



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本

(11)公開編號：TW 202317527 A

(43)公開日：中華民國 112 (2023) 年 05 月 01 日

(21)申請案號：111124040

(22)申請日：中華民國 111 (2022) 年 06 月 28 日

(51)Int. Cl. : C07D307/93 (2006.01)

C07F7/18 (2006.01)

A61K31/343 (2006.01)

A61P11/00 (2006.01)

(30)優先權：2021/06/28 日本

2021-107087

(71)申請人：日商大內新興化學工業股份有限公司 (日本) OUCHI SHINKO CHEMICAL INDUSTRIAL CO., LTD. (JP)

日本

(72)發明人：青柳重信 AOYAGI, SHIGENOBU (JP)；山田亮 YAMADA, RYO (JP)

(74)代理人：劉法正；尹重君

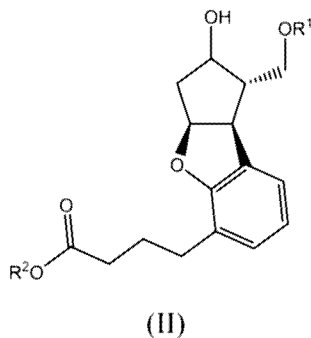
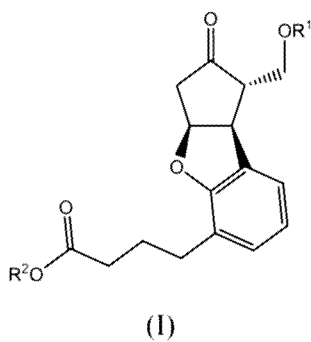
申請實體審查：無 申請專利範圍項數：15 項 圖式數：0 共 52 頁

(54)名稱

貝前列素或光學活性物之合成中間物及其製造方法

(57)摘要

本揭示提供一種貝前列素或其光學活性物之嶄新的合成中間物、及使用該合成中間物之製造方法。更具體而言，本揭示係在貝前列素或其光學活性物的製造中，使用通式(I)或(II)所示之化合物或其光學活性物作為合成中間物。



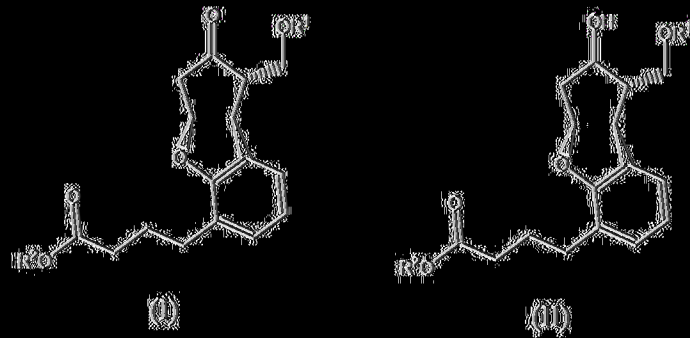
〔發明摘要〕

〔中文發明名稱〕

貝前列素或光學活性物之合成中間物及其製造方法

〔中文〕

本揭示提供一種貝前列素或其光學活性物之嶄新的合成中間物、及使用該合成中間物之製造方法。更具體而言，本揭示係在貝前列素或其光學活性物的製造中，使用通式(I)或(II)所示之化合物或其光學活性物作為合成中間物。



【指定代表圖】(無)

【代表圖之符號簡單說明】

(無)

【特徵化學式】

(無)

## 【發明說明書】

### 【中文發明名稱】

貝前列素或光學活性物之合成中間物及其製造方法

### 【技術領域】

【0001】 [參照相關申請案]

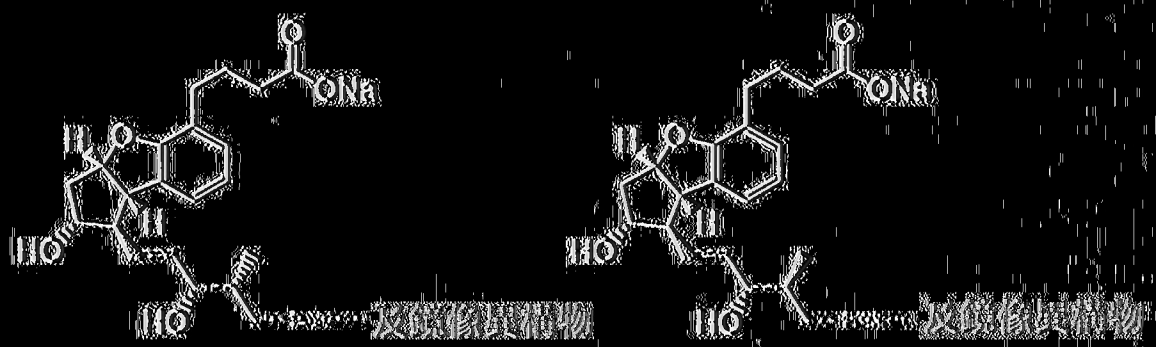
本專利申請案係基於2021年6月28日申請之日本特許出願2021-107087號主張優先權，並引用該先前專利申請案中之所有揭示內容，以作為本說明書之一部分。

【0002】 本揭示係關於貝前列素或光學活性物之合成中間物及其製造方法。更詳細而言，本揭示係有關屬於前列腺素(prostaglandin) $I_2$ 衍生物之貝前列素或光學活性物之合成中間物、及其製造方法，且該貝前列素或光學活性物係被使用作為原發性肺動脈高血壓之經口治療藥。

### 【先前技術】

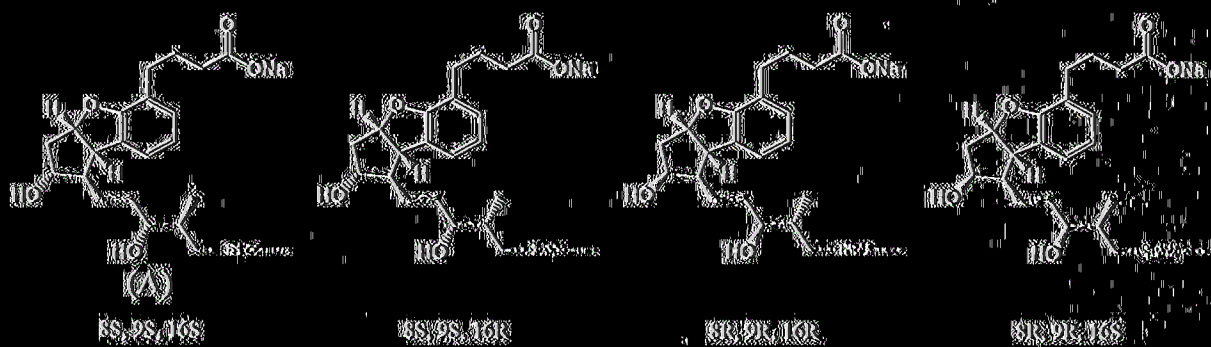
【0003】 屬於安定的前列腺素 $I_2$ 衍生物之貝前列素鈉，係具有下述結構之化合物，其被作為原發性肺動脈高血壓之經口治療藥來使用。作為原發性肺動脈高血壓之治療藥，還知道有注射藥之曲前列環素(treprostinil)、及需要吸入器具之伊洛前列素(iloprost)，但貝前列素鈉係投藥容易之經口藥因而為一般的處方。貝前列素鈉的用途逐漸擴大，已在進行將其應用作為手術後之再灌注預防藥的研究，進一步而言，在對人以外使用之例子上，作為寵物動物、特別是貓的慢性腎臟病治療藥的需求正在提高。

【0004】 [化學式1]



[0005] 根據日本藥典，其前列素鈉係下述4種立體異構物的混合物 (Monosodium(1*R,S*,2*R,S*,3*a,S,R*,8*b,S,R*)-2,3,3*a*,8*b*-tetrahydro-2-hydroxy-1-[(1*H*,3*S,R*,4*R,S*)-3-hydroxy-4-methyloct-1-en-6-yn-1-yl]-1*H*-cyclopenta[*b*]benzofuran-5-butanoate、以及 Monosodium(1*R,S*,2*R,S*,3*a,S,R*,8*b,S,R*)-2,3,3*a*,8*b*-tetrahydro-2-hydroxy-1-[(1*H*,3*S,R*,4*S,R*)-3-hydroxy-4-methyloct-1-en-6-yn-1-yl]-1*H*-cyclopenta[*b*]benzofuran-5-butanoate)。已知可將2,4-二溴環戊烯作為起始物質，並經過多階段來製造此混合物(參照專利文獻1)。

[化學式2]



[0006] 已知其前列素之上述4種立體異構物中，特別是上述式(A)所示之化合物(8*S*,9*S*,16*S*)相較起其他3種異構物明顯更有效(參照非專利文獻1)，亦期待有可選擇性地製造單一立體異構物的方法。又，從減輕投藥對患者身體所造成之負擔的觀點來看，亦期望由單一光學異構物所構成的原料藥。

[0007] 作為合成單一光學異構物之方法，已知一種方法，係將其前列素

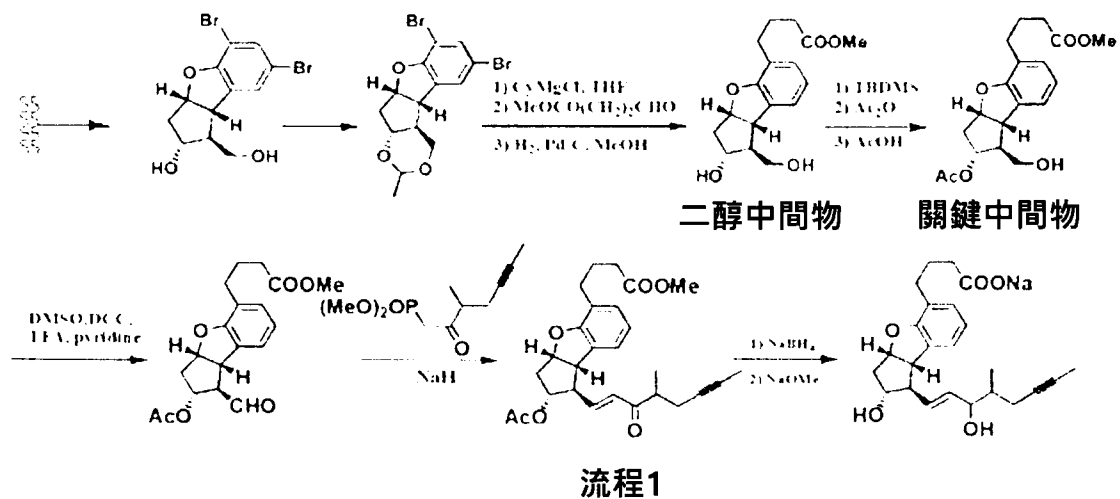
之合成中間物轉換為羧酸化合物，並將其作為光學活性胺之鹽以再結晶進行光學離析(參照非專利文獻1)。然而，此方法因步驟變得冗長且不要的光學異構物無法再次利用，不能說是有效率的方法。

【0008】 又，現有報告一種合成方法，係將1-乙醯氧基戊-4-烯-3-醇作為掌性建構組元(Chiral Building Blocks)，且藉由使用了烯丙基錫之自由基環化反應來進行合成，該方法能夠在建構[3.3.0]二環辛烷骨架的同時，以所期望的立體構型選擇性地導入易導入於側鏈的烯丙基，由此點來看是有效率的(參照專利文獻2)。然而，此方法之反應步驟為多階段，且需要高價的銻錯合物作為使已導入之烯丙基異構化的催化劑，由此點來看不能說是有效率的方法。

【0009】 又，現有報告一種方法，係將科瑞內脂(Corey Lactone)作為掌性建構組元，並藉由[4+2]環化加成反應將芳香環縮環，來建構貝前列素的[3.3.0]二環辛烷骨架(參照專利文獻3)。然而，此方法之反應步驟為多階段，特別是在[4+2]環化加成反應中所使用之鎔催化劑及二烯等價體之薰草素-3-羧酸酯，其等價格高昂，不能說是有效率的方法。

【0010】 上述專利文獻3所記載之方法如以下流程1所示般，係經過複數步驟獲得具有[3.3.0]二環辛烷骨架之二醇中間物後，進一步選擇性地保護二醇中間物之1級羥基，並在2級羥基導入不同的保護基，接著選擇性地將1級羥基去保護而獲得關鍵中間物，從而進行轉換成貝前列素之光學異構物。

[化學式3]



【0011】又，上述方法中，需要去除副反應產物、上述二醇中間物等之未反應物。又，貝前列素的製造中，需要包含將上述二醇中間物之羥基選擇性地保護・去保護之多階段步驟，由此等點來看在工業生產上亦不能說是有效率的方法。

【0012】[先行技術文獻]

[專利文獻]

[專利文獻1]日本特開1983-124778號公報

[專利文獻2]日本特表2017-520529號公報

[專利文獻3]日本特開2019-065015號公報

【0013】[非專利文獻]

[非專利文獻1]H. Wakita, H. Yoshiwara, H. Nishiyama, H. Nagase, *Heretocycles*, 53, 1085 (2000)

【發明內容】

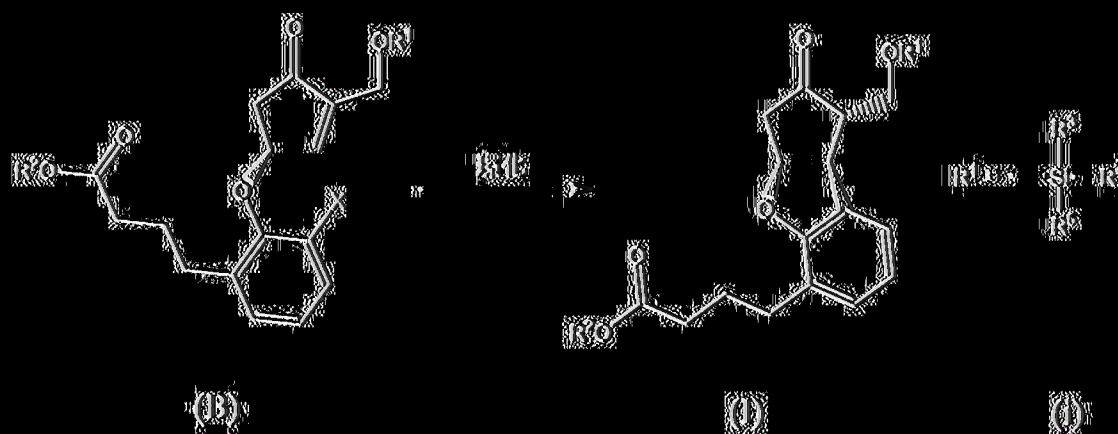
【0014】本案申請人進行精闢研討的結果，本次發現了：使用源自特定結構之掌性建構組元的[3.3.0]二環辛烷骨架之合成中間物，則可有效率地製造貝前列素或其光學活性物。本揭示係基於該知識見解而來。

【0015】本揭示之一個目的係提供一種貝前列素或其光學活性物之嶄新的



〔0018〕又，根據本揭示之實施態樣，係提供一種製造通式(II)所示之化合物或其光學活性物之方法，該製造方法係包含下述步驟而成：使通式(III)所示之化合物或其光學活性物環化，而獲得通式(II)所示之化合物或其光學活性物。

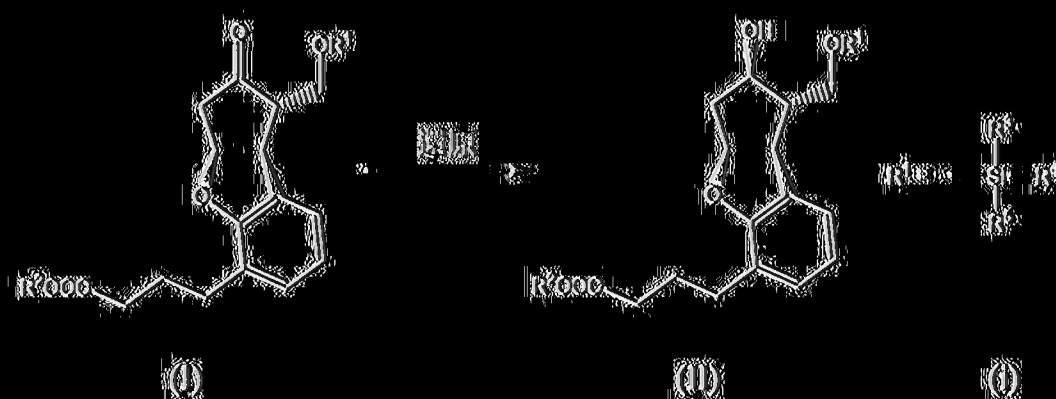
〔化學式6〕



(式中，X表示鹵素原子，R<sup>1</sup>表示通式(II)所示之取代基，R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>及R<sup>5</sup>各自獨立表示可具有取代基之脂肪族烴基、可具有取代基之芳香族烴基、或可具有取代基且組合脂肪族烴基及芳香族烴環基而形成之官能基)。

〔0019〕又，根據本揭示之實施態樣，係提供一種製造通式(III)所示之化合物或其光學活性物之方法，該製造方法係包含下述步驟而成：環原通式(II)所示之化合物或其光學活性物，而獲得通式(III)所示之化合物或其光學活性物。

〔化學式7〕

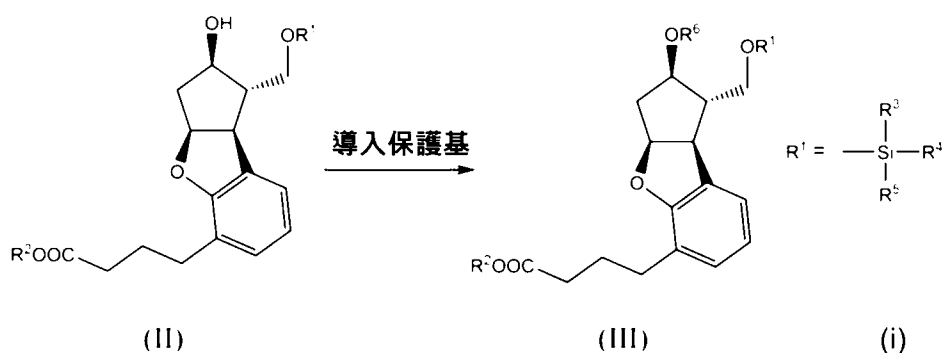


(式中，R<sup>1</sup>表示通式(II)所示之取代基，R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>及R<sup>5</sup>各自獨立表示可具有取

代基之脂肪族烴基、可具有取代基之芳香族烴基、或可具有取代基且組合脂肪族烴基及芳香族烴環基而形成之官能基)。

【0020】 又，根據本揭示之一實施態樣，係提供一種製造通式(III)所示之化合物或其光學活性物之方法，該製造方法係包含下述步驟而成：導入保護基至通式(II)所示之化合物或其光學活性物之烴基，而獲得通式(III)所示之化合物或其光學活性物。

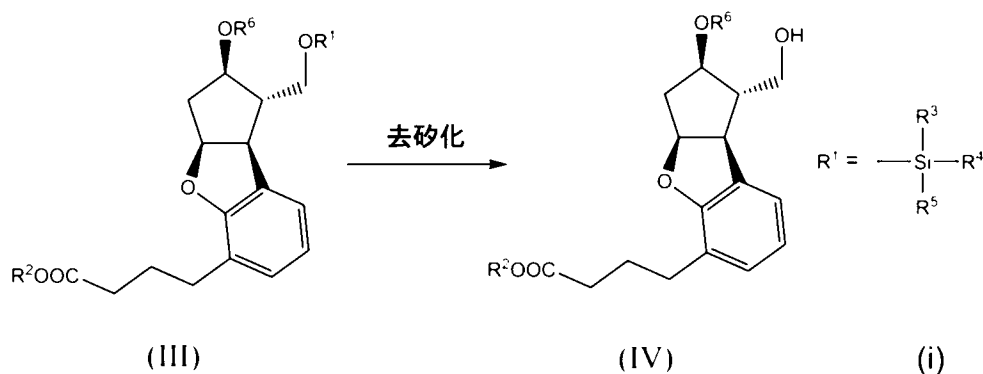
[化學式8]



(式中， $\text{R}^1$ 表示通式(i)所示之矽基， $\text{R}^2$ 、 $\text{R}^3$ 、 $\text{R}^4$ 及 $\text{R}^5$ 各自獨立表示可具有取代基之脂肪族烴基、可具有取代基之芳香族烴基、或可具有取代基且組合脂肪族烴基及芳香族烴環基而形成之官能基， $\text{R}^6$ 表示矽基以外之烴基的保護基)。

【0021】 又，根據本揭示之一實施態樣，係提供一種製造通式(IV)所示之化合物或其光學活性物之方法，該製造方法係包含下述步驟而成：將藉由上述方法而得之通式(III)所示之化合物或其光學活性物去矽化，而獲得通式(IV)所示之化合物或其光學活性物。

[化學式9]



(式中， $R^1$ 表示通式(i)所示之矽基， $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 及 $R^5$ 各自獨立表示可具有取代基之脂肪族烴基、可具有取代基之芳香族烴基、或可具有取代基且組合脂肪族烴基及芳香族烴環基而形成之官能基， $R^6$ 表示矽基以外之烴基的保護基)。

【0022】 根據本揭示，可提供貝前列素或其光學活性物之嶄新的合成中間物及其製造方法。根據本揭示，使用源自特定結構之掌性建構組元的合成中間物，可有效率地製造貝前列素或其光學活性物，有利於工業生產。

### 【實施方式】

#### 【0023】 [發明之具體說明]

##### <定義>

以下，對本說明書所使用之用語及表現進行說明。以下定義除了特別規定時，係適用於本說明書通篇。例如「烷基」的定義亦適用於包含「烷」或「烷基」之官能基(例如芳烷基等)。

【0024】 本說明書中，例如「 $C_1\sim C_6$ 」係意指具有碳數1~6個。

【0025】 「脂肪族烴基」係意指從脂肪族烴去除氫原子，藉此生成之官能基(不具有芳香族性之烴基)。「脂肪族烴基」因應文脈可意指1價或2價之官能基，但宜為1價官能基。脂肪族烴基可為鏈狀、環狀及此等之組合的任一者。鏈狀可為直鏈狀亦可為支鏈狀。脂肪族烴基宜為直鏈狀或支鏈狀。脂肪族烴基可為飽和亦可為不飽和。不飽和鏈可為碳-碳雙鍵，亦可為碳-碳三鍵。

【0026】 作為脂肪族烴基，例如可舉出烷基、烯基、炔基等。

【0027】 「烷基」係意指從烴基去除1個氫原子，藉此生成之1價官能基。烷基可為鏈狀、環狀及此等之組合的任一者。此外，環狀烷基係與「環烷基」同義。鏈狀可為直鏈狀亦可為支鏈狀。烷基宜為直鏈狀或支鏈狀。直鏈狀烷基之碳數通常為1~20個，宜為1~10個，較佳為1~8個，更佳為1~6個，更佳為1~4個，更佳為1~3個。支鏈狀烷基之碳數通常為3~20個，宜為3~10個，較佳為3~8個，更佳為3~6個，更佳為3~4個。環狀烷基之碳數，通常為3~20個，宜為3~10個，較佳為3~8個，更佳為3~6個。具有直鏈狀或支鏈狀部分與環狀部分之烷基的碳數通常為4~20個，宜為4~10個，較佳為4~8個，更佳為4~6個。

【0028】 作為烷基例如可舉出：甲基、乙基、丙基、異丙基、丁基、sec-丁基、異丁基、戊基、己基等C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>烷基；庚基、1-甲基己基、5-甲基己基、1,1-二甲基戊基、2,2-二甲基戊基、4,4-二甲基戊基、1-乙基戊基、2-乙基戊基、1,1,3-三甲基丁基、1,2,2-三甲基丁基、1,3,3-三甲基丁基、2,2,3-三甲基丁基、2,3,3-三甲基丁基、1-丙基丁基、1,1,2,2-四甲基丙基、辛基、1-甲基庚基、3-甲基庚基、6-甲基庚基、2-乙基己基、5,5-二甲基己基、2,4,4-三甲基戊基、1-乙基-1-甲基戊基、壬基、1-甲基辛基、2-甲基辛基、3-甲基辛基、7-甲基辛基、1-乙基庚基、1,1-二甲基庚基、6,6-二甲基庚基、癸基、1-甲基壬基、2-甲基壬基、6-甲基壬基、1-乙基辛基、1-丙基庚基等基，但宜為C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>烷基。C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>烷基之適宜例可舉出甲基、乙基、丙基、異丙基、丁基、sec-丁基、異丁基、戊基或己基等具有直鏈狀或支鏈狀部分與環狀部分之烷基等，但宜為甲基、乙基、丙基、異丙基、丁基、sec-丁基、異丁基、戊基或己基。

【0029】 「烯基」係意指從烯基去除1個氫原子，藉此生成之1價官能基。烯基至少具有1個碳-碳雙鍵。烯基可為鏈狀、環狀及此等之組合的任一者。此外，環狀烯基係與「環烯基」同義。鏈狀可為直鏈狀亦可為支鏈狀。烯基宜為直鏈狀

或支鏈狀。直鏈狀烯基之碳數通常為2~20個，宜為2~10個，較佳為2~8個，更佳為2~6個，更佳為2~4個。支鏈狀烯基之碳數通常為3~20個，宜為3~10個，較佳為3~8個，更佳為3~6個，更佳為3~4個。環狀烯基之碳數通常為3~20個，宜為3~10個，較佳為3~8個，更佳為3~6個。具有直鏈狀或支鏈狀部分與環狀部分之烯基之碳數通常為4~20個，宜為4~10個，較佳為4~8個，更佳為4~6個。烯基中之雙鍵數通常為1~9個，宜為1~7個，較佳為1~4個，更佳為1~3個。

【0030】 作為烯基例如可舉出：乙烯基、2-丙烯基、3-丁烯基、2-丁烯基、4-戊烯基、3-戊烯基、2-己烯基、3-己烯基、2-庚烯基、3-庚烯基、4-庚烯基、3-辛烯基、3-壬基、4-癸烯基等直鏈狀或支鏈狀烯基；環丙烯基、環丁烯基、環戊烯基、環己烯基、環庚烯基、環辛烯基等環狀烯基；環戊烯基甲基、環戊烯基乙基、環戊烯基丙基、環己烯基甲基、環己烯基乙基等具有直鏈狀或支鏈狀部分與環狀部分之烯基等。

【0031】 「炔基」係意指從炔烴去除1個氫原子，藉此生成之1價官能基。炔基至少具有1個碳-碳三鍵。炔基可為鏈狀、環狀及此等之組合的任一者。此外，環狀炔基係與「環炔基」同義。鏈狀可為直鏈狀亦可為支鏈狀。炔基宜為直鏈狀或支鏈狀。直鏈狀炔基之碳數通常為2~20個，宜為2~10個，較佳為2~8個，更佳為2~6個，更佳為2~4個。支鏈狀炔基之碳數通常為4~20個，宜為4~10個，較佳為4~8個，更佳為3~6個。環狀炔基之碳數通常為4~20個，宜為4~10個，較佳為4~8個，更佳為4~6個。具有直鏈狀或支鏈狀部分與環狀部分之炔基之碳數通常為5~20個，宜為5~10個，較佳為5~8個，更佳為5~6個。炔基中之三鍵數通常為1~9個，宜為1~7個，較佳為1~4個，更佳為1~3個。

【0032】 作為炔基例如可舉出：2-丙炔基、3-丁炔基、2-丁炔基、4-戊炔基、3-戊炔基、2-己炔基、3-己炔基、2-庚炔基、3-庚炔基、4-庚炔基、3-辛炔基、3-壬炔基、4-癸炔基等直鏈狀或支鏈狀之炔基；環丁炔基、環戊炔基、環庚炔基、

環辛炔基等環狀炔基；環戊炔基甲基、環戊烯基乙基、環戊炔基丙基、環戊炔基甲基、環戊炔基乙基等具有直鏈狀或支鏈狀部分與環狀部分之炔基等。

【0033】 「芳香族烴環基」係意指從芳香族烴環去除氫原子，藉此生成之官能基。因應文脈，「芳香族烴環基」可意指1價或2價官能基，但宜為1價官能基。

【0034】 作為芳香族烴環基，例如可舉出芳基等。

【0035】 「芳基」係意指單環或多環(例如2環或3環)之芳香族碳氫環基。芳基通常為1~4環，宜為1~3環，較佳為1或2環之芳香族碳氫環基。芳基中構成環之碳原子數通常為6~18個，宜為6~14個，較佳為6~10個。

【0036】 作為單環芳香族碳氫環基，例如可舉出苯基。

【0037】 芳基中亦包含縮合多環之芳香族烴環基、及部分飽和之縮合多環之芳香族烴環基。部分飽和之縮合多環之芳香族烴環基，係構成環之一部分鍵結被氫化的縮合多環之芳香族烴環基。作為縮合多環之芳香族烴環基，例如可舉出：萘基、蒽基、菲基、稠四苯基、芘基等2~4環之芳香族碳氫環基，還可舉出：萸基、茛基、茈基等。作為部分飽和之縮合多環式芳香族烴環基，例如可舉出：二氫萘基、二氫茛基、二氫茈基等。

【0038】 更具體而言，芳基宜為單環或2環芳香族性烴基，較佳為苯基、萘基等碳數6~10之芳基，更佳為苯基。

【0039】 「組合脂肪族烴基及芳香族烴環基而形成之官能基」係以式：(\*)-脂肪族烴基-芳香族烴環基來表示，或者以式：(\*)-芳香族烴環基-脂肪族烴基來表示。(\*)係表示有機基的鍵結，且該有機基的鍵結包含組合脂肪族烴基及芳香族烴環基而形成之官能基。

【0040】 作為式：(\*)-脂肪族烴基-芳香族烴環基所示之官能基，例如可舉出烷芳基、烯芳基、炔芳基等。「烷芳基」、「烯芳基」及「炔芳基」中之烷基、

烯基、炔基及芳基之相關說明係與上述相同。

【0041】 烷芳基中之烷基數、烯芳基中之烯基數及炔芳基中之炔基數，通常為1~4個，宜為1~3個，較佳為1~2個。作為烷芳基例如可舉出：o-甲基苯基、m-甲基苯基、p-甲基苯基、2,3-二甲基苯基、2,4-二甲基苯基、2,5-二甲基苯基、2,6-二甲基苯基、3,4-二甲基苯基、3,5-二甲基苯基、2,4,6-三甲基苯基、o-乙基苯基、m-乙基苯基、p-乙基苯基等。作為烯芳基，例如可舉出：o-乙烯基苯基、m-乙烯基苯基、p-乙烯基苯基等烯芳基。作為炔芳基，例如可舉出：2-乙炔基-2-苯基等炔芳基等。

【0042】 作為式：(\*)-芳香族烴環基-脂肪族烴基所示之官能基，例如可舉出芳烷基、芳烯基、芳炔基等。「芳烷基」、「芳烯基」及「芳炔基」中之烷基、烯基、炔基及芳基之相關說明係與上述相同。

【0043】 芳烷基之碳數通常為7~15個，宜為7~11個。作為芳烷基例如可舉出以苯基、萘基、蒽基、菲基、蒾基等芳基進行取代之烷基，但宜為苯基甲基、2-苯基乙基、3-苯基丙基、2-苯基丙基、1-苯基丙基、 $\alpha$ -萘基甲基、 $\alpha$ -萘基乙基、 $\beta$ -萘基甲基、 $\beta$ -萘基乙基、二苯基甲基，三苯基甲基等，較佳為三苯基甲基。

【0044】 芳烯基之碳數通常為8~16個，宜為8~12個。作為芳烯基(Aralkenyl group)，例如可舉出：2-苯乙烯基、2-萘乙烯基等。

【0045】 芳炔基之碳數通常為8~16個，宜為8~12個。作為芳炔基(Aralkinyl group)，例如可舉出苯乙炔基等。

【0046】 關於某些官能基之「可具有取代基」的表現，係意指該官能基之1個以上的氫原子可各自獨立被其他原子或原子團取代，該表現係與下述同義：可具有取代基或是亦可無取代。

【0047】 脂肪族烴基可具有之取代基的數量，可因應脂肪族烴基之碳數等來適宜決定。脂肪族烴基可於可被取代之位置，具有例如1~6個，宜為1~3個，較

佳為1或2個之取代基。烴基具有2個以上取代基時，2個以上取代基可相同亦可不同。

【0048】 烷基之碳數為1~4個時，烷基可具有之取代基的數量通常為1~3個，宜為1或2個，較佳為1個。烷基之碳數為5~9個時，烷基可具有之取代基的數量通常為1~6個，宜為1~5個，較佳為1~4個，更佳為1或2個。烷基之碳數為10個以上時，烷基可具有之取代基的數量通常為1~9個，宜為1~5個，更佳為1~4個，更佳為1或2個。

【0049】 烯基之碳數為2~4個時，烯基可具有之取代基的數量通常為1~3個，宜為1或2個，較佳為1個。又，烯基之碳數為5~9個時，烯基可具有之取代基的數量通常為1~5個，宜為1~4個，較佳為1~3個，更佳為1或2個。又，烯基之碳數為10個以上時，烯基可具有之取代基的數量通常為1~8個，宜為1~4個，更佳為1~3個，更佳為1或2個。

【0050】 炔基之碳數為2~4個時，炔基可具有之取代基的數量通常為1~3個，宜為1或2個，較佳為1個。炔基之碳數為5~9個時，炔基可具有之取代基的數量通常為1~5個，宜為1~4個，較佳為1~3個，更佳為1或2個。炔基之碳數為10個以上時，炔基可具有之取代基的數量通常為1~8個，宜為1~4個，更佳為1~3個，更佳為1或2個。

【0051】 芳香族烴環基可具有之取代基的數量，可因應芳香族烴環基之碳數、員數等來適宜決定。芳香族烴環基可於可被取代之位置，具有例如1~5個，宜為1~4個，較佳為1~3個，更佳為1或2個之取代基。芳香族烴環基具有2個以上取代基時，2個以上取代基可相同亦可不同。

【0052】 芳烷基或烷芳基之碳數為7~11個時，芳烷基或烷芳基可具有之取代基的數量通常為1~5個，宜為1~4個，較佳為1~2個。芳烷基或烷芳基之碳數為12~15個時，芳烷基或烷芳基可具有之取代基的數量通常為1~6個，宜為1~4個，

較佳為1~2個。芳烷基或烷芳基之碳數為16個以上時，芳烷基或烷芳基可具有之取代基的數量通常為1~8個，宜為1~6個，較佳為1~4個，更佳為1~2個。

【0053】芳烯基或烯芳基之碳數為8~11個時，芳烯基或烯芳基可具有之取代基的數量通常為1~5個，宜為1~4個，較佳為1~2個。芳烯基或烯芳基之碳數為12~15個時，芳烯基或烯芳基可具有之取代基的數量通常為1~6個，宜為1~4個，較佳為1~2個。芳烯基或烯芳基之碳數為16個以上時，芳烯基或烯芳基可具有之取代基的數量通常為1~8個，宜為1~6個，較佳為1~4個，更佳為1~2個。

【0054】作為取代基，可舉出：烷氧基、鹵素原子、氰基、硝基、磺醯、磺醯基、羧基或醯基等，但適宜取代基的例子係C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>烷氧基或鹵素原子(宜為氟原子或氯原子等)。

【0055】作為烷氧基的例子，例如可舉出：甲氧基、乙氧基、丙氧基、異丙氧基、丁氧基、sec-丁氧基，異丁氧基、tert-丁氧基、戊氧基、異戊氧基、己氧基、異己氧基等。

【0056】作為醯基的例子，例如可舉出：乙醯基、丙醯基、n-丁醯基、iso-丁醯基、n-戊醯基、己醯基、苯甲醯基等。

【0057】所謂「鹵素原子」係表示氟原子、氯原子、溴原子、碘原子等。

【0058】所謂「保護基」為業界人士公知的保護基，係以Green's Protective Groups in Organic Synthesis(Wuts, Peter G.M., John Wiley & Sons Inc.)中所示涵義來使用。

【0059】所謂「室溫」係表示10°C~35°C。

【0060】本說明書所記載之化合物亦可包含不對稱中心，因此亦可以鏡像異構物的形式存在。本說明書所記載之化合物具有2個以上不對稱中心時，其亦可以非鏡像異構物的形式存在。鏡像異構物及非鏡像異構物係屬於級別較為廣泛之立體異構物。其等欲包含：實質上純離析之鏡像異構物、其外消旋混合物、

以及非鏡像異構物之混合物等全部可能的異構物。特別是只要沒記載，對1個異構物的說明可適用於任意可能的異構物。沒有明記異構物組成時，皆包含全部可能的異構物。

**【0061】** 本說明書中，「光學活性物」係意指：鏡像異構物超越率比(Enantiomeric Excess(e.e.))90%以上，宜為95%，更佳為98%，尤佳為99%以上之化合物或其異構物混合物。

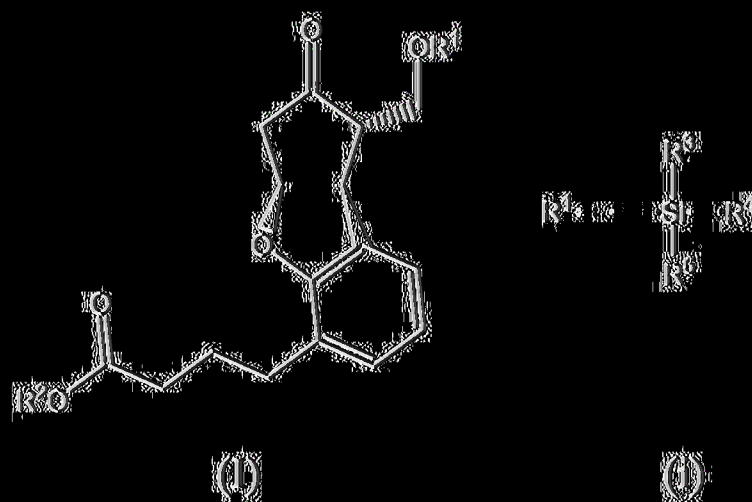
**【0062】** 貝前列素或其光學活性物之合成中間物

根據本揭示之一實施態樣，係提供以後述通式(I)或(II)所示之化合物或其光學活性物，來作為可適用於製造貝前列素或其光學活性物的合成中間物。通式(I)或(II)所示之化合物或其光學活性物可使用後述特定結構之掌性建構組元來製造，由此來看，可有利地利用於製造貝前列素或其光學活性物上。又，將通式(I)或(II)所示之化合物或其光學活性物作為貝前列素之合成中間物使用時，不需使用高價的催化劑，且不需經過如專利文獻3所記載那般，需要多階段來進行羥基的保護，去保護之[3.3.0]二環辛烷骨架之二醇中間物，就可以製造貝前列素，由此來看有利於工業生產。

**【0063】** 通式(I)所示之化合物或其光學活性物

根據本揭示之一實施態樣，係提供下述通式(I)所示之化合物或其光學活性物。

[化學式10]



(式中， $R^1$ 表示通式(I)所示之取代基， $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 及 $R^5$ 各自獨立表示可具有取代基之脂肪族烴基、可具有取代基之芳香族烴基、或可具有取代基且組合脂肪族烴基及芳香族烴環基而形成之官能基)。

(0064) 根據本揭示之實施態樣，通式(I)中， $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 及 $R^5$ 各自獨立為可具有取代基之烷基、可具有取代基之烯基、可具有取代基之炔基、可具有取代基之芳基、可具有取代基之芳烷基、可具有取代基之芳烯基或可具有取代基之芳炔基；可具有取代基之烷芳基、烯芳基或炔芳基。

(0065) 根據本揭示之實施態樣，通式(I)中， $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 及 $R^5$ 各自獨立為可具有取代基之烷基、可具有取代基之芳基或可具有取代基之芳烷基。

(0066) 根據本揭示之實施態樣，通式(I)中， $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 及 $R^5$ 各自獨立表示可具有取代基之 $C_1$ ~ $C_6$ 烷基、可具有取代基之 $C_6$ ~ $C_{10}$ 芳基或可具有取代基之 $C_7$ ~ $C_{14}$ 芳烷基。

(0067) 根據本揭示之實施態樣，通式(I)中， $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 及 $R^5$ 各自獨立表示可具有取代基之 $C_1$ ~ $C_6$ 烴基、可具有取代基之 $C_6$ ~ $C_{10}$ 芳基或可具有取代基之 $C_7$ ~ $C_{14}$ 芳烴基。

(0068) 根據本揭示之實施態樣，通式(I)中， $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 及 $R^5$ 各自獨立表示 $C_1$ ~ $C_6$ 烴基、 $C_6$ ~ $C_{10}$ 芳基或 $C_7$ ~ $C_{14}$ 芳烴基。

【0069】本揭示之更佳實施態樣，通式(I)中， $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 及 $R^5$ 各自獨立表示 $C_1$ ~ $C_6$ 烷基。

【0070】根據本揭示之一實施態樣，通式(I)中， $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 及 $R^5$ 所示官能基，係在從式(B)所示之化合物獲得式(I)所示之化合物時，不會展現出自由基環化反應性的基。

【0071】上述任一個實施態樣中之通式(I)中， $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 及 $R^5$ 所示之具有官能基的取代基，宜各自獨立為烷氧基、鹵素原子、氰基、硝基、磺醯基、羧基或醯基，較佳為 $C_1$ ~ $C_6$ 烷氧基或鹵素原子，更佳為 $C_1$ ~ $C_3$ 烷氧基或鹵素原子(宜為氟原子或氯原子等)。

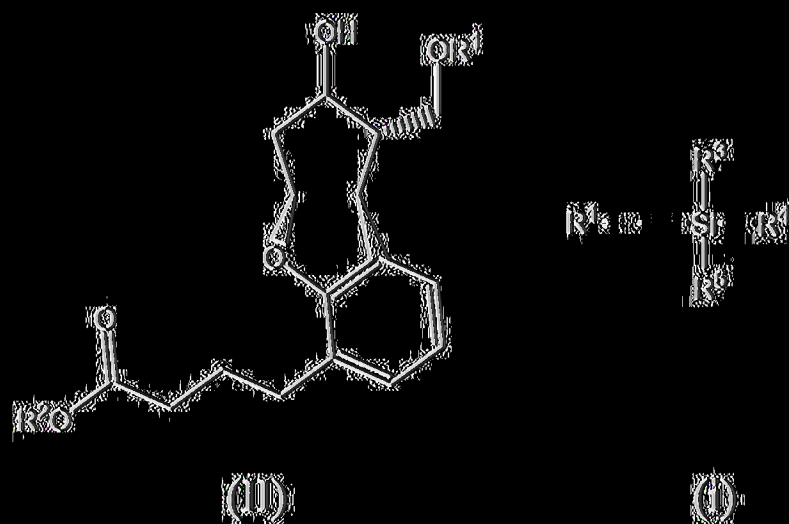
【0072】又，上述任一個實施態樣中之通式(I)中，式(i)所示之矽基之 $R^4$ 、 $R^5$ 及 $R^6$ 宜為甲基、乙基、丙基、異丙基、丁基、*sec*-丁基、*tert*-丁基、戊基、己基、苯基或此等之組合。

【0073】又，上述任一個實施態樣中之通式(I)中，式(i)所示之矽基宜為*tert*-丁基二甲基矽基、*tert*-丁基二苯基矽基、甲基二苯基矽基，較佳為*tert*-丁基二甲基矽基。

【0074】通式(II)所示之化合物或其光學活性物

根據本揭示之一實施態樣，係提供下述通式(II)所示之化合物或其光學活性物。

[化學式11]



(式中， $R^1$ 表示通式(I)所示之取代基， $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 及 $R^5$ 各自獨立表示可具有取代基之脂肪族羥基、可具有取代基之芳香族羥基、或可具有取代基且組合脂肪族羥基及芳香族羥環基而形成之官能基)。

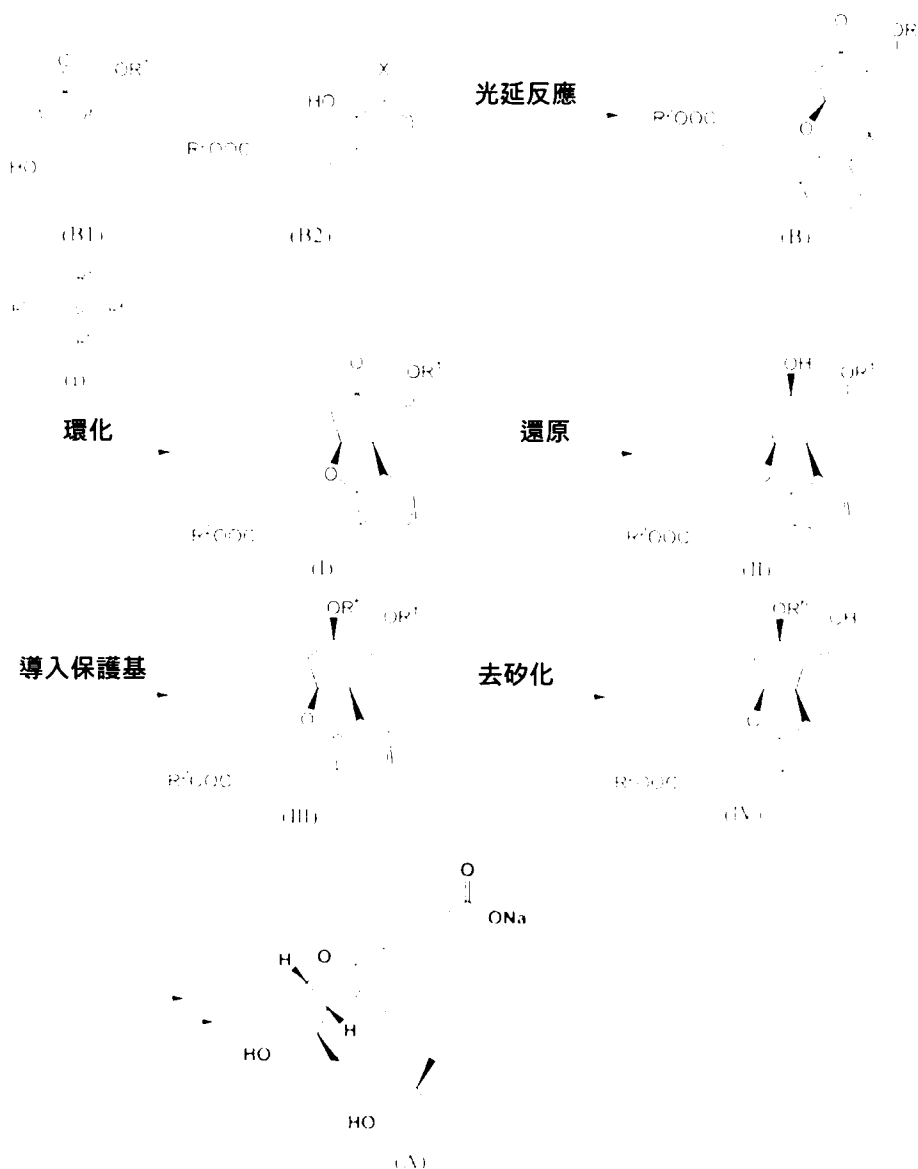
(0075) 根據本揭示之一實施態樣，式(I)所示之化合物如後述般，可藉由還原式(II)所示之化合物之羥基而得。

(0076) 因此，根據本揭示之一實施態樣，式(I)中， $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 及 $R^5$ 之實施態樣係與式(II)中之實施態樣相同。

#### (0077) 製造方法

根據本揭示之一實施態樣，如上所述般，係將通式(I)或(II)所示之化合物作為合成中間物，可有效率地合成貝前列素或其光學活性物。以下流程2表示貝前列素或其光學活性物的製造方法之一實施態樣，該製造方法係經過了通式(I)或(II)所示之化合物之製造方法。

#### (0078) [化學式12]



### 流程2

(上述式中， $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 及 $R^5$ 如上所述， $R^6$ 為矽基以外之羥基的保護基， $X$ 為鹵素原子(宜為溴原子或碘原子等))。

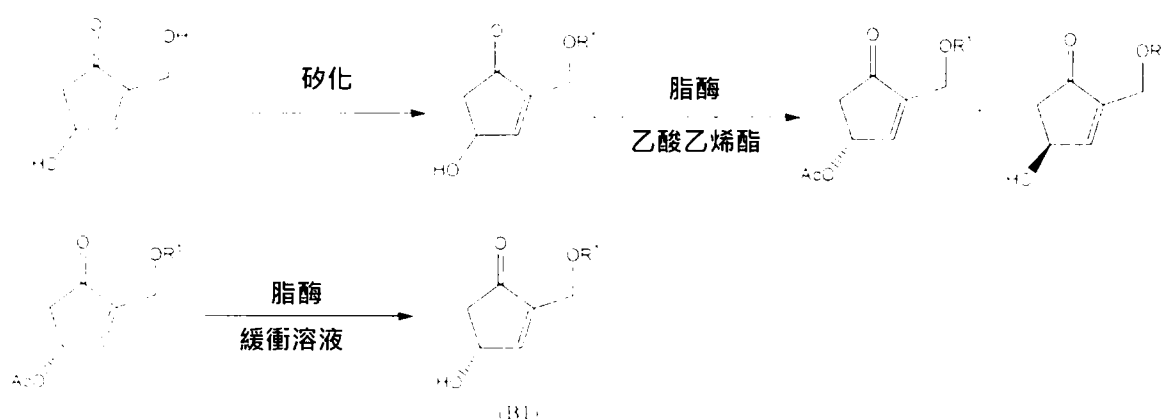
**【0079】** 流程2係從(4R)-4-羥基-2-(矽氧甲基)-2-環戊烯-1-酮、與2-溴-6-(3-甲氧羰丙基)苯酚之光延反應生成通式(B)所示之化合物(環化前驅物)，並將環化前驅物環化，藉此建構[3.3.0]二環辛烷骨架而獲得式(I)所示之化合物。之後，還原式(I)所示之化合物，獲得具有所期望立體構型之羥基與矽取代基之[3.3.0]二環辛烷骨架化合物(II)，並通過化合物(III)選擇性且有效率地獲得關鍵合成中間物即式(IV)所示之化合物。進一步而言，可遵循專利文獻3等所記載之公知方法，

將式(IV)所示之化合物有效率地轉換為貝前列素或其光學活性物。本揭示之方法不需經過如專利文獻3所記載的那般，需要多階段來進行羥基的保護，去保護的[3.3.0]二環辛烷骨架之二醇中間物，即可製造貝前列素，由此點來看是有效率的。又，根據本揭示之方法，不需使用以往製法中所使用之高價的重金屬催化劑，有利於工業生產。

【0080】 以下，關於流程2所示之貝前列素或其光學活性物的製造方法之一實施態樣，會對其中的每個步驟進行更詳細的說明。

【0081】 (4R)-4-羥基-2-(矽氧甲基)-2-環戊烯-1-酮(B1)的合成

[化學式13]



流程3  
(上述式中, R<sup>1</sup>如上所述)

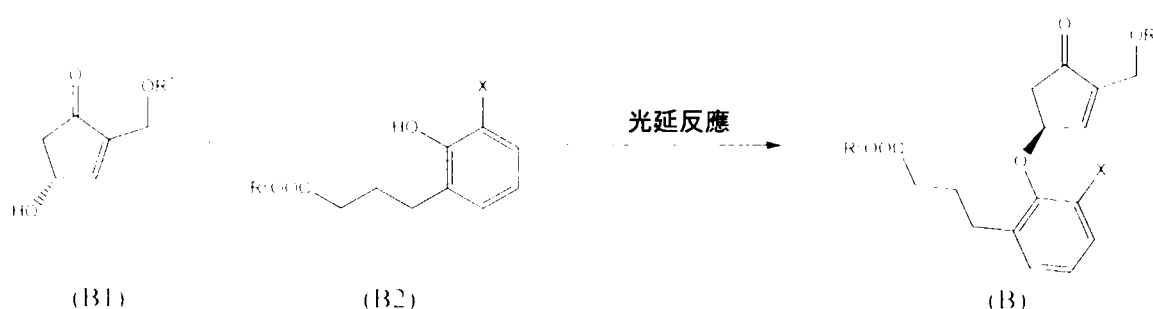
【0082】 (4R)-4-羥基-2-(矽氧甲基)-2-環戊烯-1-酮(B1)可遵循上述流程3來合成。根據一實施態樣，首先，藉由2-去氧-D-葡萄糖的水熱反應，獲得4-羥基-2-(羥甲基)-2-環戊烯-1-酮。接下來，將所合成之化合物的1級羥基選擇性地矽化，獲得4-羥基-2-(矽氧甲基)-2-環戊烯-1-酮。接下來，使用脂酶及乙酸乙烯酯將所得之化合物光學離析，獲得(4R)-4-乙醯氧基-2-矽氧甲基)-2-環戊烯-1-酮。接下來，使用脂酶及磷酸緩衝溶液(0.1M, pH7)將(4R)-4-乙醯氧基-2-(矽氧甲基)-2-環戊烯-1-酮水解，則可獲得(4R)-4-羥基-2-(矽氧甲基)-2-環戊烯-1-酮(B1)。該方法可依據

T.Kamishima, M.Suzuki, S.Aoyagi, T.Watanabe, Y.Koseki, H.Kasai, Tetrahedron Lett., 60, 1375-1378 (2019) 之記載來實施。

**【0083】** 通式(B)所示之化合物或其光學活性物的合成

通式(B)所示之化合物或其光學活性物可遵循下述流程4來合成。更詳細而言，可藉由通式(B1)所示之化合物與苯酚衍生物(B2)之光延反應，使其等脫水縮合來獲得。

**【0084】** [化學式14]



**流程4**

(上述式中, R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、及X如上所述)

**【0085】** (偶氮二羧酸二酯)

用於光延反應之偶氮二羧酸二酯的種類並無特別限定，可使用任一種用於該業界中者。作為偶氮二羧酸二酯，例如可使用：偶氮二羧酸二甲基酯(DMAD)、偶氮二羧酸二乙基酯(DEAD)、偶氮二羧酸二異丙基酯(DIAD)、偶氮二羧酸二苯甲基酯、偶氮二羧酸二-tert-丁基酯、偶氮二羧酸雙(2-甲氧乙基)酯、偶氮二羧酸雙(2,2,2-三氯乙基)酯或1,1-偶氮二(N,N-二甲基甲醯胺)二醯胺，但不限定於此等。偶氮二羧酸二酯之使用量相對於原料化合物1莫耳，通常為1.0~10.0莫耳之範圍，宜為1.0~5.0莫耳之範圍，較佳為1.0~2.0莫耳之範圍。

**【0086】** (膾)

用於光延反應之膾的種類無特別限定，可使用任一種用於該業界中者。作為膾，例如可使用：三苯基膾、三己基膾、三環己基膾、異丙基二苯基膾、二乙基

苯基膦、二苯基-2-吡啶基膦、4-(二甲基氨基)苯基二苯基膦、三丁基膦、二環己基苯基膦、苯氧基二苯基膦、三-tert-丁基膦、三-n-辛基膦，但不限定於此等。膦之使用量相對於原料化合物1莫耳，通常為1.0~10.0莫耳之範圍，宜為1.0~5.0莫耳之範圍，較佳為1.0~2.0莫耳之範圍。

#### 【0087】 (鹼)

用於光延反應之鹼的種類無特別限定，可使用任一種用於該業界中者。作為上述鹼，例如可使用，三乙基胺、二異丙基乙基胺、N-甲基嗎福林、咪唑、吡啶、4-二甲氨基吡啶、二甲基吡啶，但不限定於此等。鹼之使用量相對於原料化合物1莫耳，通常為1.0~10.0莫耳之範圍，宜為1.0~5.0莫耳之範圍，較佳為1.0~2.0莫耳之範圍。

#### 【0088】 (溶劑)

用於光延反應之溶劑的種類無特別限定，可使用任一種用於該業界中者。作為上述溶劑，例如可使用：甲苯、苯、四氫呋喃、二氯甲烷、二乙基醚、乙腈，但不限定於此等。溶劑之使用量只要反應會進行，可為任意量。若為業界人士則可適切地調整光延反應中之溶劑使用量。

#### 【0089】 (反應溫度)

光延反應之反應溫度無特別限定。於一個態樣中，從提升產率、抑制副產物、及經濟效率等觀點來看，上述反應溫度可例如為-20°C~200°C之範圍，宜為-10°C~150°C之範圍，較佳為-5°C~120°C之範圍。

#### 【0090】 (反應時間)

光延反應之反應時間無特別限定。於一個態樣中，從提升產率、抑制副產物、及經濟效率等觀點來看，上述反應時間可例如為0.5小時~48小時之範圍，宜為1小時~24小時之範圍，較佳為1小時~10小時之範圍。然而，若為業界人士則可適切地調整光延反應之反應時間。

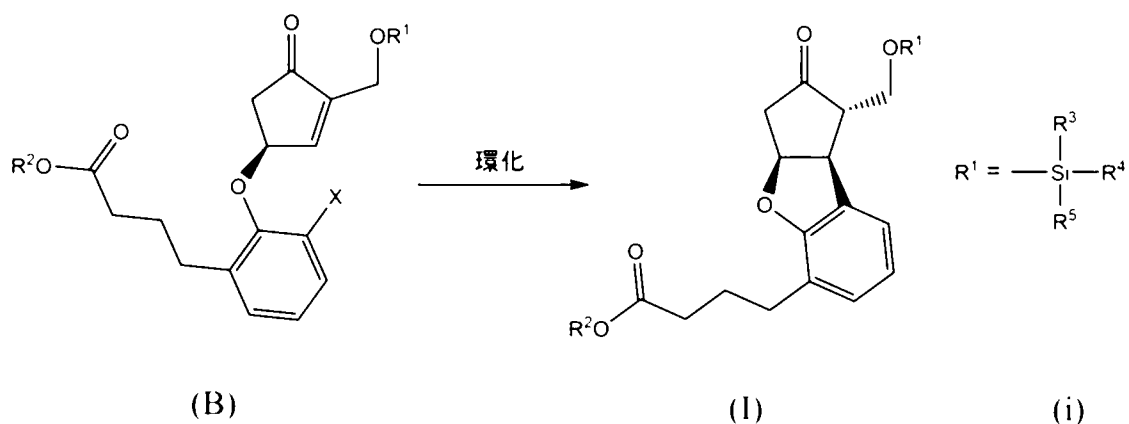
## 【0091】(後處理)

作為光延反應之後處理，進行用以取得從反應液而生之產物的一般處理即可。例如，於反應結束後之反應液添加水來中和，並使用一般的萃取溶劑，例如乙酸乙酯、二乙基醚、二氯甲烷、甲苯、己烷等進行萃取操作。從所得之萃取液真空蒸餾反應溶劑及萃取溶劑，則可獲得目的物。如此獲得之目的物，若有必要亦可進行矽膠柱層析、再結晶等一般的精製，進一步提高純度。

## 【0092】通式(I)所示之化合物或其光學活性物的製造

【0093】根據本揭示之一實施態樣，可使通式(B)所示之化合物或其光學活性物環化，而獲得通式(I)所示之化合物或其光學活性物。

[化學式15]



(式中，X表示鹵素原子， $R^1$ 表示通式(i)所示之矽基， $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 及 $R^5$ 如上所述)。

【0094】根據本揭示之適宜實施態樣，可於通式(B)所示之化合物或其光學活性物中進行自由基環化反應，藉此建構二環[3.3.0]辛烷骨架而獲得通式(I)所示之化合物或其光學活性物。更具體而言，上述自由基環化反應宜藉由使下述進行反應來實施：通式(B)所示之化合物或其光學活性物、有機錫氫化物、自由基引發劑。

## 【0095】(有機錫氫化物)

用於自由基環化反應之有機錫氫化物的種類無特別限定，可使用任一種用於該業界中者。作為有機錫氫化物，例如可使用：三甲基錫氫化物、三乙基錫氫化物、三丙基錫氫化物、三丁基錫氫化物、二甲基苯基錫氫化物、三苯基錫氫化物、三甲苯基錫氫化物或三辛基錫氫化物，但不限定於此等。有機錫氫化物之使用量相對於原料化合物1莫耳，通常為1.0~10.0莫耳之範圍，宜為1.0~6.0莫耳之範圍，較佳為1.0~3.0莫耳之範圍。

#### 【0096】(自由基引發劑)

用於自由基環化反應之自由基引發劑的種類無特別限定，可使用任一種用於該業界中者。作為自由基引發劑，例如可使用：2,2'-偶氮雙(異丁腈)、2,2'-偶氮雙(4-甲氧基-2,4-二甲基戊腈)、2,2'-偶氮雙(2,4-二甲基戊腈)、2,2'-偶氮雙(2-甲基丁腈)、1,1'-偶氮雙(環己烷-1-腈)、2,2'-偶氮雙(2-(2-咪唑啉-2-基)丙烷)二鹽酸鹽、2,2'-偶氮雙(2-(2-咪唑啉-2-基)丙烷)二鹽酸鹽二水合物、2,2'-偶氮雙(2-(2-咪唑啉-2-基)丙烷)、2,2'-偶氮雙(2-甲基丙脒)二鹽酸鹽、2,2'-偶氮雙(N-(羧乙基)-2-甲基丙脒)*n*水合物、2,2'-偶氮雙(2-甲基-N-(2-羥乙基)丙醯胺)、2,2'-偶氮雙(N-(2-丙烯基)-2-甲基丙醯胺)、2,2'-偶氮雙(N-丁基-2-甲基丙醯胺)或2,2'-偶氮雙(異丁酸)二甲基4,4'-偶氮雙(4-氰戊酸)，但不限定於此等。自由基引發劑之使用量相對於原料化合物1莫耳，通常為0.01~1.0莫耳之範圍，宜為0.1~0.5莫耳之範圍，較佳為0.1~0.3莫耳之範圍。

#### 【0097】(溶劑)

用於自由基環化反應之溶劑的種類無特別限定，可使用任一種用於該業界中者。作為上述溶劑，例如可使用：苯、甲苯、二甲苯、*n*-丁醇或二甲氧基乙烷，但不限定於此等。溶劑之使用量只要反應會進行，可為任意量。若為業界人士則可適切地調整自由基環化反應中之溶劑使用量。

#### 【0098】(反應溫度)

自由基環化反應之反應溫度無特別限定。於一個態樣中，從提升產率、抑制副產物、及經濟效率等觀點來看，反應溫度可例如為 $-20^{\circ}\text{C}$ ~ $200^{\circ}\text{C}$ 之範圍，宜為 $-10^{\circ}\text{C}$ ~ $150^{\circ}\text{C}$ 之範圍，較佳為 $-5^{\circ}\text{C}$ ~ $120^{\circ}\text{C}$ 之範圍。

#### 【0099】 (反應時間)

自由基環化反應之反應時間無特別限定。於一個態樣中，從提升產率、抑制副產物、及經濟效率等觀點來看，反應時間可例如為0.5小時~48小時之範圍，宜為1小時~24小時之範圍，較佳為1小時~10小時之範圍。然而，若為業界人士則可適切地調整自由基環化反應之反應時間。

#### 【0100】 (後處理)

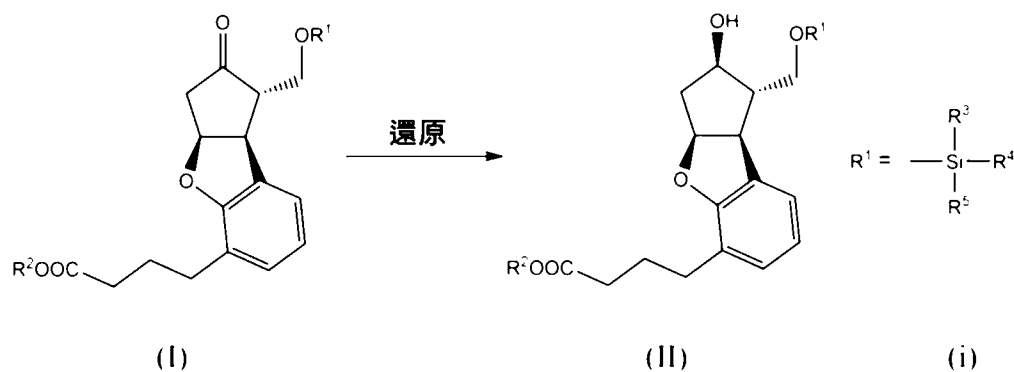
作為自由基環化反應之後處理，進行用以取得從反應液而生之產物的一般處理即可。例如，後處理中，亦可於反應結束後之反應液添加水來中和，使用一般的萃取溶劑，例如：乙酸乙酯、二乙基醚、二氯甲烷、甲苯、己烷等進行萃取操作。從用如此的萃取處理而得之萃取液真空蒸餾反應溶劑及萃取溶劑，則可獲得目的物。如此獲得之目的物，若有必要亦可進行矽膠柱層析、再結晶等一般的精製，進一步提高純度。

#### 【0101】 通式(II)所示之化合物或其光學活性物的製造

又，根據本揭示之一實施態樣，可還原通式(I)所示之化合物或其光學活性物而獲得通式(II)所示之化合物或其光學活性物。

【0102】 根據本揭示之適宜實施態樣，可使還原劑作用於通式(I)所示之化合物或其光學活性物，來還原通式(I)所示之化合物或其光學活性物之羰基，使其立體選擇性地轉換為醇基。

[化學式16]



(式中， $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 及 $R^5$ 係如上所述)。

### 【0103】 (還原劑)

用於上述還原反應之還原劑的種類無特別限定，可使用任一種用於該業界中者。例如，作為還原劑，例如可使用：硼氫化鈉、硼氫化鋰、氰基硼氫化鈉、三乙醯氧基硼氫化鈉、硼烷錯合物、三(sec-丁基)硼氫化鋰、三(sec-丁基)硼氫化鈉、三(sec-丁基)硼氫化鋰或三乙基硼氫化鋰(superhydride)，但不限定於此等。還原劑之使用量(換算為氫化物)相對於原料化合物1莫耳，通常為1.0~30.0莫耳之範圍，宜為1.0~20.0莫耳之範圍，較佳為1.0~10.0莫耳之範圍。

### 【0104】 (反應溶劑)

用於還原反應之反應溶劑的種類無特別限定，可使用任一種用於該業界中者。作為反應溶劑，例如可使用：甲醇、乙醇、THF、此等之混合溶劑，但不限定於此等。溶劑之使用量只要反應會進行，可為任意量。若為業界人士則可適切地調整還原反應中之溶劑使用量。

### 【0105】 (反應溫度)

還原反應之反應溫度無特別限定。於一個態樣中，從提升產率、抑制副產物、及經濟效率等觀點來看，反應溫度可例如為 $-78^{\circ}\text{C}$ ~ $100^{\circ}\text{C}$ 之範圍，宜為 $-40^{\circ}\text{C}$ ~ $70^{\circ}\text{C}$ 之範圍，較佳為 $-20^{\circ}\text{C}$ ~ $20^{\circ}\text{C}$ 之範圍。

### 【0106】 (反應時間)



體而言可舉出：乙醯基、丙醯基、丁醯基、異丁醯基、戊醯基、己醯基、三甲基乙醯基、苯甲醯基、p-甲氧基苯甲醯基、p-苯基苯甲醯基等。上述保護基亦可以鹵素原子取代，該鹵素原子係氟原子或氯原子。

**【0110】** 根據本揭示之適宜實施態樣，係在鹼存在下使酸酐或醯氯作用，藉此於通式(II)所示之化合物或其光學活性物導入醯基，獲得羥基被醯基保護之通式(III)所示之化合物或其光學活性物。

**【0111】 (酸酐或醯氯)**

作為用於羥基之保護反應的酸酐或醯氯，例如可使用：氯化乙醯、氯化丙醯、氯化丁醯、氯化異丁醯、氯化戊醯、氯化己醯、氯化三甲基乙醯、氯化苯甲醯、氯化p-甲氧基苯甲醯、氯化p-苯基苯甲醯、乙酸酐、丙酸酐、丁酸酐、異丁酸酐、戊酸酐、己酸酐、三甲基乙酸酐等，但不限定於此等。酸酐或醯氯之使用量相對於原料化合物1莫耳，通常為1.0~100.0莫耳之範圍，宜為1.0~50.0莫耳之範圍，較佳為1.0~30.0莫耳之範圍。

**【0112】 (鹼)**

用於羥基之保護反應的鹼無特別限定，例如可使用：三乙基胺、二異丙基乙基胺、N-甲基嗎福林、咪唑、吡啶、二甲基吡啶。鹼之使用量相對於原料化合物1莫耳，通常為1.0~100.0莫耳之範圍，宜為1.0~50.0莫耳之範圍，較佳為1.0~30.0莫耳之範圍。

**【0113】 (催化劑)**

用於羥基之保護反應的催化劑無特別限定，例如可使用4-二甲氨基吡啶。催化劑之使用量相對於原料化合物1莫耳，通常為0.01~1.0莫耳之範圍，宜為0.05~0.5莫耳之範圍，較佳為0.1~0.3莫耳之範圍。

**【0114】 (反應溫度)**

用於羥基之保護反應的反應溫度無特別限定。於一個態樣中，從提升產率、



【0118】 根據本發明之適宜實施態樣，可使酸作用於通式(III)所示之化合物或其光學活性物來去除式(i)所示之矽基，藉此獲得通式(IV)所示之化合物或其光學活性物。

【0119】 (酸)

用於去矽化反應之酸的種類無特別限定，可使用該技術領域中通常使用的有機酸及無機酸之任一者。作為酸，例如可使用：鹽酸、硫酸、PTSA、具有磺酸殘基之離子交換樹脂，但不限定於此等。酸之使用量只要反應會進行，可為任意量。若為業界人士則可適切調整去矽化反應之溶劑的使用量。

【0120】 (反應溶劑)

用於去矽化反應之反應溶劑的種類無特別限定，若為該技術領域中通常所使用者，可使用任一者。作為反應溶劑，例如可使用：二乙基醚、THF、1,4-二氧六環、1,2-二甲氧基乙烷、甲醇、乙醇、1-丙醇、2-丙醇、1-丁醇、2-丁醇、tert-丁醇、水及此等之混合物，但不限定於此等。溶劑之使用量只要反應會進行，可為任意量。

【0121】 (反應溫度)

去矽化反應之反應溫度無特別限定。於一個態樣中，從提升產率、抑制副產物、及經濟效率等觀點來看，反應溫度為 $-78^{\circ}\text{C}$ ~ $150^{\circ}\text{C}$ 之範圍，宜為 $-40^{\circ}\text{C}$ ~ $100^{\circ}\text{C}$ 之範圍，較佳為 $-20^{\circ}\text{C}$ ~ $80^{\circ}\text{C}$ 之範圍。

【0122】 (反應時間)

去矽化反應之反應時間無特別限定。於一個態樣中，從提升產率、抑制副產物、及經濟效率等觀點來看，反應時間為0.5小時~48小時之範圍，宜為1小時~24小時之範圍，較佳為1小時~10小時之範圍。

【0123】 (後處理)

作為去矽化反應之後處理，進行用以取得從反應液而生之產物的一般處理

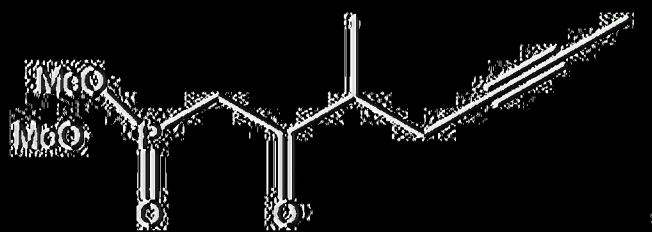
即可。例如，後處理中，亦可於反應結束後之反應液添加水來中和，使用一般的萃取溶劑，例如：乙酸乙酯、二乙基醚、二氯甲烷、甲苯、己烷等進行萃取操作。從用如此的萃取操作而得之萃取液真空蒸餾反應溶劑及萃取溶劑，則可獲得目的物。如此獲得之目的物，若有必要亦可進行矽膠柱析、蒸餾、再結晶等一般的精製，進一步提高純度。

〔0124〕 從通式(III)所示之化合物或其光學活性物製造貝前列素或其光學活性物

根據本發明之一實施態樣，可使通式(IV)所示之化合物或其光學活性物衍生化，而獲得貝前列素或其光學活性物。

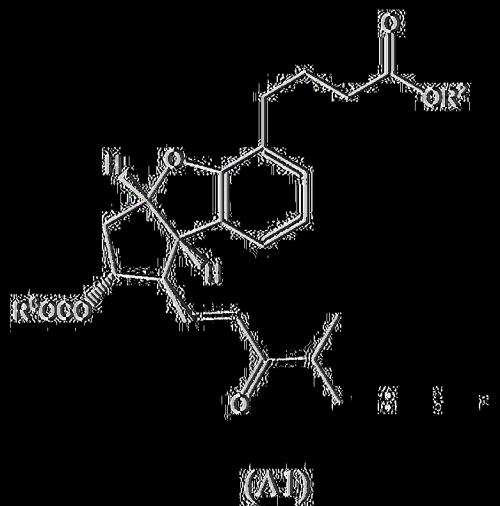
〔0125〕 根據本發明之適宜實施態樣，係將通式(IV)所示之化合物或其光學活性物的一級經基氧化，形成對應的醛，接下來，與下式之側鏈耦合：

〔化學式19〕



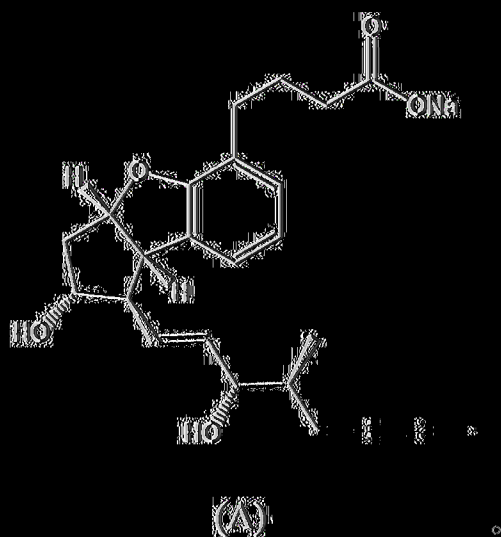
形成通式(A1)所示之化合物：

〔化學式20〕



將上述側鏈中之酮還原，去除殘留的 $R^2$ 及 $R^6$ ，並將末端羧基轉換為陽離子，而形成通式(A)所示之化合物或其光學活性物：

[化學式21]



(0126) 將通式(IV)所示之化合物或其光學活性物衍生化，而獲得貝前列素或其光學活性物之上述手法，可依據專利文獻3所記載之方法來實施。

(0127) 合成中間物/使用

從通式(III)所示之化合物或其光學活性物製造貝前列素或其光學活性物

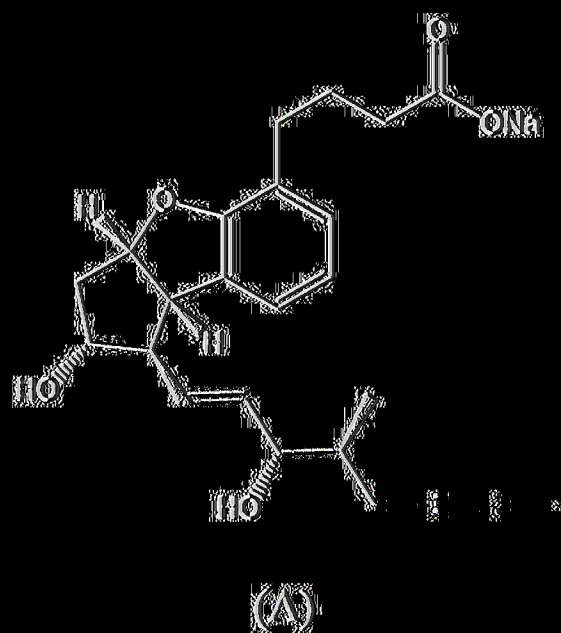
如上所述，通式(II)或(III)任一者所示之化合物或其光學活性物，可作為貝前列素或其光學活性物的製造中之合成中間物來有利地利用。

(0128) 因此，根據本發明之適宜態樣，係提供一種用以製造貝前列素或其光學活性物之試劑，其係包含通式(II)或(III)任一者所示者或其光學活性物而成。

(0129) 又，根據本發明之適宜態樣，係提供一種使用通式(II)或(III)任一者所示之化合物或其光學活性物之用途，該用途係將該化合物或其光學活性物作為用以製造貝前列素或其光學活性物之試劑。

(0130) 又，根據本發明之適宜態樣，上述貝前列素之光學活性物係式(A)所示者。

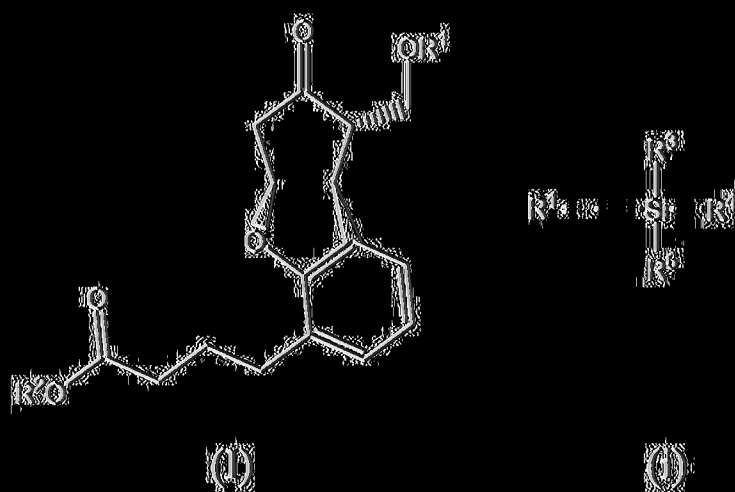
[化學式22]



(0131) 又，根據本發明之一實施態樣，係提供下述者。

[1] 一種下述通式(0)所示之化合物或其光學活性物：

[化學式23]

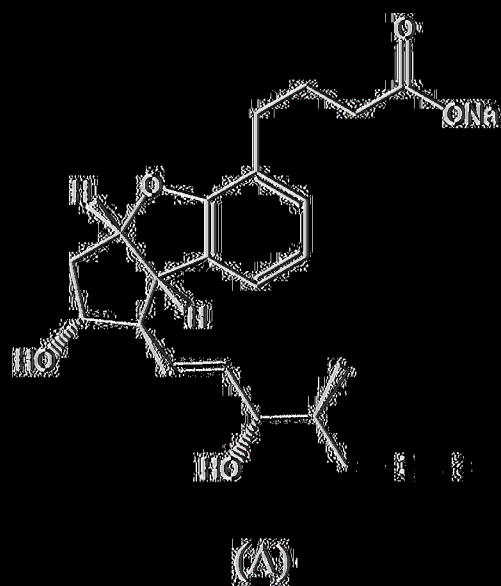


(式中， $R^1$ 表示通式(0)所示之取代基， $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 及 $R^5$ 各自獨立表示可具有取代基之脂肪族羥基、可具有取代基之芳香族羥基、或可具有取代基且組合脂肪族羥基及芳香族羥基而形成之官能基)。

[2]如[1]之化合物或其光學活性物，其中 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 及 $R^5$ 各自獨立表示可具有取代基之烷基、可具有取代基之芳基或可具有取代基之芳烷基。

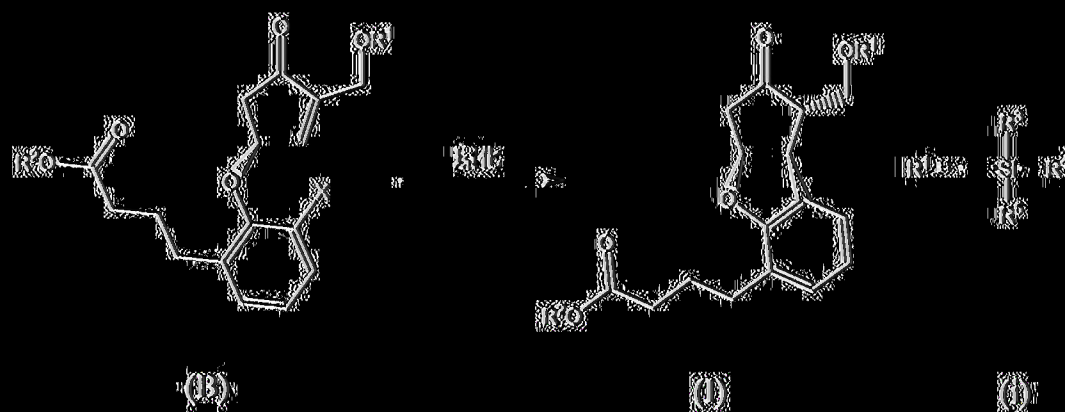
[3]如[1]或[2]之化合物或其光學活性物，其中 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 及 $R^5$ 各自獨立表示可具有取代基之 $C_1$ ~ $C_6$ 烷基、可具有取代基之 $C_6$ ~ $C_{10}$ 芳基或可具有取代基之





[8] 一種製造通式(A)所示之化合物或其光學活性物之方法，係包含下述步驟而成：使通式(B)所示之化合物或其光學活性物環化，而獲得通式(A)所示之化合物或其光學活性物；

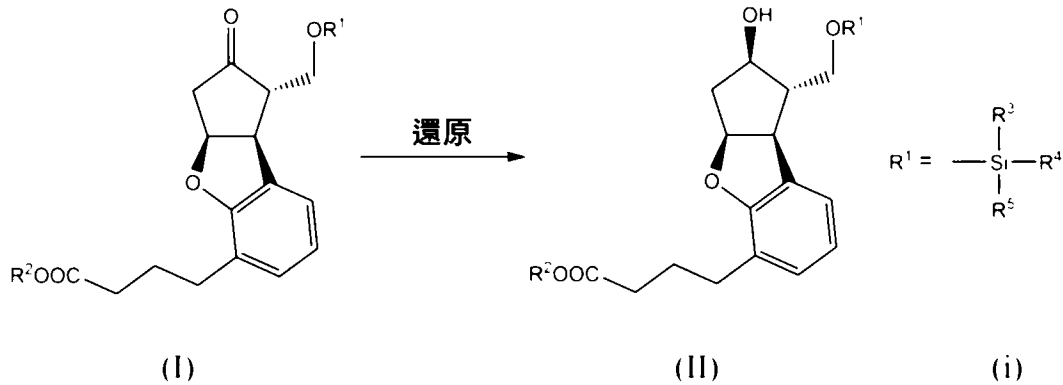
[化學式26]



(式中，X表示鹵素原子，R<sup>1</sup>表示通式(1)所示之取代基，R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>及R<sup>5</sup>各自獨立表示可具有取代基之脂肪族羥基、可具有取代基之芳香族羥基、或可具有取代基且組合脂肪族羥基及芳香族羥基而形成之官能基)。

[9] 一種製造通式(C)所示之化合物或其光學活性物之方法，係包含下述步驟而成：環化通式(A)所示之化合物或其光學活性物，而獲得通式(C)所示之化合物或其光學活性物；

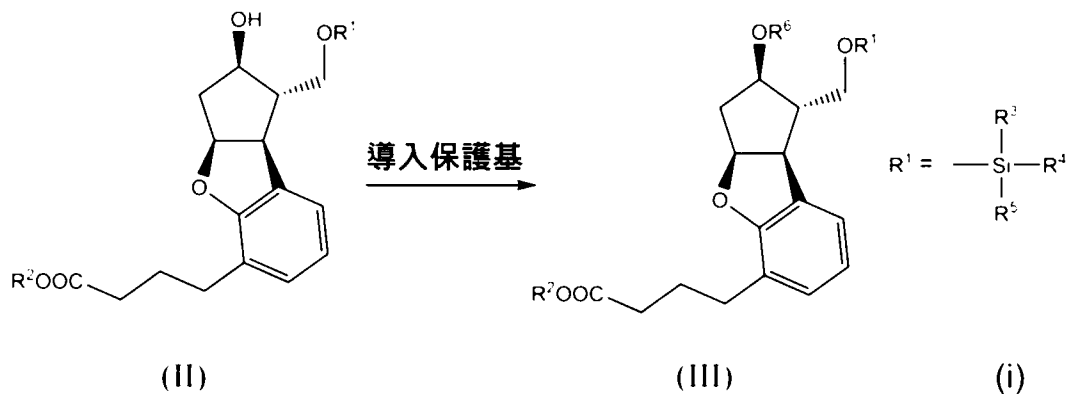
## [化學式27]



(式中， $R^1$ 表示通式(i)所示之矽基， $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 及 $R^5$ 各自獨立表示可具有取代基之脂肪族烴基、可具有取代基之芳香族烴基、或可具有取代基且組合脂肪族烴基及芳香族烴環基而形成之官能基)。

[10]一種製造通式(III)所示之化合物或其光學活性物之方法，係包含下述步驟而成：導入保護基至通式(II)所示之化合物或其光學活性物之烴基，而獲得通式(III)所示之化合物或其光學活性物；

## [化學式28]

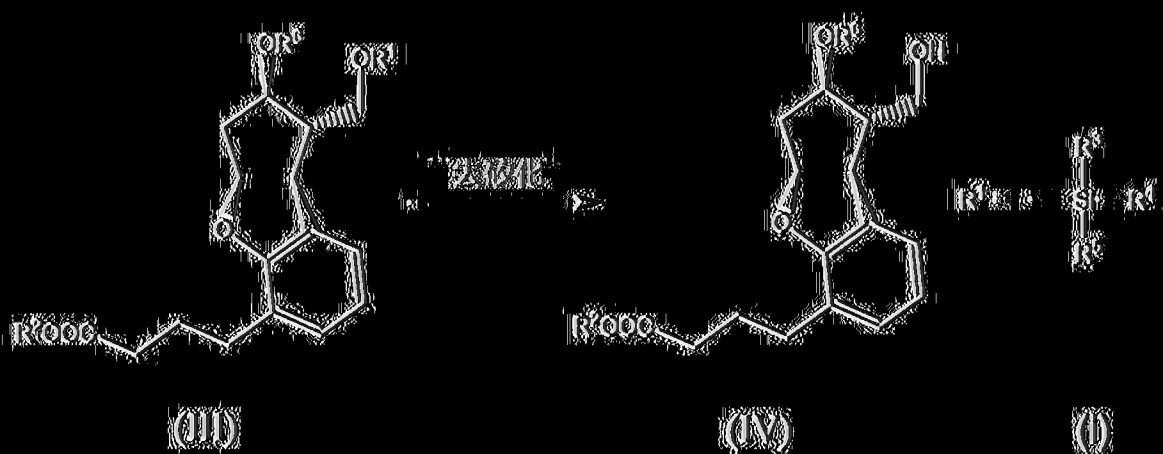


(式中， $R^1$ 表示通式(i)所示之矽基， $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 及 $R^5$ 各自獨立表示可具有取代基之脂肪族烴基、可具有取代基之芳香族烴基、或可具有取代基且組合脂肪族烴基及芳香族烴環基而形成之官能基， $R^6$ 表示矽基以外之烴基的保護基)。

[11]一種製造通式(IV)所示之化合物或其光學活性物之方法，係包含下述步

驟而成：將藉由如[10]之方法而得之通式(III)所示之化合物或其光學活性物去砷化，而獲得通式(IV)所示之化合物或其光學活性物。

[化學式29]

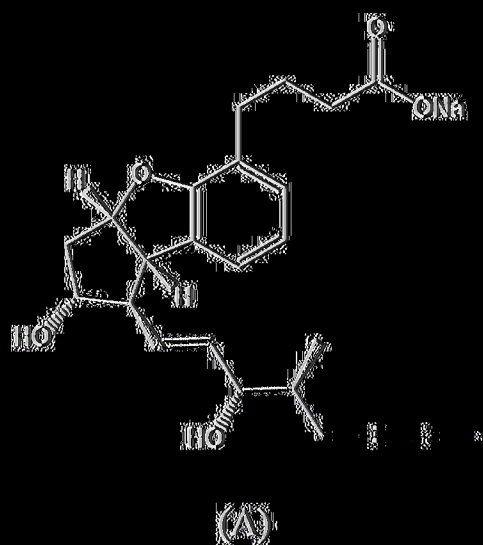


(式中，R<sup>1</sup>表示通式(I)所示之砷基，R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>及R<sup>5</sup>各自獨立表示可具有取代基之脂肪族羥基、可具有取代基之芳香族羥基、或可具有取代基且組合脂肪族羥基及芳香族羥環基而形成之官能基，R<sup>6</sup>表示砷基以外之羥基的保護基)。

[12]如[8]至[11]中任一項之方法，其係用以製造具前列素或其光學活性物。

[13]如[12]之方法，其中上述具前列素之光學活性物係式(A)所示者：

[化學式30]

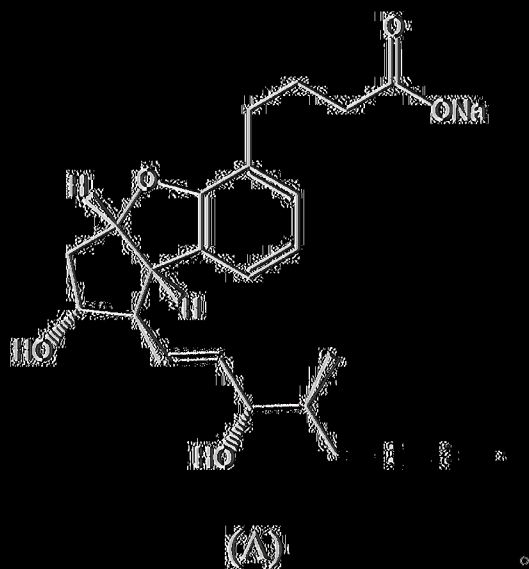


[14]一種如[1]至[5]中任一項之通式(I)或(II)所示之化合物或其光學活性物之

用途，該化合物或其光學活性物係作為用以製造貝前列素或其光學活性物之試劑。

[15]如[14]之用途，其中上述貝前列素之光學活性物係式(A)所示者：

[化學式31]



[(0132)] [實施例]

以下例舉實施例來更詳細說明本揭示，但本揭示不受此等實施例所限制。此外，實施例及參考例之各物性係使用以下機器測定。

<sup>1</sup>H核磁共振光譜法(<sup>1</sup>H NMR)，<sup>13</sup>C核磁共振光譜法(<sup>13</sup>C NMR)：JNM-AL400(JEOL製)

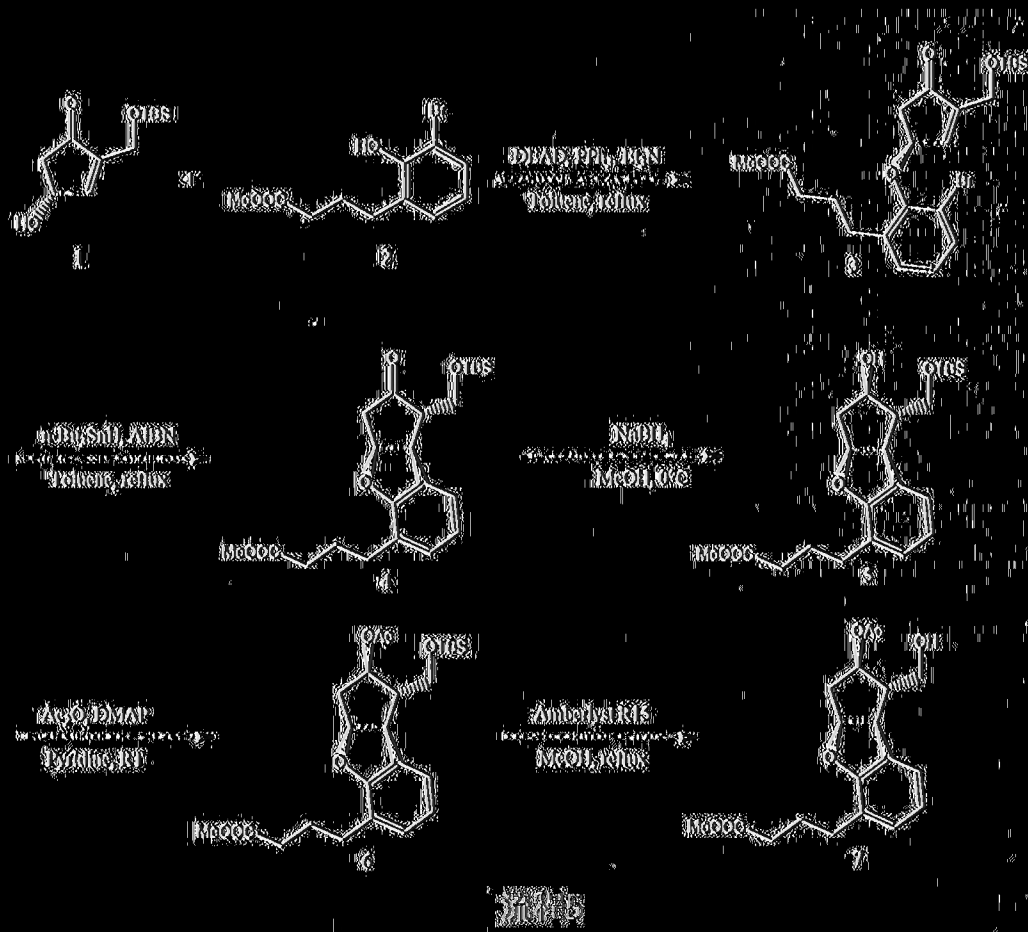
內部標準物質：四甲基砒烷。

[(0133)] 貝前列素或其光學活性物之合成中間物的製造

遵循以下流程5，製造貝前列素或其光學活性物之合成中間物。下述流程5中，化合物1~7各自對應通式(B1)、(B2)、(B)、(I)、(II)、(III)、(IV)所示之化合物。又，如上所述，對應通式(IV)所示之化合物之化合物7，係可遵循專利文獻3所記載之方法而轉換為貝前列素或其光學活性物之合成中間物。

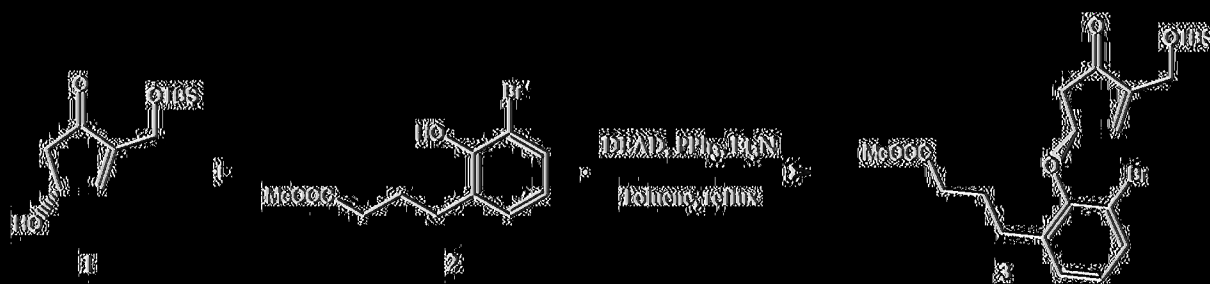
以下，對各反應進行說明。

[0134] [化學式32]



[0135] 例1：(4S)-4-(2-溴-6-(3-(甲氧羰基)苯氧基)-2-((tert-丁基)二甲氧基)氧甲基)-2-環戊烯-1-酮(化合物3)的製造

[化學式33]



[0136] 在氮氣體環境下將化合物1(0.91g, 3.7mmol, 鏡像異構物超越率99.5%)溶解於甲苯，並於室溫下依序添加化合物2：1.0g(3.7mmol)、三苯基膦1.18g(4.5mmol)、三乙基胺0.46g(4.5mmol)。將所得之反應液冷卻至0°C，添加DEAD(2.2mol/L 甲苯溶液)2.0mL，於室溫下攪拌2小時後，回流3小時。將所得之

反應液冷卻至室溫，並將其濃縮。之後，以矽膠柱層析對所得之殘渣進行精製(己烷：酸乙基=8：1)，獲得黃色油狀物質之化合物3(1.58g，產率85%)。

[(0137)] (化合物3)

Pale yellow oil

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  : 0.071(s,3H),0.084(s,3H),0.90(s,9H),1.88,1.95(m,2H),2.30(t,J: 1.6Hz,2H),2.61,2.76(m,2H),2.82(dd,J: 18.6,2.4Hz,1H),2.93(dd,J: 18.6,6.0Hz,1H),3.65(s,3H),4.40,4.43(m,2H),5.36-5.39(m,1H),6.98(t,J: 7.8Hz,1H),7.18(d,J: 7.8Hz,1H),7.44,7.46(m,2H)。

$^{13}\text{C}$  NMR( $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  : 5.5,5.4,17.7,24.8,25.3,29.7,32.7,42.7,51.0,57.4,78.5,116.9,120.8,125.2,129.2,131.4,136.4,148.4,152.8,173.1,203.1。

[(0138)] 例2：4-((1S,2R,3aS,8bS)-1-(tert-丁基-2-甲氧基)氧甲基-2-側氧基-2,3,3a,8b-四氫-1H-環戊[b]苯并呋喃-5-基)丁酸甲基酯(化合物4)的製造

[(化學式34)]



[(0139)] 將例1所得之化合物3(1.58g，產率3.2mmol)溶解於甲苯30ml，並以可流。花費1小時將三丁基錫氯化物1.2ml(4.2mmol)及偶氮基丁腈68mg(0.42mmol)之甲苯10ml溶液添加於所得之溶液。將反應混合物冷卻至室溫後，添加KOH飽和 aqueous solution 20ml使反應停止。之後，進行矽藻土過濾，並以AcOH和Et<sub>2</sub>O進行分液。以

無水硫酸鎂乾燥有機相。以過濾去除乾燥劑，並以旋轉蒸發器去除溶劑。之後，以管柱層析法(正己烷：乙酸乙酯 9：1)進行精製，獲得淡黃色油狀物質之化合物4(0.88g，產率66%，鏡像異構物超越率99.4%)。

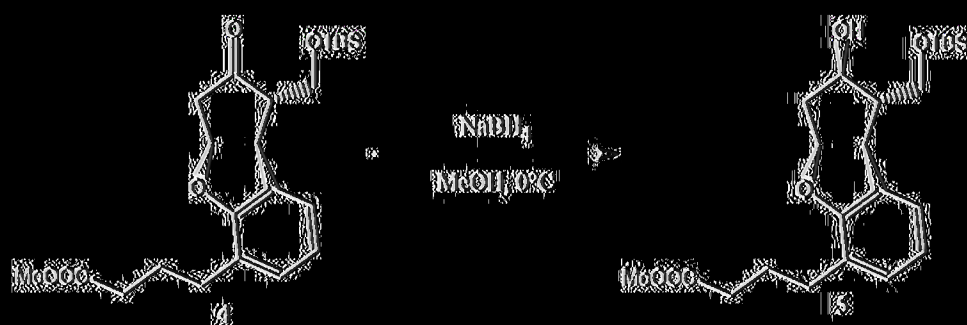
(0140) | (化合物4)

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  : 0.06(s,3H),0.09(s,3H),0.91(s,9H),1.91-1.98(m,2H),2.33(t,J: 7.6Hz,2H),2.45-2.48(m,1H),2.61(td,J: 7.6,2.8Hz,2H),2.67(dd,J: 20.0,3.6Hz,1H),2.75(dd,J: 20.0,6.5Hz,1H),3.65(s,3H),3.84(dd,J: 9.6,3.8Hz,1H),4.03(dd,J: 9.6,3.8Hz,1H),4.08(dd,J: 8.4,4.4Hz,2H),5.34(td,J: 7.2,4.0Hz,1H),6.82(t,J: 7.6Hz,1H),6.97(d,J: 7.3Hz,1H),7.04(d,J: 7.3Hz,1H)。

(0141) |  $^{13}\text{C}$ NMR( $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  : 5.65, 5.61,18.2,24.7,25.8,29.1,33.4,45.7,47.2,51.5,57.6,63.1,83.0,121.1,122.4,123.7,129.1,130.0,157.3,174.0,217.6。

(0142) | 例3：4-((1S,2R,3aS,8bS)-1-(tert-丁基(2-甲基苄基)氧)甲基-2-巰基-2,3,3a,8b-四氫-1H-環戊[b]苯并呋喃-5-基)丁酸甲基酯(化合物5)的製造

[化學式35]



(0143) | 將化合物4(0.88g,2.1mmol)溶解於MeOH:10ml，並用冰進行冷卻。將溶解於MeOH:15ml中之 $\text{NaBH}_4$ :0.12g(3.2mmol)滴入所得之溶液，攪拌2小時。於所得之反應液添加丙酮使反應停止，並濃縮所得之溶液。於所得之殘渣添加乙酸乙酯，並以飽和食鹽水洗淨，接著以無水硫酸鎂進行乾燥。以過濾從所得之混

合物去除乾燥劑，並以旋轉蒸發器去除溶劑，接著以矽膠柱層析(己烷：乙酸乙酯 8：1~4：1)進行精製，獲得淡黃色油狀物質之化合物5(0.56g，產率63%，鏡像異構物超越率99.4%)。

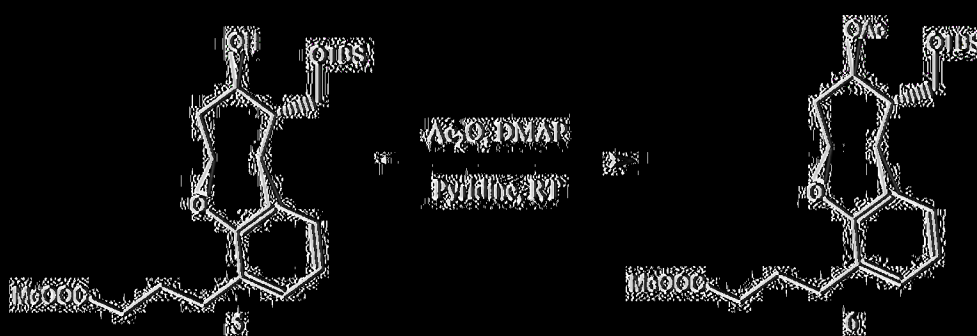
(0144) (化合物5)

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$  :  $\delta$  : 0.09(s,3H),0.10(s,3H),0.91(s,9H),1.87-2.08(m,3H),2.12-2.18(m,1H),2.32(t,J: 7.7Hz,2H),2.35(d,J: 3.6Hz,1H),2.53-2.62(m,3H),3.41(dd,J: 8.0,6.8Hz,1H),3.65(s,3H),3.72(dd,J: 10.0,7.2Hz,1H),3.91(dd,J: 10.0,5.2Hz,1H),4.10-4.11(m,1H),5.10-5.15(m,1H),6.78(t,J: 7.7Hz,1H),6.94(d,J: 7.0Hz,1H),7.01(d,J: 7.7Hz,1H)。

(0145)  $^{13}\text{CNMR}(\text{CDCl}_3)$  :  $\delta$  : 5.55, 5.51, 18.2, 24.7, 25.8, 29.1, 33.3, 41.9, 47.5, 51.5, 56.8, 65.1, 75.9, 85.7, 120.5, 121.9, 123.3, 128.7, 130.4, 157.0, 174.1。

(0146) 例4：4-((1S,2R,3aS,8bS)-2-乙醯氧基-1-(tert-丁基(甲氧基)氧甲基)-2,3,3a,8b-四氫-1H-環戊[*b*]苯并吡喃-5-基)丁酸甲基酯(化合物6)的製造

[化學式36]



(0147) 將化合物5(0.32g，0.76mmol)溶解於吡啶1.3mL，並添加DMAP 19mg(0.15mmol)。一邊以冰冷卻乙酸酐1.36g(15mmol)一邊將其滴下，並於室溫攪拌2小時。反應結束後，添加飽和碳酸氫鈉水溶液300ml使反應停止。添加乙酸乙酯並以飽和食鹽水洗淨，接著以無水硫酸鎂進行乾燥。以過濾去除乾燥劑，

並以旋轉蒸發器去除溶劑。之後，以矽膠柱層析(己烷：乙酸乙酯=9：1)進行精製，獲得淡黃色油狀物質之化合物6(0.30g，產率85%)。

(0148) (化合物6)

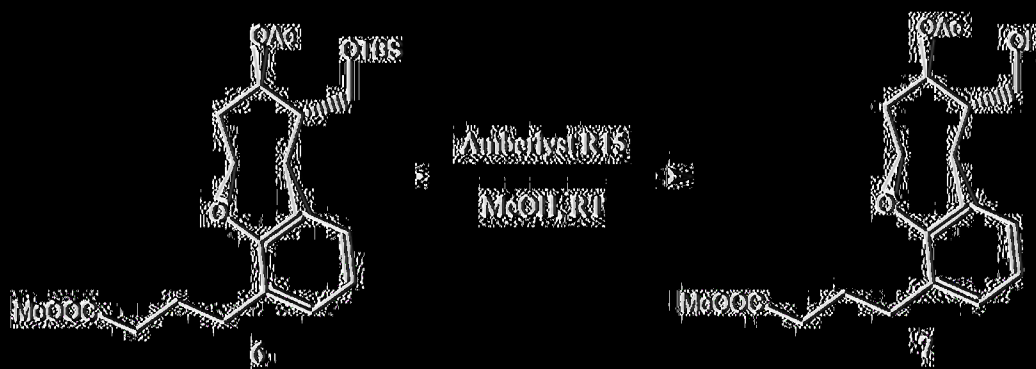
$^1\text{H}$  NMR( $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  : 0.08(m,3H),0.09(m,3H),0.91(s,9H),1.71(s,3H),1.90-1.97(m,2H),2.10-2.16(m,1H),2.32-2.39(m,3H),2.47-2.66(m,3H),3.60(s,3H),3.68-3.74(m,3H),4.99-5.02(m,1H),5.21-5.25(m,1H),6.70(d, $J$ :7.0Hz,1H),6.84(d, $J$ :7.0Hz,1H),6.92(d, $J$ :7.0Hz,1H)。

(0149)  $^{13}\text{C}$  NMR( $\text{CDCl}_3$ )

$\delta$  : 5.5,18.2,20.8,24.9,25.8,29.2,33.4,39.8,48.4,51.4,55.5,63.4,77.8,86.8,120.3,122.0,122.8,128.5,130.7,157.4,170.7,174.1。

(0150) 例5：4-((1S,2R,3aS,8bS)-2-乙醯氧基-1-氧甲基-2,3,3a,8b-四氫-1H-環戊[b]苯并呋喃-5-基)丁酸甲酯(化合物7)的製造

[化學式37]



(0151) 將化合物6(0.3g，6.5mmol)溶解於甲醇5ml，並添加Amberlyst15(30mg)回流5小時。以過濾去除離子交換樹脂後，濃縮濾液，並以矽膠柱層析(己烷：乙酸乙酯=1：1)對殘留物進行精製，獲得淡黃色油狀物質之化合物7(0.19g，產率84%，鏡像異構物超越率99.3%)。

(0152) (化合物7)

$^1\text{H}$  NMR( $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  : 1.85(3H,s),1.92-1.96(2H,m),2.09-2.27(4H,m),2.34-

2.63(4H,m),3.66(3H,s),3.68-3.74(2H,m),5.07(1H,q,J=6.0Hz),5.17-5.19(1H,m),6.78(1H,t,J=7.2Hz),6.94(1H,d,J=7.6Hz),7.03(1H,d,J=7.2Hz)。

【0153】  $^{13}\text{C}$ NMR( $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  :  
20.9,24.8,29.1,33.3,38.9,47.8,51.3,55.4,62.2,75.6,85.8,120.3,121.9,122.8,128.5,130.3,157.2,171.2,174.0。

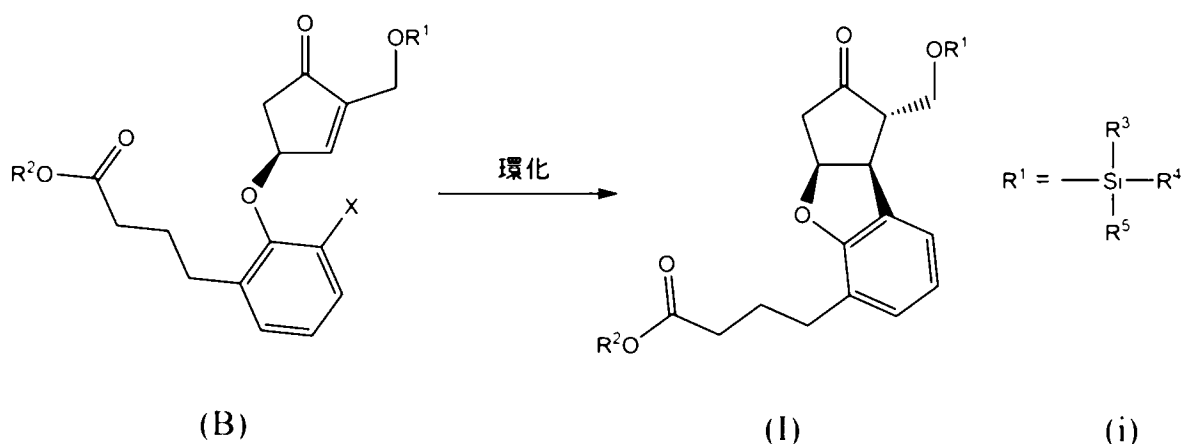
【0154】 根據本揭示，可提供一種貝前列素或其光學活性物之嶄新的合成中間物及其製造方法。根據本揭示，使用源自特定結構之掌性建構組元的合成中間物，可有效率地製造貝前列素或其光學活性物，有利於工業生產。





所示之化合物或其光學活性物；

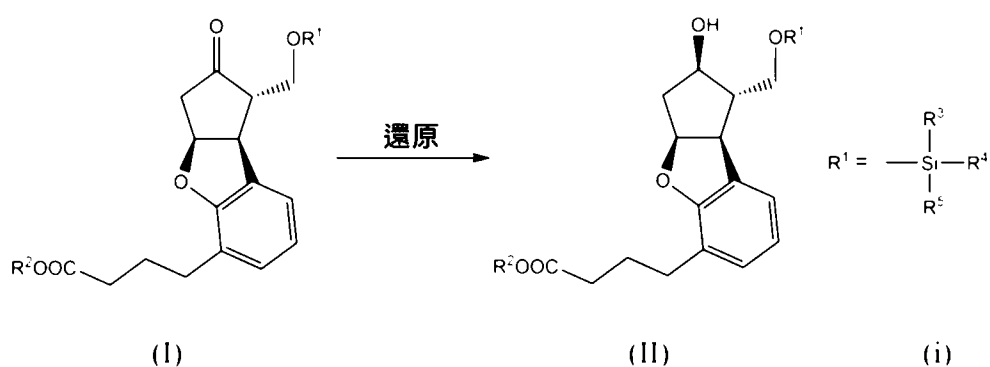
[化學式4]



(式中，X表示鹵素原子，R<sup>1</sup>表示通式(i)所示之矽基，R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>及R<sup>5</sup>各自獨立表示可具有取代基之脂肪族烴基、可具有取代基之芳香族烴基、或可具有取代基且組合脂肪族烴基及芳香族烴環基而形成之官能基)。

**【請求項9】** 一種製造通式(II)所示之化合物或其光學活性物之方法，係包含下述步驟而成：還原通式(I)所示之化合物或其光學活性物，而獲得通式(II)所示之化合物或其光學活性物；

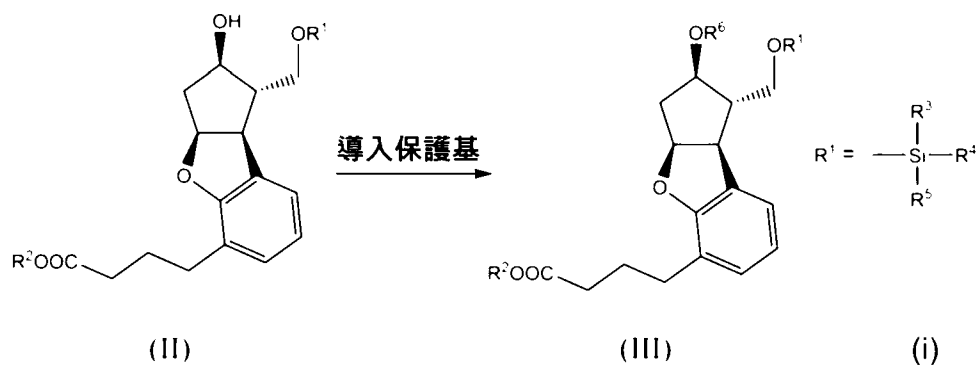
[化學式5]



(式中，R<sup>1</sup>表示通式(i)所示之矽基，R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>及R<sup>5</sup>各自獨立表示可具有取代基之脂肪族烴基、可具有取代基之芳香族烴基、或可具有取代基且組合脂肪族烴基及芳香族烴環基而形成之官能基)。

【請求項10】一種製造通式(III)所示之化合物或其光學活性物之方法，係包含下述步驟而成：導入保護基至通式(II)所示之化合物或其光學活性物之羥基，而獲得通式(III)所示之化合物或其光學活性物；

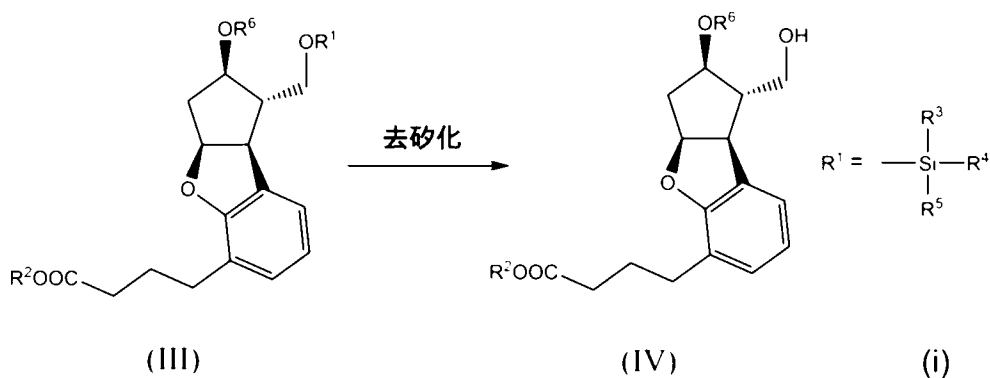
[化學式6]



(式中， $R^1$ 表示通式(i)所示之矽基， $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 及 $R^5$ 各自獨立表示可具有取代基之脂肪族羥基、可具有取代基之芳香族羥基、或可具有取代基且組合脂肪族羥基及芳香族羥環基而形成之官能基， $R^6$ 表示矽基以外之羥基的保護基)。

【請求項11】一種製造通式(IV)所示之化合物或其光學活性物之方法，係包含下述步驟而成：將藉由如請求項10之方法而得之通式(III)所示之化合物或其光學活性物去矽化，而獲得通式(IV)所示之化合物或其光學活性物；

[化學式7]



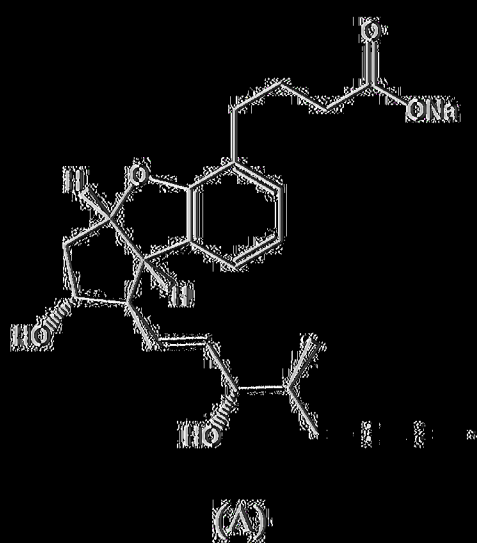
(式中， $R^1$ 表示通式(i)所示之矽基， $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 及 $R^5$ 各自獨立表示可具有取

代基之脂肪族羥基、可具有取代基之芳香族羥基、或可具有取代基且組合脂肪族羥基及芳香族羥基而形成之官能基， $R^6$ 表示取代基以外之羥基的保護基)。

〔請求項12〕如請求項8至11中任一項之方法，其係用以製造貝前列素或其光學活性物。

〔請求項13〕如請求項12之方法，其中前述貝前列素之光學活性物係式(A)所示者：

〔化學式8〕



〔請求項14〕一種如請求項1或5之通式(II)或(III)所示之化合物或其光學活性物之用途，該化合物或其光學活性物係作為用以製造貝前列素或其光學活性物之試劑。

〔請求項15〕如請求項14之用途，其中前述貝前列素之光學活性物係式(A)所示者：

〔化學式9〕

