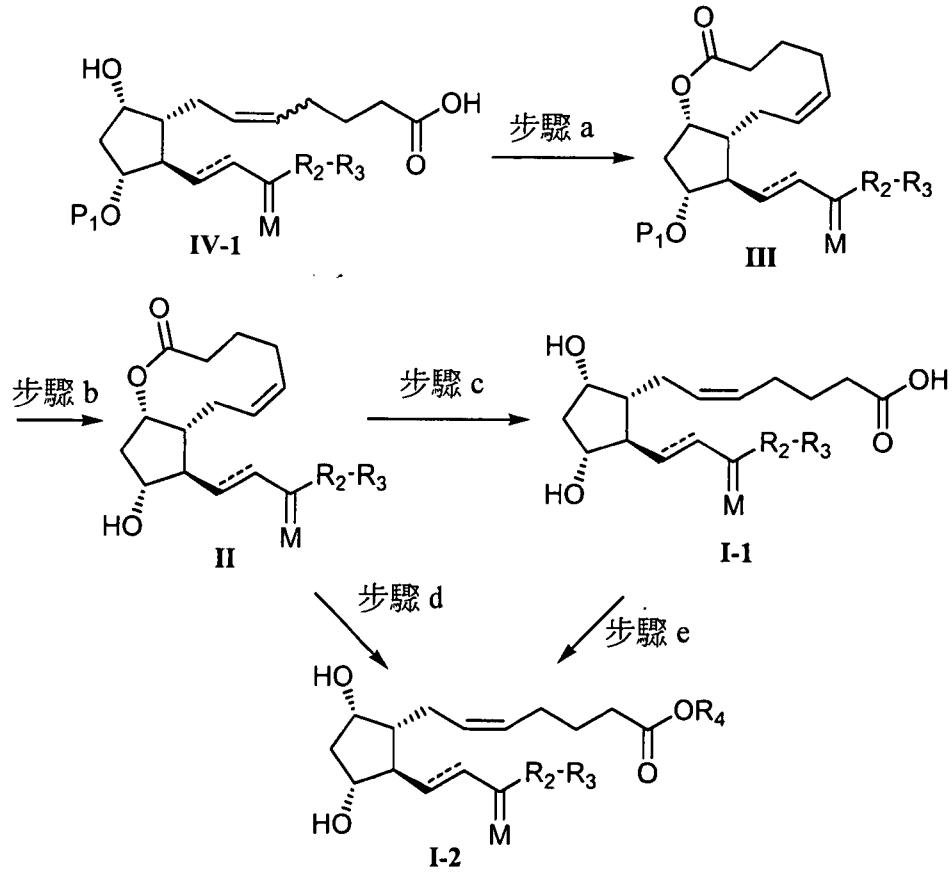
在用於本文中時，術語“實質上不含5,6-反式異構體”或“實質上不含異構體”意指所述化合物不含超過0.5%的5,6-反式異構體或不含超過0.5%的5,6-反式異構體和(如果存在) 15 β -異構體。

根據本發明，用於合成實質上不含5,6-反式異構體的式**I-2**前列腺素類似物的新穎方法繪示於反應圖3中：



其中 M 是 OH 、 F 或 O ； --- 是單鍵或雙鍵； R_2 是單鍵或 C_{1-4} -伸烷基或 $-\text{CH}_2\text{O}-$ ； R_3 是 C_{1-7} -烷基或芳基或芳烷基，其各自未經取代或經 C_{1-4} -烷基、鹵素或三鹵甲基取代；且 R_4 是 C_{1-7} -烷基。

反應圖3



如反應圖3的步驟(a)中所示，式**III**化合物(其中 M 是 OP_2 、 F 或 O 或羰基的保護基團； P_1 和 P_2 是羥基的保護基團；且 --- 、 R_2 和 R_3 如上文針對式**I-2**所定義)是通過式**IV-1**化合物(其中 M 是 OP_2 、 F 或 O 或羰基的保護基團； P_1 和 P_2 是羥基的保護

基團；且 --- 、 R_2 和 R_3 如上文所定義，其含有0到5% 5,6-反式異構體或/和其它異構體，且可根據反應圖1或反應圖2的方法來製備)的大環內酯化來製備。

大環內酯化可涉及羧基或/和羥基官能團的活化。在這個途徑中，大環內酯化包含首先用適宜試劑形成硫酯，所述適宜試劑包括(但不限於)氯硫代甲酸*S*-吡啶-2-基酯、2,2'-二吡啶二硫醚/三苯基膦或4-三級丁基-2-(2-(4-三級丁基-1-異丙基-1*H*-咪唑-2-基)二硫烷基)-1-異丙基-1*H*-咪唑/三苯基膦。視需要，可將催化量的胺(例如三乙胺)添加到反應中，且另外，還可添加金屬離子(例如 Ag^+ 、 Hg^{2+} 或 Cu^{2+})以加快環化速率。用於提供金屬離子的適宜來源包括 AgClO_4 、 AgBF_4 、 AgOTf 、 CuBr_2 、 CuCl_2 和 $(\text{CF}_3\text{CO}_2)_2\text{Hg}$ 。

或者，大環內酯化可涉及首先用適宜試劑在鹼或路易士酸(Lewis acid)存在或不存在下形成混合酸酐。用於形成混合酸酐的適宜試劑包括(但不限於) 2,4,6-三氯苯甲醯氯、2-硝基-6-硝基苯甲酸酐、*p*-硝基氟甲基苯甲酸酐、*p*-硝基苯甲酸酐等。適宜鹼的實例包括4-(二甲基氨基)吡啶、吡咯烷吡啶、三乙胺、*N,N*-二異丙基乙胺和異丙基二乙胺。適宜路易士酸的實例包括 $\text{Sc}(\text{OTf})_3$ 、 TiCl_4 、 AgClO_4 、三甲基氯矽烷(TMSCl)和 $\text{TiCl}_2(\text{OTf})$ 。

大環內酯化還可通過使用適宜溶劑中的縮合試劑和鹼來達成。適宜縮合試劑包括(但不限於) *N,N'*-二環己基碳二亞胺、2-氯-1-甲基-吡啶鎘碘化物、2-氯-4,5-二氫-1,3-二甲基-1*H*-咪唑鎘氯化物、*N,N*-二苯基氯苯基亞甲基亞胺鎘氯化物、氰尿醯氯、1,3-二甲基-2-氯咪唑鎘氯化物和*N,N,N,N*-四甲基氯甲脒氯化物等。適宜鹼的實例包括吡啶、三乙胺、二異丙基乙胺、4-二甲基氨基吡啶(DMAP)等。用於縮合反應的適宜溶劑包括二氯甲烷、四氫呋喃和1,2-二氯乙烷和其混合物。

在通過HPLC或UPLC分析所得式III化合物後，意外地發現，所得

式**III**化合物實質上不含5,6-反式異構體，這表明大環內酯化反應展現高順式選擇性，也就是說，主要是5,6-順式的式**IV-1**化合物進行大環內酯化反應，而5,6-反式的式**IV-1**化合物幾乎不進行大環內酯化反應。

反應圖3的步驟(b)涉及經由移除 ω -側鏈處的P₁或/和P₂進行的去保護反應。實施所述去保護反應的條件為所屬技術領域中具有通常知識者所知。例如，在P₁和(如果存在) P₂是四氫吡喃基保護基團時，將式**III**大環內酯以5:1的體積比溶于適宜溶劑(例如甲醇或丙酮與水的溶劑混合物)中，用諸如氯化氫、對甲苯磺酸或對甲苯磺酸吡啶鎢等去保護劑處理，且在室溫下攪拌10分鐘到10小時。用鹼(例如氫氧化鉍或類似物)淬滅反應，並以常規方式實施處理程序。意外地發現，與WO2011008756 (實例9，**12a-12c**)中揭示的化合物**IIa**、**IIb**和**IIe** (其各自含有一定量的5,6-反式異構體且不呈固體形式)相比，所得實質上不含5,6-反式異構體的式**II**去保護化合物展現極佳可結晶性，例如如下文提供的實施例所證實，具有高於100°C的熔點。

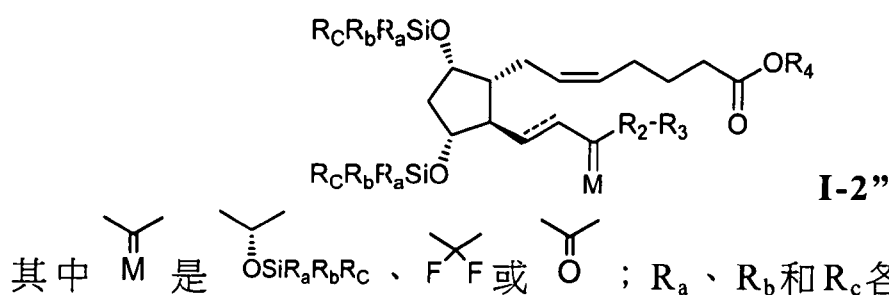
式**II**化合物的粗產物含有衍生自式**IV-1**起始化合物中的雜質的少量異構體(例如15 β -異構體，一對映異構體)，且所述異構體可通過經由結晶純化粗產物來進一步移除。

步驟(c)與步驟(e)的組合，且或者反應圖3的步驟(d)涉及式**II**大環內酯的轉酯反應以形成式**I-2**前列腺素類似物。在步驟(d)中，轉酯包括式**II**化合物與選自由C₁₋₇烷醇、C₁₋₇烷氧化物、C₁₋₇烷氧化物鹽或其混合物組成的群組的親核試劑直接反應，以形成含有羥基和酯基的式**I-2**前列腺素類似物。根據本發明的具體實施例，親核試劑選自2-丙醇、2-丙醇鈉或其混合物。

在步驟(c)和步驟(e)中，轉酯包括水解式**II**大環內酯以形成含有羥基和羧基的式**I-1**化合物，且隨後酯化式**I-1**化合物以獲得式**I-2**前列

腺素類似物。

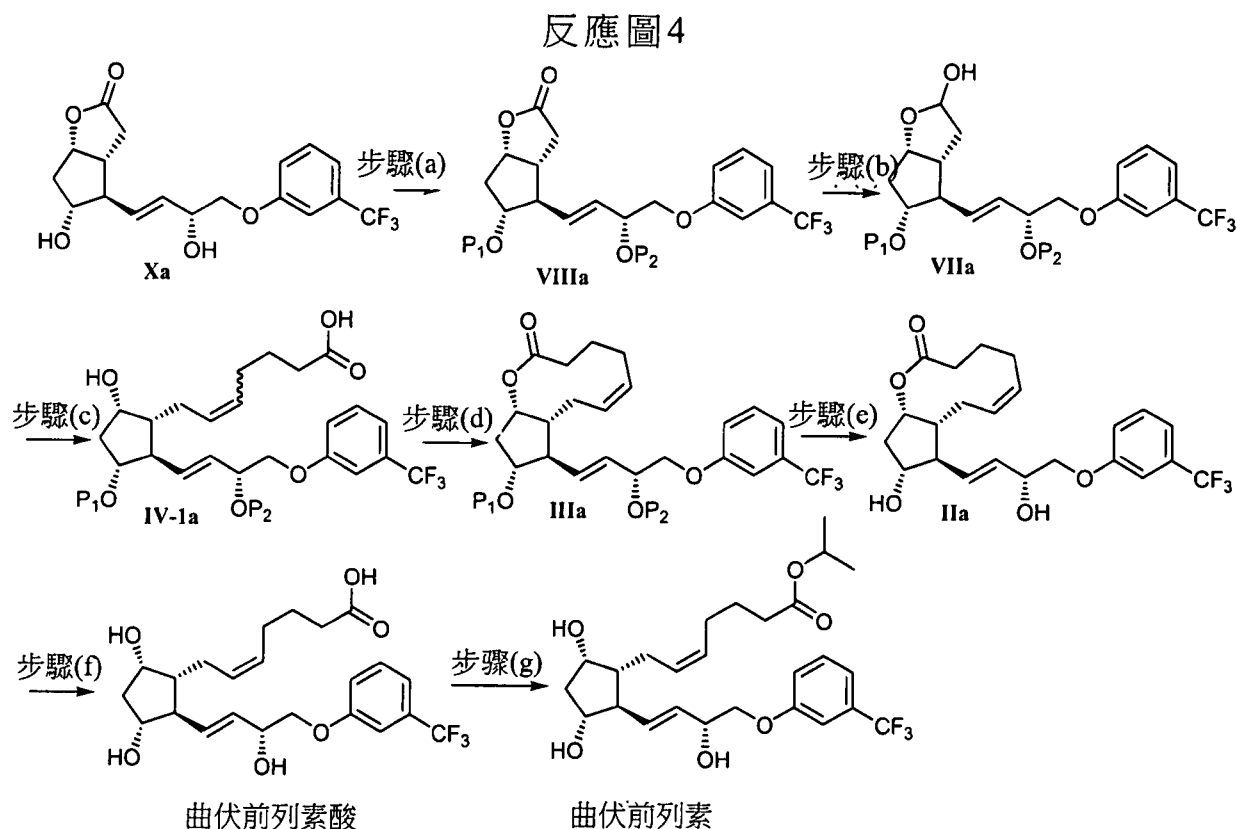
根據本發明，所得式**I-2**化合物可通過以下方式進一步純化：在適宜溶劑(例如四氫呋喃(THF)、二甲基甲醯胺(DMF)或乙酸乙酯)中且在鹼(例如咪唑或三乙胺)存在下用式 $\text{XSiR}_a\text{R}_b\text{R}_c$ 矽烷化劑(其中X是鹵素，例如F、Cl或Br， R_a 、 R_b 和 R_c 各自獨立地為 C_{1-8} 烷基、苯基、苯甲基、經取代苯基或經取代苯甲基)矽烷化式**I-2**化合物中的所有羥基，以形成式**I-2''**化合物，



根據本發明的一些較佳具體實施例，某些習知的實質上不含異構體的前列腺素類似物可按以下方式製備：

無異構體曲伏前列素的合成

如以下反應圖中所示，無異構體曲伏前列素可從市售化合物**Xa**容易地產生，而無需利用色譜來分離異構體。



反應圖4的步驟(a)中的反應是保護反應。適宜保護基團的實例由 T. W. 格林(T. W. Greene)闡述於“有機合成中的保護基團(Protective Groups in Organic Synthesis)”，約翰威利父子公司(John Wiley & Sons, Inc.)，1981中。較佳保護基團具有鹼穩定性，且可包括(但不限於)甲氧基甲基、甲氧基硫代甲基、2-甲氧基乙氧基甲基、雙(2-氯乙氧基)甲基、四氫吡喃基、四氫硫代吡喃基、4-甲氧基四氫吡喃基、4-甲氧基四氫硫代吡喃基、四氫呋喃基、四氫硫代呋喃基、1-乙氧基乙基、1-甲基-1-甲氧基乙基、三苯基甲基、烯丙基和苯甲基和經取代苯甲基。用於實施保護的反應條件可為技藝中所已知的條件。例如，將式 **Xa** 內酯溶解於二氯甲烷中並向其添加催化量的對甲苯磺酸。反應混合物經受冰浴，並添加適當量的3,4-二氫-2H-吡喃，且隨後在室溫下攪拌約10分鐘到約10小時以獲得式 **VIIIa** 經保護內酯。

在反應圖4的步驟(b)中，式 **VIIIa** 內酯經受使用二異丁基氫化鋁(DIBAL)的半還原反應，以獲得式 **VIIa** 內半縮醛。反應可在介於-60℃

到-100°C、較佳地-60°C到-80°C範圍內的溫度下進行。

在反應圖4的步驟(c)中，式**VIIa**內半縮醛隨後經受使用從(4-羧丁基)三苯基溴化磷和三級丁醇鉀生成的鎘內鹽(ylide)進行的威悌反應以產生含有2到4% 5,6-反式異構體的式**IV-1a**化合物。

反應圖4的步驟(d)是大環內酯化反應。不論大環內酯化是否經歷硫酯或混合酸酐的形成或與1,3-二環己基碳二亞胺的縮合，都可獲得**IIIa**化合物。

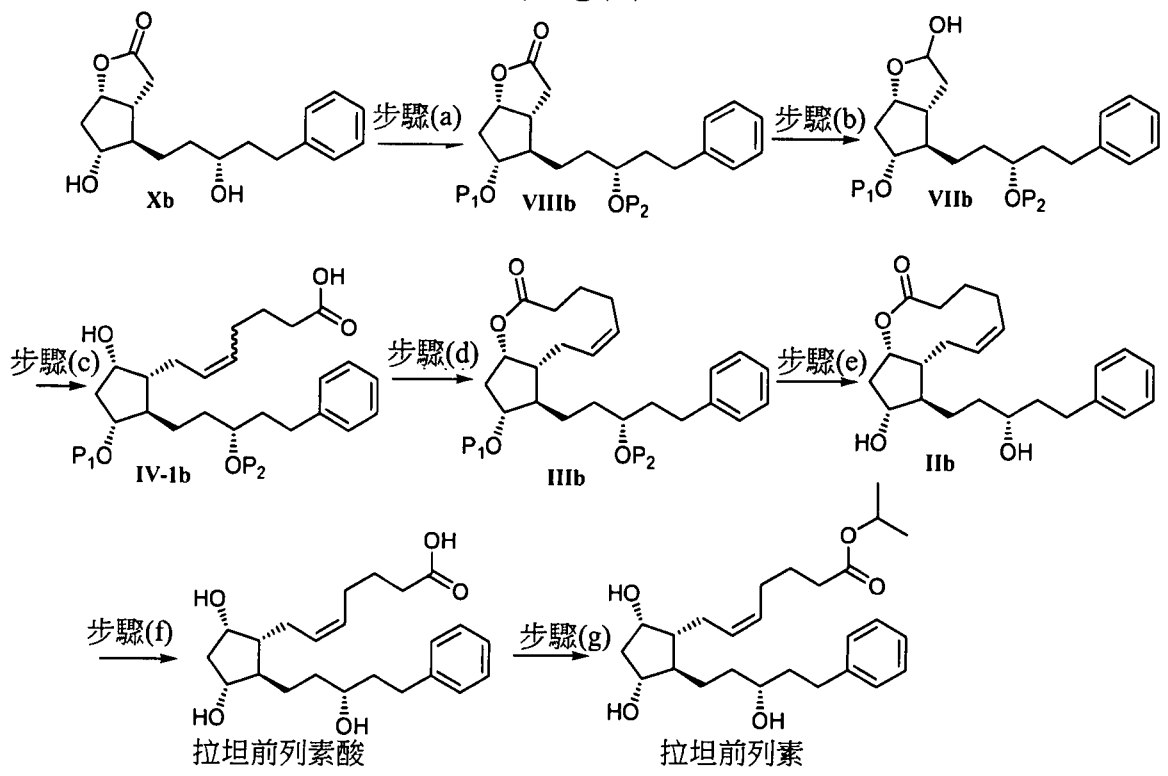
在通過UPLC分析所得式**IIIa**化合物後，發現不管使用何種試劑和反應條件，所獲得的所有式**IIIa**化合物所含有5,6-反式異構體之量，都少於0.03%或甚至少於UPLC可檢測量的量。

反應圖4的步驟(e)是去保護反應。將式**IIIa**大環內酯(其中P₁和P₂中的每一者是四氫吡喃基保護基團)溶解于適宜溶劑(例如甲醇)中，用去保護劑(例如氯化氫、對甲苯磺酸或對甲苯磺酸吡啶鎘)處理，且在室溫下攪拌10分鐘到10小時。用鹼(例如碳酸氫鈉水溶液或類似物)淬滅反應，且以常規方式實施處理程序，以獲得呈固體形式的式**IIa**化合物。在結晶後，通過UPLC分析所得結晶化合物和結晶濾液。發現可通過結晶過程有效移除得自反應的異構體或雜質。

在反應圖4的步驟(f)中實質上不含異構體和雜質的式**IIa**化合物經受水解反應，以獲得無異構體曲伏前列素酸((+)-氟前列醇)，其之後在反應圖4的步驟(g)中經受酯化反應以獲得無異構體曲伏前列素。

無異構體拉坦前列素的合成

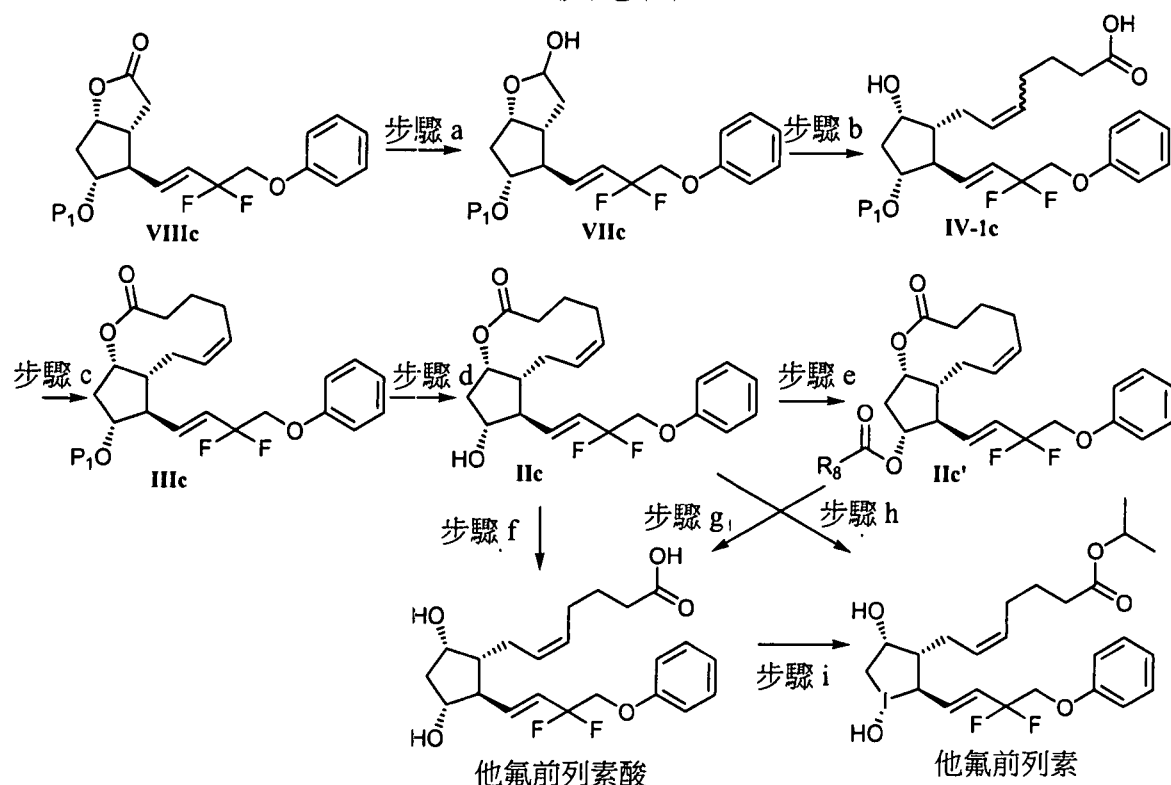
反應圖5



如反應圖5中所示，無異構體拉坦前列素可以與反應圖4中所示相同的方式從市售化合物**Xb**產生。在步驟(e)中獲得的式**IIb**產物也展現極佳結晶性。在結晶前對式**IIb**粗制化合物的分析揭露，5,6-反式異構體的量已小於0.1%，其顯示威悌反應的5,6-反式異構體副產物是在大環內酯化過程期間移除。同樣地，在式**IIb**化合物結晶期間，可容易地移除痕量的衍生自起始化合物**Xb**的5,6-反式異構體和(如果存在)15 β -異構體以及甚至從先前反應生成的雜質。因而，可容易地獲得高純度無異構體拉坦前列素。

純的他氟前列素的合成

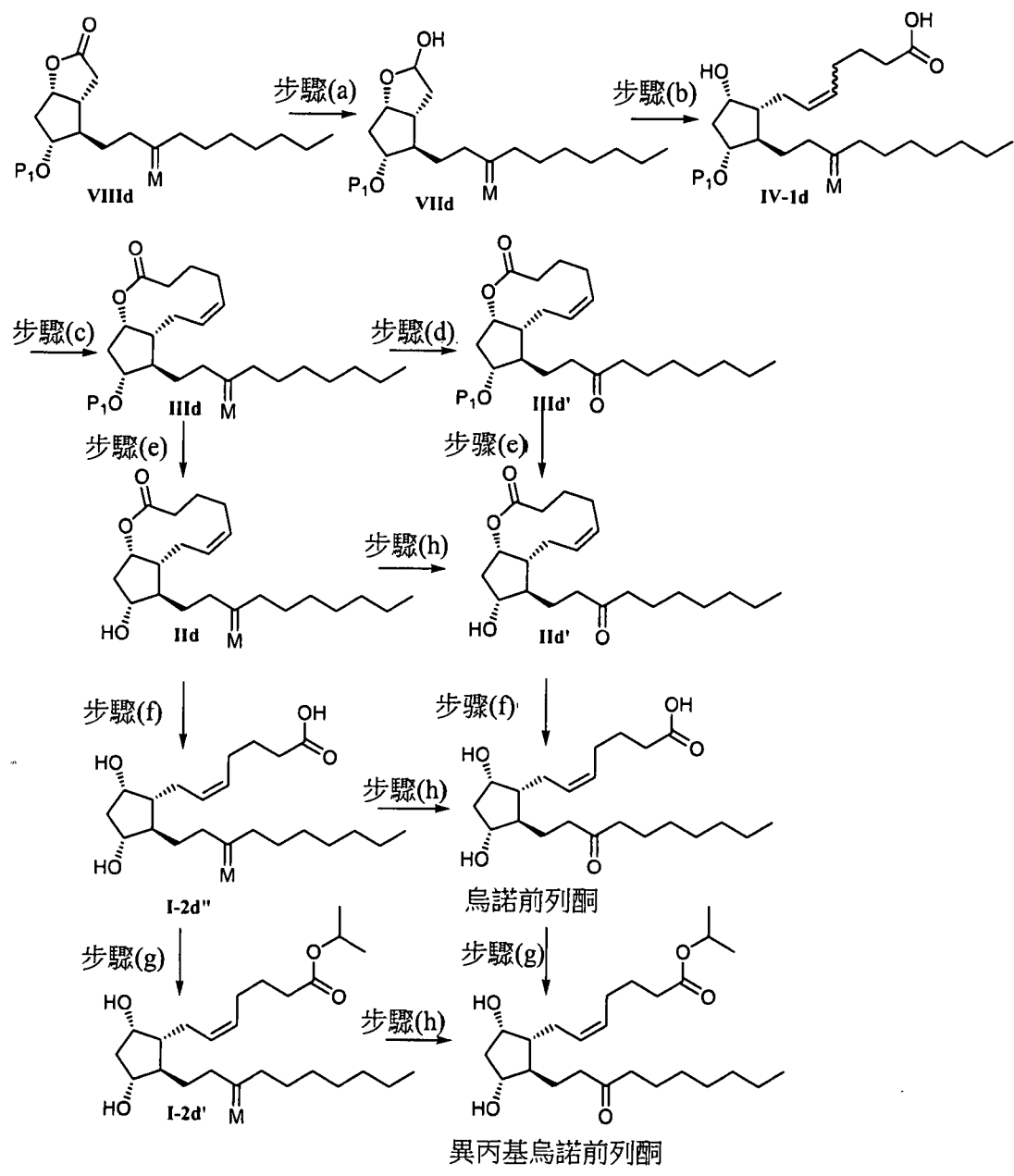
反應圖6



如反應圖6中所示，與反應圖4和5中顯示的反應類似，步驟(a)是DIBAL還原反應，步驟(b)是威梯反應，步驟(c)是小環內酯化反應，且步驟(d)是去保護反應。在步驟(d)中獲得的式IIc化合物實質上不含5,6-反式異構體。其經受步驟(f)的水解反應和步驟(i)的酯化反應以獲得實質上不含5,6-反式異構體的他氟前列素。或者，式IIc化合物可經式R₈COCl或(R₈CO)₂O酯化劑(其中R₈是C₁₋₇-烷基、未經取代苯基或經取代苯基，例如乙醯氯、乙酸酐、苯甲醯氯、苯甲酸酐或4-苯基苯甲醯氯)酯化為具有更佳結晶性的式IIc'化合物(其中R₈是C₁₋₇-烷基、未經取代苯基或經取代苯基)，且式IIc'化合物可通過結晶純化以移除痕量異構體和(如果存在)甚至對映異構體以獲得無異構體他氟前列素。步驟(g)是水解反應，其同時打開大環內酯環並使化合物去醯化以形成無異構體他氟前列素酸。在步驟(h)中，轉酯包括使式IIc化合物與選自2-丙醇、2-丙醇鈉或其混合物的親核試劑直接反應以形成他氟前列素。

純的異丙基烏諾前列酮的合成

反應圖7



如反應圖7中所示，類似地，步驟(a)是DIBAL還原反應，步驟(b)是威悌反應，步驟(c)是小環內酯化反應，步驟(e)是去保護反應，步驟(f)是水解反應，且步驟(g)是酯化反應。對於異丙基烏諾前列酮的合成，使式VIIIId化合物(其中 M 是 CH_3 或 CH_2CH_3 ； P_1 和 P_2 是羥基的保護基團)經受步驟(a)到步驟(c)已形成式IIId大環內酯。之後，較佳地使式IIId大環內酯經受步驟(d)以選擇性移除 P_2 並將所得羥基氧化為酮

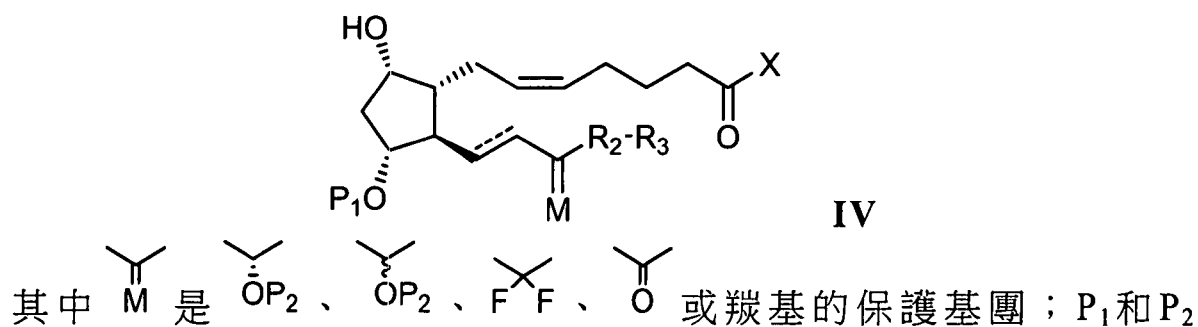
基。例如，使式**IIIId**大環內酯(其中 M 是 OP_2 ； P_1 是四氫吡喃基；且 P_2 是三級丁基二甲基矽烷基)在適宜溶劑(例如THF)中與四正丁基氟化銨(TBAF)反應，以選擇性移除三級丁基二甲基矽烷基；且之後在適當氧化條件下(例如科林斯氧化(Collins oxidation)、斯文氧化(Swern oxidation)、PCC氧化、PDC氧化或TEMPO氧化，較佳地TEMPO氧化)氧化以形成實質上不含5,6-反式異構體的式**IIIId'**化合物。

然後式**IIIId'**化合物在步驟(e)中經受去保護反應以移除 P_1 ，從而形成式**IIId'**新穎結晶化合物，之後經受步驟(f)中的開環水解反應以獲得無異構體烏諾前列酮，其進一步經受步驟(g)的酯化反應以獲得無異構體異丙基烏諾前列酮。

如上文所提到的，式**IIIId**大環內酯可經受步驟(d)以移除羰基的保護基團，從而形成式**IIIId'**化合物。或者，式**IIIId**大環內酯可首先經受步驟(e)以移除保護基團 P_1 ，之後經受步驟(f)的開環水解反應和步驟(g)的酯化反應，且隨後經受步驟(h)以移除羰基的保護基團，從而也獲得異丙基烏諾前列酮。或者，式**IIId**和**I-2d'**化合物經受步驟(h)以移除羰基的保護基團，以獲得式**IIId'**化合物和烏諾前列酮。

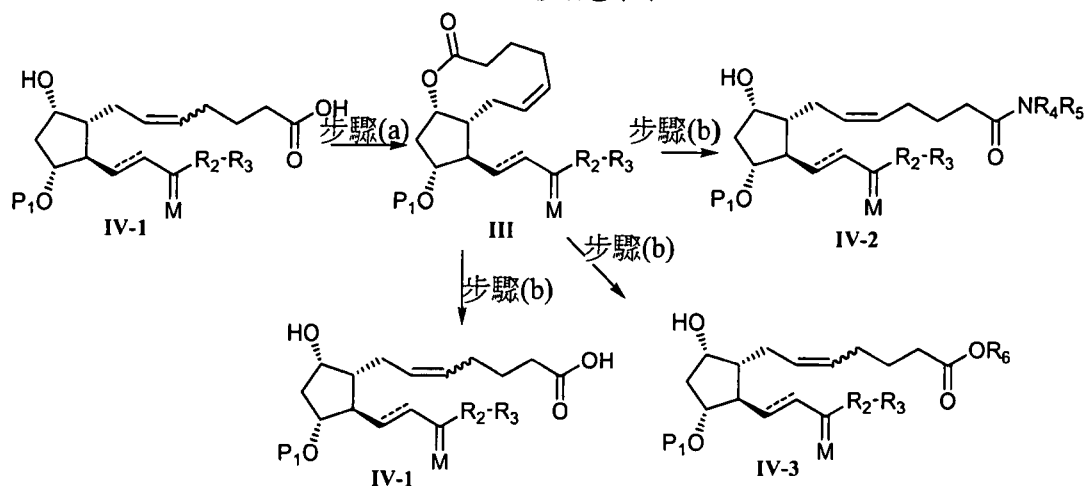
式IV前列腺素類似物的合成

根據本發明，用於合成實質上不含5,6-反式異構體的式IV前列腺素類似物的新穎方法繪示於反應圖8中：



$\text{CH}_2\text{O}-$ ；且 R_3 是 C_{1-7} -烷基或芳基或芳烷基，其各自未經取代或經 C_{1-4} -烷基、鹵素或三鹵甲基取代； X 是 OH 、 OR_6 或 NR_4R_5 ，其中 R_4 和 R_6 是 C_{1-7} -烷基，且 R_5 是 H 或 C_{1-7} -烷基：

反應圖8

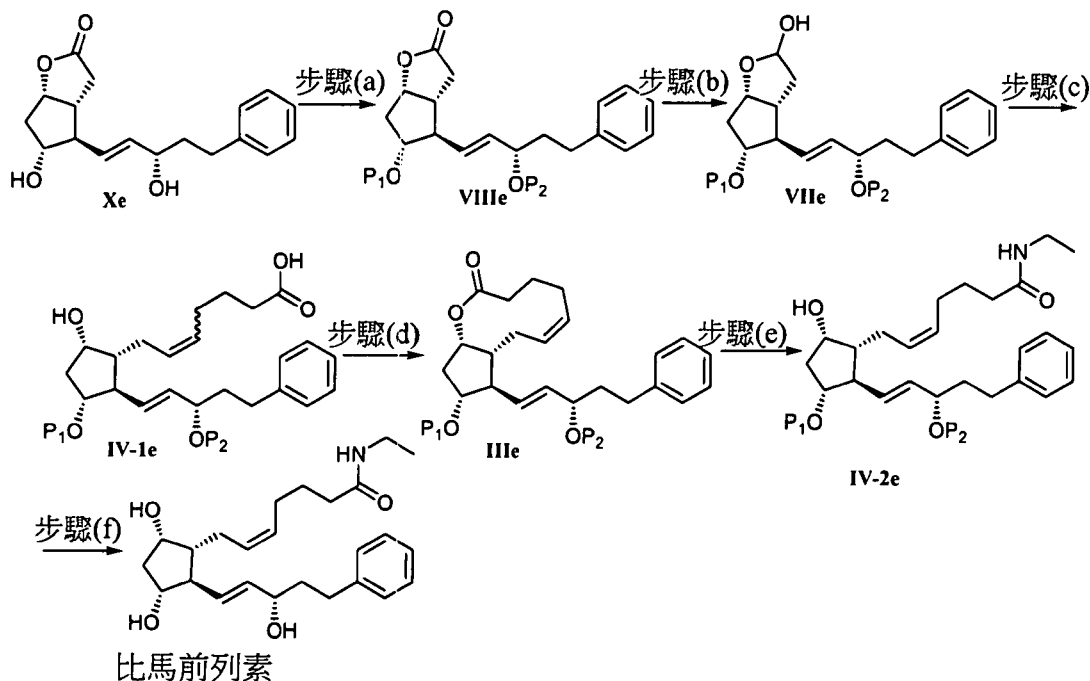


反應圖8中顯示的步驟(a)是含有1到10% 5,6-反式異構體的式IV-1化合物的大環內酯化反應且步驟(b)是指醯胺化反應。使式III大環內酯與式 HNR_4R_5 烷基胺(其中 R_4 是 C_{1-7} -烷基且 R_5 是 H 或 C_{1-7} -烷基，例如(但不限於)乙胺)在非質子溶劑(例如(但不限於)四氫呋喃)中反應以形成實質上不含5,6-反式異構體的式IV化合物-2 (其中 X 是 NR_4R_5)。步驟(b)也是指轉酯反應。使式III大環內酯與選自由 C_{1-7} 烷醇、 C_{1-7} 烷氧化物、 C_{1-7} 烷氧化物鹽或其混合物組成的群組的親核試劑反應，以形成實質上不含5,6-反式異構體的式IV-3化合物(其中 X 是 OR_6)。步驟(b)也是指水解反應。將式III大環內酯水解以形成實質上不含5,6-反式異構體的式IV-1化合物(其中 X 是 OH)。

比馬前列素(Bimatoprost)的合成

根據本發明，無異構體比馬前列素可如反應圖9中所示來合成：

反應圖9

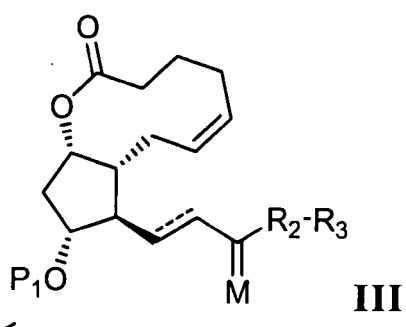


如反應圖9中所示，無異構體比馬前列素可從市售化合物Xe容易地產生。使市售化合物Xe在步驟(a)中經受保護反應，在步驟(b)中經DIBAL還原，在步驟(c)中經受威悌反應，且在步驟(d)中經受大環內酯化反應以獲得實質上不含5,6-反式異構體的式IIIe經保護大環內酯。反應圖9的步驟(e)代表式IIIe經保護大環內酯的醯胺化反應以按高產率形成經保護比馬前列素，且隨後經保護比馬前列素經受步驟(f)的去保護反應以獲得實質上不含5,6-反式異構體的粗制比馬前列素。無異構體比馬前列素可通過粗制比馬前列素的一次性結晶來獲得。在現有技術的方法中，含有2到3% 5,6-反式異構體的式IV-1e威悌反應產物經受酯化和醯胺化以獲得仍含有2到3% 5,6-反式異構體的粗制比馬前列素，且需要多次重結晶以按顯著較低的產率獲得無異構體比馬前列素，與之相比，本發明方法包括步驟(d)中的大環內酯化反應以使得可移除威悌反應中產生的5,6-反式異構體，且在進一步通過結晶純化後可以較高產率獲得所得比馬前列素。

式III化合物的合成

根據本發明另一方面，提供用於合成實質上不含5,6-反式異構體

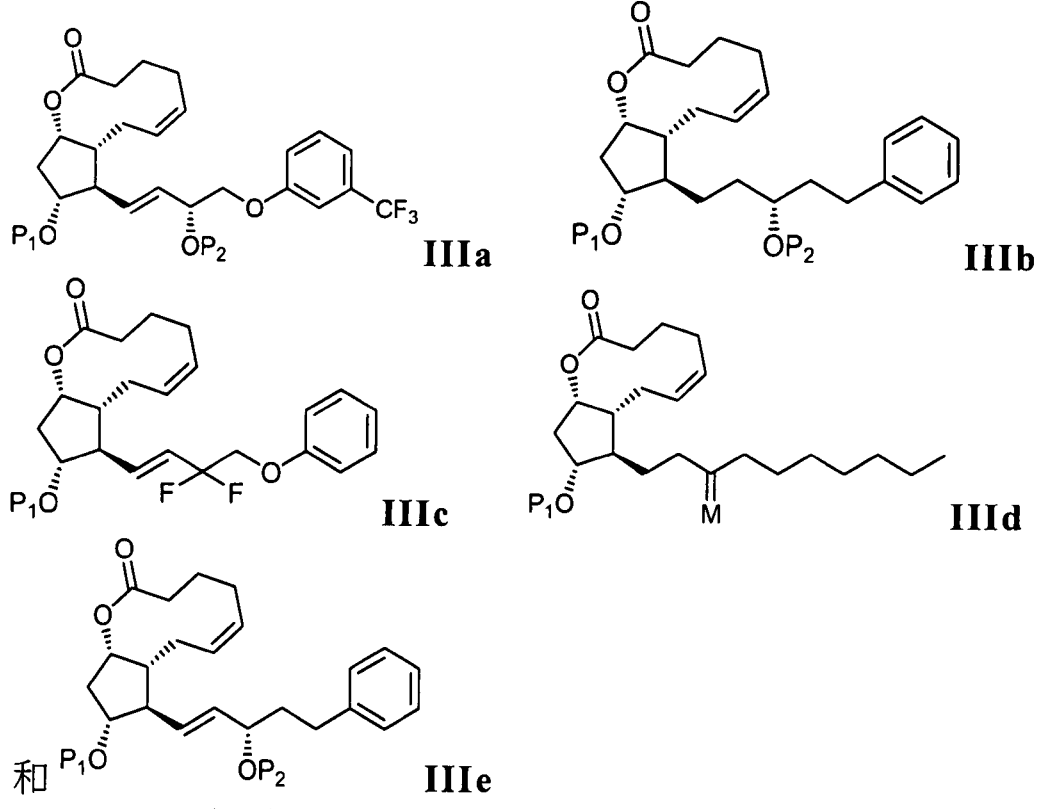
的式III化合物的方法



其中 M 是 OP_2 、 OP_2 、 $\text{F}-\text{F}$ 或羰基的保護基團； P_1 和 P_2 是羥基的保護基團； --- 是單鍵或雙鍵； R_2 是單鍵或 C_{1-4} -伸烷基或 $-\text{CH}_2\text{O}-$ ；且 R_3 是 C_{1-7} -烷基或芳基或芳烷基，其各自未經取代或經 C_{1-4} -烷基、鹵素或三鹵甲基取代，其是通過使從反應圖1或從反應圖2獲得的式IV-1化合物大環內酯化來合成。大環內酯化以與上文所述相同的方式來實施。

式III新穎化合物

本發明還提供選自由以下組成的群組的新穎化合物：

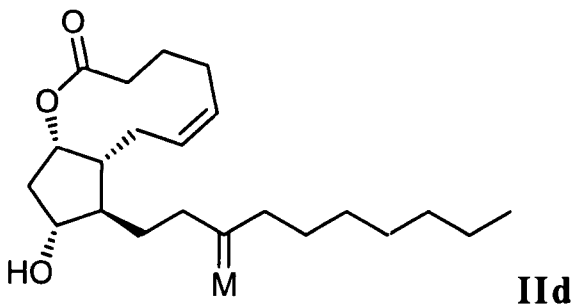
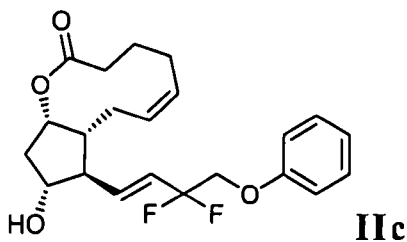
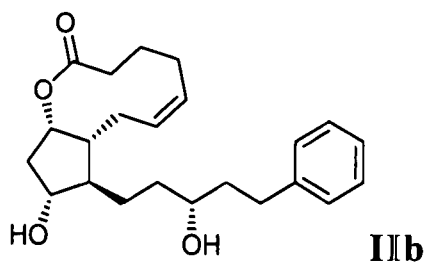
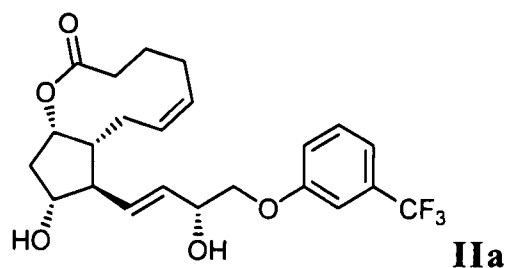


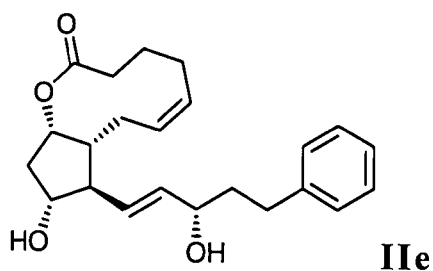
其中 M 是 OP_2 、 $\text{F}-\text{F}$ 或 C=O ；且 P_1 和 P_2 是羥基的保護基團，其獨

立地選自由以下組成的群組：甲氧基甲基、甲氧基硫代甲基、三級丁基硫代甲基、苯甲氧基甲基、2-甲氧基乙氧基甲基、雙(2-氯乙氧基)甲基、四氫吡喃基、四氫硫代吡喃基、4-甲氧基四氫吡喃基、4-甲氧基四氫硫代吡喃基、四氫呋喃基、四氫硫代呋喃基、1-乙氧基乙基、1-甲基-1-甲氧基乙基、三苯基甲基。

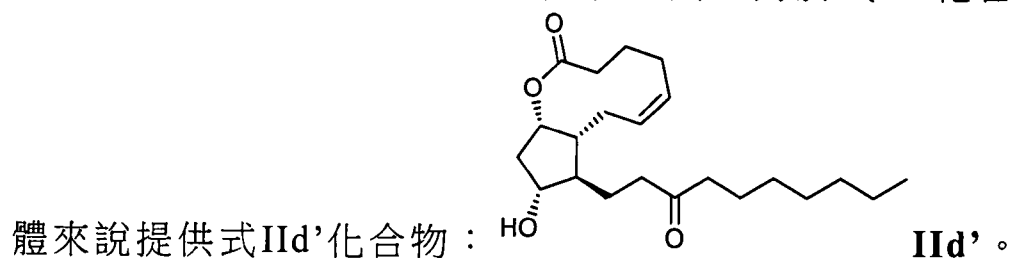
新穎無異構體式II化合物

考慮到上述情況，本發明進一步提供實質上不含5,6-反式異構體和15 β -異構體的選自由化合物IIa、IIb、IIc、IId和IIe組成的群組的結晶化合物：





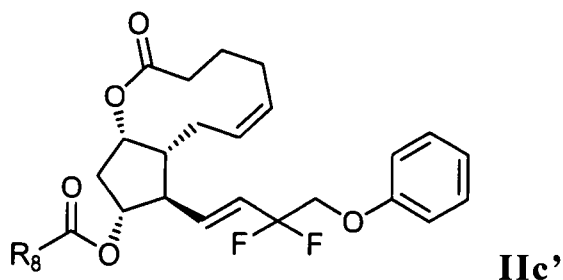
其中 M 是 $\text{C}(=\text{O})\text{CH}_3$ 或羰基的保護基團。對於式IIId化合物，本發明具



體來說提供式IIId'化合物：

式IIc'新穎化合物

本發明進一步提供實質上不含5,6-反式異構體和15 β -異構體的式IIc'結晶化合物



其中R₈是C₁₋₇-烷基、未經取代苯基或經取代苯基。

新穎無異構體式I-1化合物

根據本發明另一方面，實質上不含5,6-反式異構體的化合物選自由以下組成的群組：曲伏前列素游離酸、拉坦前列素游離酸、比馬前列素游離酸、他氟前列素游離酸、氟前列醇、氯前列醇和烏諾前列酮。較佳地，實質上不含5,6-反式異構體的化合物含有少於0.1%的5,6-反式異構體。

新穎無異構體式I-2前列腺素類似物

如上文所提到的，本發明方法可用於產生無異構體的前列腺素類似物。因此，本發明進一步提供選自由以下組成的群組的無異構體的前列腺素類似物：含有少於0.2%異構體的拉坦前列素、含有少於

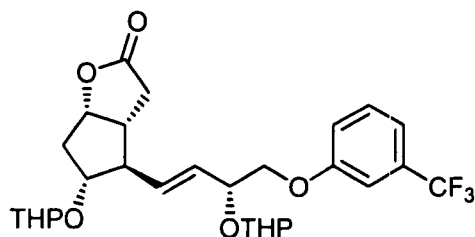
0.5%異構體且每一單一異構體少於0.1%的曲伏前列素、含有少於0.5%異構體且每一單一異構體少於0.1%的他氟前列素和含有少於0.5%異構體且每一單一異構體少於0.1%的烏諾前列酮異丙基酯，其中較佳地為含有少於0.1%異構體的拉坦前列素；含有少於0.2%異構體的曲伏前列素、含有少於0.2%異構體的他氟前列素和含有少於0.2%異構體的烏諾前列酮異丙基酯。更佳地，拉坦前列素含有少於0.1%異構體；曲伏前列素含有少於0.1%異構體，他氟前列素含有少於0.1%異構體，且烏諾前列酮異丙基酯含有少於0.1%異構體。

提供以下實例以進一步闡釋本發明，但不打算限制其範圍。不背離本發明的精神且所屬技術領域中具有通常知識者可瞭解的任何修改或改變都在說明書和隨附申請專利範圍的揭示內容範圍內。

實例1到12 通過威悌反應製備曲伏前列素和其中間體

實例1

(3aR,4R,5R,6aS)-5-((四氫-2H-吡喃-2-基)氧基)-4-((3R,E)-3-((四氫-2H-吡喃-2-基)氧基)-4-(3-(三氟甲基)苯氧基)丁-1-烯-1-基)六氫-2H-環戊並[b]呋喃-2-酮



在室溫下將對甲苯磺酸一水合物(0.35 g, 1.8 mmol)添加到(3aR,4R,5R,6aS)-4-((R,E)-4-(3-(三氟甲基)苯氧基)-3-羥基丁-1-烯基)-六氫-5-羥基環戊並[b]呋喃-2-酮(15.0 g, 40.3 mmol)和3,4-二氫-2H-吡喃(8.47 g, 100.7 mmol)在THF (200 mL)中的溶液中並將混合物攪拌2.5 hr (TLC監測)。將碳酸氫鈉飽和水溶液(200 mL)傾倒到反應混合物中並將混合物攪拌5分鐘。分離有機層並用乙酸乙酯(200 mL)萃取水性

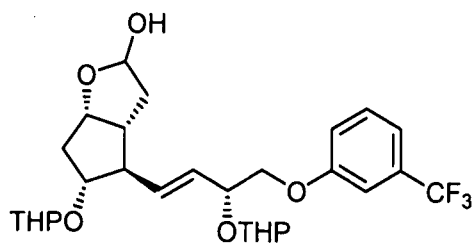
層。經硫酸鎂乾燥合併的有機層，過濾出固體並在減壓下濃縮以獲得 24.0 g 粗產物。通過柱色譜純化粗產物且之後在減壓下濃縮以提供 19.0 g 標題化合物(87.5%產率)。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ 7.390 (t, 1H), 7.196 (d, 1H), 7.129 (s, 1H), 7.029-7.097 (m, 1H), 5.484-5.727 (m, 2H), 4.923-5.002 (m, 1H), 4.645-4.709 (m, 2H), 4.443-4.490 (m, 1H), 3.772-4.160 (m, 5H), 3.448-3.529 (m, 2H), 2.362-2.805 (m, 4H), 2.078-2.202 (m, 2H), 1.452-1.790 (m, 12H)。

$^{13}\text{C-NMR}$ (100MHz, CDCl_3) : δ 177.175 (176.977, 176.605), 158.890, 134.874, 134.676 (132.384), 131.770 (q), 130.008 (129.948), 129.196 (129.006), 128.422, 123.917 (q), 118.251 (118.167), 117.609 (q), 111.393 (q), 98.713 (98.448, 98.394), 95.874 (95.844, 94.964), 83.707 (83.434, 83.123, 82.857), 79.616 (79.373), 74.606 (74.553, 73.680, 73.642), 70.796 (70.705, 70.644), 62.371 (61.718), 54.735 (54.196), 42.355 (42.029, 41.960), 35.903 (35.842), 35.341 (35.068, 34.772, 34.499), 30.582 (30.560, 30.476), 30.377, 25.390 (25.375), 19.349 (19.288, 19.273, 19.220), 18.939 (18.908)。

實例2

(3a*R*,4*R*,5*R*,6a*S*)-5-((四氫-2*H*-吡喃-2-基)氧基)-4-((3*R*,*E*)-3-((四氫-2*H*-吡喃-2-基)氧基)-4-(3-(三氟甲基)苯氧基)丁-1-烯-1-基)六氫-2*H*-環戊並[*b*]呋喃-2-醇



將(3a*R*,4*R*,5*R*,6a*S*)-5-((四氫-2*H*-吡喃-2-基)氧基)-4-((3*R*,*E*)-3-((四

氫-2*H*-吡喃-2-基)氧基)-4-(3-(三氟甲基)苯氧基)丁-1-烯-1-基)六氫-2*H*-環戊並[*b*]呋喃-2-酮(19.0 g, 35.3 mmol)溶解於甲苯(200 mL)中，之後冷卻到-70℃，且逐滴添加DIBAL (1.0M，於己烷中，53 mL, 53 mmol)。然後通過在-70℃下添加氯化銨的飽和水溶液(10 mL)淬滅反應。在室溫下將所得混合物傾倒到2M硫酸氫鈉水溶液(200 mL)中並繼續攪拌30分鐘。在分離有機層後，將甲苯(200 mL)添加到水性層中。在減壓下濃縮合併的有機層以獲得25.0 g粗制標題化合物。

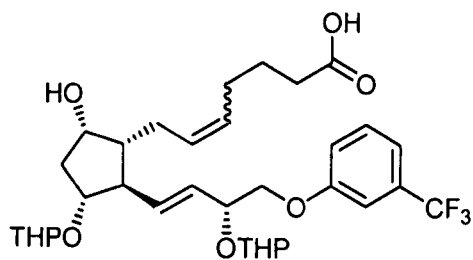
¹H-NMR (400MHz, CDCl₃): δ 7.345 (t, 1H), 7.468 (d, 1H), 7.128 (s, 1H), 7.020-7.093 (m, 1H), 5.440-5.850 (m, 3H), 4.414-4.920 (m, 5H), 3.760-4.025 (m, 4H), 3.416-3.514 (m, 3H), 2.232-2.501 (m, 3H), 1.848-2.211 (m, 3H), 1.352-1.804 (m, 12H)。

¹³C-NMR (100MHz, CDCl₃) : δ 158.996, 137.098, 136.399 (133.308), 134.418 (134.388, 133.636, 133.591), 131.694 (q), 129.932 (129.864), 128.634 (128.361, 128.240, 127.966), 127.784 (127.519, 127.420, 127.025), 123.940 (q), 118.312 (118.258, 118.160), 117.446 (q), 111.439 (q), 99.897 (99.867), 94.683, 83.350 (83.312, 83.039, 82.758), 80.307 (79.889, 79.494), 73.916 (73.885, 73.862, 73.824), 71.153 (71.054, 70.895, 70.811), 62.318 (61.604, 61.574), 54.780 (54.287, 54.226, 54.094), 45.141 (45.080, 44.875, 44.852), 39.152 (39.076, 38.985), 38.932 (38.894, 38.727, 38.583), 30.658 (30.620, 30.575, 30.544), 30.491 (30.461, 30.385), 25.413 (25.375, 25.345, 25.284), 19.394 (19.349, 19.273, 19.159), 19.022 (18.954, 18.916, 18.863)。

實例3

(*Z*)-7-((1*R*,2*R*,3*R*,5*S*)-5-羥基-3-((四氫-2*H*-吡喃-2-基)氧基)-2-((3*R*,*E*)-3-((四氫-2*H*-吡喃-2-基)氧基)-4-(3-(三氟甲基)苯氧基)丁-1-烯-

1-基)環戊基)庚-5-烯酸



將(4-羧丁基)三苯基溴化磷(62.33 g, 140.6 mmol)和三級丁醇鉀(31.55 g, 281.1 mmol)在THF (500 mL)中的懸浮液冷卻到-20℃並保持30 min。並在-20℃下添加(3a*R*,4*R*,5*R*,6a*S*)-5-(((四氫-2*H*-吡喃-2-基)氧基)-4-((3*R*,*E*)-3-(((四氫-2*H*-吡喃-2-基)氧基)-4-(3-(三氟甲基)苯氧基)丁-1-烯-1-基)六氫-2*H*-環戊並[*b*]呋喃-2-醇(25.0 g來自實例2的粗產物)在THF (50 mL)中的溶液且將反應混合物攪拌16 hr。然後添加氯化銨的飽和水溶液(300 mL)並在室溫下將所得懸浮液攪拌30 min。在分離有機層後，通過添加2M硫酸氫鈉溶液將水性層調節到pH 6.0並用乙酸乙酯(300 mL)萃取。經硫酸鎂乾燥合併的有機層並在減壓下濃縮以獲得44.0 g粗制標題化合物。

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃):δ 7.362 (t, 1H), 7.185 (d, 1H), 7.145 (s, 1H), 7.039-7.112 (m, 1H), 5.616-5.822 (m, 2H), 5.419-5.551 (m, 1H), 5.300-5.364 (m, 1H), 4.760-4.948 (m, 1H), 4.644-4.662 (m, 1H), 4.493-4.581 (m, 1H), 3.772-4.162 (m, 5H), 3.423-3.538 (m, 2H), 2.403-2.583 (m, 1H), 1.974-2.315 (m, 7H), 1.410-1.957 (m, 17H)。

¹³C-NMR (100MHz, CDCl₃) :δ 177.797 (177.577), 158.996 , 137.879 (137.538), 134.950 (134.562), 131.785(q), 129.963 (129.887), 129.553 (129.447, 129.249, 129.113), 128.073 (127.997, 127.094, 127.048), 125.410 (q), 118.213 (118.099), 117.526 (q), 111.496 (q), 98.675 (98.546, 98.144, 97.939), 96.375 (96.337, 94.501, 94.410), 82.014 (81.916, 80.959, 80.610), 75.160 (74.948, 73.893, 73.870),

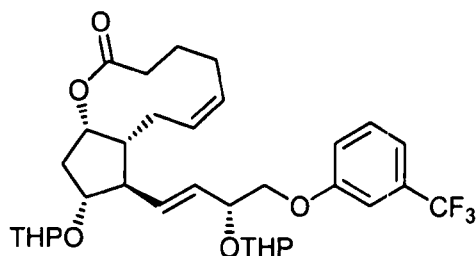
73.399 (73.202, 73.035, 72.807) , 71.213 (71.084, 70.879, 70.819),
 62.735 (62.621, 62.522, 62.447), 61.763 (61.695, 61.596, 61.498),
 53.369 (53.110, 52.905, 52.807), 50.666 (50.552, 50.416), 41.452
 (41.383, 39.645, 39.539), 33.117 (32.950), 30.924, 30.651 (30.620,
 30.582, 30.552), 30.324, 26.385 (26.271), 25.724 (25.687, 25.656,
 25.633), 25.406 (25.353), 24.487 (24.427), 19.607 (19.531, 19.341,
 19.273), 18.992 (18.946, 18.810, 18.779)。

產物中異構體含量的測定：

使用DMF中的K₂CO₃和2-碘丙烷酯化產物樣品。在60℃下4h後，添加水和乙酸乙酯並用乙酸乙酯萃取所得溶液。在乾燥-濃縮萃取物後，獲得粗制11,15-經保護曲伏前列素。使用THF和水中的3N HCl將粗制11,15-經保護曲伏前列素去保護。在25℃下1h後，添加碳酸氫鈉飽和水溶液並用乙酸乙酯萃取溶液。在乾燥-濃縮萃取物後，獲得粗制曲伏前列素。UPLC (ACQUITY UPLC HSS C18)分析顯示，粗產物含有2.8% 5,6-反式異構體。

實例4到7 從威梯反應產物製備經保護曲伏前列素1,9-內酯

(8a*R*,9*R*,10*R*,11a*S*,*Z*)-10-((四氫-2*H*-吡喃-2-基)氧基)-9-((3*R*,*E*)-3-((四氫-2*H*-吡喃-2-基)氧基)-4-(3-(三氟甲基)苯氧基)丁-1-烯-1-基)-4,5,8,8a,9,10,11,11a-八氫環戊並[*b*]氧雜環癸四烯(oxecin)-2(3*H*)-酮



¹H-NMR (400MHz, CDCl₃):δ 7.369 (t, 1H), 7.196 (d, 1H), 7.151 (s, 1H), 7.043-7.116 (m, 1H), 5.543-5.790 (m, 2H), 5.316-5.362 (m, 1H), 5.195 (m, 2H), 4.653-4.944 (m, 2H), 4.524-4.553 (m, 1H), 3.963-4.068

(m, 2H), 3.785-3.935 (m, 3H), 3.446-3.508 (m, 2H), 2.103-2.627 (m, 7H), 1.505-1.898 (m, 17H)。

^{13}C -NMR (100MHz, CDCl_3) : δ 173.600 (173.554, 173.509, 173.455), 159.064 (159.034, 158.958, 158.927), 136.612 (136.475), 133.857 (133.667), 131.822 (q), 131.633 (131.375), 130.069, 129.948 (129.887), 129.158 (129.059), 127.420 (127.291), 123.917 (q), 118.289 (118.152), 117.526 (q), 111.420 (q), 99.427 (99.396, 99.146, 98.098), 95.844 (95.814, 94.842, 94.804), 81.703 (81.476, 78.295, 78.075), 74.766 (74.470), 73.946 (73.900), 71.304 (71.130, 70.948, 70.849), 62.538 (62.409, 62.052), 61.824 (61.642, 61.407), 44.898 (44.822, 44.791, 44.632), 39.531, 37.619, 36.047, 30.734 (30.689, 30.643), 30.529 (30.476), 26.711 (26.453), 25.489 (25.451, 25.413, 25.375), 19.591 (19.516), 19.068 (19.007), 18.810 (18.787)。

實例4

用2,2'-二吡啶二硫醚(8.39 g, 38.1 mmol)和三苯基膦(6.25 g, 23.9 mmol)處理(Z)-7-((1*R*,2*R*,3*R*,5*S*)-5-羥基-3-((四氫-2*H*-吡喃-2-基)氧基)-2-((3*R*,*E*)-3-((四氫-2*H*-吡喃-2-基)氧基)-4-(3-(三氟甲基)苯氧基)丁-1-烯-1-基)環戊基)庚-5-烯酸(22.0 g來自實例3的粗產物)於THF (125 mL)中的溶液。然後在室溫下在氮氣氛下將此混合物攪拌2 hr。將所得混合物加熱到80℃並保持18 hr (TLC監測)，之後在減壓下移除THF，並用碳酸氫鈉飽和水溶液(100 mL)稀釋殘餘物，且用乙酸乙酯(100 mL)萃取。經硫酸鎂乾燥有機層並在減壓下濃縮以獲得25.0 g粗制標題化合物。通過柱色譜純化粗制標題化合物以提供8.0 g標題化合物(75%產率，3個步驟)。

產物中異構體含量的測定：

使用甲醇和3N NaOH水解產物樣品。在25℃下2h後，酸化混合物

並用乙酸乙酯萃取。在乾燥-濃縮萃取物後，獲得粗制11,15-經保護曲伏前列素酸。使用DMF中的 K_2CO_3 和2-碘丙烷酯化粗制11,15-經保護曲伏前列素酸。在60°C下2h後，添加水和乙酸乙酯並用乙酸乙酯萃取所得溶液。在乾燥-濃縮萃取物後，獲得粗制11,15-經保護曲伏前列素。使用THF和水中的3N HCl將粗制11,15-經保護曲伏前列素去保護。在25°C下1h後，添加碳酸氫鈉飽和水溶液並用乙酸乙酯萃取所得溶液。在乾燥-濃縮萃取物後，獲得粗制曲伏前列素。UPLC (ACQUITY UPLC HSS C18)分析顯示，無可檢測的5,6-反式異構體。

實例5

在室溫下在氮下向(Z)-7-((1*R*,2*R*,3*R*,5*S*)-5-羥基-3-((四氫-2*H*-吡喃-2-基)氧基)-2-((3*R*,*E*)-3-((四氫-2*H*-吡喃-2-基)氧基)-4-(3-(三氟甲基)苯氧基)丁-1-烯-1-基)環戊基)庚-5-烯酸(5.00 g來自實例3的粗產物)和N,N-二異丙基乙胺(1.70 g, 13.2 mmol)在二氯甲烷(100 mL)中的溶液中添加2,4,6-三氯苯甲醯氯(1.90 g, 7.8 mmol)且在室溫下將所得混合物攪拌1 hr。將反應混合物冷卻到-15到-20°C並經10分鐘逐滴添加4-二甲基氨基吡啶(1.66 g, 13.6毫摩爾)於二氯甲烷(15 mL)中的溶液。在-15到-16°C下將反應混合物再攪拌30分鐘。用飽和碳酸氫鈉溶液(100 mL)淬滅反應混合物。分離有機層。用二氯甲烷(50 mL)萃取水性層。經硫酸鎂乾燥合併的有機層，過濾，並在減壓下濃縮以獲得8.0 g粗制標題化合物。通過柱色譜純化粗制標題化合物，從而提供2.0 g標題化合物。(82.4%產率，3個步驟)

產物中異構體含量的測定：

根據與實例4中所述相同的方法，粗產物的UPLC (ACQUITY UPLC HSS C18)分析顯示，無可檢測5,6-反式異構體。

實例6

在室溫下在氮下向(Z)-7-((1*R*,2*R*,3*R*,5*S*)-5-羥基-3-((四氫-2*H*-吡喃-

2-基)氧基)-2-((3*R,E*)-3-((四氫-2*H*-吡喃-2-基)氧基)-4-(3-(三氟甲基)苯氧基)丁-1-烯-1-基)環戊基)庚-5-烯酸(3.0 g來自實例3的粗產物)和N,N-二異丙基乙胺(1.02 g, 7.9毫摩爾)在二氯甲烷(60 mL)中的溶液中添加苯甲醯氯(0.66 g, 4.7毫摩爾)且在室溫下將所得混合物攪拌1 hr。將反應混合物冷卻到-15到-20°C並經10分鐘逐滴添加4-二甲基氨基吡啶(0.97 g, 7.9毫摩爾)在二氯甲烷(10 mL)中的溶液。在-15到-16°C下將反應混合物再攪拌30分鐘。用飽和碳酸氫鈉溶液(60 mL)淬滅反應混合物。分離有機層。用二氯甲烷(50 mL)萃取水性層。經硫酸鎂乾燥合併的有機層，過濾，並在減壓下濃縮以獲得5.0 g粗制標題化合物。通過柱色譜純化粗制標題化合物，從而提供1.17 g標題化合物。(80.3%產率，3個步驟)

產物中異構體含量的測定：

根據與實例4中所述相同的方法，粗產物的UPLC (ACQUITY UPLC HSS C18)分析顯示，無可檢測5,6-反式異構體。

實例7

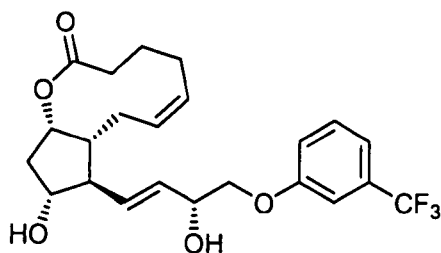
在氮下向(Z)-7-((1*R*,2*R*,3*R*,5*S*)-5-羥基-3-((四氫-2*H*-吡喃-2-基)氧基)-2-((3*R,E*)-3-((四氫-2*H*-吡喃-2-基)氧基)-4-(3-(三氟甲基)苯氧基)丁-1-烯-1-基)環戊基)庚-5-烯酸(3.0 g, 4.8mmole)和4-二甲基氨基吡啶(0.03 g, 0.25毫摩爾)在二氯甲烷(30 mL)中的溶液中。將反應混合物冷卻到0°C並經5分鐘逐滴添加N,N'-二環己基碳二亞胺(1.98 g, 9.6毫摩爾)在二氯甲烷(20 mL)中的溶液。在室溫下將反應混合物再攪拌3 hr。用飽和碳酸氫鈉溶液(20 mL)淬滅反應混合物。分離有機層。用二氯甲烷(20 mL)萃取水性層。經硫酸鎂乾燥合併的有機層，過濾，並在減壓下濃縮以獲得5.0 g粗制標題化合物。通過柱色譜純化粗制標題化合物，從而提供1.05 g標題化合物(72.0%產率，3個步驟)

產物中異構體含量的測定：

根據與實例4中所述相同的方法，粗產物的UPLC (ACQUITY UPLC HSS C18)分析顯示，無可檢測5,6-反式異構體。

實例8

(8a*R*,9*R*,10*R*,11a*S*,*Z*)-10-羥基-9-((*R*,*E*)-3-羥基-4-(3-(三氟甲基)苯氧基)丁-1-烯-1-基)-4,5,8,8a,9,10,11,11a-八氫環戊並[*b*]氧雜環癸四烯-2(3*H*)-酮



將對甲苯磺酸一水合物 (0.20 g, 1.1 mmol) 添加到 (8a*R*,9*R*,10*R*,11a*S*,*Z*)-10-((四氫-2*H*-吡喃-2-基)氧基)-9-((3*R*,*E*)-3-((四氫-2*H*-吡喃-2-基)氧基)-4-(3-(三氟甲基)苯氧基)丁-1-烯-1-基)-4,5,8,8a,9,10,11,11a-八氫環戊並[*b*]氧雜環癸四烯-2(3*H*)-酮 (14.0 g, 23.0 mmol) 在甲醇 (150 mL) 中的攪拌溶液中。在室溫下將混合物攪拌 2 hr (TLC 監測)。然後，用飽和碳酸氫鈉水溶液 (200 mL) 淬滅反應混合物，且在減壓下移除甲醇。用乙酸乙酯 (200 mL) 萃取殘餘物。分離有機層。用乙酸乙酯 (200 mL) 萃取水性層。經硫酸鎂乾燥合併的有機層，過濾並在減壓下濃縮以獲得 15.0 g 粗產物。粗產物經受快速柱色譜的進一步純化以獲得 8.2 g 呈固體形式的標題化合物。DSC 分析顯示，所述固體含有兩種結晶型 (mp 92 到 97°C 和 mp 113 到 118°C)。使固體從己烷與乙酸乙酯的混合物重結晶以獲得 7.3 g 呈單一結晶型 (mp 113 到 118°C) 的標題化合物。結晶標題化合物 (mp 115 到 120°C) 的 x-射線粉末衍射圖具有以大約以下 2θ 度表示的特徵峰：10.7、12.1、13.4、14.5、14.8、16.0、16.6、17.7、18.4、18.5、19.4、20.5、21.0、22.0、22.4、23.3、24.6、24.7、25.1、28.9、29.9、37.9、

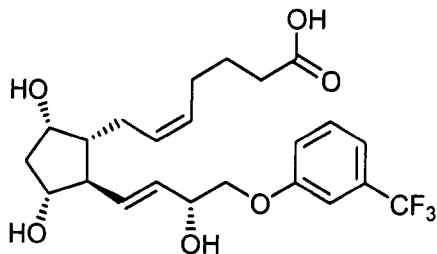
44.1。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ 7.387 (t, 1H), 7.227 (d, 1H), 7.145 (s, 1H), 7.080 (m, 1H), 5.721-5.776 (m, 1H), 5.623-5.683 (m, 1H), 5.309-5.354 (m, 1H), 5.222 (m, 2H), 4.527 (m, 1H), 3.947-4.033 (m, 2H), 3.812-3.874 (m, 1H), 3.510 (br s, 1H), 3.409 (br s, 1H), 2.561-2.635 (m, 1H), 2.098-2.418 (m, 6H), 1.587-1.870 (m, 5H)。

$^{13}\text{C-NMR}$ (100MHz, CDCl_3) : δ 173.471, 158.593, 135.147, 131.937 (q), 131.534, 131.147, 130.099, 127.276, 123.856 (q), 118.099, 117.928 (q), 111.446 (q), 75.935, 71.897, 70.993, 56.222, 44.981, 40.260, 36.040, 26.711, 26.559, 25.269。

實例9

(*Z*)-7-((1*R*,2*R*,3*R*,5*S*)-3,5-二羥基-2-((*R*,*E*)-3-羥基-4-(3-(三氟甲基)苯氧基)丁-1-烯-1-基)環戊基)庚-5-烯酸(曲伏前列素酸)



用3N氫氧化鉀水溶液(6.8 mL)處理(8*aR*,9*R*,10*R*,11*aS*,*Z*)-10-羥基-9-((*R*,*E*)-3-羥基-4-(3-(三氟甲基)苯氧基)丁-1-烯-1-基)-4,5,8,8*a*,9,10,11,11*a*-八氫環戊並[*b*]氧雜環癸四烯-2(3*H*)-酮(3.0 g, 來自實例8)在2-丙醇(25 mL)中的溶液。在50°C下將此混合物攪拌2 hr。冷卻反應混合物且用3N鹽酸水溶液進一步調節到pH 8.5±0.2, 並在減壓下移除大部分溶劑。用碳酸氫鈉飽和水溶液(20 mL)和乙酸乙酯(20 mL)稀釋殘餘物。在室溫下將混合物攪拌5分鐘。分開收集有機相和水性相。在室溫下用3N鹽酸水溶液將水性層調節到pH 3.0±0.2且用乙酸乙酯(100 mL)萃取。經硫酸鎂乾燥有機層並在減壓下濃縮以獲得3.3

g粗制曲伏前列素酸。

產物中異構體含量的測定：

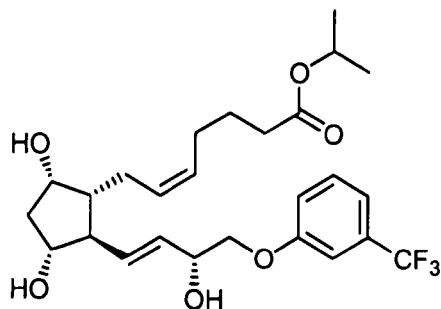
使用DMF中的 K_2CO_3 和2-碘丙烷酯化此產物的樣品。在60℃下4h後，添加水和乙酸乙酯並用乙酸乙酯萃取反應物。在乾燥-濃縮萃取物後，獲得粗制曲伏前列素。粗產物的UPLC (ACQUITY UPLC HSS C18)分析顯示，無可檢測異構體。

1H -NMR (400MHz, $CDCl_3$): δ 7.343 (t, 1H), 7.179 (d, 1H), 7.116 (s, 1H), 7.055 (d, 1H), 5.631-5.704 (m, 2H), 5.278-5.422 (m, 2H), 4.520-4.527 (m, 1H), 3.950-4.008 (m, 2H), 2.034-2.361 (m, 8H), 1.337-1.745 (m, 7H)。

^{13}C -NMR (100MHz, $CDCl_3$) : δ 171.411, 158.794, 135.472, 131.877 (q), 130.113, 130.010, 129.682, 129.106, 123.960 (q), 118.097, 117.769 (q), 111.549 (q), 77.382, 71.751, 71.065, 70.907, 55.292, 49.952, 42.597, 31.527, 26.120, 25.094, 24.227。

實例10

(*Z*)-7-((1*R*,2*R*,3*R*,5*S*)-3,5-二羥基-2-((*R*,*E*)-3-羥基-4-(3-(三氟甲基)苯氧基)丁-1-烯-1-基)環戊基)庚-5-烯酸異丙基酯(曲伏前列素)



用 K_2CO_3 (0.90 g, 6.5 mmol)和2-碘丙烷(0.74 g, 4.4 mmol)處理粗制曲伏前列素酸(1.1 g，來自實例9)在DMF (11 mL)中的溶液。然後將此混合物在80℃下在氮氣氛下攪拌2 hr (TLC監測)。添加水(30 mL)和乙酸乙酯(30 mL)並將混合物攪拌10 min。分離水性層並用乙酸乙酯

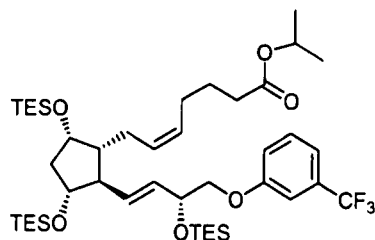
(30 mL)萃取，且經硫酸鎂乾燥合併的有機層並在減壓下濃縮以獲得 1.0 g 粗制曲伏前列素。通過柱色譜純化粗制曲伏前列素且之後在減壓下濃縮以提供 0.89 g 的曲伏前列素(78.3%產率，2個步驟)。產物的 UPLC (ACQUITY UPLC HSS C18)分析顯示，無可檢測異構體和雜質。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ 7.337 (t, 1H), 7.209 (d, 1H), 7.142 (s, 1H), 7.084 (d, 1H), 5.647-5.744 (m, 2H), 5.334-5.434 (m, 2H), 4.970 (heptet, 1H), 4.518-4.528 (m, 1H), 4.163-4.170 (m, 1H), 3.939-4.020 (m, 3H), 3.294 (br s, 1H), 3.262 (br s, 1H), 2.588 (br s, 1H), 2.360-2.410 (m, 1H), 2.015-2.305 (m, 7H), 1.760 (dd, 1H), 1.646 (quintet, 2H), 1.494-1.554 (m, 1H), 1.201 (d, 6H)

$^{13}\text{C-NMR}$ (100MHz, CDCl_3) : δ 173.511, 158.656, 135.420, 131.857 (q), 130.015, 129.794, 128.901, 123.857 (q), 118.038, 117.748 (q), 111.466 (q), 77.710, 72.649, 71.992, 70.840, 67.672, 55.748, 50.176, 42.824, 33.970, 26.565, 25.450, 24.802, 21.771

實例11

(*Z*)-7-((1*R*,2*R*,3*R*,5*S*)-3,5-雙((三乙基矽烷基)氧基)-2-((*R*,*E*)-3-((三乙基矽烷基)氧基)-4-(3-(三氟甲基)苯氧基)丁-1-烯-1-基)環戊基)庚-5-烯酸異丙基酯



用 K_2CO_3 (0.90 g, 6.5 mmol)和2-碘丙烷(0.74 g, 4.4 mmol)處理粗制曲伏前列素酸(1.1 g，來自實例9)在DMF (11 mL)中的溶液。然後將此混合物在80°C下在氮氣氛下攪拌2 hr (TLC監測)。添加水(30 mL)和

乙酸乙酯(30 mL)並將混合物攪拌10 min。分離水性層並用乙酸乙酯(30 mL)萃取，且經硫酸鎂乾燥合併的有機層並在減壓下濃縮以獲得1.2 g粗制曲伏前列素。將粗制曲伏前列素溶解於25 mL圓底燒瓶中的10 mL乙酸乙酯中，之後在室溫下添加咪唑(0.82 g, 12 mmol)。將氯代三乙基矽烷(1.6 g, 10.6 mmol)添加到此燒瓶中並攪拌10分鐘。產生白色固體，將其過濾出來並用50 mL乙酸乙酯洗滌兩次。合併所有有機溶劑並用15 mL飽和NaHCO₃水溶液洗滌兩次。經無水MgSO₄乾燥有機層，過濾出固體並在真空下蒸發溶劑。使用己烷與乙酸乙酯的混合物作為梯度洗脫液通過矽膠色譜純化粗產物。標題化合物的產率為1.85 g (91.6%)。

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃): δ 7.360 (t, 1H), 7.181 (d, 1H), 7.088 (s, 1H), 7.035 (d, 1H), 5.582-5.679 (m, 2H), 5.396-5.458 (m, 1H), 5.266-5.347 (m, 1H), 4.985 (heptet, 1H), 4.516-4.554 (m, 1H), 4.114-4.148 (m, 1H), 3.813-3.871 (m, 3H), 2.385-2.450 (m, 1H), 2.157-2.276 (m, 4H), 2.006-2.087 (m, 3H), 1.577-1.682 (m, 3H), 1.395-1.457 (m, 1H), 1.208 (d, 6H), 0.905-0.987 (m, 27H), 0.514-0.666 (m, 18H)

¹³C-NMR (100MHz, CDCl₃): δ 173.137, 159.026, 133.644, 131.769 (q), 130.798, 129.849, 129.811, 128.801, 123.955 (q), 117.985, 117.260 (q), 111.059 (q), 76.853, 72.891, 71.540, 71.145, 67.312, 54.484, 49.437, 44.928, 34.127, 26.726, 25.034, 24.905, 21.785, 6.878, 6.794, 4.995, 4.897, 4.874

實例12

(Z)-7-((1R,2R,3R,5S)-3,5-二羥基-2-((R,E)-3-羥基-4-(3-(三氟甲基)苯氧基)丁-1-烯-1-基)環戊基)庚-5-烯酸異丙基酯(曲伏前列素)

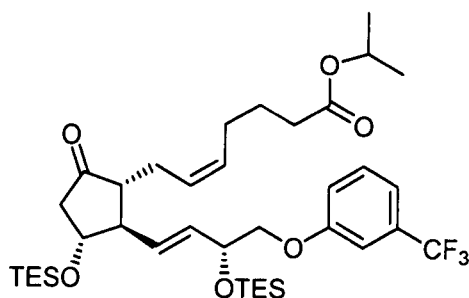
將實例11的產物(0.8 g)溶解於10 ml丙酮和2 ml水中，之後添加0.1 g對甲苯磺酸一水合物。在室溫下將反應溶液攪拌1小時並濃縮直

到觀察到兩個單獨層。添加30 ml乙酸乙酯以供萃取和相分離。用飽和碳酸氫鈉溶液和鹽水洗滌有機層，經無水硫酸鎂乾燥，且經受真空蒸發以供移除溶劑直到乾燥。通過柱色譜純化粗制曲伏前列素且之後在減壓下濃縮以提供0.44 g的曲伏前列素。產物的UPLC (ACQUITY UPLC HSS C18)分析顯示，無可檢測異構體和雜質且純度高於99.9%。

實例13到18 通過共軛加成製備曲伏前列素和其中間體

實例13

(5Z)-7-((1R,2R,3R)-2-((R,E)-4-(3-(三氟甲基)苯氧基)-3-(三乙基矽烷氧基)丁-1-烯基)-3-三乙基矽烷氧基-5-氧代環戊基)庚-5-烯酸異丙基酯



將500 mL三頸燒瓶直火烘乾並使其在氮下冷卻。在-70℃下將(R,E)-三乙基((4-(三丁基甲錫烷基)-1-(3-(三氟甲基)苯氧基)丁-3-烯-2-基)氧基)矽烷(22.53 g, 35.46 mmol)和200 mL四氫呋喃添加到反應燒瓶中，之後逐滴添加正丁基鋰(22.2 mL, 1.6 M，在己烷中)。將氰化銅(3.18 g, 35.46 mmol)在30 mL四氫呋喃中的懸浮溶液冷卻到-10℃且之後逐滴添加甲基鋰(17.76 mL, 2 M，在醚中)。冷卻均勻有機金屬溶液並將其添加到反應燒瓶中，同時攪拌30分鐘。然後，在-70℃下經10分鐘將(R,Z)-7-(3-三乙基矽烷氧基-5-氧代環戊-1-烯-1-基)庚-5-烯酸異丙基酯(4.5 g，含有5% 5,6-反式異構體)在15 mL四氫呋喃中的溶液添加到反應混合物中。再攪拌20分鐘後，將反應混合物傾倒到9/1 (v/v)飽和NH₄Cl/NH₄OH水溶液的混合物中以進行相分離。用乙酸乙酯萃取

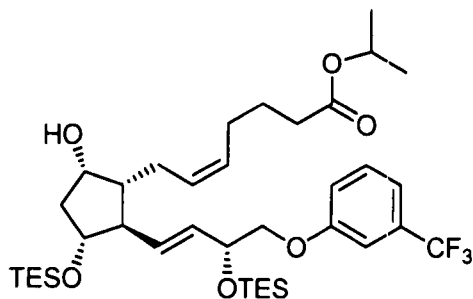
水性層。合併有機層並經無水MgSO₄乾燥。過濾出固體且在真空下蒸發出有機溶劑。使用己烷與乙酸乙酯的混合物作為梯度洗脫液通過矽膠色譜純化粗產物。標題化合物的產率為5.10 g (59.3%)。

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃): δ 7.346 (t, 1H), 7.167 (d, 1H), 7.068 (s, 1H), 7.019 (d, 1H), 5.670-5.782 (m, 2H), 5.264-5.408 (m, 2H), 4.956 (heptet, 1H), 4.539-4.546 (m, 1H), 4.033-4.087 (m, 1H), 3.862 (d, 2H), 2.491-2.656 (m, 2H), 2.119-2.400 (m, 5H), 1.999-2.049 (m, 3H), 1.586-1.655 (m, 2H), 1.182 (d, 6H), 0.894-0.969 (m, 18H), 0.528-0.652 (m, 12H)。

¹³C-NMR (100MHz, CDCl₃) : δ 214.785, 172.954, 158.882, 132.255, 131.800 (q), 131.428, 130.927, 129.910, 126.464, 123.910 (q), 117.985, 117.389 (q), 111.930 (q), 72.678, 72.564, 70.864, 67.335, 53.961, 52.837, 47.706, 33.968, 26.605, 25.079, 24.723, 21.740, 6.764, 6.680, 4.859, 4.752。

實例14

(5*Z*)-7-((1*R*,2*R*,3*R*,5*S*)-2-((*R*,*E*)-4-(3-(三氟甲基)苯氧基)-3-(三乙基矽烷氧基)丁-1-烯基)-5-二羟基-3-(三乙基矽烷氧基)環戊基)庚-5-烯酸異丙基酯



將100 mL三頸燒瓶直火烘乾並使其在氮下冷卻。在-70℃下將(Z)-7-((1*R*,2*R*,3*R*,5*S*)-3-三乙基矽烷氧基-2-((*R*,*E*)-3-三乙基矽烷氧基-4-(3-(三氟甲基)苯氧基)丁-1-烯-1-基)-5-羟基環戊基)庚-5-烯酸異丙基酯(3.6g, 4.95 mmol)和50 mL四氫呋喃添加到反應燒瓶中，之後逐滴添加

L-賽來克陶德(4.95 ml, 1M, 在四氫呋喃中)。然後, 使反應混合物升溫到室溫並用50 mL飽和氯化銨水溶液淬滅。對反應混合物進行相分離並用乙酸乙酯萃取水性層。合併有機層並經無水MgSO₄乾燥。過濾出固體且在真空下蒸發出有機溶劑。使用己烷與乙酸乙酯的混合物作為梯度洗脫液通過矽膠色譜純化粗產物。標題化合物的產率為2.4 g (66.5%)。

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃): δ 7.352 (t, 1H), 7.173 (d, 1H), 7.082 (s, 1H), 7.029 (d, 1H), 5.541-5.667 (m, 2H), 5.295-5.465 (m, 2H), 4.975 (heptet, 1H), 4.471-4.512 (m, 1H), 4.101-4.135 (m, 1H), 4.007-4.034 (m, 1H), 3.825-3.909 (m, 2H), 2.626-2.647 (m, 1H), 2.295-2.368 (m, 2H), 2.235 (t, 2H), 2.036-2.172 (m, 2H), 1.906-1.967 (m, 1H), 1.799-1.834 (m, 1H), 1.611-1.685 (m, 2H), 1.455-1.527 (m, 1H), 1.198 (d, 6H), 0.902-0.973 (m, 18H), 0.532-0.650 (m, 12H)

¹³C-NMR (100MHz, CDCl₃) : δ 173.159, 158.958, 133.553, 131.781 (q), 130.023, 129.879, 129.363, 129.310, 123.932 (q), 117.962, 117.344 (q), 111.135 (q), 79.290, 74.250, 72.678, 71.198, 67.335, 56.382, 51.448, 43.175, 34.066, 26.552, 26.461, 24.905, 21.770, 6.749, 6.688, 4.843, 4.638。

比較實例15

使用共軛加成方法且不使用大環內酯化製備曲伏前列素

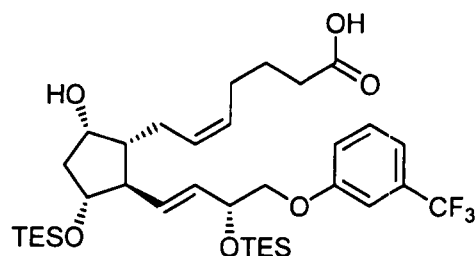
將實例14的產物(0.8 g)溶解於10 ml丙酮和2 ml水中, 之後添加0.1 g對甲苯磺酸一水合物。在室溫下將反應溶液攪拌1小時並濃縮直到觀察到兩個單獨層。添加30 ml乙酸乙酯以供萃取和相分離。用飽和碳酸氫鈉溶液和鹽水洗滌有機層, 經無水硫酸鎂乾燥, 且經受真空蒸發以供移除溶劑直到乾燥。通過柱色譜純化粗制曲伏前列素且之後在減壓下濃縮以提供0.69 g的曲伏前列素。產物的UPLC (ACQUITY

UPLC HSS C18)分析顯示，發現4.95% 5,6-反式異構體、0.5% 15 β -異構體和一些其它異構體。

實例16到18 使用共軛加成方法且通過大環內酯化製備曲伏前列素

實例16

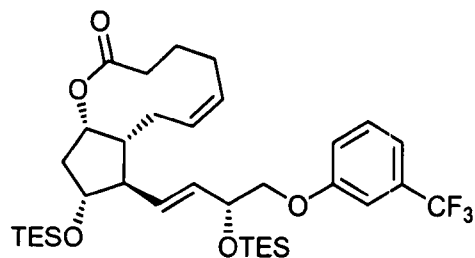
(5*Z*)-7-((1*R*,2*R*,3*R*,5*S*)-2-((*R*,*E*)-4-(3-(三氟甲基)苯氧基)-3-(三乙基矽烷氧基)丁-1-烯基)-5-羥基-3-(三乙基矽烷氧基)環戊基)庚-5-烯酸



將10 mL甲基異丁基酮中的(*Z*)-7-((1*R*,2*R*,3*R*,5*S*)-3-((三乙基矽烷基)氧基)-2-((*R*,*E*)-3-((三乙基矽烷基)氧基)-4-(3-(三氟甲基)苯氧基)丁-1-烯-1-基)-5-羥基環戊基)庚-5-烯酸異丙基酯(1.5 g，來自實例14)和0.2 g南極假絲酵母脂肪酶添加到25 mL圓底燒瓶中。在室溫下將反應混合物攪拌3天。然後，過濾出脂肪酶並在真空下蒸發出溶劑以獲得1.5 g粗產物。

實例17

(8*aR*,9*R*,10*R*,11*aS*,*Z*)-10-(三乙基矽烷氧基)-9-((3*R*,*E*)-3-(三乙基矽烷氧基)-4-(3-(三氟甲基)苯氧基)丁-1-烯-1-基)-4,5,8,8*a*,9,10,11,11*a*-八氫環戊並[*b*]氧雜環癸四烯-2(3*H*)-酮

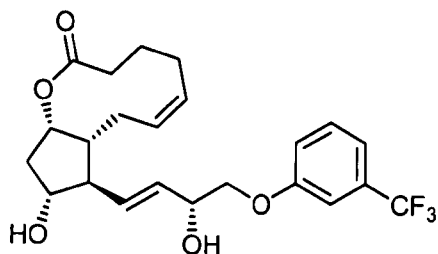


在室溫下在氮下向(*Z*)-7-((1*R*,2*R*,3*R*,5*S*)-5-羥基-3-((三乙基矽烷基)氧基)-2-((*R*,*E*)-3-((三乙基矽烷基)氧基)-4-(3-(三氟甲基)苯氧基)丁-

1-烯-1-基)環戊基)庚-5-烯酸(1.5 g, 2.19毫摩爾)和N,N-二異丙基乙胺(0.48 g, 來自實例16)在二氯甲烷(30 mL)中的溶液中添加苯甲醯氯(0.30 g, 2.13毫摩爾), 且在室溫下將所得混合物攪拌1 hr。將反應混合物冷卻到-15到-20℃並經5分鐘逐滴添加4-二甲基氨基吡啶(0.45 g, 3.69毫摩爾)在二氯甲烷(5 mL)中的溶液。在-15到-16℃下將反應混合物再攪拌30分鐘。用飽和碳酸氫鈉溶液(30 mL)淬滅反應混合物。分離有機層。用二氯甲烷(30 mL)萃取水性層。經硫酸鎂乾燥合併的有機層, 過濾, 並在減壓下濃縮以獲得2.7 g粗制標題化合物。通過柱色譜純化粗制標題化合物, 從而提供0.9 g標題化合物。(61.6%產率)。

實例18

(8a*R*,9*R*,10*R*,11a*S*,*Z*)-10-羥基-9-((*R*,*E*)-3-羥基-4-(3-(三氟甲基)苯氧基)丁-1-烯-1-基)-4,5,8,8a,9,10,11,11a-八氫環戊並[*b*]氧雜環癸四烯-2(3*H*)-酮



將對甲苯磺酸一水合物(0.20 g, 1.1 mmol)添加到(8a*R*,9*R*,10*R*,11a*S*,*Z*)-10-(三乙基矽烷氧基)-9-((3*R*,*E*)-3-(三乙基矽烷氧基)-4-(3-(三氟甲基)苯氧基)丁-1-烯-1-基)-4,5,8,8a,9,10,11,11a-八氫環戊並[*b*]氧雜環癸四烯-2(3*H*)-酮(0.9 g, 來自實例17)在甲醇(50 mL)中的攪拌溶液中。在室溫下將混合物攪拌2 hr (TLC監測)。然後, 用飽和碳酸氫鈉水溶液(20 mL)淬滅反應混合物, 且在減壓下移除甲醇。用乙酸乙酯萃取殘餘物。分離有機層。用乙酸乙酯萃取水性層。經硫酸鎂乾燥合併的有機層, 過濾並在減壓下濃縮以獲得1.1 g粗產物。粗產物經受快速柱色譜的進一步純化以獲得0.7 g產物。

結晶前產物的異構體含量的測定：

使用甲醇和3N NaOH水解結晶前產物的樣品。在25℃下2 h後，酸化混合物並用乙酸乙酯萃取。在乾燥-濃縮萃取物後，獲得粗制曲伏前列素酸。使用DMF中的K₂CO₃和2-碘丙烷酯化粗制曲伏前列素酸。在60℃下2h後，添加水和乙酸乙酯並用乙酸乙酯萃取。在乾燥-濃縮萃取物後，獲得粗制曲伏前列素。粗產物的UPLC (ACQUITY UPLC HSS C18)分析顯示，發現0.02% 5,6-反式異構體和0.01% 15β-異構體。

使產物從己烷與乙酸乙酯的混合物重結晶以獲得0.5 g呈單一結晶型(mp 113到118℃)的標題化合物。

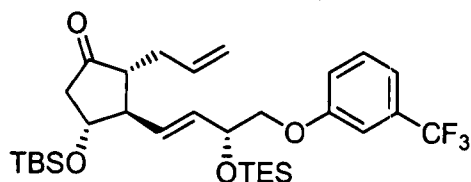
結晶產物的異構體含量的測定：

結晶產物的樣品也經受與上文針對測定異構體含量所述相同的方法。獲得粗制曲伏前列素且粗產物的UPLC (ACQUITY UPLC HSS C18)分析顯示，未發現5,6-反式異構體、15β-異構體或任何其它異構體。

比較實例19到23 通過格拉布催化環化製備曲伏前列素和其中間體

比較實例19

(2*R*,3*R*,4*R*)-2-烯丙基-4-(三級丁基二甲基矽烷氧基)-3-((*R*,*E*)-3-(三乙基矽烷氧基)-4-(3-(三氟甲基)苯氧基)丁-1-烯基)環戊酮



將100 mL三頸燒瓶直火烘乾並使其在氮下冷卻。在-70℃下將(*R*,*E*)-三乙基(4-(三丁基甲錫烷基)-1-(3-(三氟甲基)苯氧基)丁-3-烯-2-基氧基)矽烷(15.11 g, 23.8 mmol)和20 mL四氫呋喃添加到反應燒瓶

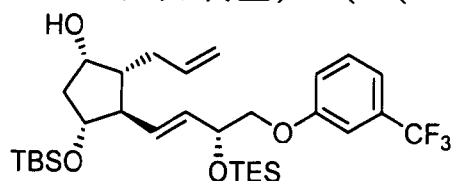
中，之後逐滴添加正丁基鋰(14.9 ml, 1.6 M，在己烷中)。將氰化銅(2.13 g, 23.8 mmol)在20 mL四氫呋喃中的懸浮溶液冷卻到-20℃，之後逐滴添加甲基鋰(11.9 ml, 2 M，在醚中)。冷卻均勻有機金屬溶液並將其添加到反應燒瓶中，同時攪拌60分鐘。然後，經10分鐘在-70℃下將(R)-2-烯丙基-4-(三級丁基二甲基矽烷氧基)環戊-2-烯酮(3 g, 11.9 mmol)在20 mL四氫呋喃中的溶液添加到反應混合物中。再攪拌20分鐘後，將反應混合物傾倒到9/1 (v/v)飽和NH₄Cl/NH₄OH水溶液的混合物中以進行相分離。用乙酸乙酯萃取水性層。合併有機層並經硫酸鎂乾燥。過濾出固體且在真空下蒸發出有機溶劑。通過色譜純化粗產物且之後在減壓下濃縮以提供2.68 g標題化合物(37.7%產率)。

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃): δ 7.376 (t, 1H), 7.201 (d, 1H), 7.088 (s, 1H), 7.036 (d 1H), 5.691-5.753 (m, 3H), 5.024 (d, 2H), 4.561 (s, 1H), 4.088-4.143 (m, 1H), 3.877 (d, 2H), 2.563-2.635 (m, 2H), 2.438-2.473 (m, 1H), 2.261-2.311 (m, 1H), 2.070-2.200 (m, 2H), 0.970 (t, 9H), 0.867 (s, 9H), 0.644 (q, 6H), 0.052 (s, 6H)

¹³C-NMR (100MHz, CDCl₃) : δ 214.838, 158.867, 134.874, 132.369, 131.982 (q), 131.268, 129.932, 123.917 (q), 118.031, 117.370, 111.010, 72.929, 72.625, 70.788, 53.528, 52.609, 74.501, 31.736, 25.671, 6.802, 4.866, -4.675(d)

比較實例20

(1*S*,2*R*,3*R*,4*R*)-2-烯丙基-4-(三級丁基二甲基矽烷氧基)-3-((*R*,*E*)-3-(三乙基矽烷氧基)-4-(3-(三氟甲基)苯氧基)丁-1-烯基)環戊醇



將500 ml三頸燒瓶直火烘乾並使其在氮下冷卻。在-70℃下將

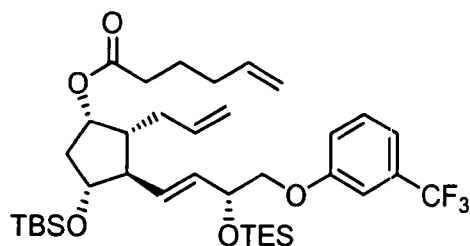
(2*R*,3*R*,4*R*)-2-烯丙基-4-(三級丁基二甲基矽烷氧基)-3-((*R,E*)-3-(三乙基矽烷氧基)-4-(3-(三氟甲基)苯氧基)丁-1-烯基)環戊酮(2.68g, 4.48 mmol)和30 mL四氫呋喃添加到反應燒瓶中，之後逐滴添加L-賽來克陶德(4 mL, 1M，在四氫呋喃中)。然後，使反應混合物升溫到室溫並用30 mL飽和氯化銨水溶液淬滅。對反應混合物進行相分離並用乙酸乙酯萃取水性層。合併有機層並經無水硫酸鎂乾燥。過濾出固體且在真空下蒸發出有機溶劑。通過色譜純化粗產物且之後在減壓下濃縮以提供2.5 g標題化合物(93%產率)。

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃):δ 7.369 (t, 1H), 7.193 (d, 1H), 7.095 (s, 1H), 7.038 (d 1H), 5.820-5.882 (m, 1H), 5.544-5.663 (m, 2H), 5.061 (d, 1H), 4.965 (d, 1H), 4.500 (d, 1H), 4.150 (s, 1H), 4.033 (d, 1H), 3.841-3.918 (m, 2H), 2.329-2.372 (m, 2H), 2.152-2.187 (m, 1H), 1.967-2.003 (m, 1H), 1.798-1.834 (m, 1H), 1.551-1.572 (m, 1H), 0.964 (t, 9H), 0.869 (s, 9H), 0.630 (q, 6H), 0.046 (s, 6H)

¹³C-NMR (100MHz, CDCl₃) :δ 158.935, 137.697, 133.401, 131.625 (q), 130.327, 129.894, 123.936 (q), 117.970, 115.382, 108.862, 79.373, 74.060, 72.640, 71.168, 60.115, 56.131, 50.803, 43.099, 33.034, 25.732, 6.779, 4.843, -4.778 (d)

比較實例21

(1*S*,2*R*,3*R*,4*R*)-己-5-烯酸2-烯丙基-4-(三級丁基二甲基矽烷氧基)-3-((*R,E*)-3-(三乙基矽烷氧基)-4-(3-(三氟甲基)苯氧基)丁-1-烯基)環戊基酯



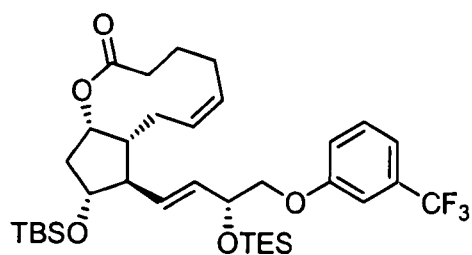
將50 ml兩頸圓底燒瓶直火烘乾並使其在氮下冷卻。將10 ml DMF 中的(1*S*,2*R*,3*R*,4*R*)-2-烯丙基-4-(三級丁基二甲基矽烷氧基)-3-((*R,E*)-3-(三乙基矽烷氧基)-4-(3-(三氟甲基)苯氧基)丁-1-烯基)環戊醇(1 g, 1.66 mmol)、0.05 g (0.33 mmol) DMAP、0.21 g (1.83 mmol) 5-己烯酸和 0.41 g (2.00 mmol) *N,N'*-二環己基碳二亞胺添加到反應燒瓶中。將反應混合物在40°C下加熱24小時。用10 ml飽和碳酸氫鈉水溶液淬滅反應。對反應混合物進行相分離並用乙酸乙酯萃取水性層。合併有機層並經無水硫酸鎂乾燥。過濾出固體且在真空下蒸發出有機溶劑。通過色譜純化粗產物且之後在減壓下濃縮以提供1.05 g標題化合物(90.52%產率)。

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃):δ 7.379 (t, 1H), 7.202 (d, 1H), 7.093 (s, 1H), 7.038 (d 1H), 5.643-5.824 (m, 4H), 4.926-5.085 (m, 4H), 4.553 (d, 1H), 3.865-3.925 (m, 3H), 3.203 (s, 1H), 2.293 (q, 2H), 2.114 (s, 3H), 1.912 (s, 2H), 1.675-1.760 (m, 3H), 1.564-1.602 (m, 2H), 0.978 (t, 9H), 0.854 (s, 9H), 0.655 (q, 6H), 0.026 (s, 6H)

¹³C-NMR (100MHz, CDCl₃) :δ 173.099, 158.943, 136.581, 132.521, 132.027, 131.663 (q), 129.902, 123.938 (q), 117.985, 117.401, 115.769, 115.359, 111.116, 73.855, 72.754, 70.879, 55.744, 55.357, 46.727, 42.233, 34.916, 33.080, 1.653, 28.806, 25.755, 6.809, 4.904, -4.599(d)

比較實例22

(8*aR*,9*R*,10*R*,11*aS*,*Z*)-10-(三級丁基二甲基矽烷氧基)-9-((*R,E*)-3-(三乙基矽烷氧基)-4-(3-(三氟甲基)苯氧基)丁-1-烯基)-4,5,8,8*a*,9,10,11,11*a*-八氫環戊並[b]氧雜環癸四烯-2(3*H*)-酮



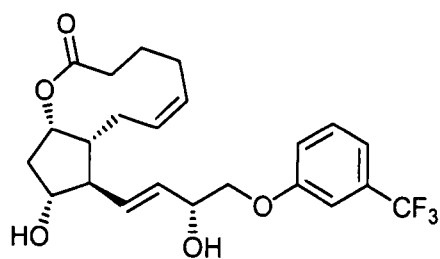
將50 ml兩頸圓底燒瓶直火烘乾並使其在氮下冷卻。將4 ml二氯甲烷中的(1*S*,2*R*,3*R*,4*R*)-己-5-烯酸2-烯丙基-4-(三級丁基二甲基矽烷氧基)-3-((*R,E*)-3-(三乙基矽烷氧基)-4-(3-(三氟甲基)苯氧基)丁-1-烯基)環戊基酯(0.2 g, 0.29 mmol)和0.02 g的格拉布催化劑添加到反應燒瓶中。將反應混合物在40℃下加熱18小時。經1小時用0.4 ml乙胺在攪拌下淬滅反應。對反應混合物進行相分離且用乙酸乙酯和4 ml飽和碳酸氫鈉水溶液萃取水性層。合併有機層並經無水硫酸鎂乾燥。過濾出固體且在真空下蒸發出有機溶劑。通過色譜純化粗產物且之後在減壓下濃縮以提供30 mg標題化合物(16%產率)。

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃):δ 7.346 (t, 1H), 7.187 (d, 1H), 7.075(s, 1H), 7.023 (d 1H), 5.588-5.723 (m, 2H), 5.182-5.425 (m, 3H), 4.539 (q, 1H), 2.189-2.557 (m, 4H), 2.012-2.085 (m, 2H), 1.873-1.920 (m, 2H), 1.513-1.711 (m, 4H), 0.960 (t, 9H), 0.855 (s, 9H), 0.635 (q, 6H), 0.018 (s, 6H)

¹³C-NMR (100MHz, CDCl₃) :δ 173.569, 158.912, 132.088, 131.944, 131.299 (q), 129.902, 127.686, 125.295 (q), 118.008, 117.340, 111.040, 76.972, 72.739, 71.950, 70.895, 55.547, 44.533, 41.581, 36.123, 34.006, 31.888, 29.694, 28.806, 25.755, 6.817, 4.866, -4.588(d)

比較實例23

(8*aR*,9*R*,10*R*,11*aS*,*Z*)-10-羥基-9-((*R,E*)-3-羥基-4-(3-(三氟甲基)苯氧基)丁-1-烯基)-4,5,8,8*a*,9,10,11,11*a*-八氫環戊並[b]氧雜環癸四烯-2(3*H*)-酮



將(8a*R*,9*R*,10*R*,11a*S*,*Z*)-10-(三級丁基二甲基矽烷氧基)-9-((*R,E*)-3-(三乙基矽烷氧基)-4-(3-(三氟甲基)苯氧基)丁-1-烯基)-4,5,8,8a,9,10,11,11a-八氫環戊並[b]氧雜環癸四烯-2(3*H*)-酮(20 mg, 0.003 mmol)和1 ml TBAF (1M, 在四氫呋喃中)添加到10 ml圓底燒瓶中。將反應混合物攪拌2小時且用1 ml飽和NaHCO₃水溶液淬滅。然後,對混合物進行相分離並用乙酸乙酯萃取水性層。合併有機層並經無水MgSO₄乾燥。過濾出固體且在真空下蒸發出有機溶劑。通過色譜純化粗產物且之後在減壓下濃縮以提供10 mg呈油形式的標題化合物。(80%產率)。

產物中異構體含量的測定：

使用甲醇和3N NaOH水解此產物的樣品。在25℃下2h後，酸化混合物並用乙酸乙酯萃取。在乾燥-濃縮萃取物後，獲得粗制曲伏前列素酸。使用DMF中的K₂CO₃和2-碘丙烷酯化粗制曲伏前列素酸。在60℃下2h後，添加水和乙酸乙酯並進行相分離，用乙酸乙酯萃取水性層。在乾燥-濃縮萃取物後，獲得粗制曲伏前列素。粗產物的UPLC (ACQUITY UPLC HSS C18)分析顯示，發現2.6% 5,6-反式異構體和一些其它異構體。

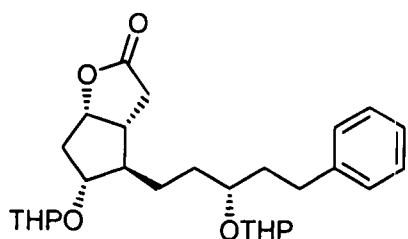
¹H-NMR (400MHz, CDCl₃): δ 7.387 (t, 1H), 7.227 (d, 1H), 7.145 (s, 1H), 7.080 (m, 1H), 5.721-5.776 (m, 1H), 5.623-5.683 (m, 1H), 5.309-5.354 (m, 1H), 5.222 (m, 2H), 4.527 (m, 1H), 3.947-4.033 (m, 2H), 3.812-3.874 (m, 1H), 3.510 (br s, 1H), 3.409 (br s, 1H), 2.561-2.635 (m, 1H), 2.098-2.418 (m, 6H), 1.587-1.870 (m, 5H)

^{13}C -NMR (100MHz, CDCl_3) : δ 173.471, 158.593, 135.147, 131.937 (q), 131.534, 131.147, 130.099, 127.276, 123.856 (q), 118.099, 117.928 (q), 111.446 (q), 75.935, 71.897, 70.993, 56.222, 44.981, 40.260, 36.040, 26.711, 26.559, 25.269

實例24到30 通過威悌反應製備拉坦前列素和其中間體

實例24

(3a*R*,4*R*,5*R*,6a*S*)-4-((3*R*)-5-苯基-3-((四氫-2*H*-吡喃-2-基)氧基)戊基)-5-((四氫-2*H*-吡喃-2-基)氧基)六氫-2*H*-環戊並[*b*]呋喃-2-酮



在室溫下將對甲苯磺酸一水合物(0.46 g, 2.4 mmol)添加到(3a*R*,4*R*,5*R*,6a*S*)-六氫-5-羥基-4-((*R*)-3-羥基-5-苯基戊基)環戊並[*b*]呋喃-2-酮(15.0 g, 49.3 mmol)和3,4-二氫-2*H*-吡喃(12.4 g, 147.4 mmol)在THF (200 mL)中的溶液中並將混合物攪拌2.5 hr (TLC監測)。將碳酸氫鈉飽和水溶液(200 mL)傾倒到反應混合物中並將反應物攪拌5分鐘。分離有機層並用乙酸乙酯(200 mL)萃取水性層。經硫酸鎂乾燥合併的有機層，過濾出固體且在減壓下濃縮濾液以獲得26.0 g粗產物。通過柱色譜純化粗產物且之後在減壓下濃縮以提供22.1 g標題化合物(95.0%產率)。

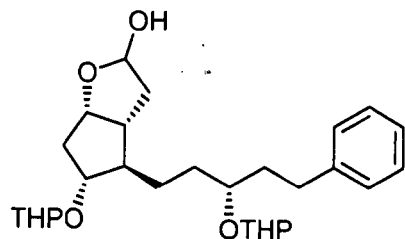
^1H -NMR (400MHz, CDCl_3): δ 7.209-7.247 (m, 2H), 7.117-7.171 (m, 3H), 4.892-4.925 (m, 1H), 4.531-4.622 (m, 2H), 3.746-4.046 (m, 3H), 3.604-3.630 (m, 1H), 3.397-3.454 (m, 2H), 1.134-2.765 (m, 26H)

^{13}C -NMR (100MHz, CDCl_3): δ 177.706 (177.531, 177.425, 177.235), 142.434 (142.403, 142.130, 142.100), 128.369, 128.240,

125.811 (125.689), 98.797 (98.607, 98.152), 97.742 (97.681, 95.692, 95.624), 84.185 (84.155, 84.094, 84.071), 82.887 (82.705), 79.813 (79.677), 76.360 (76.314, 76.086, 76.011), 63.562 (62.948, 62.454, 61.877), 53.277 (52.943), 52.086 (51.623), 42.985 (42.894, 42.484, 42.416), 39.000 (38.924, 36.670, 36.609), 36.093 (36.040, 35.546, 35.508), 33.019 (32.875, 31.751, 31.615), 31.895 (31.258), 31.417 (30.491), 31.334 (31.296, 30.749, 30.719), 28.867 (28.556), 28.677 (28.343), 25.428, 20.517 (20.434, 20.024), 19.402 (19.371, 18.954, 18.916)

實例25

(3*aR*,4*R*,5*R*,6*aS*)-4-((3*R*)-5-苯基-3-((四氫-2*H*-吡喃-2-基)氧基)戊基)-5-((四氫-2*H*-吡喃-2-基)氧基)六氫-2*H*-環戊並[*b*]呋喃-2-醇



將(3*aR*,4*R*,5*R*,6*aS*)-4-((3*R*)-5-苯基-3-((四氫-2*H*-吡喃-2-基)氧基)戊基)-5-((四氫-2*H*-吡喃-2-基)氧基)六氫-2*H*-環戊並[*b*]呋喃-2-酮(22.0 g, 46.6 mmol)溶解於甲苯(200 mL)中，之後冷卻到-70℃，且逐滴添加DIBAL (1.0 M，在己烷中，60 mL, 60.0 mmol)。然後通過在-70℃下添加氯化銨的飽和水溶液(10 mL)淬滅反應。在室溫下將所得混合物傾倒到200 mL 2M硫酸氫鈉水溶液中並繼續攪拌30分鐘。在分離有機層後，將甲苯(200 mL)添加到水性層中。在減壓下濃縮合併的有機層以獲得30.0 g粗制標題化合物。

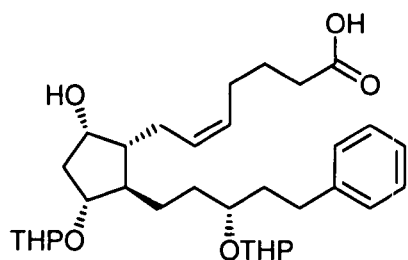
¹H-NMR (400MHz, CDCl₃): δ 7.237-7.274 (m, 2H), 7.133-7.205 (m, 3H), 5.410-5.609 (m, 1H), 4.587-4.729 (m, 3H), 3.779-3.935 (m,

3H), 3.603-3.688 (m, 1H), 3.446-3.504 (m, 2H), 1.183-2.833 (m, 26H)

^{13}C -NMR (100MHz, CDCl_3): δ 142.661 (142.593, 142.297, 142.191), 128.392, 128.262, 125.811 (125.765, 125.682, 125.613), 101.605 (101.537, 101.469, 101.400), 98.182 (97.833, 97.689, 97.499), 96.224 (96.155, 95.973, 95.874), 85.726 (85.460, 85.210, 85.119), 80.967 (80.899, 80.861, 80.557), 76.678 (76.587, 76.420, 76.071), 63.251 (63.137, 62.910, 62.887), 62.310 (62.105, 62.044, 62.006), 53.247 (52.594, 52.564), 51.554 (51.516, 51.433, 51.380), 47.645(47.304,45.346, 44.799) 42.142 (42.112, 38.567, 38.545), 41.960 (41.899, 41.095, 41.042), 40.769 (39.562), 36.715 (36.624, 35.417, 35.326), 33.155 (33.133, 33.004), 31.987 (31.918, 31.243, 31.182), 30.871 (30.802, 30.476, 30.385), 29.163 (28.928, 28.624, 28.373), 25.482 (25.436, 25.292), 20.275(20.206, 20.070, 19.994), 19.523(19.295, 19.045, 18.931)

實例26

(*Z*)-7-((1*R*,2*R*,3*R*,5*S*)-5-羥基-2-((3*R*)-5-苯基-3-((四氫-2*H*-吡喃-2-基)氧基)戊基)-3-((四氫-2*H*-吡喃-2-基)氧基)環戊基)庚-5-烯酸



將(4-羧丁基)三苯基溴化磷(84.0 g, 189.5 mmol)和三級丁醇鉀(44.0 g, 392.1 mmol)在THF (700 mL)中的懸浮液冷卻到-20℃並保持30 min。在-20℃下添加(3*aR*,4*R*,5*R*,6*aS*)-4-((3*R*)-5-苯基-3-((四氫-2*H*-吡喃-2-基)氧基)戊基)-5-((四氫-2*H*-吡喃-2-基)氧基)六氫-2*H*-環戊並[*b*]呋喃-2-醇(30 g, 來自實例25)在THF (50 mL)中的溶液且將反應混合物攪

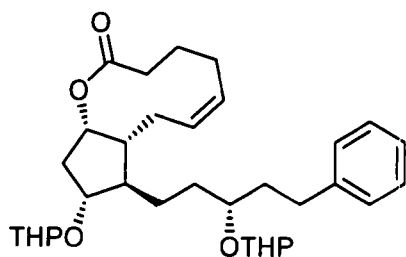
拌16 hr。然後添加氯化銨的飽和水溶液(500 mL)並在室溫下將所得懸浮液攪拌30 min。在分離有機層後，通過添加2M硫酸氫鈉溶液將水性層調節到pH 6.0並用乙酸乙酯(300 mL)萃取。經硫酸鎂乾燥合併的有機層並在減壓下濃縮以獲得54.0 g粗制標題化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ 7.248-7.289 (m, 2H), 7.140-7.211 (m, 3H), 5.463-5.577 (m, 1H), 5.314-5.388 (m, 1H), 4.666-4.714 (m, 1H), 4.609-4.641 (m, 1H), 4.084-4.119 (m, 1H), 3.913-4.054 (m, 2H), 3.794-3.874 (m, 1H), 3.665-3.740 (m, 1H), 3.465-3.539 (m, 2H), 2.555-2.834 (m, 2H), 1.311-2.383 (m, 30H)

$^{13}\text{C-NMR}$ (100MHz, CDCl_3) : δ 177.789 (177.364), 142.616 (142.517, 142.327, 142.214), 129.856 (129.788, 129.697, 129.606), 129.226 (129.151, 129.105, 129.037), 128.392, 128.308 (128.293, 128.270), 125.818 (125.780, 125.689, 125.659), 98.895 (98.622), 97.393 (96.914, 96.641, 96.558), 82.796 (82.766, 82.014, 81.992), 77.195 (76.231, 76.086), 74.728 (74.758, 74.675), 63.547 (63.456, 62.818, 62.781), 62.644 (62.598, 62.378, 62.295), 52.040 (51.820), 51.737 (51.463), 49.998 (49.968), 49.869 (49.839), 40.548 (40.510), 36.753 (36.708), 33.338 (33.292, 33.087, 33.019), 32.070 (32.040, 31.744), 31.569 (31.440, 31.326, 31.296), 31.136 (31.098, 30.787), 29.580 (29.375, 28.950, 28.730), 27.341 (27.189, 27.007, 26.871), 26.499 (26.370), 25.444 (25.398), 24.677 (24.563), 20.426 (20.373), 19.326 (19.288)

實例27

(8a*R*,9*R*,10*R*,11a*S*,*Z*)-9-((3*R*)-5-苯基-3-((四氫-2*H*-吡喃-2-基)氧基)戊基)-10-((四氫-2*H*-吡喃-2-基)氧基)-4,5,8,8a,9,10,11,11a-八氫環戊並[*b*]氧雜環癸四烯-2(3*H*)-酮



用2,2'-二吡啶二硫醚(28.9 g, 131.2 mmol)和三苯基膦(39.2 g, 149.5 mmol)處理(*Z*)-7-((1*R*,2*R*,3*R*,5*S*)-5-羥基-2-((3*R*)-5-苯基-3-((四氫-2*H*-吡喃-2-基)氧基)戊基)-3-((四氫-2*H*-吡喃-2-基)氧基)環戊基)庚-5-烯酸(52 g, 來自實例26)在二甲苯(250 mL)中的溶液。然後在室溫下在氮氣氛下將此混合物攪拌2 hr。將所得混合物加熱到80°C並保持18 hr (TLC監測), 之後在減壓下移除二甲苯。用碳酸氫鈉飽和水溶液(200 mL)稀釋殘餘物並用乙酸乙酯(200 mL)萃取。經硫酸鎂乾燥有機層並在減壓下濃縮以獲得80.0 g粗產物。通過柱色譜純化粗產物, 從而提供17.1 g標題化合物(68.0%產率, 3個步驟)。

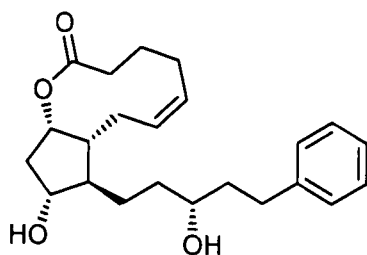
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ 7.240-7.282 (m, 2H), 7.153-7.218 (m, 3H), 5.245-5.350 (m, 2H), 5.102-5.117 (m, 1H), 4.560-4.695 (m, 2H), 3.890-3.978 (m, 2H), 3.808-3.876 (m, 1H), 3.632-3.715 (m, 1H), 3.442-3.520 (m, 2H), 2.580-2.815 (m, 2H), 1.352-2.507 (m, 30H)

$^{13}\text{C-NMR}$ (100MHz, CDCl_3) : δ 173.873 (173.843, 173.797, 173.759), 142.722 (142.593, 142.464, 142.320), 131.139 (130.995), 128.392 (128.361), 128.300 (128.262), 127.632 (127.837, 127.868), 125.788 (125.727, 125.667, 125.606), 100.413 (100.391, 98.129, 97.871), 97.840 (97.704, 96.504, 96.391), 79.085 (84.231, 84.254), 76.375 (76.542, 76.694), 73.695 (73.582), 63.077 (62.970, 62.932, 62.856), 62.796 (62.758, 62.507, 62.393), 49.110, 44.974 (44.928, 44.609, 44.564), 39.843, 37.224 (37.201), 36.882 (36.814), 36.063, 35.516 (35.440), 32.047 (32.017, 31.956), 31.417 (31.273), 31.076

(30.985, 30.780, 30.711), 27.129, 26.681, 26.552 (26.506), 25.497, 25.428 (25.406), 20.176 (20.100, 20.047), 20.024 (19.850, 19.561, 19.493)

實例28

(8a*R*,9*R*,10*R*,11a*S*,*Z*)-10- 羥基 -9-((*R*)-3- 羥基 -5- 苯基 戊基)-4,5,8,8a,9,10,11,11a-八氫環戊並[*b*]氧雜環癸四烯-2(3*H*)-酮



將對甲 苯 磺 酸 一 水 合 物 (0.34 g, 1.8 mmol) 添 加 到 (8a*R*,9*R*,10*R*,11a*S*,*Z*)-9-((3*R*)-5- 苯基 -3-((四氫 -2*H*-吡喃 -2-基)氧基)戊基)-10-((四氫 -2*H*-吡喃 -2-基)氧基)-4,5,8,8a,9,10,11,11a-八氫環戊並[*b*]氧雜環癸四烯-2(3*H*)-酮(17.0 g, 31.4 mmol)在甲醇(170 mL)中的攪拌溶液中。在室溫下將混合物攪拌2 hr (TLC監測)。然後，用飽和碳酸氫鈉水溶液(200 mL)淬滅反應混合物，且在減壓下移除甲醇。用乙酸乙酯(200 mL)萃取殘餘物。分離有機層。用乙酸乙酯(200 mL)萃取水性層。經硫酸鎂乾燥合併的有機層，過濾並在減壓下濃縮以獲得16.3 g粗產物。通過柱色譜純化粗產物，從而提供9.2 g產物(78.6%產率)。使產物從己烷與乙酸乙酯的混合物結晶以獲得8.1 g白色晶體(mp 114 到118°C)。

結晶標題化合物的x-射線粉末衍射圖具有以大約以下2θ度表示的特徵峰：9.0、10.6、14.5、15.1、17.3、18.2、19.6、21.0、21.2、23.4、27.69、37.8、44.1。

異構體含量的測定：

使用甲醇和3N NaOH水解四種樣品(結晶前產物、第一次結晶的

產物、第一次結晶的濾液和第二次結晶的產物)。在25℃下2h後，酸化混合物並用乙酸乙酯萃取。在乾燥-濃縮萃取物後，獲得粗制拉坦前列素酸。使用DMF中的K₂CO₃和2-碘丙烷酯化粗制拉坦前列素酸。在60℃下2h後，添加水和乙酸乙酯並進行相分離，用乙酸乙酯萃取水性層。在乾燥-濃縮萃取物後，獲得粗制拉坦前列素。粗產物的HPLC (菲羅門(Phenomenex) Luna 5 μm二氧化矽)分析顯示以下結果：

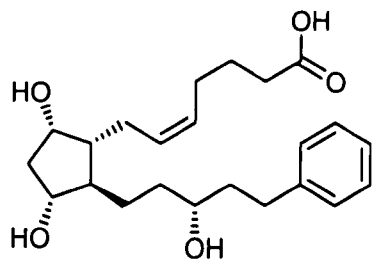
樣品	5,6-反式異構體	15β-異構體
結晶前	0.10%	0.06%
第一次結晶後	0.01%	不可檢測
第一濾液	0.16%	0.12%
第二次結晶後	不可檢測	不可檢測

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃): δ 7.239-7.276 (m, 2H), 7.140-7.186 (m, 3H), 5.275-5.338 (m, 1H), 5.190-5.243 (m, 1H), 5.112 (m, 1H), 3.792-3.853 (m, 1H), 3.626 (br s, 1H), 3.477-3.489 (m, 1H), 3.070 (br s, 1H), 2.737-2.810 (m, 2H), 2.603-2.678 (m, 1H), 1.443-2.455 (m, 17H)

¹³C-NMR (100MHz, CDCl₃) : δ 173.880, 142.092, 131.162, 128.422, 128.399, 127.648, 125.849, 77.392, 74.083, 71.525, 52.033, 46.165, 40.920, 39.023, 36.100, 34.765, 32.131, 27.827, 27.485, 26.696, 25.428

實例29

(Z)-7-((1*R*,2*R*,3*R*,5*S*)-3,5-二羥基-2-((*R*)-3-羥基-5-苯基戊基)環戊基)庚-5-烯酸



用3N氫氧化鉀水溶液(2.7 mL)處理(8*aR*,9*R*,10*R*,11*aS*,*Z*)-10-羥基-

9-((*R*)-3-羥基-5-苯基戊基)-4,5,8,8a,9,10,11,11a-八氫環戊並[*b*]氧雜環癸四烯-2(3H)-酮(1.0 g, 實例28的第二次結晶後的產物)在10 mL 2-丙醇中的溶液。在50℃下將此混合物攪拌攪拌2 hr。冷卻反應混合物且用3N鹽酸水溶液進一步調節到pH 8.5±0.2。在減壓下移除大部分溶劑。用碳酸氫鈉飽和水溶液(20 mL)和乙酸乙酯(20 mL)稀釋殘餘物。在室溫下將混合物攪拌5分鐘。分開收集有機相和水性相。在室溫下用3N鹽酸水溶液將水性層調節到pH 3.0±0.2並用乙酸乙酯(20 mL)萃取。經硫酸鎂乾燥有機層並在減壓下濃縮以獲得1.3 g粗制拉坦前列素酸。

產物中異構體含量的測定：

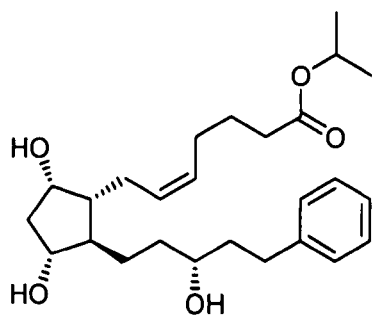
使用DMF中的K₂CO₃和2-碘丙烷酯化此產物的樣品。在60℃下2h後，添加水和乙酸乙酯並進行相分離，用乙酸乙酯萃取水性層。在乾燥-濃縮萃取物後，獲得粗制拉坦前列素。粗產物的HPLC (菲羅門 Luna 5 μm 二氧化矽)分析顯示，無可檢測異構體。

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃): δ 7.253-7.282 (m, 2H), 7.157-7.194 (m, 3H), 5.455-5.506 (m, 1H), 5.342-5.394 (m, 1H), 4.142-4.152 (m, 1H), 3.936 (m, 1H), 3.664-3.711 (m, 1H), 2.754-2.813 (m, 1H), 2.618-2.678 (m, 1H), 2.327 (t, 2H), 2.241 (t, 2H), 2.133 (q, 2H), 1.496-1.892 (m, 10H), 1.307-1.382 (m, 2H)

¹³C-NMR (100MHz, CDCl₃) : δ 177.382, 142.178, 129.555, 129.512, 128.487, 125.902, 78.493, 74.354, 71.477, 52.234, 51.536, 42.396, 38.634, 35.077, 32.923, 31.982, 28.893, 26.490, 26.229, 24.500

實例30

(*Z*)-7-((1*R*,2*R*,3*R*,5*S*)-3,5-二羥基-2-((*R*)-3-羥基-5-苯基戊基)環戊基)庚-5-烯酸異丙基酯(拉坦前列素)

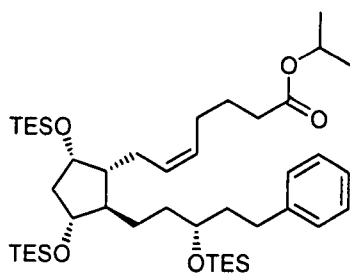


用 K_2CO_3 (1.38 g, 1.0 mmol)和2-碘丙烷(1.13 g, 6.6 mmol)處理粗制拉坦前列素酸(1.3 g, 來自實例29)在DMF (13 mL)中的溶液。然後將此混合物在80°C下在氮氣氛下攪拌2 hr (TLC監測)。添加水(40 mL)和乙酸乙酯(40 mL)並將混合物攪拌10 min。分離水性層並用乙酸乙酯(40 mL)萃取，且經硫酸鎂乾燥合併的有機層並在減壓下濃縮以獲得1.1 g粗制拉坦前列素。可通過柱色譜純化粗制拉坦前列素且之後在減壓下濃縮以提供0.7 g的拉坦前列素(60.3%產率，2個步驟；產物的HPLC (菲羅門Luna 5 μ m 二氧化矽)分析顯示，無可檢測異構體)。

1H -NMR (400MHz, $CDCl_3$): δ 7.262-7.293 (m, 2H), 7.165-7.206 (m, 3H), 5.433-5.484 (m, 1H), 5.360-5.411 (m, 1H), 4.993 (heptet, 1H), 4.158 (m, 1H), 3.939 (m, 1H), 3.659 (m, 1H), 2.766-2.824 (m, 3H), 2.089-2.702 (m, 8H), 1.314-1.898 (m, 12H), 1.221 (d, 6H)

^{13}C -NMR (100MHz, $CDCl_3$): δ 173.476, 142.072, 129.590, 129.322, 128.393, 125.806, 78.788, 74.709, 71.292, 67.651, 52.895, 51.883, 42.490, 39.046, 35.793, 34.033, 32.108, 29.631, 26.898, 26.613, 24.913, 21.819

粗制拉坦前列素還可如實例11和12中所述通過矽烷化和去矽烷化來純化。產物的HPLC (菲羅門Luna 5 μ m 二氧化矽)分析顯示，無可檢測異構體或雜質。



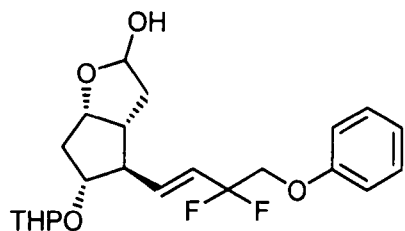
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ 7.257-7.294 (m, 2H), 7.172-7.190 (m, 3H), 5.422-5.484 (m, 1H), 5.326-5.387 (m, 1H), 5.001 (heptet, 1H), 4.074-4.119 (m, 1H), 3.676-3.769 (m, 2H), 2.578-2.733 (m, 2H), 2.238-2.306 (m, 2H), 2.067-2.191 (m, 4H), 1.586-1.799 (m, 7H), 1.501-1.552 (m, 2H), 1.370-1.437 (m, 3H), 1.222 (d, 6H), 0.932-0.999 (m, 27H), 0.546-0.645 (m, 18H)

$^{13}\text{C-NMR}$ (100MHz, CDCl_3) : δ 173.197, 142.692, 130.122, 128.953, 128.293, 128.278, 125.606, 76.238, 72.352, 71.768, 67.297, 50.264, 48.162, 44.230, 39.121, 34.484, 34.241, 31.728, 28.062, 26.764, 25.846, 25.041, 21.823, 6.991, 6.885, 6.870, 5.177, 4.972, 4.942

實例31到37 製備他氟前列素和其中間體

實例31

(3a*R*,4*R*,5*R*,6a*S*)-4-((*E*)-3,3-二氟-4-苯氧基丁-1-烯-1-基)-5-((四氫-2*H*-吡喃-2-基)氧基)六氫-2*H*-環戊並[*b*]呋喃-2-醇



將(3a*R*,4*R*,5*R*,6a*S*)-4-((*E*)-3,3-二氟-4-苯氧基丁-1-烯基)-六氫-5-((四氫-2*H*-吡喃-2-基氧基)環戊並[*b*]呋喃-2-酮(47.0 g, 0.11 mol)溶解於甲苯(500 mL)中，之後冷卻到-70℃，並逐滴添加DIBAL (1.0 M，在己烷中，172 mL, 0.16 mol)。然後通過在-70℃下添加氯化銨的飽和水溶液(25 mL)淬滅反應。在室溫下將所得混合物傾倒到2M硫酸氫鈉水

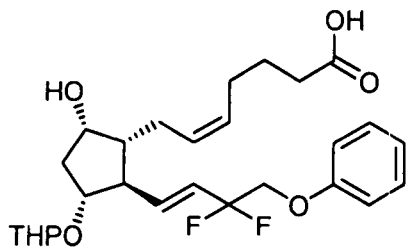
溶液(500 mL)中並繼續攪拌30分鐘。在分離有機層後，將500 mL甲苯添加到水性層。在減壓下濃縮合併的有機層以獲得48 g粗制標題化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ 7.266-7.316 (m, 2H), 6.971-7.010 (m, 1H), 6.892-6.914 (m, 2H), 6.078-6.222 (m, 1H), 5.736-5.912 (m, 1H), 5.516-5.644 (m, 1H), 4.517-4.699 (m, 2H), 4.139-4.211 (m, 2H), 3.725-4.064 (m, 2H), 3.398-3.493 (m, 1H), 3.339 (br s, 1H), 2.337-2.554 (m, 2H), 1.905-2.112 (m, 3H), 1.353-1.808 (m, 7H)

$^{13}\text{C-NMR}$ (100MHz, CDCl_3): δ 157.963 (157.895), 138.050, 129.576, 123.617, 121.826, 118.220(t), 114.706, 101.028(100.899), 99.821(95.935), 83.168(83.009), 80.291(79.935), 69.498(t), 62.401(61.665), 54.386(53.733), 45.733(44.951), 38.932(38.818), 36.693, 30.613(30.461), 25.337(25.315), 19.485(18.779)

實例32

(*Z*)-7-((1*R*,2*R*,3*R*,5*S*)-2-((*E*)-3,3-二氟-4-苯氧基丁-1-烯-1-基)-5-羥基-3-((四氫-2*H*-吡喃-2-基)氧基)環戊基)庚-5-烯酸



將(4-羧丁基)三苯基溴化磷(198.0 g, 0.45 mol.)和三級丁醇鉀(102.0 g, 0.91 mol.)在THF (1 L)中的懸浮液冷卻到-20℃並保持30 min，且在-20℃下添加(3*aR*,4*R*,5*R*,6*aS*)-4-((*E*)-3,3-二氟-4-苯氧基丁-1-烯-1-基)-5-((四氫-2*H*-吡喃-2-基)氧基)六氫-2*H*-環戊並[*b*]呋喃-2-醇(48.0 g，來自實例31)在THF (100 mL)中的溶液且將反應混合物攪拌3 hr。然後添加氯化銨的飽和水溶液(600 mL)並在室溫下將所得懸浮液

攪拌30 min。在分離有機層後，通過添加2M硫酸氫鈉溶液將水性層調節到pH 6.0並用乙酸乙酯(600 mL)萃取。經硫酸鎂乾燥合併的有機層並在減壓下濃縮以獲得145.0 g粗制標題化合物。

產物中異構體含量的測定：

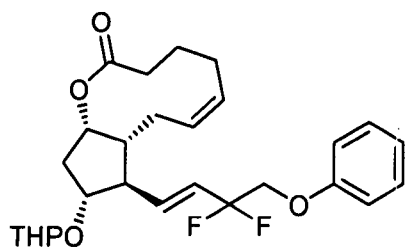
使用DMF中的K₂CO₃和2-碘丙烷酯化此產物的樣品。在60℃下4h後，添加水和乙酸乙酯並進行相分離，用乙酸乙酯萃取水性層。在乾燥-濃縮萃取物後，獲得粗制11-經保護他氟前列素。使用THF和水中的3N HCl將粗制11-經保護他氟前列素去保護。在25℃下1h後，添加碳酸氫鈉飽和水溶液並用乙酸乙酯萃取。在乾燥-濃縮萃取物後，獲得粗制他氟前列素。粗產物的HPLC (菲羅門Luna 5 μm二氧化矽)分析顯示，發現2.8% 5,6-反式異構體。

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃): δ 7.244-7.302 (m, 2H), 6.941-6.984 (m, 1H), 6.879-6.901 (m, 2H), 6.085-6.187 (m, 1H), 5.730-5.875 (m, 1H), 5.305-5.435 (m, 2H), 4.608-4.651 (m, 1H), 4.034-4.195 (m, 3H), 3.739-3.853 (m, 1H), 3.378-3.458 (m, 1H), 2.500-2.670 (m, 1H), 2.226-2.331(m, 4H), 2.071-2.176 (m, 3H), 1.399-1.783 (m, 12H)

¹³C-NMR (100MHz, CDCl₃):δ 177.516 (177.448), 157.971 (157.926), 138.983 (dt), 129.568, 128.619, 128.498, 123.754 (t), 121.780 (121.750), 118.235 (t), 114.706, 98.387 (96.467), 82.174 (80.868), 72.800, 69.528 (t), 62.743 (61.558), 52.405, 49.907, 41.528, 33.444, 26.544, 25.724, 25.550, 25.337, 24.639, 18.893

實例33

(8a*R*,9*R*,10*R*,11a*S*,*Z*)-9-((*E*)-3,3-二氟-4-苯氧基丁-1-烯-1-基)-10-((四氫-2*H*-吡喃-2-基)氧基)-4,5,8,8a,9,10,11,11a-八氫環戊並[*b*]氧雜環癸四烯-2(3*H*)-酮



用2,2'-二吡啶二硫醚(90.0 g, 0.41 mol.)和三苯基膦(123.0 g, 0.47 mol.)處理(Z)-7-((1*R*,2*R*,3*R*,5*S*)-2-((*E*)-3,3-二氟-4-苯氧基丁-1-烯-1-基)-5-羥基-3-((四氫-2*H*-吡喃-2-基)氧基)環戊基)庚-5-烯酸(145.0 g, 來自實例32)在二甲苯(2 L)中的溶液。然後在室溫下在氮氣氛下將此混合物攪拌1 hr。將所得混合物加熱到80°C並保持18 hr (TLC監測), 之後在減壓下移除二甲苯。用碳酸氫鈉飽和水溶液(1.6 L)稀釋殘餘物並用乙酸乙酯(1.6 L)萃取。經硫酸鎂乾燥有機層並在減壓下濃縮以獲得322.0 g粗產物。通過柱色譜純化粗產物, 從而提供26.0 g標題化合物(48%產率, 3個步驟)。

產物中異構體含量的測定：

使用甲醇和3N NaOH水解此產物的樣品。在25°C下2h後, 酸化混合物並用乙酸乙酯萃取。在乾燥-濃縮萃取物後, 獲得粗制11-經保護他氟前列素酸。使用DMF中的K₂CO₃和2-碘丙烷酯化粗制11-經保護他氟前列素酸。在60°C下2h後, 添加水和乙酸乙酯並進行相分離, 用乙酸乙酯萃取水性層。在乾燥-濃縮萃取物後, 獲得粗制11-經保護他氟前列素。使用THF和水中的3N HCl將粗制11-經保護他氟前列素去保護。在25°C下1h後, 添加碳酸氫鈉飽和水溶液並進行相分離, 用乙酸乙酯萃取水性層。在乾燥-濃縮萃取物後, 獲得粗制他氟前列素。粗產物的HPLC (菲羅門Luna 5 μm二氧化矽)分析顯示, 發現0.4% 5,6-反式異構體, 且粗產物的HPLC (Chiralcel OD-H)分析顯示, 發現0.1%對映異構體。

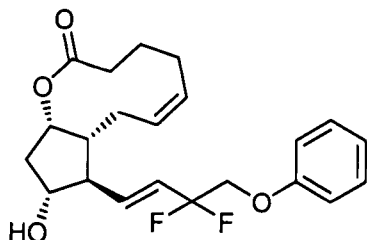
¹H-NMR (400MHz, CDCl₃): δ 7.257-7.306 (m, 2H), 6.984 (t, 1H),

6.89 (d, 2H), 6.061-6.157 (m, 1H), 5.816-5.974 (m, 1H), 5.315-5.371 (m, 1H), 5.247-5.305 (m, 2H), 4.589-4.632 (m, 1H), 4.141-4.247 (m, 2H), 3.893-4.047 (m, 1H), 3.733-3.822 (m, 1H), 3.374-3.456 (m, 1H), 2.536-2.672 (m, 2H), 2.334-2.416 (m, 3H), 2.179-2.253 (m, 1H), 2.051-2.108 (m, 1H), 1.330-1.895 (m, 11H)

^{13}C -NMR (100MHz, CDCl_3): δ 173.546(173.448), 157.956(157.888), 137.872(t), 131.572, 129.568, 127.048, 124.930(t), 121.811, 118.061(t), 114.691, 99.388(96.117), 81.172(78.204), 72.451(72.010), 69.544(t), 62.629, 61.308, 44.852, 37.816, 36.040, 30.643, 30.529, 26.734(26.529), 25.383, 25.322, 18.726

實例34

(8a*R*,9*R*,10*R*,11a*S*,*Z*)-9-((*E*)-3,3-二氟-4-苯氧基丁-1-烯-1-基)-10-羥基-4,5,8,8a,9,10,11,11a-八氫環戊並[*b*]氧雜環癸四烯-2(3H)-酮



將對甲苯磺酸一水合物 (10.37 g, 54.5 mmol) 添加到 (8a*R*,9*R*,10*R*,11a*S*,*Z*)-9-((*E*)-3,3-二氟-4-苯氧基丁-1-烯-1-基)-10-((四氫-2H-吡喃-2-基)氧基)-4,5,8,8a,9,10,11,11a-八氫環戊並[*b*]氧雜環癸四烯-2(3H)-酮 (26.0 g, 來自實例33) 在甲醇 (200 mL) 中的攪拌溶液中。在室溫下將混合物攪拌 2 hr (TLC 監測)。然後，用飽和碳酸氫鈉水溶液 (300 mL) 淬滅反應混合物，且在減壓下移除甲醇。用乙酸乙酯 (200 mL) 萃取殘餘物。分離有機層。用乙酸乙酯 (200 mL) 萃取水性層。經硫酸鎂乾燥合併的有機層，過濾並在減壓下濃縮以獲得 30.0 g 粗產物。通過柱色譜純化粗產物，從而提供 20.0 g 標題化合物 (90.0% 產

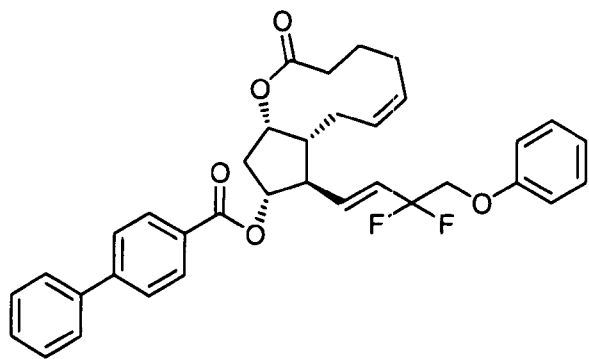
率)。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ 7.273-7.313 (m, 2H), 6.976-7.018 (m, 1H), 6.894-6.919 (m, 2H), 6.050-6.100 (m, 1H), 5.836-5.931 (m, 1H), 5.305-5.373 (m, 1H), 5.214-5.233 (m, 2H), 4.206 (t, 2H), 3.901-3.961 (m, 1H), 2.536-2.612 (m, 1H), 2.340-2.453 (m, 4H), 2.176-2.238 (m, 3H), 1.787-1.932 (m, 3H), 1.620-1.723 (m, 2H)

$^{13}\text{C-NMR}$ (100MHz, CDCl_3): δ 173.463, 157.880, 137.492(t), 131.633, 129.743, 127.018, 125.378(t), 121.902, 118.023(t), 114.767, 76.094, 72.246, 69.399(t), 55.843, 45.649, 40.594, 36.040, 26.734, 26.582, 25.322

實例35

(6*Z*,8*aR*,9*R*,10*R*,11*aS*)-4-苯基苯甲酸9-((*E*)-3,3-二氟-4-苯氧基丁-1-烯基)-2,3,4,5,8,8*a*,9,10,11,11*a*-十氫-2-氧代環戊並[*b*]氧雜環癸四烯-10-基酯



用三乙胺(20.6 g, 0.20 mol)、4-(二甲基氨基)吡啶(0.62 g, 5.09 mmol)和聯苯基-4-羧酸酐(33.0 g, 0.15 mol)處理(8*aR*,9*R*,10*R*,11*aS*,*Z*)-9-((*E*)-3,3-二氟-4-苯氧基丁-1-烯-1-基)-10-羥基-4,5,8,8*a*,9,10,11,11*a*-八氫環戊並[*b*]氧雜環癸四烯-2(3*H*)-酮(20.0 g, 來自實例34)在THF (200 mL)中的溶液。然後在室溫下在氮氣氛下將此混合物攪拌18 hr。將碳酸氫鈉飽和水溶液(200 mL)傾倒在反應混合物中且將所得混合物攪拌5分鐘。分離有機層並用乙酸乙酯(400 mL)萃取水性層。經硫酸鎂乾

燥合併的有機層，過濾出固體且在減壓下濃縮濾液以獲得40.0 g粗產物。通過柱色譜純化粗產物且之後在減壓下濃縮以提供20.0 g標題化合物(69.0%產率)。使殘餘物從甲醇結晶以獲得白色結晶化合物(mp 105到109°C)。結晶標題化合物的x-射線粉末衍射圖具有以大約以下2θ度表示的特徵峰：5.0、6.2、7.6、9.5、10.1、11.5、12.6、13.7、15.2、18.0、19.4、21.2、23.1、23.6、24.4、25.7、28.0、37.9、44.1。

產物的異構體比率的測定：

使用甲醇和3N NaOH水解四種樣品(結晶前產物、第一次結晶的產物、第一次結晶的濾液和第二次結晶的產物)。在25°C下2h後，酸化混合物並用乙酸乙酯萃取。在乾燥-濃縮萃取物後，獲得粗制拉坦前列素酸。使用DMF中的K₂CO₃和2-碘丙烷酯化粗制拉坦前列素酸。在60°C下2h後，添加水和乙酸乙酯並進行相分離，用乙酸乙酯萃取水性層。在乾燥-濃縮萃取物後，獲得粗制拉坦前列素。粗產物的HPLC(菲羅門Luna 5 μm二氧化矽和Chiralcel OD-H)分析顯示以下結果：

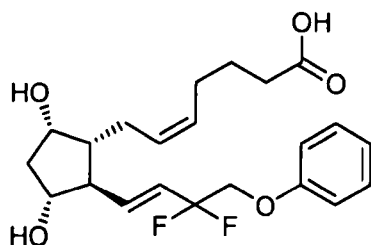
樣品	5,6-反式異構體	對映異構體
結晶前	0.44%	0.1%
第一次結晶後	0.03%	不可檢測
第一濾液	0.87%	0.17%
第二次結晶後	不可檢測	不可檢測

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃): δ 8.055 (d, 2H), δ7.601 (d, 4H), δ7.477 (t, 2H), δ7.389-7.425 (m, 1H), 7.206-7.258 (m, 2H), 6.948 (t, 1H), 6.832 (d, 2H) 6.161-6.222 (m, 1H), 5.890-5.984 (m, 1H), 5.380-5.424 (m, 1H), 5.321-5.371 (m, 2H), 5.166-5.224 (m, 1H), 4.126-4.199 (m, 2H), 2.805-2.882 (m, 2H), 2.394-2.507 (m, 3H), 2.154-2.296 (m, 2H), 1.949-1.991 (m, 3H), 1.802-1.855 (m, 1H), 1.647-1.769 (m, 1H)

^{13}C -NMR (100MHz, CDCl_3): δ 173.401, 166.042, 157.833, 145.780, 139.924, 136.440(t), 131.856, 130.099, 129.541, 128.941, 128.634, 128.205, 127.279, 127.044, 126.763, 125.628(t), 121.738, 118.000(t), 114.668, 77.779, 72.416, 69.452(t), 52.811, 44.997, 38.404, 36.040, 26.818, 26.666, 25.444

實例36

(*Z*)-7-((1*R*,2*R*,3*R*,5*S*)-2-((*E*)-3,3-二氟-4-苯氧基丁-1-烯-1-基)-3,5-二羥基環戊基)庚-5-烯酸(他氟前列素酸)



用3N氫氧化鈉水溶液(80 mL)處理(6*Z*,8*aR*,9*R*,10*R*,11*aS*)-4-苯基苯甲酸9-((*E*)-3,3-二氟-4-苯氧基丁-1-烯基)-2,3,4,5,8,8*a*,9,10,11,11*a*-十氫-2-氧代環戊並[*b*]氧雜環癸四烯-10-基酯(10.0 g, 來自實例35)在甲醇(60 mL)和THF (160 mL)中的溶液。在室溫下在氮氣氛下將此混合物攪拌2 hr。用3N鹽酸水溶液將反應混合物進一步調節到pH 8.5±0.2且在減壓下移除大部分溶劑。用碳酸氫鈉飽和水溶液(200 mL)和乙酸乙酯(200 mL)稀釋殘餘物。在室溫下將混合物攪拌5分鐘。分開收集有機相和水性相。在室溫下用3N鹽酸水溶液將水性層調節到pH 3.0±0.2並用乙酸乙酯(200 mL)萃取。經硫酸鎂乾燥有機層並在減壓下濃縮以獲得12 g粗制他氟前列素酸。

產物中異構體含量的測定：

使用DMF中的 K_2CO_3 和2-碘丙烷酯化此產物的樣品。在60°C下2h後，添加水和乙酸乙酯並用乙酸乙酯萃取混合物。在乾燥-濃縮萃取物後，獲得粗制他氟前列素。粗產物的HPLC (菲羅門Luna 5 μm 二氧

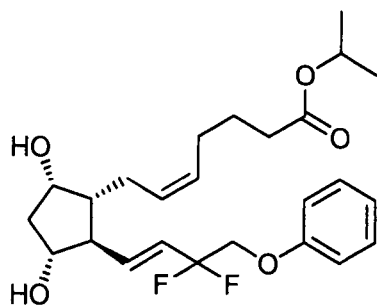
化矽)分析顯示，無可檢測異構體，且粗產物的HPLC (Chiralcel OD-H)分析顯示，無可檢測對映異構體。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ 7.264-7.311 (m, 2H), 6.972-7.014 (m, 1H), 6.897-6.926 (m, 2H), 6.054-6.127 (m, 1H), 5.750-5.845 (m, 1H), 5.324-5.417 (m, 2H), 4.149-4.218 (m, 3H), 4.029 (m, 1H), 2.435-2.495 (m, 1H), 2.279-2.370 (m, 3H), 2.014-2.194 (m, 4H), 1.819-1.850 (m, 1H), 1.562-1.728 (m, 3H)

$^{13}\text{C-NMR}$ (100MHz, CDCl_3): δ 177.972, 157.926, 138.547 (t), 129.910, 129.606, 128.779, 123.723(t), 121.826, 118.167(t), 114.774, 77.863, 73.324, 69.437(t), 55.532, 50.393, 42.788, 32.935, 26.377, 25.694, 24.427

實例37

(*Z*)-7-((1*R*,2*R*,3*R*,5*S*)-2-((*E*)-3,3-二氟-4-苯氧基丁-1-烯-1-基)-3,5-二羥基環戊基)庚-5-烯酸異丙基酯(他氟前列素)



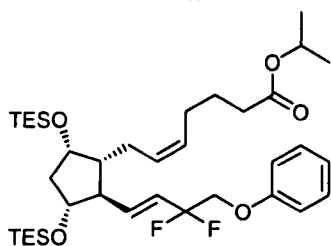
用 K_2CO_3 (21.1 g, 0.12 mol.)和2-碘丙烷(11.4 g, 0.08 mol.)處理粗制他氟前列素酸(12.0g，來自實例36)在DMF (100 mL)中的溶液。然後將此混合物在80℃下在氮氣氛下攪拌2 hr (TLC監測)。添加水(100 mL)和乙酸乙酯(100 mL)並將混合物攪拌10 min。分離水性層且用乙酸乙酯(100 mL)萃取，經硫酸鎂乾燥合併的有機層並在減壓下濃縮以獲得14.0 g粗制他氟前列素。通過柱色譜純化粗制他氟前列素且之後在減壓下濃縮以提供6.8 g的他氟前列素(86%產率，2個步驟)。粗產物

的HPLC (菲羅門Luna 5 μm 二氧化矽)分析顯示，無可檢測異構體，且粗產物的HPLC (Chiralcel OD-H)分析顯示，無可檢測對映異構體。

^1H -NMR (400MHz, CDCl_3): δ 7.293(dd, 2H), 6.994 (t, 1H), 6.912 (d, 2H), 6.101 (dd, 1H), 5.795 (dt, 1H), 5.346-5.421 (m, 2H), 4.994 (heptet, 1H), 4.170-4.216 (m, 3H), 4.019 (m, 1H), 2.603 (m, 1H), 2.446-2.462 (m, 2H), 2.270-2.354(m, 1H), 2.256 (t, 2H), 2.030-2.146 (m, 4H), 1.839 (d, 1H) , 1.572-1.688 (m, 3H) , 1.220 (d, 6H)

^{13}C -CMR (100MHz, CDCl_3): δ 173.456, 157.949,138.630 (t), 130.079, 129.581, 128.601, 123.567 (t), 121.793, 118.144 (t), 114.767,77.910, 73.234, 69.461(t), 67.656, 55.712, 50.507, 42.944, 33.966, 26.597, 25.703, 24.808, 21.812, 21.789

粗制他氟前列素還可如實例11和12中所述通過矽烷化和去矽烷化來純化。粗產物的HPLC (菲羅門Luna 5 μm 二氧化矽)分析顯示，無可檢測異構體或雜質，且粗產物的HPLC (Chiralcel OD-H)分析顯示，無可檢測對映異構體。



^1H -NMR (400MHz, CDCl_3): δ 7.257-7.304(m, 2H), 6.962-6.999 (m, 1H), 6.898-6.923 (m, 2H), 6.003-6.076 (m, 1H), 5.757-5.852 (m, 1H), 5.389-5.452 (m, 1H), 5.267-5.330 (m, 1H), 4.985 (heptet, 1H), 4.088-4.226 (m, 3H), 3.837-3.892 (m, 1H), 2.495-2.519 (m, 1H), 2.163-2.308 (m, 4H), 1.985-2.100(m, 3H), 1.594-1.740 (m, 3H), 1.461-1.512 (m, 1H), 1.21 (d, 6H) , 10.887-0.991 (m, 18H) , 0.498-0.616 (m, 12H)

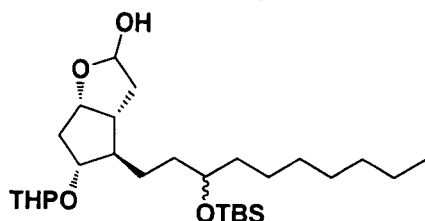
^{13}C -NMR (100MHz, CDCl_3): δ 173.106, 158.070, 139.329 (t),

129.500, 129.333, 129.211, 124.179 (t), 121.644, 118.152 (t), 114.699, 76.428, 71.623, 69.544(t), 67.312, 54.469, 49.323, 45.087, 34.112, 26.704, 25.049, 24.859, 21.793, 6.847, 6.688, 4.988, 4.745

實例38到45 製備異丙基烏諾前列酮和其中間體

實例38

(3a*R*,4*R*,5*R*,6a*S*)-4-[3-(三級丁基二甲基矽烷氧基)癸基)-5-(四氫-2*H*-吡喃-2-基氧基)六氫-2*H*-環戊並[*b*]呋喃-2-醇



將(3a*R*,4*R*,5*R*,6a*S*)-4-(3-(三級丁基二甲基矽烷氧基)癸基)-5-(四氫-2*H*-吡喃-2-基氧基)-六氫-2*H*-環戊並[*b*]呋喃-2-酮(29 g, 58.4 mmol)在300 ml 甲苯中的溶液冷卻到-70℃且之後逐滴添加二異丁基氫化鋁(88 ml, 20%，在己烷中)。用10 ml飽和氯化銨和150 ml 2M NaHSO₄淬滅反應混合物，同時攪拌30分鐘。然後，對混合物進行相分離且用甲苯萃取水性層。經無水MgSO₄乾燥有機層並在減壓下濃縮以獲得32 g粗產物。

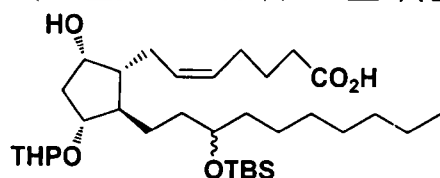
¹H-NMR (CDCl₃): δ 4.972~5.616 (m, 1 H), 4.606~4.754 (m, 2 H), 3.501~4.057 (m, 4 H), 1.177~2.300 (m, 28 H), 0.826~0.952 (m, 12 H), 0.595 (m, 1 H), -0.037~0.031 (m, 6 H)

¹³C-NMR (CDCl₃): δ 106.060 (105.909, 104.649, 104.064, 102.273), 100.550 (100.459, 100.147, 99.981), 90.310 (89.976, 89.916, 89.536, 89.437, 88.952, 88.899), 87.009 (86.014, 85.513, 85.445, 85.377, 84.314), 76.929 (76.845, 76.731, 76.640, 76.541, 76.496, 76.329), 66.735 (66.332, 66.211, 65.976), 58.120 (57.254, 56.123, 55.721, 52.343, 52.207, 51.987, 51.888, 49.870, 49.687, 49.322,

49.186), 46.734 (46.688, 46.620), 45.474 (45.277, 43.994, 42.954), 41.671 (41.565, 41.474, 41.079), 40.707, 39.584 (39.546, 39.493, 39.371), 36.244, 35.273 (35.181, 34.885, 34.825, 34.627), 34.225 (34.195, 34.104), 33.716, 33.307 (33.223, 33.079, 32.973), 30.331, 29.891 (29.800, 29.724, 29.640, 29.602, 29.352), 28.206, 24.320 (23.591, 23.500, 23.356), 22.490, 18.521, 11.386 (9.518), 0.053

實例39

(*Z*)-7-[(1*R*,2*R*,3*R*,5*S*)-2-(3-(三級丁基二甲基矽烷氧基)癸基)-5-羥基-3-(四氫-2*H*-吡喃-2-基氧基)環戊基)庚-5-烯酸



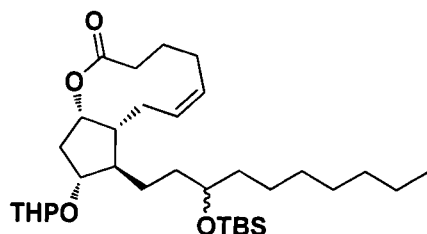
在1升圓底燒瓶中的將(4-羧丁基)三苯基溴化鎘(102 g, 0.23 mol)和三級丁醇鉀(52 g, 0.46 mol)在THF (700 mL)中的懸浮液冷卻到-20℃，並在-20℃下將(3*aR*,4*R*,5*R*,6*aS*)-4-[3-(三級丁基二甲基-矽烷氧基)-癸基)-5-(四氫-2*H*-吡喃-2-基氧基)六氫-2*H*-環戊並[*b*]呋喃-2-醇(32 g，來自實例38)在150 mL四氫呋喃中的溶液添加到燒瓶中且將反應混合物攪拌4小時。然後添加氯化銨的飽和水溶液(300 mL)並在室溫下將所得懸浮液攪拌30 min。然後，對混合物進行相分離且用2M硫酸氫鈉溶液將水性層調節到pH 6.0，並用300 mL乙酸乙酯萃取。合併有機層並經無水MgSO₄乾燥。過濾出固體並在真空下蒸發出有機溶劑以獲得61 g粗產物。

¹H-NMR (CDCl₃): δ 5.238~5.449 (m, 2 H), 4.590~4.662 (m, 1 H), 4.067 (m, 1 H), 3.803~3.936 (m, 2 H), 3.403~3.531 (m, 2 H), 1.897~2.145 (m, 8 H), 1.227~1.859 (m, 26 H), 0.844~0.919 (m, 12 H), 0.529~0.568 (m, 1 H), 0.00 (m, 6 H)

^{13}C -NMR (CDCl_3): δ 172.165, 135.337 (133.272), 133.044 (132.923), 101.506 (101.400, 100.808, 100.717), 87.441 (87.312, 86.401, 84.815), 79.289 (79.213), 77.004 (76.860, 76.769), 67.114 (67.061, 66.575, 66.477), 56.298 (56.222, 55.964, 55.941, 54.476, 54.431, 54.385, 54.332), 44.988 (44.927), 42.870, 41.550 (41.512, 41.466, 41.428), 39.766 (39.667, 39.667, 39.607), 37.959, 35.274, 35.569 (35.181), 34.233 (34.217), 34.043 (33.876), 33.747 (33.663), 31.849 (31.758, 31.538, 31.485), 30.992, 30.346, 29.853 (29.807, 29.732), 29.193, 27.098, 24.077 (24.024, 23.614, 23.533), 22.612 (22.566), 18.543, 11.401 (9.518), 0.038

實例40

(8a*R*,9*R*,10*R*,11a*S*,*Z*)-9-[3-(三級丁基二甲基矽烷氧基)癸基]-10-(四氫-2*H*-吡喃-2-基氧基)-4,5,8,8a,9,10,11,11a-八氫環-五[*b*]氧雜環癸四烯-2(3*H*)-酮



用2,2'-二吡啶二硫醚(36 g, 0.17 mol)和三苯基膦(38 g, 0.43 mol)處理(*Z*)-7-[(1*R*,2*R*,3*R*,5*S*)-2-(3-(三級丁基二甲基-矽烷氧基)癸基)-5-羥基-3-(四氫-2*H*-吡喃-2-基氧基)環戊基)庚-5-烯酸(61 g, 來自實例39)在250 mL二甲苯中的溶液。然後在室溫下在氮氣氛下將此混合物攪拌1小時且將所得混合物加熱到80℃後保持18小時。然後，在減壓下移除二甲苯，並用200 mL飽和碳酸氫鈉水溶液稀釋殘餘物，且用200 mL乙酸乙酯萃取兩次。經無水 MgSO_4 乾燥有機層。過濾出固體且在真空下蒸發出有機溶劑。使用己烷與乙酸乙酯的混合物作為梯度洗脫

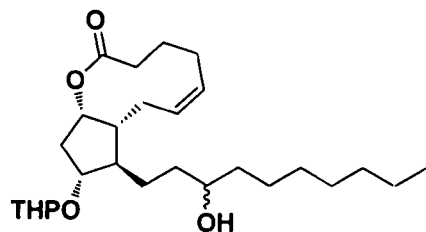
液通過矽膠色譜純化粗產物。標題化合物的產率為25 g (75%，3個步驟)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 5.246~5.388 (m, 2 H), 5.098 (m, 1 H), 4.589 (m, 1 H), 3.459~3.918 (m, 4 H), 1.249~2.477 (m, 33 H), 0.867~1.021 (m, 12 H), 0.579 (q, 1 H), 0.026 (m, 6 H)

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): δ 173.751 (173.683), 131.033, 127.709 (127.769), 100.459 (100.391, 96.110, 96.011), 84.246 (83.874, 78.857, 78.599), 73.528, 72.823 (72.716, 72.572, 72.443), 62.758 (62.151, 62.006), 49.399, 44.928 (44.769, 44.640, 44.435), 39.873 (39.835), 37.178 (37.140), 37.042 (37.011), 36.017, 34.059 (34.013), 33.884 (33.839), 31.812, 31.030, 30.886, 29.831 (29.800), 29.300, 27.288 (27.216), 26.848 (26.658, 26.597), 25.907, 25.504 (25.428, 25.353, 25.254, 25.193), 22.635, 19.850 (19.311, 19.182), 18.111, 14.073, -4.409

實例41

(8a*R*,9*R*,10*R*,11a*S*, *Z*)-9-(3-羥基癸基)-10-(四氫-2*H*-吡喃-2-基氧基)-4,5,8,8a,9,10,11,11a-八氫環戊並[*b*]氧雜環癸四烯-2(3*H*)-酮



將(8a*R*,9*R*,10*R*,11a*S*, *Z*)-9-[3-(三級丁基二甲基矽烷氧基)癸基)-10-(四氫-2*H*-吡喃-2-基氧基)-4,5,8,8a,9,10,11,11a-八氫環-五[*b*]氧雜環癸四烯-2(3*H*)-酮(25 g, 44 mmol)在350 mL四氫呋喃和49 ml TBAF (1M，在四氫呋喃中)中的溶液添加到1升圓底燒瓶中。在50°C下將反應混合物攪拌3小時並用200 ml飽和 NaHCO_3 水溶液淬滅。然後，對混合物進

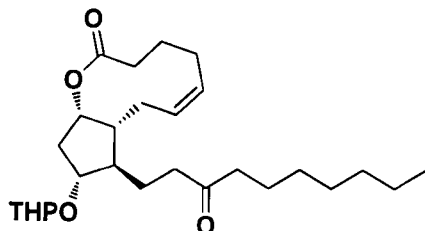
行相分離並用乙酸乙酯萃取水性層。合併有機層並經無水MgSO₄乾燥。過濾出固體且在真空下蒸發出有機溶劑。使用己烷與乙酸乙酯的混合物作為梯度洗脫液通過矽膠色譜純化粗產物。標題化合物的產率為15 g (75%)。

¹H-NMR (CDCl₃): δ 5.243~5.322 (m, 2 H), 5.109 (m, 1 H), 4.565~4.621 (m, 1 H), 3.475~3.947 (m, 3 H), 1.275~2.470 (m, 36 H), 0.872 (m, 3 H)

¹³C-NMR (CDCl₃): δ 173.797 (173.721), 131.132, 127.655, 100.322 (100.338, 97.408, 96.922), 84.489 (84.413, 79.950, 79.358), 73.361, 72.185 (72.020, 71.995, 71.692), 63.236 (62.834, 62.720), 48.693, 45.383 (44.966, 44.860), 39.865 (39.812), 37.717 (37.679), 37.459 (37.429), 36.017, 34.552 (34.499, 34.324, 33.960), 31.804, 31.129 (31.038, 30.985), 29.702 (29.664, 29.292), 28.085, 27.508, 27.113, 26.817 (26.660), 25.687 (25.633), 25.375, 22.643, 19.994 (19.736), 14.088

實例42

(8a*R*,9*R*,10*R*,11a*S*, *Z*)-9-(3-氧代癸基)-10-(四氫-2*H*-吡喃-2-基氧基)-4,5,8,8a,9,10,11,11a-八氫環戊並[*b*]氧雜環癸四烯-2(3*H*)-酮



將(8a*R*,9*R*,10*R*,11a*S*, *Z*)-9-[3-羥基)癸基)10-(四氫-2*H*-吡喃-2-基氧基)-4,5,8,8a,9,10,11,11a-八氫環戊並[*b*]氧雜環癸四烯-2(3*H*)-酮(15 g, 33 mmol)溶解於1升圓底燒瓶中的150 ml甲苯中。隨後，在0℃下將(2,2,6,6-四甲基-吡啶-1-基)氧自由基(1.05 g, 6.7 mmol)、溴化鉀(3.96

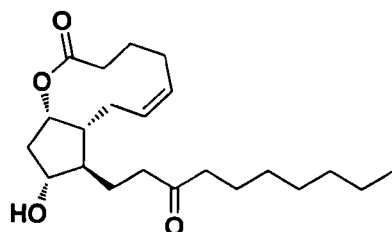
g, 33 mmol)、72 ml 3% NaHCO₃水溶液和26 ml 12% NaOCl水溶液添加到燒瓶中，之後添加300 ml水和300 mL乙酸乙酯。將反應混合物攪拌10分鐘。然後，對混合物進行相分離並用乙酸乙酯萃取水性層。合併有機層並經無水MgSO₄乾燥。過濾出固體且在真空下蒸發出有機溶劑。使用己烷與乙酸乙酯的混合物通過矽膠色譜純化粗產物。標題化合物的產率為14 g (94%)。

¹H-NMR (CDCl₃): δ 5.184~5.263 (m, 2 H), 5.055 (s, 1H), 4.475~4.528 (m, 1 H), 3.413~3.3.885 (m, 3 H), 2.609 (t, 1 H), 1.974~2.537 (m, 11 H), 1.474~1.817 (m, 13 H), 1.213 (m, 8 H), 0.813 (m, 3 H)

¹³C-NMR (CDCl₃): δ 211.400 (211.020), 173.653 (173.546), 131.124, 127.526, 100.330 (97.013), 84.762, 70.502, 63.031 (62.781), 45.141, 44.738, 42.924 (42.879), 40.169 (39.994, 39.843), 37.285, 31.615, 31.129 (31.114), 29.193 (29.163), 29.026, 26.969, 26.620, 25.580, 25.444 (25.406), 25.337, 33.834, 22.544

實例43

(8a*R*,9*R*,10*R*,11a*S*, *Z*)-9-(3- 氧代癸基)-10- 羥基)-4,5,8,8a,9,10,11,11a-八氫環戊並[*b*]氧雜環癸四烯-2(3*H*)-酮



將(8a*R*,9*R*,10*R*,11a*S*, *Z*)-9-(3-氧代癸基)-10-(四氫-2*H*-吡喃-2-基氧基)-4,5,8,8a,9,10,11,11a-八氫環戊並[*b*]氧雜環癸四烯-2(3*H*)-酮(14 g, 31 mmol)溶解於1升圓底燒瓶中的140 ml甲醇中。在室溫下將對甲苯磺酸一水合物(0.3 g, 1.6 mmol)添加到此燒瓶中並保持3小時。然後，

用70 ml飽和NaHCO₃水溶液淬滅反應混合物且對混合物進行相分離並用乙酸乙酯萃取水性層。合併有機層並經無水MgSO₄乾燥。過濾出固體且在真空下蒸發出有機溶劑。使用己烷與乙酸乙酯的混合物作為梯度洗脫液通過矽膠色譜純化粗產物以獲得7 g油化合物。在0℃下將油溶解於乙酸乙酯(35 ml)中並添加正己烷(350 ml)，同時攪拌12 h。過濾出固體並用正己烷洗滌以獲得5.6 g白色結晶化合物(mp 57到60℃)。

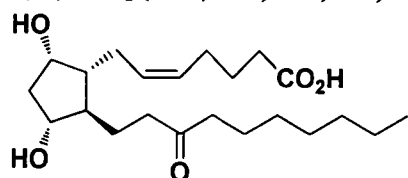
結晶化合物的x-射線粉末衍射圖具有以大約以下2θ度表示的特徵峰：10.8、14.2、15.2、16.2、17.1、20.1、21.2、21.9、23.0、25.3、37.9、44.1。

¹H-NMR (CDCl₃): δ 5.224~5.377 (m, 2 H), 5.162 (s, 1H), 3.811 (q, 1 H), 2.559~2.652 (m, 2 H), 2.238~2.441 (m, 6 H), 1.911~2.226 (m, 4 H), 1.811~1.894 (m, 2 H), 1.481~1.722 (m, 7 H), 1.270 (m, 8 H), 0.872 (t, 3 H)

¹³C-NMR (CDCl₃): δ 211.863, 173.569, 131.261, 127.458, 77.513, 73.999, 51.820, 46.249, 42.977, 41.072, 40.298, 36.093, 31.653, 29.193, 29.057, 27.394, 26.696, 25.542, 25.421, 23.842, 22.590, 14.058

實例44

(Z)-7-[(1R,2R,3R,5S)-3,5-二羥基-2-(3-氧代癸基)環戊基]庚-5-烯酸



在1升圓底燒瓶中將60 ml 2-丙醇和8.5 ml 3 N氫氧化鉀水溶液中的(8aR,9R,10R,11aS, Z)-9-(3-氧代癸基)-10-羥基)-4,5,8,8a,9,10,11,11a-八氫環戊並[b]氧雜環癸四烯-2(3H)-酮(5.5g, 15 mmol)回流並攪拌2小時。將混合物冷卻到室溫並用3 N鹽酸水溶液調節到pH 8.5。隨後，

在減壓下移除2-丙醇並用100 ml飽和 NaHCO_3 水溶液稀釋反應物。用30 mL乙酸乙酯將鹼性水溶液萃取兩次且用3 N鹽酸水溶液將水性層調節到pH 3。然後，用100 mL乙酸乙酯萃取酸性水性層。經無水 MgSO_4 乾燥有機層，過濾出固體並在真空下蒸發出有機溶劑以獲得6.5 g粗制化合物。

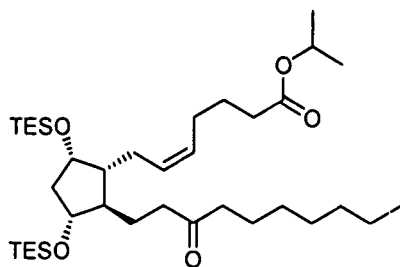
產物中異構體含量的測定：

使用DMF中的 K_2CO_3 和2-碘丙烷酯化此產物的樣品。在60°C下2h後，添加水和乙酸乙酯並用乙酸乙酯萃取混合物。在乾燥-濃縮萃取物後，獲得粗制異丙基烏諾前列酮。粗產物的HPLC (菲羅門Luna 5 μm 二氧化矽)分析顯示，無可檢測異構體，且粗產物的HPLC (Chiralcel OD-H)分析顯示，無可檢測對映異構體。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 5.320~5.458 (m, 2 H), 4.128 (m, 1H), 3.862~3.870 (m, 1 H), 2.540~2.652 (dd, 2 H), 2.392 (t, 2 H), 2.317 (t, 2 H), 2.045~2.2826 (m, 8 H), 1.340~1.9394 (m, 8 H), 1.239 (m, 8 H), 0.799~0.880 (m, 3 H)

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): δ 212.181, 177.956, 129.545, 129.280, 78.394, 74.242, 51.873, 51.433, 42.962, 42.400, 41.140, 33.186, 31.645, 293.178, 29.049, 27.250, 26.529, 26.423, 24.571, 23.819, 22.574, 14.043

粗制異丙基烏諾前列酮還可如實例11和12中所述通過矽烷化和去矽烷化來純化。產物的使用ODS Hypersil的HPLC分析顯示，無可檢測異構體或雜質。產物的使用Chiralcel OD-H的HPLC分析顯示，無可檢測對映異構體。

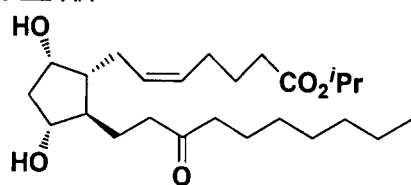


$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 5.275到5.427 (m, 2 H), 4.923到4.998 (m, 1H), 4.027到 4.055 (m, 1 H), 3.645到3.697 (m, 1 H), 2.014到2.533 (m, 12 H), 1.430到1.725 (m, 8 H), 1.173到1.232 (m, 14 H), 0.817到0.950 (m, 21 H), 0.499到0.570 (m, 12 H)

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): δ 211.308, 173.061, 129.829, 129.067, 76.709, 71.434, 67.259, 49.528, 48.275, 44.374, 42.826, 40.769, 34.142, 31.630, 29.201, 29.034, 26.711, 26.559, 25.611, 24.950, 23.895, 22.544, 21.762, 13.959, 6.794, 4.942, 4.897

實例45

(Z)-7-((1R,2R,3R,5S)-3,5-二羥基-2-(3-氧代癸基環戊基)-庚-5-烯酸異丙基酯



將(Z)-7-[(1R,2R,3R,5S)-3,5-二羥基-2-(3-氧代癸基環-戊基)]庚-5-烯酸(6.5 g)溶解於250 ml圓底燒瓶中的60 ml *N,N*-二甲基甲醯胺中，之後添加碳酸鉀(6.2 g, 45 mmol)和2-碘丙烷(5.1 g, 30 mmol)。將反應混合物加熱到80℃並攪拌2小時。使混合物冷卻到室溫並過濾出固體。隨後用100 mL乙酸乙酯和100 ml水萃取濾液。對混合物進行相分離且經無水 MgSO_4 乾燥有機層，過濾出固體且在真空下蒸發出有機溶劑。使用己烷與乙酸乙酯的混合物作為梯度洗脫液通過矽膠色譜純化粗產物。標題化合物的產率為2.4 g (37.7%，2個步驟)。粗產物的HPLC (菲羅門Luna 5 μm 二氧化矽)分析顯示，無可檢測異構體，且粗產物的HPLC (Chiralcel OD-H)分析顯示，無可檢測對映異構體。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 5.362~5.409 (m, 2 H), 4.942~4.985 (m, 1H), 4.126 (m, 1 H), 3.851 (m, 1 H), 1.901~3.061 (m, 12 H), 1.181~1.778 (m,

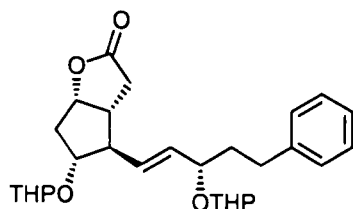
24 H), 0.843 (m, 3 H)

^{13}C -NMR (CDCl_3): δ 211.513, 173.402, 129.629, 129.181, 78.500, 74.288, 67.578, 52.268, 51.615, 42.955, 42.560, 14.224, 34.028, 31.637, 29.178, 29.034, 07.372, 26.666, 26.613, 24.897, 23.834, 22.559, 21.808, 14.028

實例46到54 製備比馬前列素和其中間體

實例46

(3a*R*,4*R*,5*R*,6a*S*)-六氫-4-((*S,E*)-5-苯基-3-(四氫-2*H*-吡喃-2-基氧基)戊-1-烯基)-5-(四氫-2*H*-吡喃-2-基氧基)環戊並[*b*]呋喃-2-酮

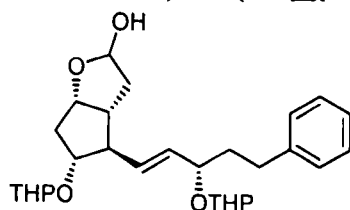


在室溫下將對甲苯磺酸一水合物(0.3 g, 0.165 mmol)添加到(3a*R*,4*R*,5*R*,6a*S*)-六氫-5-羥基-4-((*S,E*)-3-羥基-5-苯基戊-1-烯基)環戊並[*b*]呋喃-2-酮(10.0 g, 33.1 mmol)和3,4-二氫-2*H*-吡喃(4.2 g, 49.7 mmol)在二氯甲烷(100 mL)中的溶液中並將混合物攪拌2.5 hr (TLC監測)。將碳酸氫鈉飽和水溶液(100 mL)傾倒在反應混合物中並將混合物攪拌5分鐘。分離有機層並用乙酸乙酯(100 mL)萃取水性層。經硫酸鎂乾燥合併的有機層，過濾出固體且在減壓下濃縮濾液以獲得16.0 g粗產物。通過柱色譜純化粗產物且之後在減壓下濃縮以提供14.0 g標題化合物(89.9%產率)。

^1H -NMR (CDCl_3): δ 7.117~7.239 (m, 5 H), 5.319~5.610 (m, 2 H), 4.857~4.982 (m, 1 H), 4.578~4.693 (m, 2 H), 4.062~4.123 (m, 1 H), 3.755~3.858 (m, 2 H), 3.398~3.481 (m, 2 H), 2.328~2.771 (m, 7 H), 1.418~2.182 (m, 16 H)

實例47

(3a*R*,4*R*,5*R*,6a*S*)-六氫-4-((*S,E*)-5-苯基-3-(四氫-2*H*-吡喃-2-基氧基)戊-1-烯基)-5-(四氫-2*H*-吡喃-2-基氧基)-2*H*-環戊並[*b*]呋喃-2-醇

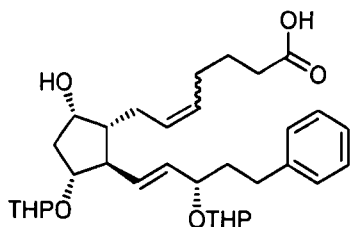


將(3a*R*,4*R*,5*R*,6a*S*)-六氫-4-((*S,E*)-5-苯基-3-(四氫-2*H*-吡喃-2-基氧基)戊-1-烯基)-5-(四氫-2*H*-吡喃-2-基氧基)環戊並[*b*]呋喃-2-酮(14.0 g, 來自實例46)溶解於甲苯(140 mL)中，之後冷卻到-70℃，且逐滴添加DIBAL (1.0M，在己烷中，45 mL)。然後通過在-70℃下添加氯化銨的飽和水溶液(10 mL)淬滅反應。在室溫下將所得混合物傾倒到90 mL 2M硫酸氫鈉水溶液中並繼續攪拌30分鐘。在分離有機層後，將200 mL甲苯添加到水性層中。在減壓下濃縮合併的有機層以獲得18.0 g粗制標題化合物。

¹H-NMR (CDCl₃): δ 7.136~7.257 (m, 5 H), 5.371~5.540 (m, 3 H), 4.566~4.703 (m, 3 H), 3.712~4.112 (m, 4 H), 3.326~3.470 (m, 2 H), 2.177~2.699 (m, 6 H), 1.423~2.085 (m, 17 H)

實例48

7-((1*R*,2*R*,3*R*,5*S*)-5-羥基-2-((*S,E*)-5-苯基-3-(四氫-2*H*-吡喃-2-基氧基)戊-1-烯基)-3-(四氫-2*H*-吡喃-2-基氧基)環戊基)庚-5-烯酸



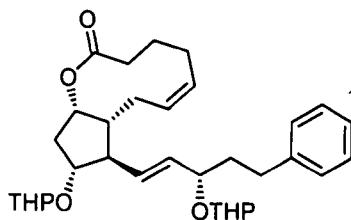
將(4-羧丁基)三苯基溴化鎂(52.8 g, 119 mmol)和三級丁醇鉀(26.8 g, 238 mmol)在THF (400 mL)中的懸浮液冷卻到-20℃並保持30 min。且在-20℃下添加(3a*R*,4*R*,5*R*,6a*S*)-六氫-4-((*S,E*)-5-苯基-3-(四氫-2*H*-吡喃-2-基氧基)戊-1-烯基)-5-(四氫-2*H*-吡喃-2-基氧基)-2*H*-環戊並[*b*]呋喃-2-醇

喃-2-醇(18 g, 來自實例47)在50 mL THF中的溶液且將反應混合物攪拌16 hr。然後添加氯化銨的飽和水溶液(200 mL)並在室溫下將所得懸浮液攪拌30 min。在分離有機層後，通過添加2M硫酸氫鈉溶液將水性層調節到pH 6.0並用200 mL乙酸乙酯萃取。經硫酸鎂乾燥合併的有機層並在減壓下濃縮以獲得32.0 g粗制標題化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 7.349~7.430 (m, 2 H), 7.041~7.155 (m, 3 H), 5.270~5.537 (m, 4 H), 4.620~4.688 (m, 2 H), 3.745~4.048 (m, 3H), 3.379~3.554 (m, 4 H), 2.404~2.688 (m, 7 H), 0.810~2.179 (m, 21 H)

實例49

(6*Z*,8*aR*,9*R*,10*R*,11*aS*)-4,5,8,8*a*,9,10,11,11*a*-八氫-9-((*S*,*E*)-5-苯基-3-(四氫-2*H*-吡喃-2-基氧基)戊-1-烯基)-10-(四氫-2*H*-吡喃-2-基氧基)環戊並[*b*]氧雜環癸四烯-2(3*H*)-酮



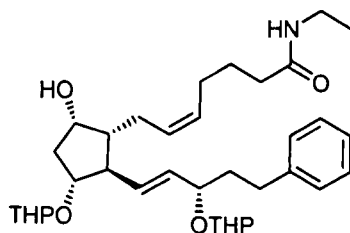
用*N,N*-二異丙基-乙胺(12.3 g, 94.8 mmol)和苯甲醯氯(7.9 g, 56.3 mmol)處理7-((1*R*,2*R*,3*R*,5*S*)-5-羥基-2-((*S*,*E*)-5-苯基-3-(四氫-2*H*-吡喃-2-基氧基)戊-1-烯基)-3-(四氫-2*H*-吡喃-2-基氧基)環戊基)庚-5-烯酸(32 g, 來自實例48)在320 mL二氯甲烷中的溶液。然後在室溫下在氮氣氛下將此混合物攪拌10分鐘，之後在0℃下添加4-(二甲基氨基)-吡啶(11.9 g, 97.7 mmol)，同時攪拌10分鐘。用飽和碳酸氫鈉溶液(300 mL)淬滅所得混合物並用二氯甲烷(100 mL)萃取。經硫酸鎂乾燥有機層並在減壓下濃縮以獲得29.0 g粗產物。通過柱色譜純化粗產物，從而提供9.4 g標題化合物(58.6%產率，3個步驟)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 7.110~7.307 (m, 5 H), 5.185~5.508 (m, 5 H), 4.651~4.754 (m, 2 H), 3.837~4.148 (m, 4H), 3.418~3.472 (m, 2 H),

2.186~2.750 (m, 9 H), 1.542~2.131 (m, 19 H)

實例50

(5Z)-N-乙基-7-((1R,2R,3R,5S)-5-羥基-2-((S,E)-5-苯基-3-(四氫-2H-吡喃-2-基氧基)戊-1-烯基)-3-(四氫-2H-吡喃-2-基氧基)環戊基)庚-5-烯醯胺



用 THF 中的 2 M 乙胺 (31 ml) 處理 (6Z,8aR,9R,10R,11aS)-4,5,8,8a,9,10,11,11a-八氫-9-((S,E)-5-苯基-3-(四氫-2H-吡喃-2-基氧基)戊-1-烯基)-10-(四氫-2H-吡喃-2-基氧基)環戊並[b]氧雜環癸四烯-2(3H)-酮(3.0 g, 5.57 mmol)在15 mL四氫呋喃(THF)中的溶液。在40℃下在氮氣氛下將此混合物攪拌並加熱18小時。用50 ml水稀釋混合物且用1N HCl將pH調節到6。分離各層，並用20 mL乙酸乙酯將水性層萃取兩次。經硫酸鎂乾燥有機層並在減壓下濃縮。然後，通過柱色譜純化粗產物，從而提供2.4 g標題化合物(73.8%產率)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 7.148~7.284 (m, 5 H), 5.364~5.596 (m, 5 H), 4.669~4.721 (m, 2 H), 4.048~4.122 (m, 3 H), 3.777~3.869 (m, 2 H), 3.459 (m, 2 H), 3.235 (m, 2 H), 1.906~2.748 (m, 11 H), 1.503~1.810 (m, 8 H), 1.095 (t, 3 H)

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): δ 172.863, 142.160, 136.164, 135.860, 131.397 (131.352), 129.948 (129.894), 129.044 (129.006), 128.354, 125.758, 98.174 (96.178), 94.630 (94.508), 82.288 (80.959), 75.388 (75.335), 73.240 (72.754), 62.773 (62.226), 62.097 (61.589), 53.232 (52.989), 50.590 (50.454), 41.543, 39.660, 37.619 (37.573), 35.979, 34.264,

32.123, 31.607, 30.802, 30.635, 26.711, 25.656, 25.557, 25.451
(25.368), 19.683 (19.531, 19.478, 18.08), 14.885

實例51

比馬前列素

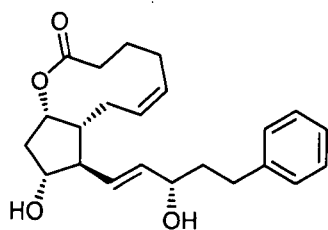
將對甲苯磺酸一水合物(0.03 g, 0.17 mmol)添加到(5*Z*)-*N*-乙基-7-((1*R*,2*R*,3*R*,5*S*)-5-羥基-2-((*S*,*E*)-5-苯基-3-(四氫-2*H*-吡喃-2-基氧基)戊-1-烯基)-3-(四氫-2*H*-吡喃-2-基氧基)環戊基)庚-5-烯醯胺(2.0 g, 3.4 mmol)在甲醇(20 mL)中的攪拌溶液中。在室溫下將混合物攪拌2小時。然後，用碳酸氫鈉飽和水溶液(50 mL)洗滌反應混合物。分離各層，並用乙酸乙酯(20 mL)萃取水性層。經硫酸鎂乾燥有機層，過濾並在減壓下濃縮。使殘餘物從己烷和乙酸乙酯結晶以獲得呈白色結晶型的比馬前列素(77.5%產率)。粗產物的UPLC (ACQUITY UPLC BEH C18)分析顯示，未發現5,6-反式異構體、15β-異構體或任何其它異構體。

¹H-NMR (CDCl₃): δ 7.153~7.279 (m, 5 H), 5.812 (m, 1 H), 5.319~5.610 (m, 4 H), 4.055~4.128 (m, 2 H), 3.910 (m, 1 H), 3.863~3.876 (m, 1H), 3.287~3.440 (m, 2 H), 3.195~3.250 (m, 2 H), 2.618~2.716 (m, 2 H), 1.429~2.365 (m, 14 H), 1.093 (t, 3 H)

¹³C-NMR (CDCl₃): δ 173.252, 142.001, 135.030, 133.093, 129.695, 129.120, 128.410, 128.333, 125.756, 77.773, 72.416, 72.189, 55.573, 50.297, 42.912, 38.738, 35.827, 34.352, 31.862, 26.663, 25.590, 25.367, 14.781

實例52

(6*Z*,8*aR*,9*R*,10*R*,11*aS*)-4,5,8,8*a*,9,10,11,11*a*- 八 氫 -10- 羥 基 -9-((*S*,*E*)-3-羥基-5-苯基戊-1-烯基)環戊並[b]氧雜環癸四烯-2(3*H*)-酮

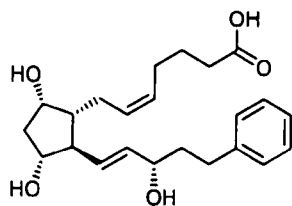


將對甲苯磺酸一水合物 (0.16 g, 0.84 mmol) 添加到 (6*Z*,8*aR*,9*R*,10*R*,11*aS*)-4,5,8,8*a*,9,10,11,11*a*-八氫-9-((*S,E*)-5-苯基-3-(四氫-2*H*-吡喃-2-基氧基)戊-1-烯基)-10-(四氫-2*H*-吡喃-2-基氧基)環戊並[b]氧雜環癸四烯-2(3*H*)-酮 (9.0 g, 16.7 mmol) 在甲醇 (90 mL) 中的攪拌溶液中。在室溫下將混合物攪拌 2 hr (TLC 監測)。然後，用碳酸氫鈉飽和水溶液 (100 mL) 洗滌反應混合物。分離有機層並用乙酸乙酯 (100 mL) 萃取水層。經硫酸鎂乾燥合併的有機層，過濾並在減壓下濃縮以獲得 9.0 g 粗產物。通過柱色譜純化粗產物，從而提供 3.5 g 標題化合物 (56.5% 產率)。

¹H-NMR (CDCl₃): δ 7.249~7.285 (m, 2 H), 7.155~7.189 (m, 3 H), 5.613~5.671 (m, 1 H), 5.294~5.416 (m, 2 H), 4.040~4.135 (m, 2 H), 3.754 (q, 1 H), 3.657 (br s, 1 H), 3.311 (br s, 1 H), 2.555~2.691 (m, 3 H), 2.319~2.398 (m, 3 H), 2.159~2.290 (m, 2 H), 2.094~2.111 (m, 2 H), 1.542~1.960 (m, 8 H)

實例 53

(5*Z*)-7-((1*R*,2*R*,3*R*,5*S*)-3,5-二羥基-2-((*S,E*)-3-羥基-5-苯基戊-1-烯基)環戊基)庚-5-烯酸



在 50 mL 圓底燒瓶中將 (6*Z*,8*aR*,9*R*,10*R*,11*aS*)-4,5,8,8*a*,9,10,11,11*a*-八氫-10-羥基-9-((*S,E*)-3-羥基-5-苯基戊-1-烯基)環戊並[b]氧雜環癸四烯-2(3*H*)-酮 (2 g, 5.4 mmol) 在 20 mL 2-丙醇和 6.3 mL 3 N 氫氧化鉀水溶

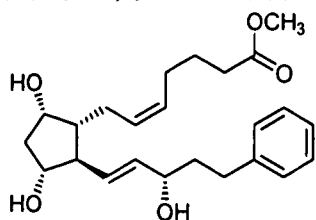
液中的溶液回流並攪拌2小時。將混合物冷卻到室溫並用3 N鹽酸水溶液調節到pH 8.5。隨後，在減壓下移除2-丙醇並用30 ml飽和NaHCO₃水溶液稀釋所得混合物、用30 mL乙酸乙酯將鹼性水溶液萃取兩次且用3 N鹽酸水溶液將水性層調節到pH 3。然後，用50 mL乙酸乙酯萃取酸性水性層。經無水MgSO₄乾燥有機層，過濾出固體並在真空下蒸發出有機溶劑以獲得2 g粗制標題化合物。

¹H-NMR (CDCl₃): δ 7.160~7.253 (m, 5 H), 5.327~5.589 (m, 4 H), 4.012 (m, 2H), 3.904 (m, 2 H), 1.265~2.656 (m, 18 H)

¹³C-NMR (CDCl₃): δ 177.626, 141.832, 134.840, 133.160, 129.626, 129.107, 128.397, 128.351, 125.794, 77.412, 72.397, 72.305, 55.183, 49.977, 42.634, 38.443, 33.023, 31.794, 26.252, 25.176, 24.458

實例54

(5*Z*)-7-((1*R*,2*R*,3*R*,5*S*)-3,5-二羥基-2-((*S*,*E*)-3-羥基-5-苯基戊-1-烯基)環戊基)庚-5-烯酸甲基酯



將(5*Z*)-7-((1*R*,2*R*,3*R*,5*S*)-3,5-二羥基-2-((*S*,*E*)-3-羥基-5-苯基戊-1-烯基)環戊基)庚-5-烯酸(2 g，來自實例53)溶解於50 mL圓底燒瓶中的20 ml *N,N*-二甲基甲醯胺中，之後添加碳酸鉀(2.2 g, 16.2 mmol)和碘甲烷(1.1 g, 8.1 mmol)。將反應混合物加熱到40℃並攪拌2小時。使混合物冷卻到室溫並過濾出固體。隨後用20 mL乙酸乙酯和20 ml水稀釋並萃取濾液。對混合物進行相分離且經無水MgSO₄乾燥有機層，過濾出固體且在真空下蒸發出有機溶劑。使用己烷與乙酸乙酯的混合物作為梯度洗脫液通過矽膠色譜純化粗產物。標題化合物的產率為1.6 g (73.5%，2個步驟)。

^1H -NMR (CDCl_3): δ 7.183~7.268 (m, 5 H), 5.371~5.608 (m, 4 H), 4.091~4.153 (m, 2H), 3.916 (m, 1 H), 3.639 (s, 3H), 2.686 (m, 3 H), 1.487~2.686 (m, 16 H)

^{13}C -NMR (CDCl_3): δ 177.345, 141.886, 135.084, 133.067, 129.655, 129.027, 128.398, 128.349, 125.796, 77.820, 72.648, 72.227, 55.672, 51.566, 50.205, 42.840, 38.745, 33.360, 31.813, 26.581, 25.4716, 24.744

※ 申請案號： 103122576

※ 申請日： 103/06/30

※IPC 分類： C07C 405/00 (2006.01)
C07D 313/00 (2006.01)
A61K 31/5575 (2006.01)

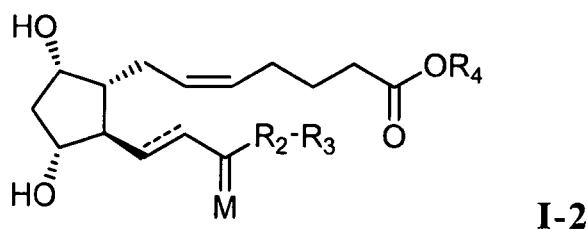
【發明名稱】

用於製備無異構體的前列腺素的方法和中間體

PROCESSES AND INTERMEDIATES FOR THE PREPARATIONS
OF ISOMER FREE PROSTAGLANDINS

【中文】

本發明提供用於製備實質上不含 5,6-反式異構體的式 **I-2** 化合物的新穎方法：



其中 $\begin{array}{c} \diagup \\ \text{C} \\ \diagdown \end{array}$ 、 R_2 、 R_3 和 R_4 如說明書中所定義。本發明還提供用於製備無異構體的前列腺素和其衍生物的新穎中間體。

【英文】

【代表圖】

【本案指定代表圖】：（無）

【本代表圖之符號簡單說明】：

（ 無 ）

【本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式】：

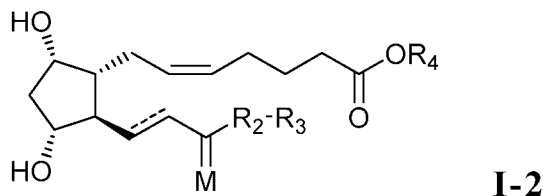
（ 無 ）

公告本

106年1月20日修正本

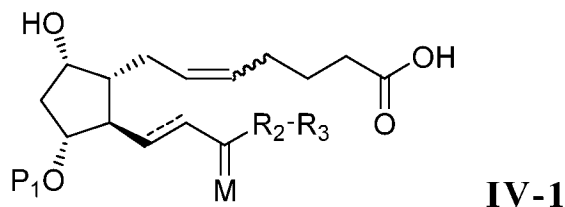
申請專利範圍

1. 一種製備5,6-反式異構體含量不超過0.5%的式**I-2**化合物之方法，

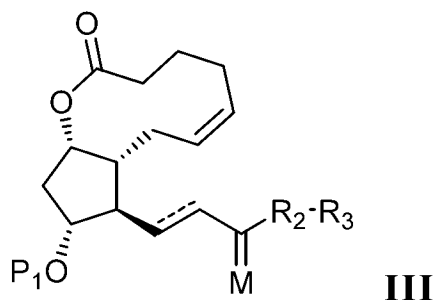


其中 M 是 OH 、 F 或 O ； --- 是單鍵或雙鍵； R_2 是單鍵或 C_{1-4} -伸烷基或 $-\text{CH}_2\text{O}-$ ；且 R_3 是 C_{1-7} -烷基或芳基或芳烷基，其各自未經取代或經 C_{1-4} -烷基、鹵素或三鹵甲基取代； R_4 是 C_{1-7} -烷基，所述方法包含以下步驟：

- (1) 使含有1%到5% 5,6-反式異構體的式**IV-1**化合物大環內酯化



其中 M 是 OP_2 、 F 或 O 或羰基的保護基團； P_1 和 P_2 是羟基的保護基團； --- 、 R_2 和 R_3 如上文所定義，以形成式**III**化合物：

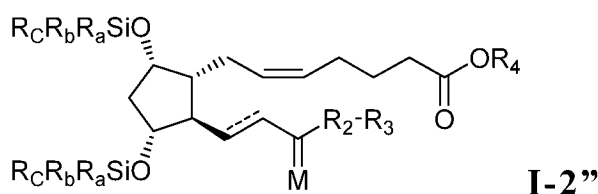


其中 M 、 --- 、 P_1 、 R_2 和 R_3 如上文針對式**IV-1**所定義；

(2) 移除 P_1 或/和 P_2 ；和

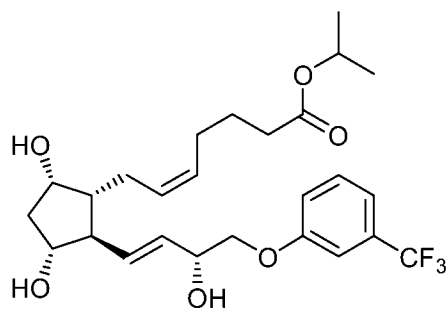
(3) 通過轉酯化打開所述大環內酯環。

2. 如請求項1之方法，其中所述轉酯化包含水解所述大環內酯以形成含有羥基和羧酸的化合物和隨後酯化所述羧酸。
3. 如請求項1之方法，其中所述轉酯化包含使所述大環內酯與選自由 C_{1-7} 烷醇、 C_{1-7} 烷氧化物、 C_{1-7} 烷氧化物鹽或其混合物組成的群組的親核試劑反應以形成含有羥基和酯基的化合物。
4. 如請求項3之方法，其中所述親核試劑是2-丙醇、2-丙醇鈉或其混合物。
5. 如請求項1之方法，其進一步包含通過以下方式純化所述式**I-2**化合物：用矽烷化劑矽烷化所述式**I-2**化合物中的所有羥基以形成式**I-2''**化合物，



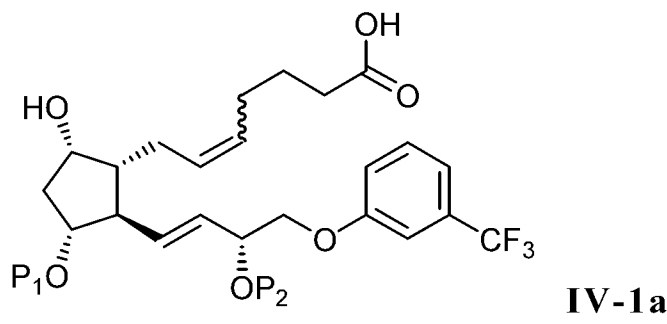
其中 M 是 $\text{OSiR}_a\text{R}_b\text{R}_c$ 、 $\text{F}-\text{F}$ 或 $\text{O}=\text{C}$ ； R_a 、 R_b 和 R_c 各自獨立地為 C_{1-8} 烷基、苯基、苯甲基、經取代苯基或經取代苯甲基； --- 、 R_2 和 R_3 如請求項1中所定義；移除雜質；且隨後使所得化合物去矽烷化以形成具有提高的純度的式**I-2**化合物。

6. 如請求項5之方法，其中所述矽烷化劑是選自三甲基氯矽烷、三乙基氯矽烷、二甲基(辛基)氯矽烷和三級丁基二甲基氯矽烷。
7. 如請求項1之方法，其中所述式**I-2**化合物是選自由拉坦前列素、曲伏前列素、他氟前列素、異丙基氯前列醇和異丙基烏諾前列酮組成的群組。
8. 如請求項1之方法，其用於製備曲伏前列素：

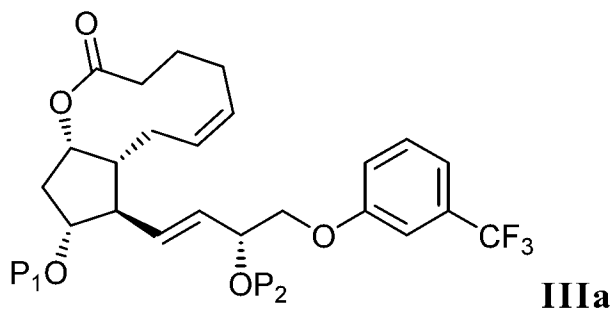


所述方法包含以下步驟：

(1) 使含有1%到5% 5,6-反式異構體的式**IV-1a**化合物大環內酯化

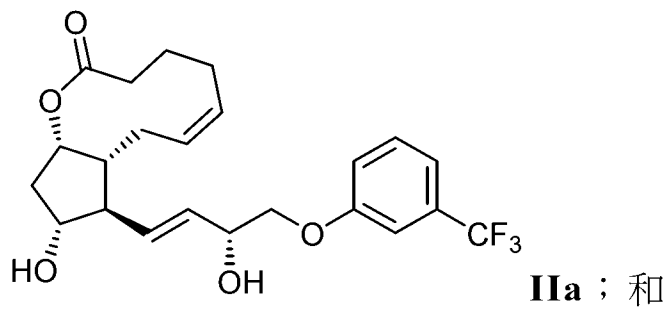


其中P₁和P₂是羥基的保護基團
以形成式**IIIa**化合物



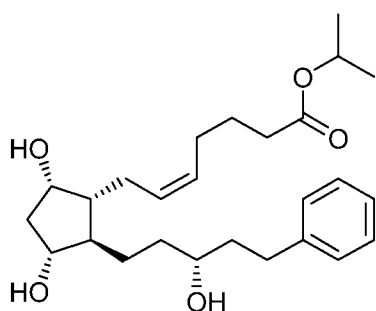
其中P₁和P₂如上文所定義；

(2) 通過移除P₁和P₂將所述式**IIIa**化合物去保護以形成式**IIa**化合物



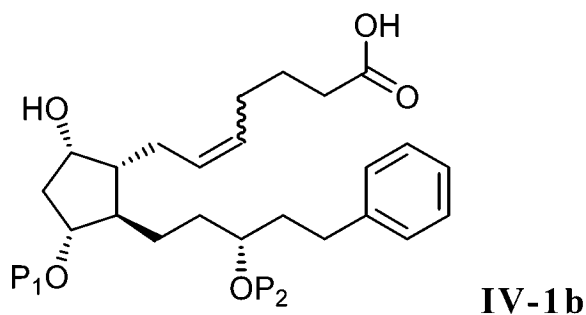
(3) 通過轉酯化打開所述式**IIa**化合物中的所述大環內酯環以形成曲伏前列素。

9. 如請求項8之方法，其中所述轉酯化包含水解所述式**IIa**化合物以形成曲伏前列素酸，和隨後酯化所述曲伏前列素酸以形成曲伏前列素。
10. 如請求項1之方法，其用於製備拉坦前列素：



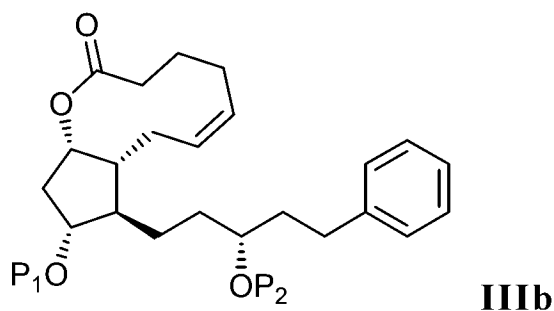
所述方法包含以下步驟：

- (1) 使含有1%到5% 5,6-反式異構體的式**IV-1b**化合物大環內酯化



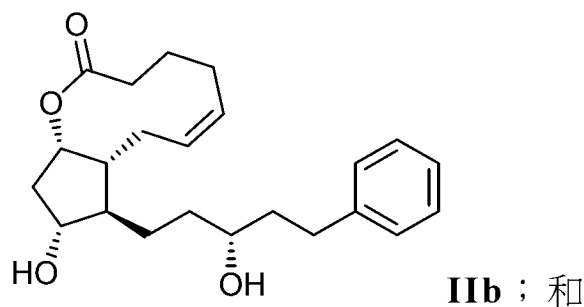
其中P₁和P₂是羥基的保護基團

以形成式**IIIb**化合物



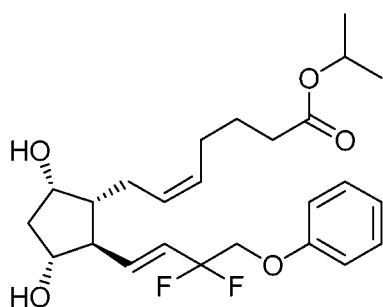
其中P₁和P₂如上文所定義；

(2) 通過移除 P_1 和 P_2 將所述式 **IIIb** 化合物去保護以形成式 **IIb** 化合物



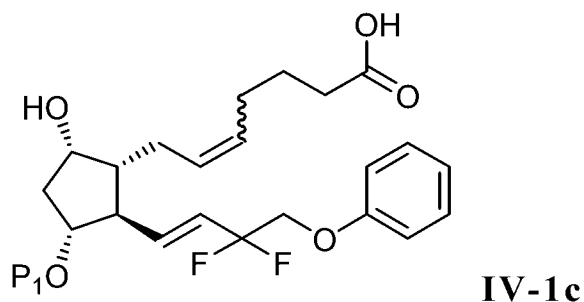
(3) 通過轉酯化打開所述式 **IIb** 化合物中的所述大環內酯環以形成拉坦前列素。

11. 如請求項10之方法，其中所述轉酯化包含水解所述式 **IIb** 化合物以形成拉坦前列素酸，和隨後酯化所述拉坦前列素酸以形成拉坦前列素。
12. 如請求項1之方法，其用於製備他氟前列素：

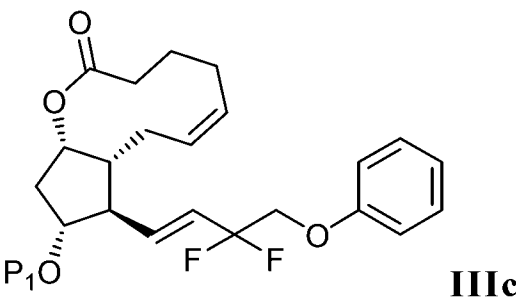


所述方法包含以下步驟：

(1) 使含有1%到5% 5,6-反式異構體的式 **IV-1c** 化合物大環內酯化

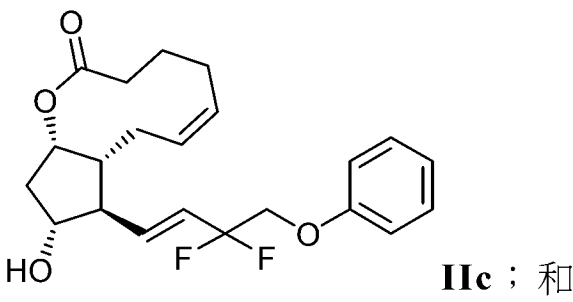


其中 P_1 是羥基的保護基團
以形成式 **IIIc** 化合物



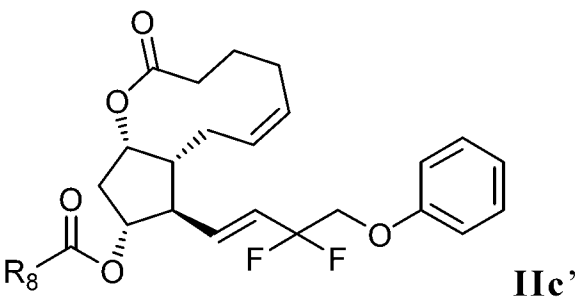
其中P₁如上文所定義；

(2) 通過移除P₁將所述式**IIIc**化合物去保護以形成式**IIc**化合物



(3) 通過轉酯化打開所述式**IIc**化合物中的所述大環內酯環以形成他氟前列素。

13. 如請求項12之方法，其中所述轉酯化包含水解所述式**IIc**化合物以形成他氟前列素酸，和隨後酯化所述他氟前列素酸以形成他氟前列素。
14. 如請求項12之方法，其進一步包含醯化所述式**IIc**化合物以形成式**IIc'**化合物

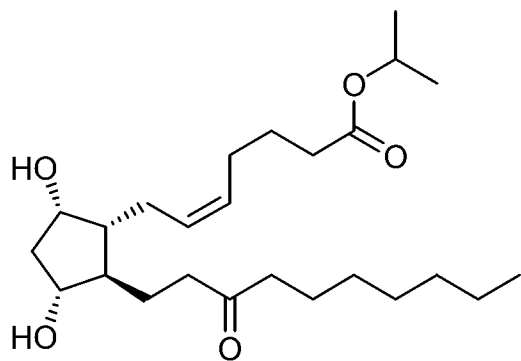


其中R₈是C₁₋₇-烷基、未經取代苯基或經取代苯基，
使所述式**IIc'**化合物結晶，和通過轉酯化移除所述醯基。

15. 如請求項14之方法，其中所述轉酯化包含打開所述大環內酯環和

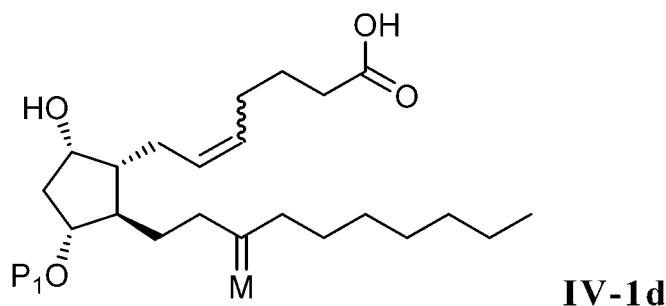
通過水解式 **IIc'** 化合物移除所述鹽基以形成他氟前列素酸，和隨後酯化他氟前列素酸以形成他氟前列素。

16. 如請求項1之方法，其用於製備異丙基烏諾前列酮：



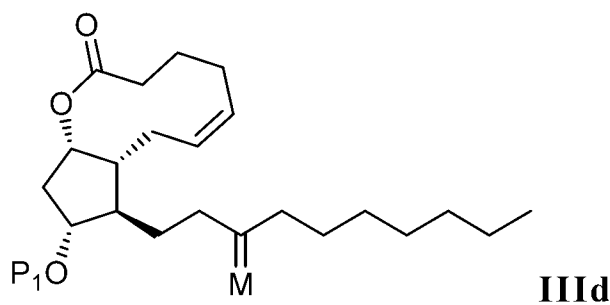
所述方法包含以下步驟：

(1) 使含有1%到5% 5,6-反式異構體的式 **IV-1d** 化合物大環內酯化



其中 M 是 OP_2 、 OP_2 、 C=O 或羰基的保護基團； P_1 和 P_2 是羥基的保護基團

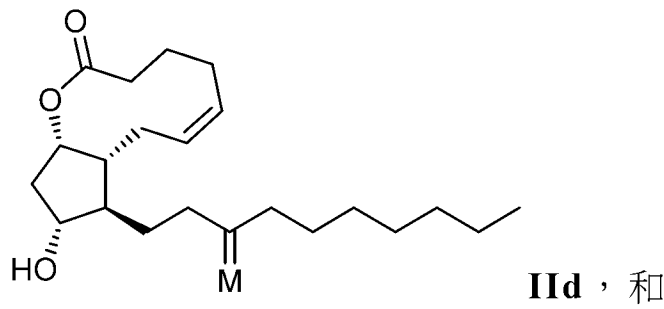
以形成式 **IIIId** 化合物



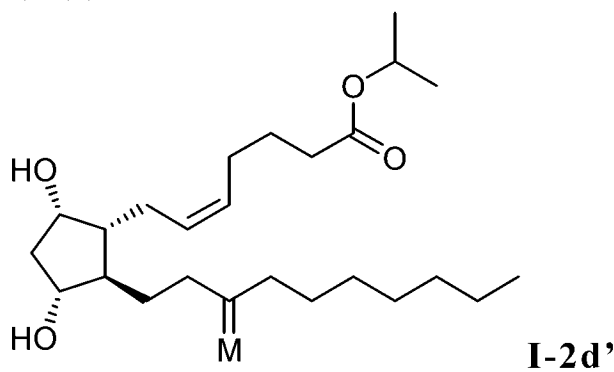
其中 M 和 P_1 如上文所定義；

(2) 移除其中 M 是 C=O 或羰基的保護基團的所述式 **IIIId** 化合

物的所述P₁以形成式**IIId**化合物



(3) 通過轉酯化打開所述式**IIId**化合物中的所述大環內酯環以形成式**I-2d'**化合物：



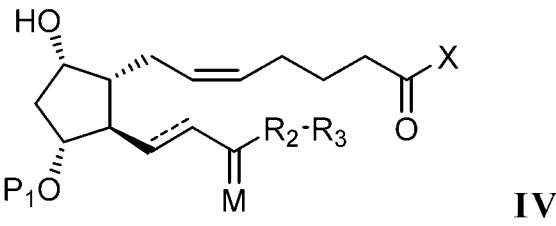
其中  是羰基的保護基團。

17. 如請求項16之方法，其中所述轉酯化包含水解所述式**IIId**化合物以形成經酮基官能團保護的烏諾前列酮或烏諾前列酮，和隨後酯化所述經酮基官能團保護的烏諾前列酮或烏諾前列酮以形成經酮基官能團保護的異丙基烏諾前列酮或異丙基烏諾前列酮。
18. 如請求項16之方法，其進一步包含移除所述式**IIIId**、**IIId**或**I-2d'**化合物中羰基的所述保護基團

以形成其中  是  的相應式**IIIId**、**IIId**或**I-2d'**化合物。

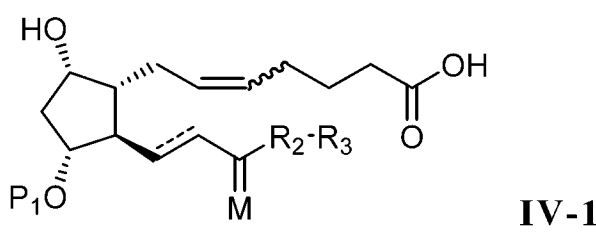
19. 如請求項16之方法，其進一步包含移除其中  是  或  的所述式**IIIId**化合物中的所述保護基團P₂，和隨後氧化所得羥基以形成其中  是  的相應式**IIIId**化合物。

20. 一種製備5,6-反式異構體含量不超過0.5%的式**IV**化合物的方法，

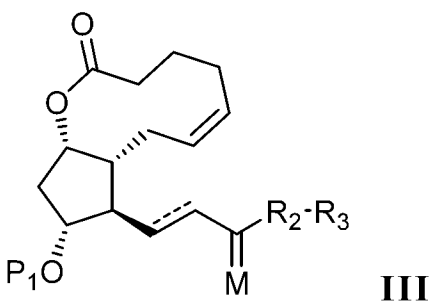


其中 M 是 OP_2 、 OP_2 、 F_2 、 O 或羰基的保護基團； P_1 和 P_2 是羟基的保護基團； --- 是單鍵或雙鍵； R_2 是單鍵或 C_{1-4} -伸烷基或 $-\text{CH}_2\text{O}-$ ；且 R_3 是 C_{1-7} -烷基或芳基或芳烷基，其各自未經取代或經 C_{1-4} -烷基、鹵素或三鹵甲基取代；且 X 是 OH 、 OR_6 或 NR_4R_5 ，其中 R_4 和 R_6 是 C_{1-7} -烷基，且 R_5 是 H 或 C_{1-7} -烷基，所述方法包含以下步驟：

(1) 使含有1%到5% 5,6-反式異構體的式**IV-1**化合物大環內酯化



其中 M 是 OP_2 、 OP_2 、 F_2 、 O 或羰基的保護基團，且 --- 、 P_1 、 P_2 、 R_2 和 R_3 如上文所定義，以形成式**III**化合物

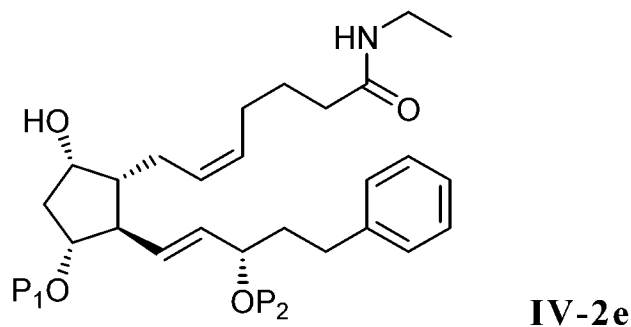


其中 M 、 --- 、 P_1 、 R_2 和 R_3 如上文所定義，和

(2) 通過水解、轉酯化或醯胺化打開所述式**III**化合物的所述

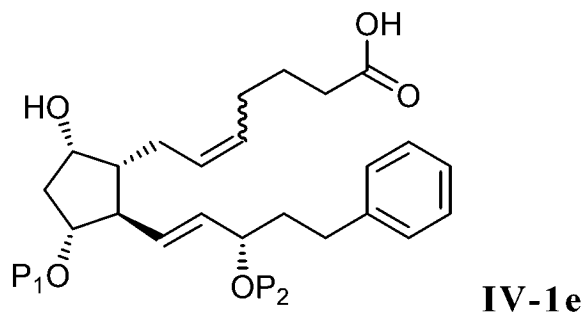
大環內酯環以形成式**IV**化合物。

21. 如請求項20之方法，其用於製備式**IV-2e**的經保護比馬前列素



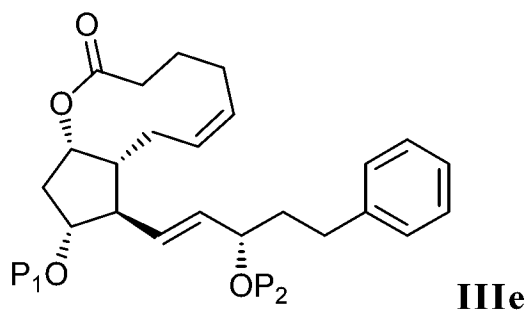
其中 P_1 和 P_2 是羥基的保護基團，所述方法包含以下步驟：

(1) 使含有1%到5% 5,6-反式異構體的式**IV-1e**化合物大環內酯化



其中 P_1 和 P_2 是羥基的保護基團

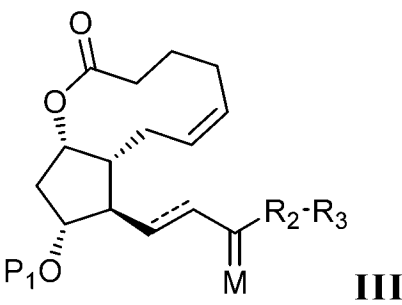
以形成式**IIIe**化合物



其中 P_1 和 P_2 如上文所定義，和

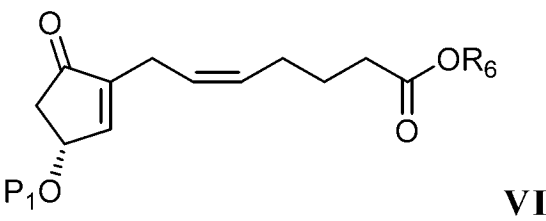
(2) 通過鹼胺化打開所述式**IIIe**化合物中的所述大環內酯環以形成式**IV-2e**的經保護比馬前列素。

22. 一種製備5,6-反式異構體含量不超過0.5%的式**III**化合物的方法，

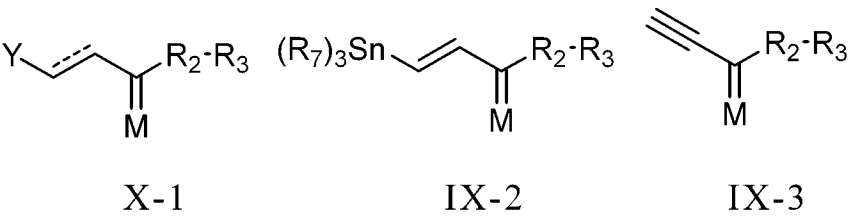


其中 M 是 OP_2 、 OP_2 、 F 或羰基的保護基團； P_1 和 P_2 是羥基的保護基團； --- 是單鍵或雙鍵； R_2 是單鍵或 C_{1-4} -伸烷基或 $\text{-CH}_2\text{O-}$ ；且 R_3 是 C_{1-7} -烷基或芳基或芳烷基，其各自未經取代或經 C_{1-4} -烷基、鹵素或三鹵甲基取代，所述方法包含以下步驟：

(1) 使含有1%到5% 5,6-反式異構體的式**VI**化合物：

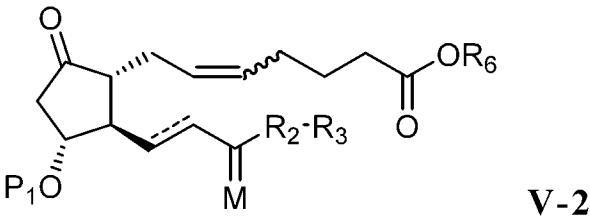


其中 R_6 是 C_{1-7} -烷基且 P_1 是羥基的保護基團，
與衍生自式**IX-1**、式**IX-2**或式**IX-3**的銅酸鹽反應



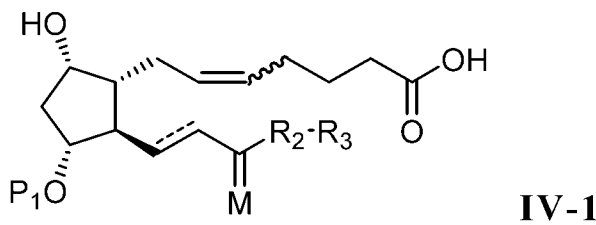
其中 M 、 --- 、 R_2 和 R_3 如上文所定義； Y 是鹵素；且 R_7 是 C_{1-7} -烷基，

以形成式**V-2**化合物



其中 、、P₁、R₂、R₃和R₆如上文所定義，

(2) 還原所述式V-2化合物中的氧代基並水解COOR₆基團，以形成式IV-1化合物

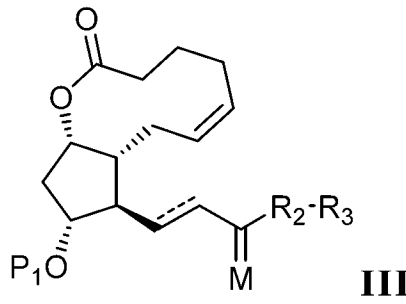


其中 、、P₁、R₂和R₃如上文所定義，

(3) 使式IV-1化合物大環內酯化以形成一混合物，其包含式III化合物及不進行大環內酯化之式IV-1化合物的異構體或其中間體，和

(4) 移除不進行大環內酯化之式IV-1化合物的異構體或其中間體，形成5,6-反式異構體含量不超過0.5%的式III化合物。

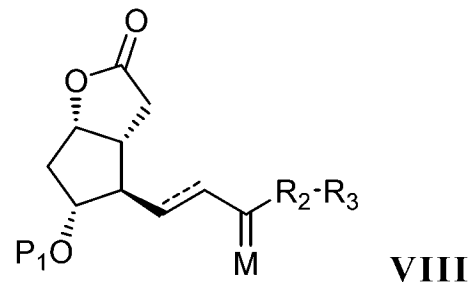
23. 一種製備5,6-反式異構體含量不超過0.5%的式III化合物的方法，



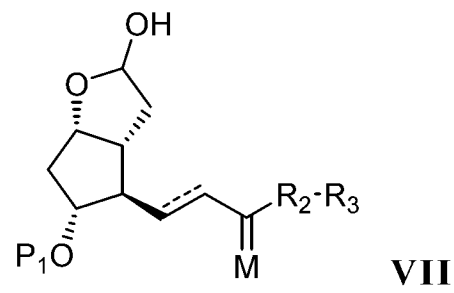
其中  是 、、或羰基的保護基團；P₁和P₂是羥基的保護基團；是單鍵或雙鍵；R₂是單鍵或C₁₋₄-伸烷基或-CH₂O-；且R₃是C₁₋₇-烷基或芳基或芳烷基，其各自未經取代或經C₁₋₄-烷基、鹵素或三鹵甲基取代，

所述方法包含以下步驟：

(1) 半還原式VIII化合物，

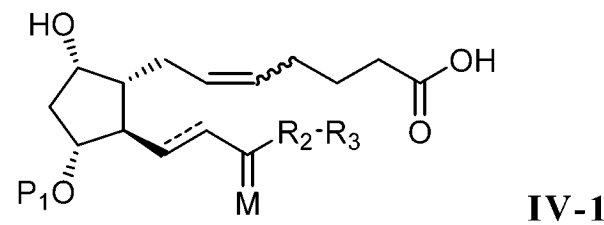


其中 、、P₁、R₂和R₃如上文所定義，
以形成式**VII**化合物



其中 、、P₁、R₂和R₃如上文所定義，

(2) 使所述式**VII**化合物經受威梯反應以形成式**IV-1**化合物

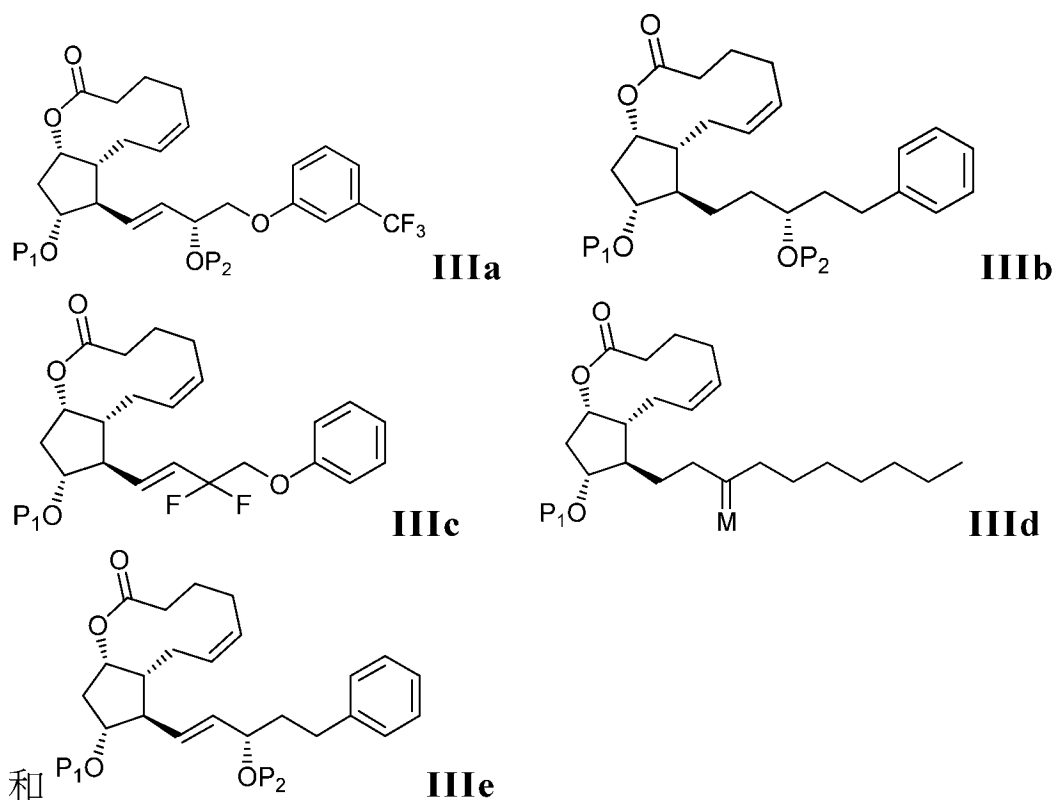


其中 、、P₁、R₂和R₃如上文所定義，

(3) 使式**IV-1**化合物大環內酯化以形成一混合物，其包含式**III**化合物及不進行大環內酯化之式**IV-1**化合物的異構體或其中間體，和

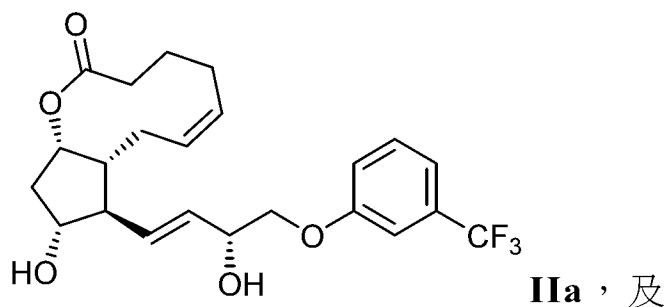
(4) 移除不進行大環內酯化之式**IV-1**化合物的異構體或其中間體，形成5,6-反式異構體含量不超過0.5%的式**III**化合物。

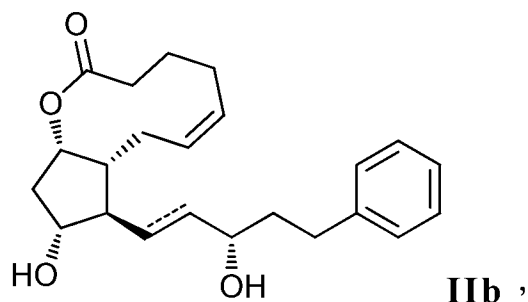
24. 一種5,6-反式異構體含量不超過0.5%的化合物，其選自由以下組成的群組：



其中 M 是 OP_2 、 $\text{F}-\text{F}$ 或 O ；且 P_1 和 P_2 是羟基的保護基團，其獨立地選自由以下組成的群組：甲氧基甲基、甲氧基硫代甲基、三級丁基硫代甲基、苯甲氧基甲基、2-甲氧基乙氧基甲基、雙(2-氯乙氧基)甲基、四氫吡喃基、四氫硫代吡喃基、4-甲氧基四氫吡喃基、4-甲氧基四氫硫代吡喃基、四氫呋喃基、四氫硫代呋喃基、1-乙氧基乙基、1-甲基-1-甲氧基乙基。

25. 一種結晶且5,6-反式異構體含量不超過0.5%的化合物，其選自由以下組成的群組：

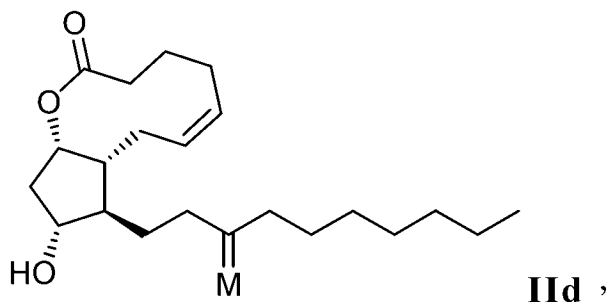




其中 $\equiv$ 是單鍵或雙鍵。

26. 如請求項25之化合物，其中 $\equiv$ 是單鍵。

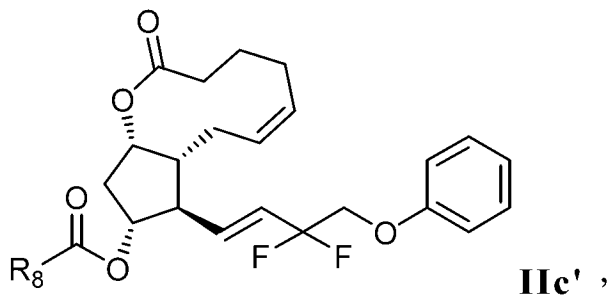
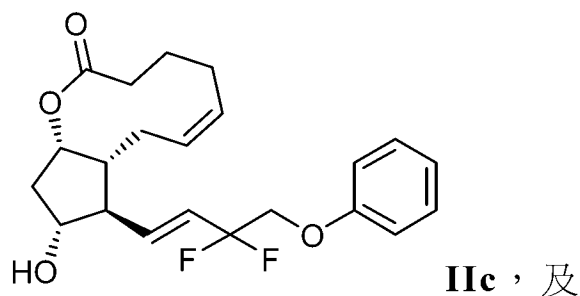
27. 一種5,6-反式異構體含量不超過0.5%的式IIId化合物，



其中 M 是 $\text{C}(=\text{O})\text{R}$ 或羰基的保護基團。

28. 如請求項27之化合物，其中 M 是 $\text{C}(=\text{O})\text{R}$ 。

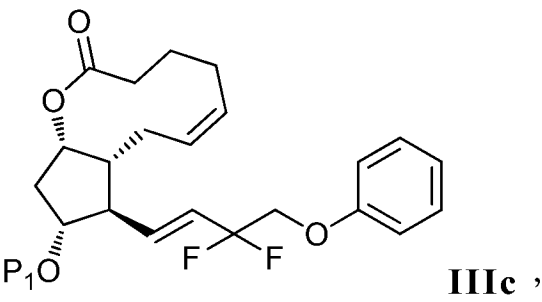
29. 一種5,6-反式異構體含量不超過0.5%的化合物，其選自由以下組成的群組：



其中 R_8 是 C_{1-7} -烷基、未經取代苯基或經取代苯基。

30. 如請求項29之化合物，其中 R_8 是甲基、苯基或對苯基苯基。

31. 一種5,6-反式異構體含量不超過0.5%的曲伏前列素游離酸。
32. 如請求項31之曲伏前列素游離酸，其含有少於0.1%的5,6-反式異構體。
33. 一種5,6-反式異構體含量不超過0.5%的拉坦前列素游離酸。
34. 如請求項33之拉坦前列素游離酸，其含有少於0.1%的5,6-反式異構體。
35. 一種5,6-反式異構體含量不超過0.5%的比馬前列素游離酸。
36. 如請求項35之比馬前列素游離酸，其含有少於0.1%的5,6-反式異構體。
37. 一種5,6-反式異構體含量不超過0.5%的他氟前列素游離酸。
38. 如請求項37之他氟前列素游離酸，其含有少於0.1%的5,6-反式異構體。
39. 一種5,6-反式異構體含量不超過0.5%的烏諾前列酮。
40. 如請求項39之烏諾前列酮，其含有少於0.1%的5,6-反式異構體。
41. 一種5,6-反式異構體含量不超過0.03%之拉坦前列素。
42. 如請求項41之拉坦前列素，其中所述拉坦前列素含有不超過0.02%的5,6-反式異構體。
43. 如請求項41之拉坦前列素，其中所述拉坦前列素含有不超過0.01%的5,6-反式異構體。
44. 一種5,6-反式異構體含量不超過0.03%之曲伏前列素。
45. 如請求項44之曲伏前列素，其中所述曲伏前列素含有不超過0.02%的5,6-反式異構體。
46. 如請求項44之曲伏前列素，其中所述曲伏前列素含有不超過0.01%的5,6-反式異構體。
47. 一種5,6-反式異構體含量少於0.1%之他氟前列素。
48. 如請求項47之他氟前列素，其係由式IIIc化合物製備而得



其中P₁是H或羟基的保護基團。

49. 一種5,6-反式異構體含量少於0.5%之烏諾前列酮異丙基酯。
50. 如請求項49之烏諾前列酮異丙基酯，其含有少於0.1%的5,6-反式異構體。
51. 如請求項49之烏諾前列酮異丙基酯，其係由式III_d化合物製備而得

