

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利说明书

专利号 ZL 02814634.4

[51] Int. Cl.

C07D 307/935 (2006.01)

C07C 405/00 (2006.01)

C07F 7/18 (2006.01)

[45] 授权公告日 2007 年 2 月 28 日

[11] 授权公告号 CN 1301986C

[22] 申请日 2002.5.24 [21] 申请号 02814634.4

[30] 优先权

[32] 2001.5.24 [33] GB [31] 0112699.4

[86] 国际申请 PCT/GB2002/002462 2002.5.24

[87] 国际公布 WO2002/096898 英 2002.12.5

[85] 进入国家阶段日期 2004.1.20

[73] 专利权人 分析化学品有限公司

地址 英国赫特福德郡

[72] 发明人 A·K·格林沃德 D·麦克哈蒂

D·G·汤普森 D·W·克利索德

[56] 参考文献

WO9300329A 1993.1.7

EP0364417A 1990.4.18

US5422368A 1995.6.6

CN1072408A 1993.5.26

WO09507303A 1995.3.16

审查员 何湘琼

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

代理人 刘冬

权利要求书 10 页 说明书 63 页

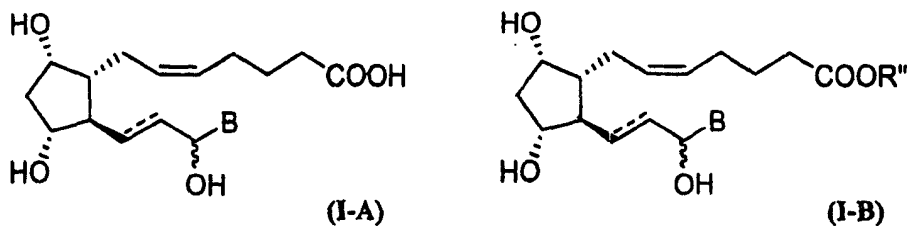
[54] 发明名称

前列腺素及其类似物的制备方法

[57] 摘要

本发明公开了合成并纯化前列腺素及其类似物,尤其是 PGF_{2α} 类似物的方法。

1. 一种合成式(I-A)或(I-B)化合物的方法:



5 其中:

A表示 C_6 至 C_{10} 芳基, 该基团可为未取代或被一个至三个独立选自以下的基团取代: (i) 卤基、(ii) C_1 至 C_6 烷基和(iii) 未取代的 C_6 至 C_{10} 芳基;

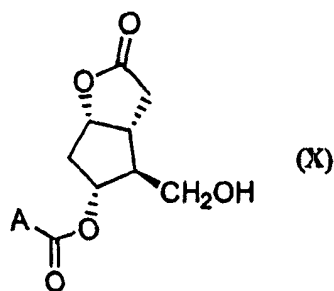
B表示选自以下的取代基:

10 (i) C_1 至 C_6 烷基, (ii) C_7 至 C_{16} 芳烷基, 其中所述芳基可为未取代或被一个至三个独立选自以下的取代基取代: C_1 至 C_6 烷基、卤基和 CF_3 和(iii) $-(CH_2)_nOR^a$, 其中n表示1、2或3和 R^a 表示 C_6 至 C_{10} 芳基, 该基团可为未取代或被一个至三个独立选自以下的取代基取代: C_1 至 C_6 烷基、卤基或 CF_3 ; 和

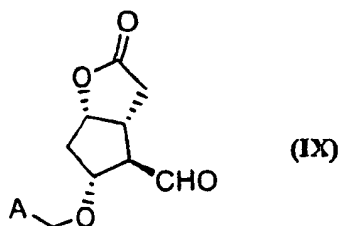
15 R'' 表示 C_1 至 C_6 烷基或 C_3 至 C_8 环烷基;

所述方法包括以下步骤:

(1) 在催化量的稳定的有机硝酰游离基存在下, 将式(X)的化合物氧化:

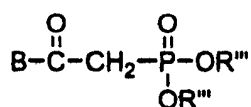


20 其中A如上定义, 形成式(IX)的化合物:



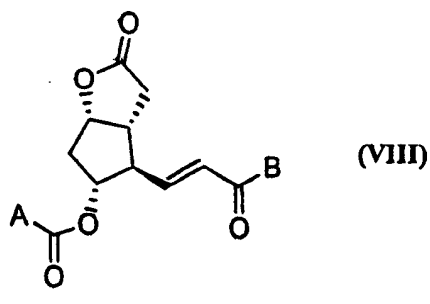
其中 Δ 如上:

(2) 在氯化锂和有机碱存在下, 使如上定义的式(IX)化合物与具有以下结构的化合物反应:



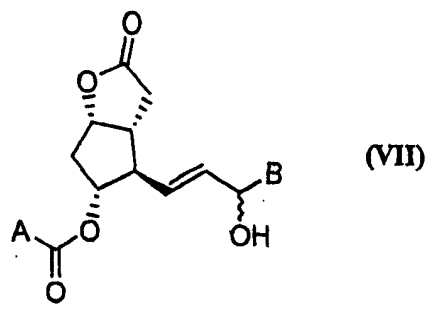
5

其中 B 如上定义且各 R''' 相同或不同, 表示 C_1 至 C_6 烷基, 形成式(VIII)的化合物:

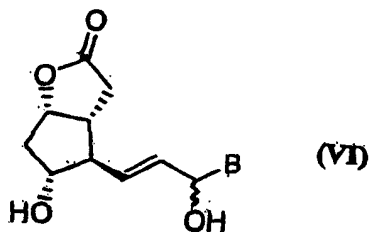


(3) 使用还原剂将式(VIII)化合物的侧链酮基还原, 形成式(VII)的化合物:

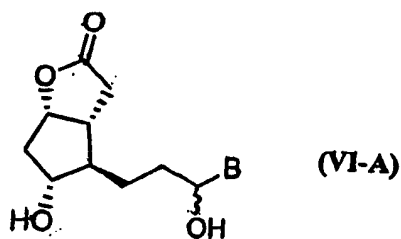
10



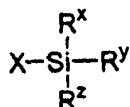
(4) 将式(VII)化合物的羟基脱保护, 形成相应的羟基取代的式(VI)化合物:



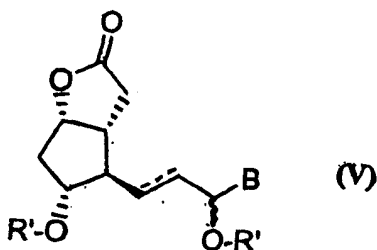
(5) 当式(I-A)或(I-B)化合物中的虚线不存在时, 将式(VI)化合物的双键氢化, 形成式(VI-A)的化合物:



5 (6) 使式(VI)或(VI-A)化合物与下式的甲硅烷基化试剂反应:

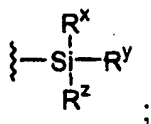


其中 R^x 、 R^y 和 R^z 相同或不同, 各独立表示 C_1 至 C_6 烷基、 C_6 至 C_{10} 芳基或 C_7 至 C_{16} 芳烷基, 形成式(V)的化合物:

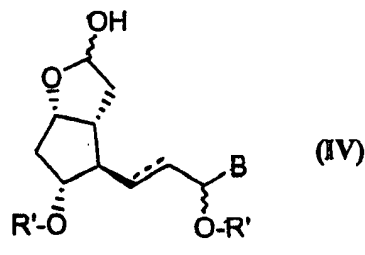


10

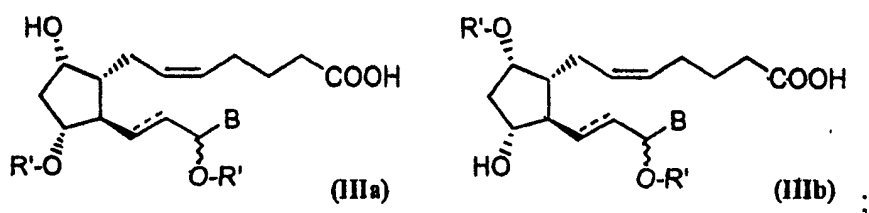
其中 R' 表示:



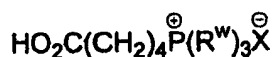
(7) 将式(V)化合物的内酯酮基还原, 形成式(IV)的化合物:



(8) 使式(IV)的化合物与一种内酯盐进行 Wittig 反应, 形成式(IIIa)或(IIIb)的化合物或其混合物:

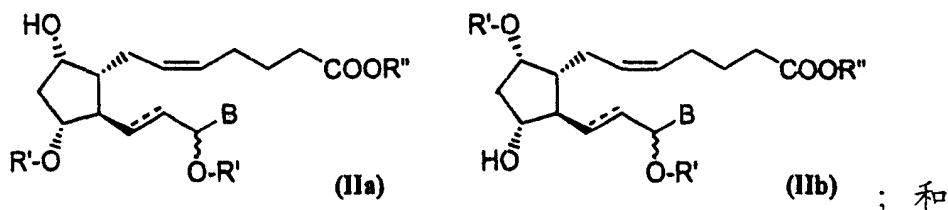


5 所述内酯盐由下式的化合物与强碱反应制得:



其中 R^w 表示 C_1 至 C_6 烷基或 C_6 至 C_{10} 芳基且 X 表示 F、Cl、Br 或 I;

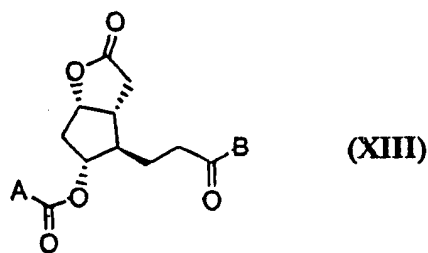
(9) 对于式(I-B)的化合物: 在 1,8-二氮杂双环(5.4.0)十一-7-烯存在下, 使式(IIIa)或(IIIb)的化合物或其混合物与式 $\text{R}''\text{-Hal}$ 的烷基卤反应, 其中 R'' 如上定义, “Hal” 表示氯、溴或碘, 形成式(IIa)或(IIb)的化合物或其混合物:



(10) (a) 从式(IIIa)或(IIIb)的化合物或其混合物中除去保护基, 形成式(I-A)的化合物; 或(b)从式(IIa)或(IIb)的化合物或其混合物中除去保护基, 形成式(I-B)的化合物。

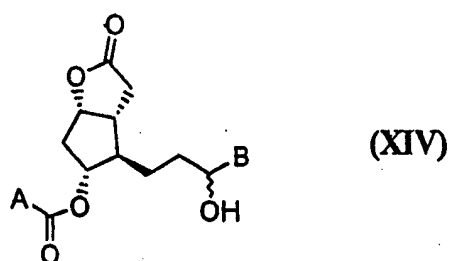
2. 权利要求 1 的合成式(I-B)中不存在虚线的化合物的方法, 所述方法包括实施权利要求 1 中定义的步骤(1)和(2), 以及实施以下步骤(3')、(4')和(5'):

(3') 将式(VIII)化合物的双键氢化, 形成式(XIII)的化合物:



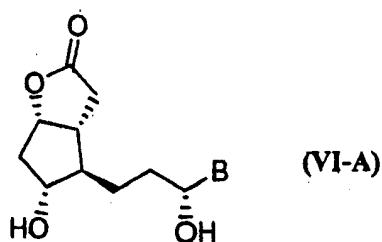
;

(4') 将式(XIII)的化合物的侧链酮基还原, 形成式(XIV)的化合物:



; 和

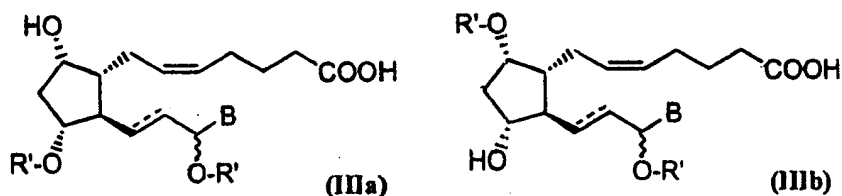
(5') 将式(XIV)的化合物的羟基脱保护, 形成式(VI-A)的化合物:



; 和

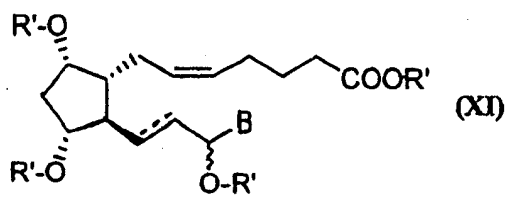
使上式(VI-A)的化合物进行权利要求 1 所定义的步骤(6)、(7)、(8)、(9)和(10)。

3. 权利要求 1 或 2 的合成式(I-A)或(I-B)的方法, 所述方法包括按照权利要求 1 或 2 制备式(IIIa)或式(IIIb)的化合物或其混合物:

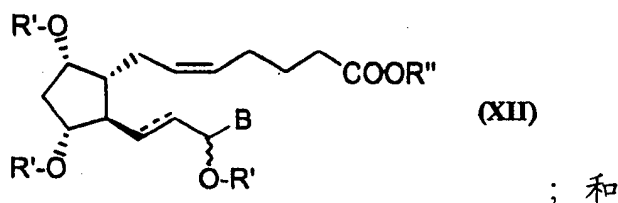


接着实施以下步骤:

(9a) 使式(IIIa)或式(IIIb)的化合物或其混合物与至少 1 摩尔当量的甲硅烷基化试剂反应, 形成式(XI)的化合物:

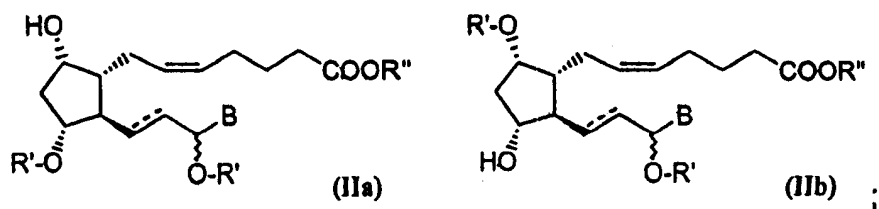


- (10a) 对于式(I-B)的化合物: 任选在弱酸催化剂存在下, 使式(XI)的化合物与式 R''-OH 的醇进行酯交换反应, 其中 R''表示 C₁ 至 C₆ 烷基或 C₃ 至 C₈ 环烷基, 形成式(XII)的化合物:



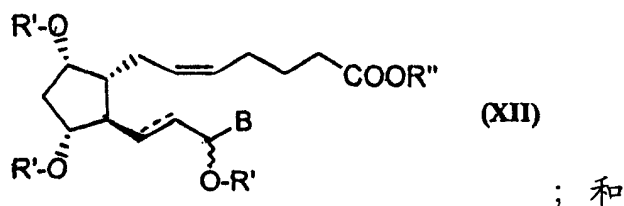
(11a) (a)从式(XI)化合物除去保护基 R'形成化合物(I-A)或(b)从式(XII)化合物除去保护基 R'形成化合物(I-B)。

4. 一种制备式(I-B)化合物的方法, 所述方法包括实施权利要求 1 或 2 的步骤(1)至(9), 形成式(IIa)或式(IIb)的化合物或其混合物:



接着实施以下步骤:

- (10b) 使式(IIa)或式(IIb)的化合物或其混合物与至少 1 摩尔当量的甲硅烷基化试剂反应, 形成式(XII)的化合物:



(11b) 除去保护基 R'。

5. 权利要求 1 至 4 中任一项的方法，其中所述氧化反应通过电氧化进行。

6. 权利要求 1 至 4 中任一项的方法，其中所述氧化反应在至少 1 5 摩尔的选自以下的助氧化剂存在下进行：间氯过苯甲酸、高价金属盐、亚溴酸钠、次氯酸钠或钙、N-氯琥珀酰亚胺或超化合价碘化合物。

7. 权利要求 6 的方法，其中所述助氧化剂为[双(乙酰氧基)碘基]苯。

10 8. 权利要求 1 至 4 中任一项的方法，其中所述硝酰游离基为完全 α -取代的哌啶-1-氧基游离基。

9. 权利要求 8 的方法，其中所述硝酰游离基为 TEMPO 游离基。

10. 权利要求 1 至 4 中任一项的方法，其中所述还原侧链酮基的还原剂选自硼烷-二甲硫醚络合物、三仲丁基硼氢化锂和硼氢化钠。

15 11. 权利要求 1 至 4 中任一项的方法，其中所述侧链酮基的还原反应在手性硼杂噁唑烷催化剂存在下进行，形成式(VII)的化合物的单一对映异构体。

12. 权利要求 11 的方法，其中所述手性硼杂噁唑烷催化剂为(R)-四氢-1-甲基-3,3-二苯基-1H,3H-吡咯并[1,2-C][1,3,2]-硼杂噁唑。

20 13. 权利要求 1 至 4 中任一项的方法，其中制备式(VI)化合物的羟基脱保护步骤在选自碳酸钾、碳酸钠和碳酸锂的碱存在下进行。

14. 权利要求 1 至 4 中任一项的方法，其中所述氢化反应在包括钨、铂或铑的催化剂存在下，任选在亚硝酸钠存在下通过催化氢化进行。

25 15. 权利要求 1 至 4 中任一项的方法，其中所述甲硅烷基化试剂选自三甲基甲硅烷基氯、三乙基甲硅烷基氯和叔丁基二甲基甲硅烷基氯。

16. 权利要求 1 至 4 中任一项的方法, 其中步骤(7)中的还原剂为二异丁基氢化铝。

17. 权利要求 1 至 4 中任一项的方法, 其中所述保护基团 R' 的去除通过使用选自乙酸、柠檬酸或对甲苯磺酸吡啶鎓的弱酸来进行。

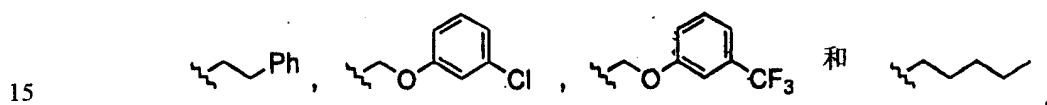
18. 权利要求 1 至 4 中任一项的方法, 其中 A 表示苯基。

19. 权利要求 1 至 4 中任一项的方法, 其中 R^w 表示苯基和 X 表示 Br。

20. 权利要求 1 至 4 中任一项的方法, 其中 R" 表示异丙基。

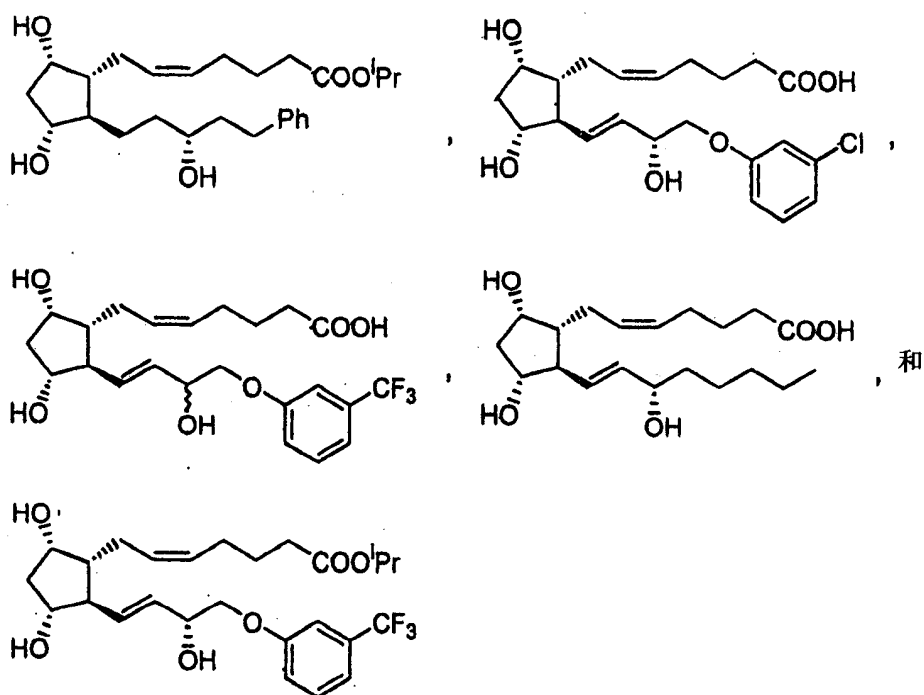
21. 权利要求 1 至 4 中任一项的方法, 其中 B 选自 (i) C₁ 至 C₆ 烷基, (ii) C₇ 至 C₁₆ 芳烷基, 其中所述芳基为未取代和 (iii) -(CH₂)_nOR^a, 其中 n 表示 1、2 或 3 和 R^a 表示 C₆ 至 C₁₀ 芳基, 该基团被选自卤基或 CF₃ 的取代基取代。

22. 权利要求 21 的方法, 其中 B 表示选自以下的取代基:

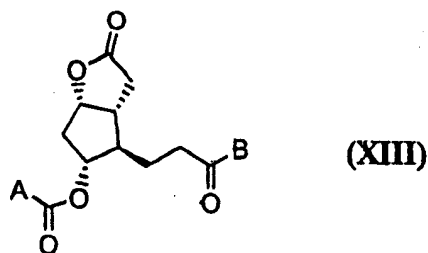


23. 权利要求 1 至 4 中任一项的方法, 其中在任何式(VII)、(VI)、(VI-A)、(V)、(IV)、(IIIa)、(IIIb)、(IIa)、(IIb)、(XI)、(XII)或(XIV)的化合物侧链上的波浪线表示单一对映异构体。

24. 权利要求 1 至 4 中任一项的方法, 其中所述式(I-A)或(I-B)的化合物选自:



25. 权利要求 2 的方法，其中所述式(XIII)的化合物为：



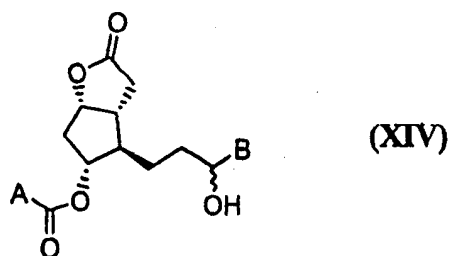
其中

5 A 表示未取代的 C_6 至 C_{10} 芳基，和

B 表示选自以下的取代基：

(i) C_1 至 C_6 烷基，(ii) C_7 至 C_{16} 芳烷基，其中所述芳基可为未取代或被一个至三个独立选自以下的取代基取代： C_1 至 C_6 烷基、卤基和 CF_3 和(iii) $-(CH_2)_nOR^a$ ，其中 n 表示 1、2 或 3 和 R^a 表示 C_6 至 C_{10} 芳基，该基团可为未取代或被一个至三个独立选自以下的取代基取代： C_1 至 C_6 烷基、卤基或 CF_3 。

26. 权利要求 2 的方法，其中所述式(XIV)的化合物为：



或其单一对映异构体, 其中

A 表示未取代的 C_6 至 C_{10} 芳基, 和

B 表示选自以下的取代基:

- 5 (i) C_1 至 C_6 烷基, (ii) C_7 至 C_{16} 芳烷基, 其中所述芳基可为未取代或被一个至三个独立选自以下的取代基取代: C_1 至 C_6 烷基、卤基和 CF_3 和 (iii) $-(CH_2)_nOR^a$, 其中 n 表示 1、2 或 3 和 R^a 表示 C_6 至 C_{10} 芳基, 该基团可为未取代或被一个至三个独立选自以下的取代基取代: C_1 至 C_6 烷基、卤基或 CF_3 。

- 10 27. 权利要求 1 至 4 中任一项的方法, 所述方法还包括通过 HPLC 纯化式(I-A)或式(I-B)化合物的步骤, 所述步骤包括使用含一种或多种烃、一种或多种醇和任选的乙腈的混合物作为洗脱液。

28. 权利要求 27 的方法, 其中所述洗脱液包含至少一种烃、至少一种醇和乙腈。

- 15 29. 权利要求 28 的方法, 其中所述洗脱液包括 80-99% 体积的烃或烃混合液和 1-20% 体积的醇或醇混合液。

30. 权利要求 29 的方法, 其中所述洗脱液包括 88-98% 体积的烃或烃混合液和 2-12% 体积的醇或醇混合液。

- 20 31. 权利要求 30 的方法, 其中所述洗脱液包括 85-99% 体积的烃或烃混合液、0.5-10% 体积的醇或醇混合液和 0.5-5% 体积的乙腈。

32. 权利要求 27 的方法, 其中所述烃为己烷或庚烷。

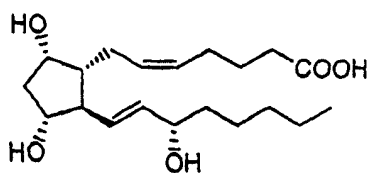
33. 权利要求 27 的方法, 其中所述醇组分包含至少一种 C_1 至 C_8 直链、支链或环状烷烃醇。

34. 权利要求 27 的方法, 其中所述醇包括丙-2-醇。

前列腺素及其类似物的制备方法

5 本发明涉及前列腺素及其类似物的新合成方法。具体地讲，本发明涉及 $\text{PGF}_{2\alpha}$ 及其类似物的合成。

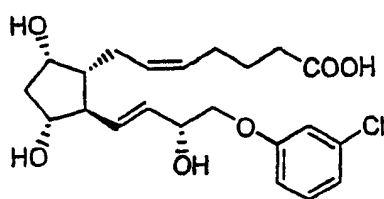
前列腺素 $\text{F}_{2\alpha}$ { $\text{PGF}_{2\alpha}$ -7-[3,5-二羟基-2-(3-羟基-1-辛烯基)-环戊基]-5-庚烯酸}}具有如下结构：



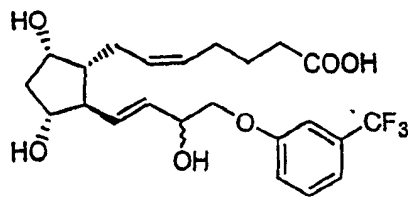
10 该化合物引起子宫收缩，在临床上用于引导和加速子宫运动及用作堕胎药。

前列腺素的普遍特征是在环戊烷环上具有取代基。 $\text{PGF}_{2\alpha}$ 前列腺素和前列腺素类似物通常具有两个羟基，它们相对于环戊烷环彼此为顺式构型，同时具有两条彼此为反式构型的侧链，各侧链均具有一个双键。 $\text{PGF}_{2\alpha}$ 类似物在各侧链上可具有不同数目的双键，并且沿侧链可具有不同的取代基。另外，在一些 $\text{PGF}_{2\alpha}$ 类似物中，侧链羧酸可被酯化。

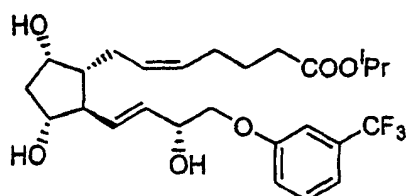
具有疗效的 $\text{PGF}_{2\alpha}$ 类似物的实例有氯前列醇(cloprostenol)，这种化合物含有氯苯基醚侧链取代基；氯前列醇，这种化合物含有三氯甲基苯基醚侧链取代基；和曲伏前列素：



氯前列醇



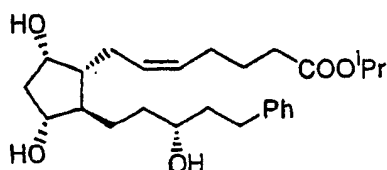
氟前列醇(equimate)



曲伏前列素

这些化合物具有前列腺素 F 激动剂活性并在临床上用于治疗青光眼和眼压过高。

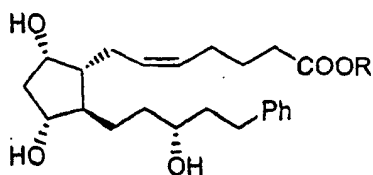
- 5 具有一条饱和侧链的 $\text{PGF}_{2\alpha}$ 类似物的一个实例是拉坦前列素 [13,14-二氢-15(R)-17-苯基-18,19,20-三去甲- $\text{PGF}_{2\alpha}$ -异丙酯]，其中的羧酸基团被酯化：



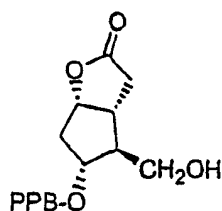
- 10 该化合物在临床上用于降低开角型青光眼和眼压过高患者过高的眼内压力。

用于治疗青光眼和眼压过高的基于 $\text{PGF}_{2\alpha}$ 的前列腺素类似物在如欧洲专利 0364417B1 中有描述。在该专利中以高级中间体 16-苯基-17,18,19,20-三去甲- $\text{PGF}_{2\alpha}$ 或其四去甲同系物为原料合成 $\text{PGF}_{2\alpha}$ 类似物。

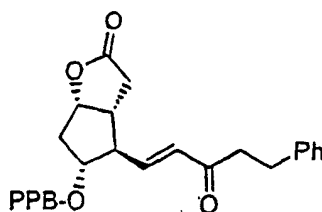
- 15 欧洲专利 EP 0 544 899 B1 描述了一种合成下式的 13,14-二氢-15(R)-17-苯基-18,19,20-三去甲- $\text{PGF}_{2\alpha}$ 酯的方法：



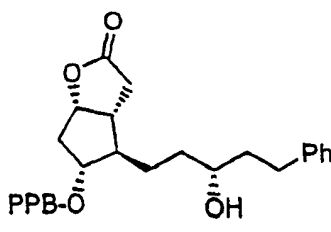
其中 R 基团表示烷基, 苯基或苄基。该方法的原料为对苯基苯甲酰基 (PPB)保护的 Corey 内酯:



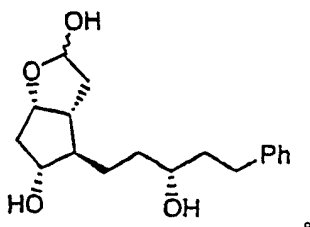
在所公开的方法中, 通过采用氧化剂(二环己基碳二亚胺)将受保护的 Corey 内酯的羟甲基的转化形成相应的醛, 接着将所得醛与苯基磷盐反应形成下式的中间体:



随后将所述中间体还原成为相应的羟基化合物, 产物经氢化反应得到具有下式结构的饱和侧链中间体:



还原上述中间体的内酯酮基得到相应的羟基类似物, 将产物脱保护得到下式的中间体:



接着进行 Wittig 反应和酯化反应得到所需的 PGF_{2α} 产物。

在 EP 0 544 899 B1 中描述的方法主要的缺点为在某些步骤中仅得到中等或低的产率。具体地讲, 按照其实例的描述, 第一步反

应(PPB-保护的 Corey 内酯和三苯基-(4-苯基-3-氧代丁基-碘化磷的小规模的反应)的产率仅约为 49%。即使在大规模反应中, 所报导的产率也仅约为 53%。

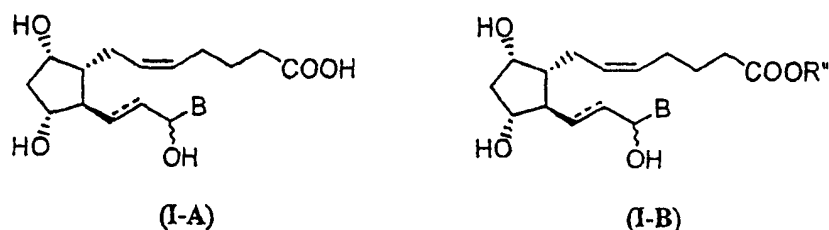
最初步骤的产率低, 这在最好的情况下会使中间体的纯化困难, 而差的情况下则会失去有用且昂贵的原料。同时, 所报导的第二步反应(侧链酮基的还原)的产率为 38%, 这也低于期望值。

还有, 在随后的反应步骤中也仅得到中等水平的收率, 这些导致总收率的大幅降低。

B. Resul 等在 J. Med. Chem(1993), 36, 243-248 页中描述的替代合成方法中采用了一种类似的途径, 不同之处在于在还原内酯的酮基之前实施脱保护步骤。该方法同样具有第一步收率低(约 58%), 后续步骤也仅得到中等或低收率的缺点。

纵观现有技术的方法和它们中存在的缺点, 本发明的一个目的是提供一种合成 $\text{PGF}_{2\alpha}$ 和其类似物和盐的替代方法。本发明至少的具体实施方案的其它目的包括提供具有良好收率且中间体可容易地进行纯化的合成途径。

因此, 本发明提供了一种制备具有下式(I-A)和(I-B)的前列腺素衍生物的方法:



其中:

B 表示选自以下的取代基:

(i) C_1 至 C_6 烷基; (ii) C_7 至 C_{16} 芳烷基, 其中所述芳基可为未取代或被一个至三个独立选自以下的取代基取代: C_1 至 C_6 烷基、卤基和 CF_3 ; 和(iii) $-(\text{CH}_2)_n\text{OR}^a$, 其中 n 表示 1、2 或 3 和 R^a 表示 C_6 至 C_{10} 芳基, 该基团可为未取代或被一个至三个独立选自以下的取代基取代:

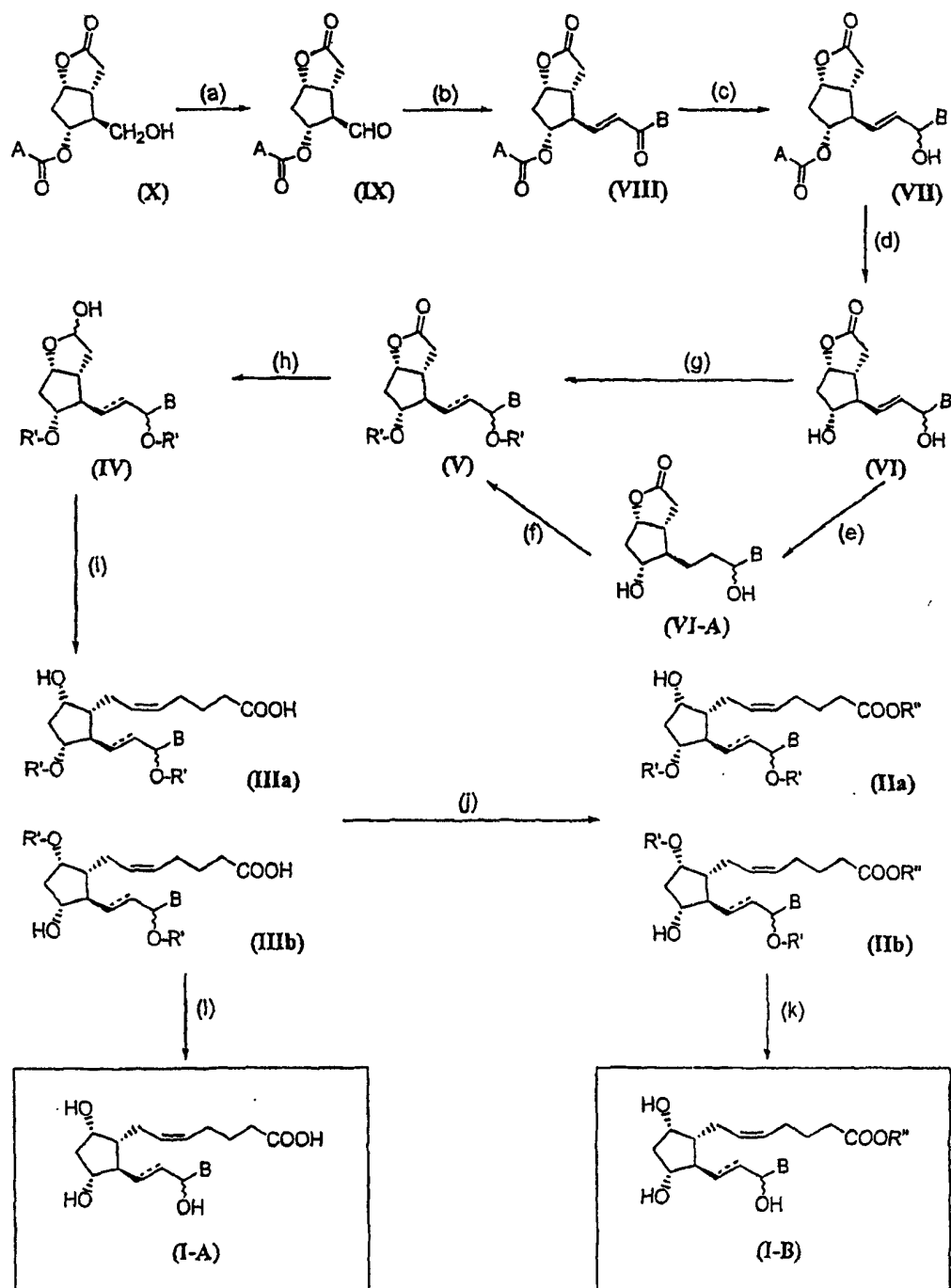
C₁至C₆烷基、卤基或CF₃；和

R"表示C₁至C₂₀烷基(优选C₁至C₆烷基,如甲基、乙基、丙基和异丙基)、C₃至C₈环烷基(如环己基、环丙基、环丁基)或C₆至C₁₀芳基(优选苯基)。优选的R"基团为异丙基。

- 5 本领域技术人员会理解本发明可用于合成其中R"为除烷基、环烷基或芳基外其它基团的式(I-A)和(I-B)的化合物。事实上,R"基团可表示任何可通过在碱(如DBU)存在下,使式(I-A)或(I-B)化合物的酸中间体与化合物R"-X(X=卤基,优选碘基)反应而引入的基团。其它合适R"基团的实例包括但不限于不饱和的C₁至C₂₀烷基、不饱和的C₃至C₈环烷基,其中所述饱和或不饱和的烷基、环烷基或芳基可被一个或多个(一般为1至3个)取代基(如CF₃、C₁至C₆烷氧基、CN)取代。合适的R"基团的其它实例包括C₆至C₁₀杂环烷基(如哌啶基)、C₆至C₁₀杂芳基(如吡啶基)和取代的C₆至C₁₀芳基(包括如CF₃、C₁至C₆烷氧基、CN等取代基)。
- 10

- 15 本发明方法的实施方案在方案1-4中显示。

方案1举例说明以式(X)的保护的Corey内酯化合物为原料,合成式(I-A)和(I-B)的化合物的一种途径:



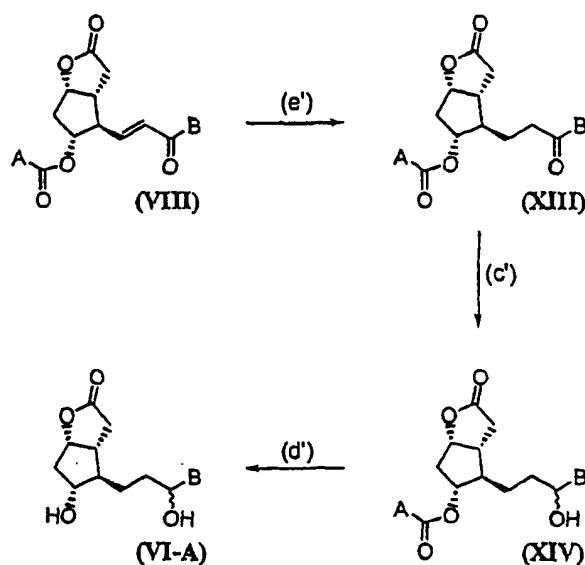
(a)氧化; (b)经改变的 Horner-Wadsworth-Emmons 反应; (c)还原; (d)脱保护; (e)氢化; (f)甲硅烷基化; (g)甲硅烷基化; (h)还原; (i) Wittig 反应; (j)烷基化反应; (k)脱保护; (l)脱保护

5

方案 1

在本发明的一种作为选择的方法中, 方案 1 的中间体(VI-A)可通

过实施其中的步骤(a)和(b)并用以下方案2中所示的步骤(e')、(c')和(d')代替方案1中的步骤(c)、(d)和(e)来制备:

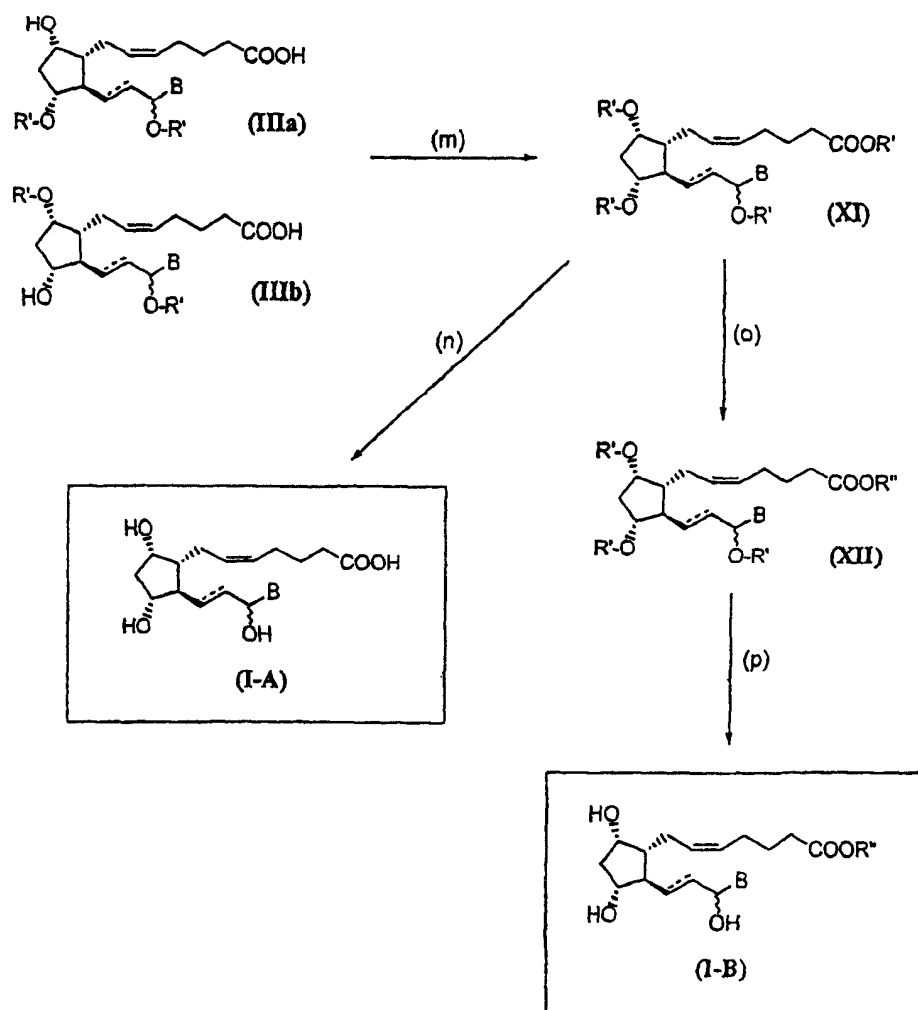


5

(e')氢化; (c')还原; (d')脱保护

方案 2

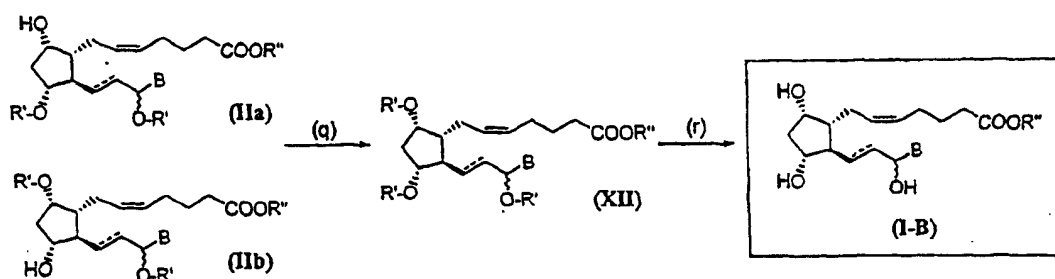
方案3举例说明以具有式(IIIa)和(IIIb)结构的中间体为原料合成式(I-A)和(I-B)的化合物的方法:



(m)甲硅烷基化; (n)脱保护; (o)酯交换反应; (p)脱保护

方案 3

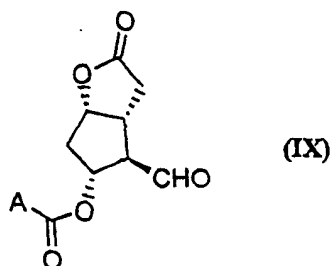
5 方案 4 显示了以具有式(IIa)和(IIb)结构的中间体为原料合成式(I-B)的化合物的方法:



(q)甲硅烷基化; (r)脱保护

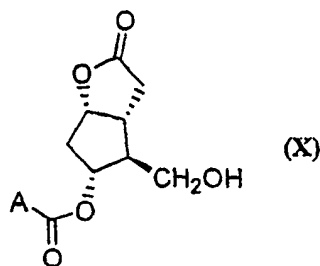
方案 4

步骤(a)是制备式(IX)化合物的方法:



其中:

- 5 A表示C₆至C₁₀芳基,该基团可被一个至三个独立选自以下的基团取代: (i) 卤基、(ii) C₁至C₆烷基和(iii) 未取代的C₆至C₁₀芳基; 所述方法包括在催化量的稳定的有机硝酰游离基存在下使式(X)化合物进行氧化反应:



- 10 上述反应可在有机硝酰游离基存在下进行。

或者,所述氧化反应可在硝酰游离基和至少一摩尔当量的选自以下的助氧化剂存在下进行: 间氯过苯甲酸、高价金属盐、亚溴酸钠、次氯酸钠或钙、N-氯琥珀酰亚胺或超化合价(hypervalent)碘化合物,如[双(乙酰氧基)碘基]苯。优选所述助氧化剂为次氯酸钠。

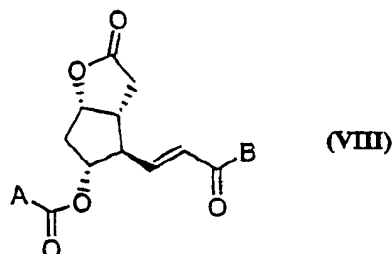
- 15 优选所述稳定的有机基团包含完全α-取代的哌啶-1-氧基,如2,2,6,6-四甲基-1-哌啶氧基游离基(TEMPO 游离基)。

- 20 用于将式(X)化合物氧化成式(IX)化合物的现有技术方法包括使用二甲亚砜-二环己基碳二亚胺。但是这种方法要求对醛(IX)进行分离。由于醛(IX)在溶液中并不特别稳定,在后处理中经常会发生一定量的产物分解。

在使用稳定有机基团(如 TEMPO 游离基)氧化式(X)化合物的本

发明方法中,最好是在本步骤中获得的醛(IX)溶液可在没有分离出醛的情况下直接用于下一步骤中,由此最大程度地减少任何分解。

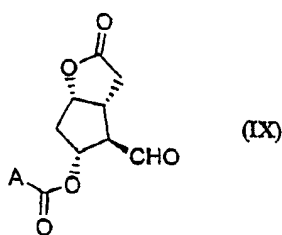
步骤(b)是制备式(VIII)化合物的方法:



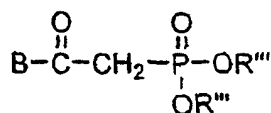
5 其中:

A表示C₆至C₁₀芳基,该基团可未取代或被一个至三个独立选自以下的基团取代:(i)卤基、(ii)C₁至C₆烷基和(iii)未取代的C₆至C₁₀芳基;B表示选自以下的取代基:(i)C₁至C₆烷基,(ii)C₇至C₁₆芳烷基,其中所述芳基可为未取代或被一个至三个独立选自以下的取代基取代:C₁至C₆烷基、卤基和CF₃和(iii)-(CH₂)_nOR^a,其中n表示1、2或3和R^a表示C₆至C₁₀芳基,该基团可为未取代或被一个至三个独立选自以下的取代基取代:C₁至C₆烷基、卤基或CF₃,

所述方法包括使式(IX)化合物:



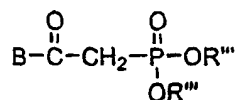
15 与具有下式结构的磷酸酯化合物反应:



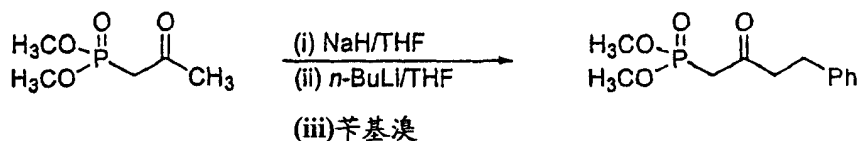
其中A和B如上所定义,各R'''相同或不同(优选相同)并各表示C₁至C₆烷基(优选甲基),所述方法在氯化锂和有机碱(如三烷基胺,如二异丙基乙胺)存在下进行。

20 式(IX)的化合物为商业可得的或可由商业可得的原料制得。例

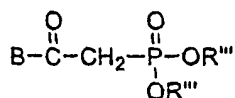
如, 式(IX)化合物可按照美国专利 US 3,778,450 中描述的方法制得。
下式的磷酸酯化合物:



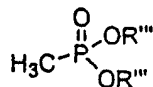
可按照本领域已知的方法制备[参见例如, B. Resul 等人, J. Med. Chem.(1993), 36, 243-248]。例如, 以(2-氧代-丙基)磷酸二甲酯为原料, 通过以下反应可制得(2-氧代-4-苯基丁基)磷酸二甲酯:



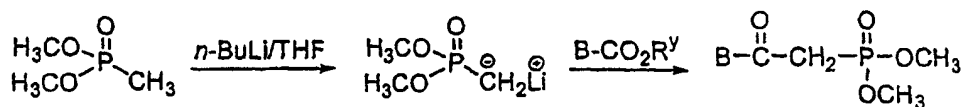
制备下式的磷酸酯化合物:



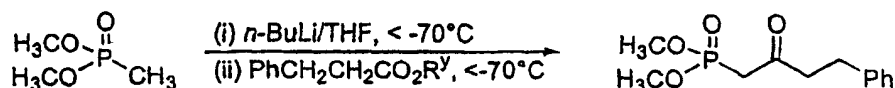
的一种优选方法包括使具有下式结构的甲基磷酸二烷基酯:



与强碱(如正丁基锂)反应, 得到阴离子, 接着通过使该阴离子与式 B-CO₂R^y 的化合物(其中 R^y 可表示任何可形成离去基团-OR^y 的基团, R^y 一般包括 C₁ 至 C₆ 烷基, 如甲基或乙基(优选甲基))反应。因此甲基磷酸二甲酯与强碱如正丁基锂反应得到相应的阴离子, 接着所得阴离子与式 B-CO₂R^y 如下所示进行反应:



按照以下反应式可以以良好的收率得到(2-氧代-4-苯基丁基)磷酸二甲酯:



该反应的产物通常可通过蒸馏纯化。该反应与使用(2-氧代丙基)磷酸二甲酯的现有技术方法比较的优点在于不发生负反应。

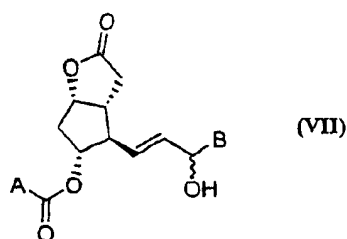
上述制备式 VIII 化合物的方法为经修改的在温和条件下实施的 Horner-Wadsworth-Emmons 反应, 在修改后的方法中, 将用于产生膦酸根阴离子的常用碱: 氢化钠的 THF 溶液或碳酸钾的甲苯溶液更改为选自以下的碱: 三烷基胺, 如三乙胺和二异丙基乙胺和 DBU[1,8-二氮杂双环(5.4.0)十一-7-烯]。与现有技术方法中产物(VIII)的收率较差至中等不同, 使用温和试剂, 即来自氯化锂的锂离子结合三烷基胺可很好地进行高产率的更为专一的反应。

优选所述反应在 -20°C 至 40°C , 优选 -10°C 至 30°C 下进行。适合于该反应的溶剂选自: 苯、甲苯、乙腈、二氯甲烷、乙醚和它们的混合液。

对于式(VIII)化合物来说, 优选基团 A 表示未取代的 C_6 至 C_{10} 芳基(如苯基)。

其它优选的基团 A 的取代基包括被一个卤基或苯基取代的 C_6 至 C_{10} 芳基。其它优选的基团 A 的取代基包括未取代或取代的苯基, 其中所述取代基选自卤基或苯基。在一个优选的方法中, 所述基团 A 表示苯基。

本发明另一方面提供了一种根据步骤(c)制备式(VII)化合物的方法:



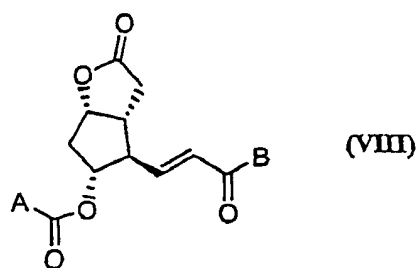
其中

A 表示未取代的 C_6 至 C_{10} 芳基;

B 表示选自以下的取代基: (i) C_1 至 C_6 烷基, (ii) C_7 至 C_{16} 芳烷基, 其中所述芳基可为未取代的或被一个至三个独立选自以下的取代基取代: C_1 至 C_6 烷基、卤基和 CF_3 , 和(iii) $-(\text{CH}_2)_n\text{OR}^a$, 其中 n 表示 1、2 或 3 和 R^a 表示 C_6 至 C_{10} 芳基, 该基团可为未取代或被一个至三个

独立选自以下的取代基取代: C_1 至 C_6 烷基、卤基或 CF_3 ;

所述方法包括将式(VIII)化合物侧链上的酮基还原:



适用于还原该侧链酮基的还原剂包括硼烷-二甲硫醚络合物、三仲丁基硼氢化锂、 $\{LiB[CH(CH_3)CH(C_2H_5)]_3H\}$ (L-Selectride^{RTM}) 和硼氢化钠。当要求最终产物为外消旋体时(如氟前列醇), 可使用非立体选择性还原剂(如 $LiAlH_4$ 、 $NaBH_4$ 和其它金属氢化物)。

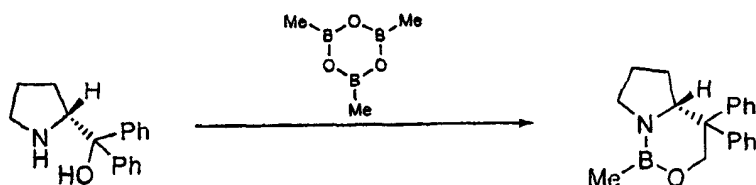
当要求最终的产物为单一异构体时(如拉坦前列素), 适合的还原剂包括硼烷-二甲硫醚络合物, 同时还存在手性硼杂噁唑烷催化剂("Corey 催化剂"), 因为这种催化剂具有极高的选择性, 能够使得到的大部分为所需异构体。虽然该反应非常有利于制备所需的异构体, 但所形成的任何不符合需要的异构体可通过层析技术, 如快速柱层析分离。

因此, 优选用于还原反应的试剂为硼烷-二甲硫醚络合物, 同时存在手性硼杂噁唑烷催化剂(Corey 催化剂)。在本发明的该实施方案中, 式(VII)化合物中的基团 A 除了可为未取代的 C_6 至 C_{10} 芳基外, 还可表示 C_6 至 C_{10} 芳基, 该基团被一个至三个独立选自以下的基团取代: (i) 卤基, 即氟基、氯基、溴基、或碘基, (ii) C_1 至 C_6 烷基和(iii) C_6 至 C_{10} 芳基, 如苯基。

特别优选将硼烷-二甲硫醚络合物与 Corey 催化剂结合使用, 因为这样的反应具有非常高的选择性。事实上, 与使用 L-Selectride^{RTM} 的反应比较立体选择性有显著的改善。其它的优点是使用硼烷-二甲硫醚络合物的还原反应可在较高的温度(一般-15℃至-18℃)下实施, 而 L-Selectride^{RTM} 要求温度低于-70℃。

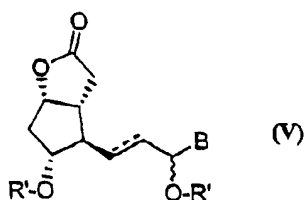
Corey 催化剂包括手性硼杂噁唑烷化合物[参见 J. Am. Chem. Soc.,

109, 5551, (1987)和 J. Am. Chem. Soc. 109, 7925, (1987)和在 Lancaster Catalogue 2000-2001, 819 页中引用的参考文献], 如(R)-四氢-1-甲基-3,3-二苯基-1H,3H-吡咯并[1,2-C][1,3,2]硼杂噻唑, 可通过适当的手性脯氨酸[如商品(R)-(+)- α,α -二苯基脯氨酸]与三烷基环硼氧烷(boroxine)反应来制备, 如:



该反应在惰性条件下, 在如甲苯、乙醚或四氢呋喃等溶剂中进行。在还原步骤中, 硼杂噻唑烷催化剂以溶液形式使用。

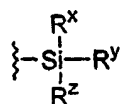
本发明另一方面提供了一种根据步骤(d)至(g)制备式(V)化合物的方法:



其中

虚线构成任选的双键;

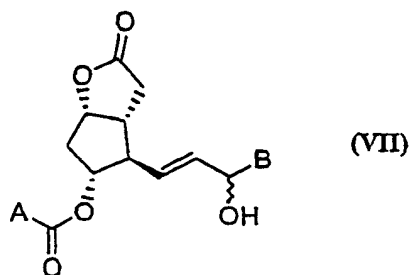
B 表示选自以下的取代基: (i) C_1 至 C_6 烷基, (ii) C_7 至 C_{16} 芳烷基, 其中所述芳基可为未取代或被一个至三个独立选自以下的取代基取代: C_1 至 C_6 烷基、卤基和 CF_3 和 (iii) $-(\text{CH}_2)_n\text{OR}^a$, 其中 n 表示 1、2 或 3 和 R^a 表示 C_6 至 C_{10} 芳基, 该基团可为未取代或被一个至三个独立选自以下的取代基取代: C_1 至 C_6 烷基、卤基或 CF_3 ; 和 R' 表示取代基:



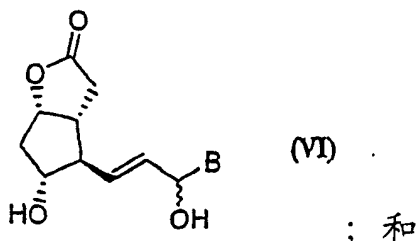
其中 R^x 、 R^y 和 R^z 相同或不同, 各自独立表示 C_1 至 C_6 烷基、 C_6 至 C_{10} 芳基或 C_7 至 C_{16} 芳烷基;

所述方法包括如下步骤:

(a) 将式(VII)化合物的羟基脱保护, 形成相应的式(VI)的羟基-取代的化合物:

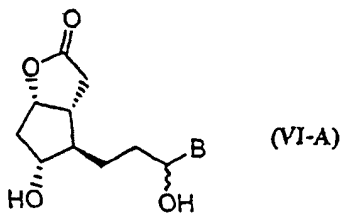


5 其中 A 表示 C₆ 至 C₁₀ 芳基, 该基团可为未取代或被一个至三个独立选自以下的取代基取代: (i) 卤基, (ii) C₁ 至 C₆ 烷基和(iii) 未取代的 C₆ 至 C₁₀ 芳基



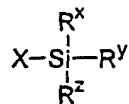
; 和

任选(b), 当式(V)化合物的虚线表示单键时, 将表示式(VI)化合物的双键氢化形成式(VI-A)化合物:



10

(c) 使式(VI)或(VI-A)化合物与具有下式的甲硅烷基化试剂反应:



其中 R^x、R^y 和 R^z 如上定义且 X 表示 F、Cl、Br 或 I。

15 优选将环戊烷的羟基保护基 A 脱去的脱保护步骤(a)在碱存在实施。用于脱保护步骤的优选的碱包括: 碳酸钾、碳酸钠和碳酸锂, 特别优选碳酸钾。

适用于脱保护反应的溶剂包括醇, 如甲醇, 乙醇和异丙醇。

步骤(a)的脱保护产物的分离可通过标准层析方法来进行。但是，发现脱保护产物最好用己烷馏分萃取的方法来分离，由此避免使用耗时耗钱的层析方法。

5 对于制备具有一个饱和侧链的前列腺素衍生物，如上述的拉坦前列素而言，在此阶段(即是脱保护步骤(a)后)可方便地将侧链的双键氢化形成式(VI-A)中间体。

所述氢化步骤在使用任何合适的氢化催化剂来实施，这类催化剂如钨、铂或铑，可装载在惰性载体，如碳上。合适氢化催化剂的一个实例为 5% 钨碳。

10 在优选的方法中，所述氢化反应在亚硝酸钠存在下，优选在水溶液中进行。该方法避免了形成脱除产物，因此提高了式(VI-A)化合物的收率(一般高于 95%)。适用于氢化反应的溶剂包括醇，如甲醇和乙醇。氢化反应完成后，优选将混合液与稀盐酸一起搅拌，以除去亚硝酸盐(转化为亚硝酸，在环境温度下分解)。该步骤确保亚硝酸盐
15 不带入到后续合成步骤中。

不想受理论限制，亚硝酸钠在氢化反应中的作用是避免形成脱除产物，即是，避免了从原料的侧链脱出水分子以及随后形成所需产物的全饱和脱氧化类似物。

20 为了制备式(V)化合物，将在步骤(a)中制备的具有式(VI)的化合物或在步骤(b)中制备的具有式(VI-A)的化合物与甲硅烷基化试剂(X) $\text{Si}(\text{R}^x)(\text{R}^y)(\text{R}^z)$ 反应。基团 R^x 、 R^y 和 R^z 可为相同或不同，各表示 C_1 至 C_6 烷基或 C_6 至 C_{10} 芳基。优选基团 R^x 、 R^y 和 R^z 各自独立选自甲基、乙基、丁基、异丙基。特别优选的用于步骤(c)的甲硅烷基化试剂选自三甲基甲硅烷基氯、三乙基甲硅烷基氯和叔丁基二甲基甲硅烷基
25 氯。特别优选三乙基甲硅烷基氯。

甲硅烷基化步骤优选在碱存在下实施，所述碱的例子有有机碱如咪唑或三烷基胺(如三乙胺)。

适用于甲硅烷基化反应的溶剂包括极性非质子溶剂如四氢呋喃

或二甲亚砜，或氯化溶剂如二氯甲烷。但是，优选所述反应在包括二甲基甲酰胺的溶剂中实施。

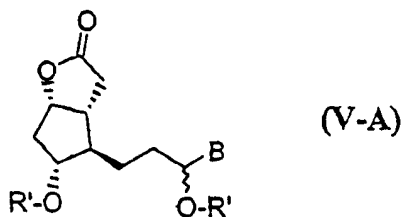
按照本发明最好使用甲硅烷基保护基，因为与其中羟基未受保护的反应比较，这样通常使反应更为专一，具有更高的收率。

5 与现有技术采用如苯甲酰基和对苯基苯甲酰基(PPB)-保护基比较，在本发明方法中使用甲硅烷基保护基特别有益，这是因为甲硅烷基在随后采用如 DIBAL-H(二异丁基铝)的还原反应中保持稳定。

事实上，使用苯甲酰基和 PPB-保护基阻止了在随后的将内酯环还原为内半缩醛中使用许多还原剂，包括 DIBAL-H，因为这样的反
10 应将导致保护基团上的酮基部分被还原。因此，在采用 DIBAL 为还原剂且其原料带有苯甲酰基或 PPB-保护基的现有技术方法中，必须在还原步骤前将原料脱保护。但是，在 DIBAL-H 还原步骤中未保护羟基的存在是不符合要求的，因为各游离羟基或原料将与 DIBAL-H 络合。结果将需要加量的 DIBAL-H。

15 在随后的 Wittig 反应(方案 1 步骤(i))中使用甲硅烷基保护基的第二个优点是有益于形成所需顺式异构体。甲硅烷基保护基的其它优点是它们通常会提高分子的亲脂性，因此它们的衍生物容易溶解在有机溶剂中。因此，在 Wittig 反应中，氧化膦副产物的去除将变得容易，这是由于甲硅烷基保护的 Wittig 反应产物[(IIIa)/(IIIb)]溶于己
20 烷溶液中，而三苯基氧化膦不可溶，故可通过过滤来进行分离。随后产物的纯化可通过硅胶过滤，而非完全的层析纯化来进行。

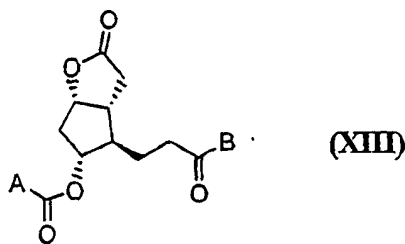
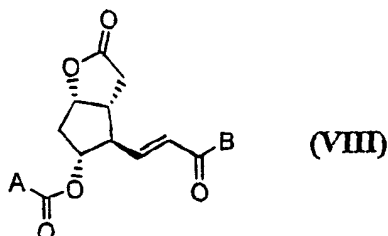
采用甲硅烷基保护基的其它优点为这些保护基可如下所述在温和条件下除去。或者，其中实线和虚线表示单键的式(V)化合物中间体(即式(V-A)的化合物)：



25

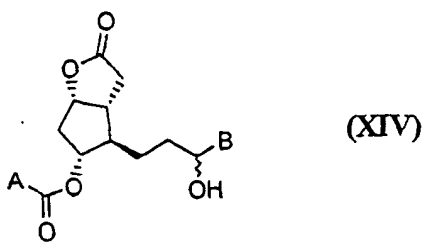
可由式(VIII)的化合物通过按照步骤(c')至(e')的方法制备, 所述方法包括以下步骤:

(a) 将式(VIII)化合物的双键氢化, 形成式(XIII)化合物:

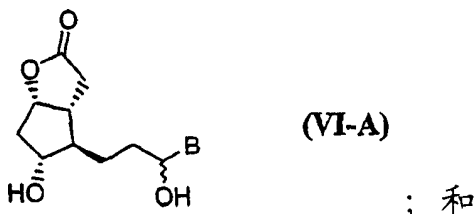


5

(b) 将式(XIII)化合物的侧链酮基还原形成式(XIV)化合物:

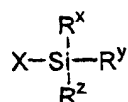


(c) 将式(XIV)化合物上的羟基脱保护形成式(VI-A)的化合物:



10

(d) 使式(VI-A)的化合物与下式的甲硅烷基化试剂反应:

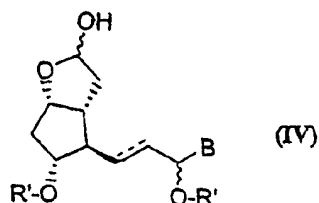


其中 R^x 、 R^y 和 R^z 如上定义且 X 表示 F、Cl、Br 或 I。

该方法的步骤(a)至(c)在方案 2 中描述为步骤(e')、(c')和(d')。步骤(d)相应于方案 1 的步骤(f), 其产物为其中实线和虚线表示单键的

式(V)化合物。在这样作为选择的方法中氢化、还原、脱保护和甲硅烷基化步骤按照前一方法进行,得到式(V)的化合物。

本发明另一方面提供了一种根据步骤(h)制备式(IV)的化合物的方法:



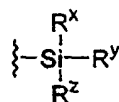
5

其中:

虚线形成任选的双键;

B表示选自以下的取代基: (i) C_1 至 C_6 烷基, (ii) C_7 至 C_{16} 芳烷基, 其中所述芳基可为未取代的或被一个至三个独立选自以下的取代基取代: C_1 至 C_6 烷基、卤基和 CF_3 和 (iii) $-(CH_2)_nOR^a$, 其中 n 表示 1、2 或 3 和 R^a 表示 C_6 至 C_{10} 芳基, 该基团可为未取代或被一个至三个独立选自以下的取代基取代: C_1 至 C_6 烷基、卤基或 CF_3 ; 和 R' 表示以下取代基:

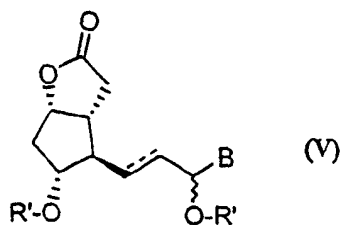
10



15

其中 R^x 、 R^y 和 R^z 相同或不同, 各自独立表示 C_1 至 C_6 烷基、 C_6 至 C_{10} 芳基或 C_7 至 C_{16} 芳烷基;

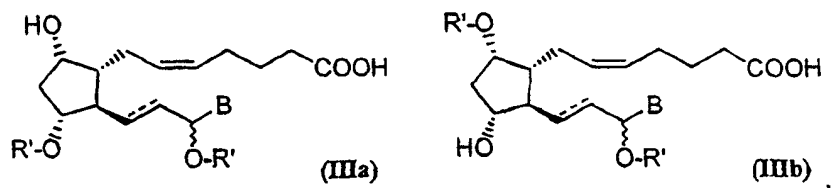
所述方法包括将式(V)化合物的内酯酮基还原:



20

一种适用于该方法的还原剂为二异丁基氢化铝(DIBAL-H), 所述反应可在如四氢呋喃中进行。

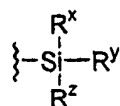
本发明另一方面提供了一种根据步骤(i)制备式(IIIa)或(IIIb)的化合物或其混合物的方法:



其中

虚线形成任选的双键;

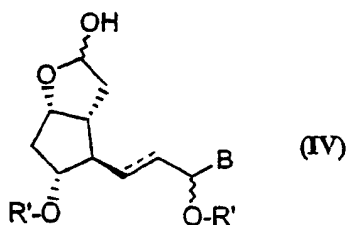
- 5 B表示选自以下的取代基: (i) C_1 至 C_6 烷基, (ii) C_7 至 C_{16} 芳烷基, 其中所述芳基可为未取代或被一个至三个独立选自以下的取代基取代: C_1 至 C_6 烷基、卤基和 CF_3 和 (iii) $-(CH_2)_nOR^a$, 其中 n 表示 1、2 或 3 和 R^a 表示 C_6 至 C_{10} 芳基, 该基团可为未取代的或被一个至三个独立选自以下的取代基取代: C_1 至 C_6 烷基、卤基或 CF_3 ; 和 R' 表示如下取代基:



10

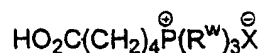
其中 R^y 和 R^z 相同或不同, 各自独立表示 C_1 至 C_6 烷基、 C_6 至 C_{10} 芳基或 C_7 至 C_{16} 芳烷基;

所述方法包括使式(IV)的化合物与一种内镨盐进行 Wittig 反应:



15

所述内镨盐反应通过使下式的化合物与强碱反应形成:



其中

R^w 表示 C_1 至 C_6 烷基或 C_6 至 C_{10} 芳基; 和

X 表示氟、氯、溴或碘。

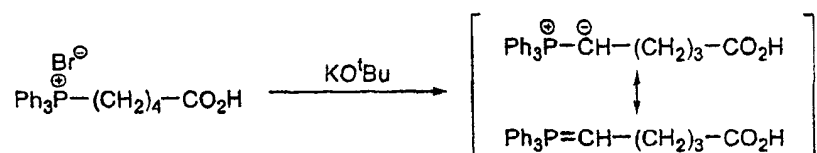
20

优选基团 R^w 表示苯基。优选基团 X 表示溴。

式 $HO_2C(CH_2)_4P(R^w)_3X$ 的反应剂可通过商业渠道购得, 或可通过使磷 $P(R^w)_3$ 与 $HO_2C(CH_2)_4-X'$ (其中 X' 表示卤素, 如 F、Cl、Br 或 I)

反应制得。适用于形成内鎓盐的碱选自：丁基锂, 氨基化钠, 氢化钠和碱金属醇盐, 包括甲醇钠、乙醇钠、乙醇钾和叔丁醇钾。特别优选叔丁醇钾。适用于该反应的溶剂为四氢呋喃。

因此, 在一个优选的实施方案中, 内鎓盐可通过使(4-羧基丁基)-
5 三苯基溴化磷与叔丁醇钾反应制得:

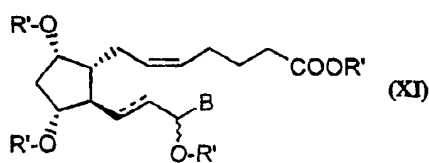


内鎓盐可使用 3 当量的卤化磷和 6 当量的碱制得, 即是卤化磷与碱的比率为 1:2, 但优选使用 2.15 当量卤化磷和 4 当量碱来制备。

在 Wittig 反应中, 环戊烷环上的羟基取代基的甲硅烷基保护基
10 可迁移到内半缩醛环开环所形成的羟基上, 得到式(IIIa)和(IIIb)的 9-和 11-甲硅烷基化异构体的混合物。

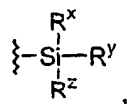
虽然化合物(IIIa)和(IIIb)的混合物可通过如层析方法分离, 但在该步骤的分离并非必须, 因为保护基团将在随后的反应中除去。因此, 在本发明的方法中, 优选这种 9-和 11-甲硅烷基化异构体的混合物
15 未经分离直接用于下一步骤中。

本发明再一方面提供了一种根据步骤(m)制备式(XI)的化合物的方法:



其中:

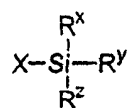
20 各基团 R'相同, 表示如下取代基:



其中 R^x、R^y和 R^z相同或不同, 各自独立表示 C₁至 C₆烷基、C₆至 C₁₀芳基或 C₇至 C₁₆芳烷基;

所述方法包括使式(IIIa)或式(IIIb)的化合物或其混合物与具有下

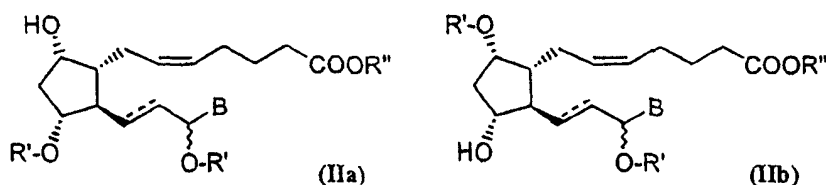
式的甲硅烷基化试剂反应:



其中 R^x 、 R^y 和 R^z 如上定义, 且 X 表示 F、Cl、Br 或 I。

该方法最好是在式(IIIa)和式(IIIb)化合物的混合物为 Wittig 反应产物的情况下进行。这种混合物与至少 1 摩尔当量的甲硅烷基化试剂 (优选与用于保护式(V)化合物羟基的甲硅烷基化试剂相同反应使得式(IIIa)和(IIIb)化合物的混合物在后续反应步骤中“汞齐化”为单一的式(XI)产物成为可能。优选在该步骤中使用了至少 1 摩尔当量的甲硅烷基化试剂与原料反应。一般采用 1.1 至 2 摩尔当量。形成单一的产物使得能够更好地控制随后的反应步骤和纯化。

本发明再有一方面提供了一种根据步骤(j)分离式(IIa)或(IIb)的化合物或其混合物的方法:

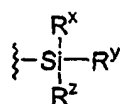


其中

虚线表示任选的双键;

B 表示选自以下的取代基: (i) C_1 至 C_6 烷基, (ii) C_7 至 C_{16} 芳烷基, 其中所述芳基可为未取代的或被一个至三个独立选自以下的取代基取代: C_1 至 C_6 烷基、卤基和 CF_3 和 (iii) $-(\text{CH}_2)_n\text{OR}^a$, 其中 n 表示 1、2 或 3 和 R^a 表示 C_6 至 C_{10} 芳基, 该基团可为未取代的或被一个至三个独立选自以下的取代基取代: C_1 至 C_6 烷基、卤基或 CF_3 ;

R' 表示如下取代基:



其中

R^x 、 R^y 和 R^z 相同或不同, 各自独立表示 C_1 至 C_6 烷基、 C_6 至 C_{10}

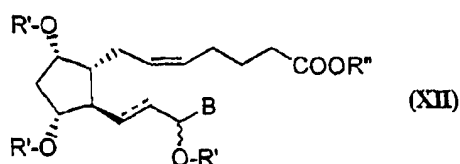
芳基或 C_7 至 C_{16} 芳烷基；和

R'' 表示 C_1 至 C_6 烷基或 C_3 至 C_8 环烷基；

所述方法包括在 DBU 存在下，使式(IIIa)或式(IIIb)的化合物或其混合物与式 R'' -Hal 的烷基卤反应，其中 R'' 表示 C_1 至 C_6 烷基(如异丙基)或 C_3 至 C_8 环烷基且 "Hal" 表示氯、溴或碘(优选碘)。

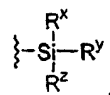
如上所述，当 Wittig 反应导致甲硅烷基保护基发生迁移，形成式(IIIa)和(IIIb)的 9-和 11-甲硅烷基化异构体的混合物时，所述混合物可通过上述方法进行烷基化，形成式(IIa)和(IIb)的 9-和 11-甲硅烷基化酯的混合物。除了进行式(IIIa)和(IIIb)化合物的混合物的甲硅烷基化外，还可以在烷基化步骤后进行所述甲硅烷基化，即是对式(IIa)和(IIb)化合物的混合物进行甲硅烷基化。

因此，本发明再一方面提供了一种根据步骤(o)或(q)制备式(XII)化合物的方法：



其中

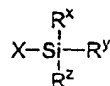
R' 表示如下取代基：



其中 R^x 、 R^y 和 R^z 相同或不同，各自独立表示 C_1 至 C_6 烷基、 C_6 至 C_{10} 芳基或 C_7 至 C_{16} 芳烷基；和

R'' 表示 C_1 至 C_6 烷基或 C_3 至 C_8 环烷基，

所述方法包括使式(IIa)或式(IIb)的化合物或其混合物与至少 1 摩尔当量的具有下式的甲硅烷基化试剂反应：



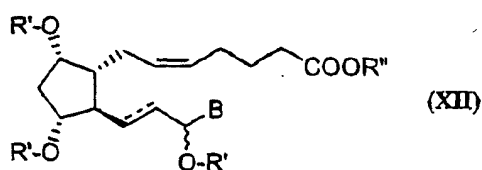
其中 R^x 、 R^y 和 R^z 如上定义，且 X 表示 F、Cl、Br 或 I。

如上对式(IIIa)和(IIIb)化合物的混合物的甲硅烷基化中所述，优

选该方法在至少 1 摩尔当量的甲硅烷基化试剂存在下、甚至更优选采用 1.1 至 2 摩尔当量的甲硅烷基化试剂来实施。还有, 该步骤导致式 (IIa) 和 (IIb) 化合物的混合物“汞齐化”成单一的产物[即是式 (XII) 的化合物], 这将有利于随后的反应步骤的控制和后续中间体的纯化。

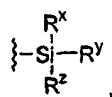
5 发现在式 (IIa) 和 (IIb) 化合物的混合物或式 (IIIa) 和 (IIIb) 化合物的混合物与甲硅烷基化试剂反应分别形成式 (XII) 和式 (XI) 的单一产物(即是形成式 IA 和 IB 目标化合物的前体)的步骤中, 纯化变得容易。有利的是发现式 (XII) 和 (XI) 的化合物可简单地通过硅胶过滤纯化, 由此避免了进行完全层析分离的需要, 这种完全层析分离在合成过程的最后阶段特别不合需要。能够这样简单纯化的一个原因是在式 (XII) 和 (XI) 化合物上存在三个甲硅烷基使得分子具有高的亲脂性, 从而在庚烷中具有高的溶解度, 由此可容易地与高极性杂质分离。

本发明另一方面提供了一种根据步骤(o)制备式 (XII) 化合物的方法:



其中:

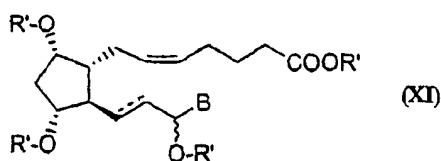
R' 均相同, 并表示如下取代基:



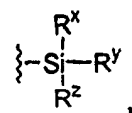
其中 R^x、R^y 和 R^z 相同或不同, 各自独立表示 C₁ 至 C₆ 烷基、C₆ 至 C₁₀ 芳基或 C₇ 至 C₁₆ 芳烷基; 和

R'' 表示 C₁ 至 C₆ 烷基或 C₃ 至 C₈ 环烷基;

所述方法包括使式 (XI) 化合物:



其中各基团 R' 优选相同, 表示如下取代基:

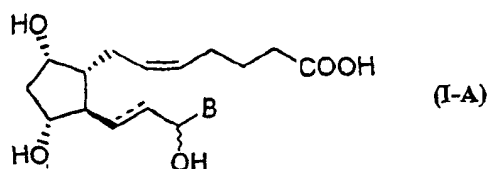


其中 R^x 、 R^y 和 R^z 相同或不同，各独立表示 C_1 至 C_6 烷基、 C_6 至 C_{10} 芳基或 C_7 至 C_{16} 芳烷基；

与式 $\text{R}''\text{-OH}$ 的醇反应，其中 R'' 表示 C_1 至 C_6 烷基(如异丙醇)或 C_3 至 C_8 环烷基(如环己醇)。

上述方法可任选在弱酸催化剂(对甲苯磺酸吡啶鎓)存在下进行。反应体系中不应存在水，以避免脱除甲硅烷基。

本发明还一方面提供了一种根据步骤(l)或(n)制备式(I-A)化合物的方法：

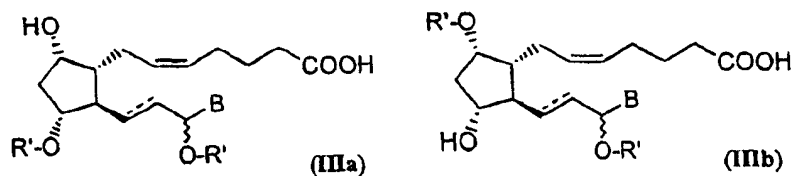


其中

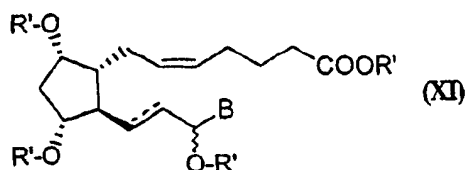
B 表示选自以下的取代基：(i) C_1 至 C_6 烷基，(ii) C_7 至 C_{16} 芳烷基，其中所述芳基可为未取代或被一个至三个独立选自以下的取代基取代： C_1 至 C_6 烷基、卤基和 CF_3 和(iii) $-(\text{CH}_2)_n\text{OR}^a$ ，其中 n 表示 1、2 或 3 和 R^a 表示 C_6 至 C_{10} 芳基，该基团可为未取代或被一个至三个独立选自以下的取代基取代： C_1 至 C_6 烷基、卤基或 CF_3 ；

所述方法包括从选自以下的化合物中除去甲硅烷基保护基 R' ：

(i) 式(IIIa)、式(IIIb)的化合物或其混合物：

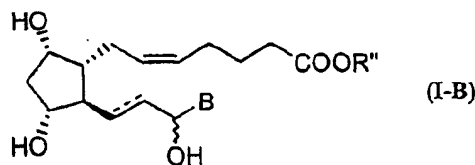


(ii) 式(XI)的化合物：



其中 B 和 R' 如上定义。

本发明另一方面提供了一种根据步骤(k)、(p)或(r)制备式(I-B)化合物的方法:



5 其中

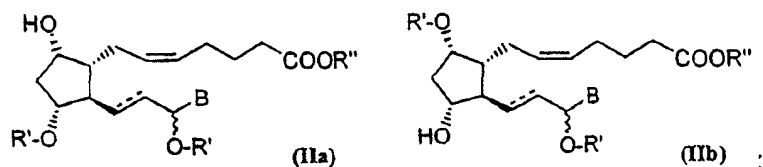
B 表示选自以下的取代基:

(i) C_1 至 C_6 烷基, (ii) C_7 至 C_{16} 芳烷基, 其中所述芳基可为未取代或被一个至三个独立选自以下的取代基取代: C_1 至 C_6 烷基、卤基和 CF_3 和 (iii) $-(CH_2)_nOR^a$, 其中 n 表示 1、2 或 3 和 R^a 表示 C_6 至 C_{10} 芳基, 该基团可为未取代或被一个至三个独立选自以下的取代基取代: C_1 至 C_6 烷基、卤基或 CF_3 ; 和

R'' 表示 C_1 至 C_6 烷基或 C_3 至 C_8 环烷基;

所述方法包括从选自以下的化合物中除去甲硅烷基保护基 R' :

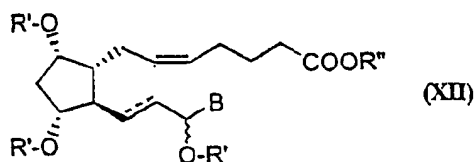
(i) 式(IIa)或(IIb)的化合物或其混合物:



15

和

(ii) 式(XII)的化合物:



其中 B 和 R'' 如上定义。

20

甲硅烷基保护基 R' 的脱保护最好在温和的反应条件中进行。适合于从式(IIIa)、(IIIb)、(XI)、(IIa)、(IIb)和(XII)化合物脱除甲硅烷基的试剂包括弱酸, 如乙酸和柠檬酸。特别优选的弱酸为对甲苯磺酸吡啶鎓。

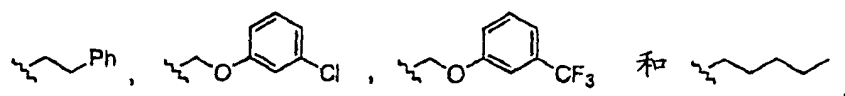
所述反应可在合适的溶剂或溶剂混合物中进行。特别优选用于该脱保护反应的溶剂包括丙酮和水。

按照本发明优选的实施方案，式(VII)、(VI)、(VI-A)、(V)、(IV)、(IIIa)、(IIIb)、(IIa)、(IIb)、(I-A)、(I-B)、(XI)、(XII)和(XIV)化合物为单一的对映异构体(即是侧链的波浪线表示 — 或 ---)。如上所述，这类化合物可通过在方案1步骤(c)或方案2步骤(c')中使用立体选择还原剂(如硼烷-二甲硫醚络合物结合手性硼杂噁唑烷(Corey)催化剂)来制备。

按照本发明优选的实施方案，式(XII)、(XI)、(VIII)、(VII)、(VI)、(VI-A)、(V)、(IV)、(IIIa)、(IIIb)、(IIa)、(IIb)、(I-A)或(I-B)化合物中的基团B选自(i) C_1 至 C_6 烷基，(ii) C_7 至 C_{16} 芳烷基，其中所述芳基为未取代，和(iii) $-(CH_2)_nOR^a$ ，其中n表示1、2或3和 R^a 表示 C_6 至 C_{10} 芳基，该基团被选自卤基或 CF_3 的取代基取代。

更为优选的化合物为在(XII)、(XI)、(VIII)、(VII)、(VI)、(VI-A)、(V)、(IV)、(IIIa)、(IIIb)、(IIa)、(IIb)、(I-A)或(I-B)中，B选自(i) C_1 至 C_6 直链烷基，(ii) $-(CH_2)_2Ph$ 和(iii) $-CH_2OR^a$ ，其中 R^a 表示被氯或 CF_3 基团取代的苯基的那些化合物。

特别优选的化合物为式(XII)、(XI)、(VIII)、(VII)、(VI)、(VI-A)、(V)、(IV)、(IIIa)、(IIIb)、(IIa)、(IIb)、(I-A)或(I-B)中，B表示选自以下的取代基的那些化合物：



在本发明更优选的实施方案中，式(XII)、(XI)、(V)、(IV)、(IIIa)、(IIIb)、(IIa)、(IIb)、(I-A)和(I-B)中各自的实线和虚线形成单键。

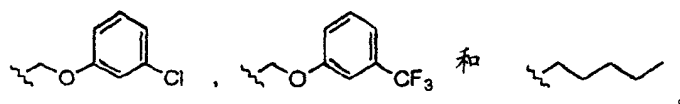
而在本发明另一个优选的实施方案中，式(XII)、(XI)、(V)、(IV)、(IIIa)、(IIIb)、(IIa)、(IIb)、(I-A)和(I-B)中各自的实线和虚线形成双键。

对于式(XII)、(XI)、(V)、(IV)、(IIIa)、(IIIb)、(IIa)、(IIb)、(I-A)和(I-B)中，实线和虚线表示单键的化合物来说，B优选表示-

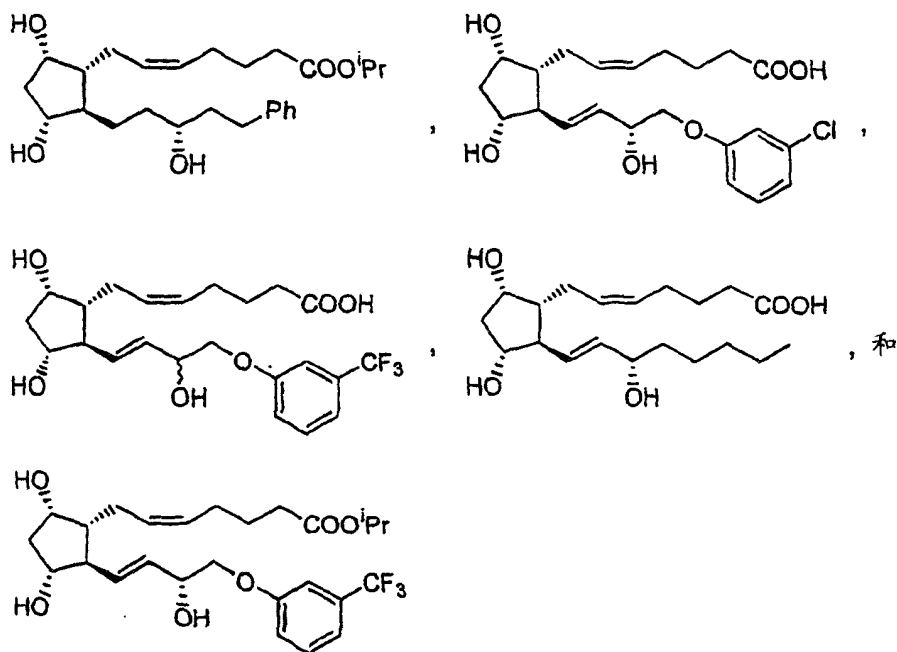
CH₂CH₂Ph。

对于式(XII)、(XI)、(V)、(IV)、(IIIa)、(IIIb)、(IIa)、(IIb)、(I-A)和(I-B)中虚线表示双键的化合物来说, B 优选表示选自以下的取代基:

5



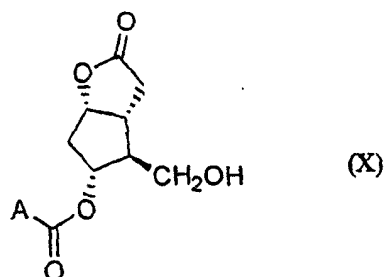
正如本领域技术人员所知, 本发明的方法通常可用于合成前列腺素和前列腺素类似物, 特别是 PGF_{2α} 及其类似物。该方法特别可用于制备选自以下的化合物:



10

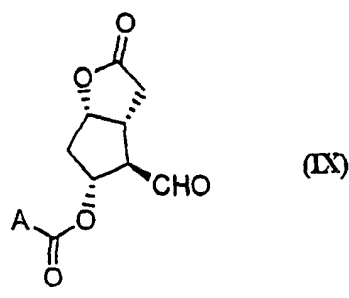
本发明提供了一种合成拉坦前列素的方法, 所述方法包括以下步骤:

(1) 采用次氯酸钠将式(X)的化合物氧化:

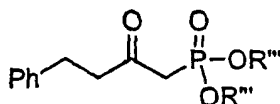


其中 A 表示 C_6 至 C_{10} 芳基, 优选苯基, 该基团可被一个至三个独立选自以下的基团取代: (i) 卤基, (ii) C_1 至 C_6 烷基和(iii)未取代的 C_6 至 C_{10} 芳基,

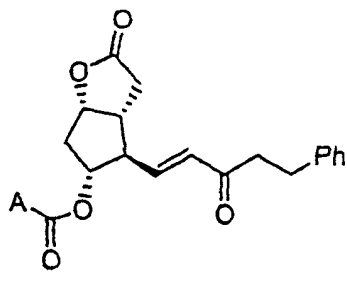
5 所述氧化反应在催化量的稳定的有机硝酰游离基(优选 TEMPO 游离基)存在下进行, 形成式(IX)的化合物:



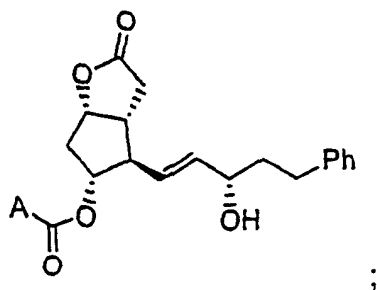
(2) 在氯化锂和有机碱存在下, 使如上定义的式(IX)化合物与具有以下结构的化合物反应:



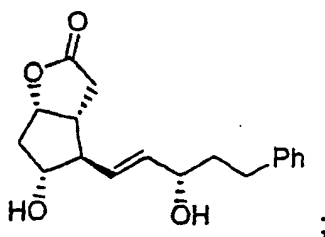
10 其中各 R'' 相同或不同, 各表示 C_1 至 C_6 烷基(优选甲基), 形成其中 B 为 $-CH_2CH_2Ph$ 的式(VIII)化合物:



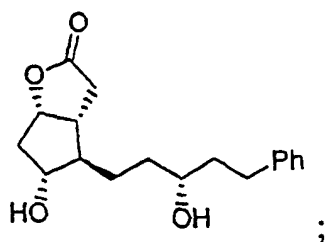
15 (3) 使用硼烷-二甲硫醚络合物将式(VIII)化合物的侧链酮基还原, 所述还原反应在手性硼杂噁唑烷催化剂, 如在(R)-四氢-1-甲基-3,3-二苯基-1H,3H-吡咯并[1,2C][1,3,2]硼杂噁唑存在下进行, 形成式(VII)中 B 为 $-CH_2CH_2Ph$ 的化合物:



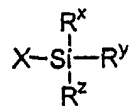
(4) 优选使用碳酸钾的甲醇溶液, 将式(VII)化合物的羟基脱保护, 形成式(VI)中 B 为 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Ph}$ 的化合物:



5 (5) 在氢化催化剂(如钨、铂或铑)存在下, 将式(VI)化合物的双键氢化, 所述反应任选在亚硝酸钠存在下进行, 形成式(VI-A)中 B 为 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Ph}$ 的化合物:

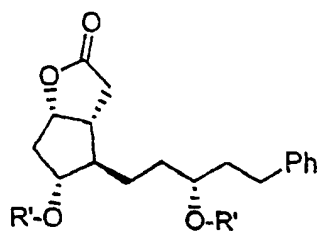


(6) 使式(VI-A)化合物与下式的甲硅烷基化试剂如上进行反应:

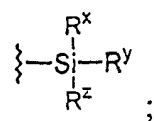


10

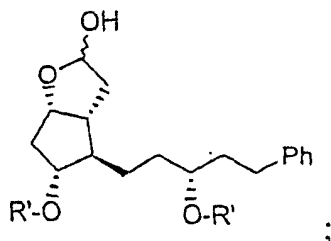
其中 R^x 、 R^y 和 R^z 如上定义(特别优选的甲硅烷基化试剂为三乙基甲硅烷基氯),
形成式(V)中 B 为 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Ph}$ 的化合物:



其中 R' 表示:

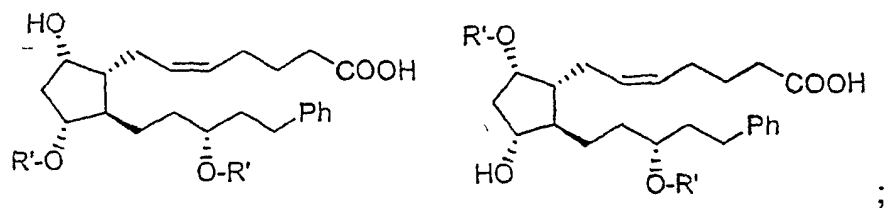


(7) 使用还原剂如 DIBAL-H 将式(V)化合物的内酯酮基还原, 形成式(IV)中 B 为 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Ph}$ 的化合物:

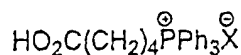


5

(8) 使式(IV)的化合物与一种内鎓盐进行 Wittig 反应, 形成式(IIIa)或(IIIb)中 B 为 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Ph}$ 的化合物或其混合物:



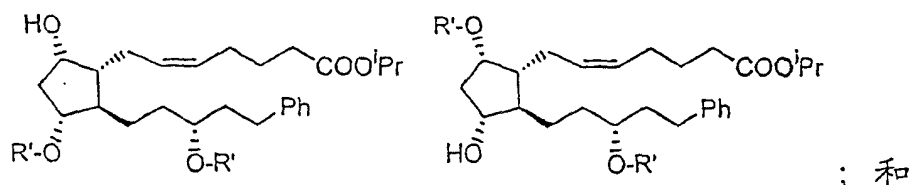
所述内鎓盐由下式的化合物与强碱(如叔丁醇钾)反应制得:



10

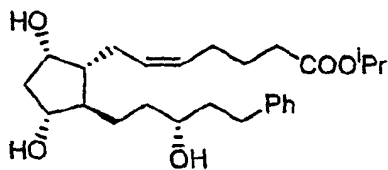
其中 X 表示 F、Cl、Br 或 I;

(9) 在 DBU 存在下, 采用异丙基碘将式(IIIa)或(IIIb)的化合物或其混合物的羧基烷基化, 形成式(IIa)或(IIb)中 B 为 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Ph}$ 和 R'' 为异丙基的化合物或其混合物:



15

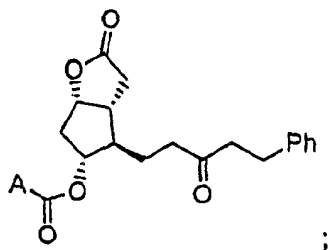
(10) 从式(IIa)或(IIb)的化合物或其混合物中除去保护基, 形成拉坦前列素:



上述步骤(1)至(10)相应于上述方案1中的步骤(a)-(b)-(c)-(d)-(e)-(f)-(h)-(i)-(j)-(k)。

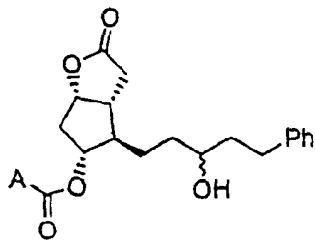
5 在一种作为选择的方法中，拉坦前列素可通过实施上述方法的步骤(1)和(2)，以下述步骤(3')、(4')和(5')代替步骤(3)、(4)和(5)，接着实施上述方法的步骤(6)-(10)来制备。步骤(3')、(4')和(5')如下：

(3') 在氢化催化剂(如钨、铂或铑)存在下，将式(VIII)化合物的双键氢化，所述反应任选在亚硝酸钠存在下进行，形成式(XIII)中B为-CH₂CH₂Ph的化合物：



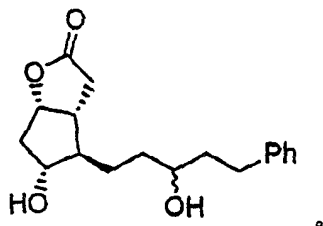
10

(4') 使用硼烷-二甲硫醚络合物将上式(XIII)的化合物的侧链酮基还原，所述还原在手性硼杂噁唑烷催化剂，如(R)-四氢-1-甲基-3,3-二苯基-1H,3H-吡咯并[1,2c]-[1,3,2]硼杂噁唑存在下进行，形成式(XIV)中B为-CH₂CH₂Ph的化合物：



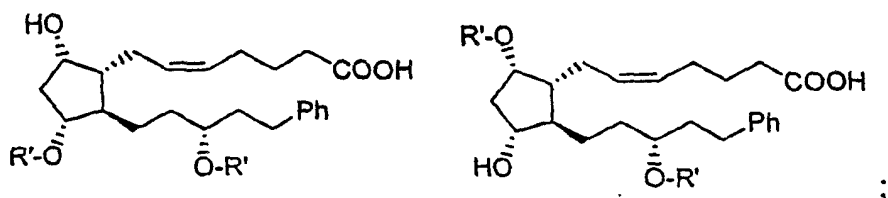
15

(5') 优选使用碳酸钾的甲醇溶液将上式(XIV)的化合物的羟基脱保护，形成式(VI)中实线和虚线表示单键和B为-CH₂CH₂Ph的化合物：



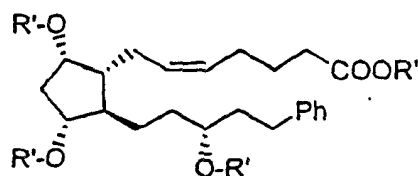
该方法相应于方案 1 和方案 2 的步骤(a)-(b)-(e')-(c')-(d')-(f)-(h)-(i)-(j)-(k)。

5 另一个优选的实施方案提供了一种合成拉坦前列素的方法，所述方法包括实施前述任一方法的步骤(1)至(8)，形成分别具有以下式(IIIa)和式(IIIb)结构的化合物的混合物：



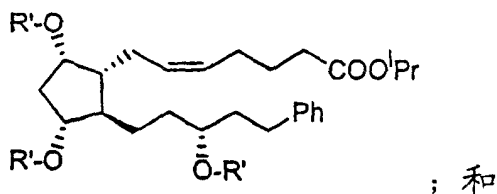
接着实施以下步骤：

10 (9a) 使所述混合物与至少 1 摩尔当量(优选至少 1 摩尔当量，更优选 1.1 至 2 摩尔当量)的甲硅烷基化试剂反应，形成具有式(XI)结构的化合物：



其中各 R'如上定义；

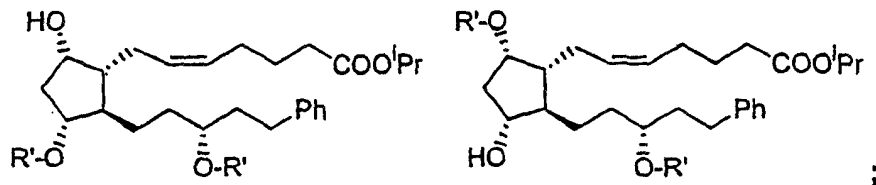
15 (10a) 任选在弱酸催化剂，如对甲苯磺酸吡啶鎓存在下，使式(XI)的化合物与异丙醇进行酯交换反应，形成具有式(XII)结构的化合物：



(11a) 除去保护基 R'形成拉坦前列素。

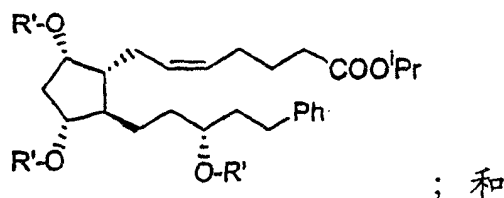
这些步骤(9a)至(11a)相应于上述方案 2 的步骤(m)-(o)-(p)。

本发明另一个实施方案提供了一种制备拉坦前列素的方法，所述方法包括实施步骤(1)至(9)，形成分别具有式(IIa)和式(IIb)结构的化合物的混合物：



5 接着实施以下步骤：

(10b) 使所述混合物与至少 1 摩尔当量(优选至少 1.1 摩尔当量和更优选 1.15 至 2 摩尔当量)的甲硅烷基化试剂反应，形成具有式(XII)结构的化合物：

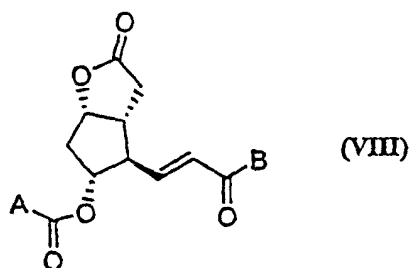


10 (11b) 除去保护基 R' 形成拉坦前列素。

上述步骤(10b)和(11b)相应于上述方案 3 的步骤(q)-(r)。

本发明还一方面提供了用于合成如上定义的式(I-A)或(I-B)化合物的新中间体。所述新中间体包括如下化合物：

- 式(VIII)的化合物：



15

其中

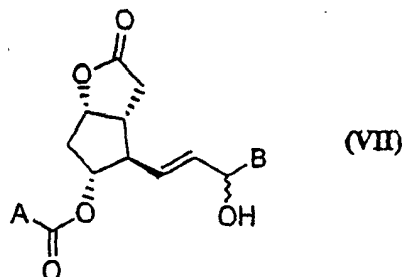
A 表示未取代的 C₆ 至 C₁₀ 芳基；和

B 表示选自以下的取代基：(i) C₁ 至 C₆ 烷基，(ii) C₇ 至 C₁₆ 芳烷基，其中所述芳基可为未取代或被一个至三个独立选自以下的取代基取代：C₁ 至 C₆ 烷基、卤基和 CF₃；和(iii) -(CH₂)_nOR^a，其中 n 表示 1、2

20

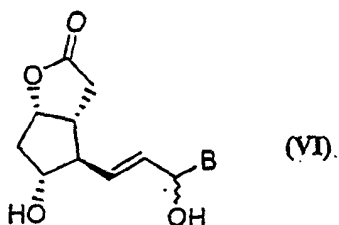
或 3 和 R^a 表示 C_6 至 C_{10} 芳基, 该基团可为未取代或被一个至三个独立选自以下的取代基取代: C_1 至 C_6 烷基、卤基或 CF_3 ;

- 式(VII)的化合物及其单一对映异构体:



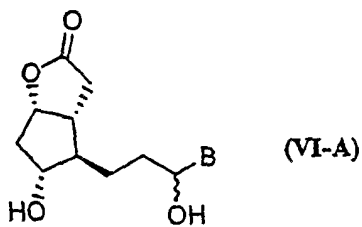
5 其中 A 和 B 如本文中定义;

- 式(VI)的化合物及其单一对映异构体:



其中 B 如本文中定义;

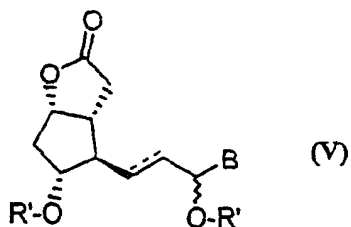
- 式(VI-A)的化合物及其单一对映异构体:



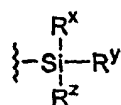
10

其中 B 如本文中定义;

- 式(V)的化合物及其单一对映异构体:

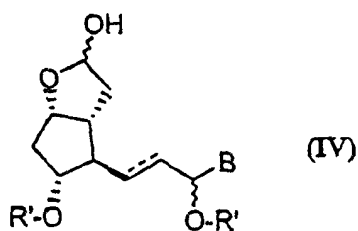


其中 B 如本文中定义且 R' 表示如下取代基:



其中 R^x 、 R^y 和 R^z 相同或不同，各自独立表示 C_1 至 C_6 烷基、 C_6 至 C_{10} 芳基或 C_7 至 C_{16} 芳烷基；

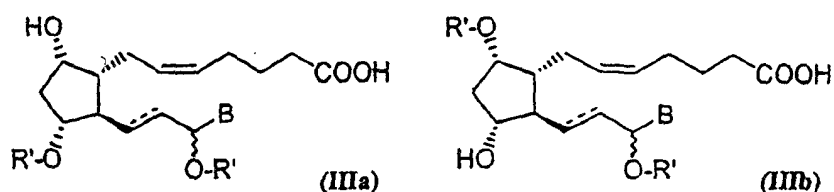
- 式(IV)的化合物及其单一对映异构体：



5

其中 B 和 R' 如本文中定义；

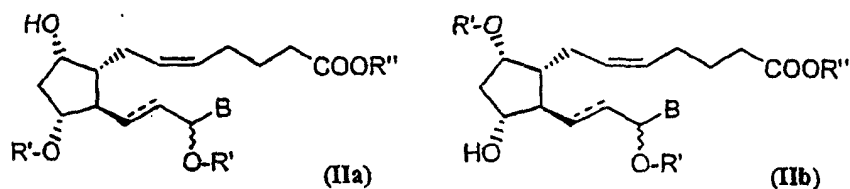
- 式(IIIa)或(IIIb)的化合物及其单一对映异构体和混合物：



其中 B 和 R' 如本文中定义；

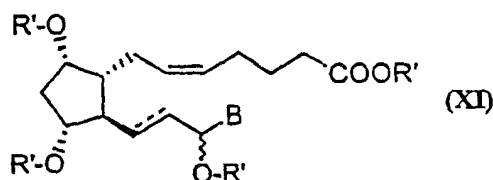
10

- 式(IIa)或(IIb)的化合物及其单一对映异构体和混合物：



其中 B、 R' 和 R'' 如本文中定义；

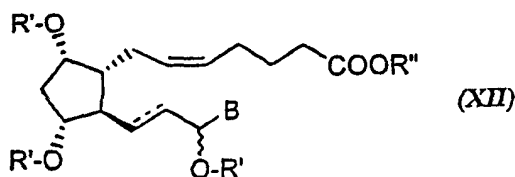
- 式(XI)的化合物及其单一对映异构体：



15

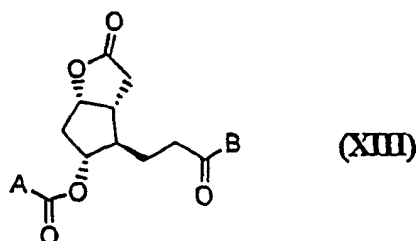
其中 B 和 R' 如本文中定义；

- 式(XII)的化合物及其单一对映异构体：



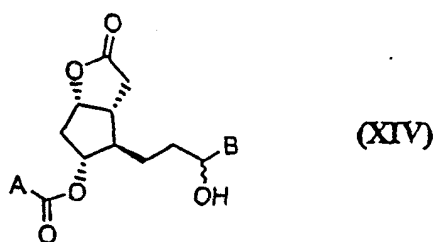
其中 B 和 R'如本文中定义;

- 式 XIII 的化合物:



5 其中 A 表示未取代的 C₆ 至 C₁₀ 芳基和 B 如本文中定义; 和

- 式(XIV)的化合物及其单一对映异构体:

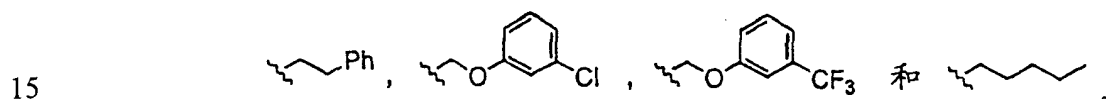


其中 A 表示未取代的 C₆ 至 C₁₀ 芳基和 B 如本文中定义。

优选在本说明书的任何结构中, 基团 A 表示苯基。

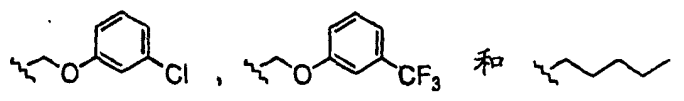
10 按照本发明的优选实施方案, 式(VII)、(VI)、(VI-A)、(V)、(IV)、(IIIa)、(IIIb)、(IIa)、(IIb)、(XI)、(XII)、(XIII)和(XIV)的化合物为单一对映异构体(即是侧链中的波浪线表示 — 或 ---)。

在式(VIII)、(VII)、(VI)、(VI-A)、(V)、(IV)、(IIIa)、(IIIb)、(IIa)、(IIb)、(X)、(XI)、(XII)和(XIV)的中间体中, 基团 B 选自:

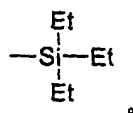


优选式(V)、(IV)、(IIIa)、(IIIb)、(IIa)、(IIb)、(XI)和(XII)的中间体中, 实线和虚线表示单键和 B 表示-CH₂CH₂Ph。

还优选式(V)、(IV)、(IIIa)、(IIIb)、(IIa)、(IIb)、(XI)和(XII)的中间体中, 实线和虚线表示双键和 B 表示选自以下的取代基:



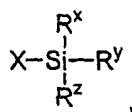
在式(V)、(IV)、(IIIa)、(IIIb)、(IIa)、(IIb)、(XI)和(XII)中间体中, 基团 R'优选为:



5 在式(XII)、(IIa)、(IIb)和(I-B)的化合物中, 优选基团 R''表示异丙基。

本发明还提供了以上定义的任何新中间体在制备拉坦前列素中的用途, 以及以上定义的任何新中间体在制备氯前列醇、氟前列醇、PGF_{2α}、曲伏前列素或 PGF(优选 PGF_{2α})类似物中的用途。

10 本发明还提供了下式的甲硅烷基化剂用于在合成前列腺素或前列腺素类似物, 如基于 PG-A、PG-B、PG-C、PG-D 或 PGF 的前列腺素或前列腺素类似物中保护中间体的羟基的用途:

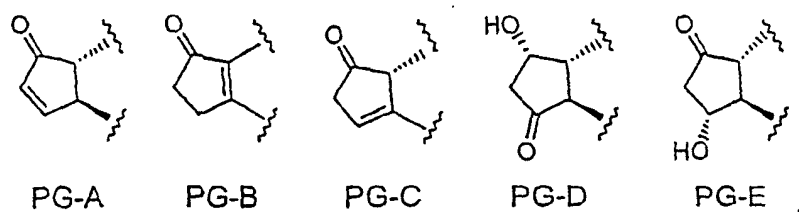


其中基团 X 表示 F、Cl、Br 或 I 和 R^x、R^y 和 R^z 如前定义。

15 这些甲硅烷基化试剂特别适用于合成前列腺素 PGF_{2α} 或基于 PGF_{2α} 的前列腺素类似物, 包括拉坦前列素、氯前列醇、氟前列醇和曲伏前列素。其中特别优选拉坦前列素。

优选的 R^x、R^y 和 R^z 为甲基、乙基和叔丁基。一种特别优选的甲硅烷基化试剂为三乙基甲硅烷基氯。

20 虽然上述方法和步骤以 PGF_{2α} 及其类似物为例, 但本领域技术人员会理解所述方法和步骤也可成功地用于合成其它前列腺素类似物, 如:



条件是需要增加一个或多个反应步骤,以改变环戊环上的功能团,例如还原 PGF 衍生物上的环戊环酮基将得到 PGD 或 PGE 类似物。

5 在本说明书中,与环戊烷环连接的虚插入线(hatched line)表示键位于环平面的下方(即是键为 α 构型)。与环戊烷环连接的实插入线(solid wedge)表示键位于环平面的上方(即是键为 β 构型)。应理解波浪线,即



表示 α 或 β 构型的键,包括单一对映异构体,即是:



或

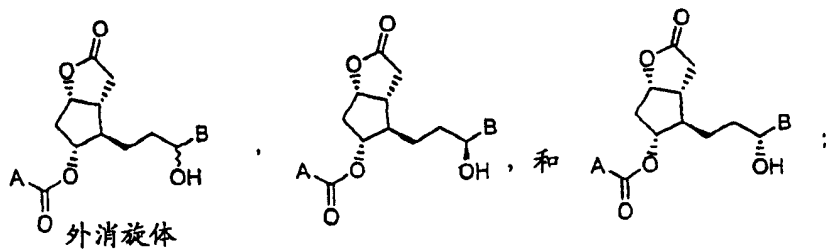


10

或它们的混合物,包括外消旋体的混合物。即是包括:

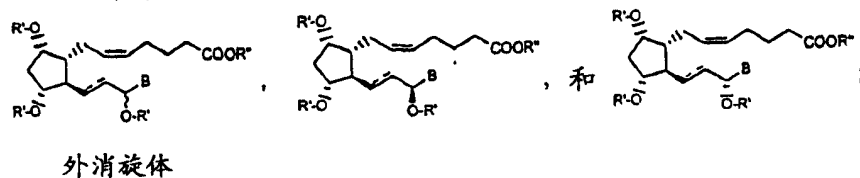
式(XIV)

包括:



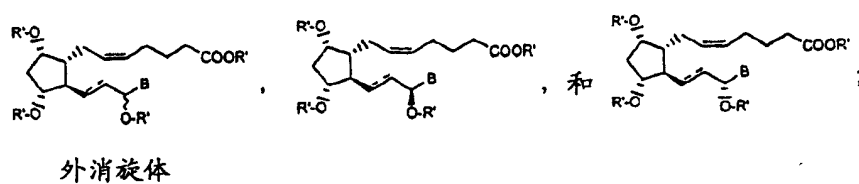
式(XII)

包括:



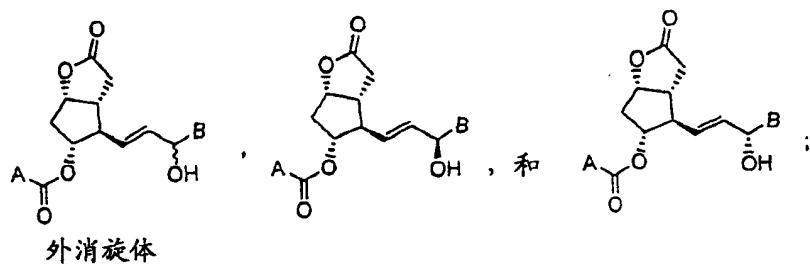
式(XI)

包括:



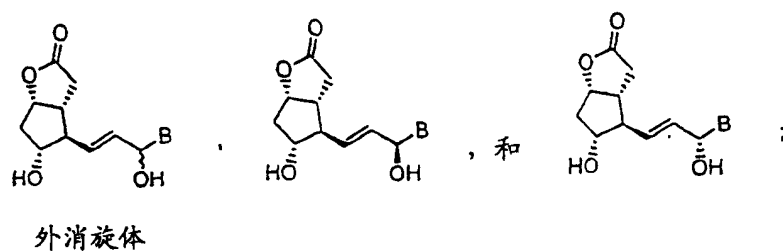
式(VII)

包括:



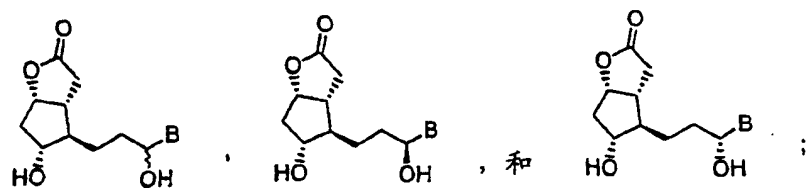
式(VI)

包括:



式(VI-A)

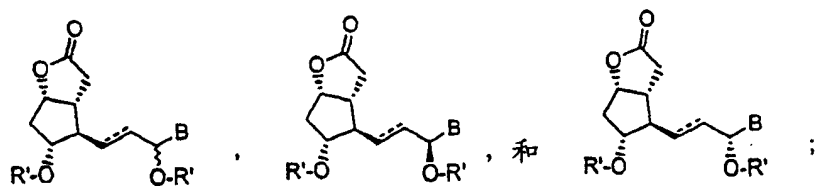
包括:



外消旋体

式(V)

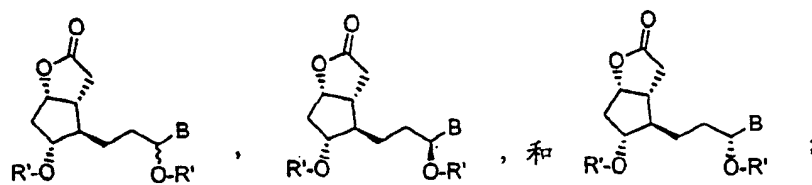
包括:



外消旋体

式(V-A)

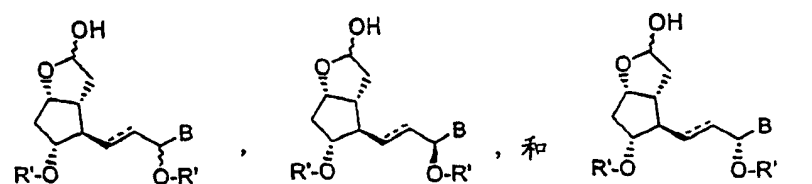
包括:



外消旋体

式(IV)

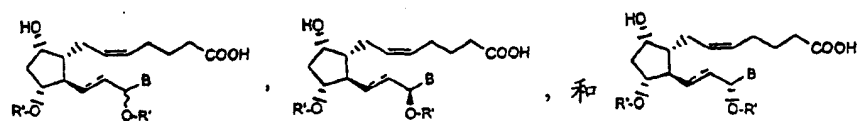
包括:



外消旋体

式(IIIa)

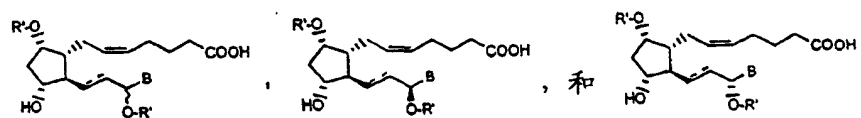
包括:



外消旋体

式(IIIb)

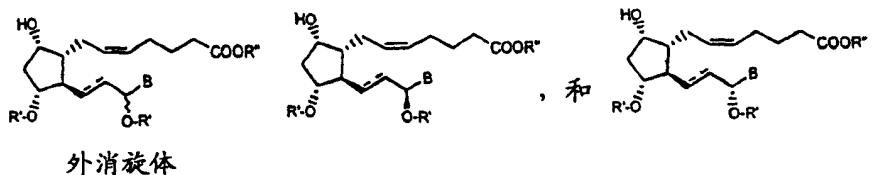
包括:



外消旋体

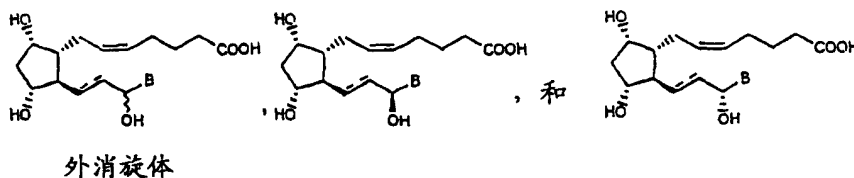
式(IIa)

包括:



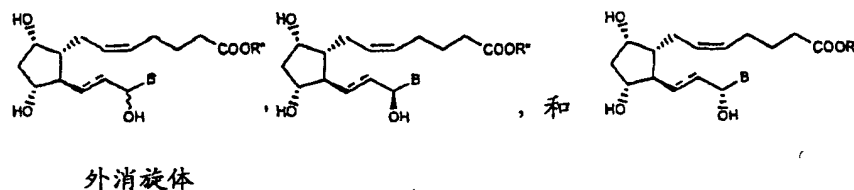
式(I-A)

包括:



式(I-B)

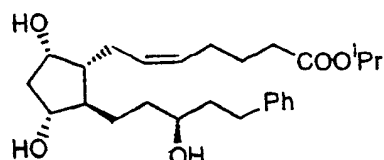
包括:



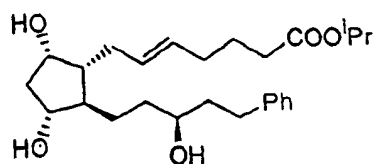
上述各式中的单线和虚线可表示任选的双键。因此，“=”表示单键或双键。

- 5 已经发现在拉坦前列素中存在的主要杂质，特别是当通过本发明方法制备时所含的主要杂质包括如下化合物:

- 15(S)-顺式拉坦前列素异构体:



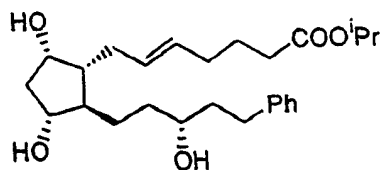
- 15(S)-反式拉坦前列素异构体:



10

和

- 15(R)-反式拉坦前列素异构体:



具体地讲，已发现由于各拉坦前列素异构体与拉坦前列素具有相似的物理和化学性质，因而特别难于除去。

5 本申请人发现使用 HPLC 纯化体系，采用手性柱可以将拉坦前列素与其 15(S)-顺式-、15(S)-反式-和 15(R)-反式异构体分离。但是，手性柱价格高且无法用于大规模分离。

这些问题已经通过在拉坦前列素的 HPLC 纯化中使用非手性柱和特殊的洗脱混合液而得到解决。因此，本发明还提供了一种通过 HPLC 纯化拉坦前列素的方法，所述方法包括使用烃、醇以及任选的乙腈的混合液为洗脱液。

10 当采用本发明方法制备拉坦前列素时，特别优选采用这种洗脱混合液的方法来纯化产物。

优选所述洗脱液包括烃、醇和乙腈。发现在拉坦前列素的 HPLC 纯化中采用乙腈作为洗脱液的组分可有利地改进杂质的分离。具体地讲，使用乙腈作为上述洗脱混合液的组分将显著改进迄今为止难以分离的拉坦前列素的 15(S)-反式异构体的分离。具体地讲，发现 15(S)-反式异构体并没有与拉坦前列素一起洗脱出，即是可进行拉坦前列素的 15(S)-反式异构体的基线分离。结果，与现有技术的方法比较，使用上述洗脱体系可得到更高收率的纯拉坦前列素。

20 具体地讲，本发明纯化方法中所用的洗脱体系包括 80-99%体积的烃和 1-20%体积的醇。优选所述洗脱液包括 85-99%体积的烃和 1-15%体积的醇。甚至更优选所述洗脱液包括 88-98%体积的烃和 2-12%体积的醇。

在本发明纯化方法优选的含乙腈洗脱体系中，所述洗脱液包括 85-99%体积的烃、0.5-10%体积的醇和 0.5-5%体积的乙腈。优选的洗脱体系包括 86-98%体积的烃、1-8%体积的醇和 1-6%体积的乙腈。特别优选的洗脱体系包括 90-96%体积的烃、2-6%体积的醇和 2-4%体积的乙腈。

在上述洗脱体系中，优选烃为 C₅ 至 C₈ 直链、支链或环状烃，其

中所述烃优选为正烷烃。特别优选己烷和庚烷。用于所述洗脱体系中的烃可包含如烷烃。如己烷馏分的混合液。发现采用正庚烷可得到良好的结果。

在上述洗脱体系中，优选的醇为 C_1 至 C_8 直链、支链或环状烷烃醇，特别优选 C_1 至 C_5 直链或支链烷烃醇。其中甲醇、乙醇、丙-1-醇、丙-2-醇、丁-1-醇或丁-2-醇特别有用。采用丙-2-醇(异丙醇)作为醇组分可得到良好的结果。使用乙醇作为醇组分同样可得到良好的分离。洗脱体系中的醇组分可包括一种或多种烷烃醇的混合液，如可使用异丙醇、乙醇和甲醇中的两种或多种的混合液，如已成功地应用了比率为 1:1 至 3:1 的混合液。

一种优选的洗脱体系包括正庚烷:异丙醇:乙腈。优选的正庚烷:异丙醇:乙腈的体积百分数为 90-96%:2-7%:2-5%。优选正庚烷:异丙醇:乙腈的比率为 92-94%:3-5%:2-4%。以 93%:4%:3% 的比率可得到良好的结果。

优选上述 HPLC 方法在硅胶柱中进行。合适的柱的实例包括 Water^{RTM}、Spherisorb、Phenomenex^{RTM} Luna Cyano 和 Phenomenex^{RTM} Luna Silica。

通过使用上述分离方法，发现可以制备基本上不含 15(S)-顺式异构体、15(S)-反式异构体和 15(R)-反式异构体的拉坦前列素。具体地讲，可制得含总共少于 0.3% 的以下三种异构体的任意组合的拉坦前列素：15(S)-顺式异构体、15(S)-反式异构体和 15(R)-反式异构体。使用本发明方法，可制得 15(S)-顺式异构体、15(S)-反式异构体和 15(R)-反式异构体含量各少于 0.1% 的拉坦前列素。

因此，上述方法可以得到具有极高纯度的拉坦前列素，如高于 98% 的纯度、高于 99% 的纯度、高于 99.5% 的纯度。实际上发现可得到高于 99.8% 纯度的拉坦前列素。

使用了以下缩写：

HPLC = 高压液相色谱

MPLC = 中压液相色谱

L-Selectride = 三仲丁基硼氢化锂

DMS = 二甲硫醚

DIBAL-H = 二异丁基氢化铝

5 PPB = 对苯基苯甲酰基

DBU = 1,8-二氮杂双环(5.4.0)十一-7-烯

BuLi = 正丁基锂

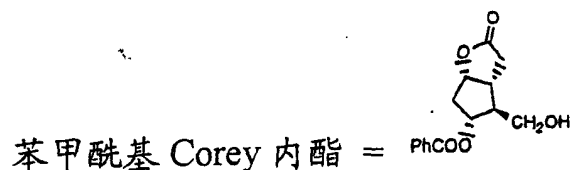
TEMPO 游离基 = 2,2,6,6-四甲基-1-哌啶氧基游离基

EtOAc = 乙酸乙酯

10 DMF = 二甲基甲酰胺

TSOH = 对甲苯磺酸

KO^tBu = 叔丁醇钾



15 此处所用术语"烷基"指 C₁ 至 C₆ 直链或支链碳链。对于本发明的化合物和方法来说,特别优选的烷基包括甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基和叔丁基。

术语"芳基"表示含 6 至 15 个碳原子并具有至少 1 个芳环的碳环基团。对于本发明的任何化合物和方法来说,特别优选的芳基包括苯基和萘基。

20 术语"芳烷基"指其中一个或多个氢原子(优选一个)被上述未取代的 C₆ 至 C₁₀ 芳基所置换的烷基。优选用于本发明化合物和方法的芳烷基为苄基。

术语"卤基"指氟基、氯基、溴基或碘基。

25 对于具体杂质的术语"基本不含"指杂质含量少于 1%、优选少于 0.5%、更优选少于 0.3%和甚至更优选少于 0.1%。

以下实施例举例说明本发明制备拉坦前列素的方法。

实施例

溶剂(色谱纯)在使用前用 3Å 的分子筛干燥。

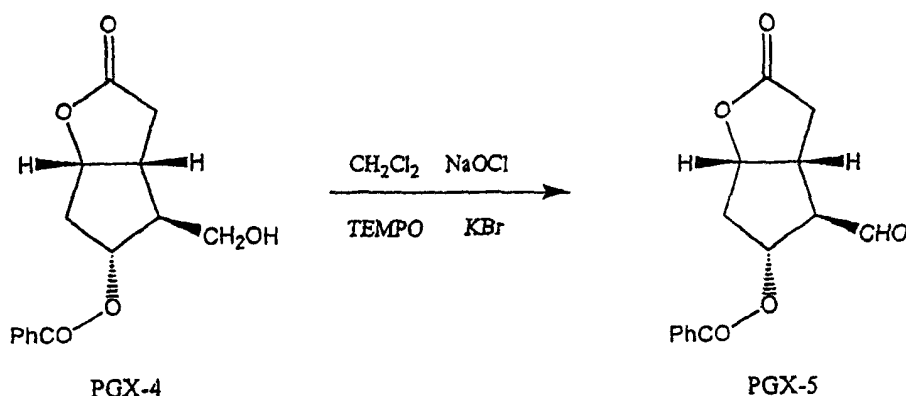
在反应中得到的产物在使用前在氩气保护下在 4℃ 的冷库中保存。

5 在 Merck 硅胶 60 上进行柱层析。

应注意, 当指出时反应在氩气气氛中进行。反应过程由薄层层析监测。

除非另外声明, 否则最终产物在约 0.01kPa 的高真空中干燥。

10 实施例 1: (1S,5R,6R,7R)-7-苯甲酰氧基-6-甲酰基-2-氧杂双环[3.3.0]辛烷-3-酮(PGX-5)的制备



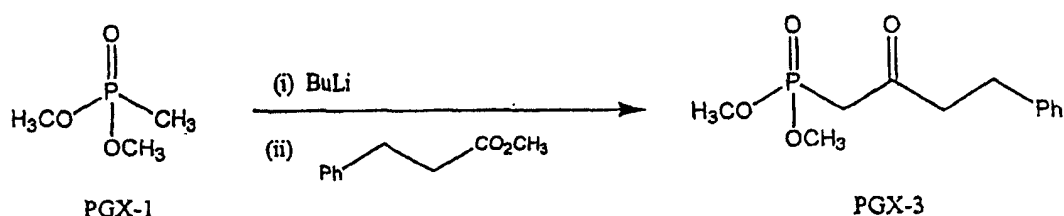
将 KBr(11.9g)溶于纯水中, 随后加水稀释至 200mL 制得 0.5M 的溴化钾溶液。

15 往 2.1M 次氯酸钠溶液(476mL, 1M)中加入纯水稀释至 1L, 得到 1 M 的溶液。随后在搅拌下加入固体碳酸氢钠将 pH 调节至 8.83。

在惰性气氛中, 将(-)-苄基 Corey 内酯(PGX-4)(200g, 0.724M, 1 当量)溶解在二氯甲烷(2L)中, 加入 2,2,6,6-四甲基-1-哌啶氧基(TEMPO)游离基(1.13g, 7.24mmol, 0.01 当量)和如上制备的溴化钾水溶液。在
 20 搅拌下将混合液冷却至约 0℃, 在该温度下加入如上制备的 1 等份的次氯酸钠水溶液(100mL)。将反应液升温至 10℃, 在 10-15℃ 下, 在 40 分钟内再加入一定量的次氯酸钠水溶液(896ml)。搅拌 20 分钟后, 经 TLC 检测表明反应完全。分离各层, 水相用二氯甲烷(200ml)萃取,

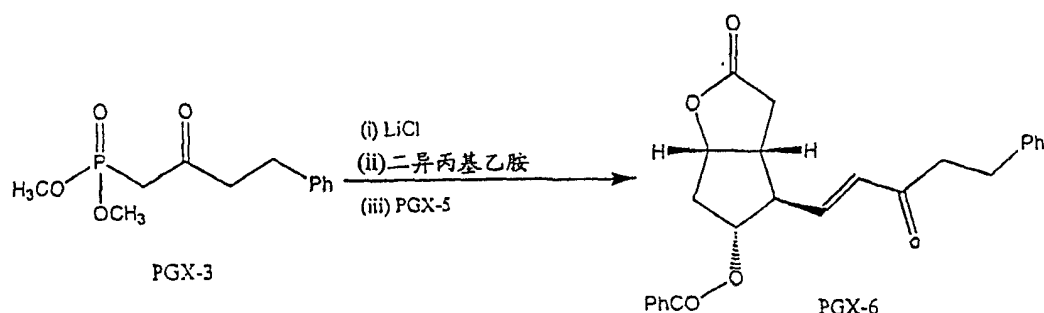
随后将合并的有机相用水(200mL)洗涤,接着用硫酸镁干燥。过滤并用二氯甲烷(2x200ml)洗涤滤饼,得到(1S,5R,6R,7R)-7-苯甲酰氧基-6-甲酰基-2-氧杂双环[3.3.0]辛烷-3-酮(PGX-5)的二氯甲烷溶液。

5 实施例 2: (2-氧代-4-苯基丁基)-磷酸二甲酯(PGX-3)的制备



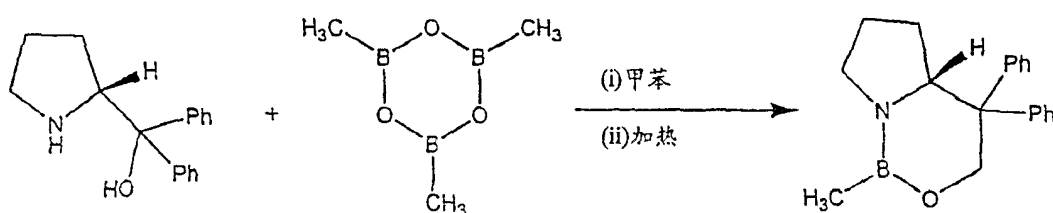
将甲基磷酸二甲酯(PGX-1)(346.2g, 2.79M, 1.95 当量)溶于四氢呋喃溶液(2.4L)中,在惰性气氛中将所得溶液冷却至-70℃。在保存温度低于-65℃的同时,在105分钟内加入正丁基锂(2.5M的四氢呋喃溶液,1.0L,2.5M,1.75当量)。在约-70℃下搅拌所得的白色悬浮液约20分钟。随后在保持温度低于-65℃下,在30分钟内加入3-苯基丙酸甲酯(PGX-2)(234.8g,1.43M,1.0当量)的四氢呋喃溶液(400mL)。将所得混合液在约-70℃下搅拌2.5小时,直至TLC检测表明反应完全。温热至约0℃后,通过加入水(800ml)猝灭反应。加入叔丁基甲基醚(1.0L),使混合液分层。有机相用水(5 x 500ml)萃取,通过加入10%盐酸(约110ml)将合并的水相酸化至pH为2。将产物用叔丁基甲基醚萃取(2 x 800ml,随后为5 x 500ml),将合并的有机物用硫酸镁干燥,过滤,用叔丁基甲基醚(400ml)洗涤滤饼,蒸发得到油状的粗产物(240.4g)。减压蒸馏(bp152-156℃,压力 8×10^{-5} - 1×10^{-4} 托)得到几乎无色油状的(2-氧代-4-苯基丁基)磷酸二甲酯(214.1g, 58%)。

实施例 3: (1S,5R,6R,7R)-7-苯甲酰氧基-6-[3-氧代-5-苯基-(E)-1-戊烯基]-2-氧杂双环[3.3.0]辛烷-3-酮(PGX-6)的制备



在惰性气氛中，将磷酸酯(PGX-3)(176.2g, 0.69M, 0.95 当量)溶于
 5 无水乙腈(1.8L)，加入氯化锂(153.4g, 3.62M, 5.0 当量)。将混合液冷
 却至约-15°C，然后保持在该温度下，在 10 分钟内加入无水二异丙基
 乙胺(178.1g, 1.38M, 1.9 当量)。搅拌约 100 分钟，保持温度在约-15°C
 下，在 20 分钟内加入所述醛(PGX-5)的无水二氯甲烷溶液(来自实施
 例 1)(估计 0.72M, 1.0 当量)。接着在搅拌下使反应液升温至环境温度，
 10 直至 TLC 检测反应完全。加入水(200ml)，将混合液真空蒸发以除去
 大部分的乙腈。使剩余的淤浆在水(2.0L)和乙酸乙酯(2.0L)间分配。
 分离出有机相，水相用乙酸乙酯(2 x 500mL)萃取。用饱和盐水(2 x 1 L)
 洗涤合并的有机物并用硫酸镁干燥。过滤后，蒸发出溶剂，剩余物
 重约 540g，接着往其中加入己烷(1 L)。搅拌下冷却至 4°C 90 分钟，
 15 过滤出固体物，用己烷:乙酸乙酯 4: 1(2 x 200ml)洗涤，在环境温度
 下真空干燥得到白色固体状的(1S,5R,6R,7R)-7-苯甲酰氧基-6-[3-氧代-
 5-苯基-(E)-1-戊烯基]-2-氧杂双环[3.3.0]辛烷-3-酮(225.8g, 77%)。

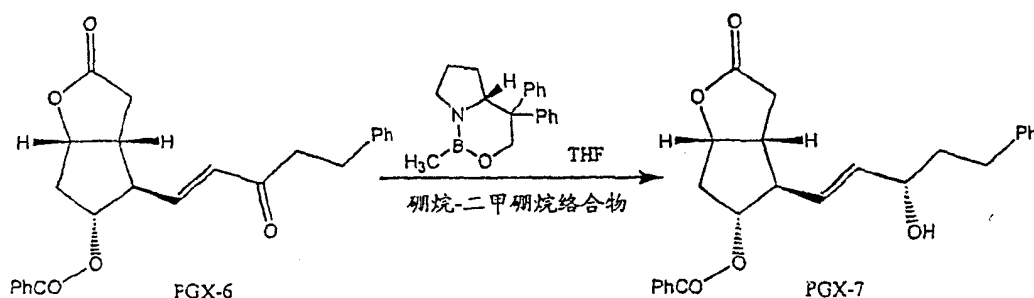
实施例 4: (R)-四氢-1-甲基-3,3-二苯基-1H,3H-吡咯并[1,2-C][1,3,2]𫏓
 20 杂噻唑(Corey 催化剂)的制备



杂质部分蒸发,在相同的条件下再次经层析纯化。合并不含 PGX-8(由 TLC 测定)的部分并蒸发。在环境温度下真空干燥,得到所需的白色固体状的产物(1S,5R,6R,7R)-7-苯甲酰氧基-6-[3(S)-3-羟基-5-苯基-1(E)-戊烯基]-2-氧杂双环[3.3.0]辛烷-3-酮(167.9g, 74.2%)。

5

实施例 5a: (1S,5R,6R,7R)-7-苯甲酰氧基-6-[3(S)-3-羟基-5-苯基-1(E)-戊烯基]-2-氧杂双环[3.3.0]辛烷-3-酮(PGX 7)的制备



在惰性气氛中,将 PGX 6(315.2g, 0.779M)溶解在无水四氢呋喃(5.7L)中,加入 Corey 催化剂(0.25M 的甲苯溶液, 312mL, 0.1 当量)。将混合液冷却至约-15°C,保持温度在约-15°C下,加入硼烷-二甲硫醚络合物(10M BH₃ 浓缩液, 58.5ml, 0.585M, 0.75 当量)的无水四氢呋喃(630mL)。随后在该温度下将混合液搅拌 2 小时,直到 TLC 检测证明反应完全。在 30 分钟内加入甲醇(290ml),将混合液升温至约 0°C,接着用 10%盐酸(1.7L)酸化。加入乙酸乙酯(3L),分离各层。水相用乙酸乙酯(1 x 1.1L, 1 x 0.55L)萃取,合并的有机相依次用水(1 x 2L, 3 x 1L)和盐水(1.5 L)洗涤。用硫酸镁干燥,过滤并真空蒸发得到油状的粗产物(含 PGX-7 和不需要的异构体 PGX-8 的混合物)(349.3g)。所得油状物按照实施例 5b 的方法进行纯化。

20

注意:

在实施例 5 所描述的层析方法中,采用 2:1 的二氯甲烷:乙酸乙酯的混合液为中压层析(MPLC)的硅胶柱的洗脱液,这样的缺点是在每次分离后需要重新装柱,才能接着进行上游产物混合液等分试样

的分离。因此，这样的方法需要采用大量的固定相和洗脱液，以及需要花费很长的时间。以下给出一个改进的方法(实施例 5b):

5 实施例 5b: (1S,5R,6R,7R)-7-苯甲酰氧基-6-[3(S)-3-羟基-5-苯基-1(E)-戊烯基]-2-氧杂双环[3.3.0]辛烷-3-酮(PGX-7)与(1S,5R,6R,7R)-7-苯甲酰氧基-6-[3(R)-3-羟基-5-苯基-1(E)-戊烯基]-2-氧杂双环[3.3.0]辛烷-3-酮(PGX-8)的分离

10 按照改进的方法，将实施例 5a 描述的合成方法制得的差向异构体 PGX-7/PGX-8 的粗制混合物(686.5g)在庚烷馏分/乙酸乙酯(7:3)中结晶得到不含其它杂质的差向异构体 PGX-7 和 PGX-8 的晶体混合物(480.4g)。将晶体滤液蒸发得到主要含 PGX-7/PGX-8 杂质的油状物(150.3g)。

15 将所述结晶混合物溶解在二氯甲烷:乙酸乙酯(2:1)混合液中，得到储液(A)。将经过蒸发的杂质 PGX-7/PGX-8 混合物溶解在二氯甲烷:乙酸乙酯(2:1)混合液中，得到第二储液(B)。随后通过硅胶柱中压层析(MPLC)将异构体 PGX-7 与 PGX-8 分离，按照以下程序依次注入储液的等分试样:

20 注射 1: 注入晶体 PGX-7/PGX-8 储液(A)的等分试样，并收集包含纯的 PGX-7 和含杂 PGX-7 的适当洗脱部分。随后用洗脱液冲洗柱，以洗脱出留在柱上的 PGX-8。

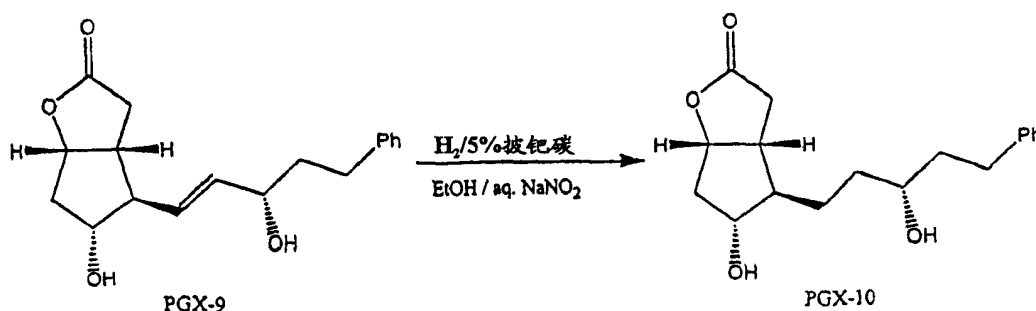
注射 2: 注入晶体 PGX-7/PGX-8 储液(A)的等分试样，并收集包含纯的 PGX-7 和含杂 PGX-7 的适当洗脱部分。随后用甲醇冲洗柱，用洗脱液平衡柱。

25 注射 3: 注入含杂 PGX-7/PGX-8 储液(B)的等分试样，并收集包含纯的 PGX-7 和含杂 PGX-8 的适当洗脱部分。弃去硅胶并用新鲜的硅胶重新装柱，并重复循环。

上述方案显著提高了 PGX-7 的产出，并避免了每次注射后重新装柱的需要。

将含有含杂 PGX-7 的柱洗脱部分按照上述方案进行循环得到更

实施例 7: (1S,5R,6R,7R)-7-羟基-6-[3(R)-(3-羟基-5-苯基)戊基]-2-氧杂双环[3.3.0]辛烷-3-酮(PGX-10)的制备



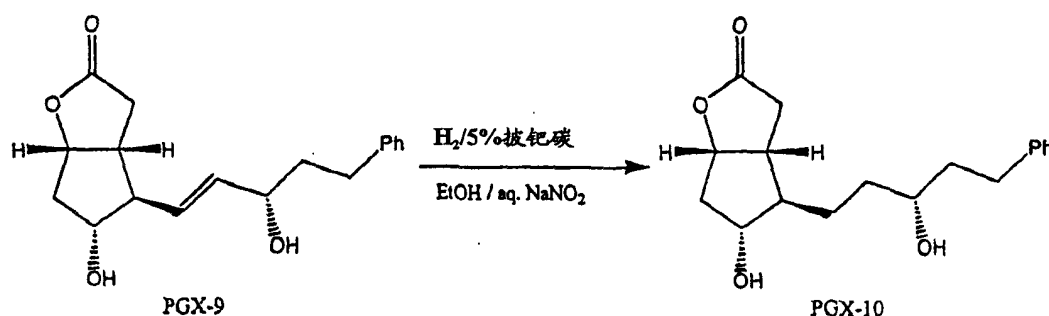
将 PGX-9(111.5g, 0.369M, 1.0 当量)溶解在乙醇(1.67L)中, 依次加入 5%钨钨碳(5.58g)和亚硝酸钠(8.90g, 0.129M, 0.35 当量)的水溶液(100ml)。随后将混合液氢化 5 小时, 直到 TLC 显示反应完全。加入 1 M 盐酸(260mL), 搅拌混合液 1 小时。经硅藻土过滤除去固体物, 随后蒸发滤液得到油状固体剩余物, 将所得产物在乙酸乙酯(0.45L)和水(0.45L)间分配。分离各层, 水层用乙酸乙酯(2 x 0.33L)萃取。合并的有机物用盐水(2 x 0.22L)洗涤, 随后用含 5%碳酸氢钠的硫酸钠干燥。过滤并蒸发得到黄色油状的(1S,5R,6R,7R)-7-羟基-6-[3(R)-(3-羟基-5-苯基)戊基]-2-氧杂双环[3.3.0]辛烷-3-酮(110.4g, 98.4%)。

注意:

发现可以减少 HCl 处理过程中产物 PGX-10 在酸介质中的时间, 由此最大程度地降低(1S,5R,6R,7R)-7-羟基-6-[3(R)-(3-羟基-5-苯基)-戊基]-2-氧杂双环[3.3.0]辛烷-3-酮的侧链羟基的酸催化差向异构化作用的可能。

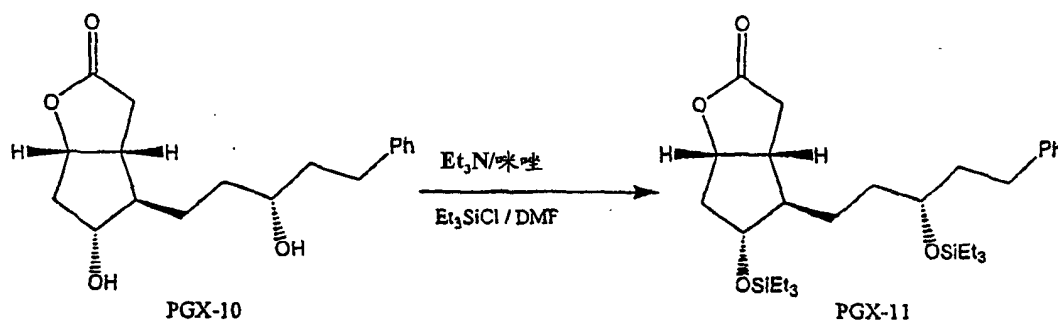
因此, 在修改后的方法中, 在实施例 7 描述的反应结束时, 加入 1 M 盐酸, 并如实施例 7 所述搅拌反应混合液 60 分钟。加入固体碳酸氢钠调节混合液的 pH 调节至 5-6, 接着过滤出所用的催化剂并蒸发滤液至干。接着如实施例 7 所述, 用乙酸乙酯萃取产物完成后处理。以下的实施例 7a 举例说明所述改进的方法:

实施例 7a: (1S,5R,6R,7R)-7-羟基-6-[3(R)-(3-羟基-5-苯基)戊基]-2-氧杂双环[3.3.0]辛烷-3-酮(PGX10)的制备



将 PGX 9(326.5g, 1.08M, 1.0 当量)溶解在乙醇(6.5L)中, 依次加入 5%钨钨碳(16.3g)和亚硝酸钠(26g, 0.377M, 0.35 当量)的水溶液(200ml)。接着将混合液氢化 1.5 小时, 直至 TLC 检测显示反应完全。加入 1M 盐酸(750mL)并搅拌混合液 1 小时。加入固体碳酸氢钠(55g)调节 pH 至 5-6。经硅藻土过滤除去固体物, 随后蒸发滤液得到油状固体剩余物, 将所得产物在乙酸乙酯(1.3L)和水(1.3L)间分配。分离各层, 水层用乙酸乙酯(2 x 0.975L)萃取。合并的有机物用盐水(2 x 0.65L)洗涤, 随后用硫酸钠干燥。过滤并蒸发得到黄色油状的 (1S,5R,6R,7R)-7-羟基-6-[3(R)-(3-羟基-5-苯基)戊基]-2-氧杂双环[3.3.0]辛烷-3-酮(311.5g,94.8%)。

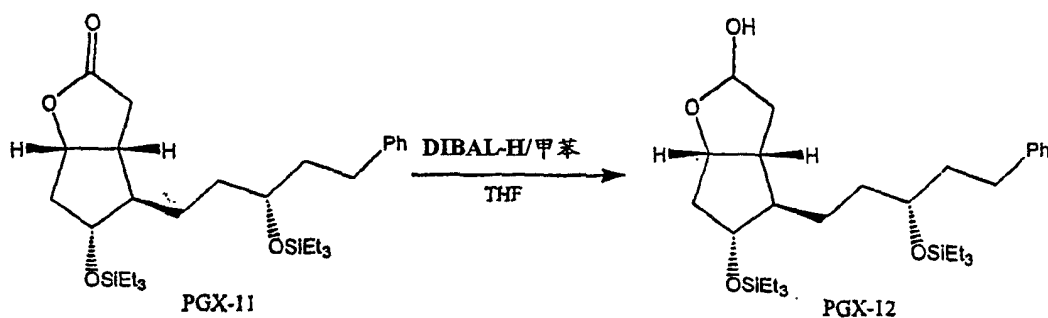
实施例 8: (1S,5R,6R,7R)-6-[3(R)-(5-苯基-3-三乙基甲硅烷氧基)戊基]-7-三乙基甲硅烷氧基-2-氧杂双环[3.3.0]辛烷-3-酮(PGX-11)的制备



在惰性气氛中, 将 PGX-10(109.7g, 0.360M, 1.0 当量)溶于无水二甲基甲酰胺(720mL)。加入咪唑(29.4g, 0.432M, 1.2 当量)和三乙胺(102.9ml, 74.69g, 0.738M, 2.05 当量), 随后将混合液冷却至约 0°C。

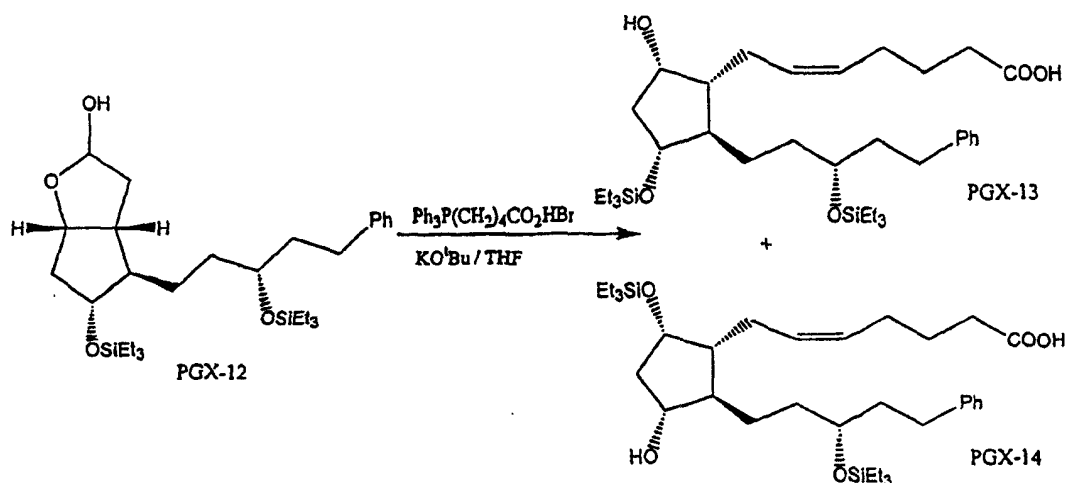
在低于 10°C 下, 在 15 分钟内加入三乙基氯硅烷(111.2g, 0.738M, 2.05 当量)。将混合液升温至室温并搅拌 2 小时, 直到 TLC 检测显示反应完全。再次冷却至 10°C 后, 加入己烷(0.55L)和水(1 L), 分离各层。水相用己烷(1 x 0.2L, 1x 0.1 L)萃取, 随后将合并的有机物用水(2 x 0.5L)和盐水(2 x 0.5L)洗涤。用硫酸镁干燥, 过滤并真空蒸发得到黄色油状的(1S,5R,6R,7R)-6-[3(R)-(5-苯基-3-三乙基甲硅烷氧基)戊基]-7-三乙基甲硅烷氧基-2-氧杂双环[3.3.0]辛烷-3-酮(187.4g, 97.6%)。

实施例 9: (1S,3RS,5R,6R,7R)-6-[3(R)-(5-苯基-3-三乙基甲硅烷氧基)戊基]-7-三乙基甲硅烷氧基-2-氧杂双环[3.3.0]辛烷-3-醇(PGX-12)的制备



在惰性气氛中, 将 PGX-11(186.8g, 0.3505M, 1.0 当量)溶于无水四氢呋喃(1.86L), 将所得溶液冷却至-70°C 以下。保持温度低于-70°C 下, 往反应液中加入二异丁基氢化铝(1.1 M 的甲苯溶液, 701 ml, 0.7711 M, 2.2 当量)。随后将混合液在该温度下搅拌 2 小时, 直到 TLC 检测显示反应完全。加入甲醇(132mL), 将混合液升温至-5°C, 加入水(2L)并接着用 2M 硫酸氢钠水溶液(1.54L, 8.8 当量)酸化至 pH 为 3。加入乙酸乙酯(0.66L), 分离各层。水相用乙酸乙酯(1 x 0.26L, 1 x 0.13L)萃取, 随后将合并的有机物用水(2 x 1.3L)和盐水(2 x 1.3L)洗涤。用硫酸镁干燥并真空蒸发得到几乎无色油状的(1S,3RS,5R,6R,7R)-6-[3(R)-(5-苯基-3-三乙基甲硅烷氧基)戊基]-7-三乙基甲硅烷氧基-2-氧杂双环[3.3.0]辛烷-3-醇(182.5g)。

实施例 10: (Z)-7-[(1R,2R,3R,5S)-5-羟基-2-[3(R)-(5-苯基-3-三乙基甲硅烷氧基)戊基]-3-(三乙基甲硅烷氧基)环戊基]-5-庚烯酸(PGX-13)和 (Z)-7-(1R,2R,3R,5S)-3-羟基-2-[3(R)-(5-苯基-3-三乙基-甲硅烷氧基)戊基]-5-(三乙基甲硅烷氧基)环戊基]-5-庚烯酸(PGX-14)的制备



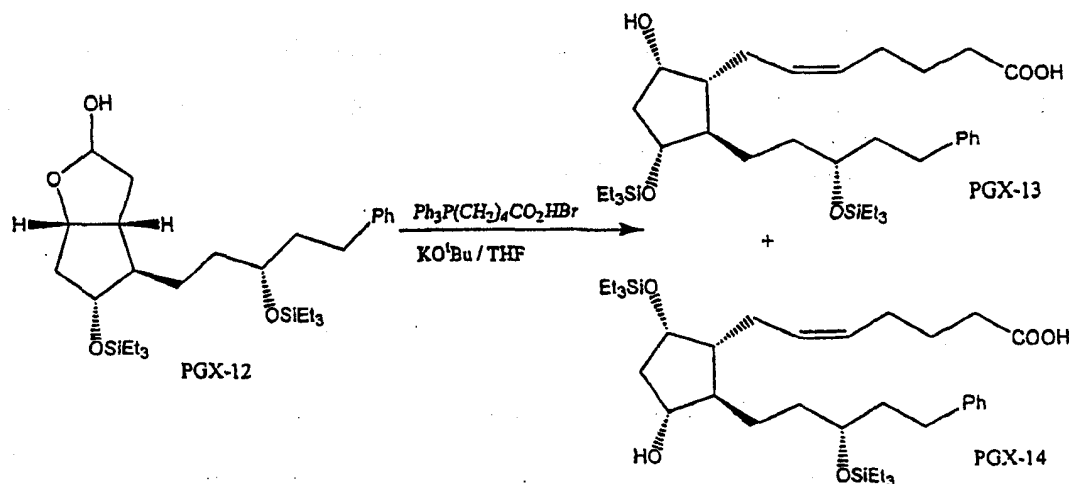
在惰性气氛中, 将(4-羧基丁基)-三苯基溴化磷(459.0g, 1.0353M, 3.0 当量)悬浮在无水的四氢呋喃(1.84L)中, 将所得混合液冷却至 0°C。在 0°C 下, 在 60 分钟内加入 1.07M 叔丁醇钾的四氢呋喃溶液(1.806L, 1.93M, 5.6 当量)。加入完成后, 将反应液升温至约 20°C, 搅拌 1 小时, 随后再冷却至 0°C。在该温度下加入 PGX-12(184.6g, 0.3451 M, 1.0 当量)的四氢呋喃溶液(0.27L)。将混合液升温至室温下搅拌 75 分钟, 直到 TLC 检测显示反应完全。再次冷却至 0°C 后, 加入水(3L)将混合液猝灭, 随后用 5% 柠檬酸水溶液(1.6L)酸化至 pH 为 5。将产物用乙酸乙酯(1 x 1.0L, 2 x 0.4L)萃取, 将合并的有机物用盐水(2 x 0.7L)洗涤。用硫酸镁干燥, 过滤并真空蒸发得到黄色油状的(Z)-7-[(1R,2R,3R,5S)-5-羟基-2-[3(R)-(5-苯基-3-三乙基甲硅烷氧基)戊基]-3-(三乙基甲硅烷氧基)环戊基]-5-庚烯酸和(Z)-7-[(1R,2R,3R,5S)-3-羟基-2-[3(R)-(5-苯基-3-三乙基-甲硅烷氧基)戊基]-5-(三乙基甲硅烷氧基)环戊基]-5-庚烯酸(461.7g)。将该含三苯基氧化膦副产物的粗产物未经纯化直接用于下一步反应中。

注意:

在上述反应中所用的(4-羧基丁基)三苯基溴化磷的量所用原料 PGX-12 的量的 3 倍。为了产生内盐及羧酸, 采用 5.6 当量的叔丁醇钾进行处理。按照(4-羧基丁基)三苯基溴化磷的量计, 叔丁醇钾的用量稍微不足(要求 2.0 当量; 使用了 1.87 当量), 这样确保了将所有叔丁醇钾消耗完全, 从而在与内半缩醛的反应不存在叔丁醇钾。

但是, 本申请人发现对于内半缩醛原料 PGX-12 可使用 2.15 当量的(4-羧基丁基)三苯基溴化磷和 4.0 当量的叔丁醇钾。这样的益处是可将 PGX-12 很好地转化为 PGX-13/PGX-14。这在实施例 10a 中举例说明:

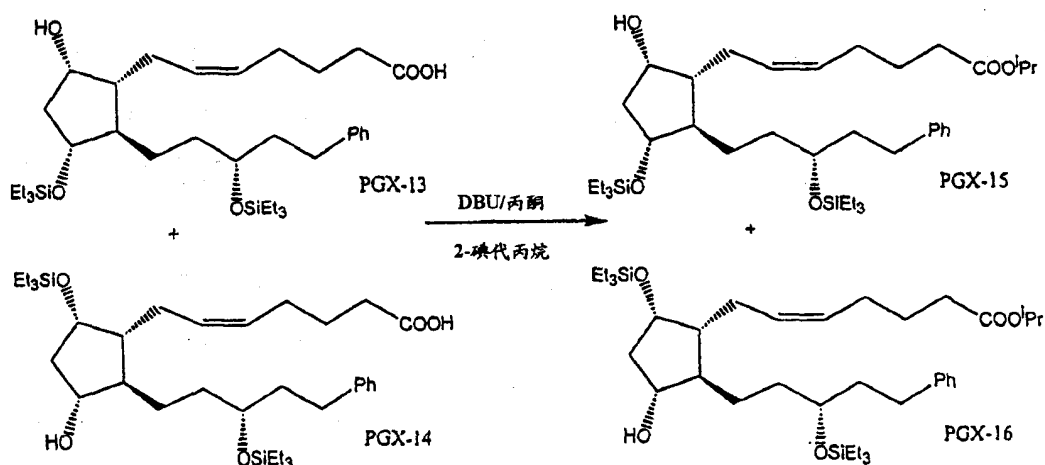
实施例 10a: (Z)-7-((1R,2R,3R,5S)-5-羟基-2-[3(R)-(5-苯基-3-三乙基甲硅烷氧基)戊基]-3-(三乙基甲硅烷氧基)环戊基]-5-庚烯酸(PGX-13)和 (Z)-7-((1R,2R,3R,5S)-3-羟基-2-[3(R)-(5-苯基-3-三乙基甲硅烷氧基)戊基]-5-(三乙基甲硅烷氧基)环戊基]-5-庚烯酸(PGX-14)的制备



在惰性气氛中, 将(4-羧基丁基)-三苯基溴化磷(965.5g, 2.18M, 2.15 当量)悬浮在无水四氢呋喃(4.4L)中, 将混合液冷却至 0°C 。随后在 0°C 下, 在 60 分钟内加入 0.98M 叔丁醇钾的四氢呋喃溶液(4.135L, 4.05M, 4.0 当量)。加入完成后, 将反应液升温至约 20°C , 搅拌 1 小时, 随后再冷却至 0°C 。接着在该温度下加入 PGX-12(542.3g, 1.013M,

1.0 当量)的四氢呋喃溶液(1L)。将混合液升温至室温并搅拌 60 分钟,直到 TLC 检测显示反应完全。再次冷却至 0°C 后,加入水(8.6L)将混合液猝灭,随后用 5%柠檬酸水溶液(4.5L)酸化至 pH 为 5。将产物用乙酸乙酯(1 x 3L, 2 x 1.2L)萃取,将合并的有机物用盐水(2 x 2L)洗涤。用硫酸镁干燥,过滤并真空蒸发得到黄色油状的(Z)-7-
 5 {((1R,2R,3R,5S)-5-羟基-2-[3(R)-(5-苯基-3-三乙基甲硅烷氧基)戊基]-3-(三乙基甲硅烷氧基)环戊基}-5-庚烯酸和(Z)-7-((1R,2R,3R,5S)-3-羟基-2-[3(R)-(5-苯基-3-三乙基甲硅烷氧基)戊基]-5-(三乙基甲硅烷氧基)环戊基}-5-庚烯酸。将该含三苯基氧化膦副产物的粗产物未经纯化直接用于下一步反应中。
 10

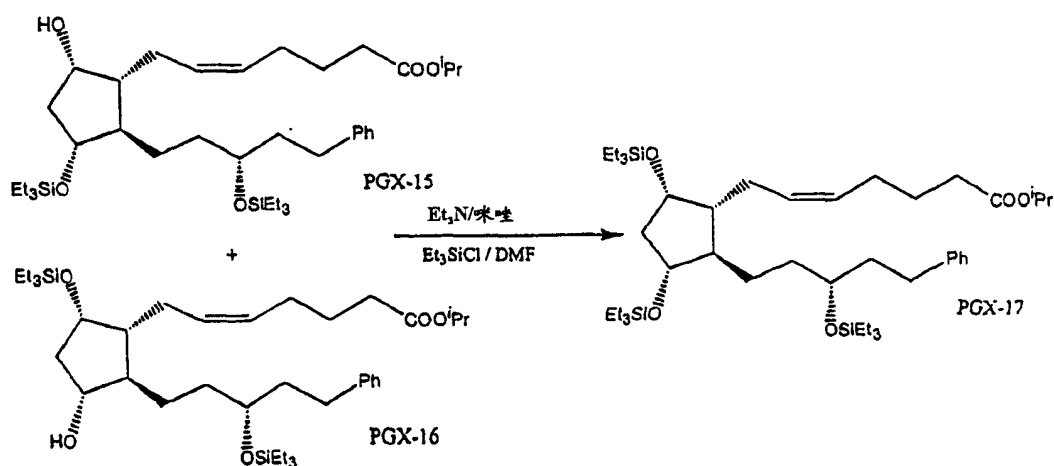
实施例 11: (Z)-7-((1R,2R,3R,5S)-5-羟基-2-[3(R)-(5-苯基-3-三乙基甲硅烷氧基)戊基]-3-(三乙基甲硅烷氧基)-环戊基}-5-庚烯酸异丙酯(PGX-15)和(Z)-7-((1R,2R,3R,5S)-3-羟基-2-[3(R)-(5-苯基-3-三乙基甲硅烷氧基)戊基]-5-(三乙基甲硅烷氧基)环戊基}-5-庚烯酸异丙酯(PGX-16)的制备
 15



在惰性气氛中,将 PGX-13/14 混合物(461.1g, 估计含量 0.3446M, 1.0 当量)溶解在丙酮(2.13L)中,在环境温度下加入无水 1,8-二氮杂双环[5.4.0]十一-7-烯(DBU)(290.1ml, 1.94M, 5.63 当量)。搅拌约 15 分钟
 20 后,加入 2-碘代丙烷(329.7g, 1.94M, 5.63 当量),随后在环境温度下搅拌所得混合液 16 小时。TLC 检测显示反应未完全。再加入一定量

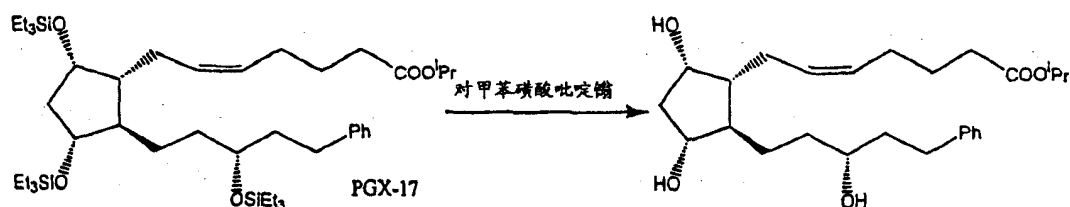
的DBU(19.1ml, 0.1275M, 0.37 当量), 20 分钟后, 加入 2-碘代丙烷(21.7g, 0.1275M, 0.37 当量)。在环境温度下搅拌反应液 4.5 小时后, TLC 检测显示反应完全。真空挥发大部分丙酮(约 1.72L), 使剩余物在乙酸乙酯(0.67L)和 3%柠檬酸水溶液(1.6L)间分配。分离出有机层, 水层再用一定量的 3%柠檬酸水溶液(0.72L)酸化至 pH6, 随后再用乙酸乙酯(2 x 0.33L)萃取。合并的有机相用 3%柠檬酸水溶液(2 x 0.8L), 5% 碳酸氢钠溶液(2 x 0.8L)和饱和盐水(2 x 1.6L)洗涤。在用硫酸镁干燥后过滤除去溶剂, 往剩余物中加入庚烷(1.0L)和乙酸乙酯(80ml)。将混合液冷却至 -20°C 并剧烈搅拌。在 -20°C 下 30 分钟后, 过滤出所沉淀的固体物, 在过滤器上用庚烷:乙酸乙酯 9:1(6 x 200mL)洗涤。真空蒸发滤液得到黄色油状物。加入庚烷(600ml), 将所得溶液冷至 -20°C。30 分钟后, 将沉淀物过滤, 在过滤器上用庚烷(3 x 100mL)洗涤。真空蒸发滤液得到黄色油状的(Z)-7-{(1R,2R,3R,5S)-5-羟基-2-[3(R)-(5-苯基-3-三乙基甲硅烷氧基)戊基]-3-(三乙基甲硅烷氧基)-环戊基}-5-庚烯酸异丙酯和(Z)-7-{(1R,2R,3R,5S)-3-羟基-2-[3(R)-(5-苯基-3-三乙基甲硅烷氧基)戊基]-5-(三乙基甲硅烷氧基)环戊基}-5-庚烯酸异丙酯(238.4g)。

实施例 12: (Z)-7-{(1R,2R,3R,5S)-3,5-双(三乙基甲硅烷氧基)-2-[3(R)-(5-苯基-3-三乙基甲硅烷氧基)戊基]-环戊基}-5-庚烯酸异丙酯(PGX-17)的制备



在惰性气氛中, 将 PGX-15/16 混合物(237.79g, 估计含量 0.344M) 溶于无水二甲基甲酰胺(700ml)。加入咪唑(14.04g, 0.206M, 0.6 当量) 和三乙胺(50.3ml, 0.361M, 1.05 当量), 将混合液冷却至约 0°C。随后加入三乙基氯硅烷(60.6ml, 54.4g, 0.361 M, 1.05 当量), 将混合液升温至环境温度。继续搅拌 2 小时, 直到经 TLC 检测显示反应完全。接着将反应混合液在庚烷(1.07L)和水(2.67L)间分配。分离后, 水相再次用庚烷(2 x 0.27L)萃取。合并的有机物依次用水(2 x 1.3L)和饱和盐水(2 x 1.3L)洗涤。用硫酸镁干燥后, 过滤并将溶剂真空蒸发得到粘稠黄色油状的粗产物(235.0g)。将粗产物溶解在庚烷(90ml)中, 经硅胶(352.5g)柱层析纯化, 顺序以庚烷和庚烷:乙酸乙酯 95:5 混合液洗脱。合并相关部分, 真空蒸发溶剂得到浅黄色油状的(Z)-7-
 5-庚烯酸异丙酯(210.5g)。

15 实施例 13: (Z)-7- $\{[(1R,2R,3R,5S)-3,5\text{-二羟基-2-[3(R)-(3-羟基-5-苯基)戊基]环戊基}-5\text{-庚烯酸异丙酯(拉坦前列素)的制备}$



称量 0.504g PGX-17(0.65mmol)并加入到 50 ml 装备有磁随动件的圆底烧瓶中。加入丙酮(6.5 ml), 所得的无色溶液在室温及温和的氩气气流中贮存。

20 制备对甲苯磺酸吡啶(Aldrich, 13 mg)的水溶液(0.9 mL), 并加入所述反应溶液中。所得的白色浑浊悬浮液在室温及氩气气流中贮存。约 20 分钟后混合液变得透明, 得到无色溶液。3 小时后 TLC 检测表明完全转化为所需的产物。停止搅拌, 减压浓缩反应混合液以
 25 除去丙酮。使剩余物在乙酸乙酯(10 mL)和饱和氯化钠(15mL)间分配。分离出有机相, 水相用更多乙酸乙酯(2 x 7.5mL)萃取。合并的有机萃

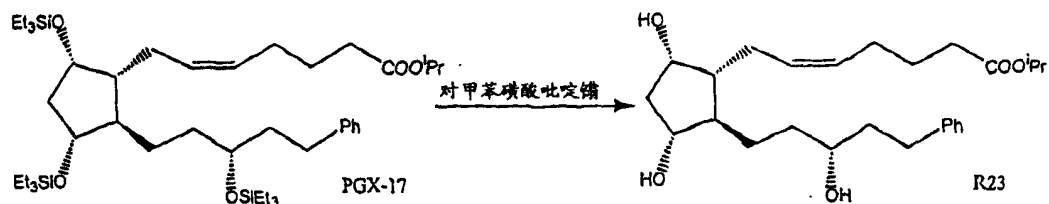
取液用饱和氯化钠(2 X 10 mL)洗涤, 用硫酸钠(0.5 g)干燥并减压蒸发至干。得到无色油状的粗产物。

粗产物经快速柱层析纯化。使用硅胶 60(6 g)和己烷馏分/乙酸乙酯(1:1)为洗脱液制得快速柱。将粗产物(取出 7mg 作为保留试样)溶解在洗脱液(2 ml)中并装入柱中。随后用如下所述的己烷馏分/乙酸乙酯混合液洗脱所述柱:

己烷馏分/乙酸乙酯	1:1	50 ml
	1:2	150 ml
	1:3	80 ml

合并含有纯产物的洗脱部分并减压蒸发至干。得到无色粘稠油状的纯产物, 将该产物高真空(0.01 kPa)干燥至恒重(0.251 g, 收率 89.3%)。

实施例 13a: (Z)-7-((1R,2R,3R,5S)-3,5-二羟基-2-[3(R)-(3-羟基-5-苯基)戊基]环戊基)-5-庚烯酸异丙酯(拉坦前列素, R23)的制备



在惰性气氛中, 将 PGX-17(170.0g, 0.219M)溶于丙酮(1.9L), 加入对甲苯磺酸吡啶鎓(4.52g, 18.0mmol, 0.08 当量)的水溶液(0.3L)。在环境温度下搅拌所得混合液 3 小时, 直到 TLC 显示反应完全。蒸发去有机挥发物后, 将剩余物加入乙酸乙酯(2.1L)和盐水(2L)的混合液中。分离各层, 水相再用乙酸乙酯(1 L)萃取。合并有机物, 用盐水(0.5L)洗涤。真空蒸发得到浅黄色油状物(166.4g)。将该油状物溶解在己烷: 乙酸乙酯 1:1(0.25L)中, 经硅胶(1.87Kg)层析纯化, 以己烷: 乙酸乙酯(1:1, 接着 1:2, 再接着为 1:3)为洗脱液。合并相关的部分, 蒸发得到几乎无色的油状物(78.0g)。再将所得油状物经等度制备 HPLC 纯化, 采用硅胶柱, 以庚烷(88-95%): 甲醇/异丙醇(1/2)(5-12%)为洗脱液。

将相关的合并的洗脱部分蒸发得到几乎无色油状的(Z)-7-
 {(1R,2R,3R,5S)-3,5-二羟基-2-[3(R)-(3-羟基-5-苯基)戊基]环戊基)-5-庚
 烯酸异丙酯(50.2g, 53.0%)。

5 实施例 13b: 拉坦前列素的 HPLC 纯化

使用 Waters^{RTM} Spherisorb 硅胶柱进行拉坦前列素的 HPLC 纯化。
 等度洗脱体系包含体积百分数分别为 88-98%和 2-12%的烃和醇。所
 用的烃为正己烷、己烷馏分、正庚烷或庚烷馏分。所用的醇为异丙
 醇、乙醇或甲醇，单独或结合使用，比率为 1:1 至 1:3。

10 使用上述洗脱体系的典型 HPLC 运行结果如下所示:

产物	量	
	运行 1	运行 2
拉坦前列素	99.89%	99.83%
15(S)-顺式异构体	0.08%	0.09%
15(S)-反式异构体	0.03%	0.07%
15(R)-反式异构体	无检测	无检测

可见上述溶剂体系获得纯度高于 99.8%的拉坦前列素，且其中不
 符合需要的异构体的量低于 0.1%。

15 实施例 13c: 拉坦前列素及其异构体的 HPLC 分离

使用 Waters^{RTM} Spherisorb 硅胶柱进行拉坦前列素的 HPLC 分离。
 等度洗脱体系包括体积百分数为 90-96%:2-6%:2-4%的烃:醇:乙腈。所
 用的烃为正己烷、己烷馏分、正庚烷或庚烷馏分。所用的醇为异丙
 醇或乙醇。

20 以下结果显示使用庚烷:异丙醇:乙腈的混合液(体积百分数比率
 93%:4%:3%)为洗脱液的拉坦前列素的 HPLC 分离。拉坦前列素、15(S)-
 顺式、15(S)-反式和 15(R)-反式异构体的相对保留时间如下表所示:

产物	相对保留时间
拉坦前列素	1.00
15(S)-顺式异构体	0.95
15(S)-反式异构体	1.13
15(R)-反式异构体	1.23

上述结果表明使用包含乙腈的洗脱体系可将拉坦前列素与其不符合需要的异构体很好地分离。采用 Phenomenex^{RTM} Luna Cyano 和 Phenomenex^{RTM} Luna Silica 柱可获得相似的结果。使用该方法，可以获得非常纯、或完全不含迄今为止难于除去的异构体的拉坦前列素。