



(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 104370786 B

(45)授权公告日 2019.07.05

(21)申请号 201410400057.0

(22)申请日 2014.08.14

(65)同一申请的已公布的文献号

申请公布号 CN 104370786 A

(43)申请公布日 2015.02.25

(30)优先权数据

13/967,473 2013.08.15 US

(73)专利权人 佳和桂科技股份有限公司

地址 中国台湾桃园县杨梅市幼狮工业区狮
四路2号

(72)发明人 魏士益 叶有芝 许敏冠 高立达

(74)专利代理机构 北京律盟知识产权代理有限
责任公司 11287

代理人 容春霞

(51)Int.Cl.

C07C 405/00(2006.01) (续)

(56)对比文件

WO 2011/008756 A1,2011.01.20,说明书第
8页第1-3行,第24页第24-25行,第25页第2-3行,
第26页第1-2行,第31页工艺路线2,第32页第5-
16行,第46-49页实施例1-3,第64页实施例11.WO 2010/096123 A2,2010.08.26,说明书第
10页第3行至第12页第2行.WO 2011/008756 A1,2011.01.20,说明书第
8页第1-3行,第24页第24-25行,第25页第2-3行,第26页第1-2行,第31页工艺路线2,第32页第5-
16行,第46-49页实施例1-3,第64页实施例11.WO 2010/104344 A2,2010.09.16,说明书第
[4],[12],[25],[30]-[36],[52]-[55]段.WO 2010/104344 A2,2010.09.16,说明书第
[4],[12],[25],[30]-[36],[52]-[55]段.WO 2013/093528 A1,2013.06.27,说明书第
7页工艺路线1.WO 2013/093528 A1,2013.06.27,说明书第
7页工艺路线1.WO 2013/037479 A1,2013.03.21,权利要求
6.WO 01/55101 A2,2001.08.02,说明书实施
例16.US 2005/0209337 A1,2005.09.22,说明书
第[0221],[0223],[0225],[0227],[0230],
[0235]段.WO 2011/005505 A2,2011.01.13,说明书第
6页结构式部分.US 2004/0023954 A1,2004.02.05,说明书
第[0117]段化合物49,第[0119]段化合物54.US 4049648 A,1977.09.20,说明书第1栏第
10行至第168栏第15行. (续)

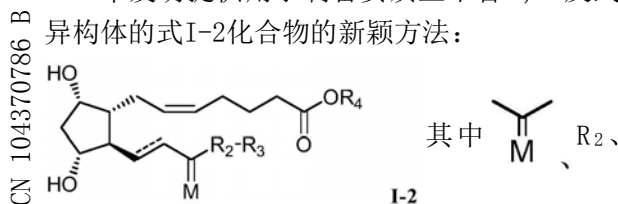
审查员 刘红彦

权利要求书10页 说明书55页

(54)发明名称

用于制备无异构体的前列腺素的方法和中
间体

(57)摘要

本发明提供用于制备实质上不含5,6-反式
异构体的式I-2化合物的新颖方法: R_3 和 R_4 如说明书中所定义。本发明还提供用于制备无异构体的前列腺素和其衍生物的新颖中间
体。

[转续页]

[接上页]

(51) Int.Cl.

C07C 69/736(2006.01)

C07C 67/11(2006.01)

C07D 313/00(2006.01)

C07D 309/12(2006.01)

C07D 407/12(2006.01)

C07F 7/18(2006.01)

(56)对比文件

Yasushi Matsumura等.Synthesis of the highly potent prostanoid FP receptor agonist,AFP-168: a novel 15-deoxy-15,15-difluoroprostaglandin F2 α derivative.《Tetrahedron Letters》.2004,第45卷1527-

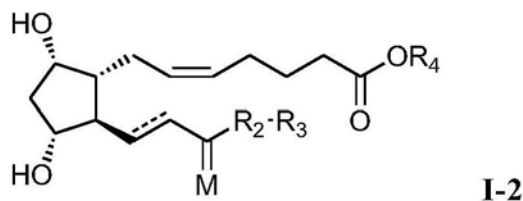
1529.

E.J.Corey等.Synthesis of Novel Macrocyclic Lactones in the Prostaglandin and Polyether Antibiotic Series.《Journal of the American Chemical Society》.1975,第97卷(第3期),653-654.

Jacek G.Martynow等.A New Synthetic Approach to High-Purity (15R)-Latanoprost.《Eur.J.Org.Chem.》.2007,689-703.

Gordon L.Bundy等.Synthesis and Biological Activity of Prostaglandin Lactones.《Journal of Medicinal Chemistry》.1983,第26卷(第8期),1089-1099.

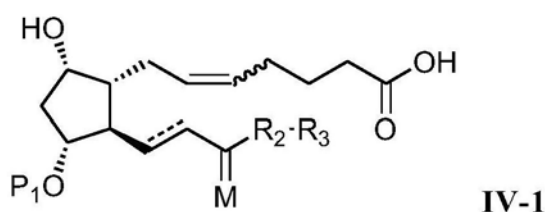
1. 一种制备5,6-反式异构体含量不超过0.5%的式I-2化合物的方法,



其中 $\begin{array}{c} \diagup \\ \text{M} \end{array}$ 是 $\begin{array}{c} \diagup \\ \text{OH} \end{array}$ 、 $\begin{array}{c} \diagup \\ \text{F} \end{array}$ 或 $\begin{array}{c} \diagup \\ \text{O} \end{array}$; --- 是单键或双键; R_2 是单键或 C_{1-4} -亚烷基或 $-\text{CH}_2\text{O}-$; 且 R_3 是 C_{1-7} -烷基或芳基或芳烷基, 其各自未经取代或经 C_{1-4} -烷基、卤素或三卤甲基取代; R_4 是 C_{1-7} -烷基,

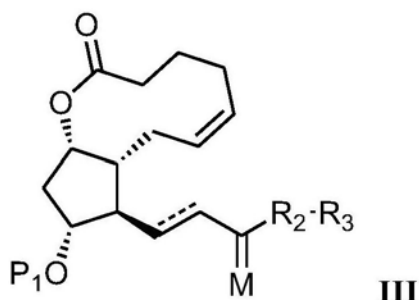
所述方法包含以下步骤:

(1) 使含有1%到5%5,6-反式异构体的式IV-1化合物大环内酯化



其中 $\begin{array}{c} \diagup \\ \text{M} \end{array}$ 是 $\begin{array}{c} \diagup \\ \text{OP}_2 \end{array}$ 、 $\begin{array}{c} \diagup \\ \text{F} \end{array}$ 或 $\begin{array}{c} \diagup \\ \text{O} \end{array}$ 或羰基的保护基团; P_1 和 P_2 是羟基的保护基团; --- 、

R_2 和 R_3 如上文所定义, 以形成式III化合物:



其中 $\begin{array}{c} \diagup \\ \text{M} \end{array}$ 、 --- 、 P_1 、 R_2 和 R_3 如上文针对式IV-1所定义;

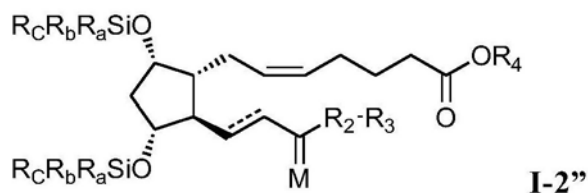
(2) 移除 P_1 或/和 P_2 ; 和

(3) 通过转酯化打开大环内酯环。

2. 根据权利要求1所述的方法, 其中所述转酯化包含水解所述大环内酯以形成含有羟基和羧酸的化合物和随后酯化所述羧酸。

3. 根据权利要求1所述的方法, 其中所述转酯化包含使所述大环内酯与选自由 C_{1-7} 烷醇、2-丙醇钠或其混合物组成的群组的亲核试剂反应以形成含有羟基和酯基的化合物。

4. 根据权利要求1所述的方法, 其进一步包含通过以下方式纯化所述式I-2化合物: 用硅烷化剂硅烷化所述式I-2化合物中的所有羟基以形成式I-2"化合物,



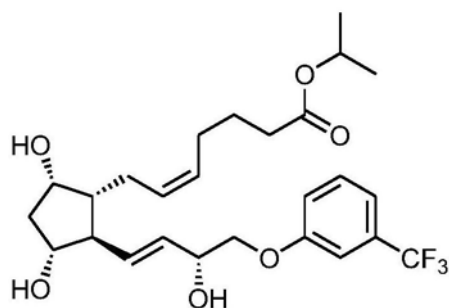
其中 $\begin{array}{c} \diagup \\ \text{M} \end{array}$ 是 $\begin{array}{c} \diagup \\ \text{OSiR}_a\text{R}_b\text{R}_c \end{array}$ 、 $\begin{array}{c} \diagup \\ \text{F} \end{array}$ 或 $\begin{array}{c} \diagup \\ \text{O} \end{array}$ ； R_a 、 R_b 和 R_c 各自独立地为 C_{1-8} 烷基、苯基、苯甲

基、经取代苯基或经取代苯甲基； --- 、 R_2 、 R_3 和 R_4 如权利要求1中所定义；移除杂质；且随后使所得化合物去硅烷化以形成具有提高的纯度的式I-2化合物。

5. 根据权利要求4所述的方法，其中所述硅烷化剂是选自三甲基氯硅烷、三乙基氯硅烷、二甲基(辛基)氯硅烷和叔丁基二甲基氯硅烷。

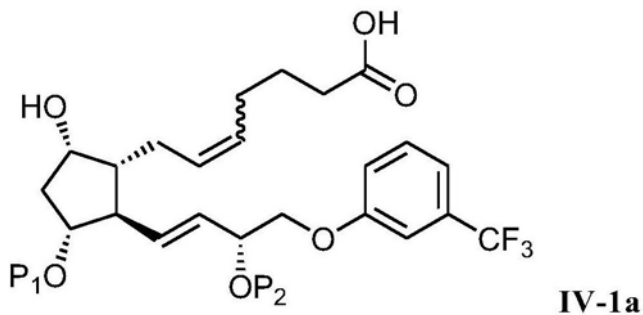
6. 根据权利要求1所述的方法，其中所述式I-2化合物是选自由拉坦前列素、曲伏前列素、他氟前列素、异丙基氯前列醇和异丙基乌诺前列酮组成的群组。

7. 根据权利要求1所述的方法，其用于制备曲伏前列素：



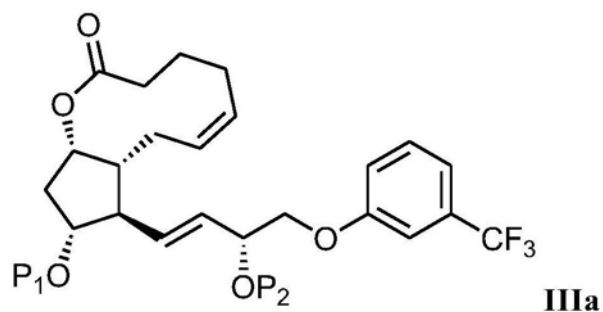
所述方法包含以下步骤：

(1) 使含有1%到5%5,6-反式异构体的式IV-1a化合物大环内酯化



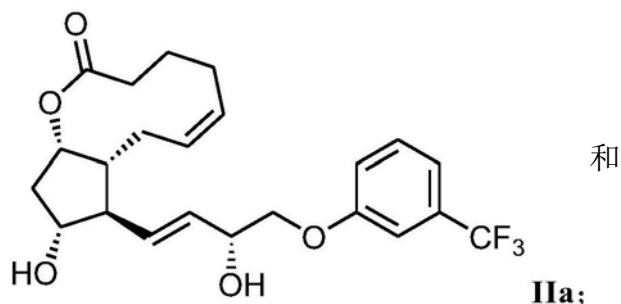
其中 P_1 和 P_2 是羟基的保护基团

以形成式IIIa化合物



其中 P_1 和 P_2 如上文所定义；

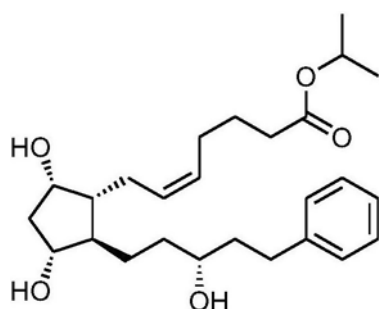
(2) 通过移除P₁和P₂将所述式IIIa化合物去保护以形成式IIa化合物



(3) 通过转酯化打开所述式IIa化合物中的大环内酯环以形成曲伏前列素。

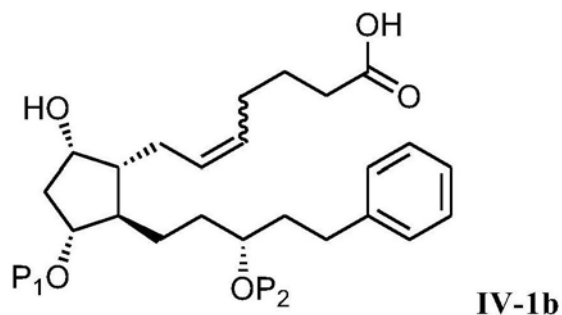
8. 根据权利要求7所述的方法, 其中所述转酯化包含水解所述式IIa化合物以形成曲伏前列素酸, 和随后酯化所述曲伏前列素酸以形成曲伏前列素。

9. 根据权利要求1所述的方法, 其用于制备拉坦前列素:



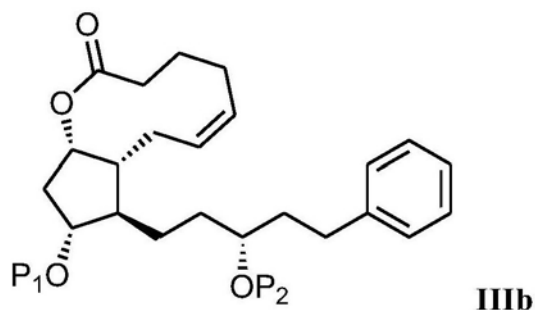
所述方法包含以下步骤:

(1) 使含有1%到5% 5,6-反式异构体的式IV-1b化合物大环内酯化



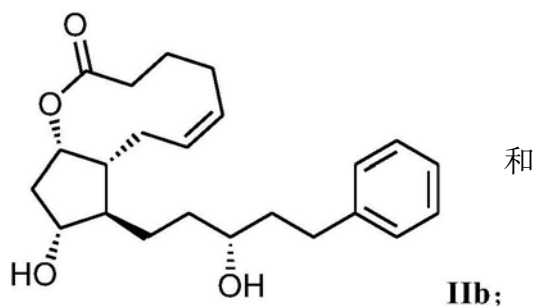
其中P₁和P₂是羟基的保护基团

以形成式IIIb化合物



其中P₁和P₂如上文所定义;

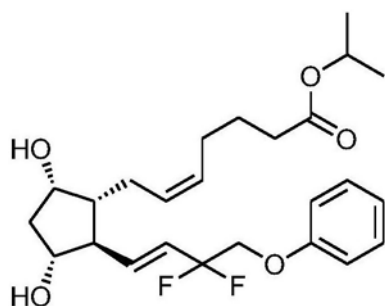
(2) 通过移除P₁和P₂将所述式IIIb化合物去保护以形成式IIb化合物



(3) 通过转酯化打开所述式IIb化合物中的大环内酯环以形成拉坦前列素。

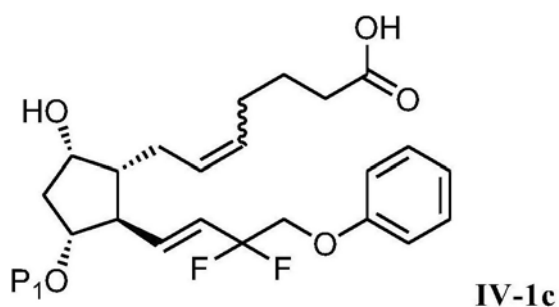
10. 根据权利要求9所述的方法, 其中所述转酯化包含水解所述式IIb化合物以形成拉坦前列素酸, 和随后酯化所述拉坦前列素酸以形成拉坦前列素。

11. 根据权利要求1所述的方法, 其用于制备他氟前列素:



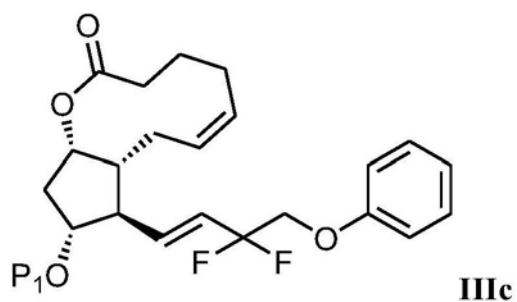
所述方法包含以下步骤:

(1) 使含有1%到5%5,6-反式异构体的式IV-1c化合物大环内酯化



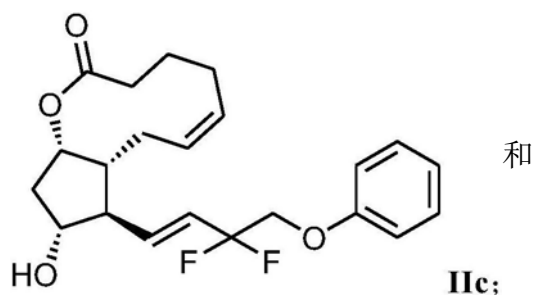
其中P₁是羟基的保护基团

以形成式IIIc化合物



其中P₁如上文所定义;

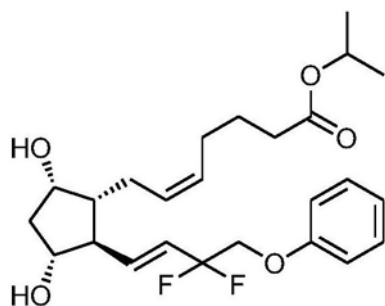
(2) 通过移除P₁将所述式IIIc化合物去保护以形成式IIc化合物



(3) 通过转酯化打开所述式IIc化合物中的大环内酯环以形成他氟前列素。

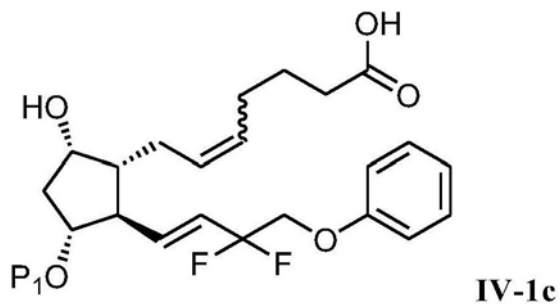
12. 根据权利要求11所述的方法, 其中所述转酯化包含水解所述式IIc化合物以形成他氟前列素酸, 和随后酯化所述他氟前列素酸以形成他氟前列素。

13. 根据权利要求1所述的方法, 其用于制备他氟前列素:



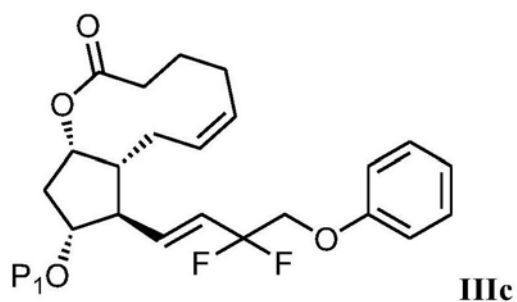
所述方法包含以下步骤:

(1) 使含有1%到5%5,6-反式异构体的式IV-1c化合物大环内酯化



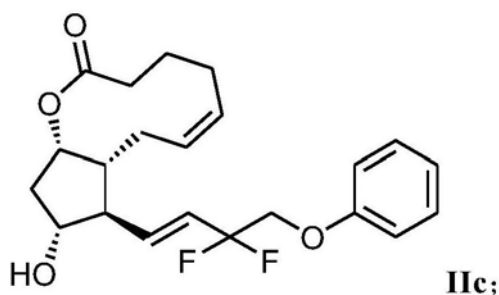
其中P₁是羟基的保护基团

以形成式IIIc化合物

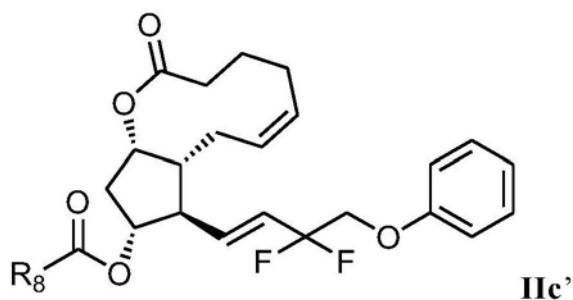


其中P₁如上文所定义;

(2) 通过移除P₁将所述式IIIc化合物去保护以形成式IIc化合物



(3) 酰化所述式IIc化合物以形成式IIc' 化合物

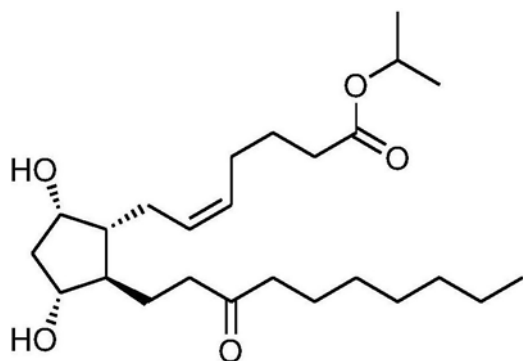


其中R₈是C₁₋₇-烷基、未经取代苯基或经取代苯基;和

(4) 使所述式IIc' 化合物通过转酯化以形成他氟前列素。

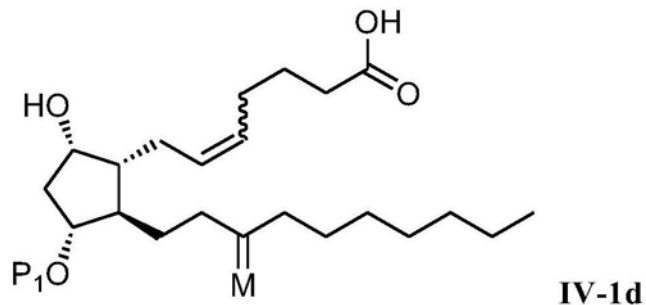
14. 根据权利要求13所述的方法, 其中所述转酯化包含打开大环内酯环和通过水解式IIc' 化合物移除酰基以形成他氟前列素酸, 和随后酯化他氟前列素酸以形成他氟前列素。

15. 根据权利要求1所述的方法, 其用于制备异丙基乌诺前列酮:



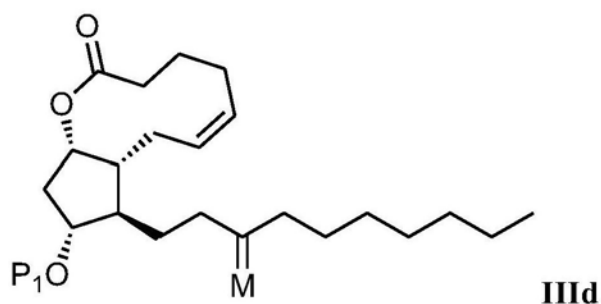
所述方法包含以下步骤:

(1) 使含有1%到5%5,6-反式异构体的式IV-1d化合物大环内酯化



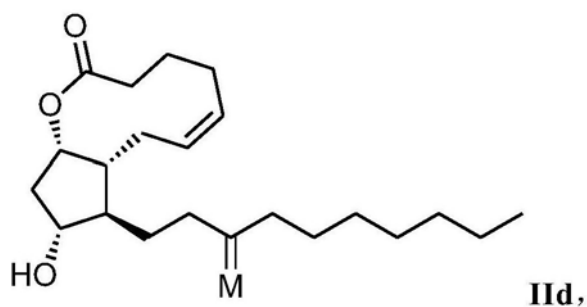
其中 $\begin{array}{c} \diagup \\ \text{M} \end{array}$ 是 $\begin{array}{c} \diagup \\ \text{O} \end{array}$ 或羰基的保护基团; P₁是羟基的保护基团

以形成式IIIId化合物



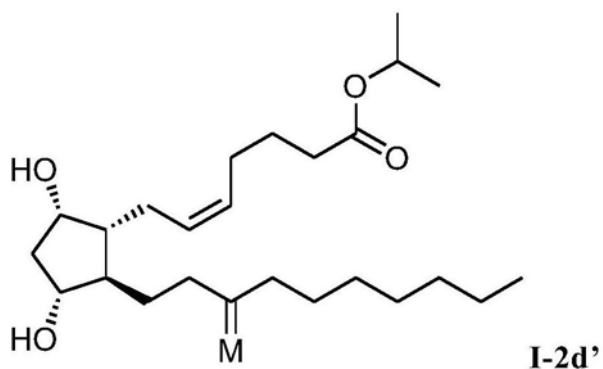
其中 $\begin{array}{c} \diagup \\ \text{M} \\ \diagdown \end{array}$ 和 P_1 如上文所定义；

(2) 移除 P_1 以形成式IIId化合物



其中 $\begin{array}{c} \diagup \\ \text{M} \\ \diagdown \end{array}$ 是 $\begin{array}{c} \diagup \\ \text{O} \\ \diagdown \end{array}$ 或羰基的保护基团；

(3) 通过转酯化打开所述式IIId化合物中的大环内酯环以形成式I-2d' 化合物：

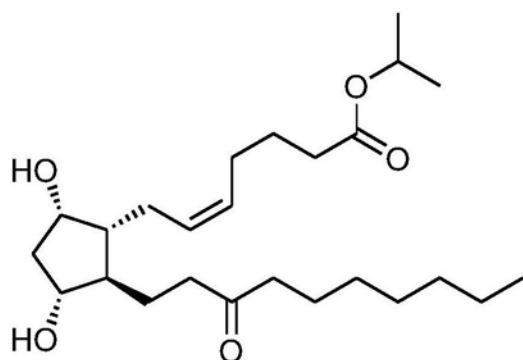


其中 $\begin{array}{c} \diagup \\ \text{M} \\ \diagdown \end{array}$ 是 $\begin{array}{c} \diagup \\ \text{O} \\ \diagdown \end{array}$ 或羰基的保护基团；和

(4) 当式I-2d' 化合物中的 $\begin{array}{c} \diagup \\ \text{M} \\ \diagdown \end{array}$ 是羰基的保护基团时，所述方法包含去除羰基的保护基团以形成异丙基乌诺前列酮。

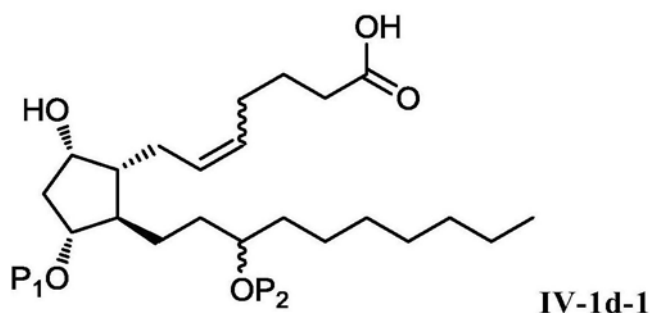
16. 根据权利要求15所述的方法，其中所述转酯化包含水解所述大环内酯以形成含有羟基和羧酸的化合物和随后酯化所述羧酸。

17. 根据权利要求1所述的方法，其用于制备异丙基乌诺前列酮：



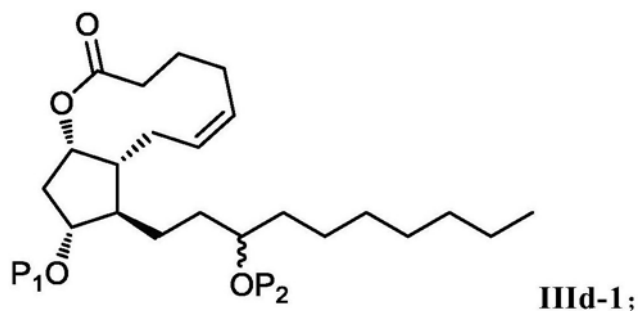
所述方法包含以下步骤：

(1) 使含有1%到5%5,6-反式异构体的式IV-1d-1化合物大环内酯化

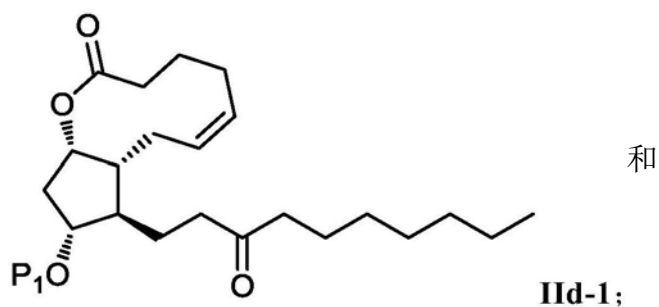


其中P₁和P₂是羟基的保护基团

以形成式IIIId-1化合物



(2) 移除所述式IIIId-1化合物中的保护基团P₂,和随后氧化所得羟基以形成式IIId-1化合物



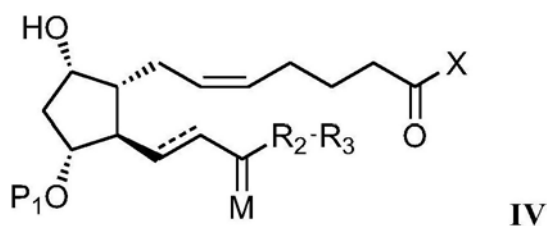
和

(3) 通过去除保护基团P₁和转酯化反应以形成异丙基乌诺前列酮。

18. 根据权利要求17所述的方法, 其中所述转酯化包含水解所述大环内酯以形成含有羟基和羧酸的化合物和随后酯化所述羧酸。

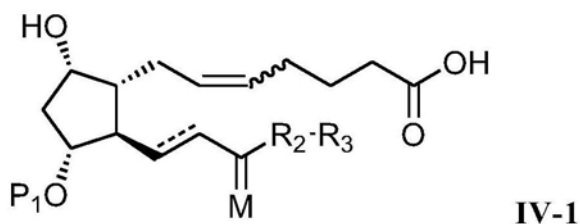
19. 根据权利要求3所述的方法, 其中所述C₁₋₇烷醇是2-丙醇。

20. 一种制备5,6-反式异构体含量不超过0.5%的式IV化合物的方法,

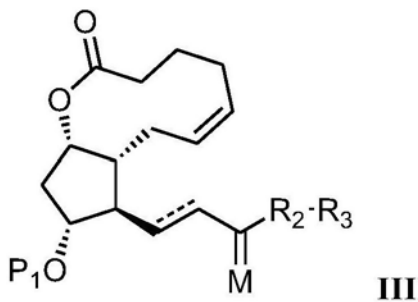


其中 M 是 OP_2 、 F 、 F 、 O 或羰基的保护基团； P_1 和 P_2 是羟基的保护基团； --- 是单键或双键； R_2 是单键或 C_{1-4} -亚烷基或 $-\text{CH}_2\text{O}-$ ；且 R_3 是 C_{1-7} -烷基或芳基或芳烷基，其各自未经取代或经 C_{1-4} -烷基、卤素或三卤甲基取代；且 X 是 OH 、 OR_6 或 NR_4R_5 ，其中 R_4 和 R_6 是 C_{1-7} -烷基，且 R_5 是 H 或 C_{1-7} -烷基，所述方法包含以下步骤：

(1) 使含有1%到5%5,6-反式异构体的式IV-1化合物大环内酯化



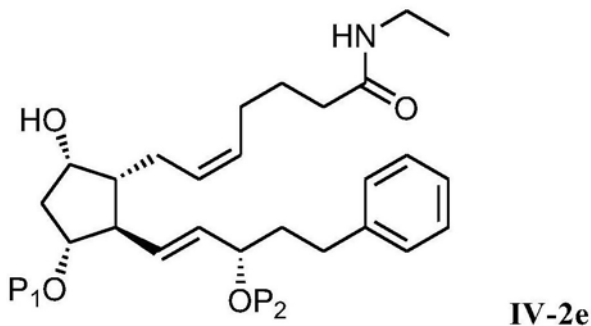
其中 M 是 OP_2 、 F 、 F 、 O 或羰基的保护基团，且 --- 、 P_1 、 P_2 、 R_2 和 R_3 如上文所定义，以形成式III化合物



其中 M 、 --- 、 P_1 、 R_2 和 R_3 如上文所定义，和

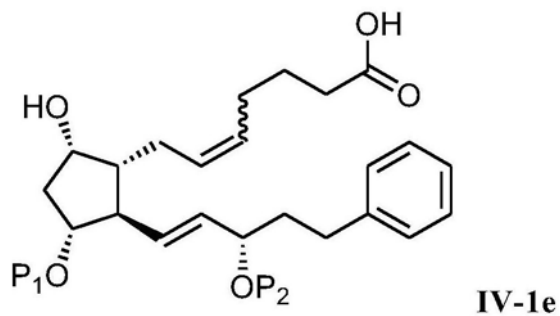
(2) 通过水解、转酯化或酰胺化打开所述式III化合物的大环内酯环以形成式IV化合物。

21. 根据权利要求20所述的方法，其用于制备式IV-2e的经保护比马前列素

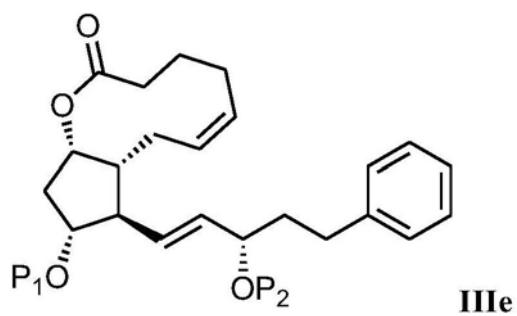


其中 P_1 和 P_2 是羟基的保护基团，所述方法包含以下步骤：

(1) 使含有1%到5%5,6-反式异构体的式IV-1e化合物大环内酯化



其中P₁和P₂是羟基的保护基团
以形成式IIIe化合物



其中P₁和P₂如上文所定义,和

(2) 通过酰胺化打开所述式IIIe化合物中的大环内酯环以形成式IV-2e的经保护比马前列素。

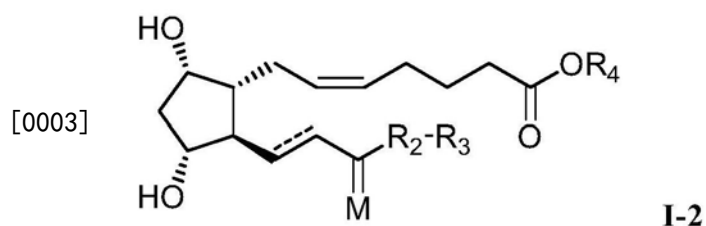
用于制备无异构体的前列腺素的方法和中间体

技术领域

[0001] 本发明涉及用于制备无异构体的前列腺素和其衍生物的新颖方法和中间体。

背景技术

[0002] 具有下式I-2的前列腺素酯类似物已用于管控开角型青光眼

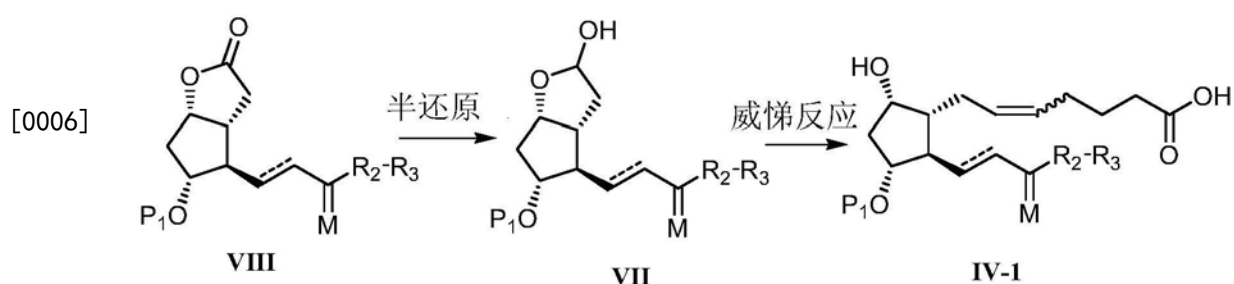


[0004] 其中 $\begin{array}{c} \diagup \\ \text{M} \end{array}$ 是 $\begin{array}{c} \diagup \\ \text{OH} \end{array}$ 、 $\begin{array}{c} \diagup \\ \text{F} \end{array}$ 或 $\begin{array}{c} \diagup \\ \text{O} \end{array}$ ； --- 是单键或双键； R_2 是单键或 C_{1-4} -亚烷基

或 $-\text{CH}_2\text{O}-$ ；且 R_3 是 C_{1-7} -烷基或芳基或芳烷基，其各自未经取代或经 C_{1-4} -烷基、卤素或三卤甲基取代；且 R_4 是 C_{1-7} -烷基，例如拉坦前列素 (Latanoprost)、异丙基乌诺前列酮 (Isopropyl unoprostone)、异丙基氯前列醇 (Isopropyl cloprostenol)、曲伏前列素 (Travoprost) 和他氟前列素 (Tafluprost)。已显示式I-2前列腺素酯类似物可具有显著大于母体化合物的降血压潜能，这可能是由于其可更有效地穿透角膜。其通过促进葡萄膜巩膜流出来降低眼内压，且也可对小梁网产生一定影响。

[0005] 如以下反应图A中所示：

反应图 A

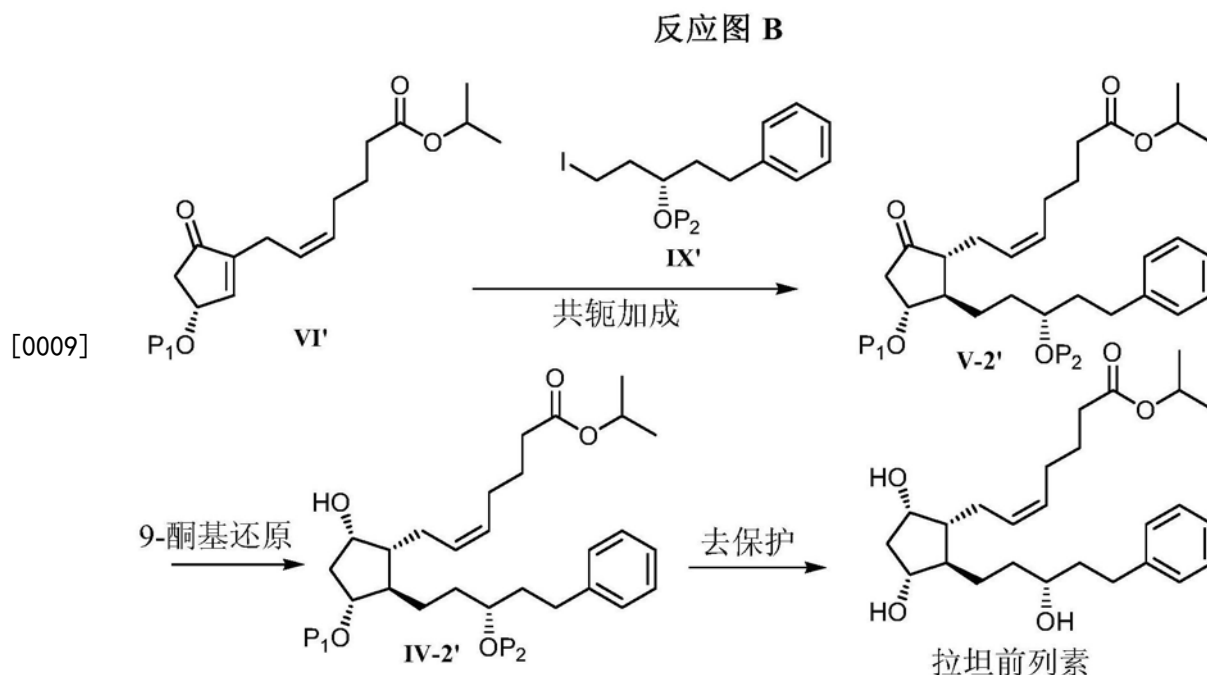


[0007] 现有技术中 (例如在W002096898、EP1886992、EP2143712、JP2012246301、US6720438、US2008033176、W02010097672和US7582779中) 揭示的大部分式I-2前列腺素酯

类似物是通过以下方式来获得：首先合成内酯VIII，其中 $\begin{array}{c} \diagup \\ \text{M} \end{array}$ 是 $\begin{array}{c} \diagup \\ \text{OP}_2 \end{array}$ 、 $\begin{array}{c} \diagup \\ \text{OP}_2 \end{array}$ 或 $\begin{array}{c} \diagup \\ \text{F} \end{array}$ ，或是羰基的保护基团； P_1 和 P_2 是羟基的保护基团； --- 是单键或双键； R_2 是单键或 C_{1-4} -亚烷基或 $-\text{CH}_2\text{O}-$ ；且 R_3 是 C_{1-7} -烷基或芳基或芳烷基，其各自未经取代或经 C_{1-4} -烷基、卤素或三卤甲基取代；且之后进行所述内酯的半还原以获得内半缩醛VII，所述内半缩醛经历威悌反应 (Wittig reaction) 以产生C5到C6构型的式IV-1顺式-烯烃，然后所述烯烃转化为式I-2前列腺素酯类似物。不管使用哪一种威悌试剂或溶剂或用于威悌反应的温度有多高，不可避

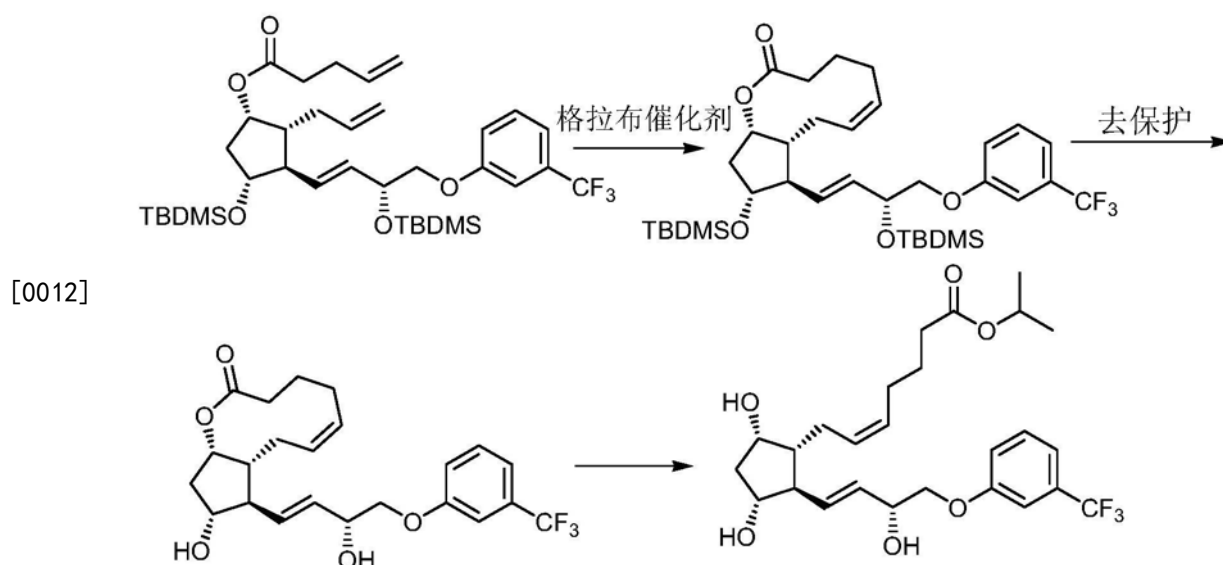
免的是,将产生约2到10%式IV-1化合物的5,6-反式异构体。如果起始材料已含有痕量异构体(例如,15 β -异构体或对映异构体),那么所得式IV-1化合物将含有相应异构体。

[0008] 如以下反应图B中所示:



[0010] 现有技术(例如W002090324和US2009259058)中揭示的式I-2前列腺素酯类似物(例如拉坦前列素)的一些合成涉及环戊烯酮VI' 与 ω -侧链单元IX' 共轭加成以获得环戊酮V-2', 然后所述环戊酮经历9-酮基还原以获得经保护拉坦前列素IV-2'。然而, 所述共轭加成无法避免痕量8 β -异构体和12 α -异构体的生成, 也无法避免痕量9 β -异构体的生成。另外, 市售环戊烯酮VI' 和 ω -侧链单元IX' 极可能含有痕量对映异构体, 且因此在反应图B的反应中, 可生成拉坦前列素的15 β -异构体。此外, 市售环戊烯酮VI' 可含有痕量5,6-反式异构体, 且因此在反应图B的反应中, 可产生拉坦前列素的5,6-反式异构体。

[0011] 如以下反应图C中所示:



[0013] W02011008756揭示通过以下方式合成曲伏前列素: 在格拉布催化剂 (Grubbs' s

catalyst) 存在下用环戊烷环进行闭环反应, 并实施去保护和开环反应以获得曲伏前列素。尽管W02011008756提到, 闭环反应可获得在C5到C6具有“顺式”构型的烯烃, 但在发明者进行的研究后, W02011008756中的闭环反应仍涉及一定量的5,6-反式异构体的生成。

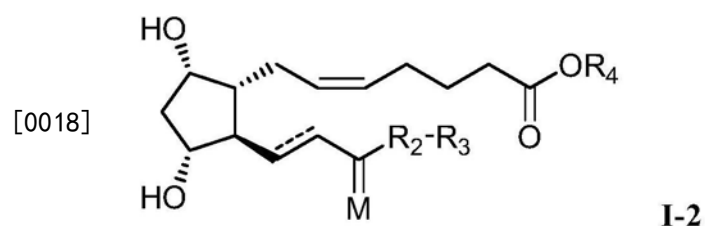
[0014] 拉坦前列素、异丙基乌诺前列酮、曲伏前列素和他氟前列素都不是固体, 且其游离酸形式也不是固体。即使在反应图A到C中显示的所有过程中, 具有所需手性中心的中间体和所产生的烯烃都不会结晶。因而, 不可能通过结晶移除异构体来纯化所述前列腺素类似物或中间体。因此, 几乎不可能通过常用纯化技术获得任何呈油形式的无异构体式I-2前列腺素酯类似物。

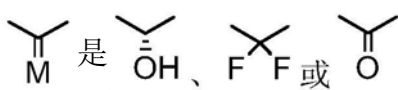
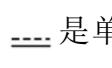
[0015] 尽管W002096898和W02011005505揭示通过制备型HPLC移除拉坦前列素的5,6-反式异构体和15-异构体的方法且W0201109599揭示通过反相制备型HPLC移除拉坦前列素酸的异构体, 但这些通过利用制备型HPLC移除异构体的纯化方法成本高昂且不适合大量生产。

[0016] 考虑到上述情况, 作为活性医药成份或呈调配物产物形式的市售式I-2前列腺素酯类似物含有一定量的异构体, 具体来说是5,6-反式异构体。为了医疗安全和降低生产成本, 本发明提供产生无异构体式I-2前列腺素酯类似物的较简单方法, 其中可在所述方法期间有效且容易地移除不需要的异构体、特别是5,6-反式异构体。

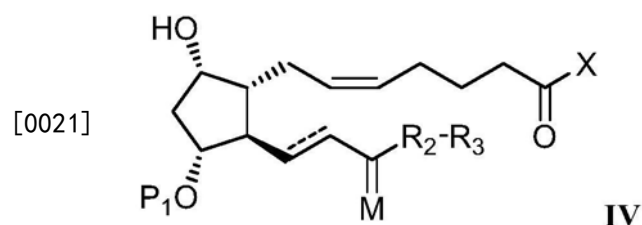
发明内容

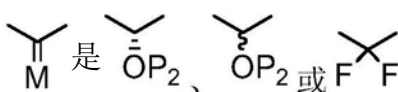
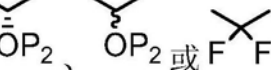
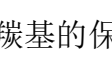
[0017] 在一个方面中, 本发明提供用于制备实质上不含5,6-反式异构体的式I-2化合物的新颖方法:



[0019] 其中  是 ;  是单键或双键; R2是单键或C1-4-亚烷基或-CH2O-; 且R3是C1-7-烷基或芳基或芳烷基, 其各自未经取代或经C1-4-烷基、卤素或三卤甲基取代; 且R4是C1-7-烷基。

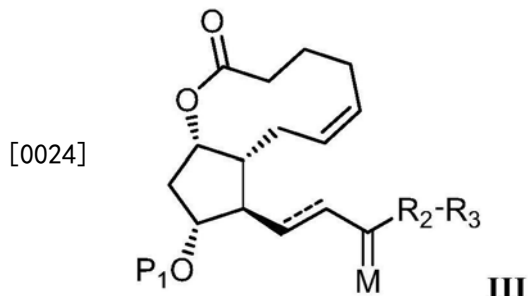
[0020] 在另一方面中, 本发明提供用于制备实质上不含5,6-反式异构体的式IV化合物的新颖方法:



[0022] 其中  是 ; P1是羟基的保护基团; 

是单键或双键;X是OH、OR₄、NHR₅或NR₄R₅,其中R₄是C₁₋₇-烷基且R₅是H或C₁₋₇-烷基;R₂是单键或C₁₋₄-亚烷基或-CH₂O-;且R₃是C₁₋₇-烷基或芳基或芳烷基,其各自未经取代或经C₁₋₄-烷基取代。

[0023] 在另一方面中,本发明提供用于制备实质上不含5,6-反式异构体的式III化合物的新颖方法:



[0025] 其中 $\begin{array}{c} \diagup \\ \text{M} \end{array}$ 是 $\begin{array}{c} \diagup \\ \text{OP}_2 \end{array}$ 、 $\begin{array}{c} \diagup \\ \text{OP}_2 \end{array}$ 、 $\begin{array}{c} \diagup \\ \text{F} \end{array}$ 或羰基的保护基团;P₁是羟基的保护基团; ---

是单键或双键;R₂是单键或C₁₋₄-亚烷基或-CH₂O-;且R₃是C₁₋₇-烷基或芳基或芳烷基,其各自未经取代或经C₁₋₄-烷基、卤素或三卤甲基取代。

[0026] 在另一方面中,本发明提供用于制备高纯度前列腺素或前列腺素类似物的新颖方法。

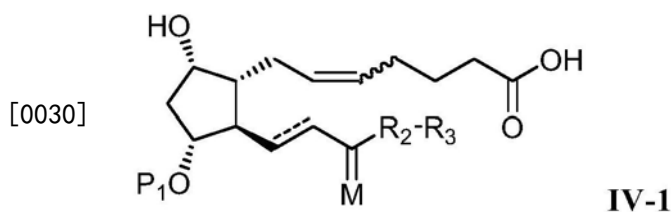
[0027] 在另一方面中,本发明提供可用于产生高纯度前列腺素或前列腺素类似物的新颖无异构体中间体以及新颖无异构体的前列腺素类似物。

附图说明

具体实施方式

[0028] 式IV-1化合物的制备

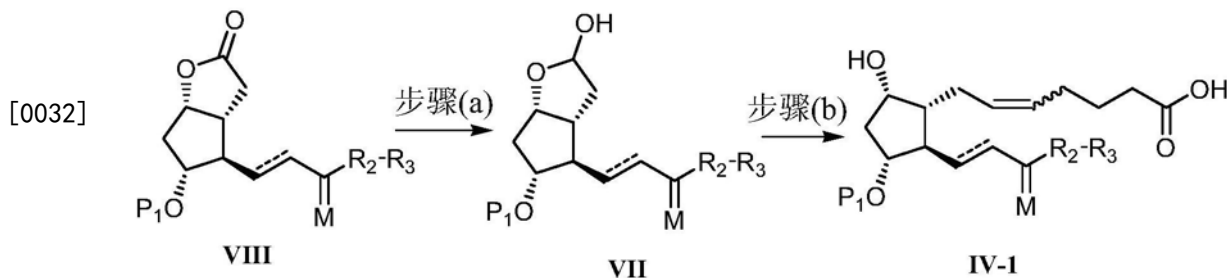
[0029] 式IV-1化合物



[0031] 其中 $\begin{array}{c} \diagup \\ \text{M} \end{array}$ 是 $\begin{array}{c} \diagup \\ \text{OP}_2 \end{array}$ 、 $\begin{array}{c} \diagup \\ \text{OP}_2 \end{array}$ 、 $\begin{array}{c} \diagup \\ \text{F} \end{array}$ 或羰基的保护基团;P₁和P₂是羟基的保护基团;

--- 是单键或双键;R₂是单键或C₁₋₄-亚烷基或-CH₂O-;且R₃是C₁₋₇-烷基或芳基或芳烷基,其各自未经取代或经C₁₋₄-烷基、卤素或三卤甲基取代,所述化合物可根据反应图1中所示的反应来制备:

反应图 1



[0033] 如反应图1的步骤(a)和步骤(b)中所示,式VIII内酯(其中  是

或羰基的保护基团; P₁和P₂是羟基的保护基团; — 是单键或双键; R₂是

单键或C₁₋₄-亚烷基或-CH₂O-;且R₃是C₁₋₇-烷基或芳基或芳烷基,其各自未经取代或经C₁₋₄-烷基、卤素或三卤甲基取代)经受用适宜还原剂(例如二异丁基氢化铝(DIBAL))进行的半还原反应,之后进行威悌反应以产生式IV-1化合物。由于使用不同溶剂、试剂、温度等,所得对式IV-1化合物中C5-C6双键的顺式选择性将取决于威悌反应中涉及的溶剂、试剂、温度和/或其它反应条件。然而,不管反应条件如何,不可避免的是,将产生约2-10%5,6-反式异构体且所述异构体是根据反应图1制备式IV-1化合物的主要副产物。此外,式VIII内酯(其中

是 )可含有痕量15β-异构体,且因此将产生根据反应图1制备的式IV-1化合物的

15β-异构体。大部分式VIII内酯是从常用市售科里 (Corey) 内酯产生。市售科里内酯含有痕量对映异构体, 且从所述科里内酯制备的式VIII内酯可含有痕量对映异构体。因而, 在式IV-1化合物是根据反应图1产生时, 也将产生式IV-1化合物的伴随对映异构体。

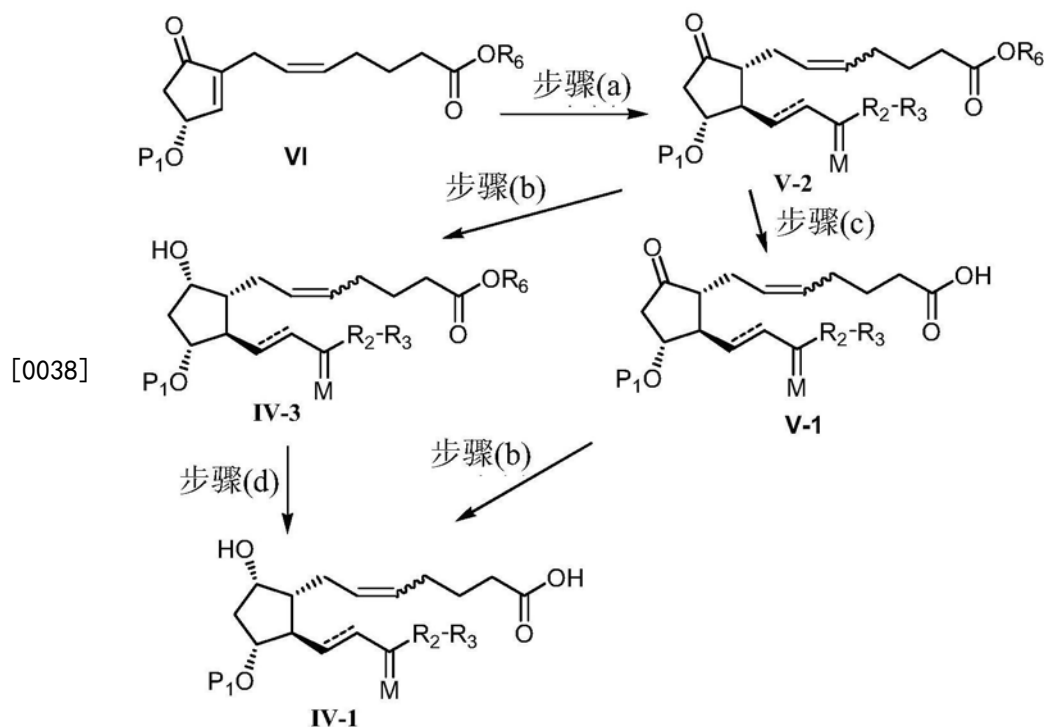
[0034] 在反应图1中,羟基的适宜保护基团(即P₁和P₂)包括(但不限于)甲氧基甲基、甲氧基硫代甲基、叔丁基硫代甲基、苄甲氧基甲基、2-甲氧基乙氧基甲基、双(2-氯乙氧基)甲基、四氢吡喃基、四氢硫代吡喃基、4-甲氧基四氢吡喃基、4-甲氧基四氢硫代吡喃基、四氢呋喃基、四氢硫代呋喃基、1-乙氧基乙基、1-甲基-1-甲氧基乙基、三苯基甲基、烯丙基、苄甲基和经取代苄甲基。优选地,保护基团是甲氧基甲基、甲氧基硫代甲基、叔丁基硫代甲基、苄甲氧基甲基、2-甲氧基乙氧基甲基、双(2-氯乙氧基)甲基、四氢吡喃基、四氢硫代吡喃基、4-甲氧基四氢吡喃基、4-甲氧基四氢硫代吡喃基、四氢呋喃基、四氢硫代呋喃基、1-乙氧基乙基、1-甲基-1-甲氧基乙基或三苯基甲基。

[0035] 在反应图1中,羰基的适宜保护基团()包括(但不限于)二烷基缩酮、二芳烷基

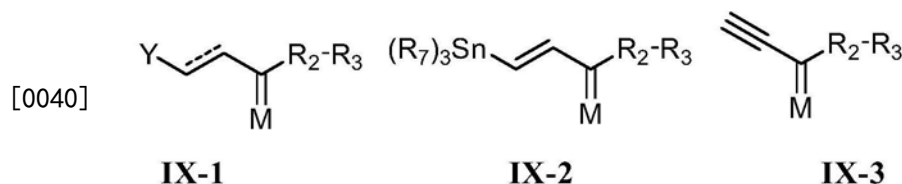
缩酮、二乙酰基缩酮、二硫代缩酮、1,3-二噁烷、1,3-二氧戊环、1,3-二噻烷、1,3-二硫戊环和1,3-氧硫戊环。羰基的优选保护基团包括二烷基缩酮、1,3-二噁烷和1,3-二氧戊环。

[0036] 作为备选方案,式IV-1化合物可根据反应图2中所示的反应来制备:

[0037] 反应图2



[0039] 如反应图2的步骤(a)中所示,式V-2化合物(其中 M 是 OP_2 、 OP_2 或 F_2 或羰基的保护基团; P_1 和 P_2 是羟基的保护基团; --- 是单键或双键; R_2 是单键或 C_{1-4} -亚烷基或 $-\text{CH}_2\text{O}-$; 且 R_3 是 C_{1-7} -烷基或芳基或芳烷基; 且 R_6 是 C_{1-7} -烷基,其各自未经取代或经 C_{1-4} -烷基、卤素或三卤甲基取代)是通过优选地在介于 -100°C 到 40°C 范围内的温度下进行的衍生自式IX-1、式IX-2或式IX-3化合物的铜酸盐的富含对映异构体的 ω -侧链单元



[0041] (其中 M 是 OP_2 、 OP_2 、 F_2 或羰基的保护基团; P_2 是羟基的保护基团; Y 是卤素; --- 是单键或双键; R_2 是单键或 C_{1-4} -亚烷基或 $-\text{CH}_2\text{O}-$; 且 R_3 是 C_{1-7} -烷基或芳基或芳烷基,其各自未经取代或经 C_{1-4} -烷基、卤素或三卤甲基取代; R_7 是 C_{1-7} -烷基)与式VI光学活性环戊烯酮(其中 R_6 是 C_{1-7} -烷基; 且 P_1 是羟基的保护基团)的偶合反应来制备。

[0042] 反应图2的步骤(b)涉及用选自以下的还原剂进行的酮基还原: 双(2-甲氧基乙氧基)氢化铝钠、二异丁基氢化铝、三叔丁氧基氢化铝锂、三烷基硼氢化锂、三烷基硼氢化钾或三烷基硼氢化钠或其混合物。优选地,还原剂是三仲丁基硼氢化锂(L-赛来克托德(L-selectride))、三戊基硼氢化锂、三仲丁基硼氢化钠、三仲丁基硼氢化钾或三戊基硼氢化钾或其混合物。更优选地,还原剂是三仲丁基硼氢化锂。

[0043] 反应图2的步骤(c)涉及在酶、优选地南极假丝酵母脂肪酶(*Candida antarctica* lipase)、例如脂肪酶435存在下在水性相(水或缓冲液)和/或有机溶剂(例如己烷、甲苯、四

氢呋喃或甲基异丁酮或其混合物)中进行的酶促水解反应。

[0044] 反应图2的步骤(d)涉及酶促或化学水解反应、优选地化学水解反应。例如,将式IV-3化合物溶解于醇(例如甲醇或乙醇)中,并与碱(例如氢氧化钾或氢氧化锂)反应以产生式IV-1化合物。

[0045] 根据反应图2产生的式IV-1化合物将不仅伴随步骤(a)的共轭加成反应的副产物(8-异构体和12-异构体),且伴随步骤(b)的9-酮基还原反应的副产物(9-异构体),以及甚至起始材料中的杂质产生的所得异构体(5,6-反式异构体和15 β -异构体)。

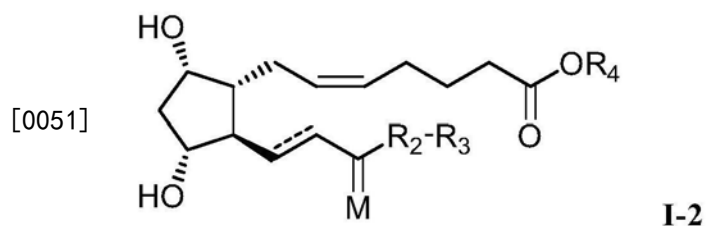
[0046] 在反应图2中,羟基的适宜保护基团(即,P₁和P₂)包括(但不限于)甲氧基甲基、甲氧基硫代甲基、2-甲氧基乙氧基甲基、双(2-氯乙氧基)甲基、四氢吡喃基、四氢硫代吡喃基、4-甲氧基四氢吡喃基、4-甲氧基四氢硫代吡喃基、四氢呋喃基、四氢硫代呋喃基、1-乙氧基乙基、1-甲基-1-甲氧基乙基、三苯基甲基、烯丙基、苯甲基、经取代苯甲基和SiR_aR_bR_c,其中R_a、R_b和R_c各自独立地为C₁₋₈烷基、苯基、苯甲基、经取代苯基或经取代苯甲基。优选地,保护基团是三甲基硅烷基、三乙基硅烷基、叔丁基二甲基硅烷基、正辛基二甲基硅烷基、甲氧基甲基、四氢呋喃基或四氢吡喃基。

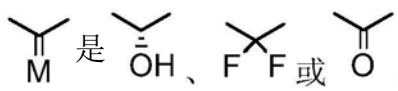
[0047] 在反应图2中,羰基的适宜保护基团()包括(但不限于)二烷基缩酮、二芳烷基缩酮、二乙酰基缩酮、二硫代缩酮、1,3-二噁烷、1,3-二氧戊环、1,3-二噻烷、1,3-二硫戊环和1,3-氧硫戊环。羰基的优选保护基团包括二烷基缩酮、1,3-二噁烷和1,3-二氧戊环。

[0048] 实质上不含5,6-反式异构体的式I-2前列腺素类似物的合成

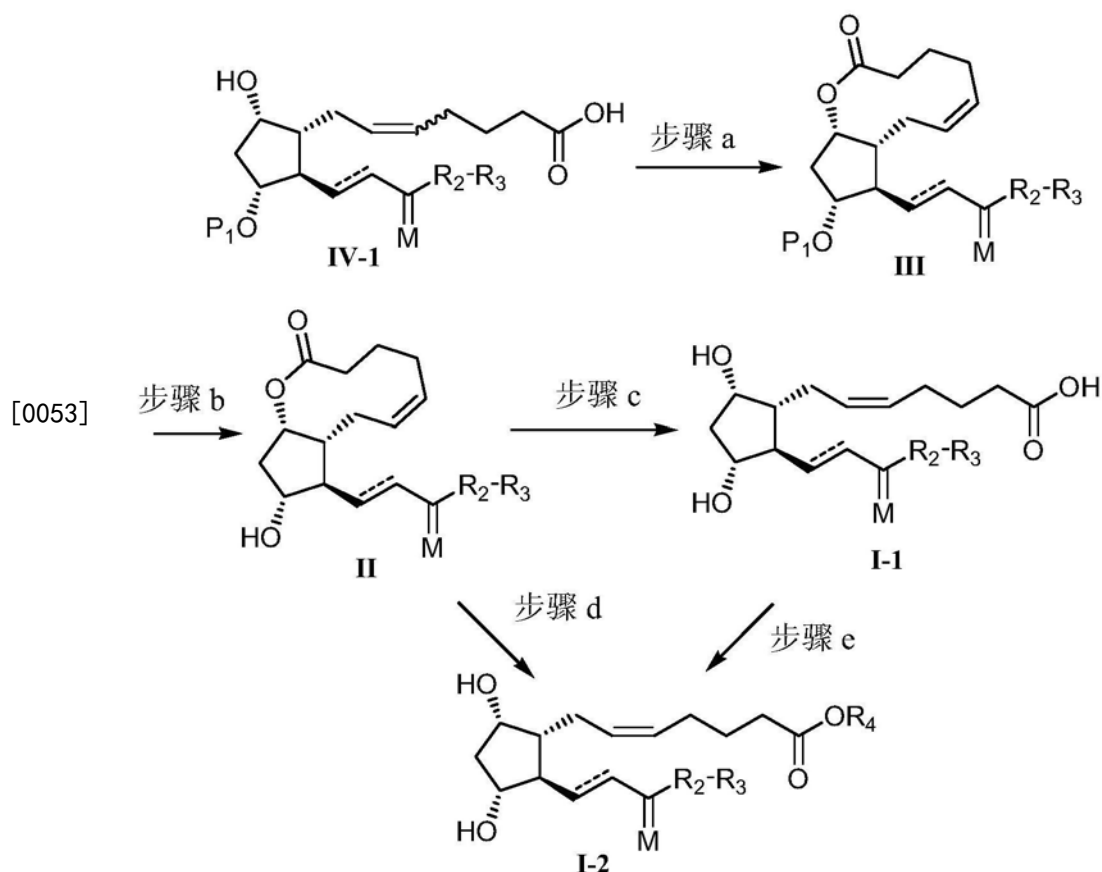
[0049] 在用于本文中时,术语“实质上不含5,6-反式异构体”或“实质上不含异构体”意指所述化合物不含超过0.5%的5,6-反式异构体或不含超过0.5%的5,6-反式异构体和(如果存在)15 β -异构体。

[0050] 根据本发明,用于合成实质上不含5,6-反式异构体的式I-2前列腺素类似物的新颖方法绘示于反应图3中:



[0052] 其中是、、或; --- 是单键或双键;R₂是单键或C₁₋₄-亚烷基或-CH₂O-;R₃是C₁₋₇-烷基或芳基或芳烷基,其各自未经取代或经C₁₋₄-烷基、卤素或三卤甲基取代;且R₄是C₁₋₇-烷基。

反应图 3



[0054] 如反应图 3 的步骤 (a) 中所示, 式 III 化合物 (其中 $\text{C}(\text{R}_2\text{R}_3)=\text{M}$ 是 $\text{C}(\text{R}_2\text{R}_3)=\text{OP}_2$ 、 $\text{C}(\text{R}_2\text{R}_3)=\text{OP}_2$ 、 $\text{C}(\text{R}_2\text{R}_3)=\text{F}_2$ 、 $\text{C}(\text{R}_2\text{R}_3)=\text{O}$ 或羰基的保护基团; P₁和P₂是羟基的保护基团;且 $\text{C}(\text{R}_2\text{R}_3)=\text{M}$ 、R₂和

R₃ 如上文针对式 I-2 所定义) 是通过式 IV-1 化合物 (其中 $\text{C}(\text{R}_2\text{R}_3)=\text{M}$ 是 $\text{C}(\text{R}_2\text{R}_3)=\text{OP}_2$ 、 $\text{C}(\text{R}_2\text{R}_3)=\text{OP}_2$ 、 $\text{C}(\text{R}_2\text{R}_3)=\text{F}_2$ 、 $\text{C}(\text{R}_2\text{R}_3)=\text{O}$ 或羰基的保护基团; P₁和P₂是羟基的保护基团;且 $\text{C}(\text{R}_2\text{R}_3)=\text{M}$ 、R₂和R₃

如上文所定义, 其含有0到5%5,6-反式异构体或/和其它异构体, 且可根据反应图1或反应图2的方法来制备) 的大环内酯化来制备。

[0055] 大环内酯化可涉及羧基或/和羟基官能团的活化。在这个途径中, 大环内酯化包含首先用适宜试剂形成硫酯, 所述适宜试剂包括 (但不限于) 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-叔丁基-2-(2-(4-叔丁基-1-异丙基-1H-咪唑-2-基) 二硫烷基)-1-异丙基-1H-咪唑/三苯基膦。任选地, 可将催化量的胺 (例如三乙胺) 添加到反应中, 且另外, 还可添加金属离子 (例如Ag⁺、Hg²⁺或Cu²⁺) 以加快环化速率。用于提供金属离子的适宜来源包括AgClO₄、AgBF₄、AgOTf、CuBr₂、CuCl₂和(CF₃CO₂)₂Hg。

[0056] 或者, 大环内酯化可涉及首先用适宜试剂在碱或路易斯酸 (Lewis acid) 存在或不存在下形成混合酸酐。用于形成混合酸酐的适宜试剂包括 (但不限于) 2,4,6-三氯苯甲酰

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。适宜碱的实例包括4-(二甲基氨基)吡啶、吡咯烷吡啶、三乙胺、N,N-二异丙基乙胺和异丙基二乙胺。适宜路易斯酸的实例包括Sc(OTf)₃、TiCl₄、AgClO₄、三甲基氯硅烷(TMSCl)和TiCl₂(OTf)。

[0057] 大环内酯化还可通过使用适宜溶剂中的缩合试剂和碱来达成。适宜缩合试剂包括(但不限于)N,N'-二环己基碳二亚胺、2-氯-1-甲基-吡啶鎓碘化物、2-氯-4,5-二氢-1,3-二甲基-1H-咪唑鎓氯化物、N,N-二苯基氯苯基亚甲基亚胺鎓氯化物、氰尿酸氯、1,3-二甲基-2-氯咪唑鎓氯化物和N,N,N,N-四甲基氯甲脒氯化物等。适宜碱的实例包括吡啶、三乙胺、二异丙基乙胺、4-二甲基氨基吡啶(DMAP)等。用于缩合反应的适宜溶剂包括二氯甲烷、四氢呋喃和1,2-二氯乙烷和其混合物。

[0058] 在通过HPLC或UPLC分析所得式III化合物后,意外地发现,所得式III化合物实质上不含5,6-反式异构体,这表明大环内酯化反应展现高顺式选择性,也就是说,主要是5,6-顺式的式IV-1化合物进行大环内酯化反应,而5,6-反式的式IV-1化合物几乎不经历大环内酯化反应。

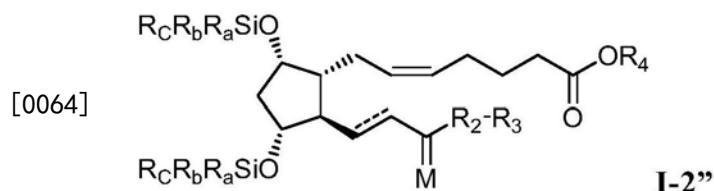
[0059] 反应图3的步骤(b)涉及通过移除 ω -侧链处的P₁或/和P₂进行的去保护反应。实施所述去保护反应的条件为所属领域技术人员所知。例如,在P₁和(如果存在)P₂是四氢吡喃基保护基团时,将式III大环内酯以5:1的体积比溶于适宜溶剂(例如甲醇或丙酮与水的溶剂混合物)中,用诸如氯化氢、对甲苯磺酸或对甲苯磺酸吡啶鎓等去保护剂处理,且在室温下搅拌10分钟到10小时。用碱(例如氢氧化铵或类似物)淬灭反应,并以常规方式实施处理程序。意外地发现,与W02011008756(实例9,12a-12c)中揭示的化合物IIa、IIb和IIe(其各自含有一定量的5,6-反式异构体且不呈固体形式)相比,所得实质上不含5,6-反式异构体的式II去保护化合物展现极佳可结晶性,例如如下文提供的工作实例所证实,具有高于100°C的熔点。

[0060] 式II化合物的粗产物含有衍生自式IV-1起始化合物中的杂质的少量异构体(例如15 β -异构体,对映异构体),且所述异构体可通过经由结晶纯化粗产物来进一步移除。

[0061] 步骤(c)与步骤(e)的组合,且或者反应图3的步骤(d)涉及式II大环内酯的转酯反应以形成式I-2前列腺素类似物。在步骤(d)中,转酯包括式II化合物与选自由C₁₋₇烷醇、C₁₋₇烷氧化物、C₁₋₇烷氧化物盐或其混合物组成的群组的亲核试剂直接反应,以形成含有羟基和酯基的式I-2前列腺素类似物。根据本发明的实施例,亲核试剂选自2-丙醇、2-丙醇钠或其混合物。

[0062] 在步骤(c)和步骤(e)中,转酯包括水解式II大环内酯以形成含有羟基和羧基的式I-1化合物,且随后酯化式I-1化合物以获得式I-2前列腺素类似物。

[0063] 根据本发明,所得式I-2化合物可通过以下方式进一步纯化:在适宜溶剂(例如四氢呋喃(THF)、二甲基甲酰胺(DMF)或乙酸乙酯)中且在碱(例如咪唑或三乙胺)存在下用式XSiR_aR_bR_c硅烷化剂(其中X是卤素,例如F、Cl或Br,R_a、R_b和R_c各自独立地为C₁₋₈烷基、苯基、苯甲基、经取代苯基或经取代苯甲基)硅烷化式I-2化合物中的所有羟基,以形成式I-2"化合物,



[0065] 其中 $\begin{array}{c} \diagup \\ \text{M} \end{array}$ 是 $\begin{array}{c} \diagup \\ \text{OSiR}_a\text{R}_b\text{R}_c \end{array}$ 、 $\begin{array}{c} \diagup \\ \text{F} \end{array}$ 或 $\begin{array}{c} \diagup \\ \text{O} \end{array}$ ； R_a 、 R_b 和 R_c 各自独立地为 C_{1-8} 烷基、苯基、苯

甲基、经取代苯基或经取代苯甲基；且 R_2 和 R_3 如上文所定义；移除杂质；且随后使所得化合物去硅烷化以形成具有提高纯度的式I-2化合物。根据本发明的实施例，适合于纯化反应的硅烷化剂选自由以下组成的群组：三甲基氯硅烷、三乙基氯硅烷、二甲基（辛基）氯硅烷和叔丁基二甲基氯硅烷。至于实施去硅烷化反应的条件，其可为所属领域技术人员已知的用于上文所述去保护反应的条件。

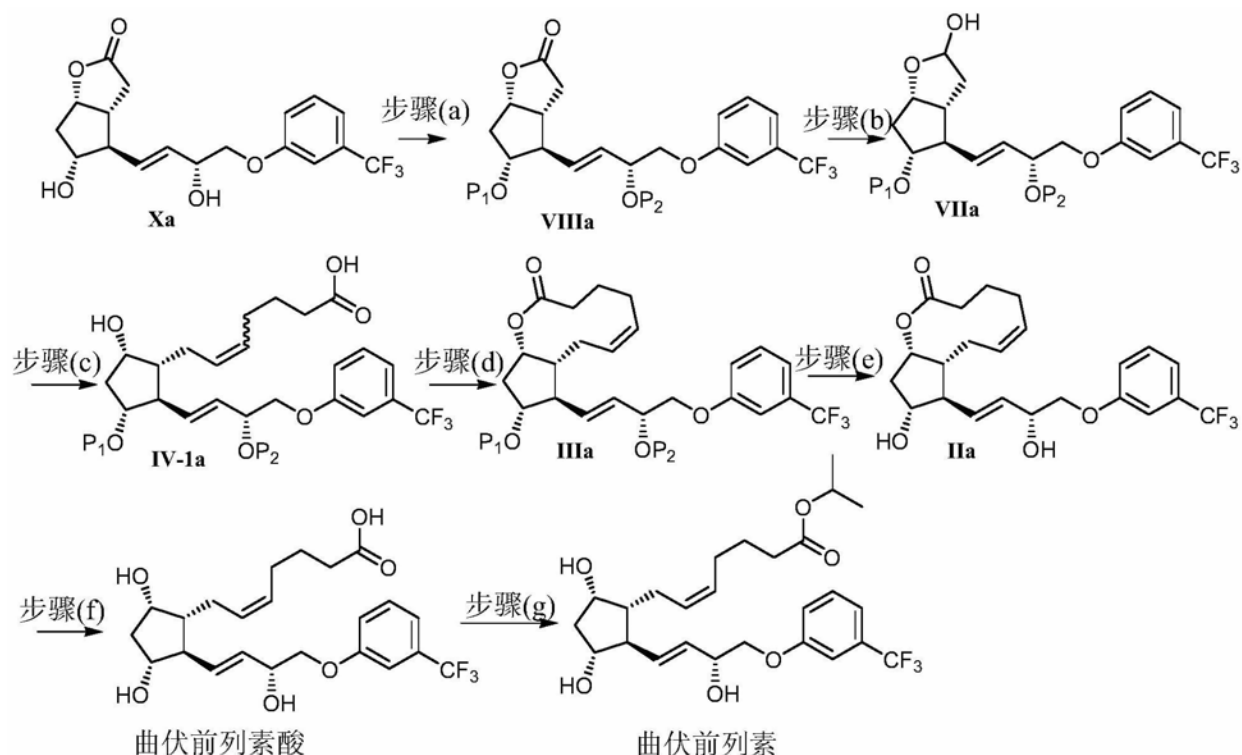
[0066] 根据本发明的一些优选实施例，某些照惯例已知的实质上不含异构体的前列腺素类似物可按以下方式制备：

[0067] 无异构体曲伏前列素的合成

[0068] 如以下反应图中所示，无异构体曲伏前列素可从市售化合物Xa容易地产生，不需要利用色谱来分离异构体。

[0069] 反应图4

[0070]



[0071] 反应图4的步骤(a)中的反应是保护反应。适宜保护基团的实例由T.W. 格林(T.W. Greene)阐述于“有机合成中的保护基团(Protective Groups in Organic Synthesis)”，约翰威利父子公司(John Wiley & Sons, Inc.)，1981中。优选保护基团具有碱稳定性，且可包括(但不限于)甲氧基甲基、甲氧基硫代甲基、2-甲氧基乙氧基甲基、双(2-

氯乙氧基)甲基、四氢吡喃基、四氢硫代吡喃基、4-甲氧基四氢吡喃基、4-甲氧基四氢硫代吡喃基、四氢呋喃基、四氢硫代呋喃基、1-乙氧基乙基、1-甲基-1-甲氧基乙基、三苯基甲基、烯丙基和苯甲基和经取代苯甲基。用于实施保护的反应条件可为业内照惯例已知的条件。例如,将式Xa内酯溶解于二氯甲烷中并向其添加催化量的对甲苯磺酸。反应混合物经受冰浴,并添加适当量的3,4-二氢-2H-吡喃,且随后在室温下搅拌约10分钟到约10小时以获得式VIIIa经保护内酯。

[0072] 在反应图4的步骤(b)中,式VIIIa内酯经受使用二异丁基氢化铝(DIBAL)的半还原反应以获得式VIIa内半缩醛。反应可在介于-60°C到-100°C、优选地-60°C到-80°C范围内的温度下进行。

[0073] 在反应图4的步骤(c)中,式VIIa内半缩醛随后经受使用从(4-羧丁基)三苯基溴化磷和叔丁醇钾生成的鎓内盐(ylide)进行的威悌反应以产生含有2到4%5,6-反式异构体的式IV-1a化合物。

[0074] 反应图4的步骤(d)是大环内酯化反应。不管大环内酯化是否经历硫酯或混合酸酐的形成或与1,3-二环己基碳二亚胺的缩合,都可获得IIIa化合物。

[0075] 在通过UPLC分析所得式IIIa化合物后,发现不管使用何种试剂和反应条件,所获得的所有式IIIa化合物都以少于0.03%或甚至少于UPLC可检测量的量含有5,6-反式异构体。

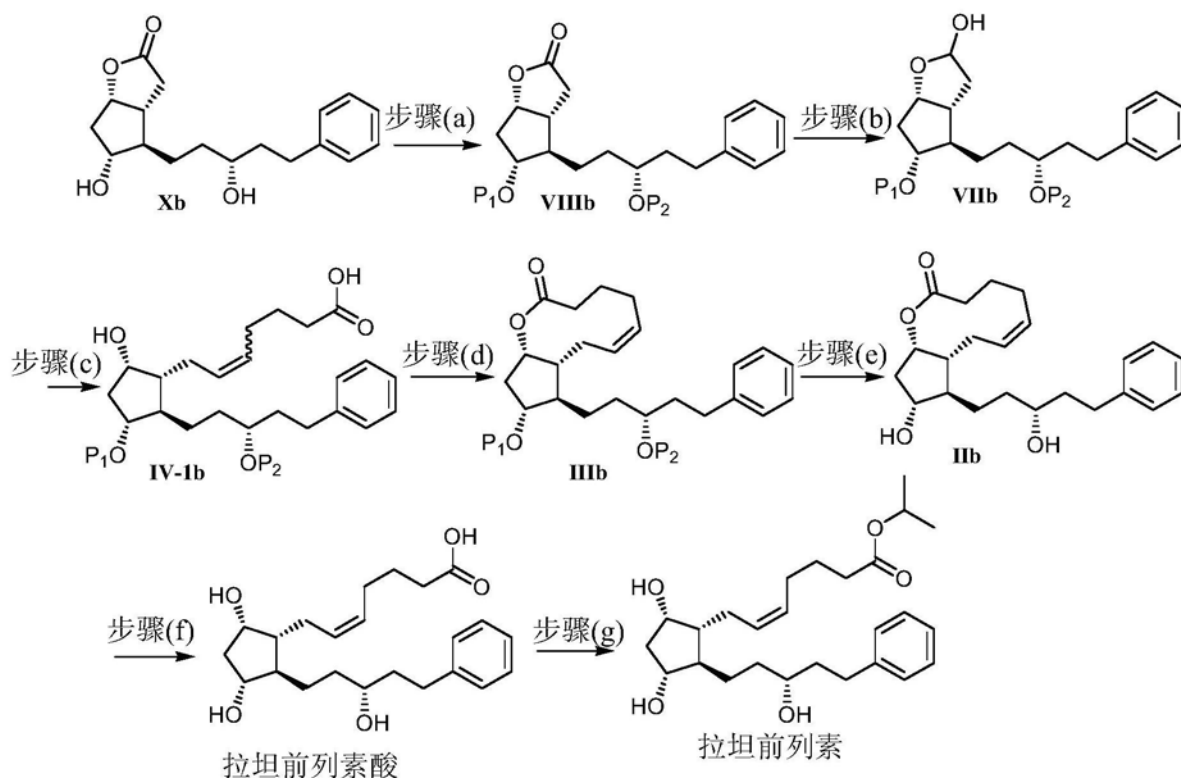
[0076] 反应图4的步骤(e)是去保护反应。将式IIIa大环内酯(其中P₁和P₂中的每一者是四氢吡喃基保护基团)溶解于适宜溶剂(例如甲醇)中,用去保护剂(例如氯化氢、对甲苯磺酸或对甲苯磺酸吡啶鎓)处理,且在室温下搅拌10分钟到10小时。用碱(例如碳酸氢钠水溶液或类似物)淬灭反应,且以常规方式实施处理程序以获得呈固体形式的式IIa化合物。在结晶后,通过UPLC分析所得结晶化合物和结晶滤液。发现可通过结晶过程有效移除得自反应的异构体或杂质。

[0077] 在反应图4的步骤(f)中实质上不含异构体和杂质的式IIa化合物经受水解反应,以获得无异构体曲伏前列素酸((+)-氟前列醇),其之后在反应图4的步骤(g)中经受酯化反应以获得无异构体曲伏前列素。

[0078] 无异构体拉坦前列素的合成

[0079]

反应图 5

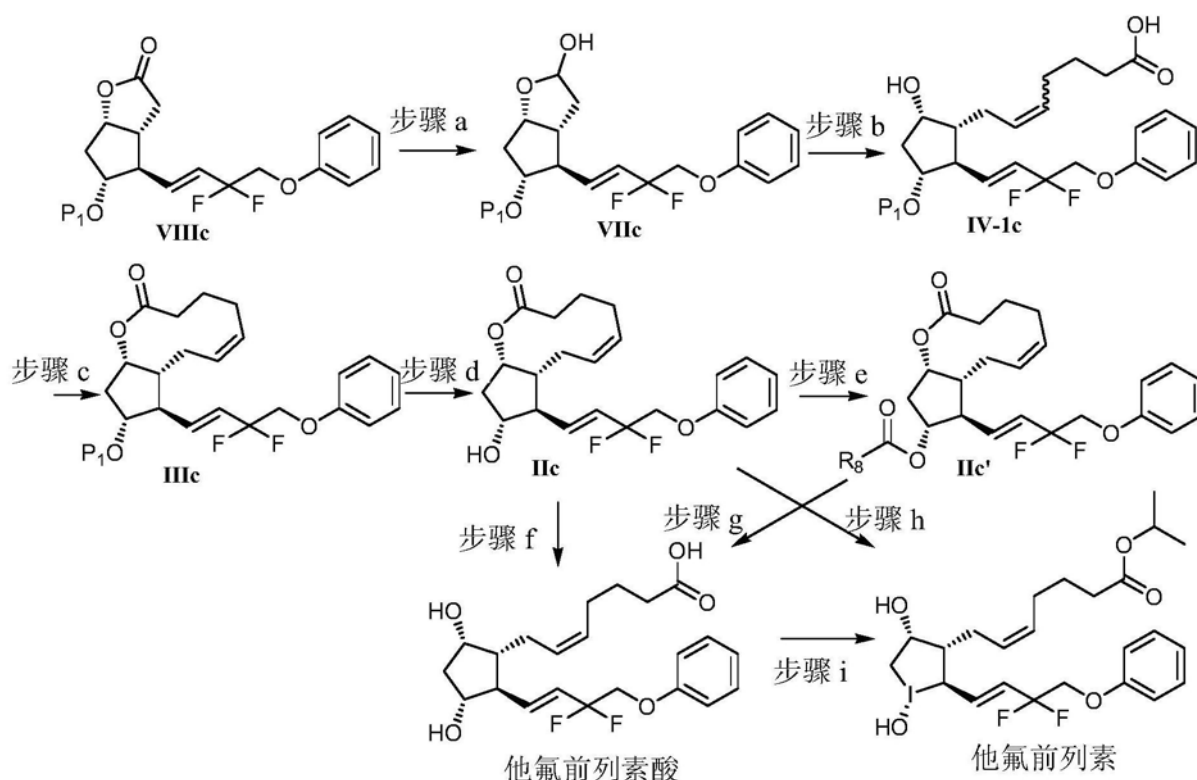


[0080] 如反应图5中所示,无异构体拉坦前列素可以与反应图4中所示相同的方式从市售化合物Xb产生。在步骤(e)中获得的式IIb产物也展现极佳结晶性。在结晶前对式IIb粗制化合物的分析揭露,5,6-反式异构体的量已小于0.1%,其显示威悌反应的5,6-反式异构体副产物是在大环内酯化过程期间移除。类似地,在式IIb化合物结晶期间,可容易地移除痕量的衍生自起始化合物Xb的5,6-反式异构体和(如果存在)15 β -异构体以及甚至从先前反应生成的杂质。因而,可容易地获得高纯度无异构体拉坦前列素。

[0081] 纯净他氟前列素的合成

[0082]

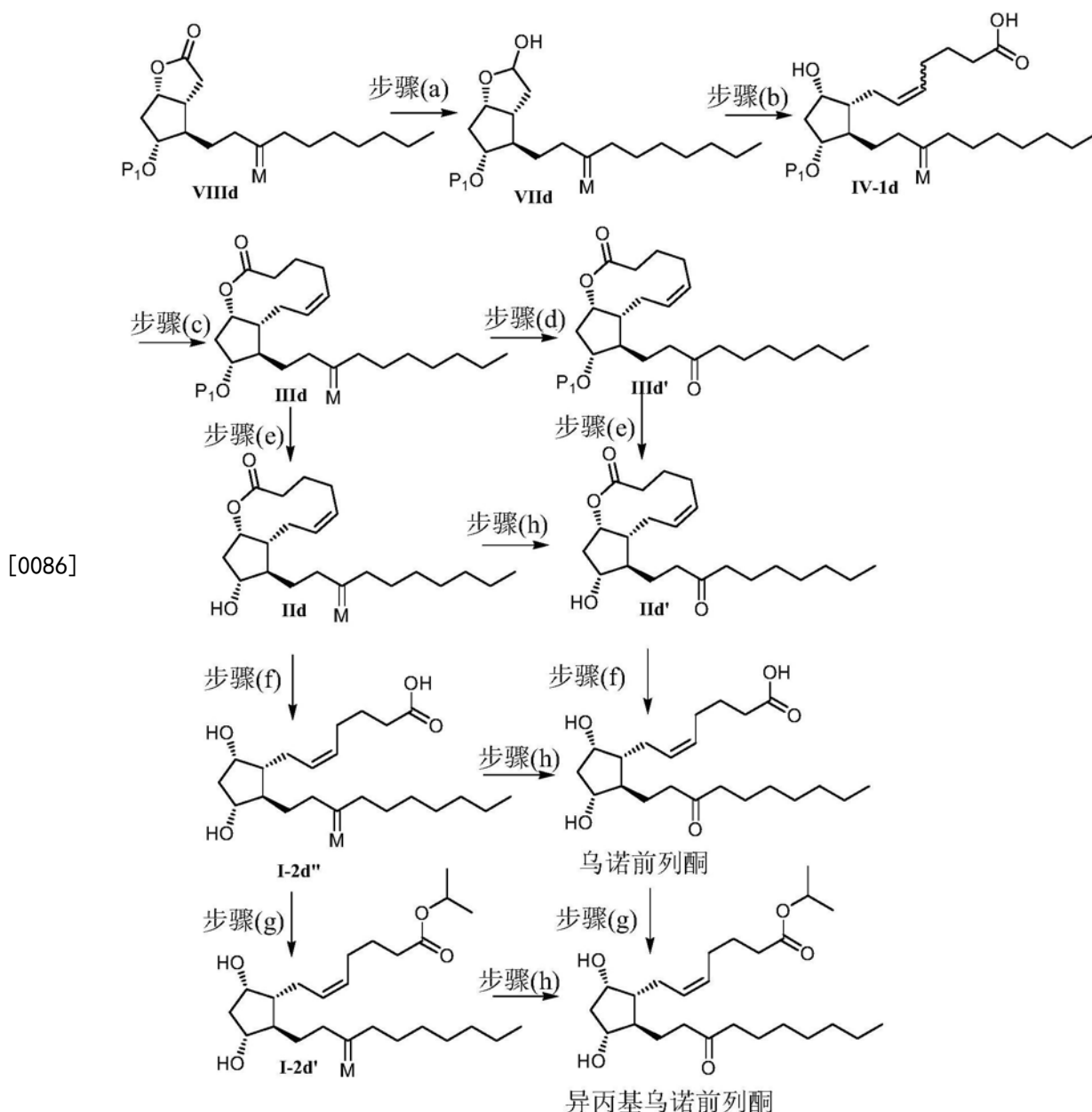
反应图 6



[0083] 如反应图6中所示,与反应图4和5中显示的反应类似,步骤(a)是DIBAL还原反应,步骤(b)是威悌反应,步骤(c)是小环内酯化反应,且步骤(d)是去保护反应。在步骤(d)中获得的式IIc化合物实质上不含5,6-反式异构体。其经受步骤(f)的水解反应和步骤(i)的酯化反应以获得实质上不含5,6-反式异构体的他氟前列素。作为备选方案,式IIc化合物可经式 R_8COCl 或 $(R_8CO)_2O$ 酰化剂(其中 R_8 是 C_{1-7} -烷基、未经取代苯基或经取代苯基,例如乙酰氯、乙酸酐、苯甲酰氯、苯甲酸酐或4-苯基苯甲酰氯)酰化为具有更佳结晶性的式IIc'化合物(其中 R_8 是 C_{1-7} -烷基、未经取代苯基或经取代苯基),且式IIc'化合物可通过结晶纯化以移除痕量异构体和(如果存在)甚至对映异构体以获得无异构体他氟前列素。步骤(g)是水解反应,其同时打开大环内酯环并使化合物去酰化以形成无异构体他氟前列素酸。在步骤(h)中,转酯包括使式IIc化合物与选自2-丙醇、2-丙醇钠或其混合物的亲核试剂直接反应以形成他氟前列素。

[0084] 纯净异丙基乌诺前列酮的合成

[0085] 反应图7



[0087] 如反应图7中所示,类似地,步骤(a)是DIBAL还原反应,步骤(b)是威悌反应,步骤(c)是小环内酯化反应,步骤(e)是去保护反应,步骤(f)是水解反应,且步骤(g)是酯化反应。

对于异丙基乌诺前列酮的合成,使式VIIIId化合物(其中 M 是 OP_2 或 OP_2 ; P_1 和 P_2

是羟基的保护基团)经受步骤(a)到步骤(c)已形成式IIIId大环内酯。之后,优选地使式IIIId大环内酯经受步骤(d)以选择性移除 P_2 并将所得羟基氧化为酮基。例如,使式IIIId大环内酯

(其中 M 是 OP_2 ; P_1 是四氢吡喃基;且 P_2 是叔丁基二甲基硅烷基)在适宜溶剂(例如THF)

中与四正丁基氟化铵(TBAF)反应,以选择性移除叔丁基二甲基硅烷基;且之后在适当氧化条件下(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,优选地TEMPO氧化)氧化以形成实质上不含5,6-反式异构体的式

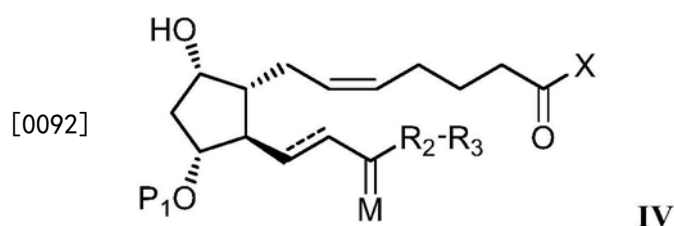
IIId' 化合物。

[0088] 然后式IIId' 化合物在步骤(e)中经受去保护反应以移除 P_1 ,从而形成式IIId' 新颖结晶化合物,之后经受步骤(f)中的开环水解反应以获得无异构体乌诺前列酮,其进一步经受步骤(g)的酯化反应以获得无异构体异丙基乌诺前列酮。

[0089] 如上文所提到的,式IIId大环内酯可经受步骤(d)以移除羰基的保护基团,从而形成式IIId' 化合物。或者,式IIId大环内酯可首先经受步骤(e)以移除保护基团 P_1 ,之后经受步骤(f)的开环水解反应和步骤(g)的酯化反应,且随后经受步骤(h)以移除羰基的保护基团,从而也获得异丙基乌诺前列酮。或者,式IIId和I-2d' 化合物经受步骤(h)以移除羰基的保护基团,以获得式IIId' 化合物和乌诺前列酮。

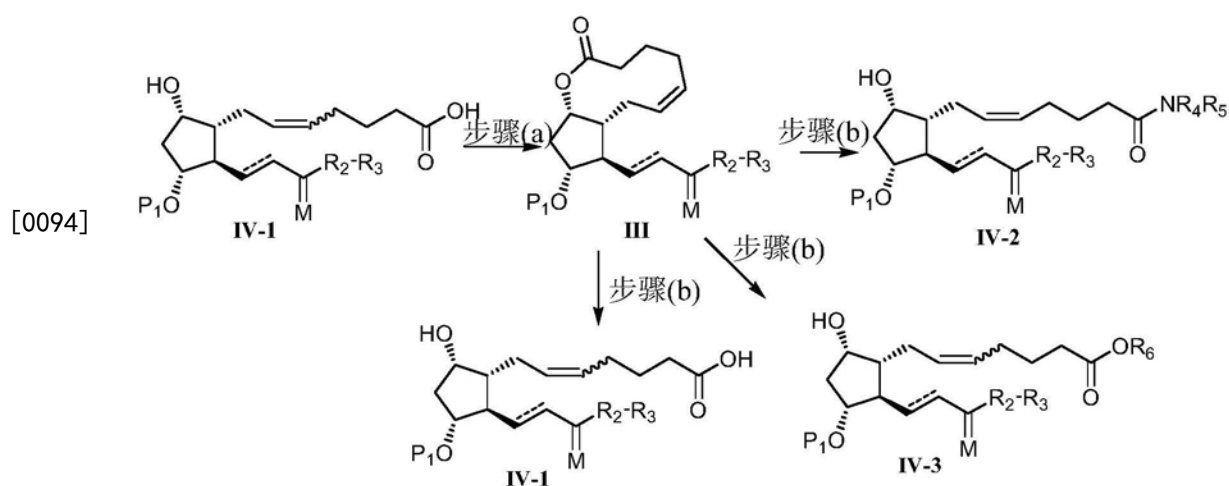
[0090] 式IV前列腺素类似物的合成

[0091] 根据本发明,用于合成实质上不含5,6-反式异构体的式IV前列腺素类似物的新颖方法绘示于反应图8中:



[0093] 其中 $\begin{array}{c} \diagup \\ \text{M} \end{array}$ 是 $\begin{array}{c} \diagup \\ \text{OP}_2 \end{array}$ 、 $\begin{array}{c} \diagup \\ \text{OP}_2 \end{array}$ 、 $\begin{array}{c} \diagup \\ \text{F} \end{array}$ 或羰基的保护基团; P_1 和 P_2 是羟基的保护基团;— 是单键或双键; R_2 是单键或 C_{1-4} -亚烷基或 $-CH_2O-$;且 R_3 是 C_{1-7} -烷基或芳基或芳烷基,其各自未经取代或经 C_{1-4} -烷基、卤素或三卤甲基取代; 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:

反应图 8



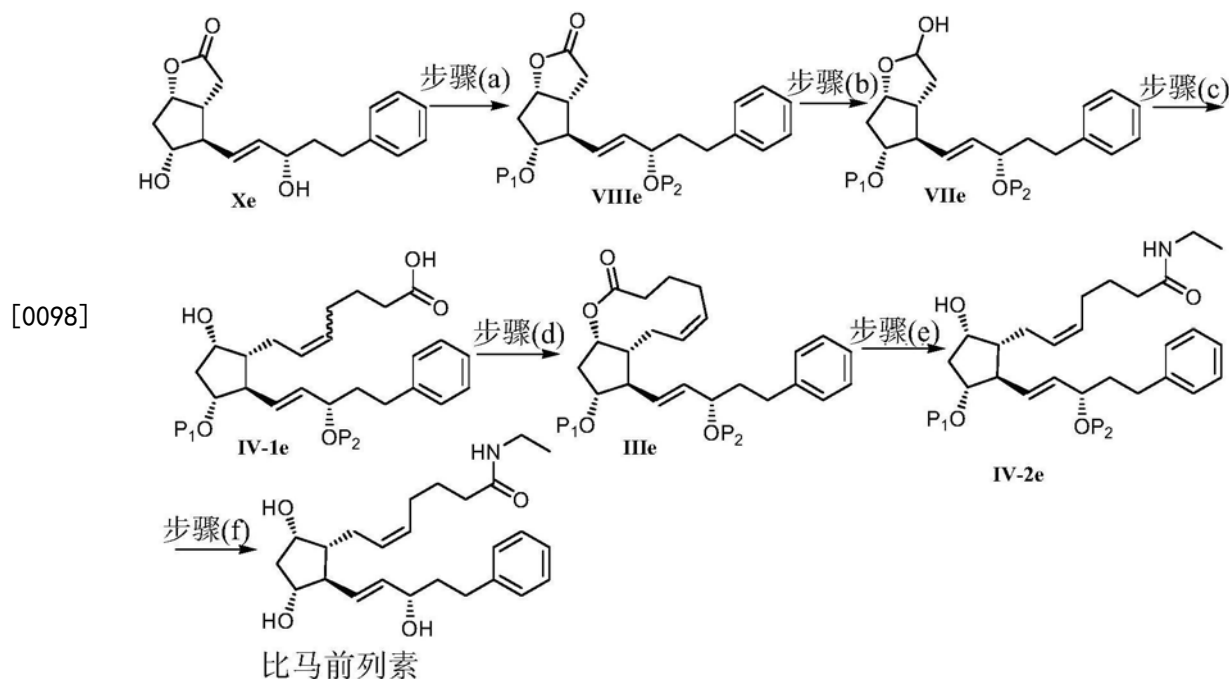
[0095] 反应图8中显示的步骤(a)是含有1到10%5,6-反式异构体的式IV-1化合物的大环内酯化反应且步骤(b)是指酰胺化反应。使式III大环内酯与式 HNR_4R_5 烷基胺(其中 R_4 是 C_{1-7} -烷基且 R_5 是H或 C_{1-7} -烷基,例如(但不限于)乙胺)在非质子溶剂(例如(但不限于)四氢呋喃)中反应以形成实质上不含5,6-反式异构体的式IV化合物-2(其中 X 是 NR_4R_5)。步骤(b)也是指转酯反应。使式III大环内酯与选自由 C_{1-7} -烷醇、 C_{1-7} -烷氧化物、 C_{1-7} -烷氧化物盐或其混合物组

成的群组的亲核试剂反应,以形成实质上不含5,6-反式异构体的式IV-3化合物(其中X是OR₆)。步骤(b)也是指水解反应。将式III大环内酯水解以形成实质上不含5,6-反式异构体的式IV-1化合物(其中X是OH)。

[0096] 比马前列素(Bimatoprost)的合成

[0097] 根据本发明,无异构体比马前列素可如反应图9中所示来合成:

反应图 9

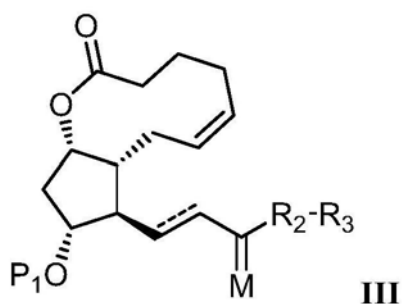


[0099] 如反应图9中所示,无异构体比马前列素可从市售化合物Xe容易地产生。使市售化合物Xe在步骤(a)中经受保护反应,在步骤(b)中经DIBAL还原,在步骤(c)中经受威悌反应,且在步骤(d)中经受大环内酯化反应以获得实质上不含5,6-反式异构体的式IIIe经保护大环内酯。反应图9的步骤(e)代表式IIIe经保护大环内酯的酰胺化反应以按高产率形成经保护比马前列素,且随后经保护比马前列素经受步骤(f)的去保护反应以获得实质上不含5,6-反式异构体的粗制比马前列素。无异构体比马前列素可通过粗制比马前列素的一次性结晶来获得。在现有技术的方法中,含有2到3%5,6-反式异构体的式IV-1e威悌反应产物经受酯化和酰胺化以获得仍含有2到3%5,6-反式异构体的粗制比马前列素,且需要多次重结晶以按显著较低的产率获得无异构体比马前列素,与之相比,本发明方法包括步骤(d)中的大环内酯化反应以使得可移除威悌反应中产生的5,6-反式异构体,且在进一步通过结晶纯化后可以较高产率获得所得比马前列素。

[0100] 式III化合物的合成

[0101] 根据本发明另一方面,提供用于合成实质上不含5,6-反式异构体的式III化合物的方法

[0102]

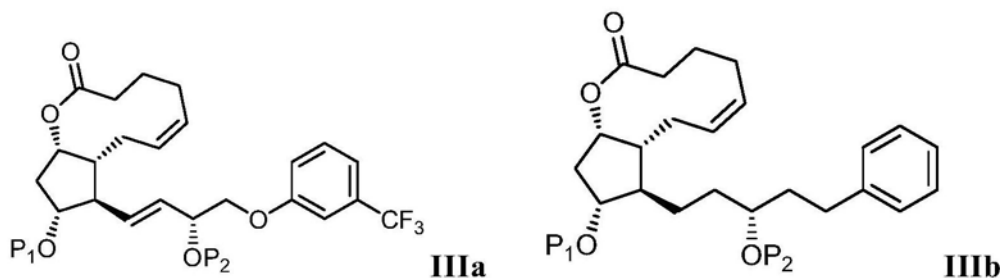


[0103] 其中 M 是 OP_2 、 OP_2 、 F 或羰基的保护基团； P_1 和 P_2 是羟基的保护基团；

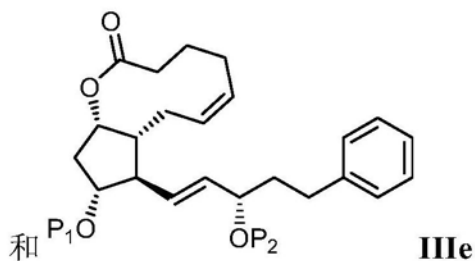
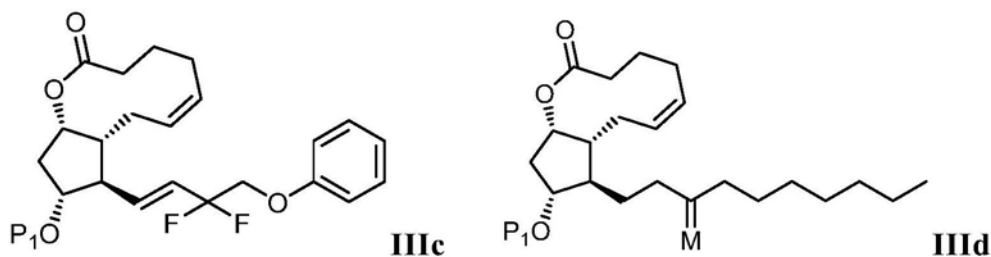
--- 是单键或双键； R_2 是单键或 C_{1-4} -亚烷基或 $-\text{CH}_2\text{O}-$ ；且 R_3 是 C_{1-7} -烷基或芳基或芳烷基，其各自未经取代或经 C_{1-4} -烷基、卤素或三卤甲基取代，其是通过使从反应图1或从反应图2获得的式IV-1化合物大环内酯化来合成。大环内酯化以与上文所述相同的方式来实施。

[0104] 式III新颖化合物

[0105] 本发明还提供选自自由以下组成的群组的新颖化合物：



[0106]

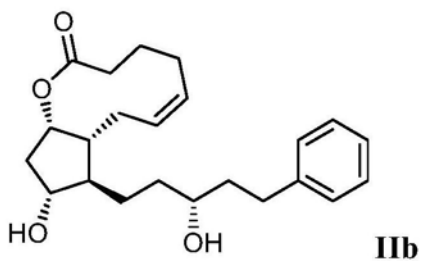
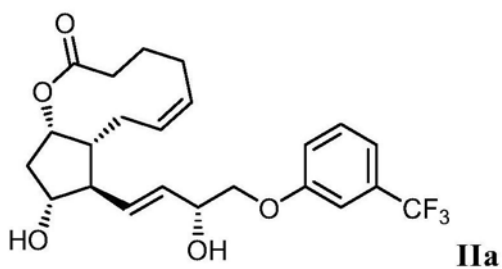


[0107] 其中 M 是 OP_2 、 F 或 O ；且 P_1 和 P_2 是羟基的保护基团，其独立地选自自由

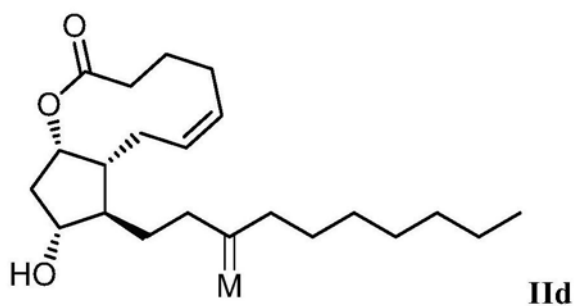
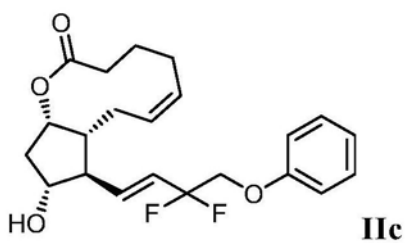
以下组成的群组：甲氧基甲基、甲氧基硫代甲基、叔丁基硫代甲基、苯甲氧基甲基、2-甲氧基乙氧基甲基、双(2-氯乙氧基)甲基、四氢吡喃基、四氢硫代吡喃基、4-甲氧基四氢吡喃基、4-甲氧基四氢硫代吡喃基、四氢呋喃基、四氢硫代呋喃基、1-乙氧基乙基、1-甲基-1-甲氧基乙基、三苯基甲基。

[0108] 新颖无异构体式II化合物

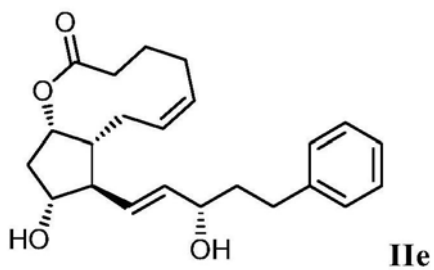
[0109] 考虑到上述情况,本发明进一步提供实质上不含5,6-反式异构体和15 β -异构体的选自由化合物IIa、IIb、IIc、IIId和IIe组成的群组的结晶化合物:



[0110]

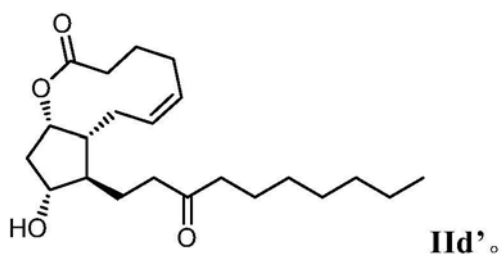


[0111]



[0112] 其中 $\begin{array}{c} \diagup \\ \text{M} \end{array}$ 是 $\begin{array}{c} \diagup \\ \text{O} \end{array}$ 或羰基的保护基团。对于式IIId化合物,本发明具体来说提供式

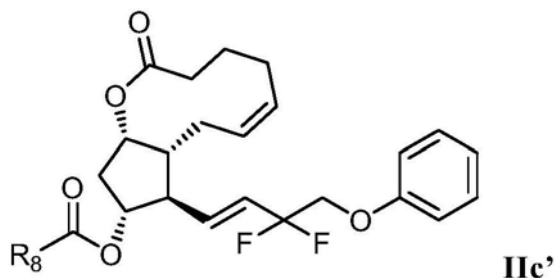
IIId' 化合物:



[0113] 式IIc' 新颖化合物

[0114] 本发明进一步提供实质上不含5,6-反式异构体和15 β -异构体的式IIc' 结晶化合物

[0115]



[0116] 其中R₈是C₁₋₇-烷基、未经取代苯基或经取代苯基。

[0117] 新颖无异构体式I-1化合物

[0118] 根据本发明另一方面,实质上不含5,6-反式异构体的化合物选自由以下组成的群组:曲伏前列素游离酸、拉坦前列素游离酸、比马前列素游离酸、他氟前列素游离酸、氟前列醇、氯前列醇和乌诺前列酮。优选地,实质上不含5,6-反式异构体的化合物含有少于0.1%的5,6-反式异构体。

[0119] 新颖无异构体式I-2前列腺素类似物

[0120] 如上文所提到的,本发明方法可用于产生无异构体的前列腺素类似物。因此,本发明进一步提供选自由以下组成的群组的无异构体的前列腺素类似物:含有少于0.2%异构体的拉坦前列素、含有少于0.5%异构体且每一单一异构体少于0.1%的曲伏前列素、含有少于0.5%异构体且每一单一异构体少于0.1%的他氟前列素和含有少于0.5%异构体且每一单一异构体少于0.1%的乌诺前列酮异丙基酯,其中优选地为含有少于0.1%异构体的拉坦前列素;含有少于0.2%异构体的曲伏前列素、含有少于0.2%异构体的他氟前列素和含有少于0.2%异构体的乌诺前列酮异丙基酯。更优选地,拉坦前列素含有少于0.1%异构体;曲伏前列素含有少于0.1%异构体,他氟前列素含有少于0.1%异构体,且乌诺前列酮异丙基酯含有少于0.1%异构体。

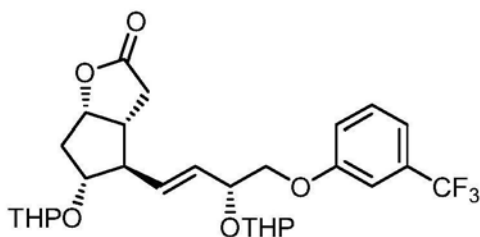
[0121] 提供以下实例以进一步阐释本发明,但不打算限制其范围。不背离本发明的精神且所属领域技术人员可了解的任何修改或改变都在说明书和随附权利要求书的揭示内容范围内。

[0122] 实例1到12通过威悌反应制备曲伏前列素和其中间体

[0123] 实例1

[0124] (3aR, 4R, 5R, 6aS) -5-((四氢-2H-吡喃-2-基)氧基)-4-((3R,E)-3-((四氢-2H-吡喃-2-基)氧基)-4-(3-(三氟甲基)苯氧基)丁-1-烯-1-基)六氢-2H-环戊并[b]呋喃-2-酮

[0125]



[0126] 在室温下将对甲苯磺酸一水合物 (0.35g, 1.8mmol) 添加到 (3aR, 4R, 5R, 6aS)-4-((R,E)-4-(3-(三氟甲基)苯氧基)-3-羟基丁-1-烯基)-六氢-5-羟基环戊并[b]呋喃-2-酮 (15.0g, 40.3mmol) 和 3,4-二氢-2H-吡喃 (8.47g, 100.7mmol) 在 THF (200mL) 中的溶液中并将混合物搅拌 2.5hr (TLC 监测)。将碳酸氢钠饱和水溶液 (200mL) 倾倒入反应混合物中并将混合物搅拌 5 分钟。分离有机层并用乙酸乙酯 (200mL) 萃取水性层。经硫酸镁干燥合并的有机层, 过滤出固体并在减压下浓缩以获得 24.0g 粗产物。通过柱色谱纯化粗产物且之后在减压下浓缩以提供 19.0g 标题化合物 (87.5% 产率)。

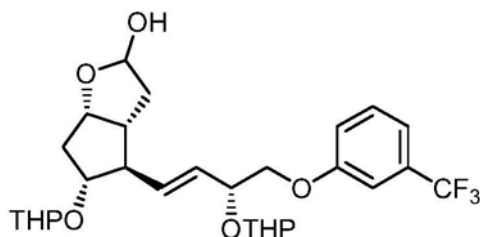
[0127] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ 7.390 (t, 1H), 7.196 (d, 1H), 7.129 (s, 1H), 7.029-7.097 (m, 1H), 5.484-5.727 (m, 2H), 4.923-5.002 (m, 1H), 4.645-4.709 (m, 2H), 4.443-4.490 (m, 1H), 3.772-4.160 (m, 5H), 3.448-3.529 (m, 2H), 2.362-2.805 (m, 4H), 2.078-2.202 (m, 2H), 1.452-1.790 (m, 12H)。

[0128] $^{13}\text{C-NMR}$ (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)。

[0129] 实例2

[0130] (3aR, 4R, 5R, 6aS)-5-((四氢-2H-吡喃-2-基)氧基)-4-((3R,E)-3-((四氢-2H-吡喃-2-基)氧基)-4-(3-(三氟甲基)苯氧基)丁-1-烯-1-基)六氢-2H-环戊并[b]呋喃-2-醇

[0131]



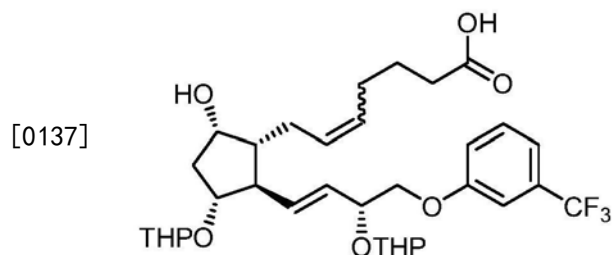
[0132] 将 (3aR, 4R, 5R, 6aS)-5-((四氢-2H-吡喃-2-基)氧基)-4-((3R,E)-3-((四氢-2H-吡喃-2-基)氧基)-4-(3-(三氟甲基)苯氧基)丁-1-烯-1-基)六氢-2H-环戊并[b]呋喃-2-酮 (19.0g, 35.3mmol) 溶解于甲苯 (200mL) 中, 之后冷却到 -70°C , 且逐滴添加 DIBAL (1.0M, 于己烷中, 53mL, 53mmol)。然后通过 -70°C 下添加氯化铵的饱和水溶液 (10mL) 淬灭反应。在室温下将所得混合物倾倒入 2M 硫酸氢钠水溶液 (200mL) 中并继续搅拌 30 分钟。在分离有机层后, 将甲苯 (200mL) 添加到水性层中。在减压下浓缩合并的有机层以获得 25.0g 粗制标题化合物。

[0133] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) : 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) 。

[0134] $^{13}\text{C-NMR}$ (100MHz, CDCl_3) : 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) 。

[0135] 实例3

[0136] (Z)-7-((1R,2R,3R,5S)-5-羟基-3-((四氢-2H-吡喃-2-基)氧基)-2-((3R,E)-3-((四氢-2H-吡喃-2-基)氧基)-4-(3-(三氟甲基)苯氧基)丁-1-烯-1-基)环戊基)庚-5-烯酸



[0138] 将(4-羧丁基)三苯基溴化磷(62.33g, 140.6mmol)和叔丁醇钾(31.55g, 281.1mmol)在THF(500mL)中的悬浮液冷却到 -20°C 并保持30min。并在 -20°C 下添加(3aR, 4R, 5R, 6aS)-5-((四氢-2H-吡喃-2-基)氧基)-4-((3R,E)-3-((四氢-2H-吡喃-2-基)氧基)-4-(3-(三氟甲基)苯氧基)丁-1-烯-1-基)六氢-2H-环戊并[b]呋喃-2-醇(25.0g来自实例2的粗产物)在THF(50mL)中的溶液且将反应混合物搅拌16hr。然后添加氯化铵的饱和水溶液(300mL)并在室温下将所得悬浮液搅拌30min。在分离有机层后,通过添加2M硫酸氢钠溶液将水性层调节到pH6.0并用乙酸乙酯(300mL)萃取。经硫酸镁干燥合并的有机层并在减压下浓缩以获得44.0g粗制标题化合物。

[0139] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) : 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) 。

[0140] $^{13}\text{C-NMR}$ (100MHz, CDCl_3) : 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) ,

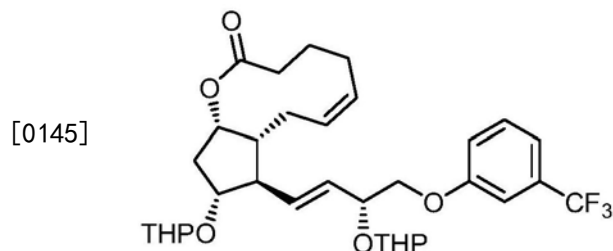
61.763 (61.695, 61.596, 61.498), 53.369 (53.110, 52.905, 52.807), 50.666 (50.552, 50.416), 41.452 (41.383, 39.645, 39.539), 33.117 (32.950), 30.924, 30.651 (30.620, 30.582, 30.552), 30.324, 26.385 (26.271), 25.724 (25.687, 25.656, 25.633), 25.406 (25.353), 24.487 (24.427), 19.607 (19.531, 19.341, 19.273), 18.992 (18.946, 18.810, 18.779)。

[0141] 产物中异构体含量的测定:

[0142] 使用DMF中的K₂CO₃和2-碘丙烷酯化产物样品。在60℃下4h后,添加水和乙酸乙酯并用乙酸乙酯萃取所得溶液。在干燥-浓缩萃取物后,获得粗制11,15-经保护曲伏前列素。使用THF和水中的3N HCl将粗制11,15-经保护曲伏前列素去保护。在25℃下1h后,添加碳酸氢钠饱和水溶液并用乙酸乙酯萃取溶液。在干燥-浓缩萃取物后,获得粗制曲伏前列素。UPLC (ACQUITY UPLC HSS C18) 分析显示,粗产物含有2.8% 5,6-反式异构体。

[0143] 实例4到7从威梯反应产物制备经保护曲伏前列素1,9-内酯

[0144] (8aR, 9R, 10R, 11aS, Z)-10-((四氢-2H-吡喃-2-基)氧基)-9-((3R, E)-3-((四氢-2H-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-八氢环戊并[b]氧杂环癸四烯(oxecin)-2(3H)-酮



[0146] ¹H-NMR (400MHz, CDCl₃): δ7.369 (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)。

[0147] ¹³C-NMR (100MHz, CDCl₃): δ173.600 (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)。

[0148] 实例4

[0149] 用2,2'-二吡啶二硫醚(8.39g, 38.1mmol)和三苯基膦(6.25g, 23.9mmol)处理(Z)-7-((1R, 2R, 3R, 5S)-5-羟基-3-((四氢-2H-吡喃-2-基)氧基)-2-((3R, E)-3-((四氢-2H-吡喃-2-基)氧基)-4-(3-(三氟甲基)苯氧基)丁-1-烯-1-基)环戊基)庚-5-烯酸(22.0g来自实例3的粗产物)于THF(125mL)中的溶液。然后在室温下在氮气氛围下将此混合物搅拌2hr。将所

得混合物加热到80℃并保持18hr (TLC监测),之后在减压下移除THF,并用碳酸氢钠饱和水溶液(100mL)稀释残余物,且用乙酸乙酯(100mL)萃取。经硫酸镁干燥有机层并在减压下浓缩以获得25.0g粗制标题化合物。通过柱色谱纯化粗制标题化合物以提供8.0g标题化合物(75%产率,3个步骤)。

[0150] 产物中异构体含量的测定:

[0151] 使用甲醇和3N NaOH水解产物样品。在25℃下2h后,酸化混合物并用乙酸乙酯萃取。在干燥-浓缩萃取物后,获得粗制11,15-经保护曲伏前列素酸。使用DMF中的K₂CO₃和2-碘丙烷酯化粗制11,15-经保护曲伏前列素酸。在60℃下2h后,添加水和乙酸乙酯并用乙酸乙酯萃取所得溶液。在干燥-浓缩萃取物后,获得粗制11,15-经保护曲伏前列素。使用THF和水中的3N HCl将粗制11,15-经保护曲伏前列素去保护。在25℃下1h后,添加碳酸氢钠饱和水溶液并用乙酸乙酯萃取所得溶液。在干燥-浓缩萃取物后,获得粗制曲伏前列素。UPLC (ACQUITY UPLC HSS C18) 分析显示,无可检测的5,6-反式异构体。

[0152] 实例5

[0153] 在室温下在氮下向(Z)-7-((1R,2R,3R,5S)-5-羟基-3-((四氢-2H-吡喃-2-基)氧基)-2-((3R,E)-3-((四氢-2H-吡喃-2-基)氧基)-4-(3-(三氟甲基)苯氧基)丁-1-烯-1-基)环戊基)庚-5-烯酸(5.00g来自实例3的粗产物)和N,N-二异丙基乙胺(1.70g,13.2mmol)在二氯甲烷(100mL)中的溶液中添加2,4,6-三氯苯甲酰氯(1.90g,7.8mmol)且在室温下将所得混合物搅拌1hr。将反应混合物冷却到-15到-20℃并经10分钟逐滴添加4-二甲基氨基吡啶(1.66g,13.6毫摩尔)于二氯甲烷(15mL)中的溶液。在-15到-16℃下将反应混合物再搅拌30分钟。用饱和碳酸氢钠溶液(100mL)淬灭反应混合物。分离有机层。用二氯甲烷(50mL)萃取水性层。经硫酸镁干燥合并的有机层,过滤,并在减压下浓缩以获得8.0g粗制标题化合物。通过柱色谱纯化粗制标题化合物,从而提供2.0g标题化合物。(82.4%产率,3个步骤)

[0154] 产物中异构体含量的测定:

[0155] 根据与实例4中所述相同的方法,粗产物的UPLC (ACQUITY UPLC HSS C18) 分析显示,无可检测5,6-反式异构体。

[0156] 实例6

[0157] 在室温下在氮下向(Z)-7-((1R,2R,3R,5S)-5-羟基-3-((四氢-2H-吡喃-2-基)氧基)-2-((3R,E)-3-((四氢-2H-吡喃-2-基)氧基)-4-(3-(三氟甲基)苯氧基)丁-1-烯-1-基)环戊基)庚-5-烯酸(3.0g来自实例3的粗产物)和N,N-二异丙基乙胺(1.02g,7.9毫摩尔)在二氯甲烷(60mL)中的溶液中添加苯甲酰氯(0.66g,4.7毫摩尔)且在室温下将所得混合物搅拌1hr。将反应混合物冷却到-15到-20℃并经10分钟逐滴添加4-二甲基氨基吡啶(0.97g,7.9毫摩尔)在二氯甲烷(10mL)中的溶液。在-15到-16℃下将反应混合物再搅拌30分钟。用饱和碳酸氢钠溶液(60mL)淬灭反应混合物。分离有机层。用二氯甲烷(50mL)萃取水性层。经硫酸镁干燥合并的有机层,过滤,并在减压下浓缩以获得5.0g粗制标题化合物。通过柱色谱纯化粗制标题化合物,从而提供1.17g标题化合物。(80.3%产率,3个步骤)

[0158] 产物中异构体含量的测定:

[0159] 根据与实例4中所述相同的方法,粗产物的UPLC (ACQUITY UPLC HSS C18) 分析显示,无可检测5,6-反式异构体。

[0160] 实例7

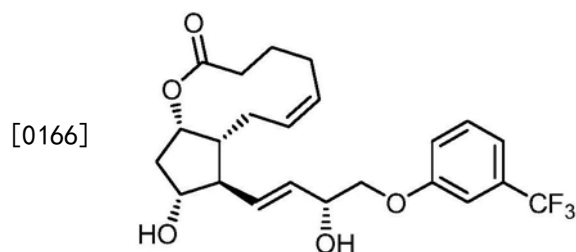
[0161] 在氮下向 (Z)-7-((1R,2R,3R,5S)-5-羟基-3-((四氢-2H-吡喃-2-基)氧基)-2-((3R,E)-3-((四氢-2H-吡喃-2-基)氧基)-4-(3-(三氟甲基)苯氧基)丁-1-烯-1-基)环戊基)庚-5-烯酸 (3.0g, 4.8mmole) 和 4-二甲基氨基吡啶 (0.03g, 0.25毫摩尔) 在二氯甲烷 (30mL) 中的溶液中。将反应混合物冷却到 0℃ 并经 5 分钟逐滴添加 N,N'-二环己基碳二亚胺 (1.98g, 9.6毫摩尔) 在二氯甲烷 (20mL) 中的溶液。在室温下将反应混合物再搅拌 3hr。用饱和碳酸氢钠溶液 (20mL) 淬灭反应混合物。分离有机层。用二氯甲烷 (20mL) 萃取水性层。经硫酸镁干燥合并的有机层, 过滤, 并在减压下浓缩以获得 5.0g 粗制标题化合物。通过柱色谱纯化粗制标题化合物, 从而提供 1.05g 标题化合物 (72.0% 产率, 3 个步骤)

[0162] 产物中异构体含量的测定:

[0163] 根据与实例 4 中所述相同的方法, 粗产物的 UPLC (ACQUITY UPLC HSS C18) 分析显示, 无可检测 5,6-反式异构体。

[0164] 实例 8

[0165] (8aR,9R,10R,11aS,Z)-10-羟基-9-((R,E)-3-羟基-4-(3-(三氟甲基)苯氧基)丁-1-烯-1-基)-4,5,8,8a,9,10,11,11a-八氢环戊并[b]氧杂环癸四烯-2(3H)-酮



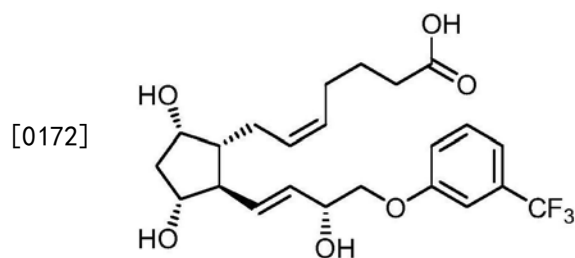
[0167] 将对甲苯磺酸一水合物 (0.20g, 1.1mmol) 添加到 (8aR,9R,10R,11aS,Z)-10-((四氢-2H-吡喃-2-基)氧基)-9-((3R,E)-3-((四氢-2H-吡喃-2-基)氧基)-4-(3-(三氟甲基)苯氧基)丁-1-烯-1-基)-4,5,8,8a,9,10,11,11a-八氢环戊并[b]氧杂环癸四烯-2(3H)-酮 (14.0g, 23.0mmol) 在甲醇 (150mL) 中的搅拌溶液中。在室温下将混合物搅拌 2hr (TLC 监测)。然后, 用饱和碳酸氢钠水溶液 (200mL) 淬灭反应混合物, 且在减压下移除甲醇。用乙酸乙酯 (200mL) 萃取残余物。分离有机层。用乙酸乙酯 (200mL) 萃取水性层。经硫酸镁干燥合并的有机层, 过滤并在减压下浓缩以获得 15.0g 粗产物。粗产物经受快速柱色谱的进一步纯化以获得 8.2g 呈固体形式的标题化合物。DSC 分析显示, 所述固体含有两种结晶型 (mp92 到 97℃ 和 mp113 到 118℃)。使固体从己烷与乙酸乙酯的混合物重结晶以获得 7.3g 呈单一结晶型 (mp113 到 118℃) 的标题化合物。结晶标题化合物 (mp115 到 120℃) 的 x-射线粉末衍射图具有以大约以下 2θ 度表示的特征峰: 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。

[0168] $^1\text{H-NMR}$ (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)。

[0169] $^{13}\text{C-NMR}$ (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。

[0170] 实例9

[0171] (Z)-7-((1R,2R,3R,5S)-3,5-二羟基-2-((R,E)-3-羟基-4-(3-(三氟甲基)苯氧基)丁-1-烯-1-基)环戊基)庚-5-烯酸(曲伏前列素酸)



[0173] 用3N氢氧化钾水溶液(6.8mL)处理(8aR,9R,10R,11aS,Z)-10-羟基-9-((R,E)-3-羟基-4-(3-(三氟甲基)苯氧基)丁-1-烯-1-基)-4,5,8,8a,9,10,11,11a-八氢环戊并[b]氧杂环癸四烯-2(3H)-酮(3.0g,来自实例8)在2-丙醇(25mL)中的溶液。在50℃下将此混合物搅拌2hr。冷却反应混合物且用3N盐酸水溶液进一步调节到pH8.5±0.2,并在减压下移除大部分溶剂。用碳酸氢钠饱和水溶液(20mL)和乙酸乙酯(20mL)稀释残余物。在室温下将混合物搅拌5分钟。分开收集有机相和水性相。在室温下用3N盐酸水溶液将水性层调节到pH3.0±0.2且用乙酸乙酯(100mL)萃取。经硫酸镁干燥有机层并在减压下浓缩以获得3.3g粗制曲伏前列素酸。

[0174] 产物中异构体含量的测定:

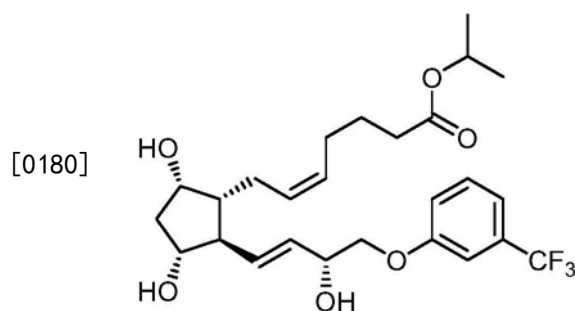
[0175] 使用DMF中的K₂CO₃和2-碘丙烷酯化此产物的样品。在60℃下4h后,添加水和乙酸乙酯并用乙酸乙酯萃取反应物。在干燥-浓缩萃取物后,获得粗制曲伏前列素。粗产物的UPLC(ACQUITY UPLC HSS C18)分析显示,无可检测异构体。

[0176] ¹H-NMR(400MHz,CDC1₃):δ7.343(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)。

[0177] ¹³C-NMR(100MHz,CDC1₃):δ171.411,158.794,135.472,131.877(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。

[0178] 实例10

[0179] (Z)-7-((1R,2R,3R,5S)-3,5-二羟基-2-((R,E)-3-羟基-4-(3-(三氟甲基)苯氧基)丁-1-烯-1-基)环戊基)庚-5-烯酸异丙基酯(曲伏前列素)



[0181] 用K₂CO₃(0.90g,6.5mmol)和2-碘丙烷(0.74g,4.4mmol)处理粗制曲伏前列素酸(1.1g,来自实例9)在DMF(11mL)中的溶液。然后将此混合物在80℃下在氮气氛围下搅拌2hr

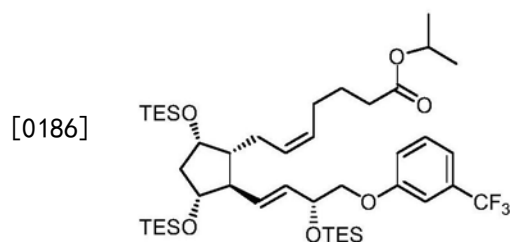
(TLC监测)。添加水 (30mL) 和乙酸乙酯 (30mL) 并将混合物搅拌10min。分离水性层并用乙酸乙酯 (30mL) 萃取, 且经硫酸镁干燥合并的有机层并在减压下浓缩以获得1.0g粗制曲伏前列素。通过柱色谱纯化粗制曲伏前列素且之后在减压下浓缩以提供0.89g的曲伏前列素 (78.3%产率, 2个步骤)。产物的UPLC (ACQUITY UPLC HSS C18) 分析显示, 无可检测异构体和杂质。

[0182] $^1\text{H-NMR}$ (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)

[0183] $^{13}\text{C-NMR}$ (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

[0184] 实例11

[0185] (Z)-7-((1R,2R,3R,5S)-3,5-双((三乙基硅烷基)氧基)-2-((R,E)-3-((三乙基硅烷基)氧基)-4-(3-(三氟甲基)苯氧基)丁-1-烯-1-基)环戊基)庚-5-烯酸异丙基酯



[0187] 用 K_2CO_3 (0.90g, 6.5mmol) 和2-碘丙烷 (0.74g, 4.4mmol) 处理粗制曲伏前列素酸 (1.1g, 来自实例9) 在DMF (11mL) 中的溶液。然后将此混合物在80℃下在氮气氛下搅拌2hr (TLC监测)。添加水 (30mL) 和乙酸乙酯 (30mL) 并将混合物搅拌10min。分离水性层并用乙酸乙酯 (30mL) 萃取, 且经硫酸镁干燥合并的有机层并在减压下浓缩以获得1.2g粗制曲伏前列素。将粗制曲伏前列素溶解于25mL圆底烧瓶中的10mL乙酸乙酯中, 之后在室温下添加咪唑 (0.82g, 12mmol)。将氯代三乙基硅烷 (1.6g, 10.6mmol) 添加到此烧瓶中并搅拌10分钟。产生白色固体, 将其过滤出来并用50mL乙酸乙酯洗涤两次。合并所有有机溶剂并用15mL饱和 NaHCO_3 水溶液洗涤两次。经无水 MgSO_4 干燥有机层, 过滤出固体并在真空下蒸发溶剂。使用己烷与乙酸乙酯的混合物作为梯度洗脱液通过硅胶色谱纯化粗产物。标题化合物的产率为1.85g (91.6%)。

[0188] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) : 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)

[0189] $^{13}\text{C-NMR}$ (100MHz, CDCl_3) : 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

[0190] 实例12

[0191] (Z)-7-((1R,2R,3R,5S)-3,5-二羟基-2-((R,E)-3-羟基-4-(3-(三氟甲基)苯氧基)丁-1-烯-1-基)环戊基)庚-5-烯酸异丙基酯(曲伏前列素)

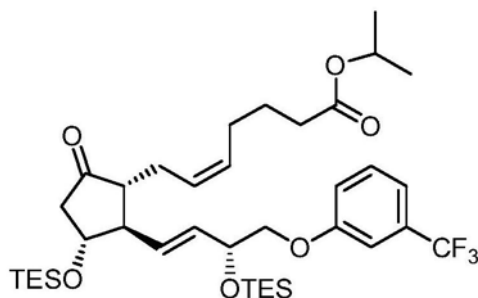
[0192] 将实例11的产物(0.8g)溶解于10ml丙酮和2ml水中,之后添加0.1g对甲苯磺酸一水合物。在室温下将反应溶液搅拌1小时并浓缩直到观察到两个单独层。添加30ml乙酸乙酯以供萃取和相分离。用饱和碳酸氢钠溶液和盐水洗涤有机层,经无水硫酸镁干燥,且经受真空蒸发以供移除溶剂直到干燥。通过柱色谱纯化粗制曲伏前列素且之后在减压下浓缩以提供0.44g的曲伏前列素。产物的UPLC(ACQUITY UPLC HSS C18)分析显示,无可检测异构体和杂质且纯度高于99.9%。

[0193] 实例13到18通过共轭加成制备曲伏前列素和其中间体

[0194] 实例13

[0195] (5Z)-7-((1R,2R,3R)-2-((R,E)-4-(3-(三氟甲基)苯氧基)-3-(三乙基硅烷氧基)丁-1-烯基)-3-三乙基硅烷氧基-5-氧代环戊基)庚-5-烯酸异丙基酯

[0196]



[0197] 将500mL三颈烧瓶直火烘干并使其在氮下冷却。在-70℃下将(R,E)-三乙基((4-(三丁基甲锡烷基)-1-(3-(三氟甲基)苯氧基)丁-3-烯-2-基)氧基)硅烷(22.53g, 35.46mmol)和200mL四氢呋喃添加到反应烧瓶中,之后逐滴添加正丁基锂(22.2mL, 1.6M, 在己烷中)。将氧化铜(3.18g, 35.46mmol)在30mL四氢呋喃中的悬浮溶液冷却到-10℃且之后逐滴添加甲基锂(17.76mL, 2M, 在醚中)。冷却均匀有机金属溶液并将其添加到反应烧瓶中,同时搅拌30分钟。然后,在-70℃下经10分钟将(R,Z)-7-(3-三乙基硅烷氧基-5-氧代环戊-1-烯-1-基)庚-5-烯酸异丙基酯(4.5g, 含有5%5,6-反式异构体)在15mL四氢呋喃中的溶液添加到反应混合物中。再搅拌20分钟后,将反应混合物倾倒入9/1(v/v)饱和NH₄Cl/NH₄OH水溶液的混合物中以进行相分离。用乙酸乙酯萃取水性层。合并有机层并经无水MgSO₄干燥。过滤出固体且在真空中蒸发出有机溶剂。使用己烷与乙酸乙酯的混合物作为梯度洗脱液通过硅胶色谱纯化粗产物。标题化合物的产率为5.10g(59.3%)。

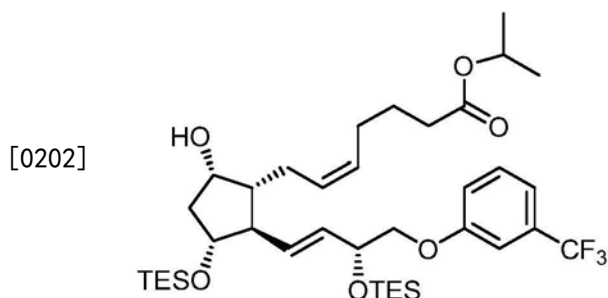
[0198] ¹H-NMR(400MHz, CDCl₃): δ7.346(t, 1H), 7.167(d, 1H), 7.068(s, 1H), 7.019(d, 1H), 5.670-5.782(m, 2H), 5.264-5.408(m, 2H), 4.956(heptet, 1H), 4.539-4.546(m, 1H), 4.033-4.087(m, 1H), 3.862(d, 2H), 2.491-2.656(m, 2H), 2.119-2.400(m, 5H), 1.999-2.049(m, 3H), 1.586-1.655(m, 2H), 1.182(d, 6H), 0.894-0.969(m, 18H), 0.528-0.652(m, 12H)。

[0199] ¹³C-NMR(100MHz, CDCl₃): δ214.785, 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。

[0200] 实例14

[0201] (5Z)-7-((1R,2R,3R,5S)-2-((R,E)-4-(3-(三氟甲基)苯氧基)-3-(三乙基硅烷氧基)丁-1-烯基)-5-二羟基-3-(三乙基硅烷氧基)环戊基)庚-5-烯酸异丙基酯



[0203] 将100mL三颈烧瓶直火烘干并使其在氮下冷却。在-70℃下将(Z)-7-((1R,2R,3R,5S)-3-三乙基硅烷氧基-2-((R,E)-3-三乙基硅烷氧基-4-(3-(三氟甲基)苯氧基)丁-1-烯基)-5-羟基环戊基)庚-5-烯酸异丙基酯(3.6g, 4.95mmol)和50mL四氢呋喃添加到反应烧瓶中,之后逐滴添加L-赛来克托德(4.95ml, 1M, 在四氢呋喃中)。然后,使反应混合物升温到室温并用50mL饱和氯化铵水溶液淬灭。对反应混合物进行相分离并用乙酸乙酯萃取水性层。合并有机层并经无水MgSO₄干燥。过滤出固体且在真空下蒸发出有机溶剂。使用己烷与乙酸乙酯的混合物作为梯度洗脱液通过硅胶色谱纯化粗产物。标题化合物的产率为2.4g (66.5%)。

[0204] 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)

[0205] 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。

[0206] 比较实例15

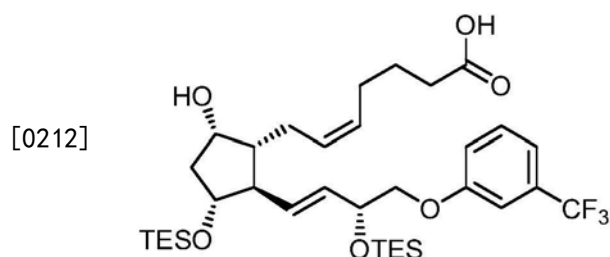
[0207] 使用共轭加成方法且不使用大环内酯化制备曲伏前列素

[0208] 将实例14的产物(0.8g)溶解于10ml丙酮和2ml水中,之后添加0.1g对甲苯磺酸一水合物。在室温下将反应溶液搅拌1小时并浓缩直到观察到两个单独层。添加30ml乙酸乙酯以供萃取和相分离。用饱和碳酸氢钠溶液和盐水洗涤有机层,经无水硫酸镁干燥,且经受真空蒸发以供移除溶剂直到干燥。通过柱色谱纯化粗制曲伏前列素且之后在减压下浓缩以提供0.69g的曲伏前列素。产物的UPLC (ACQUITY UPLC HSS C18)分析显示,发现4.95% 5,6-反式异构体、0.5% 15β-异构体和一些其它异构体。

[0209] 实例16到18使用共轭加成方法且通过大环内酯化制备曲伏前列素

[0210] 实例16

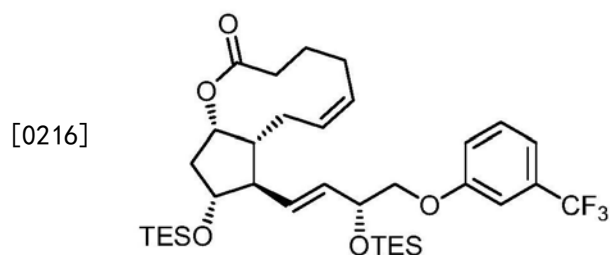
[0211] (5Z)-7-((1R,2R,3R,5S)-2-((R,E)-4-(3-(三氟甲基)苯氧基)-3-(三乙基硅烷氧基)丁-1-烯基)-5-羟基-3-(三乙基硅烷氧基)环戊基)庚-5-烯酸



[0213] 将10mL甲基异丁基酮中的(Z)-7-((1R,2R,3R,5S)-3-((三乙基硅烷基)氧基)-2-((R,E)-3-((三乙基硅烷基)氧基)-4-(3-(三氟甲基)苯氧基)丁-1-烯-1-基)-5-羟基环戊基)庚-5-烯酸异丙基酯(1.5g,来自实例14)和0.2g南极假丝酵母脂肪酶添加到25mL圆底烧瓶中。在室温下将反应混合物搅拌3天。然后,过滤出脂肪酶并在真空下蒸发出溶剂以获得1.5g粗产物。

[0214] 实例17

[0215] (8aR,9R,10R,11aS,Z)-10-(三乙基硅烷氧基)-9-((3R,E)-3-(三乙基硅烷氧基)-4-(3-(三氟甲基)苯氧基)丁-1-烯-1-基)-4,5,8,8a,9,10,11,11a-八氢环戊并[b]氧杂环癸四烯-2(3H)-酮

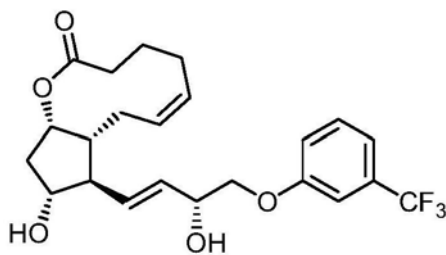


[0217] 在室温下在氮下向(Z)-7-((1R,2R,3R,5S)-5-羟基-3-((三乙基硅烷基)氧基)-2-((R,E)-3-((三乙基硅烷基)氧基)-4-(3-(三氟甲基)苯氧基)丁-1-烯-1-基)环戊基)庚-5-烯酸(1.5g,2.19毫摩尔)和N,N-二异丙基乙胺(0.48g,来自实例16)在二氯甲烷(30mL)中的溶液中添加苯甲酰氯(0.30g,2.13毫摩尔),且在室温下将所得混合物搅拌1hr。将反应混合物冷却到-15到-20℃并经5分钟逐滴添加4-二甲基氨基吡啶(0.45g,3.69毫摩尔)在二氯甲烷(5mL)中的溶液。在-15到-16℃下将反应混合物再搅拌30分钟。用饱和碳酸氢钠溶液(30mL)淬灭反应混合物。分离有机层。用二氯甲烷(30mL)萃取水性层。经硫酸镁干燥合并的有机层,过滤,并在减压下浓缩以获得2.7g粗制标题化合物。通过柱色谱纯化粗制标题化合物,从而提供0.9g标题化合物。(61.6%产率)。

[0218] 实例18

[0219] (8aR,9R,10R,11aS,Z)-10-羟基-9-((R,E)-3-羟基-4-(3-(三氟甲基)苯氧基)丁-1-烯-1-基)-4,5,8,8a,9,10,11,11a-八氢环戊并[b]氧杂环癸四烯-2(3H)-酮

[0220]



[0221] 将对甲苯磺酸一水合物 (0.20g, 1.1mmol) 添加到 (8aR, 9R, 10R, 11aS, Z)-10-(三乙基硅烷氧基)-9-((3R, E)-3-(三乙基硅烷氧基)-4-(3-(三氟甲基)苯氧基)丁-1-烯-1-基)-4, 5, 8, 8a, 9, 10, 11, 11a-八氢环戊并[b]氧杂环癸四烯-2(3H)-酮 (0.9g, 来自实例17) 在甲醇 (50mL) 中的搅拌溶液中。在室温下将混合物搅拌2hr (TLC监测)。然后, 用饱和碳酸氢钠水溶液 (20mL) 淬灭反应混合物, 且在减压下移除甲醇。用乙酸乙酯萃取残余物。分离有机层。用乙酸乙酯萃取水性层。经硫酸镁干燥合并的有机层, 过滤并在减压下浓缩以获得1.1g粗产物。粗产物经受快速柱色谱的进一步纯化以获得0.7g产物。

[0222] 结晶前产物的异构体含量的测定:

[0223] 使用甲醇和3N NaOH水解结晶前产物的样品。在25℃下2h后, 酸化混合物并用乙酸乙酯萃取。在干燥-浓缩萃取物后, 获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后, 添加水和乙酸乙酯并用乙酸乙酯萃取。在干燥-浓缩萃取物后, 获得粗制曲伏前列素。粗产物的UPLC (ACQUITY UPLC HSS C18) 分析显示, 发现0.02% 5, 6-反式异构体和0.01% 15β-异构体。

[0224] 使产物从己烷与乙酸乙酯的混合物重结晶以获得0.5g呈单一结晶型 (mp113到118℃) 的标题化合物。

[0225] 结晶产物的异构体含量的测定:

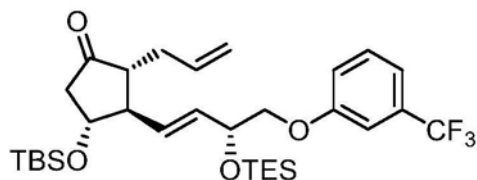
[0226] 结晶产物的样品也经受与上文针对测定异构体含量所述相同的方法。获得粗制曲伏前列素且粗产物的UPLC (ACQUITY UPLC HSS C18) 分析显示, 未发现5, 6-反式异构体、15β-异构体或任何其它异构体。

[0227] 比较实例19到23通过格拉布催化环化制备曲伏前列素和其中间体

[0228] 比较实例19

[0229] (2R, 3R, 4R)-2-烯丙基-4-(叔丁基二甲基硅烷氧基)-3-((R, E)-3-(三乙基硅烷氧基)-4-(3-(三氟甲基)苯氧基)丁-1-烯基)环戊酮

[0230]



[0231] 将100mL三颈烧瓶直火烘干并使其在氮下冷却。在-70℃下将 (R, E)-三乙基 (4-(三丁基甲锡烷基)-1-(3-(三氟甲基)苯氧基)丁-3-烯-2-基氧基)硅烷 (15.11g, 23.8mmol) 和20mL四氢呋喃添加到反应烧瓶中, 之后逐滴添加正丁基锂 (14.9mL, 1.6M, 在己烷中)。将氰化铜 (2.13g, 23.8mmol) 在20mL四氢呋喃中的悬浮溶液冷却到-20℃, 之后逐滴添加甲基锂 (11.9mL, 2M, 在醚中)。冷却均匀有机金属溶液并将其添加到反应烧瓶中, 同时搅拌60分钟。然后, 经10分钟在-70℃下将 (R)-2-烯丙基-4-(叔丁基二甲基硅烷氧基)环戊-2-烯酮 (3g,

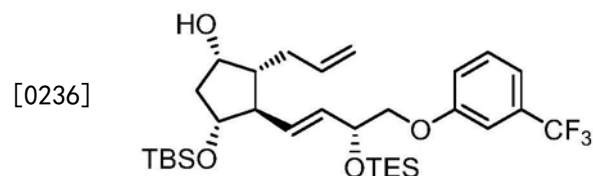
11.9mmol) 在20mL四氢呋喃中的溶液添加到反应混合物中。再搅拌20分钟后,将反应混合物倾倒入9/1 (v/v) 饱和NH₄Cl/NH₄OH水溶液的混合物中以进行相分离。用乙酸乙酯萃取水性层。合并有机层并经硫酸镁干燥。过滤出固体且在真空下蒸发出有机溶剂。通过色谱纯化粗产物且之后在减压下浓缩以提供2.68g标题化合物 (37.7%产率)。

[0232] 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)

[0233] 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)

[0234] 比较实例20

[0235] (1S, 2R, 3R, 4R) -2-烯丙基-4-(叔丁基二甲基硅烷氧基)-3-((R,E)-3-(三乙基硅烷氧基)-4-(3-(三氟甲基)苯氧基)丁-1-烯基)环戊醇



[0237] 将500ml三颈烧瓶直火烘干并使其在氮下冷却。在-70℃下将(2R, 3R, 4R) -2-烯丙基-4-(叔丁基二甲基硅烷氧基)-3-((R,E)-3-(三乙基硅烷氧基)-4-(3-(三氟甲基)苯氧基)丁-1-烯基)环戊酮 (2.68g, 4.48mmol) 和30mL四氢呋喃添加到反应烧瓶中,之后逐滴添加L-赛来克托德(4ml, 1M, 在四氢呋喃中)。然后,使反应混合物升温到室温并用30ml饱和氯化铵水溶液淬灭。对反应混合物进行相分离并用乙酸乙酯萃取水性层。合并有机层并经无水硫酸镁干燥。过滤出固体且在真空下蒸发出有机溶剂。通过色谱纯化粗产物且之后在减压下浓缩以提供2.5g标题化合物 (93%产率)。

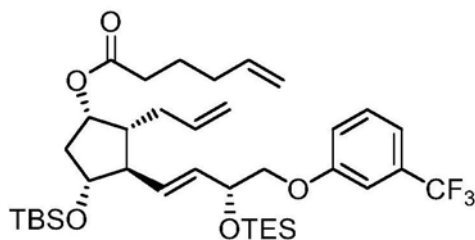
[0238] ¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) : δ 7.369 (t, 1H), 7.193 (d, 1H), 7.095 (s, 1H), 7.038 (d, 1H), 5.820-5.882 (m, 1H), 5.544-5.663 (m, 2H), 5.061 (d, 1H), 4.965 (d, 1H), 4.500 (d, 1H), 4.150 (s, 1H), 4.033 (d, 1H), 3.841-3.918 (m, 2H), 2.329-2.372 (m, 2H), 2.152-2.187 (m, 1H), 1.967-2.003 (m, 1H), 1.798-1.834 (m, 1H), 1.551-1.572 (m, 1H), 0.964 (t, 9H), 0.869 (s, 9H), 0.630 (q, 6H), 0.046 (s, 6H)

[0239] 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)

[0240] 比较实例21

[0241] (1S, 2R, 3R, 4R) -己-5-烯酸2-烯丙基-4-(叔丁基二甲基硅烷氧基)-3-((R,E)-3-(三乙基硅烷氧基)-4-(3-(三氟甲基)苯氧基)丁-1-烯基)环戊基酯

[0242]



[0243] 将50ml两颈圆底烧瓶直火烘干并使其在氮下冷却。将10ml DMF中的(1S,2R,3R,4R)-2-烯丙基-4-(叔丁基二甲基硅烷氧基)-3-((R,E)-3-(三乙基硅烷氧基)-4-(3-(三氟甲基)苯氧基)丁-1-烯基)环戊醇(1g,1.66mmol)、0.05g(0.33mmol) DMAP、0.21g(1.83mmol) 5-己烯酸和0.41g(2.00mmol) N,N'-二环己基碳二亚胺添加到反应烧瓶中。将反应混合物在40℃下加热24小时。用10ml饱和碳酸氢钠水溶液淬灭反应。对反应混合物进行相分离并用乙酸乙酯萃取水性层。合并有机层并经无水硫酸镁干燥。过滤出固体且在真空下蒸发出有机溶剂。通过色谱纯化粗产物且之后在减压下浓缩以提供1.05g标题化合物(90.52%产率)。

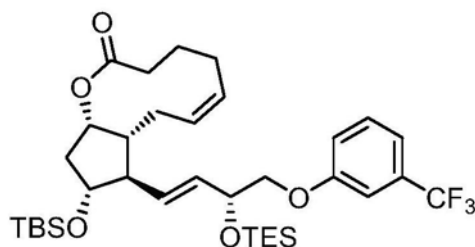
[0244] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ 7.379 (t, 1H), 7.202 (d, 1H), 7.093 (s, 1H), 7.038 (d, 1H), 5.643-5.824 (m, 4H), 4.926-5.085 (m, 4H), 4.553 (d, 1H), 3.865-3.925 (m, 3H), 3.203 (s, 1H), 2.293 (q, 2H), 2.114 (s, 3H), 1.912 (s, 2H), 1.675-1.760 (m, 3H), 1.564-1.602 (m, 2H), 0.978 (t, 9H), 0.854 (s, 9H), 0.655 (q, 6H), 0.026 (s, 6H)

[0245] $^{13}\text{C-NMR}$ (100MHz, CDCl_3): 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)

[0246] 比较实例22

[0247] (8aR,9R,10R,11aS,Z)-10-(叔丁基二甲基硅烷氧基)-9-((R,E)-3-(三乙基硅烷氧基)-4-(3-(三氟甲基)苯氧基)丁-1-烯基)-4,5,8,8a,9,10,11,11a-八氢环戊并[b]氧杂环癸四烯-2(3H)-酮

[0248]



[0249] 将50ml两颈圆底烧瓶直火烘干并使其在氮下冷却。将4ml二氯甲烷中的(1S,2R,3R,4R)-己-5-烯酸2-烯丙基-4-(叔丁基二甲基硅烷氧基)-3-((R,E)-3-(三乙基硅烷氧基)-4-(3-(三氟甲基)苯氧基)丁-1-烯基)环戊基酯(0.2g,0.29mmol)和0.02g的格拉布催化剂添加到反应烧瓶中。将反应混合物在40℃下加热18小时。经1小时用0.4ml乙胺在搅拌下淬灭反应。对反应混合物进行相分离且用乙酸乙酯和4ml饱和碳酸氢钠水溶液萃取水性层。合并有机层并经无水硫酸镁干燥。过滤出固体且在真空下蒸发出有机溶剂。通过色谱纯化粗产物且之后在减压下浓缩以提供30mg标题化合物(16%产率)。

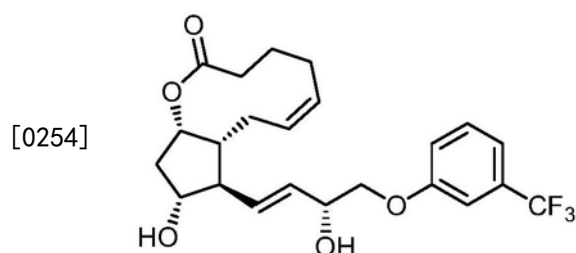
[0250] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ 7.346 (t, 1H), 7.187 (d, 1H), 7.075 (s, 1H), 7.023 (d, 1H),

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)

[0251] ^{13}C -NMR (100MHz, CDCl_3) : 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)

[0252] 比较实例23

[0253] (8aR, 9R, 10R, 11aS, Z) -10-羟基-9-((R, E)-3-羟基-4-(3-(三氟甲基)苯氧基)丁-1-烯基)-4,5,8,8a,9,10,11,11a-八氢环戊并[b]氧杂环癸四烯-2(3H)-酮



[0255] 将(8aR, 9R, 10R, 11aS, Z) -10-(叔丁基二甲基硅烷氧基)-9-((R, E)-3-(三乙基硅烷氧基)-4-(3-(三氟甲基)苯氧基)丁-1-烯基)-4,5,8,8a,9,10,11,11a-八氢环戊并[b]氧杂环癸四烯-2(3H)-酮(20mg, 0.003mmol)和1ml TBAF(1M, 在四氢呋喃中)添加到10ml圆底烧瓶中。将反应混合物搅拌2小时且用1ml饱和 NaHCO_3 水溶液淬灭。然后,对混合物进行相分离并用乙酸乙酯萃取水性层。合并有机层并经无水 MgSO_4 干燥。过滤出固体且在真空中蒸发出有机溶剂。通过色谱纯化粗产物且之后在减压下浓缩以提供10mg呈油形式的标题化合物。(80%产率)。

[0256] 产物中异构体含量的测定:

[0257] 使用甲醇和3N NaOH 水解此产物的样品。在25℃下2h后,酸化混合物并用乙酸乙酯萃取。在干燥-浓缩萃取物后,获得粗制曲伏前列素酸。使用DMF中的 K_2CO_3 和2-碘丙烷酯化粗制曲伏前列素酸。在60℃下2h后,添加水和乙酸乙酯并进行相分离,用乙酸乙酯萃取水性层。在干燥-浓缩萃取物后,获得粗制曲伏前列素。粗产物的UPLC(ACQUITY UPLC HSS C18)分析显示,发现2.6%5,6-反式异构体和一些其它异构体。

[0258] ^1H -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)

[0259] ^{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

[0260] 实例24到30通过威悌反应制备拉坦前列素和其中间体

[0261] 实例24

[0262] (3aR, 4R, 5R, 6aS) -4-((3R)-5-苯基-3-((四氢-2H-吡喃-2-基)氧基)戊基)-5-

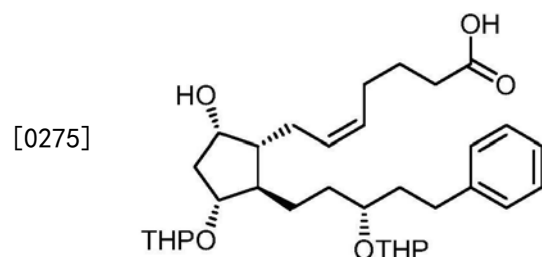
性层中。在减压下浓缩合并的有机层以获得30.0g粗制标题化合物。

[0271] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) : 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)

[0272] $^{13}\text{C-NMR}$ (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)

[0273] 实例26

[0274] (Z)-7-((1R,2R,3R,5S)-5-羟基-2-((3R)-5-苯基-3-((四氢-2H-吡喃-2-基)氧基)戊基)-3-((四氢-2H-吡喃-2-基)氧基)环戊基)庚-5-烯酸



[0276] 将(4-羧丁基)三苯基溴化磷(84.0g, 189.5mmol)和叔丁醇钾(44.0g, 392.1mmol)在THF(700mL)中的悬浮液冷却到 -20°C 并保持30min。在 -20°C 下添加(3aR, 4R, 5R, 6aS)-4-((3R)-5-苯基-3-((四氢-2H-吡喃-2-基)氧基)戊基)-5-((四氢-2H-吡喃-2-基)氧基)六氢-2H-环戊并[b]呋喃-2-醇(30g, 来自实例25)在THF(50mL)中的溶液且将反应混合物搅拌16hr。然后添加氯化铵的饱和水溶液(500mL)并在室温下将所得悬浮液搅拌30min。在分离有机层后,通过添加2M硫酸氢钠溶液将水性层调节到pH6.0并用乙酸乙酯(300mL)萃取。经硫酸镁干燥合并的有机层并在减压下浓缩以获得54.0g粗制标题化合物。

[0277] $^1\text{H-NMR}$ (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)

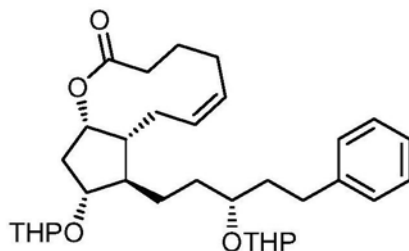
[0278] $^{13}\text{C-NMR}$ (100MHz, CDCl_3) : δ 177.789 (177.364) , 142.616 (142.517, 142.327, 142.214) , 129.856 (129.788, 129.697, 129.606) , 129.226 (129.151, 129.105, 129.037) , 128.392, 128.308 (128.293, 128.270) , 125.818 (125.780, 125.689, 125.659) , 98.895 (98.622) , 97.393 (96.914, 96.641, 96.558) , 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)

[0279] 实例27

[0280] (8aR, 9R, 10R, 11aS, Z) -9-((3R)-5-苯基-3-((四氢-2H-吡喃-2-基)氧基)戊基)-10-((四氢-2H-吡喃-2-基)氧基)-4,5,8,8a,9,10,11,11a-八氢环戊并[b]氧杂环癸四烯-2(3H)-酮

[0281]



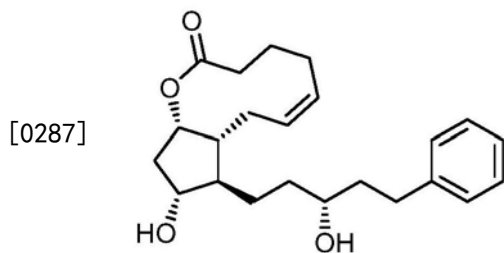
[0282] 用2,2'-二吡啶二硫醚(28.9g, 131.2mmol)和三苯基膦(39.2g, 149.5mmol)处理(Z)-7-((1R, 2R, 3R, 5S)-5-羟基-2-((3R)-5-苯基-3-((四氢-2H-吡喃-2-基)氧基)戊基)-3-((四氢-2H-吡喃-2-基)氧基)环戊基)庚-5-烯酸(52g, 来自实例26)在二甲苯(250mL)中的溶液。然后在室温下在氮气氛下将此混合物搅拌2hr。将所得混合物加热到80℃并保持18hr(TLC监测),之后在减压下移除二甲苯。用碳酸氢钠饱和水溶液(200mL)稀释残余物并用乙酸乙酯(200mL)萃取。经硫酸镁干燥有机层并在减压下浓缩以获得80.0g粗产物。通过柱色谱纯化粗产物,从而提供17.1g标题化合物(68.0%产率,3个步骤)。

[0283] $^1\text{H-NMR}$ (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)

[0284] $^{13}\text{C-NMR}$ (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)

[0285] 实例28

[0286] (8aR, 9R, 10R, 11aS, Z) -10-羟基-9-((R)-3-羟基-5-苯基戊基)-4,5,8,8a,9,10,11,11a-八氢环戊并[b]氧杂环癸四烯-2(3H)-酮



[0288] 将对甲苯磺酸一水合物(0.34g,1.8mmol)添加到(8aR,9R,10R,11aS,Z)-9-((3R)-5-苯基-3-((四氢-2H-吡喃-2-基)氧基)戊基)-10-((四氢-2H-吡喃-2-基)氧基)-4,5,8,8a,9,10,11,11a-八氢环戊并[b]氧杂环癸四烯-2(3H)-酮(17.0g,31.4mmol)在甲醇(170mL)中的搅拌溶液中。在室温下将混合物搅拌2hr(TLC监测)。然后,用饱和碳酸氢钠水溶液(200mL)淬灭反应混合物,且在减压下移除甲醇。用乙酸乙酯(200mL)萃取残余物。分离有机层。用乙酸乙酯(200mL)萃取水性层。经硫酸镁干燥合并的有机层,过滤并在减压下浓缩以获得16.3g粗产物。通过柱色谱纯化粗产物,从而提供9.2g产物(78.6%产率)。使产物从己烷与乙酸乙酯的混合物结晶以获得8.1g白色晶体(mp114到118℃)。

[0289] 结晶标题化合物的x-射线粉末衍射图具有以大约以下2θ度表示的特征峰: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。

[0290] 异构体含量的测定:

[0291] 使用甲醇和3N NaOH水解四种样品(结晶前产物、第一次结晶的产物、第一次结晶的滤液和第二次结晶的产物)。在25℃下2h后,酸化混合物并用乙酸乙酯萃取。在干燥-浓缩萃取物后,获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后,添加水和乙酸乙酯并进行相分离,用乙酸乙酯萃取水性层。在干燥-浓缩萃取物后,获得粗制拉坦前列素。粗产物的HPLC(菲罗门(Phenomenex)Luna 5μm二氧化硅)分析显示以下结果:

[0292]

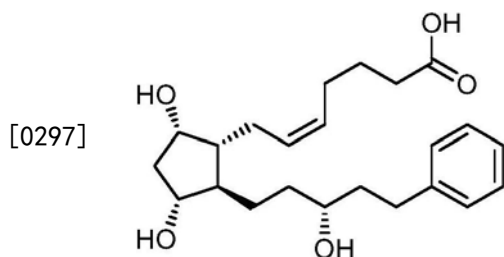
样品	5,6-反式异构体	15β-异构体
结晶前	0.10%	0.06%
第一次结晶后	0.01%	不可检测
第一滤液	0.16%	0.12%
第二次结晶后	不可检测	不可检测

[0293] ¹H-NMR(400MHz,CDCl₃):δ7.239-7.276(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)

[0294] ¹³C-NMR(100MHz,CDCl₃):δ173.880,142.092,131.162,128.422,128.399,127.648,125.849,77.392,74.083,71.525,52.033,46.165,40.920,39.023,36.100,34.765,32.131,27.827,27.485,26.696,25.428

[0295] 实例29

[0296] (Z)-7-((1R,2R,3R,5S)-3,5-二羟基-2-((R)-3-羟基-5-苯基戊基)环戊基)庚-5-烯酸



[0298] 用3N氢氧化钾水溶液(2.7mL)处理(8aR, 9R, 10R, 11aS, Z)-10-羟基-9-((R)-3-羟基-5-苯基戊基)-4,5,8,8a,9,10,11,11a-八氢环戊并[b]氧杂环癸四烯-2(3H)-酮(1.0g, 实例28的第二次结晶后的产物)在10mL2-丙醇中的溶液。在50℃下将此混合物搅拌2hr。冷却反应混合物且用3N盐酸水溶液进一步调节到pH8.5±0.2。在减压下移除大部分溶剂。用碳酸氢钠饱和水溶液(20mL)和乙酸乙酯(20mL)稀释残余物。在室温下将混合物搅拌5分钟。分开收集有机相和水性相。在室温下用3N盐酸水溶液将水性层调节到pH3.0±0.2并用乙酸乙酯(20mL)萃取。经硫酸镁干燥有机层并在减压下浓缩以获得1.3g粗制拉坦前列素酸。

[0299] 产物中异构体含量的测定:

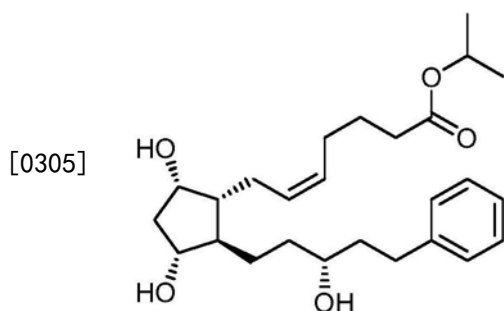
[0300] 使用DMF中的K₂CO₃和2-碘丙烷酯化此产物的样品。在60℃下2h后,添加水和乙酸乙酯并进行相分离,用乙酸乙酯萃取水性层。在干燥-浓缩萃取物后,获得粗制拉坦前列素。粗产物的HPLC(菲罗门Luna 5μm二氧化硅)分析显示,无可检测异构体。

[0301] ¹H-NMR(400MHz, CDCl₃): δ7.253-7.282(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)

[0302] ¹³C-NMR(100MHz, CDCl₃): δ177.382, 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

[0303] 实例30

[0304] (Z)-7-((1R, 2R, 3R, 5S)-3,5-二羟基-2-((R)-3-羟基-5-苯基戊基)环戊基)庚-5-烯酸异丙基酯(拉坦前列素)



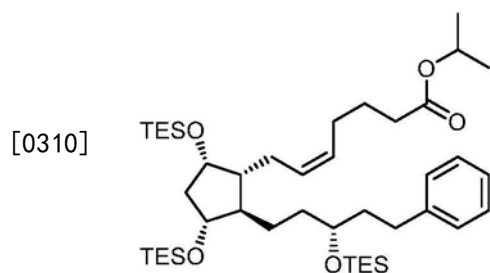
[0306] 用K₂CO₃(1.38g, 1.0mmol)和2-碘丙烷(1.13g, 6.6mmol)处理粗制拉坦前列素酸(1.3g, 来自实例29)在DMF(13mL)中的溶液。然后将此混合物在80℃下在氮气氛围下搅拌2hr(TLC监测)。添加水(40mL)和乙酸乙酯(40mL)并将混合物搅拌10min。分离水性层并用乙酸乙酯(40mL)萃取,且经硫酸镁干燥合并的有机层并在减压下浓缩以获得1.1g粗制拉坦前列

素。可通过柱色谱纯化粗制拉坦前列素且之后在减压下浓缩以提供0.7g的拉坦前列素(60.3%产率,2个步骤;产物的HPLC(菲罗门Luna 5 μ m二氧化硅)分析显示,无可检测异构体)。

[0307] $^1\text{H-NMR}$ (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)

[0308] $^{13}\text{C-NMR}$ (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

[0309] 粗制拉坦前列素还可如实例11和12中所述通过硅烷化和去硅烷化来纯化。产物的HPLC(菲罗门Luna 5 μ m二氧化硅)分析显示,无可检测异构体或杂质。



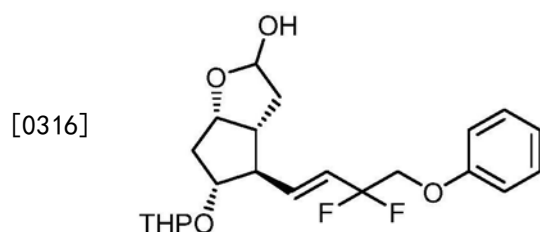
[0311] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) : δ 7.257–7.294 (m, 2H) , 7.172–7.190 (m, 3H) , 5.422–5.484 (m, 1H) , 5.326–5.387 (m, 1H) , 5.001 (heptet, 1H) , 4.074–4.119 (m, 1H) , 3.676–3.769 (m, 2H) , 2.578–2.733 (m, 2H) , 2.238–2.306 (m, 2H) , 2.067–2.191 (m, 4H) , 1.586–1.799 (m, 7H) , 1.501–1.552 (m, 2H) , 1.370–1.437 (m, 3H) , 1.222 (d, 6H) , 0.932–0.999 (m, 27H) , 0.546–0.645 (m, 18H)

[0312] $^{13}\text{C-NMR}$ (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

[0313] 实例31到37制备他氟前列素和其中间体

[0314] 实例31

[0315] (3aR, 4R, 5R, 6aS) -4-((E)-3,3-二氟-4-苯氧基丁-1-烯-1-基)-5-((四氢-2H-吡喃-2-基)氧基)六氢-2H-环戊并[b]呋喃-2-醇



[0317] 将(3aR, 4R, 5R, 6aS) -4-((E)-3,3-二氟-4-苯氧基丁-1-烯基)-六氢-5-((四氢-2H-吡喃-2-基氧基)环戊并[b]呋喃-2-酮(47.0g, 0.11mol)溶解于甲苯(500mL)中,之后冷却到-70℃,并逐滴添加DIBAL(1.0M,在己烷中,172mL, 0.16mol)。然后通过-70℃下添加氯化铵的饱和水溶液(25mL)淬灭反应。在室温下将所得混合物倾倒到2M硫酸氢钠水溶液

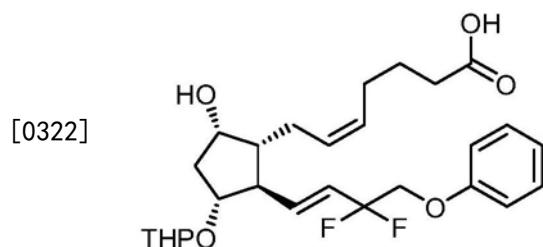
(500mL) 中并继续搅拌30分钟。在分离有机层后,将500mL甲苯添加到水性层。在减压下浓缩合并的有机层以获得48g粗制标题化合物。

[0318] $^1\text{H-NMR}$ (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)

[0319] $^{13}\text{C-NMR}$ (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)

[0320] 实例32

[0321] (Z)-7-((1R,2R,3R,5S)-2-((E)-3,3-二氟-4-苯氧基丁-1-烯-1-基)-5-羟基-3-((四氢-2H-吡喃-2-基)氧基)环戊基)庚-5-烯酸



[0323] 将(4-羧丁基)三苯基溴化磷(198.0g, 0.45mol.)和叔丁醇钾(102.0g, 0.91mol.)在THF (1L) 中的悬浮液冷却到 -20°C 并保持30min, 且在 -20°C 下添加(3aR, 4R, 5R, 6aS)-4-((E)-3,3-二氟-4-苯氧基丁-1-烯-1-基)-5-((四氢-2H-吡喃-2-基)氧基)六氢-2H-环戊并[b]呋喃-2-醇(48.0g, 来自实例31)在THF (100mL) 中的溶液且将反应混合物搅拌3hr。然后添加氯化铵的饱和水溶液(600mL)并在室温下将所得悬浮液搅拌30min。在分离有机层后,通过添加2M硫酸氢钠溶液将水性层调节到pH6.0并用乙酸乙酯(600mL)萃取。经硫酸镁干燥合并的有机层并在减压下浓缩以获得145.0g粗制标题化合物。

[0324] 产物中异构体含量的测定:

[0325] 使用DMF中的 K_2CO_3 和2-碘丙烷酯化此产物的样品。在 60°C 下4h后,添加水和乙酸乙酯并进行相分离,用乙酸乙酯萃取水性层。在干燥-浓缩萃取物后,获得粗制11-经保护他氟前列素。使用THF和水中的3N HCl将粗制11-经保护他氟前列素去保护。在 25°C 下1h后,添加碳酸氢钠饱和水溶液并用乙酸乙酯萃取。在干燥-浓缩萃取物后,获得粗制他氟前列素。粗产物的HPLC(菲罗门Luna $5\mu\text{m}$ 二氧化硅)分析显示,发现2.8%5,6-反式异构体。

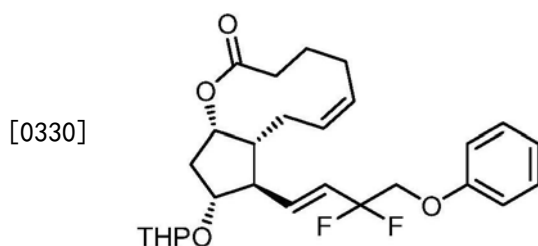
[0326] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) : δ 7.244–7.302 (m, 2H) , 6.941–6.984 (m, 1H) , 6.879–6.901 (m, 2H) , 6.085–6.187 (m, 1H) , 5.730–5.875 (m, 1H) , 5.305–5.435 (m, 2H) , 4.608–4.651 (m, 1H) , 4.034–4.195 (m, 3H) , 3.739–3.853 (m, 1H) , 3.378–3.458 (m, 1H) , 2.500–2.670 (m, 1H) , 2.226–2.331 (m, 4H) , 2.071–2.176 (m, 3H) , 1.399–1.783 (m, 12H)

[0327] $^{13}\text{C-NMR}$ (100MHz, CDCl_3) : 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

[0328] 实例33

[0329] (8aR, 9R, 10R, 11aS, Z) -9-((E)-3,3-二氟-4-苯氧基丁-1-烯-1-基)-10-((四氢-2H-吡喃-2-基)氧基)-4,5,8,8a,9,10,11,11a-八氢环戊并[b]氧杂环癸四烯-2(3H)-酮



[0331] 用2,2'-二吡啶二硫醚(90.0g, 0.41mol.)和三苯基膦(123.0g, 0.47mol.)处理(Z)-7-((1R, 2R, 3R, 5S)-2-((E)-3,3-二氟-4-苯氧基丁-1-烯-1-基)-5-羟基-3-((四氢-2H-吡喃-2-基)氧基)环戊基)庚-5-烯酸(145.0g, 来自实例32)在二甲苯(2L)中的溶液。然后在室温下在氮气氛下将此混合物搅拌1hr。将所得混合物加热到80℃并保持18hr(TLC监测),之后在减压下移除二甲苯。用碳酸氢钠饱和水溶液(1.6L)稀释残余物并用乙酸乙酯(1.6L)萃取。经硫酸镁干燥有机层并在减压下浓缩以获得322.0g粗产物。通过柱色谱纯化粗产物,从而提供26.0g标题化合物(48%产率, 3个步骤)。

[0332] 产物中异构体含量的测定:

[0333] 使用甲醇和3N NaOH水解此产物的样品。在25℃下2h后,酸化混合物并用乙酸乙酯萃取。在干燥-浓缩萃取物后,获得粗制11-经保护他氟前列素酸。使用DMF中的K₂CO₃和2-碘丙烷酯化粗制11-经保护他氟前列素酸。在60℃下2h后,添加水和乙酸乙酯并进行相分离,用乙酸乙酯萃取水性层。在干燥-浓缩萃取物后,获得粗制11-经保护他氟前列素。使用THF和水中的3N HCl将粗制11-经保护他氟前列素去保护。在25℃下1h后,添加碳酸氢钠饱和水溶液并进行相分离,用乙酸乙酯萃取水性层。在干燥-浓缩萃取物后,获得粗制他氟前列素。粗产物的HPLC(菲罗门Luna 5μm二氧化硅)分析显示,发现0.4%5,6-反式异构体,且粗产物的HPLC(Chiralcel OD-H)分析显示,发现0.1%对映异构体。

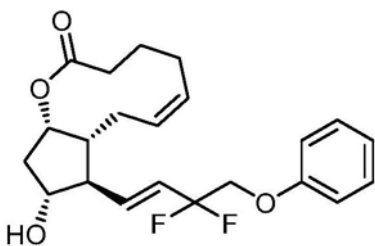
[0334] ¹H-NMR(400MHz, CDCl₃): δ7.257-7.306(m, 2H), 6.984(t, 1H), 6.89(d, 2H), 6.061-6.157(m, 1H), 5.816-5.974(m, 1H), 5.315-5.371(m, 1H), 5.247-5.305(m, 2H), 4.589-4.632(m, 1H), 4.141-4.247(m, 2H), 3.893-4.047(m, 1H), 3.733-3.822(m, 1H), 3.374-3.456(m, 1H), 2.536-2.672(m, 2H), 2.334-2.416(m, 3H), 2.179-2.253(m, 1H), 2.051-2.108(m, 1H), 1.330-1.895(m, 11H)

[0335] ¹³C-NMR(100MHz, CDCl₃): δ173.546(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

[0336] 实例34

[0337] (8aR, 9R, 10R, 11aS, Z) -9-((E)-3,3-二氟-4-苯氧基丁-1-烯-1-基)-10-羟基-4,5,8,8a,9,10,11,11a-八氢环戊并[b]氧杂环癸四烯-2(3H)-酮

[0338]



[0339] 将对甲苯磺酸一水合物(10.37g, 54.5mmol)添加到(8aR, 9R, 10R, 11aS, Z)-9-((E)-3,3-二氟-4-苯氧基丁-1-烯-1-基)-10-((四氢-2H-吡喃-2-基)氧基)-4,5,8,8a,9,10,11,11a-八氢环戊并[b]氧杂环癸四烯-2(3H)-酮(26.0g, 来自实例33)在甲醇(200mL)中的搅拌溶液中。在室温下将混合物搅拌2hr (TLC监测)。然后,用饱和碳酸氢钠水溶液(300mL)淬灭反应混合物,且在减压下移除甲醇。用乙酸乙酯(200mL)萃取残余物。分离有机层。用乙酸乙酯(200mL)萃取水性层。经硫酸镁干燥合并的有机层,过滤并在减压下浓缩以获得30.0g粗产物。通过柱色谱纯化粗产物,从而提供20.0g标题化合物(90.0%产率)。

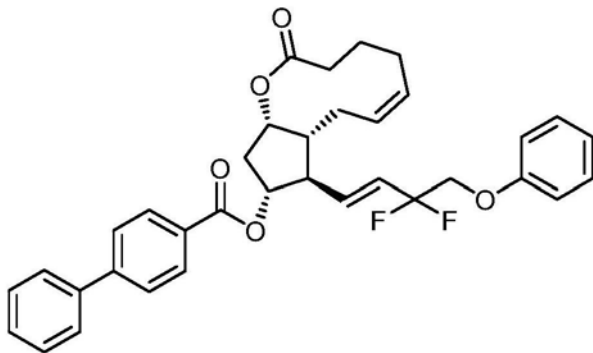
[0340] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ 7.273-7.313 (m, 2H), 6.976-7.018 (m, 1H), 6.894-6.919 (m, 2H), 6.050-6.100 (m, 1H), 5.836-5.931 (m, 1H), 5.305-5.373 (m, 1H), 5.214-5.233 (m, 2H), 4.206 (t, 2H), 3.901-3.961 (m, 1H), 2.536-2.612 (m, 1H), 2.340-2.453 (m, 4H), 2.176-2.238 (m, 3H), 1.787-1.932 (m, 3H), 1.620-1.723 (m, 2H)

[0341] $^{13}\text{C-NMR}$ (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

[0342] 实例35

[0343] (6Z, 8aR, 9R, 10R, 11aS)-4-苯基苯甲酸9-((E)-3,3-二氟-4-苯氧基丁-1-烯基)-2,3,4,5,8,8a,9,10,11,11a-十氢-2-氧代环戊并[b]氧杂环癸四烯-10-基酯

[0344]



[0345] 用三乙胺(20.6g, 0.20mol)、4-(二甲基氨基)吡啶(0.62g, 5.09mmol)和联苯基-4-羧酰氯(33.0g, 0.15mol)处理(8aR, 9R, 10R, 11aS, Z)-9-((E)-3,3-二氟-4-苯氧基丁-1-烯-1-基)-10-羟基-4,5,8,8a,9,10,11,11a-八氢环戊并[b]氧杂环癸四烯-2(3H)-酮(20.0g, 来自实例34)在THF(200mL)中的溶液。然后在室温下在氮气氛下将此混合物搅拌18hr。将碳酸氢钠饱和水溶液(200mL)倾倒在反应混合物中且将所得混合物搅拌5分钟。分离有机层并用乙酸乙酯(400mL)萃取水性层。经硫酸镁干燥合并的有机层,过滤出固体且在减压下浓缩滤液以获得40.0g粗产物。通过柱色谱纯化粗产物且之后在减压下浓缩以提供20.0g标题化合物(69.0%产率)。使残余物从甲醇结晶以获得白色结晶化合物(mp105到109°C)。结晶标题化合物的x-射线粉末衍射图具有以大约以下2 θ 度表示的特征峰: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。

[0346] 产物的异构体比率的测定：

[0347] 使用甲醇和3N NaOH水解四种样品(结晶前产物、第一次结晶的产物、第一次结晶的滤液和第二次结晶的产物)。在25℃下2h后,酸化混合物并用乙酸乙酯萃取。在干燥-浓缩萃取物后,获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后,添加水和乙酸乙酯并进行相分离,用乙酸乙酯萃取水性层。在干燥-浓缩萃取物后,获得粗制拉坦前列素。粗产物的HPLC(菲罗门Luna 5μm二氧化硅和Chiralcel OD-H)分析显示以下结果：

[0348]

样品	5,6-反式异构体	对映异构体
结晶前	0.44%	0.1%
第一次结晶后	0.03%	不可检测
第一滤液	0.87%	0.17%
第二次结晶后	不可检测	不可检测

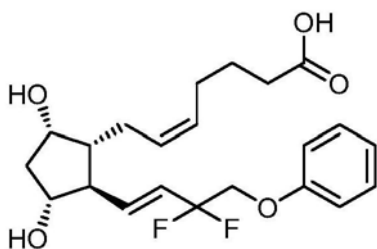
[0349] ¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) : δ8.055 (d, 2H) , δ7.601 (d, 4H) , δ7.477 (t, 2H) , δ7.389-7.425 (m, 1H) , 7.206-7.258 (m, 2H) , 6.948 (t, 1H) , 6.832 (d, 2H) 6.161-6.222 (m, 1H) , 5.890-5.984 (m, 1H) , 5.380-5.424 (m, 1H) , 5.321-5.371 (m, 2H) , 5.166-5.224 (m, 1H) , 4.126-4.199 (m, 2H) , 2.805-2.882 (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)

[0350] ¹³C-NMR (100MHz, CDCl₃) : δ173.401, 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

[0351] 实例36

[0352] (Z)-7-((1R,2R,3R,5S)-2-((E)-3,3-二氟-4-苯氧基丁-1-烯-1-基)-3,5-二羟基环戊基)庚-5-烯酸(他氟前列素酸)

[0353]



[0354] 用3N氢氧化钠水溶液(80mL)处理(6Z,8aR,9R,10R,11aS)-4-苯基苯甲酸9-((E)-3,3-二氟-4-苯氧基丁-1-烯基)-2,3,4,5,8,8a,9,10,11,11a-十氢-2-氧代环戊并[b]氧杂环癸四烯-10-基酯(10.0g,来自实例35)在甲醇(60mL)和THF(160mL)中的溶液。在室温下在氮气氛围下将此混合物搅拌2hr。用3N盐酸水溶液将反应混合物进一步调节到pH8.5±0.2且在减压下移除大部分溶剂。用碳酸氢钠饱和水溶液(200mL)和乙酸乙酯(200mL)稀释残余物。在室温下将混合物搅拌5分钟。分开收集有机相和水性相。在室温下用3N盐酸水溶液将水性层调节到pH3.0±0.2并用乙酸乙酯(200mL)萃取。经硫酸镁干燥有机层并在减压下浓

缩以获得12g粗制他氟前列素酸。

[0355] 产物中异构体含量的测定:

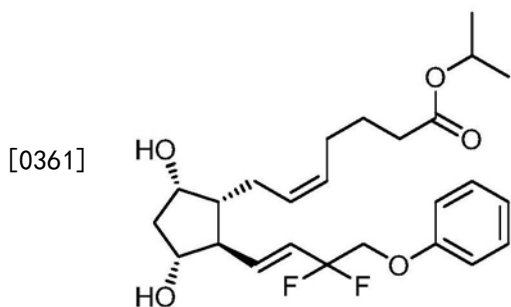
[0356] 使用DMF中的 K_2CO_3 和2-碘丙烷酯化此产物的样品。在60℃下2h后,添加水和乙酸乙酯并用乙酸乙酯萃取混合物。在干燥-浓缩萃取物后,获得粗制他氟前列素。粗产物的HPLC(菲罗门Luna 5 μ m二氧化硅)分析显示,无可检测异构体,且粗产物的HPLC(Chiralcel OD-H)分析显示,无可检测对映异构体。

[0357] 1H -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)

[0358] ^{13}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

[0359] 实例37

[0360] (Z)-7-((1R,2R,3R,5S)-2-((E)-3,3-二氟-4-苯氧基丁-1-烯-1-基)-3,5-二羟基环戊基)庚-5-烯酸异丙基酯(他氟前列素)



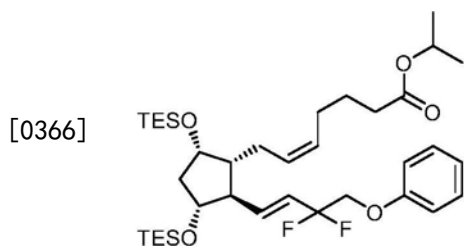
[0362] 用 K_2CO_3 (21.1g, 0.12mol.) 和2-碘丙烷 (11.4g, 0.08mol.) 处理粗制他氟前列素酸 (12.0g, 来自实例36) 在DMF (100mL) 中的溶液。然后将此混合物在80℃下在氮气氛下搅拌2hr (TLC监测)。添加水 (100mL) 和乙酸乙酯 (100mL) 并将混合物搅拌10min。分离水性层且用乙酸乙酯 (100mL) 萃取, 经硫酸镁干燥合并的有机层并在减压下浓缩以获得14.0g粗制他氟前列素。通过柱色谱纯化粗制他氟前列素且之后在减压下浓缩以提供6.8g的他氟前列素 (86%产率, 2个步骤)。粗产物的HPLC(菲罗门Luna 5 μ m二氧化硅)分析显示,无可检测异构体,且粗产物的HPLC(Chiralcel OD-H)分析显示,无可检测对映异构体。

[0363] 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)

[0364] ^{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

[0365] 粗制他氟前列素还可如实例11和12中所述通过硅烷化和去硅烷化来纯化。粗产物的HPLC(菲罗门Luna 5 μ m二氧化硅)分析显示,无可检测异构体或杂质,且粗产物的HPLC

(Chiralcel OD-H) 分析显示,无可检测对映异构体。



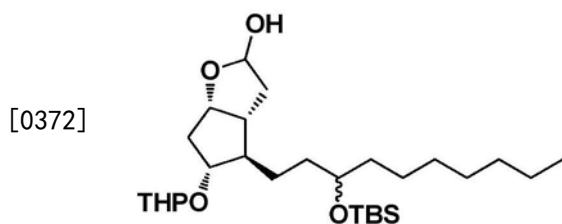
[0367] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) : δ 7.257-7.304 (m, 2H) , 6.962-6.999 (m, 1H) , 6.898-6.923 (m, 2H) , 6.003-6.076 (m, 1H) , 5.757-5.852 (m, 1H) , 5.389-5.452 (m, 1H) , 5.267-5.330 (m, 1H) , 4.985 (heptet, 1H) , 4.088-4.226 (m, 3H) , 3.837-3.892 (m, 1H) , 2.495-2.519 (m, 1H) , 2.163-2.308 (m, 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)

[0368] $^{13}\text{C-NMR}$ (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

[0369] 实例38到45制备异丙基乌诺前列酮和其中间体

[0370] 实例38

[0371] (3aR, 4R, 5R, 6aS) -4-[3-(叔丁基二甲基硅烷氧基) 癸基] -5-(四氢-2H-吡喃-2-基氧基) 六氢-2H-环戊并[b]呋喃-2-醇



[0373] 将 (3aR, 4R, 5R, 6aS) -4-(3-(叔丁基二甲基硅烷氧基) 癸基) -5-(四氢-2H-吡喃-2-基氧基) -六氢-2H-环戊并[b]呋喃-2-酮 (29g, 58.4mmol) 在300ml甲苯中的溶液冷却到-70℃且之后逐滴添加二异丁基氢化铝 (88ml, 20%, 在己烷中)。用10ml饱和氯化铵和150ml 2MNaHSO₄淬灭反应混合物,同时搅拌30分钟。然后,对混合物进行相分离且用甲苯萃取水性层。经无水MgSO₄干燥有机层并在减压下浓缩以获得32g粗产物。

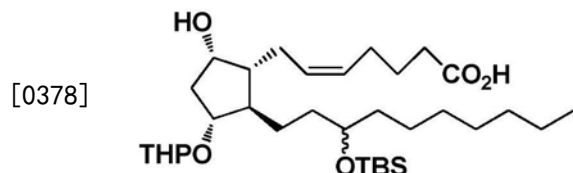
[0374] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 4.972~5.616 (m, 1H) , 4.606~4.754 (m, 2H) , 3.501~4.057 (m, 4H) , 1.177~2.300 (m, 28H) , 0.826~0.952 (m, 12H) , 0.595 (m, 1H) , -0.037~0.031 (m, 6H)

[0375] $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3) : 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

[0376] 实例39

[0377] (Z)-7-[(1R,2R,3R,5S)-2-(3-(叔丁基二甲基硅烷氧基)癸基)-5-羟基-3-(四氢-2H-吡喃-2-基氧基)环戊基]庚-5-烯酸



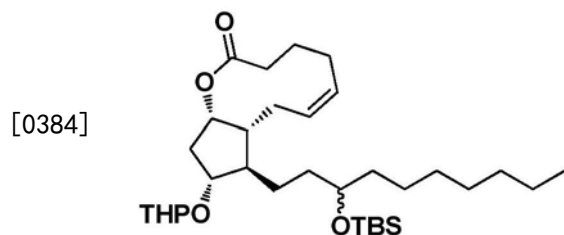
[0379] 在1升圆底烧瓶中的将(4-羧丁基)三苯基溴化磷(102g, 0.23mol)和叔丁醇钾(52g, 0.46mol)在THF(700mL)中的悬浮液冷却到-20℃,并在-20℃下将(3aR, 4R, 5R, 6aS)-4-[3-(叔丁基二甲基-硅烷氧基)-癸基]-5-(四氢-2H-吡喃-2-基氧基)六氢-2H-环戊并[b]呋喃-2-醇(32g, 来自实例38)在150mL四氢呋喃中的溶液添加到烧瓶中且将反应混合物搅拌4小时。然后添加氯化铵的饱和水溶液(300mL)并在室温下将所得悬浮液搅拌30min。然后,对混合物进行相分离且用2M硫酸氢钠溶液将水性层调节到pH6.0,并用300mL乙酸乙酯萃取。合并有机层并经无水MgSO₄干燥。过滤出固体并在真空下蒸发出有机溶剂以获得61g粗产物。

[0380] ¹H-NMR (CDCl₃): δ5.238~5.449 (m, 2H), 4.590~4.662 (m, 1H), 4.067 (m, 1H), 3.803~3.936 (m, 2H), 3.403~3.531 (m, 2H), 1.897~2.145 (m, 8H), 1.227~1.859 (m, 26H), 0.844~0.919 (m, 12H), 0.529~0.568 (m, 1H), 0.00 (m, 6H)

[0381] ¹³C-NMR (CDCl₃): δ172.165, 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

[0382] 实例40

[0383] (8aR, 9R, 10R, 11aS, Z)-9-[3-(叔丁基二甲基硅烷氧基)癸基]-10-(四氢-2H-吡喃-2-基氧基)-4,5,8,8a,9,10,11,11a-八氢环-五[b]氧杂环癸四烯-2(3H)-酮



[0385] 用2,2'-二吡啶二硫醚(36g, 0.17mol)和三苯基膦(38g, 0.43mol)处理(Z)-7-[(1R,2R,3R,5S)-2-(3-(叔丁基二甲基-硅烷氧基)癸基)-5-羟基-3-(四氢-2H-吡喃-2-基

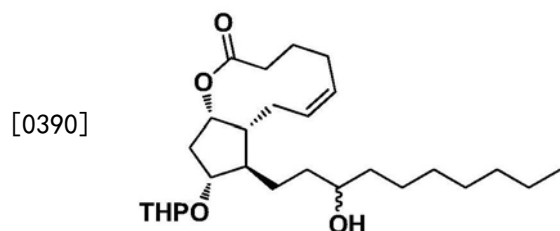
氧基)环戊基)庚-5-烯酸(61g,来自实例39)在250mL二甲苯中的溶液。然后在室温下在氮气氛下将此混合物搅拌1小时且将所得混合物加热到80℃后保持18小时。然后,在减压下移除二甲苯,并用200ml饱和碳酸氢钠水溶液稀释残余物,且用200mL乙酸乙酯萃取两次。经无水MgSO₄干燥有机层。过滤出固体且在真空中蒸发出有机溶剂。使用己烷与乙酸乙酯的混合物作为梯度洗脱液通过硅胶色谱纯化粗产物。标题化合物的产率为25g(75%,3个步骤)。

[0386] ¹H-NMR(CDCl₃): δ5.246~5.388(m,2H),5.098(m,1H),4.589(m,1H),3.459~3.918(m,4H),1.249~2.477(m,33H),0.867~1.021(m,12H),0.579(q,1H),0.026(m,6H)

[0387] ¹³C-NMR(CDCl₃): δ173.751(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

[0388] 实例41

[0389] (8aR,9R,10R,11aS,Z)-9-(3-羟基癸基)-10-(四氢-2H-吡喃-2-基氧基)-4,5,8,8a,9,10,11,11a-八氢环戊并[b]氧杂环癸四烯-2(3H)-酮



[0391] 将(8aR,9R,10R,11aS,Z)-9-[3-(叔丁基二甲基硅烷氧基)癸基]-10-(四氢-2H-吡喃-2-基氧基)-4,5,8,8a,9,10,11,11a-八氢环-五[b]氧杂环癸四烯-2(3H)-酮(25g,44mmol)在350mL四氢呋喃和49ml TBAF(1M,在四氢呋喃中)中的溶液添加到1升圆底烧瓶中。在50℃下将反应混合物搅拌3小时并用200ml饱和NaHCO₃水溶液淬灭。然后,对混合物进行相分离并用乙酸乙酯萃取水性层。合并有机层并经无水MgSO₄干燥。过滤出固体且在真空中蒸发出有机溶剂。使用己烷与乙酸乙酯的混合物作为梯度洗脱液通过硅胶色谱纯化粗产物。标题化合物的产率为15g(75%)。

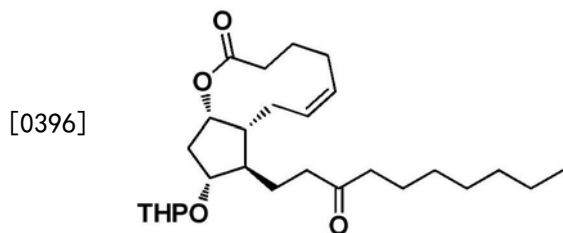
[0392] ¹H-NMR(CDCl₃): δ5.243~5.322(m,2H),5.109(m,1H),4.565~4.621(m,1H),3.475~3.947(m,3H),1.275~2.470(m,36H),0.872(m,3H)

[0393] ¹³C-NMR(CDCl₃): δ173.797(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

[0394] 实例42

[0395] (8aR,9R,10R,11aS,Z)-9-(3-氧代癸基)-10-(四氢-2H-吡喃-2-基氧基)-4,5,8,

8a,9,10,11,11a-八氢环戊并[b]氧杂环癸四烯-2(3H)-酮



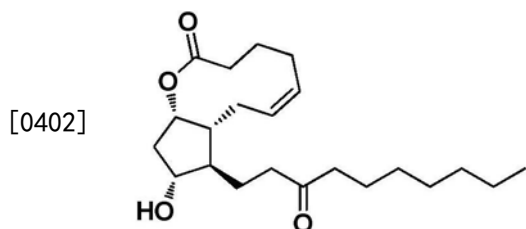
[0397] 将(8aR,9R,10R,11aS,Z)-9-[3-羟基)癸基]10-(四氢-2H-吡喃-2-基氧基)-4,5,8,8a,9,10,11,11a-八氢环戊并[b]氧杂环癸四烯-2(3H)-酮(15g,33mmol)溶解于1升圆底烧瓶中的150ml甲苯中。随后,在0℃下将(2,2,6,6-四甲基-哌啶-1-基)氧自由基(1.05g,6.7mmol)、溴化钾(3.96g,33mmol)、72ml 3%NaHCO₃水溶液和26ml 12%NaOCl水溶液添加到烧瓶中,之后添加300ml水和300mL乙酸乙酯。将反应混合物搅拌10分钟。然后,对混合物进行相分离并用乙酸乙酯萃取水性层。合并有机层并经无水MgSO₄干燥。过滤出固体且在真空下蒸发出有机溶剂。使用己烷与乙酸乙酯的混合物通过硅胶色谱纯化粗产物。标题化合物的产率为14g(94%)。

[0398] ¹H-NMR(CDCl₃):δ5.184~5.263(m,2H),5.055(s,1H),4.475~4.528(m,1H),3.413~3.3.885(m,3H),2.609(t,1H),1.974~2.537(m,11H),1.474~1.817(m,13H),1.213(m,8H),0.813(m,3H)

[0399] ¹³C-NMR(CDCl₃):δ211.400(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

[0400] 实例43

[0401] (8aR,9R,10R,11aS,Z)-9-(3-氧代癸基)-10-羟基)-4,5,8,8a,9,10,11,11a-八氢环戊并[b]氧杂环癸四烯-2(3H)-酮



[0403] 将(8aR,9R,10R,11aS,Z)-9-(3-氧代癸基)-10-(四氢-2H-吡喃-2-基氧基)-4,5,8,8a,9,10,11,11a-八氢环戊并[b]氧杂环癸四烯-2(3H)-酮(14g,31mmol)溶解于1升圆底烧瓶中的140ml甲醇中。在室温下将对甲苯磺酸一水合物(0.3g,1.6mmol)添加到此烧瓶中并保持3小时。然后,用70ml饱和NaHCO₃水溶液淬灭反应混合物且对混合物进行相分离并用乙酸乙酯萃取水性层。合并有机层并经无水MgSO₄干燥。过滤出固体且在真空下蒸发出有机溶剂。使用己烷与乙酸乙酯的混合物作为梯度洗脱液通过硅胶色谱纯化粗产物以获得7g油化合物。在0℃下将油溶解于乙酸乙酯(35ml)中并添加正己烷(350ml),同时搅拌12h。过滤出固体并用正己烷洗涤以获得5.6g白色结晶化合物(mp57到60℃)。

[0404] 结晶化合物的x-射线粉末衍射图具有以大约以下2θ度表示的特征峰:10.8、14.2、

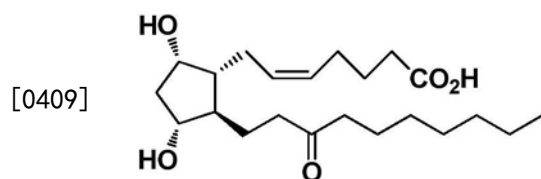
15.2、16.2、17.1、20.1、21.2、21.9、23.0、25.3、37.9、44.1。

[0405] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 5.224~5.377 (m, 2H) , 5.162 (s, 1H) , 3.811 (q, 1H) , 2.559~2.652 (m, 2H) , 2.238~2.441 (m, 6H) , 1.911~2.226 (m, 4H) , 1.811~1.894 (m, 2H) , 1.481~1.722 (m, 7H) , 1.270 (m, 8H) , 0.872 (t, 3H)

[0406] $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3) : 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

[0407] 实例44

[0408] (Z)-7-[(1R,2R,3R,5S)-3,5-二羟基-2-3-氧代癸基环戊基]庚-5-烯酸



[0410] 在1升圆底烧瓶中将60ml 2-丙醇和8.5ml 3N氢氧化钾水溶液中的(8aR,9R,10R,11aS,Z)-9-(3-氧代癸基)-10-羟基)-4,5,8,8a,9,10,11,11a-八氢环戊并[b]氧杂环癸四烯-2(3H)-酮(5.5g,15mmol)回流并搅拌2小时。将混合物冷却到室温并用3N盐酸水溶液调节到pH8.5。随后,在减压下移除2-丙醇并用100ml饱和 NaHCO_3 水溶液稀释反应物。用30mL乙酸乙酯将碱性水溶液萃取两次且用3N盐酸水溶液将水性层调节到pH3。然后,用100mL乙酸乙酯萃取酸性水性层。经无水 MgSO_4 干燥有机层,过滤出固体并在真空下蒸发出有机溶剂以获得6.5g粗制化合物。

[0411] 产物中异构体含量的测定:

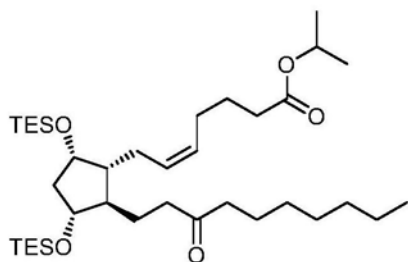
[0412] 使用DMF中的 K_2CO_3 和2-碘丙烷酯化此产物的样品。在60℃下2h后,添加水和乙酸乙酯并用乙酸乙酯萃取混合物。在干燥-浓缩萃取物后,获得粗制异丙基乌诺前列酮。粗产物的HPLC(菲罗门Luna 5 μm 二氧化硅)分析显示,无可检测异构体,且粗产物的HPLC(Chiralcel OD-H)分析显示,无可检测对映异构体。

[0413] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 5.320~5.458 (m, 2H) , 4.128 (m, 1H) , 3.862~3.870 (m, 1H) , 2.540~2.652 (dd, 2H) , 2.392 (t, 2H) , 2.317 (t, 2H) , 2.045~2.2826 (m, 8H) , 1.340~1.9394 (m, 8H) , 1.239 (m, 8H) , 0.799~0.880 (m, 3H)

[0414] $^{13}\text{C-NMR}$ (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

[0415] 粗制异丙基乌诺前列酮还可如实例11和12中所述通过硅烷化和去硅烷化来纯化。产物的使用ODS Hypersil的HPLC分析显示,无可检测异构体或杂质。产物的使用Chiralcel OD-H的HPLC分析显示,无可检测对映异构体。

[0416]



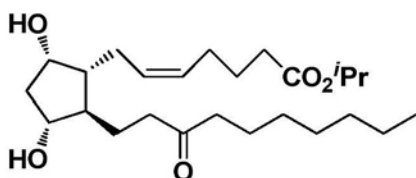
[0417] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 5.275到5.427 (m, 2H) , 4.923到4.998 (m, 1H) , 4.027到4.055 (m, 1H) , 3.645到3.697 (m, 1H) , 2.014到2.533 (m, 12H) , 1.430到1.725 (m, 8H) , 1.173到1.232 (m, 14H) , 0.817到0.950 (m, 21H) , 0.499到0.570 (m, 12H)

[0418] $^{13}\text{C-NMR}$ (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

[0419] 实例45

[0420] (Z)-7-(1R,2R,3R,5S)-3,5-二羟基-2-(3-氧代癸基环戊基)-庚-5-烯酸异丙基酯

[0421]



[0422] 将(Z)-7-[(1R,2R,3R,5S)-3,5-二羟基-2-(3-氧代癸基环戊基)]庚-5-烯酸(6.5g)溶解于250ml圆底烧瓶中的60ml N,N-二甲基甲酰胺中,之后添加碳酸钾(6.2g,45mmol)和2-碘丙烷(5.1g,30mmol)。将反应混合物加热到80℃并搅拌2小时。使混合物冷却到室温并过滤出固体。随后用100mL乙酸乙酯和100ml水萃取滤液。对混合物进行相分离且经无水 MgSO_4 干燥有机层,过滤出固体且在真空下蒸发出有机溶剂。使用己烷与乙酸乙酯的混合物作为梯度洗脱液通过硅胶色谱纯化粗产物。标题化合物的产率为2.4g(37.7%,2个步骤)。粗产物的HPLC(菲罗门Luna 5 μm 二氧化硅)分析显示,无可检测异构体,且粗产物的HPLC(Chiralcel OD-H)分析显示,无可检测对映异构体。

[0423] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 5.362~5.409 (m, 2H) , 4.942~4.985 (m, 1H) , 4.126 (m, 1H) , 3.851 (m, 1H) , 1.901~3.061 (m, 12H) , 1.181~1.778 (m, 24H) , 0.843 (m, 3H)

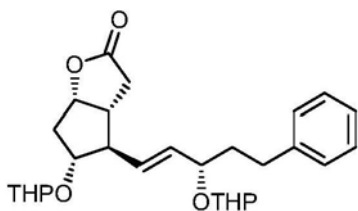
[0424] $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3) : δ 211.513, 173.402, 129.629, 129.181, 78.500, 74.288, 67.578, 52.268, 51.615, 42.955, 42.560, 14.224, 34.028, 31.637, 29.178, 29.034, 07.372, 26.666, 26.613, 24.897, 23.834, 22.559, 21.808, 14.028

[0425] 实例46到54制备比马前列素和其中间体

[0426] 实例46

[0427] (3aR,4R,5R,6aS)-六氢-4-((S,E)-5-苯基-3-(四氢-2H-吡喃-2-基氧基)戊-1-烯基)-5-(四氢-2H-吡喃-2-基氧基)环戊并[b]呋喃-2-酮

[0428]



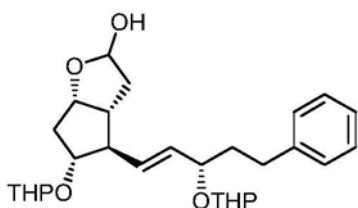
[0429] 在室温下将对甲苯磺酸一水合物 (0.3g, 0.165mmol) 添加到 (3aR, 4R, 5R, 6aS) - 六氢-5-羟基-4-((S,E)-3-羟基-5-苯基戊-1-烯基) 环戊并[b]呋喃-2-酮 (10.0g, 33.1mmol) 和 3,4-二氢-2H-吡喃 (4.2g, 49.7mmol) 在二氯甲烷 (100mL) 中的溶液中并将混合物搅拌 2.5hr (TLC 监测)。将碳酸氢钠饱和水溶液 (100mL) 倾倒在反应混合物中并将混合物搅拌 5 分钟。分离有机层并用乙酸乙酯 (100mL) 萃取水性层。经硫酸镁干燥合并的有机层, 过滤出固体且在减压下浓缩滤液以获得 16.0g 粗产物。通过柱色谱纯化粗产物且之后在减压下浓缩以提供 14.0g 标题化合物 (89.9% 产率)。

[0430] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 7.117~7.239 (m, 5H), 5.319~5.610 (m, 2H), 4.857~4.982 (m, 1H), 4.578~4.693 (m, 2H), 4.062~4.123 (m, 1H), 3.755~3.858 (m, 2H), 3.398~3.481 (m, 2H), 2.328~2.771 (m, 7H), 1.418~2.182 (m, 16H)

[0431] 实例 47

[0432] (3aR, 4R, 5R, 6aS) - 六氢-4-((S,E)-5-苯基-3-(四氢-2H-吡喃-2-基氧基) 戊-1-烯基) -5-(四氢-2H-吡喃-2-基氧基) -2H-环戊并[b]呋喃-2-醇

[0433]



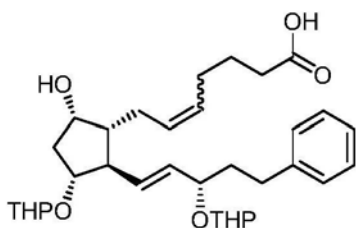
[0434] 将 (3aR, 4R, 5R, 6aS) - 六氢-4-((S,E)-5-苯基-3-(四氢-2H-吡喃-2-基氧基) 戊-1-烯基) -5-(四氢-2H-吡喃-2-基氧基) 环戊并[b]呋喃-2-酮 (14.0g, 来自实例 46) 溶解于甲苯 (140mL) 中, 之后冷却到 -70°C , 且逐滴添加 DIBAL (1.0M, 在己烷中, 45mL)。然后通过 -70°C 下添加氯化铵的饱和水溶液 (10mL) 淬灭反应。在室温下将所得混合物倾倒入 90mL 2M 硫酸氢钠水溶液中并继续搅拌 30 分钟。在分离有机层后, 将 200mL 甲苯添加到水性层中。在减压下浓缩合并的有机层以获得 18.0g 粗制标题化合物。

[0435] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 7.136~7.257 (m, 5H), 5.371~5.540 (m, 3H), 4.566~4.703 (m, 3H), 3.712~4.112 (m, 4H), 3.326~3.470 (m, 2H), 2.177~2.699 (m, 6H), 1.423~2.085 (m, 17H)

[0436] 实例 48

[0437] 7-((1R, 2R, 3R, 5S) - 5-羟基-2-((S,E)-5-苯基-3-(四氢-2H-吡喃-2-基氧基) 戊-1-烯基) -3-(四氢-2H-吡喃-2-基氧基) 环戊基) 庚-5-烯酸

[0438]



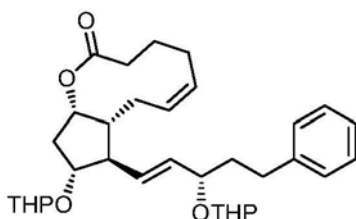
[0439] 将(4-羧丁基)三苯基溴化磷(52.8g, 119mmol)和叔丁醇钾(26.8g, 238mmol)在THF(400mL)中的悬浮液冷却到-20℃并保持30min。且在-20℃下添加(3aR, 4R, 5R, 6aS)-六氢-4-((S, E)-5-苯基-3-(四氢-2H-吡喃-2-基氧基)戊-1-烯基)-5-(四氢-2H-吡喃-2-基氧基)-2H-环戊并[b]呋喃-2-醇(18g, 来自实例47)在50mL THF中的溶液且将反应混合物搅拌16hr。然后添加氯化铵的饱和水溶液(200mL)并在室温下将所得悬浮液搅拌30min。在分离有机层后,通过添加2M硫酸氢钠溶液将水性层调节到pH6.0并用200mL乙酸乙酯萃取。经硫酸镁干燥合并的有机层并在减压下浓缩以获得32.0g粗制标题化合物。

[0440] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 7.349~7.430 (m, 2H), 7.041~7.155 (m, 3H), 5.270~5.537 (m, 4H), 4.620~4.688 (m, 2H), 3.745~4.048 (m, 3H), 3.379~3.554 (m, 4H), 2.404~2.688 (m, 7H), 0.810~2.179 (m, 21H)

[0441] 实例49

[0442] (6Z, 8aR, 9R, 10R, 11aS)-4,5,8,8a,9,10,11,11a-八氢-9-((S, E)-5-苯基-3-(四氢-2H-吡喃-2-基氧基)戊-1-烯基)-10-(四氢-2H-吡喃-2-基氧基)环戊并[b]氧杂环癸四烯-2(3H)-酮

[0443]



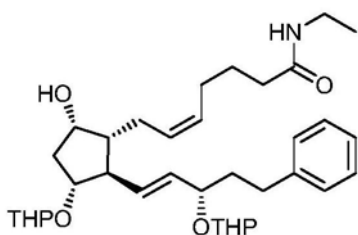
[0444] 用N,N-二异丙基-乙胺(12.3g, 94.8mmol)和苯甲酰氯(7.9g, 56.3mmol)处理7-((1R, 2R, 3R, 5S)-5-羟基-2-((S, E)-5-苯基-3-(四氢-2H-吡喃-2-基氧基)戊-1-烯基)-3-(四氢-2H-吡喃-2-基氧基)环戊基)庚-5-烯酸(32g, 来自实例48)在320mL二氯甲烷中的溶液。然后在室温下在氮气氛下将此混合物搅拌10分钟,之后在0℃下添加4-(二甲基氨基)-吡啶(11.9g, 97.7mmol),同时搅拌10分钟。用饱和碳酸氢钠溶液(300mL)淬灭所得混合物并用二氯甲烷(100mL)萃取。经硫酸镁干燥有机层并在减压下浓缩以获得29.0g粗产物。通过柱色谱纯化粗产物,从而提供9.4g标题化合物(58.6%产率, 3个步骤)。

[0445] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 7.110~7.307 (m, 5H), 5.185~5.508 (m, 5H), 4.651~4.754 (m, 2H), 3.837~4.148 (m, 4H), 3.418~3.472 (m, 2H), 2.186~2.750 (m, 9H), 1.542~2.131 (m, 19H)

[0446] 实例50

[0447] (5Z)-N-乙基-7-((1R, 2R, 3R, 5S)-5-羟基-2-((S, E)-5-苯基-3-(四氢-2H-吡喃-2-基氧基)戊-1-烯基)-3-(四氢-2H-吡喃-2-基氧基)环戊基)庚-5-烯酰胺

[0448]



[0449] 用THF中的2M乙胺(31ml)处理(6Z,8aR,9R,10R,11aS)-4,5,8,8a,9,10,11,11a-八氢-9-((S,E)-5-苯基-3-(四氢-2H-吡喃-2-基氧基)戊-1-烯基)-10-(四氢-2H-吡喃-2-基氧基)环戊并[b]氧杂环癸四烯-2(3H)-酮(3.0g,5.57mmol)在15mL四氢呋喃(THF)中的溶液。在40℃下在氮气氛下将此混合物搅拌并加热18小时。用50mL水稀释混合物且用1N HCl将pH调节到6。分离各层,并用20mL乙酸乙酯将水性层萃取两次。经硫酸镁干燥有机层并在减压下浓缩。然后,通过柱色谱纯化粗产物,从而提供2.4g标题化合物(73.8%产率)。

[0450] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 7.148~7.284 (m, 5H), 5.364~5.596 (m, 5H), 4.669~4.721 (m, 2H), 4.048~4.122 (m, 3H), 3.777~3.869 (m, 2H), 3.459 (m, 2H), 3.235 (m, 2H), 1.906~2.748 (m, 11H), 1.503~1.810 (m, 8H), 1.095 (t, 3H)

[0451] $^{13}\text{C-NMR}$ (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

[0452] 实例51

[0453] 比马前列素

[0454] 将对甲苯磺酸一水合物(0.03g,0.17mmol)添加到(5Z)-N-乙基-7-((1R,2R,3R,5S)-5-羟基-2-((S,E)-5-苯基-3-(四氢-2H-吡喃-2-基氧基)戊-1-烯基)-3-(四氢-2H-吡喃-2-基氧基)环戊基)庚-5-烯酰胺(2.0g,3.4mmol)在甲醇(20mL)中的搅拌溶液中。在室温下将混合物搅拌2小时。然后,用碳酸氢钠饱和水溶液(50mL)洗涤反应混合物。分离各层,并用乙酸乙酯(20mL)萃取水性层。经硫酸镁干燥有机层,过滤并在减压下浓缩。使残余物从己烷和乙酸乙酯结晶以获得呈白色结晶型的比马前列素(77.5%产率)。粗产物的UPLC (ACQUITY UPLC BEH C18)分析显示,未发现5,6-反式异构体、15 β -异构体或任何其它异构体。

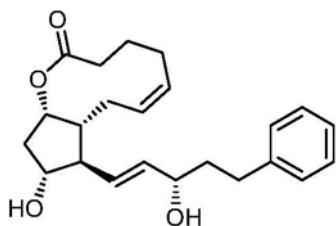
[0455] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 7.153~7.279 (m, 5H), 5.812 (m, 1H), 5.319~5.610 (m, 4H), 4.055~4.128 (m, 2H), 3.910 (m, 1H), 3.863~3.876 (m, 1H), 3.287~3.440 (m, 2H), 3.195~3.250 (m, 2H), 2.618~2.716 (m, 2H), 1.429~2.365 (m, 14H), 1.093 (t, 3H)

[0456] $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): 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

[0457] 实例52

[0458] (6Z,8aR,9R,10R,11aS)-4,5,8,8a,9,10,11,11a-八氢-10-羟基-9-((S,E)-3-羟基-5-苯基戊-1-烯基)环戊并[b]氧杂环癸四烯-2(3H)-酮

[0459]



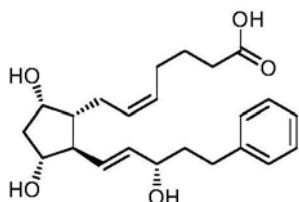
[0460] 将对甲苯磺酸一水合物 (0.16g, 0.84mmol) 添加到 (6Z, 8aR, 9R, 10R, 11aS) -4, 5, 8, 8a, 9, 10, 11, 11a-八氢-9-((S, E)-5-苯基-3-(四氢-2H-吡喃-2-基氧基) 戊-1-烯基)-10-(四氢-2H-吡喃-2-基氧基) 环戊并[b]氧杂环癸四烯-2(3H)-酮 (9.0g, 16.7mmol) 在甲醇 (90mL) 中的搅拌溶液中。在室温下将混合物搅拌2hr (TLC监测)。然后, 用碳酸氢钠饱和水溶液 (100mL) 洗涤反应混合物。分离有机层并用乙酸乙酯 (100mL) 萃取水层。经硫酸镁干燥合并的有机层, 过滤并在减压下浓缩以获得9.0g粗产物。通过柱色谱纯化粗产物, 从而提供3.5g标题化合物 (56.5%产率)。

[0461] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 7.249~7.285 (m, 2H), 7.155~7.189 (m, 3H), 5.613~5.671 (m, 1H), 5.294~5.416 (m, 2H), 4.040~4.135 (m, 2H), 3.754 (q, 1H), 3.657 (br s, 1H), 3.311 (br s, 1H), 2.555~2.691 (m, 3H), 2.319~2.398 (m, 3H), 2.159~2.290 (m, 2H), 2.094~2.111 (m, 2H), 1.542~1.960 (m, 8H)

[0462] 实例53

[0463] (5Z)-7-((1R, 2R, 3R, 5S)-3, 5-二羟基-2-((S, E)-3-羟基-5-苯基戊-1-烯基) 环戊基) 庚-5-烯酸

[0464]



[0465] 在50mL圆底烧瓶中将 (6Z, 8aR, 9R, 10R, 11aS) -4, 5, 8, 8a, 9, 10, 11, 11a-八氢-10-羟基-9-((S, E)-3-羟基-5-苯基戊-1-烯基) 环戊并[b]氧杂环癸四烯-2(3H)-酮 (2g, 5.4mmol) 在20ml 2-丙醇和6.3ml 3N氢氧化钾水溶液中的溶液回流并搅拌2小时。将混合物冷却到室温并用3N盐酸水溶液调节到pH8.5。随后, 在减压下移除2-丙醇并用30ml饱和 NaHCO_3 水溶液稀释所得混合物、用30mL乙酸乙酯将碱性水溶液萃取两次且用3N盐酸水溶液将水性层调节到pH3。然后, 用50mL乙酸乙酯萃取酸性水性层。经无水 MgSO_4 干燥有机层, 过滤出固体并在真空下蒸发出有机溶剂以获得2g粗制标题化合物。

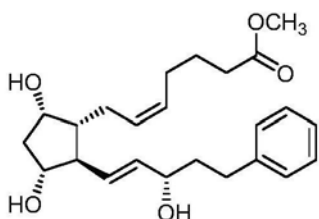
[0466] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 7.160~7.253 (m, 5H), 5.327~5.589 (m, 4H), 4.012 (m, 2H), 3.904 (m, 2H), 1.265~2.656 (m, 18H)

[0467] $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): 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

[0468] 实例54

[0469] (5Z)-7-((1R, 2R, 3R, 5S)-3, 5-二羟基-2-((S, E)-3-羟基-5-苯基戊-1-烯基) 环戊基) 庚-5-烯酸甲基酯

[0470]



[0471] 将(5Z)-7-((1R,2R,3R,5S)-3,5-二羟基-2-((S,E)-3-羟基-5-苯基戊-1-烯基)环戊基)庚-5-烯酸(2g,来自实例53)溶解于50mL圆底烧瓶中的20mL N,N-二甲基甲酰胺中,之后添加碳酸钾(2.2g,16.2mmol)和碘甲烷(1.1g,8.1mmol)。将反应混合物加热到40℃并搅拌2小时。使混合物冷却到室温并过滤出固体。随后用20mL乙酸乙酯和20mL水稀释并萃取滤液。对混合物进行相分离且经无水MgSO₄干燥有机层,过滤出固体且在真空下蒸发出有机溶剂。使用己烷与乙酸乙酯的混合物作为梯度洗脱液通过硅胶色谱纯化粗产物。标题化合物的产率为1.6g(73.5%,2个步骤)。

[0472] ¹H-NMR(CDCl₃): δ7.183~7.268(m,5H),5.371~5.608(m,4H),4.091~4.153(m,2H),3.916(m,1H),3.639(s,3H),2.686(m,3H),1.487~2.686(m,16H)

[0473] ¹³C-NMR(CDCl₃): δ177.345,141.886,135.084,133.067,129.655,129.027,128.398,128.349,125.796,77.820,72.648,72.227,55.672,51.566,50.205,42.840,38.745,33.360,31.813,26.581,25.4716,24.744