



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公告本

(11)證書號數：TW I861857 B

(45)公告日：中華民國 113 (2024) 年 11 月 11 日

(21)申請案號：112116586

(22)申請日：中華民國 112 (2023) 年 05 月 04 日

(51)Int. Cl. : C07C69/608 (2006.01)

C07C59/46 (2006.01)

C07D307/42 (2006.01)

(30)優先權：2022/05/05 美國

17/737,273

(71)申請人：佳和桂科技股份有限公司(中華民國) CHIROGATE INTERNATIONAL INC. (TW)
桃園市楊梅區青山里獅四路2號

(72)發明人：林俊佑 LIN, CHUN-YU (TW)；魏自縵 WEI, TZYH-MANN (TW)；魏士益 WEI, SHIH-YI (TW)

(74)代理人：陳長文；孫寶成

(56)參考文獻：

TW 201323391A1

EP 0312055A2

US 2009/0259058A1

WO 2019/202345A2

審查人員：葉士緯

申請專利範圍項數：32 項 圖式數：0 共 100 頁

(54)名稱

用於製備碳前列腺環素類似物之方法及中間物

(57)摘要

本發明係關於用於製備碳前列腺環素(carbaprostacyclin)類似物之方法及由該等方法製得之中間物。本發明亦關於呈外消旋或光學活性形式之環戊烯酮中間物。

The invention relates to processes for preparing carbaprostacyclin analogues and intermediates prepared from the processes. The invention also relates to cyclopentenone intermediates in racemic or optically active form.



公告本

I861857

【發明摘要】

【中文發明名稱】

用於製備碳前列腺環素類似物之方法及中間物

【英文發明名稱】

PROCESSES AND INTERMEDIATES FOR THE PREPARATION OF
CARBAPROSTACYCLIN ANALOGUES

【中文】

本發明係關於用於製備碳前列腺環素(carbaprostacyclin)類似物之方法及由該等方法製得之中間物。本發明亦關於呈外消旋或光學活性形式之環戊烯酮中間物。

【英文】

The invention relates to processes for preparing carbaprostacyclin analogues and intermediates prepared from the processes. The invention also relates to cyclopentenone intermediates in racemic or optically active form.

【指定代表圖】

無

【代表圖之符號簡單說明】

無

【發明說明書】

【中文發明名稱】

用於製備碳前列腺環素類似物之方法及中間物

【英文發明名稱】

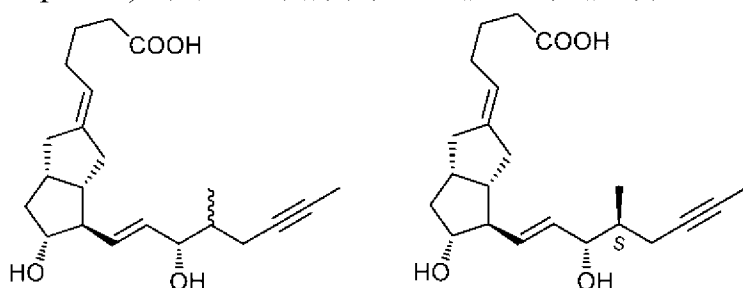
PROCESSES AND INTERMEDIATES FOR THE PREPARATION OF
CARBAPROSTACYCLIN ANALOGUES

【技術領域】

【0001】 本發明係關於用於製備碳前列腺環素(carbaprostacyclin)類似物之新穎方法及中間物。

【先前技術】

【0002】 由於發現了前列腺環素，已研發多種化學及代謝穩定之前列環素類似物作為臨床上有效之抗血栓劑。其中，碳前列腺環素類似物為最有吸引力的化合物中之一。舉例而言，伊洛前列素(Iloprost)及16S-伊洛前列素(16S-Iloprost)有效治療肺高血壓及血管疾病。

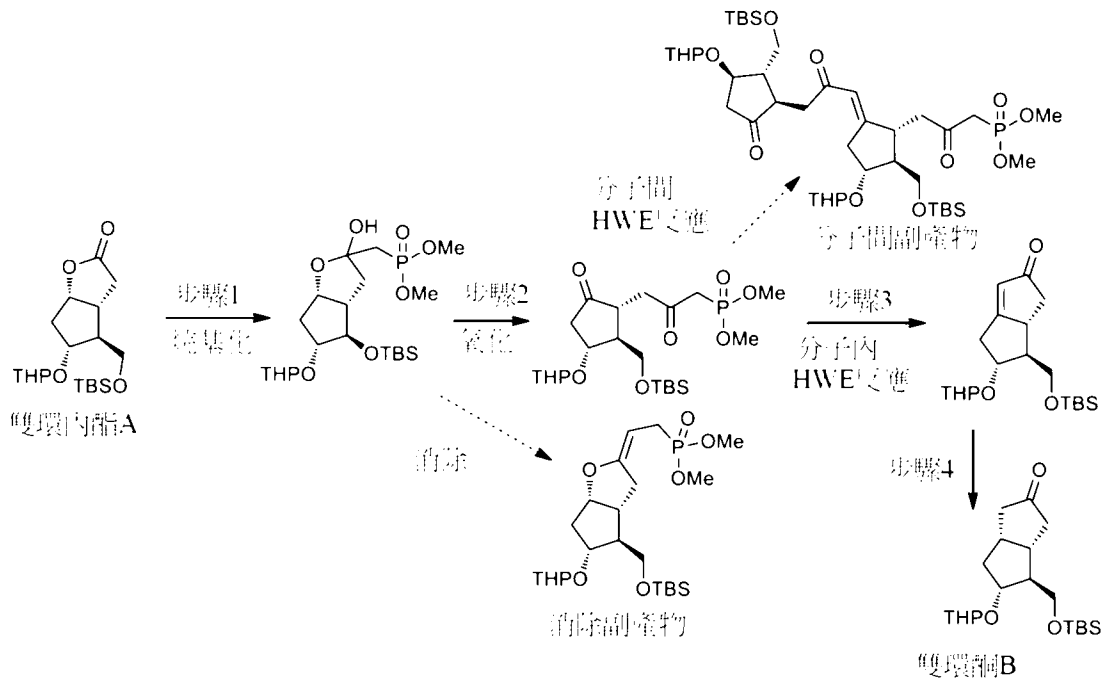


伊洛前列素

16S-伊洛前列素

【0003】 如流程1中所示，用於在工業中大批量生產碳前列腺環素類似物之現有方法，諸如*Journal of Organic Chemistry*, 1981, 46, 1954; *Journal of Organic Chemistry*, 1983, 48, 5341及WO 2019/202345中所揭示之方法，使用昂貴的前列腺素中間物料里內酯(Corey Lactone)作為起始材料，且使用四步反應以將雙環內酯A轉化至雙環酮B，

流程1

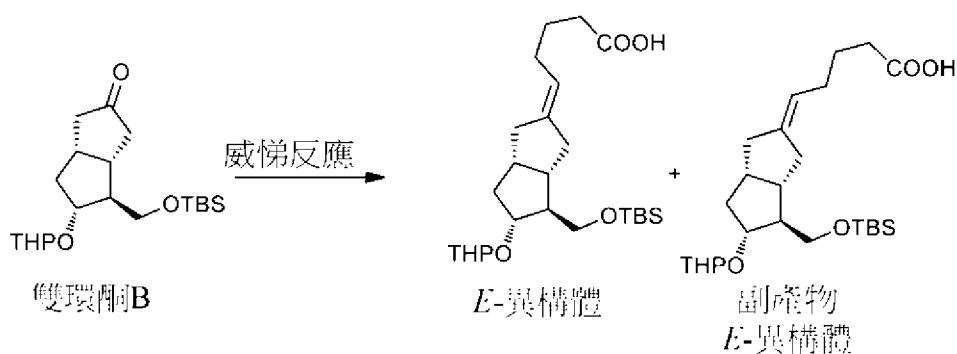


【0004】然而，四個步驟中幾乎無一者可被視為有效反應。舉例而言，*Journal of Organic Chemistry*, 1981, 46, 1954揭示在第一烷基化反應中，約20%起始物質無法完全反應；在第二氧化反應中，將產生至多29%消除副產物；且在第三分子內霍納沃茲沃茨埃蒙斯(Horner Wadsworth Emmons, HWE)反應中，將產生大量分子間副產物。此外，WO 2019/202345揭示第四氫化步驟僅具有23%之產率。因此，JOC公開案或WO 2019/202345之方法中的四步反應之總產率極低。

【0005】此外，如流程2中所示，自雙環酮B至碳前列腺環素類似物C5~C6 (E)-烯基之合成程序係藉由雙環酮B之威悌(Wittig)反應確立。然而，*Journal of Organic Chemistry*, 1983, 48, 5341中所揭示之威悌反應具有極差選擇性且將產生約35% Z-形式副產物(Z-異構體雜質)。WO 2019/202345使用相同威悌反應以建立C5~C6 (E)-烯基，其亦產生約40% Z-形式副產物(Z-異構體雜質)，且所產生Z-形式副產物極難以移除。WO 2019/202345揭示製備型HPLC可用於將Z-形式副產物之量降低至低於

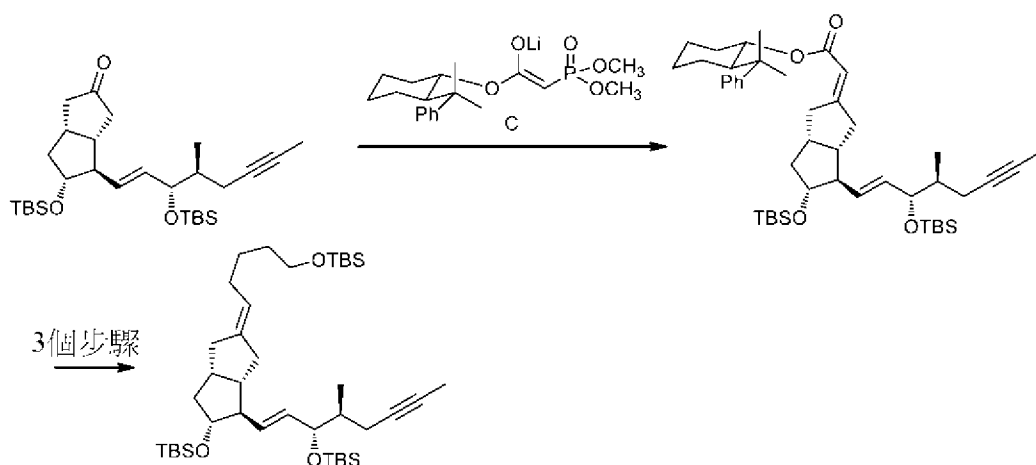
0.2%至0.5%。儘管WO 2019/202345亦揭示，非所需Z-異構體可藉由異構化形成具有1:1之比率的Z-異構體與E-異構體之混合物，但仍僅少量所需的E-異構體可經由製備型HPLC自此類混合物回收。此方法對於大批量生產來說為耗時的、昂貴的且困難的，

流程2



【0006】另外，如流程3中所示，*Journal of the American Chemical Society, 2005, 127, 17910-17920*使用式C之短鏈對掌性磷酸酯來抑制Z-形式副產物之產生，但式C之對掌性磷酸酯昂貴且若干額外所需反應顯著增加生產成本，

流程3



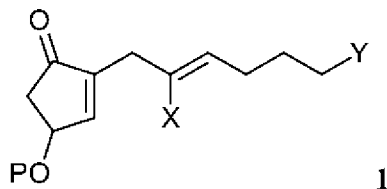
【發明內容】

【0007】考慮到上述內容，為了降低生產成本，本發明提供用於產生碳環前列環素，諸如伊洛前列素及16(S)-伊洛前列素之更高效及選擇性

第3頁(發明說明書)

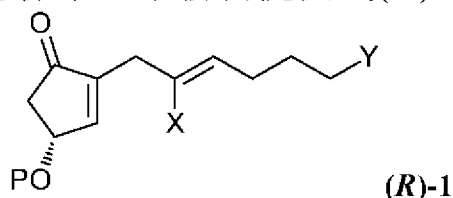
方法。

【0008】 在一個態樣中，本發明提供式**1**之外消旋或光學活性環戊烯酮：



其中Y為-CH₂OP或-COOR₁；X為F、Cl、Br、I或-OTs；P為H或羥基保護基；且R₁為C₁₋₇-烷基、芳基或芳烷基，其中之各者為未經取代或經C₁₋₄-烷基、C₂₋₇-烯基、C₂₋₇-炔基、硝基、鹵素及烷氧基取代。

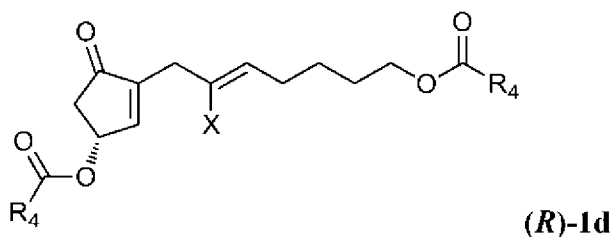
【0009】 在一個態樣中，本發明提供式**(R)-1**之光學活性環戊烯酮：



其中Y為-CH₂OP或-COOR₁，X為F、Cl、Br、I或-OTs；P為H或羥基保護基；且R₁為C₁₋₇-烷基、芳基或芳烷基，其中之各者未經取代或經C₁₋₄-烷基、C₂₋₇-烯基、C₂₋₇-炔基、硝基、鹵素或烷氧基取代，其光學純度為至少95%對映異構體過量。

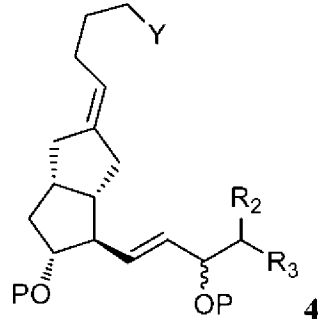
【0010】 在一個態樣中，本發明提供一種用於製備式**(R)-1**之光學活性環戊烯酮之新穎方法。

【0011】 在一個態樣中，本發明提供一種用於製備式**(R)-1d**之化合物的新穎方法：



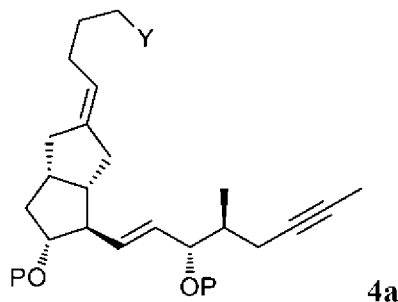
其中X為F、Cl、Br、I或-OTs；且R₄為H或C₁₋₆烷基。

【0012】 在一個態樣中，本發明提供一種用於製備式4化合物的新穎方法：



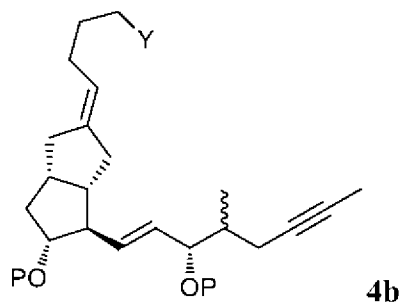
其中Y為-CH₂OP或-COOR₁；P為H或羥基保護基；R₁為C₁₋₇-烷基、芳基或芳烷基，其中之各者未經取代或經C₁₋₄-烷基、C₂₋₇-烯基、C₂₋₇-炔基、硝基、鹵素或烷氧基取代；R₂為H或C₁₋₄-烷基；及R₃為C₁₋₇-烷基、C₂₋₇-炔基、芳基或芳氧基，其中之各者未經取代或經C₁₋₄-烷基、鹵素及三鹵甲基取代。

【0013】 在一個態樣中，本發明提供用於製備式4a化合物之新穎方法：



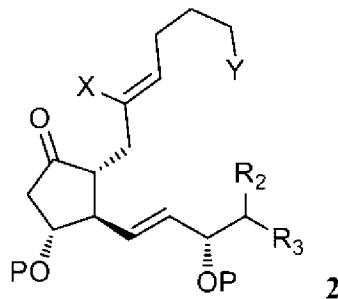
其中Y為-CH₂OP或-COOR₁；P為H或羥基保護基；且R₁為C₁₋₇-烷基、芳基或芳烷基，其中之各者未經取代或經C₁₋₄-烷基、C₂₋₇-烯基、C₂₋₇-炔基、硝基、鹵素或烷氧基取代。

【0014】 在一個態樣中，本發明提供用於製備式4b之化合物的新穎方法：



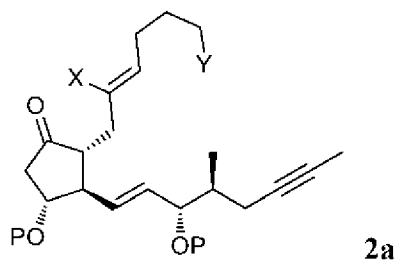
其中Y為 $-\text{CH}_2\text{OP}$ 或 $-\text{COOR}_1$ ；P為H或羥基保護基；且 R_1 為 C_{1-7} -烷基、芳基或芳烷基，其中之各者未經取代或經 C_{1-4} -烷基、 C_{2-7} -烯基、 C_{2-7} -炔基、硝基、鹵素或烷氧基取代。

【0015】 在一個態樣中，本發明提供一種式**2**中間物，



其中Y為 $-\text{CH}_2\text{OP}$ 或 $-\text{COOR}_1$ ；X為F、Cl、Br、I或-OTs；P為H或羥基保護基； R_1 為 C_{1-7} -烷基、芳基或芳烷基，其中之各者未經取代或經 C_{1-4} -烷基、 C_{2-7} -烯基、 C_{2-7} -炔基、硝基、鹵素或烷氧基取代； R_2 為H或 C_{1-4} -烷基；及 R_3 為 C_{1-7} -烷基、 C_{2-7} -炔基、芳基或芳氧基，其中之各者未經取代或經 C_{1-4} -烷基、鹵素或三鹵甲基取代，其用於製備碳前列腺環素類似物。

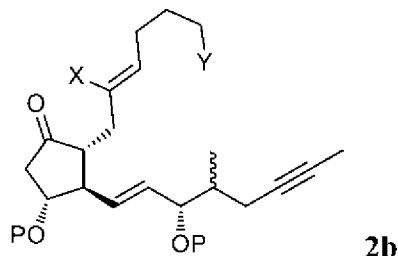
【0016】 在一個態樣中，本發明提供一種式**2a**中間物：



其中Y為 $-\text{CH}_2\text{OP}$ 或 $-\text{COOR}_1$ ；X為F、Cl、Br、I或-OTs；P為H或羥基保護基；且 R_1 為 C_{1-7} -烷基、芳基或芳烷基，其中之各者未經取代或經

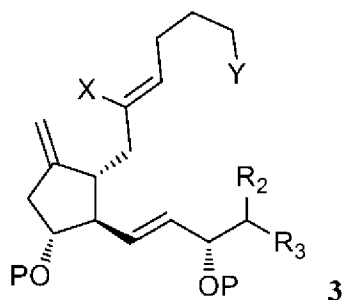
C₁₋₄-烷基、C₂₋₇-烯基、C₂₋₇-炔基、硝基、鹵素或烷氧基取代，其用於製備碳前列腺環素類似物。

【0017】 在一個態樣中，本發明提供一種式**2b**中間物：



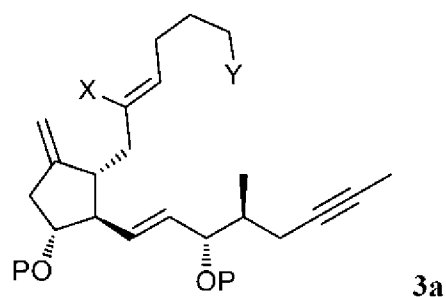
其中Y為-CH₂OP或-COOR₁；X為F、Cl、Br、I或-OTs；P為H或 羥基保護基；且R₁為C₁₋₇-烷基、芳基或芳烷基，其中之各者未經取代或經C₁₋₄-烷基、C₂₋₇-烯基、C₂₋₇-炔基、硝基、鹵素或烷氧基取代，其用於製備碳前列腺環素類似物。

【0018】 在一個態樣中，本發明提供一種式**3**中間物：



其中Y為-CH₂OP或-COOR₁；X為F、Cl、Br、I或-OTs；P為H或 羥基保護基；R₁為C₁₋₇-烷基、芳基或芳烷基，其中之各者未經取代或經C₁₋₄-烷基、C₂₋₇-烯基、C₂₋₇-炔基、硝基、鹵素或烷氧基取代；R₂為H或C₁₋₄-烷基；及R₃為C₁₋₇-烷基、C₂₋₇-炔基、芳基或芳氧基，其中之各者未經取代或經C₁₋₄-烷基、鹵素或三鹵甲基取代，其用於製備碳前列腺環素類似物。

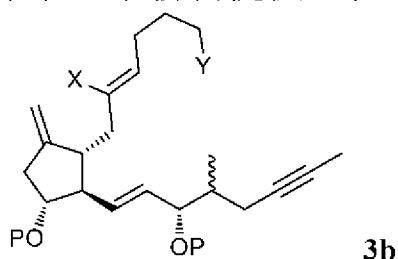
【0019】 在一個態樣中，本發明提供一種式**3a**中間物：



3a

其中Y為 $-\text{CH}_2\text{OP}$ 或 $-\text{COOR}_1$ ；X為F、Cl、Br、I或-OTs；P為H或羥基保護基；且 R_1 為 C_{1-7} -烷基、芳基或芳烷基，其中之各者未經取代或經 C_{1-4} -烷基、 C_{2-7} -烯基、 C_{2-7} -炔基、硝基、鹵素或烷氧基取代，其用於製備碳前列腺環素類似物。

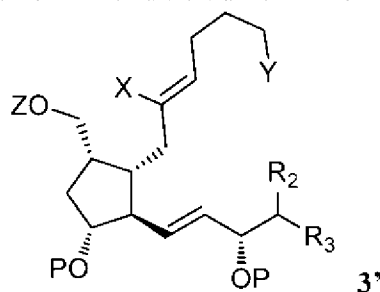
【0020】 在一個態樣中，本發明提供一種式**3b**中間物：



3b

其中Y為 $-\text{CH}_2\text{OP}$ 或 $-\text{COOR}_1$ ；X為F、Cl、Br、I或-OTs；P為H或羥基保護基；且 R_1 為 C_{1-7} -烷基、芳基或芳烷基，其中之各者未經取代或經 C_{1-4} -烷基、 C_{2-7} -烯基、 C_{2-7} -炔基、硝基、鹵素或烷氧基取代，其用於製備碳前列腺環素類似物。

【0021】 在一個態樣中，本發明提供一種式**3'**中間物：

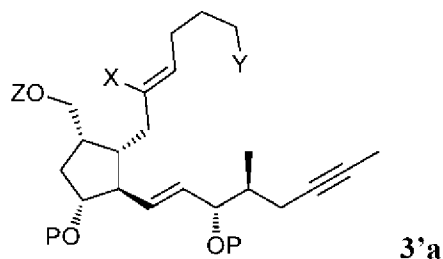


3'

其中Y為 $-\text{CH}_2\text{OP}$ 或 $-\text{COOR}_1$ ；X為F、Cl、Br、I或-OTs；Z為H或磺基；P為H或羥基保護基； R_1 為 C_{1-7} -烷基、芳基或芳烷基，其中之各者未經取代或經 C_{1-4} -烷基、 C_{2-7} -烯基、 C_{2-7} -炔基、硝基、鹵素或烷氧基取

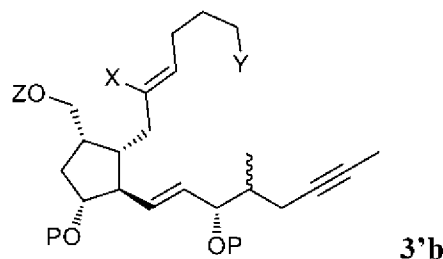
代； R_2 為H或 C_{1-4} -烷基；及 R_3 為 C_{1-7} -烷基、 C_{2-7} -炔基、芳基或芳氧基，其中之各者未經取代或經 C_{1-4} -烷基、鹵素或三鹵甲基取代，其用於製備碳前列腺環素類似物。

【0022】 在一個態樣中，本發明提供一種式**3'a**中間物：



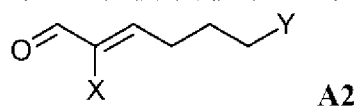
其中Y為 $-CH_2OP$ 或 $-COOR_1$ ；X為F、Cl、Br、I或-OTs；Z為H或磺醯基；P為H或羥基保護基；且 R_1 為 C_{1-7} -烷基、芳基或芳烷基，其中之各者未經取代或經 C_{1-4} -烷基、 C_{2-7} -烯基、 C_{2-7} -炔基、硝基、鹵素或烷氧基取代，其用於製備碳前列腺環素類似物。

【0023】 在一個態樣中，本發明提供一種式**3'b**中間物：



其中Y為 $-CH_2OP$ 或 $-COOR_1$ ；X為F、Cl、Br、I或-OTs；Z為H或磺醯基；P為H或羥基保護基；且 R_1 為 C_{1-7} -烷基、芳基或芳烷基，其中之各者未經取代或經 C_{1-4} -烷基、 C_{2-7} -烯基、 C_{2-7} -炔基、硝基、鹵素或烷氧基取代，其用於製備碳前列腺環素類似物。

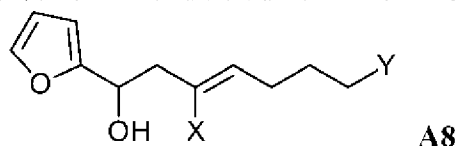
【0024】 在一個態樣中，本發明提供一種式**A2**中間物：



其中Y為 $-CH_2OP$ 或 $-COOR_1$ ；X為F、Cl、Br、I或-OTs；P為H或羥基保護基；且 R_1 為 C_{1-7} -烷基、芳基或芳烷基，其中之各者為未經取代或經

C₁₋₄-烷基、C₂₋₇-烯基、C₂₋₇-炔基、硝基、鹵素或烷氧基取代。

【0025】 在一個態樣中，本發明提供一種式A8中間物：



其中Y為-CH₂OP或-COOR₁；X為F、Cl、Br、I或-OTs；P為H或 羥基保護基；且R₁為C₁₋₇-烷基、芳基或芳烷基，其中之各者為未經取代或經C₁₋₄-烷基、C₂₋₇-烯基、C₂₋₇-炔基、硝基、鹵素或烷氧基取代。

【實施方式】

定義

【0026】 除非另外規定，否則本文所用之術語「烷基」係指含有1至30 (例如，1至10、1至6或1至4)個碳原子之直鏈或分支鏈烴基，諸如甲基、乙基、異丙基、三級丁基及其類似基團；或具有3至10個(例如，3至8個)碳原子之環狀飽和烴基，諸如環丙基、環戊基、環己基、甲基及其類似基團。烷基可未經取代或經取代。

【0027】 除非另外指示，否則本文所用之術語「烯基」係指含有2至20個(例如2至10個)碳原子及一或多個碳-碳雙鍵之直鏈或分支鏈烴基，諸如戊烯基、丙烯基及其類似基團；或具有5至20個碳原子及一或多個碳-碳雙鍵之環狀不飽和烴基，諸如環戊烯基、環己烯基及其類似基團。烯基可未經取代或經取代。

【0028】 除非另外指示，否則本文所用之術語「炔基」係指含有2至20個(例如2至10個)碳原子及一或多個碳-碳參鍵之直鏈或分支鏈烴基，諸如戊炔基、丙炔基及其類似基團；或具有6至20個碳原子及一或多個碳-碳參鍵之環狀不飽和烴基。炔基可未經取代或經取代。

【0029】 本文所使用之術語「芳基」係指單環或多環芳族烴基，諸

如苯基、萘基、蔥基、菲基及其類似基團。芳基可未經取代或經取代。

【0030】本文中所用之術語「芳烷基」係指含有1至20個(例如1至10個或1至6個)碳原子及一或多個如上文所描述之芳基的直鏈或分支鏈烴，諸如苯甲基、二苯甲基、萘基甲基及其類似基團。術語芳氧基可為苯氧基、甲苯氧基、二甲苯氧基及其類似基團。芳烷基或芳氧基可未經取代或經取代。

【0031】上文所提及之烷基、烯基、炔基、芳基及芳烷基中之各者可視情況經一或多個選自由以下組成之群的取代基取代：鹵素、硝基、烷基、烯基、炔基、芳基、烷氧基、芳氧基、硫代烷氧基、硫代芳氧基、烷基胺基、芳胺基、氰基、烷氧基羰基、芳基羰基、芳基胺基羰基、烷胺基羰基及羰基，或雜環基，其選自由以下組成之群：吡啶基、噻吩基、呋喃基、咪唑基、嗎啉基、噁唑啉基、哌啶基、哌啉基、四氫哌喃基、吡咯啉基、吡咯啉酮基或其類似基團。

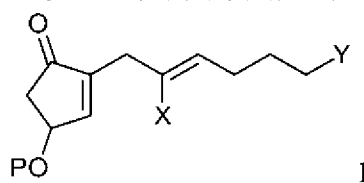
【0032】術語「羥基保護基」具有習知地定義於有機合成化學中之意義，亦即能夠保護化合物之官能基或部分免於化學反應攻擊之基團。保護基之實例包括(但不限於)甲氧基甲基、甲氧基硫代甲基、2-甲氧基乙氧基甲基、雙(2-氯乙氧基)甲基、四氫哌喃基、四氫硫代哌喃基、4-甲氧基四氫哌喃基、4-甲氧基四氫硫代哌喃基、四氫呋喃基、四氫硫代呋喃基、1-乙氧基乙基、1-甲基-1-甲氧基乙基、三苯甲基、烯丙基、乙醯基、苯甲基、經取代之苯甲基、醯基、經取代之醯基及 $\text{SiR}_a\text{R}_b\text{R}_c$ ，其中 R_a 、 R_b 及 R_c 各自獨立地為 C_{1-4} 烷基、芳基、芳烷基、經取代芳基或經取代苯甲基。上文所提及之芳基、苯甲基及醯基中之各者可視情況獨立地經一或多個選自由鹵素、烷基、芳基、烷氧基、芳氧基及其類似基團組成之群的取代基取

代。

【0033】 在本文說明書之化合物描述中，加粗的楔形線(►)指示取代基呈 β 方向(在分子平面或頁面上方)，虛線(-----)指示取代基呈 α 方向(在分子或頁面之平面下方)，且波浪線(~~~~)指示取代基呈 α 取向或 β 取向或在此等取向之組合。

外消旋或光學活性環戊烯酮，式1的合成途徑

【0034】 本發明提供式1之外消旋或光學活性環戊烯酮：



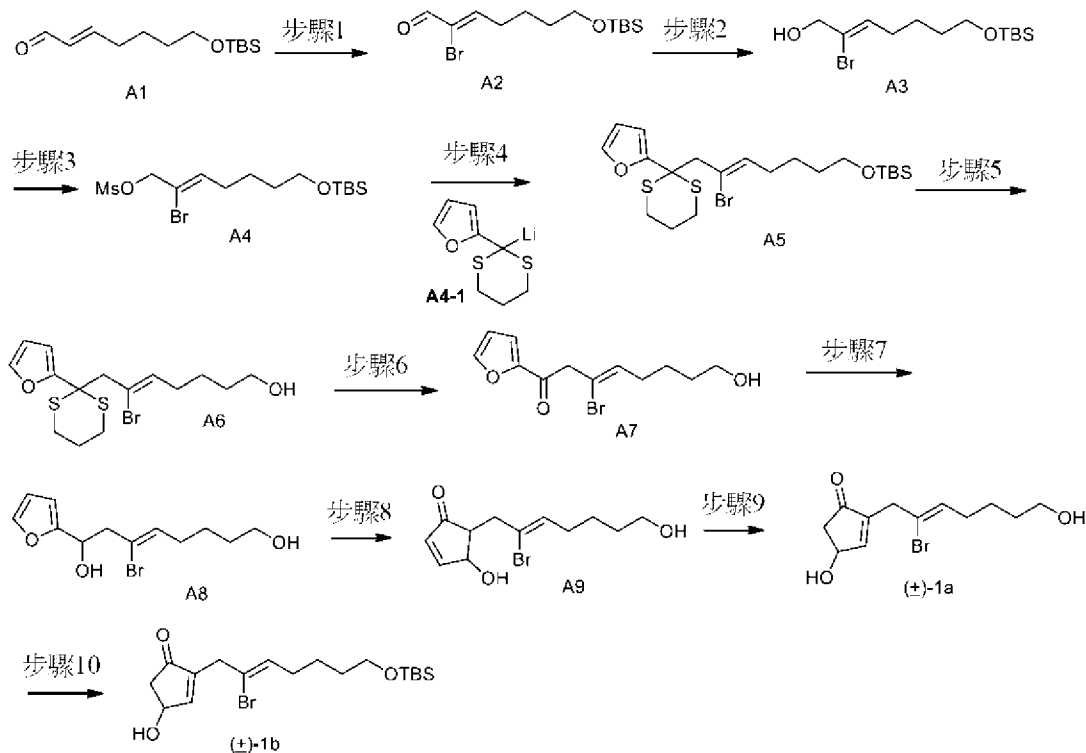
其中Y為 $-\text{CH}_2\text{OP}$ 或 $-\text{COOR}_1$ ；X為F、Cl、Br、I或-OTs；P為H或羥基保護基；且 R_1 為 C_{1-7} -烷基、芳基或芳烷基，其中之各者為未經取代或經 C_{1-4} -烷基、 C_{2-7} -烯基、 C_{2-7} -炔基、硝基、鹵素或烷氧基取代。

【0035】 式1化合物富含(R)-對映異構體且光學純度為至少95%、至少99%或至少99.9%對映異構體過量。

【0036】 根據本發明，式1化合物，諸如式(±)-1a及(±)-1b之外消旋環戊烯酮可根據流程A中所示之反應製備。如流程A中所示，式A2之 α -溴- α,β -不飽和醛化合物藉由式A1之化合物的溴化(步驟1)製備，隨後使式A2之醛化合物進行還原反應(步驟2)，且轉化成式A3之烯丙醇化合物。接著，進行甲磺醯化反應(步驟3)，以將式A3中之羥基轉化為甲磺酸酯基，從而形成式A4化合物。式A4之化合物隨後與式A4-1之有機鋰化合物反應，其藉由使2-(1,3-二噻烷-2-基)咪喃與正丁基鋰經由取代反應(步驟4)反應以形成式A5之化合物來製備。使式A5化合物經歷去矽烷化反應(步驟5)、去保護反應(步驟6)及還原反應(步驟7)之後，形成式A8化合物。隨

後，式A8化合物經歷皮安卡泰利(Piancatelli)重排(步驟8)及異構化反應(步驟9)以獲得式(±)-1a之化合物。式(±)-1a化合物進一步進行保護反應(步驟10)以產生式(±)-1b化合物，

流程A



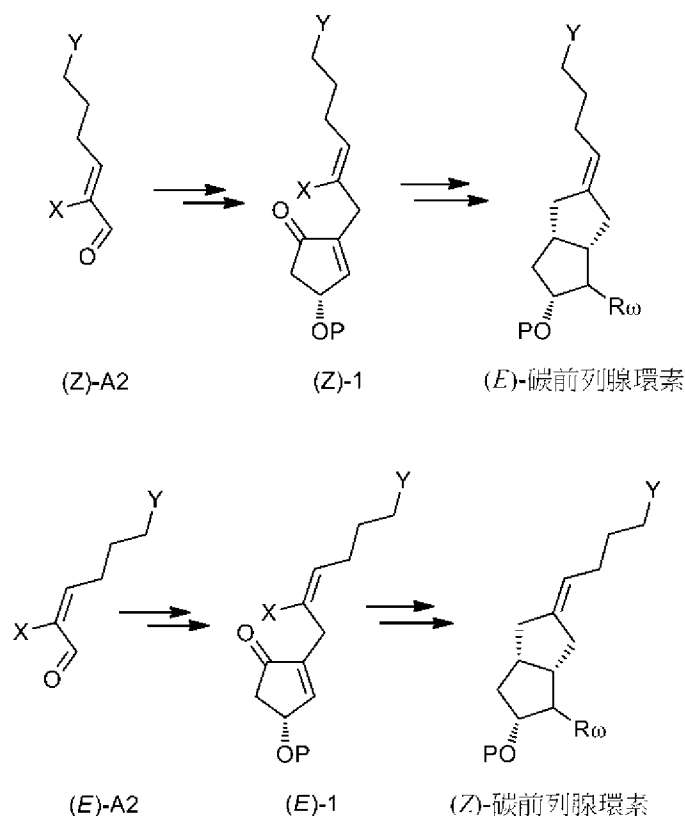
【0037】 流程A之步驟1係關於溴化反應。在步驟1中，式A2之 α -溴- α,β -不飽和醛化合物藉由式A1之 α,β -不飽和醛化合物以適合之試劑處理而產生。適合之試劑可包括(但不限於) N-溴代丁二醯亞胺(NBS)及吡啶N-氧化物(PNO)於乙腈系統中之混合物；OXONE[®] (KHSO₅-0.5KHSO₄-0.5K₂SO₄)、氫溴酸(HBr)及三乙胺於二氯甲烷系統中之混合物；溴及三乙胺於二氯甲烷系統中之混合物；及吡啶於二氯甲烷系統中之混合物；及三苯膦氫溴酸鹽於乙腈系統中之混合物；較佳N-溴代丁二醯亞胺及吡啶N-氧化物於乙腈系統中之混合物；及OXONE[®] (KHSO₅-0.5KHSO₄-0.5K₂SO₄)、氫溴酸及三乙胺於二氯甲烷系統中之混合物；及N-溴代丁二醯亞胺及吡啶N-氧化物於乙腈系統中之混合物中為更佳的。根據本發明，

第 13 頁(發明說明書)

令人驚訝地，經HPLC分析，生成之式A2之新穎溴化產物具有至少約95%、至少約99%、較佳至少約99.5%且最佳至少約99.9%之Z-選擇性。式A2之溴化產物實質上不含E-異構體，或不含超過1.0%之E-異構體，或不含超過0.5%之E-異構體，或不含超過0.1%之E-異構體。

【0038】如流程B中所示，步驟1中產生之式A2之中間物的Z-異構體將形成為式1之環戊烯酮的Z-異構體。式1之環戊烯酮的Z-異構體將形成為最終碳前列腺環素之E-異構體。亦即，步驟1中產生之式A2之中間物的Z/E-異構體之量的比率完全對應於最終碳前列腺環素之比率。

流程B



【0039】因此，由實質上不含E-異構體的式A2之Z-形式化合物合成的碳前列腺環素不含對應的非所需Z-異構體。相比之下，以習知方法合成的碳前列腺環素將產生大量非所需Z-異構體，其僅可能藉由使用昂貴的製備型HPLC移除，且因此不可用於大批量生產。本發明之合成(E)-碳前列

腺環素幾乎不含任何Z-異構體，因此可有效減少分離及移除非所需Z-異構體的成本。

【0040】 流程A之步驟2涉及還原反應。在步驟2中，用還原劑將式A2化合物的羰基還原為羥基。適合之還原劑包括(但不限於)硼氫化鈉、雙(2-甲氧基乙氧基)氫化鋁鈉、二異丁基氫化鋁、三-三級丁氧基氫化鋁鋰、三烷基硼氫化鋰、三烷基硼氫化鉀、三烷基硼氫化鈉及其混合物；較佳三-二級丁基硼氫化鋰(L-賽來克托德(L-selectride))、三-二級丁基硼氫化鈉(N-selectride)、三-二級丁基硼氫化鉀(K-selectride)、三-戊基硼氫化鋰、三-戊基硼氫化鉀及其混合物；及硼氫化鈉在此步驟中作為還原劑為最佳的。

【0041】 流程A之步驟3涉及甲磺醯化反應。在步驟3中，可藉由在0°C下在二氯甲烷中使用甲磺醯氯及三乙胺保護式A3化合物之羥基而獲得式A4化合物之甲磺酸酯基以作為離去基。

【0042】 流程A之步驟4係關於取代反應。在步驟4中，式A5化合物可藉由取代反應產生，該取代反應較佳在約-70°C至約-50°C範圍內之溫度下用式A4-1之有機鋰化合物進行，該有機鋰化合物由2-(1,3-二噻烷-2-基)咪喃及正丁基鋰來製備。

【0043】 流程A之步驟5涉及去矽烷化反應。在步驟5中，藉由使用適合之試劑進行式A5化合物之去矽烷化反應以形成式A6化合物。適合之試劑包括(但不限於)四正丁基氟化銨(TBAF)、氯化氫及其混合物。在此步驟中，氯化氫為最佳的。

【0044】 流程A之步驟6涉及去保護反應。在步驟6中，藉由使用適合之試劑進行式A6化合物之去保護反應以形成式A7化合物。適合之試劑

包括(但不限於)雙(三氟乙醯氧基)碘苯(PIFA)、碘、氧化汞(HgO)及其混合物。雙(三氟乙醯氧基)碘苯在此步驟中更佳作為去保護試劑。

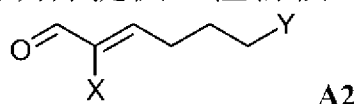
【0045】 流程A之步驟7涉及還原反應。在步驟7中，用還原劑將式A7化合物之酮基還原為羥基，以形成式A8化合物。適合之還原劑包括(但不限於)硼氫化鈉、雙(2-甲氧基乙氧基)鋁氫化鈉、二異丁基氫化鋁、三-三級丁氧基氫化鋁鋰、三烷基硼氫化鋰、三烷基硼氫化鉀、三烷基硼氫化鈉及其混合物；較佳三-二級丁基硼氫化鋰(L-selectride)、三-二級丁基硼氫化鈉(N-selectride)、三-二級丁基硼氫化鉀(K-selectride)、三-戊基硼氫化鋰、三-戊基硼氫化鉀及其混合物；及硼氫化鈉在此步驟中作為還原劑為更佳的。

【0046】 流程A之步驟8係關於Piancatelli重排。在步驟8中，反應可在適合之磷酸鹽緩衝溶液中進行，且隨後加熱至回流。在此步驟中，可用pH為約2.0至4.5之K₂HPO₄及H₃PO₄製備適合之磷酸鹽緩衝溶液。

【0047】 流程A之步驟9係關於異構化重排。在步驟9中，反應可藉由使用含氯醛水合物及三乙胺之四氫呋喃進行。

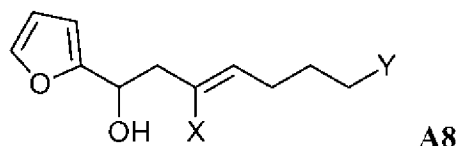
【0048】 流程A之步驟10涉及矽烷化反應。在步驟10中，可藉由在低於20°C下使用含三級丁基二甲基氯矽烷及咪唑之四氫呋喃進行反應。一級醇可首先受保護以形成式1b化合物。

【0049】 因此，本發明亦提供一種新穎的式A2化合物：



其中Y為-CH₂OP或-COOR₁；X為F、Cl、Br、I或-OTs；P為H或羥基保護基；且R₁為C₁₋₇-烷基、芳基或芳烷基，其中之各者為未經取代或經C₁₋₄-烷基、C₂₋₇-烯基、C₂₋₇-炔基、硝基、鹵素或烷氧基取代。

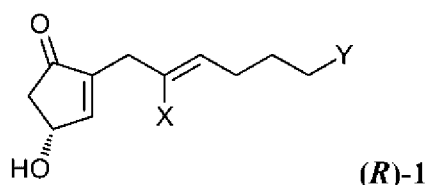
【0050】 本發明進一步提供一種新穎的式A8化合物：



其中Y為-CH₂OP或-COOR₁；X為F、Cl、Br、I或-OTs；P為H或羥基保護基；且R₁為C₁₋₇-烷基、芳基或芳烷基，其中之各者為未經取代或經C₁₋₄-烷基、C₂₋₇-烯基、C₂₋₇-炔基、硝基、鹵素或烷氧基取代。

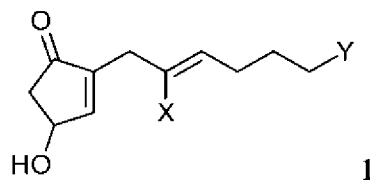
環戊烯酮，式(R)-1之對掌性離析

【0051】 本發明之富含(R)-對映異構體且光學純度為至少95%對映異構體過量，較佳至少約99%對映異構體過量，且最佳至少約99.9%對映異構體過量之式(R)-1化合物可由式1之起始化合物製備，式(R)-1化合物具有以下結構：

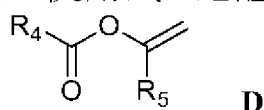


其中Y為-CH₂OP或-COOR₁，X為F、Cl、Br、I或-OTs；P₁為H或羥基保護基；且R₁為C₁₋₇-烷基、芳基或芳烷基，其中之各者未經取代或經C₁₋₄-烷基、C₂₋₇-烯基、C₂₋₇-炔基、硝基、鹵素或烷氧基取代，該方法包含以下步驟：

(1)對映選擇性地(R)-酯化外消旋式1化合物：



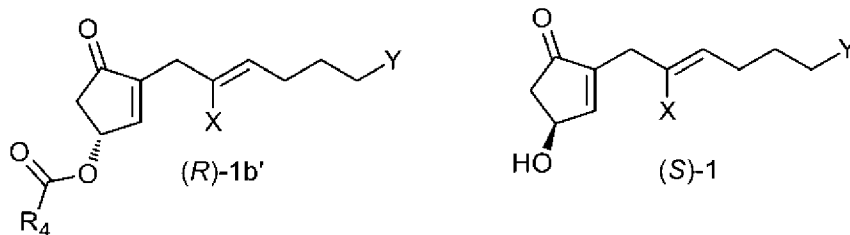
其中Y及X如上文所定義，使用式D之醯基供體：



其中R₄及R₅獨立地為H或C₁₋₆烷基，及第一脂肪酶，形成式(R)-1b'之

第 17 頁(發明說明書)

(R)-酯及式(S)-1之未反應(S)-醇：



(2) 移除該未反應(S)-醇；且

(3) 使所得(R)-酯去醯化。

【0052】 在步驟1中，式D之醯基供體可為乙酸乙烯酯、乙酸異丙烯酯、戊酸乙烯酯、戊酸異丙烯酯、丁酸乙烯酯、丁酸異丙烯酯或其混合物。第一脂肪酶為市售可得的且可由洋蔥伯克霍爾德菌(*Burkholderia cepacia*)、南極假絲酵母(*Candida antarctica*)、產鹼桿菌屬(*Alcaligenese sp.*)、施氏假單胞菌(*Pseudomonas stutzri*)、洋蔥假單胞菌(*Pseudomonas cepacia*)或其混合物衍生。

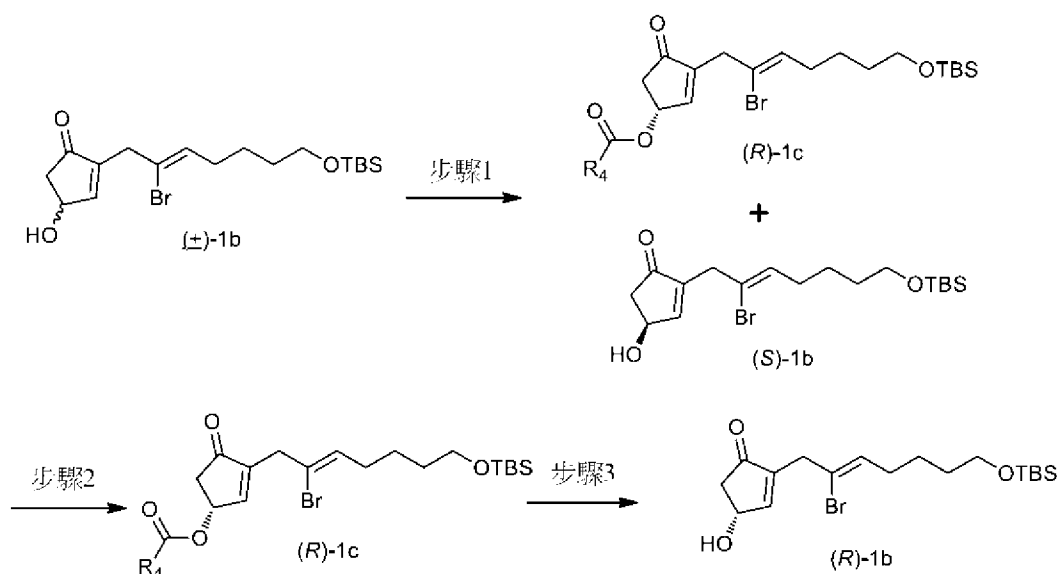
【0053】 該移除步驟(2)包含使該未反應(S)-醇轉化成對應(R)-酯，其藉由使該(S)-醇與式R₄COOH之醯氧基供體在偶氮二羧酸二烷基酯(dialkylazodicarboxylate)及三烷基/三芳基磷存在下反應，其中R₄為H或C₁₋₆烷基。適合之偶氮二羧酸二烷基酯包括(但不限於)偶氮二羧酸二甲酯(DMAD)、偶氮二羧酸二乙酯(DEAD)、偶氮二羧酸二異丙酯(DIAD)、偶氮二羧酸二-三級丁酯(DTBAD)、偶氮二羧酸二苯甲酯(DBAD)、偶氮二羧酸雙三氯乙酯(BTCEAD)、偶氮二羧酸二對氯苯甲酯(DCAD)、二-4-硝基苯甲基偶氮二羧酸酯(DNAD)、二環戊基偶氮二羧酸酯(DCpAD)及其混合物；及較佳偶氮二甲酸二乙酯、偶氮二甲酸二異丙酯、偶氮二羧酸二苯甲酯及其混合物。適合之三烷基/三芳基磷包括(但不限於)三正丁基磷、三苯基磷及其混合物；且較佳為三苯基磷。

【0054】 該去醯化步驟(3)包含酶裂解反應，其使用由以下衍生之第二脂肪酶：柱晶假絲酵母(*Candida cylindracea*)、施氏假單胞菌、產鹼桿菌屬、無色桿菌屬(*Achromobacter sp.*)、洋蔥伯克霍爾德菌、南極假絲酵母或其混合物，較佳南極假絲酵母。在一些實施例中，去醯化步驟(3)係化學水解。

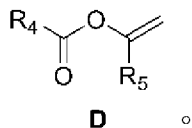
光學活性環戊烯酮，式(R)-1b的合成途徑

【0055】 流程C描繪用於製備式(R)-1b之光學活性環戊烯酮之方法。根據流程C中所示之反應，式(±)-1b之外消旋環戊烯酮可對掌性拆分以形成富含(R)-對映異構體且具有較高光學純度之環戊烯酮。如流程C中所示，藉由使用第一脂肪酶，經由對映選擇性酯化(步驟1)拆分式(±)-1b之外消旋化合物，形成未反應之式(S)-1b之醇與式(R)-1c化合物的混合物。隨後，混合物可直接經歷光延(Mitsunobu)反應(步驟2)，以使式(S)-1b之醇轉化為式(R)-1c化合物。最後，藉由使用化學水解反應或酶促裂解反應將式(R)-1c化合物去醯化，以形成具有較高光學純度之式(R)-1b化合物(步驟3)，

流程C



【0056】 在流程C之步驟1中，式(±)-1b之環戊烯酮的對映選擇性酯化由式D之醯基供體進行，其中R₄及R₅在第一脂肪酶存在下獨立地為H或C₁₋₆烷基，其中該醯基供體較佳地與(R)-形式之環戊烯酮反應，從而產生基本上由式(R)-1c之光學活性酯及式(S)-1b之未反應醇組成的混合物，



【0057】 在一些實施例中，適合之第一脂肪酶為市售可得的且可由洋蔥伯克霍爾德菌、南極假絲酵母、產鹼桿菌屬、施氏假單胞菌、洋蔥假單胞菌或其混合物，較佳產鹼桿菌屬或洋蔥伯克霍爾德菌，且最佳洋蔥伯克霍爾德菌衍生。適合之醯基供體包括(但不限於)乙酸乙烯酯、乙酸異丙烯酯、戊酸乙烯酯、戊酸異丙烯酯、丁酸乙烯酯、丁酸異丙烯酯及其混合物，且乙酸乙烯酯為尤其較佳的。此外，對映選擇性酯化反應可在單一有機溶劑或有機溶劑之混合物中進行，諸如己烷、環己烷、甲苯、四氫呋喃、甲基乙基酮、甲基異丁基酮、醚、異丙基醚、甲基異丙基醚、三級丁基甲基醚及其混合物。適當的反應溫度在約5°C至約50°C範圍內，較佳在環境溫度下。

【0058】 流程C之步驟2涉及光延反應。在光延反應中，式(S)-1b之未反應醇可用式R₄COOH之醯氧基供體(其中R₄為H或C₁₋₆烷基)處理，以在適合之溶劑中在偶氮二羧酸二烷酯及三烷基/三芳基磷存在下將其轉化成式(R)-1c化合物。適合之偶氮二羧酸二烷酯包括(但不限於)偶氮二羧酸二甲酯(DMAD)、偶氮二羧酸二乙酯(DEAD)、偶氮二羧酸二異丙酯(DIAD)、偶氮二羧酸二-三級丁酯(DTBAD)、偶氮二羧酸二苯甲酯(DBAD)、偶氮二羧酸雙三氯乙酯(BTCEAD)、偶氮二羧酸二對氯苯甲酯(DCAD)、二-4-硝基苯甲基偶氮二羧酸酯(DNAD)、二環戊基偶氮二羧酸

酯(DCpAD)及其混合物；及較佳偶氮二甲酸二乙酯、偶氮二甲酸二異丙酯、偶氮二羧酸二苯甲酯及其混合物。適合之三烷基/三芳基磷包括(但不限於)三正丁基磷、三苯基磷及其混合物；且較佳為三苯基磷。光延反應中之適合溶劑包括(但不限於)四氫呋喃、甲苯、苯、二甲基甲醯胺、二乙醚、乙腈、二氯甲烷及其混合物。光延反應較佳在約-30°C至約70°C範圍內之適當溫度下，較佳在環境溫度下進行。

【0059】 流程C之步驟3涉及去醯化反應。在一個實施例中，流程C之步驟3中之去醯化反應為在醇及鹼(諸如，氫氧化鋰、氫氧化鈉或氫氧化鉀)存在下進行化學水解。在另一實施例中，流程C之步驟3中之去醯化反應為酶促裂解反應。酶促裂解反應可在適當溫度下在第二脂肪酶存在下於適合之有機溶劑或水性系統中進行，以獲得式(**R**)-**1b**之化合物。適合之第二脂肪酶為市售可得的且可衍生自柱晶假絲酵母、施氏假單胞菌、產鹼桿菌屬、無色桿菌屬、洋蔥伯克霍爾德菌、南極假絲酵母或其混合物，及較佳產鹼桿菌屬、洋蔥伯克霍爾德菌、南極假絲酵母或其混合物；且最佳洋蔥伯克霍爾德菌。此步驟中之適合之有機溶劑及適當溫度為此項技術中顯而易見的。

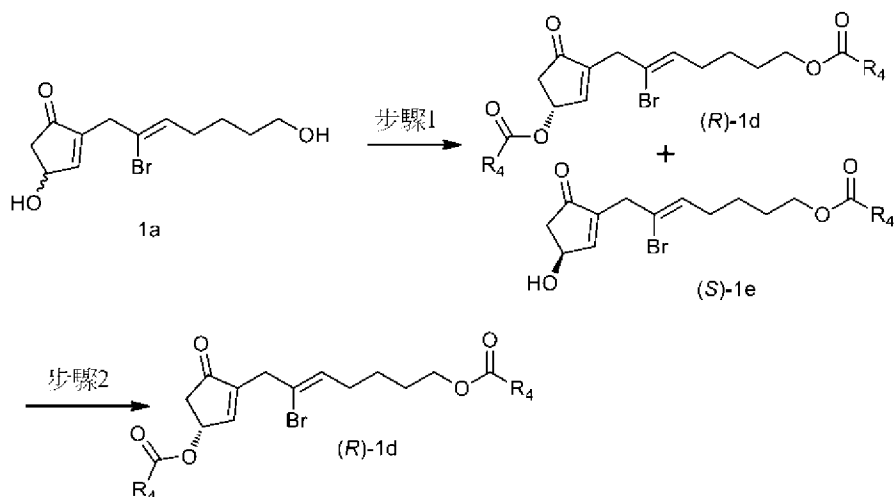
【0060】 根據本發明，出於光學純度之目的監測去乙醯化反應，得到式(**R**)-**1b**化合物。在一些實施例中，去乙醯化反應藉由HPLC使用對掌性管柱監測且藉由移除第二脂肪酶停止，較佳在所得化合物之光學純度降低至約95% e.e.時，例如較佳為約99% e.e.，且更佳為約99.9% e.e.停止。在一些實施例中，可諸如藉由管柱層析在去乙醯化反應之後移除式(**R**)-**1c**之未反應酯及其對映異構體。根據本發明，式(**R**)-**1b**化合物產生之光學活性為至少約95% e.e.，較佳為至少約99% e.e.，且最佳為至少約99.9%

e.e. °

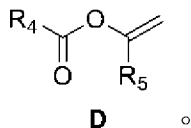
光學活性環戊烯酮，式(R)-1d的合成途徑

【0061】 流程D描繪用於製備式(R)-1d之外消旋環戊烯酮之方法。根據流程D中所示之反應，式(±)-1a之外消旋環戊烯酮可對掌性拆分以形成富含(R)-對映異構體且具有較高光學純度之環戊烯酮。如流程D中所示，藉由使用第一脂肪酶，經由對映選擇性酯化(步驟1)拆分式1a之外消旋化合物，形成式(S)-1e之醇與式(R)-1d化合物的混合物。隨後，混合物可直接經歷光延反應(步驟2)，以使式(S)-1e之醇轉化為式(R)-1d化合物，

流程D



【0062】 在流程D之步驟1中，式(±)-1a化合物的對映選擇性酯化在適當溫度下在有機溶劑中用第一脂肪酶及式D之醯基供體進行，其中R₄及R₅獨立地為H或C₁₋₆烷基，以獲得式(R)-1d及(S)-1e之混合物，



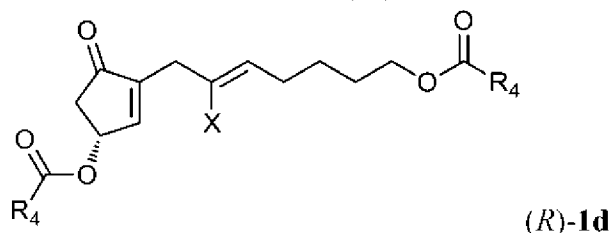
【0063】 適合之第一脂肪酶的實例包括(但不限於)洋蔥伯克霍爾德菌、南極假絲酵母、產鹼桿菌屬、施氏假單胞菌、洋蔥假單胞菌或其混合物，較佳洋蔥伯克霍爾德菌或產鹼桿菌屬，且最佳洋蔥伯克霍爾德菌。

【0064】適合之醯基供體的實例包括(但不限於)乙酸乙烯酯、乙酸異丙烯酯、戊酸乙烯酯、戊酸異丙烯酯、丁酸乙烯酯、丁酸異丙烯酯及其混合物，且乙酸乙烯酯為尤其較佳的。此外，反應可在單一有機溶劑或有機溶劑之混合物中進行，諸如己烷、環己烷、甲苯、四氫呋喃、甲基乙基酮、甲基異丁基酮、醚、異丙基醚、甲基異丙基醚、三級丁基甲基醚及其混合物。適當的反應溫度為約5°C至50°C，尤其環境溫度。

【0065】在流程D之步驟2中，自流程D之步驟1中獲得之混合物的式(*S*)-**1e**化合物可由於醇及酯之極性差異而容易藉由管柱純化移除，以便獲得式(*R*)-**1d**化合物。

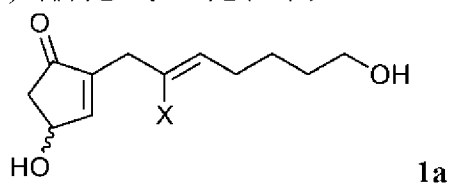
【0066】在一些實施例中，不必自流程D之步驟1獲得之混合物中分離式(*R*)-**1d**及(*S*)-**1e**化合物。可使式(*S*)-**1e**化合物轉化為對應(*R*)-酯經歷光延轉化反應。未反應之式(*S*)-**1e**化合物可用式R₄COOH之醯氧基供體(其中R₄為H或C₁₋₆烷基)處理，且隨後在偶氮二羧酸二烷基酯及三烷基/三芳基磷存在下於適合之溶劑中轉化成式(*R*)-**1d**化合物。適合之偶氮二羧酸二烷基酯的實例可包括(但不限於)偶氮二羧酸二甲酯(DMAD)、偶氮二羧酸二乙酯(DEAD)、偶氮二羧酸二異丙酯(DIAD)、偶氮二羧酸二-三級丁酯(DTBAD)、偶氮二羧酸二苯甲酯(DBAD)、偶氮二羧酸雙三氯乙酯(BTCEAD)、偶氮二羧酸二對氯苯甲酯(DCAD)、二-4-硝基苯甲基偶氮二羧酸酯(DNAD)、二環戊基偶氮二羧酸酯(DCpAD)及其混合物；及適合之三烷基/三芳基磷的實例可為三正丁基磷、三苯基磷或其混合物；且較佳為三苯基磷。此外，適合之溶劑可在此反應中包括(但不限於)四氫呋喃、甲苯、苯、二甲基甲醯胺、二乙醚、乙腈、二氯甲烷及其混合物。反應較佳在約-30°C至約70°C範圍內之反應溫度下，尤其在環境溫度下進行。

【0067】 因此，本發明提供一種用於製備富含(*R*)-對映異構體且光學純度為至少95%對映異構體過量之式(*R*)-**1d**化合物的方法，

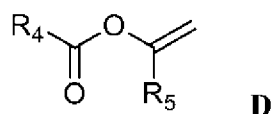


其中X為F、Cl、Br、I或-OTs；R₄為H或C₁₋₆烷基，該方法包含以下步驟：

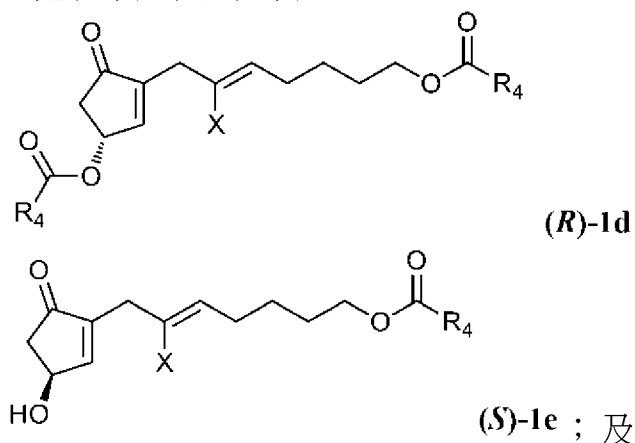
(1)對映選擇性地(*R*)-酯化式**1a**化合物：



其中X為F、Cl、Br、I或-OTs，使用式**D**之醯基供體：



其中R₄及R₅獨立地為H或C₁₋₆烷基，及第一脂肪酶，形成式(*R*)-**1d**之化合物及式(*S*)-**1e**之化合物的混合物：



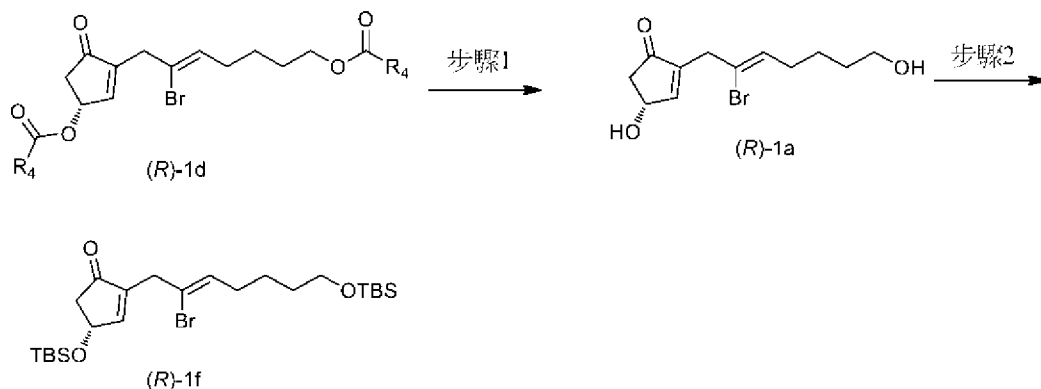
(2)移除該式(*S*)-**1e**之化合物。

光學活性環戊烯酮，式(*R*)-**1f**的合成途徑

【0068】 如流程E中所示，使式(*R*)-**1d**之環戊烯酮去醯基化，其中

R_4 為H或 C_{1-6} 烷基，藉由使用脂肪酶，以經由酶促裂解反應形成式**(R)-1a**化合物(步驟1)。隨後，式**(R)-1a**化合物中之羥基受保護以形成式**(R)-1f**化合物，

流程E



【0069】 流程E之步驟1為藉由使用化學水解反應或酶促裂解反應進行之去醯化反應。此反應可經由酶促裂解反應在市售可得的脂肪酶存在下在適合之有機溶劑或水性系統中於適當溫度下進行，得到式**(R)-1a**化合物。適合之脂肪酶的實例包括(但不限於)南極假絲酵母、洋蔥伯克霍爾德菌或其混合物；且較佳來自洋蔥伯克霍爾德菌。

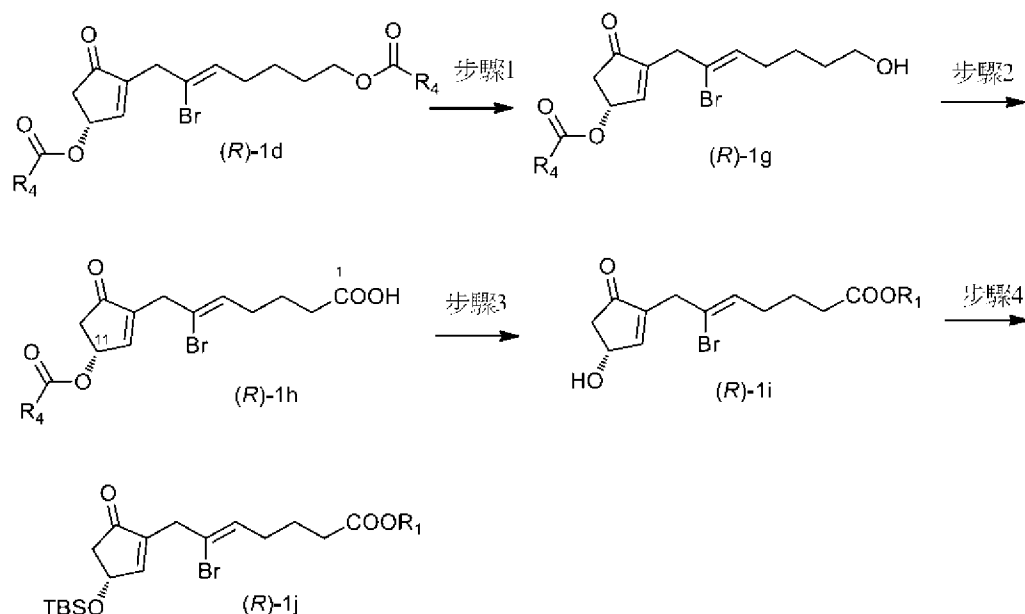
【0070】 出於光學純度為式**(R)-1a**化合物的目的，監測去乙醯化反應。在一些實施例中，去乙醯化反應藉由HPLC使用對掌性管柱監測且藉由移除脂肪酶停止，較佳在所得化合物之光學純度降低至約95% e.e.時，例如較佳為約99% e.e.，且更佳為約99.9% e.e.停止。

【0071】 流程E之步驟2涉及保護反應。保護反應可藉由在約25°C至約80°C範圍內之溫度下使用適合之鹼試劑及三級丁基二甲基氯矽烷進行。適合之鹼試劑包括(但不限於)咪唑、三乙胺及其混合物。在此步驟中，咪唑更佳作為鹼試劑。

光學活性環戊烯酮，式(R)-1j的合成途徑

【0072】如流程F中所示，式(*R*)-1d之環戊烯酮，其中R₄為H或C₁₋₆烷基，經選擇性去醯基化以獲得式(*R*)-1g之一級醇，其中R₄如上文所定義，經由酶促裂解反應藉由使用脂肪酶(步驟1)。隨後，式(*R*)-1g中之羥基可經氧化得到羧基，以形成式(*R*)-1h之化合物，其中R₄如上文所定義(步驟2)。其後，式(*R*)-1h之化合物可在R₁OH之醇中用酸催化劑處理，其中R₁為C₁₋₇-烷基、芳基或芳烷基，其中之各者未經取代或經C₁₋₄-烷基、C₂₋₇-烯基、C₂₋₇-炔基、硝基、鹵素或烷氧基取代，且式(*R*)-1i之化合物經由去醯基化及酯化獲得(步驟3)。最後，使式(*R*)-1i之二級醇受保護以產生式(*R*)-1j之化合物(步驟4)，

流程F



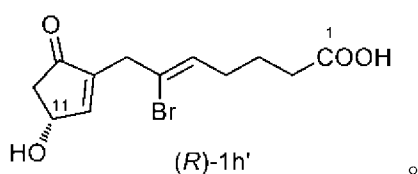
【0073】流程F之步驟1涉及選擇性去醯化反應。此反應可經由酶促裂解反應在市售可得的脂肪酶存在下在適合之有機溶劑或水性系統中於適當溫度下進行，得到式(*R*)-1g化合物。較佳適合之脂肪酶的實例包括柱晶假絲酵母、施氏假單胞菌、產鹼桿菌屬、無色桿菌屬、洋蔥伯克霍爾德菌、南極假絲酵母或其混合物；更佳地，脂肪酶由洋蔥伯克霍爾德菌或南

極假絲酵母衍生，且最佳由南極假絲酵母衍生。此反應中之其他操作條件為此項技術中顯而易見的。

【0074】 流程F之步驟2係關於氧化反應。在此反應中，式(*R*)-1g之一級醇在適合之氧化條件下經氧化以得到羧基。適合之氧化劑包括(但不限於)過錳酸鉀(KMnO₄)、瓊斯(Jones)試劑、含吡啶氯鉻酸鹽(PCC)之二甲基甲醯胺(DMF)、四氧化鈦(RuO₄)、2,2,6,6-四甲基哌啶-1-氧化物(TEMPO)、雙(乙醯氧基)碘苯(BAIB)及其混合物，較佳2,2,6,6-四甲基哌啶-1-氧化物/雙(乙醯氧基)碘苯，以形成式(*R*)-1h之化合物。

【0075】 流程F之步驟3涉及一步反應，其涉及式(*R*)-1h之化合物的去乙醯化(在C11處)及酯化反應(在C1處)。在一些實施例中，在酸催化劑存在下在醇系統中，在式(*R*)-1h之化合物之C11處的乙醯基發生去乙醯化及在式(*R*)-1h之化合物之C1處的-COOH基團發生酯化反應。適合之酸催化劑包括(但不限於)磷酸、對甲苯磺酸、氫溴酸、鹽酸、硝酸、硫酸及其混合物。醇系統中之適合之醇包括(但不限於)甲醇、乙醇、丙醇、異丙醇、丁醇、異丁醇及其混合物。舉例而言，式(*R*)-1h之化合物的去乙醯化及酯化反應兩者均在硫酸及甲醇之存在下進行。

【0076】 流程F之步驟3亦關於涉及去乙醯化且隨後酯化之逐步反應。去乙醯化可以在適當溫度下、在市售可得的脂肪酶存在下、在適合之有機溶劑或水性系統中、經由酶促裂解反應進行，得到式(*R*)-1h'之化合物：



【0077】 較佳適合之脂肪酶的實例包括(但不限於)柱晶假絲酵母、

施氏假單胞菌、產鹼桿菌屬、無色桿菌屬、洋蔥伯克霍爾德菌、南極假絲酵母及其混合物；及更佳產鹼桿菌屬、洋蔥伯克霍爾德菌、南極假絲酵母及其混合物；且最佳洋蔥伯克霍爾德菌。其他操作條件為此項技術中顯而易見的。

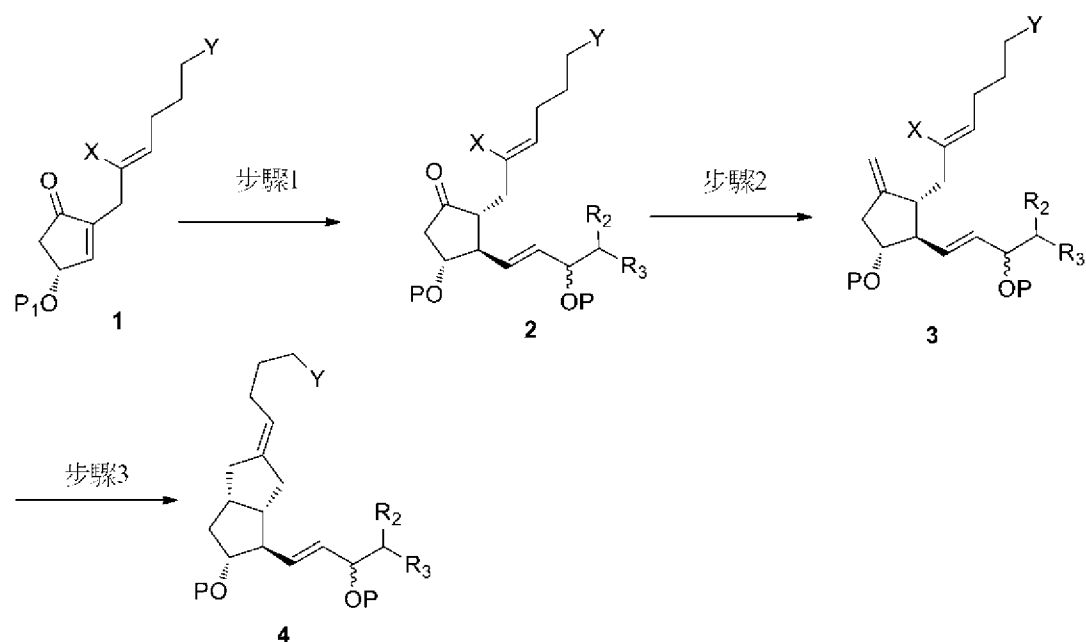
【0078】隨後，式(*R*)-1h'之化合物可經式R₁OH之醇酯化，其中R₁為C₁₋₇-烷基、芳基或芳烷基，其中之各者未經取代或經C₁₋₄-烷基、C₂₋₇-烯基、C₂₋₇-炔基、硝基、鹵素或烷氧基取代，以形成式(*R*)-1i之化合物。

【0079】流程F之步驟4涉及保護反應。保護反應可藉由在約25°C至約80°C範圍內之溫度下使用適合之鹼試劑及三級丁基二甲基氯矽烷進行。適合之鹼試劑包括(但不限於)咪唑及三乙胺。在此步驟中，咪唑更佳作為鹼試劑。

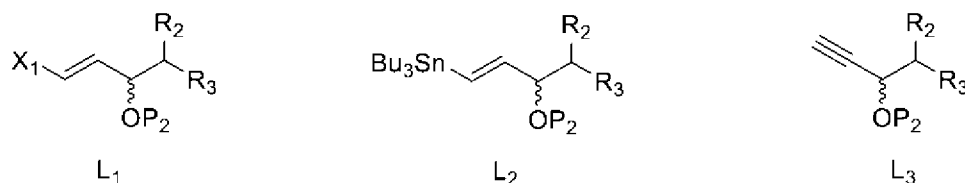
製備式4化合物

【0080】以式1化合物起始的式4之碳前列腺環素類似物之合成係基於如流程G中所示之合成途徑，其中Y為-CH₂OP或-COOR₁；X為F、Cl、Br、I或-OTs；P₁為羥基保護基；P為H或羥基保護基；R₁為C₁₋₇-烷基、芳基或芳烷基，其中之各者未經取代或經C₁₋₄-烷基、C₂₋₇-烯基、C₂₋₇-炔基、硝基、鹵素或烷氧基取代；R₂為H或C₁₋₄-烷基；及R₃為C₁₋₇-烷基、C₂₋₇-炔基、芳基或芳氧基，其中之各者未經取代或經C₁₋₄-烷基、鹵素或三鹵甲基取代；

流程G



【0081】 在流程G之步驟1中，式2之環戊酮(其中P、X、Y、R₂及R₃如上文所定義)係藉由衍生自式L₁之鹵化物、式L₂之乙烯基錫烷或式L₃之炔烴的銅酸鹽之 ω -側鏈單元與式1之環戊烯酮在適合之溶劑中的偶合反應製備，



其中X₁為Cl、Br或I；P₂為羥基保護基；且R₂及R₃如上文所定義，如Chen等人 (*J. Org. Chem.*, 1978, 43, 3450；US 4,233,231；US 4,415,501及US 6,294,679，其以引用之方式併入本文中)中所描述，該溶劑可為四氫呋喃、2-甲基四氫呋喃、乙基醚、異丙醚、甲基丁基醚、二甲氧基乙烷、甲苯、庚烷或己烷或其混合物，且較佳在-100°C至40°C範圍內之溫度下。

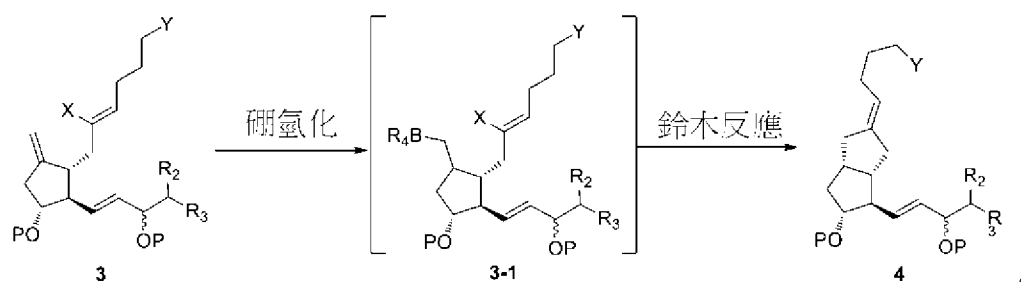
【0082】 流程G之步驟2涉及烯化反應。在此反應中，式2中之羰基在烯化條件下轉化為末端雙鍵，諸如彼得森(Peterson)烯化、朱利亞(Julia)烯化、威悌(Wittig)烯化、考夫曼(Kauffmann)烯化、特伯(Tebbe)

烯化及納斯特(Nysted)烯化。較佳地，式2之化合物經野琦-隆巴多(Nozaki-Lombardo)試劑(參見*Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **53**.1698(1980))處理，其可由二溴甲烷、鋅及氯化鈦(IV)製備，以形成式3化合物。反應可在任何適合之溶劑中進行，諸如選自二氯甲烷、四氫呋喃、醚、甲苯、己烷及其混合物之溶劑。該反應可在-50°C至100°C，較佳-20°C至室溫範圍內之溫度下進行。可以使得反應物如藉由薄層層析(TLC)監測般完全反應之量使用Nozaki-Lombardo試劑。反應完成時，式3化合物可藉由處理程序自反應混合物分離，諸如移除過量試劑、萃取、脫水、濃縮及其類似程序。

【0083】 在一些實施例中，亞甲基亦可藉由二步驟程序引入，如Johnson in *J. Am. Chem. Soc.* **95**, 6462(1973)教示。舉例而言，使式2之環戊酮與甲基苯基-N-甲基-亞磺亞胺(sulfoximine)之陰離子於適合之溶劑中反應，接著用鋁汞齊(aluminum amalgam)在水-乙酸-四氫呋喃之溶劑混合物中處理所得粗加合物，以獲得式3化合物。

【0084】 流程G之步驟3涉及分子內交叉偶合反應，亦即分子內環化或分子內鈴木反應。分子內環化反應為使用鈀催化劑及鹼與硼試劑之分子內鈴木反應，以形成該式4化合物。在此步驟中，分子內交叉偶合反應涉及兩個階段，如流程G-1中所示之區域選擇性硼氫化及鈴木反應，

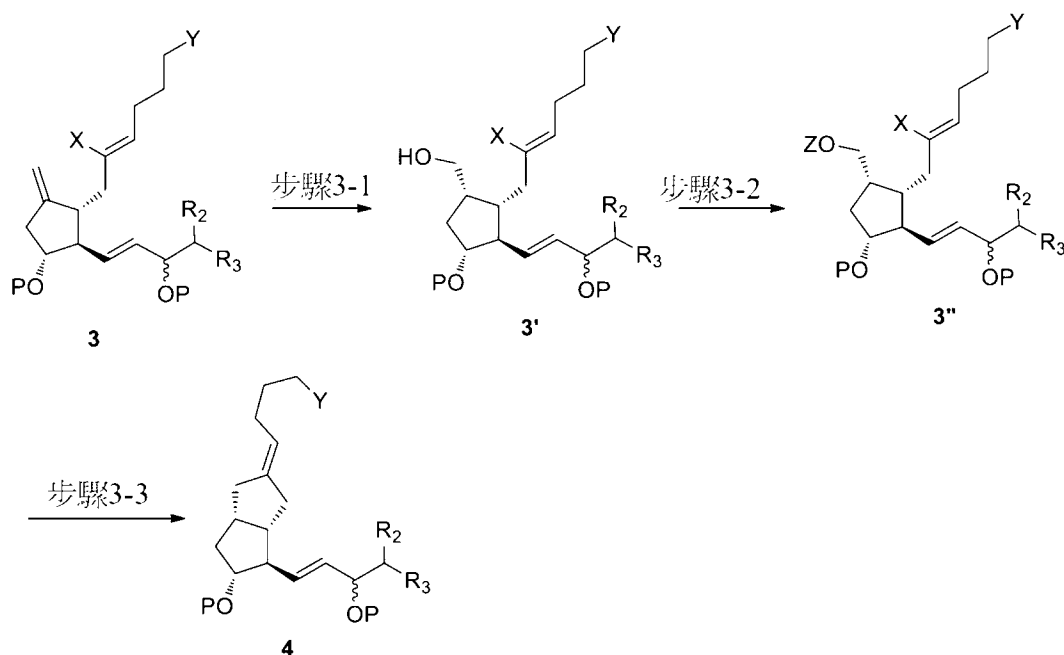
流程G-1



【0085】在第一階段，式**3**化合物可經由區域選擇性硼氫化經硼烷試劑處理，且隨後式**3**中之末端雙鍵轉化形成式**3-1**之烷基-9-硼烷中間物。適合之硼試劑可為9-硼雙環[3.3.1]壬烷(9-BBN)、二異戊基硼烷(disiamylborane)、二異戊基硼烷(diisoamylborane)、-兒茶酚硼烷、二異松莖苯基硼烷(diisopinocampheylborane)、二環己基硼烷、雙(頻哪醇根基)二硼烷(bis(pinacolato)diborane)或其混合物。9-硼雙環[3.3.1]壬烷(9-BBN)在此步驟中作為硼試劑為最佳的。

【0086】第二階段涉及在氫氣或氬氣下在約50°C至約60°C範圍內之溫度下，在鹼試劑存在下，用鈀催化劑處理式**3-1**之中間物以用於經由鈴木交叉偶合形成式**4**化合物。適合之鈀催化劑包括(但不限於)Pd(PPh₃)₄、Pd(dppf)₂Cl₂-DCM、Pd(dppf)₂Cl₂、Pd(OAc)₂、Pd₂(dba)₂、雙(η³-烯丙基-μ-氯鈀(II))及其混合物。適合的鹼試劑可增加烷基硼烷朝向形成Pd-鹵化物複合物之反應性以促進交叉偶合速率，其包括(但不限於) Li₂CO₃、Na₂CO₃、K₂CO₃、Cs₂CO₃、NaOMe、K₃PO₄、t-BuONa、t-BuOK、K₃PO₄、NaOH及其混合物。在一些實施例中，鈴木交叉偶合反應在Pd(dppf)₂Cl₂及Na₂CO₃存在下在60°C下於四氫呋喃溶劑中進行。

【0087】流程G之步驟3涉及分子內交叉偶合反應。在一些實施例中，分子內交叉偶合反應涉及三個階段，硼氫化-氧化(步驟3-1)、烷基磺化(步驟3-2)及分子內交叉偶合反應(步驟3-3)，如流程G-2中所示，
流程G-2

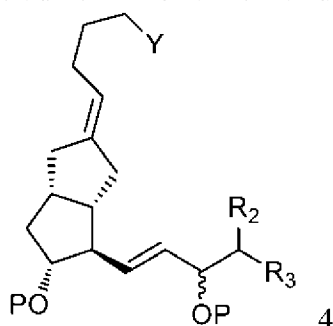


【0088】 流程G-2之步驟3-1涉及硼氫化-氧化反應。使式3化合物與硼試劑反應，接著用鹼性過氧化氫氧化，從而得到式3'之醇化合物。適合之硼試劑包括(但不限於) Py_2BH_2 、四氫硼酸鈉、硼烷-THF、硼烷-DMS及9-BBN。

【0089】 在流程G-2之步驟3-2中，使式3'之醇化合物進一步進行磺醯化反應以得到式3''化合物，其中Z為由烷磺醯基、芳磺醯基及芳烷基磺醯基組成之磺醯基，諸如甲磺醯基或對甲苯磺醯基。磺醯化反應藉由使用適當磺醯基供體(諸如，甲烷磺醯氯或對甲苯磺醯氯)在鹼(諸如胺，例如三乙胺)存在下實現。

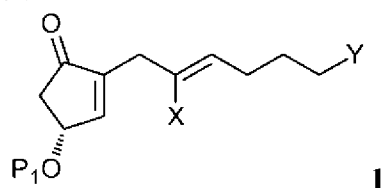
【0090】 流程G-2之步驟3-3涉及分子內交叉偶合反應。藉由式3''化合物之分子內環化反應在適合的鹼條件下製備式4之碳前列腺環素類似物。在一些實施例中，分子內環化反應藉由在約-70°C至約50°C範圍內之溫度下在適合溶劑中使用適合鹼來達成。適合之鹼包括(但不限於)正丁基鋰、二級丁基鋰、三級丁基鋰及其混合物。適合之溶劑包括(但不限於)四氫呋喃、醚、甲苯及其混合物。

【0091】 因此，本發明提供一種用於製備式**4**之化合物的方法：

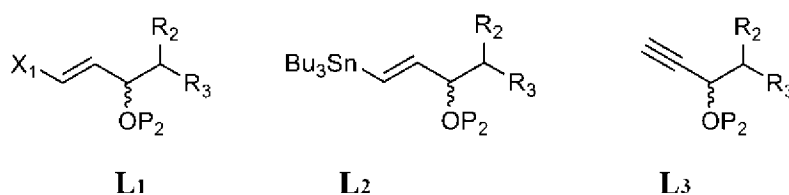


其中Y為-CH₂OP或-COOR₁；P為H或羥基保護基；R₁為C₁₋₇-烷基、芳基或芳烷基，其中之各者未經取代或經C₁₋₄-烷基、C₂₋₇-烯基、C₂₋₇-炔基、硝基、鹵素或烷氧基取代；R₂為H或C₁₋₄-烷基；及R₃為C₁₋₇-烷基、C₁₋₇-炔基、芳基或芳氧基，其中之各者未經取代或經C₁₋₄-烷基、鹵素或三鹵甲基取代，該方法包含以下步驟：

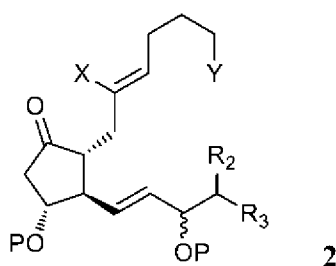
(1)使式**1**之起始化合物：



其中X為F、Cl、Br、I或-OTs；P₁為羥基保護基；且Y如上文所定義，與由式**L1**、式**L2**或式**L3**之化合物衍生的起始銅酸鹽反應：

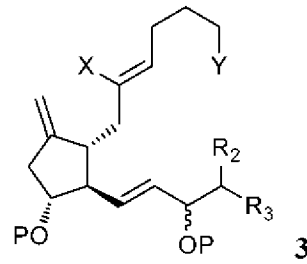


其中X₁為Cl、Br或I；P₂為羥基保護基；且R₂及R₃如上文所定義，以形成式**2**之化合物：



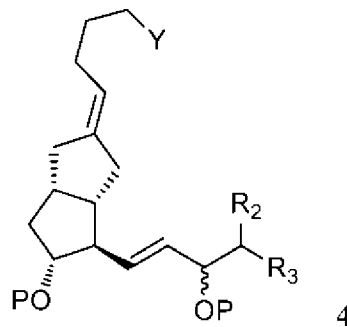
其中P、X、Y、R₂及R₃如上文所定義；

(2)使式2之化合物的酮基團亞甲基化，以形成以下式3化合物：



其中P、X、Y、R₂及R₃如上文所定義；

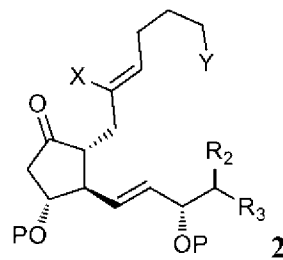
(3)對該式3化合物執行分子內環化反應，以形成該式4化合物：



其中P、Y、R₂及R₃如上文所定義；及

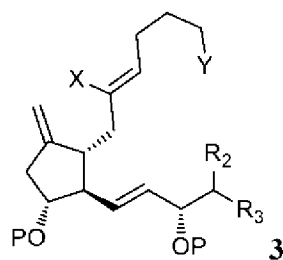
(4)視情況進行去保護反應，以移除P₁及/或P₂。

【0092】本發明亦提供一種新穎的式2之中間物，



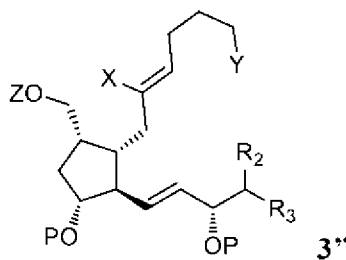
其中Y為-CH₂OP或-COOR₁；X為F、Cl、Br、I或-OTs；P為H或羥基保護基；R₁為C₁₋₇-烷基、芳基或芳烷基，其中之各者未經取代或經C₁₋₄-烷基、C₂₋₇-烯基、C₂₋₇-炔基、硝基、鹵素或烷氧基取代；R₂為H或C₁₋₄-烷基；及R₃為C₁₋₇-烷基、C₂₋₇-炔基、芳基或芳氧基，其中之各者未經取代或經C₁₋₄-烷基、鹵素或三鹵甲基取代。

【0093】本發明亦提供一種新穎的式3之中間物，



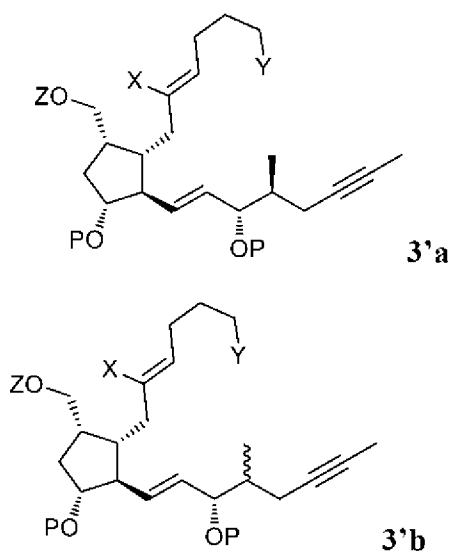
其中Y為-CH₂OP或-COOR₁；X為F、Cl、Br、I或-OTs；P為H或羥基保護基；R₁為C₁₋₇-烷基、芳基或芳烷基，其中之各者未經取代或經C₁₋₄-烷基、C₂₋₇-烯基、C₂₋₇-炔基、硝基、鹵素或烷氧基取代；R₂為H或C₁₋₄-烷基；及R₃為C₁₋₇-烷基、C₂₋₇-炔基、芳基或芳氧基，其中之各者未經取代或經C₁₋₄-烷基、鹵素或三鹵甲基取代。

【0094】本發明亦提供一種新穎的式3''之中間物，



其中Y為-CH₂OP或-COOR₁；X為F、Cl、Br、I或-OTs；Z為H或磺醯基；P為H或羥基保護基；R₁為C₁₋₇-烷基、芳基或芳烷基，其中之各者未經取代或經C₁₋₄-烷基、C₂₋₇-烯基、C₂₋₇-炔基、硝基、鹵素或烷氧基取代；R₂為H或C₁₋₄-烷基；及R₃為C₁₋₇-烷基、C₂₋₇-炔基、芳基或芳氧基，其中之各者未經取代或經C₁₋₄-烷基、鹵素或三鹵甲基取代。

【0095】式3''之中間物較佳為式3''之化合物或式3''b之化合物：

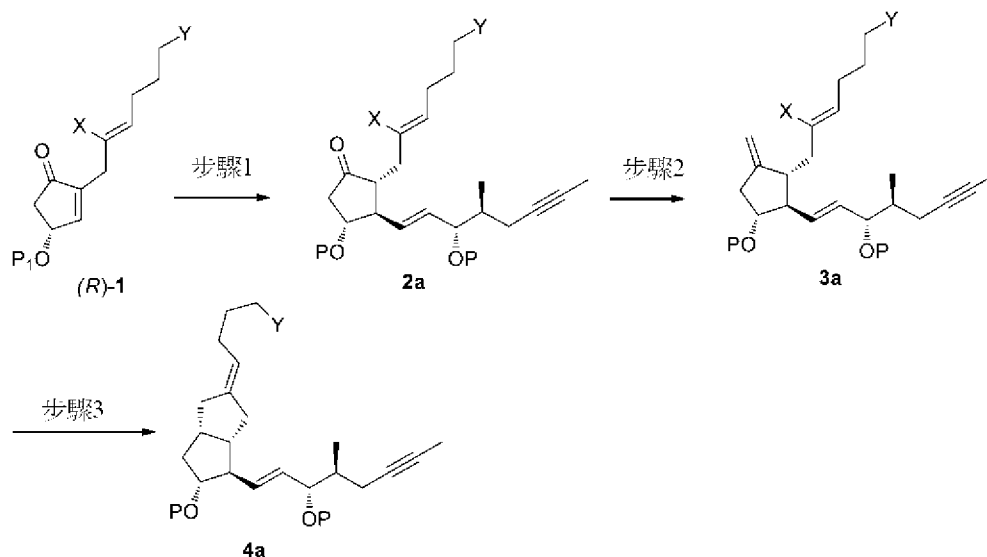


其中Y、X、Z及P如上文所定義。

用於形成16S-伊洛前列素之式4a的合成途徑

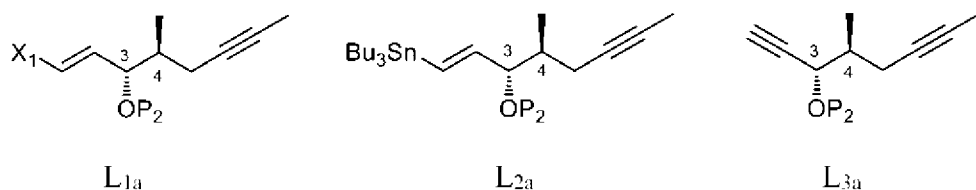
【0096】如流程H中所描繪，式4a化合物之合成類似於流程G中所展示之式4化合物的合成，

流程H



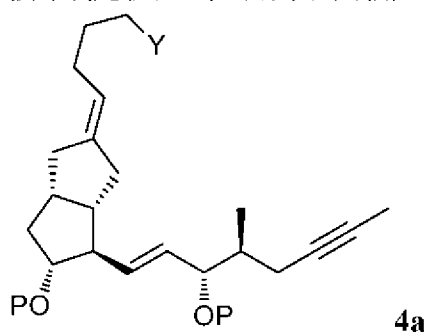
【0097】式4a化合物的合成起始自式(R)-1之光學富集化合物，其中Y為-CH₂OP或-COOR₁；X為F、Cl、Br、I或-OTs；P₁為羥基保護基；P為H或羥基保護基；R₁為C₁₋₇-烷基、芳基或芳烷基，其中之各者未經取代或經C₁₋₄-烷基、C₂₋₇-烯基、C₂₋₇-炔基、硝基、鹵素或烷氧基取代，及

式L_{1a}、式L_{2a}或式L_{3a}之光學富集(3*S*, 4*S*)-化合物，其中X₁為Cl、Br或I；且P₂為羥基保護基，



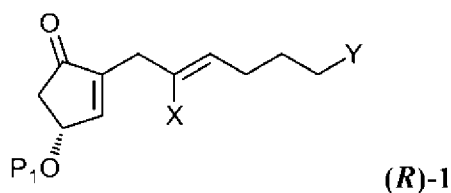
【0098】如流程H中所示，式2a之化合物係藉由衍生自式L_{1a}之鹵化物、式L_{2a}之乙烯基錫烷或式L_{3a}之炔的銅酸鹽之對映異構體富集ω-側鏈單元與式(R)-1之環戊烯酮的偶合反應以形成式2a之化合物(步驟1)來製備。此後，使式2a化合物經受烯化反應(步驟2)及分子內環化反應(步驟3)以形成式4a化合物。在一些實施例中，該分子內環化反應為使用鈀催化劑及鹼與硼試劑之分子內鈴木反應，以形成該式4a化合物。

【0099】因此，本發明提供一種用於製備式4a化合物的方法：



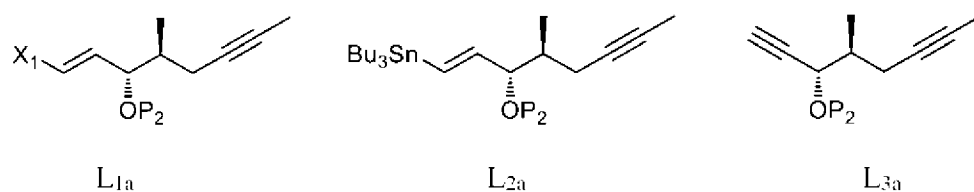
其中Y為-CH₂OP或-COOR₁；P為H或羥基保護基；且R₁為C₁₋₇-烷基、芳基或芳烷基，其中之各者未經取代或經C₁₋₄-烷基、C₂₋₇-烯基、C₂₋₇-炔基、硝基、鹵素或烷氧基取代，該方法包含以下步驟：

(1)使式(R)-1之光學富集之化合物：

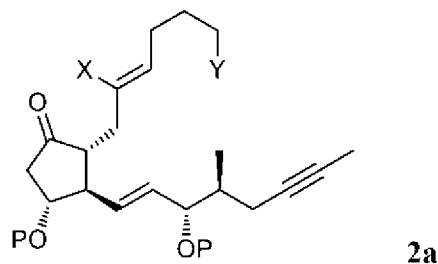


其中X為F、Cl、Br、I或-OTs；P₁為羥基保護基；且Y如上文所定

義，與由式L_{1a}、式L_{2a}或式L_{3a}之化合物衍生的銅酸鹽反應：

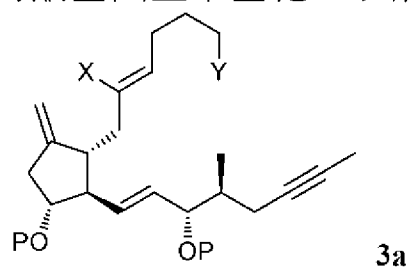


其中X₁為Cl、Br或I；且P₂為羥基保護基，以形成式**2a**之化合物：



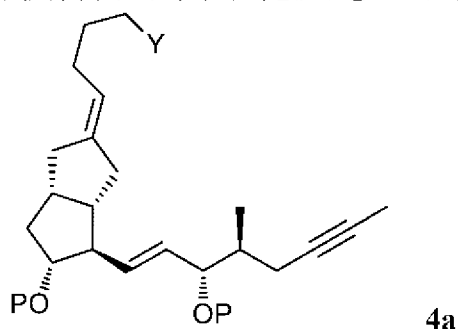
其中P、X及Y如上文所定義；

(2)使式**2a**之化合物的酮基團亞甲基化，以形成式**3a**化合物：



其中P、X及Y如上文所定義；

(3)對該式**3a**化合物執行分子內環化反應，以形成該式**4a**化合物：



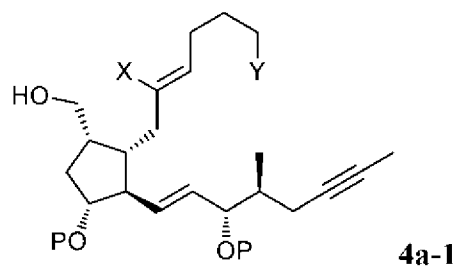
其中P及Y如上文所定義；且

(4)視情況進行去保護反應，以移除P₁及/或P₂。

【0100】 在此方法中，該分子內環化反應包含以下步驟：

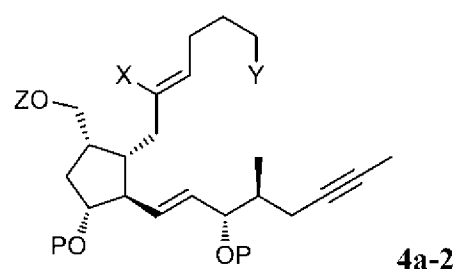
(1)用硼試劑使該式**3a**化合物硼氫化，接著用鹼性過氧化氫氧化，以

形成式**4a-1**之醇化合物：



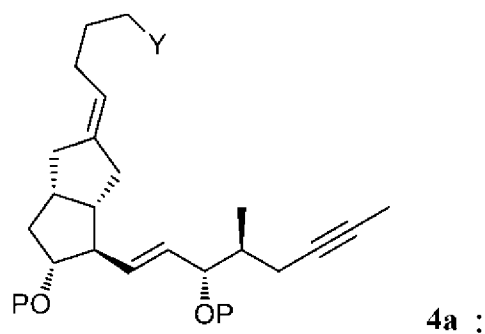
其中P、X及Y如上文所定義；

(2)在鹼存在下用磺醯基供體磺醯化式**4a-1**之化合物，以形成式**4a-2**之化合物：



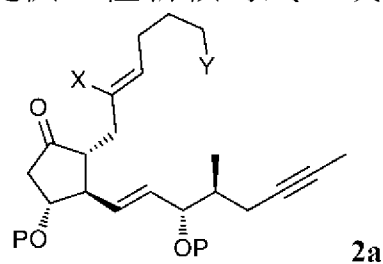
其中Z為磺醯基；且P、X及Y如上文所定義；且

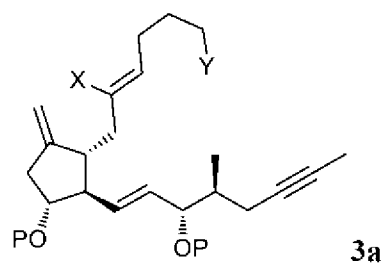
(3)使該式**4a-2**化合物在鹼存在下發生分子內烷基化，形成該式**4a**化合物：



其中Y及P如上文所定義。

【0101】本發明亦提供一種新穎的式**2a**或**3a**之中間物，



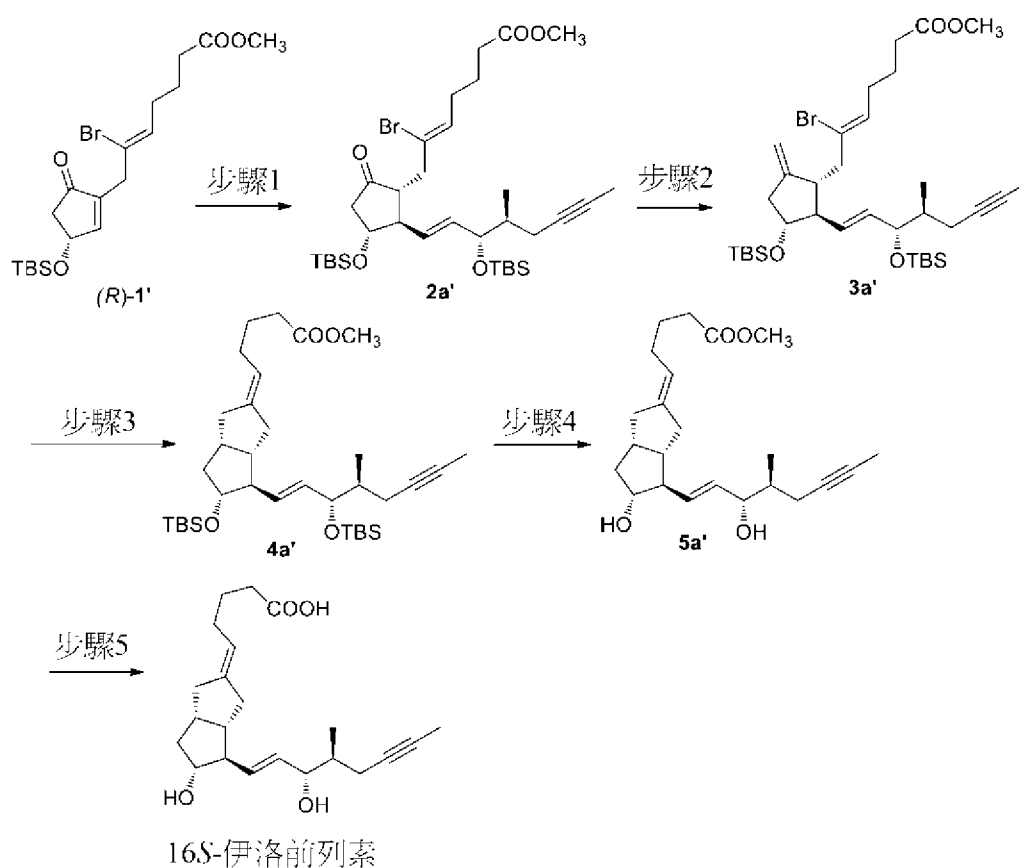


其中Y為-CH₂OP或-COOR₁；X為F、Cl、Br、I或-OTs；且P為H或經基保護基。

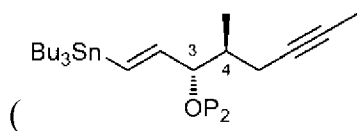
16S-伊洛前列素之合成

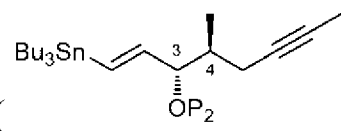
【0102】 流程I描繪自式(*R*)-1'之化合物(Y為-COOR₁且R₁為甲基，在式(*R*)-1中)至16S-伊洛前列素之合成，

流程I



【0103】 如流程I中所示，式4a'之經TBS保護之16S-伊洛前列素的甲基酯係由式(*R*)-1'之化合物製備，其中式(*R*)-1'之化合物含有低於0.5%幾何異構物(E-異構體)及與由式L_{2a}之光學富集的(3*S*, 4*S*)-化合物

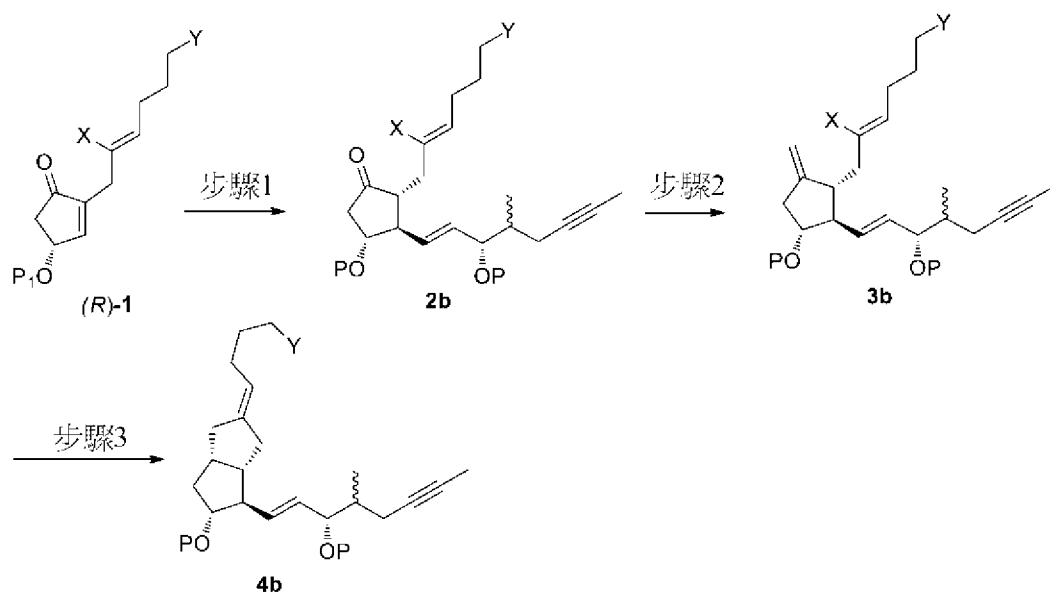


()，其中P₂為羥基保護基)衍生之銅酸鹽經由偶和反應以形成式**2a'**之化合物(步驟1)。接著，於路易斯酸(諸如TiCl₄)存在下，在含CH₂Br₂-Zn之烯化條件下，將式**2a'**之偶合產物轉化得到末端雙鍵，以用於形成式**3a'**之化合物(步驟2)。使式**3a'**化合物在Pd(dppf)₂Cl₂及Na₂CO₃存在下與硼試劑9-硼雙環[3.3.1]壬烷(9-BBN)發生分子內鈴木交叉偶合反應，形成式**4a'**化合物(步驟3)。使用TBAF移除式**4a'**化合物之TBS保護基以形成式**5a'**化合物(步驟4)，且在鹼性條件下進行水解步驟以形成16S-伊洛前列素(步驟5)。

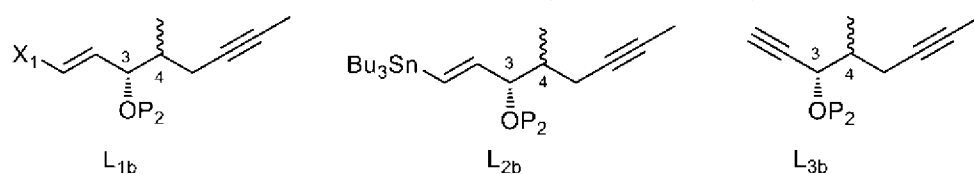
【0104】 HPLC分析顯示，所獲得之粗物質16S-伊洛前列素之幾何異構體(Z-異構體)低於0.5%，其滿足如WO 2019/202345中所揭示低於或等於0.6%之品質要求。因此，與WO 2019/202345之用於合成16S-伊洛前列素的習知方法相比，本發明之方法包含較少步驟且具有較高產率，且所得粗物質16S-伊洛前列素中之幾何異構體(Z-異構體)可控制為0.6%，以使得昂貴製備型HPLC方法為不必要的，且因此可顯著降低16S-伊洛前列素之分離及純化成本。

用於形成伊洛前列素之式**4b**的合成途徑

【0105】 如流程J中所描繪，式**4b**化合物之合成類似於流程G中所展示之式**4**化合物的合成或流程H中所展示之式**4a**化合物的合成，
流程J

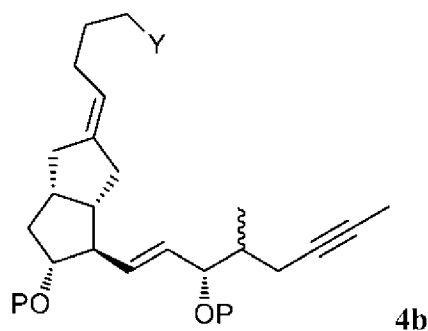


【0106】式**4b**之化合物的合成起始自式**(R)-1**之光學富集化合物，其中Y為-CH₂OP或-COOR₁；X為F、Cl、Br、I或-OTs；P₁為羥基保護基；P為H或羥基保護基；R₁為C₁₋₇-烷基、芳基或芳烷基，其中之各者未經取代或經C₁₋₄-烷基、C₂₋₇-烯基、C₂₋₇-炔基、硝基、鹵素或烷氧基取代，及式L_{1b}、式L_{2b}或式L_{3b}之光學富集(3*S*, 4*S*及4*R*)-化合物，



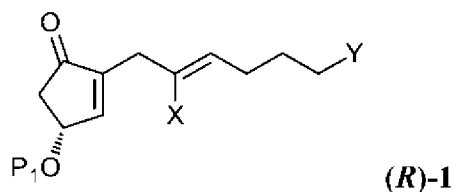
其中X₁為Cl、Br或I；且P₂為羥基保護基，與流程G或H中所示相同的製造製程。式**4b**化合物可根據流程J中所示之反應，經由偶合反應製備以形成式**2b**化合物(步驟1)。此後，使式**2b**化合物經受烯化反應(步驟2)及分子內環化反應(步驟3)以形成式**4b**化合物。

【0107】因此，本發明提供一種用於製備式**4b**之化合物的方法：

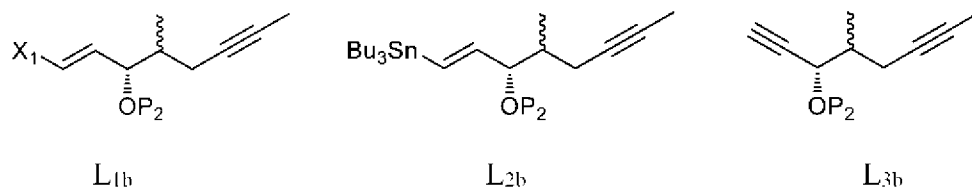


其中Y為 $-\text{CH}_2\text{OP}$ 或 $-\text{COOR}_1$ ；P為H或羥基保護基；且 R_1 為 C_{1-7} -烷基、芳基或芳烷基，其中之各者未經取代或經 C_{1-4} -烷基、 C_{2-7} -烯基、 C_{2-7} -炔基、硝基、鹵素或烷氧基取代，該方法包含以下步驟：

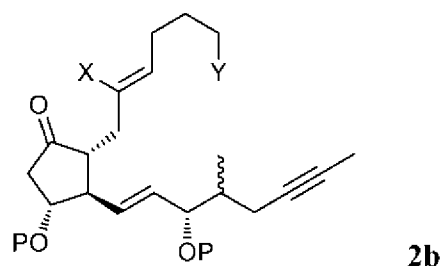
(1)使式**(R)-1**之光學富集之化合物：



其中X為F、Cl、Br、I或-OTs； P_1 為羥基保護基；且Y如上文所定義，與由式**L1b**、式**L2b**或式**L3b**之化合物衍生的銅酸鹽反應：

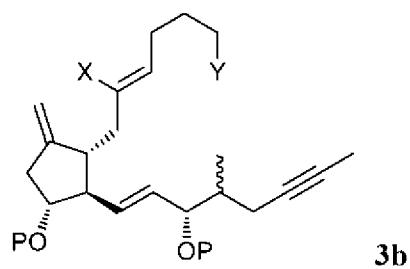


其中 X_1 為Cl、Br或I；且 P_2 為羥基保護基，以形成式**2b**之化合物，



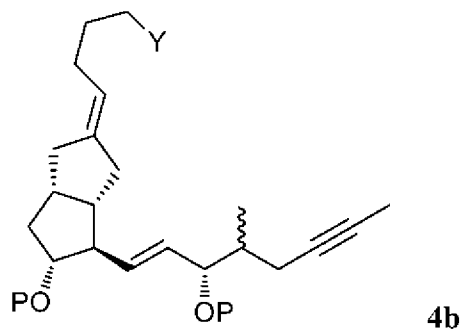
其中P、X及Y如上文所定義；

(2)使式**2b**之化合物的酮基團亞甲基化，以形成式**3b**化合物：



其中P、X及Y如上文所定義；

(3)對該式**3b**化合物執行分子內環化反應，以形成該式**4b**化合物：

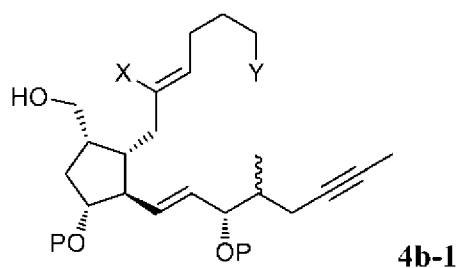


P及Y如上文所定義；且

(4)視情況進行去保護反應，以移除P₁及/或P₂。

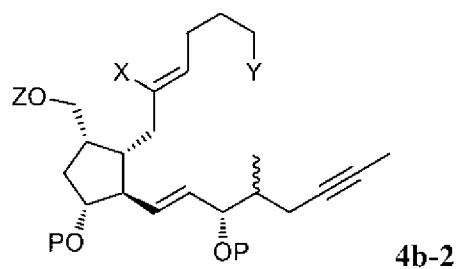
【0108】 在此方法中，該分子內環化反應包含以下步驟：

(1)用硼試劑使該式**3b**化合物硼氫化，接著用鹼性過氧化氫氧化，以形成式**4b-1**之化合物：



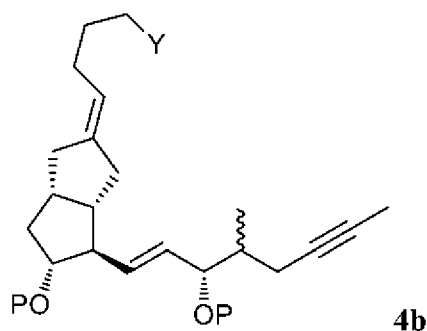
其中P、X及Y如上文所定義；

(2)在鹼存在下用磺醯基供體磺醯化式**4b-1**之化合物，以形成式**4b-2**之化合物：



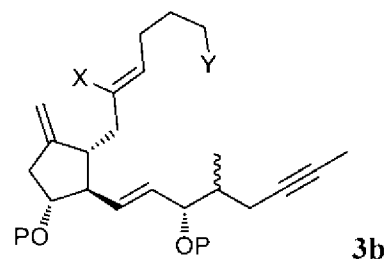
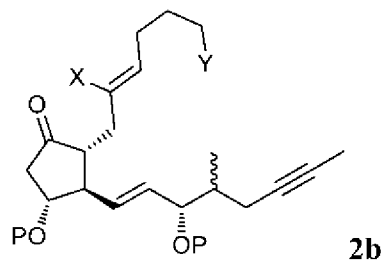
其中Z為磺醯基；且P、X及Y如上文所定義；且

(3)使該式**4b-2**化合物在鹼存在下發生分子內烷基化，形成該式**4b**化合物：



其中P及Y如上文所定義。

【0109】 本發明亦提供一種新穎的式**2b**或**3b**之中間物，

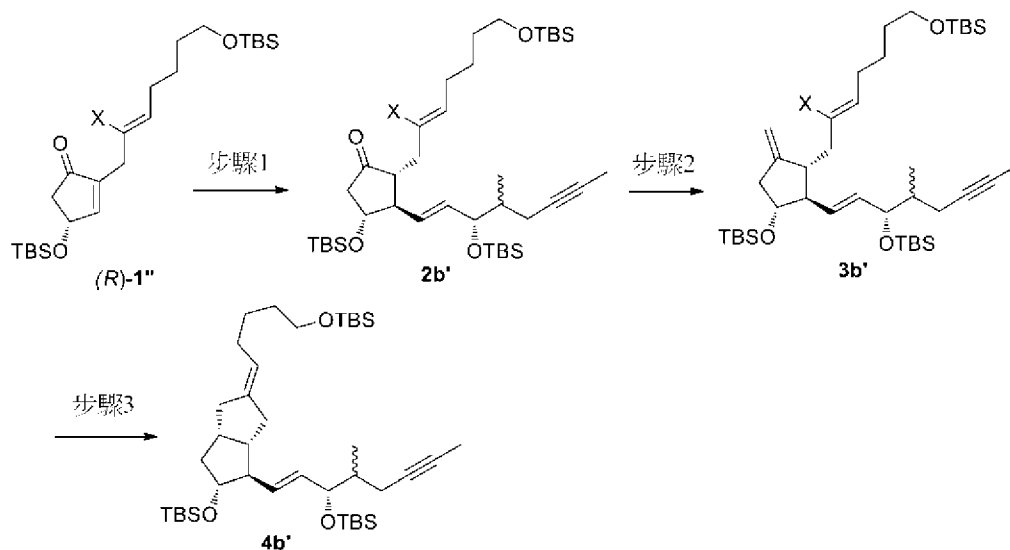


其中Y為-CH₂OP或-COOR₁；X為F、Cl、Br、I或-OTs；P為H或羥基保護基；且R₁為C₁₋₇-烷基、芳基或芳烷基，其中之各者為未經取代或經C₁₋₄-烷基、C₂₋₇-烯基、C₂₋₇-炔基、硝基、鹵素或烷氧基取代。

來自式(R)-1''之化合物之伊洛前列素的合成，其中Y為-CH₂OP

【0110】 如流程J-1中所示，

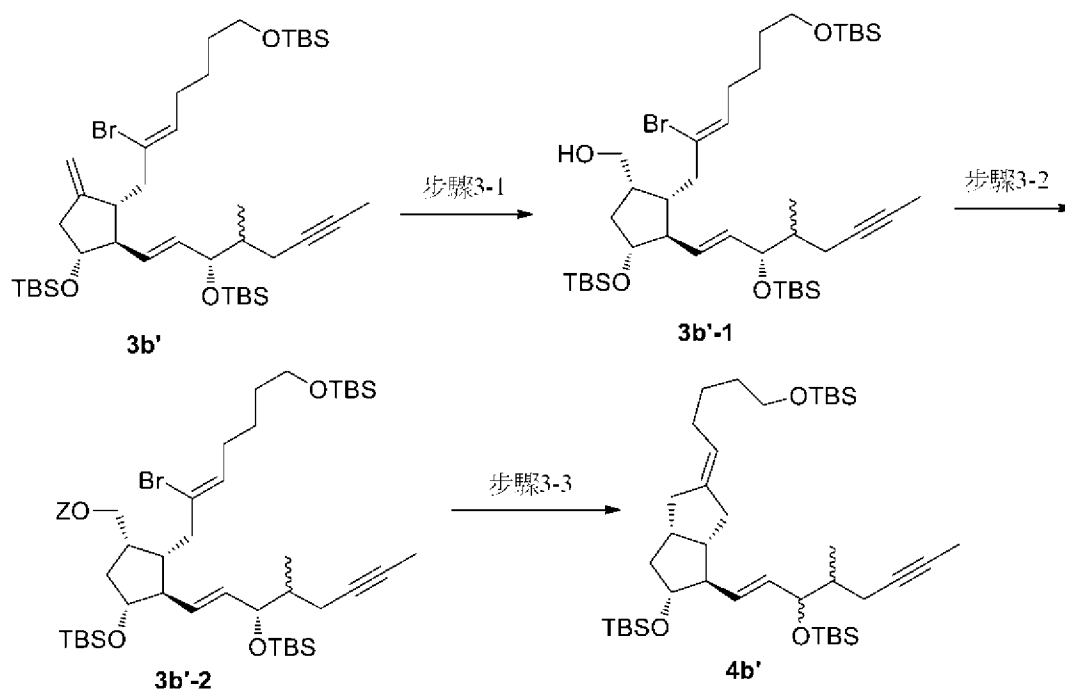
流程J-1



該式**4b'**化合物係由式**(R)-1''**化合物與衍生自式**L_{2b}**之乙炔基錫烷的銅酸鹽經由偶合反應先形成式**2b'**化合物(步驟1)來製備，式**(R)-1''**化合物含有低於0.5%幾何異構體(E-異構體)。在含CH₂Br₂-Zn之烯化條件下，在路易斯酸，諸如TiCl₄存在下以良好產率，將式**2b'**之偶合產物轉化為包含末端雙鍵之式**3b'**化合物(步驟2)。使式**3b'**化合物在Pd(dppf)₂Cl₂及Na₂CO₃存在下與硼試劑9-硼雙環[3.3.1]壬烷(9-BBN)發生分子內鈴木交叉偶合反應，形成式**4b'**化合物(步驟3)。

【0111】 式**3b'**化合物亦經歷分子內交叉偶合反應。分子內交叉偶合反應涉及三個階段，硼氫化-氧化(步驟3-1)、烷基磺化(步驟3-2)及分子內交叉偶合反應(步驟3-3)，如流程J-2中所示。

流程J-2



【0112】 流程J-2之步驟3-1涉及硼氫化-氧化反應。使式**3b'**化合物與硼試劑反應，接著用鹼性過氧化氫氧化，從而得到式**3b'-1**之醇化合物。適合之硼試劑包括(但不限於) Py_2BH_2 、四氫硼酸鈉、硼烷-THF、硼烷-DMS及9-BBN。

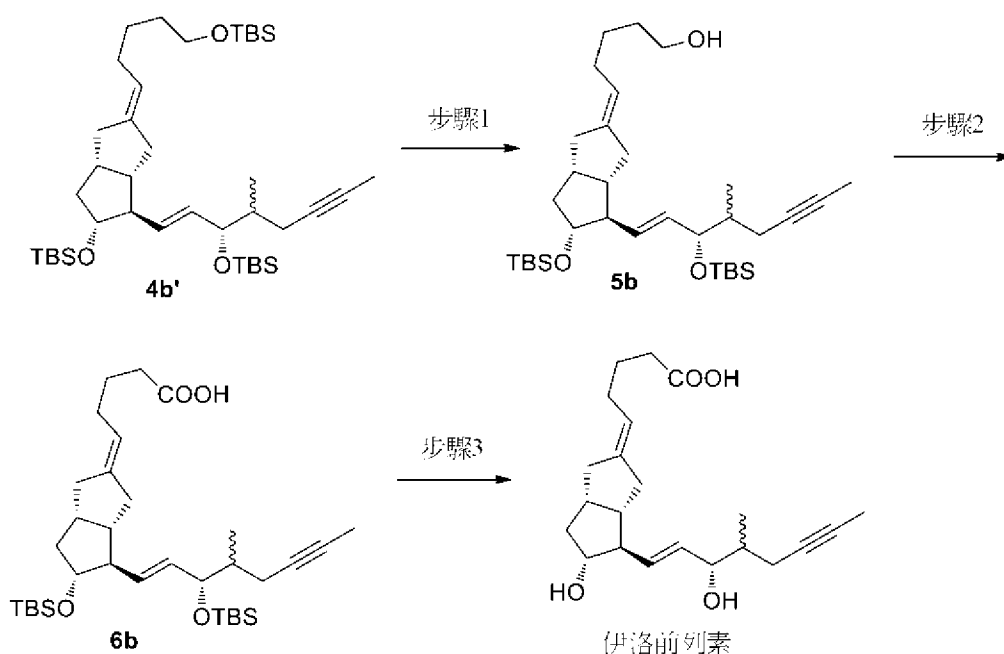
【0113】 在流程J-2之步驟3-2中，使式**3b'-1**之醇化合物進一步進行磺醯化反應以得到式**3b'-2**化合物，其中Z為由烷磺醯基、芳磺醯基及芳烷基磺醯基組成之磺醯基，諸如甲磺醯基或對甲苯磺醯基。磺醯化反應藉由使用適當磺醯基供體(諸如，甲磺醯氯或對甲苯磺醯氯)在鹼(諸如胺，例如三乙胺)存在下實現。

【0114】 流程J-2之步驟3-3涉及分子內交叉偶合反應。藉由式**3b'-2**化合物之分子內環化反應在適合的鹼條件下製備式**4b'**之碳前列腺環素類似物。在一些實施例中，分子內環化反應藉由在約 -70°C 至約 50°C 範圍內之溫度下在適合溶劑中使用適合鹼來達成。適合之鹼包括(但不限於)正丁基鋰、二級丁基鋰、三級丁基鋰及其混合物。適合之溶劑包括(但不限於)

四氫呋喃、醚、甲苯及其混合物。

【0115】隨後，如流程K中所描繪，使用氧化鋁移除在式**4b'**化合物之C1處一級醇之TBS保護基以形成式**5b**化合物(步驟1)。流程K之步驟2係關於氧化反應。在此反應中，式**5b**之一級醇藉由使用2,2,6,6-四甲基哌啶-1-氧化物(TEMPO)/雙(乙醯氧基)碘苯(BAIB)氧化條件氧化以形成包含羧基之式**6b**的經保護之伊洛前列素。使用酸或TBAF用於移除TBS保護基以便形成伊洛前列素(步驟3)。

流程K

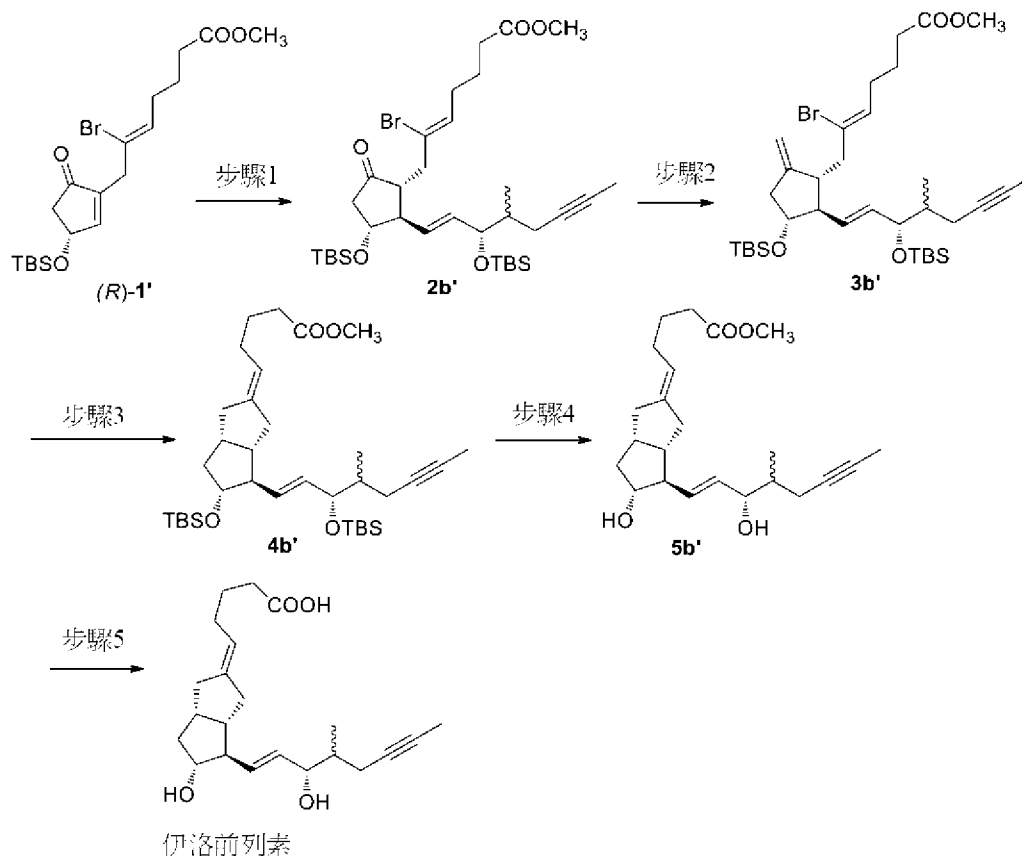


【0116】HPLC分析顯示，所獲得之粗物質伊洛前列素之幾何異構體(Z-異構體)低於0.5%，其滿足如WO 2019202345中所揭示低於或等於0.6%之品質要求。因此，與WO 2019202345用於合成之伊洛前列素的方法相比，本發明之方法包含較少步驟且具有較高產率，且所得粗物質伊洛前列素中之幾何異構體(Z-異構體)可控制為0.6%，以使得昂貴製備型HPLC方法為不必要的，且因此可顯著降低伊洛前列素之分離及純化成本。

伊洛前列素之合成

【0117】 流程L描繪自式(*R*)-1'之化合物(Y為-COOR₁且R₁為甲基，在式(*R*)-1中)的伊洛前列素之合成。如流程L中所示，

流程L



該式4b'之TBS保護之16*S*-伊洛前列素的甲基酯係由式(*R*)-1'化合物製備，式(*R*)-1'化合物含有低於0.5%幾何異構體(*E*-異構體)及與衍生自式L_{2a} (其含有低於0.2% (3*R*)-對映異構體)之乙炔基錫烷的銅酸鹽經由偶合反應以形成式2b'化合物(步驟1)。在含CH₂Br₂-Zn之烯化條件下，在路易斯酸，諸如TiCl₄存在下以良好產率，將式2b'之偶合產物轉化為包含末端雙鍵之式3b'化合物(步驟2)。使式3b'化合物在Pd(dppf)₂Cl₂及Na₂CO₃存在下與硼試劑9-硼雙環[3.3.1]壬烷(9-BBN)進行分子內鈴木交叉偶合反應，形成式4b'化合物(步驟3)。使用TBAF移除式4b'化合物之TBS保護基以形成式

5b'化合物(步驟4)，且在鹼性條件下進行水解步驟以形成伊洛前列素(步驟5)。

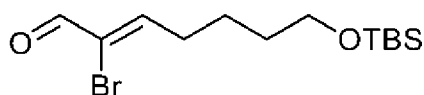
【0118】 HPLC分析顯示，粗物質伊洛前列素之幾何異構體(Z-異構體)低於0.5%，其滿足如WO 2019/202345中所揭示低於或等於16*S*-伊洛前列素之Z-異構體的0.6%或低於或等於0.2%之15-*epi*-伊洛前列素之品質要求。因此，與WO 20192/02345之用於合成伊洛前列素的方法相比，本發明之方法包含較少步驟且具有更高產率，且幾何異構體(Z-異構體)可控制為0.6%且15-*epi*-伊洛前列素可控制為低於0.2%，以使得昂貴製備型HPLC方法為不必要的，且因此可顯著降低伊洛前列素之分離及純化成本。

【0119】 本文中所揭示及主張之所有化合物及/或方法可鑒於本發明在無不當實驗之情況下製成及執行。雖然已根據較佳實施例描述本發明之化合物及方法，但熟習此項技術者應清楚變化可在不背離本發明之概念、精神及範疇的情況下應用於本文所描述之組合物及/或方法中及步驟中或方法之步驟順序中。為熟習此項技術者顯而易知之全部該等類似取代及修改均視為在如由所附申請專利範圍所定義之本發明之精神、範疇及概念內。

實例

實例1

(*Z*)-2-溴-7-((三級丁基二甲基矽烷基)氧基)庚-2-烯醛(A2)



【0120】 將N-溴代丁二醯亞胺(436.1 g，2.45莫耳)添加至(*E*)-7-((三級丁基二甲基矽烷基)氧基)庚-2-烯醛(330.0 g，1.36莫耳)、吡啶N-氧化物

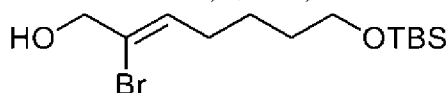
(258.9 g, 2.72莫耳)及乙腈(1.65 L)之混合物中。反應完成後，反應混合物用10% NaHCO₃水溶液(1.6 L)及乙酸乙酯(1.6 L)淬滅，隨後反應混合物經相分離。收集有機層且經無水Na₂SO₄乾燥。過濾出固體且在真空下蒸發掉有機溶劑，得到783.2 g粗化合物。粗產物之HPLC分析顯示，發現0.35% *E*-形式異構體。

【0121】 ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) : δ 9.235(s, 1H), 7.189 (t, 1H, *J*=7.2 Hz), 3.686-3.626 (m, 2H), 2.615-2.483 (m, 2H), 1.762-1.555 (m, 4H), 0.944-0.920(m, 9H), 0.078-0.070 (m, 6H)。

【0122】 ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) : δ 186.159, 155.784, 128.869, 62.472, 32.256, 31.823, 25.956, 25.660, 24.021, 18.336, -5.300, -5.322。

實例2

(*Z*)-2-溴-7-((三級丁基二甲基矽烷基)氧基)庚-2-烯-1-醇(A3)

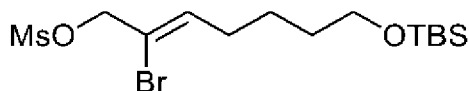


【0123】 將(*Z*)-2-溴-7-((三級丁基二甲基矽烷基)氧基)庚-2-烯醛(668.3 g, 來自實例1之粗產物)用無水THF (3.4 L)稀釋，隨後使溶液冷卻至0°C，且接著在0°C下添加2.0M硼氫化鈉(340 mL, 0.68莫耳)。添加後，藉由TLC檢驗反應。在低於10°C之溫度下藉由10% NH₄Cl水溶液(3 L)淬滅混合物且在相同溫度下保持攪拌10分鐘。反應混合物進行相分離，且用乙酸乙酯萃取水層。合併有機層且經無水Na₂SO₄乾燥。過濾出固體且在真空下蒸發掉有機溶劑。粗產物使用己烷及乙酸乙酯之混合物作為梯度溶離劑藉由矽膠層析純化。標題化合物之產率為276.8 g (63 %，2步驟自實例1中起始)。

【0124】 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) : δ 5.996 (t, 1H, $J=7.2$ Hz), 4.242-4.228 (m, 2H), 3.612 (t, 2H, $J=6$ Hz), 2.241-2.188 (q, 2H, $J=7.6$ Hz), 1.575-1.424(m, 4H), 0.908-0.887 (m, 9H), 0.091-0.041(m, 6H)。

實例3

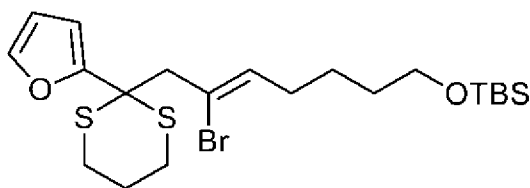
(Z)-2-溴-7-((三級丁基二甲基矽烷基)氧基)庚-2-烯-1-基甲烷磺酸酯(A4)



【0125】 (Z)-2-溴-7-((三級丁基二甲基矽烷基)氧基)庚-2-烯-1-醇 (270 g, 835毫莫耳, 來自實例2)用二氯甲烷(2.7 L)溶解, 隨後使溶液冷卻至 0°C 。隨後在 0°C 下向其中添加三乙胺(101.4 g, 1莫耳)及甲烷磺醯氯(105.2 g, 918毫莫耳)。將反應混合物在 0°C 下攪拌30分鐘。藉由TLC監測證實反應之完成。反應混合物用10% NaHCO_3 水溶液(3 L)淬滅, 且反應混合物經相分離。收集有機層且經無水 Na_2SO_4 乾燥。過濾出固體且在真空下蒸發掉有機溶劑, 得到367 g粗化合物。

實例4

(Z)-((6-溴-7-(2-(呋喃-2-基)-1,3-二噻烷-2-基)庚-5-烯-1-基)氧基)(三級丁基)二甲基矽烷(A5)



【0126】 在 -70°C 下向2-(1,3-二噻烷-2-基)呋喃(226.4 g, 1.21莫耳)於無水THF (1.13 L)中之溶液中逐滴添加1.6M (658 mL, 1.05莫耳)正丁基鋰/己烷且在相同溫度下攪拌30 min。在 -70°C 下將(Z)-2-溴-7-((三級丁基二甲基矽烷基)氧基)庚-2-烯-1-基甲烷磺酸酯(325.2 g, 810毫莫耳, 來自實例3)及THF (813 mL)之溶液添加至反應瓶中。隨後使反應混合物升溫

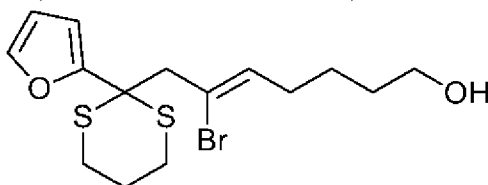
至0°C且在相同溫度下保持攪拌1小時。藉由TLC監測證實反應之完成。反應混合物用10% NH₄Cl水溶液(3 L)淬滅，且反應混合物經相分離。收集有機層且經無水Na₂SO₄乾燥。過濾出固體且在真空下蒸發掉有機溶劑，得到531 g粗化合物。

【0127】 ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) : δ 7.430-7.428 (m, 1H), 6.554-6.546 (m, 1H), 6.344-6.331 (m, 1H), 5.541 (t, 1H, *J*=7.2 Hz), 3.581 (t, 2H, *J*=6 Hz), 3.230 (s, 2H), 2.911-2.840 (m, 2H), 2.728-2.674 (m, 2H), 2.109-1.876 (m, 4H), 1.521-1.452 (m, 2H), 1.392-1.335 (m, 2H), 0.942-0.855(m, 9H), 0.049-0.005 (m, 6H)。

【0128】 ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) : δ 152.338, 142.273, 135.253, 117.947, 112.331, 110.623, 62.889, 52.984, 51.937, 32.188, 31.398, 27.899, 25.994, 25.721, 25.083, 24.438, 18.351, -5.239。

實例5

(*Z*)-6-溴-7-(2-(呋喃-2-基)-1,3-二噻烷-2-基)庚-5-烯-1-醇(A6)



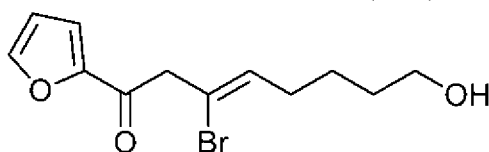
【0129】 將(*Z*)-((6-溴-7-(2-(呋喃-2-基)-1,3-二噻烷-2-基)庚-5-烯-1-基)氧基)(三級丁基)二甲基矽烷(531 g，來自實例4之粗產物)用THF (5.3 L)稀釋，且向其中添加1N HCl水溶液(1.08 L)。在室溫下攪拌反應物且藉由TLC檢驗反應進程。反應完成後，混合物用10% NaHCO₃水溶液(5.3 L)中和至pH 7-8，且反應混合物經相分離。收集有機層且經無水Na₂SO₄乾燥。過濾出固體且在真空下蒸發掉有機溶劑，得到粗化合物。粗產物使用己烷及乙酸乙酯之混合物作為梯度溶離劑藉由矽膠層析純化。標題化合物

之產率為174.1 g (55 % , 3個步驟始於實例3)。

【0130】 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) : δ 7.425 (s, 1H), 6.546-6.537 (m, 1H), 6.341-6.328 (m, 1H), 5.550 (t, 1H, $J=6.8$ Hz), 3.607 (t, 2H, $J=6.8$ Hz), 3.225 (s, 2H), 2.903-2.831 (m, 2H), 2.724-2.669 (m, 2H), 2.124-2.015 (m, 4H), 1.657-1.497 (m, 2H), 1.423-1.347 (m, 2H)。

實例6

(Z)-3-溴-1-(呋喃-2-基)-8-羥基辛-3-烯-1-酮(A7)



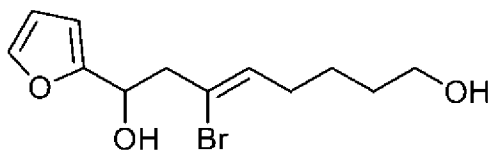
【0131】 在室溫下向(Z)-6-溴-7-(2-(呋喃-2-基)-1,3-二噻烷-2-基)庚-5-烯-1-醇(172.2 g , 456毫莫耳)於甲醇(3.4 L)及水(86 mL)中之溶液中添加PIFA (196.2 g , 456毫莫耳)。藉由TLC監測證實反應之完成。在反應完成之後，濃縮混合物以移除甲醇。隨後殘餘物用乙酸乙酯及20% $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 水溶液(4 L)萃取且反應混合物經相分離。收集有機層且用10% NaHCO_3 水溶液(4 L)萃取。收集有機層且經無水 Na_2SO_4 乾燥。過濾出固體且在真空下蒸發掉有機溶劑，得到261.3 g粗化合物。

【0132】 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) : δ 7.593-7.590 (s, 1H), 7.245-7.235 (m, 1H), 6.542-6.530 (m, 1H), 5.865 (t, 1H, $J=7.2$ Hz), 3.949 (s, 2H), 3.637-3.606 (m, 2H), 2.248-2.194 (m, 2H), 1.615-1.453 (m, 4H)。

【0133】 $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) : δ 184.459, 152.186, 146.896, 134.023, 118.251, 117.932, 112.536, 62.495, 50.168, 32.013, 31.224, 24.370。

實例7

(Z)-3-溴-1-(呋喃-2-基)辛-3-烯-1,8-二醇(A8)



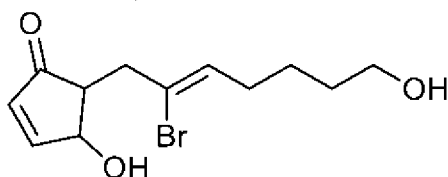
【0134】 (Z)-3-溴-1-(呋喃-2-基)-8-羥基辛-3-烯-1-酮(261.3 g，來自實例6之粗產物)用無水THF (2.6 L)稀釋，隨後使溶液冷卻至0°C且在0°C下接著添加1.0 M硼氫化鈉(456 mL，456毫莫耳)。添加後，藉由TLC檢驗反應。混合物在低於10°C之溫度下藉由10% NH₄Cl_(aq) (4 L)淬滅。隨後收集有機層且用10% NaHCO₃水溶液(4 L)萃取。收集有機層且經無水Na₂SO₄乾燥。過濾出固體且在真空下蒸發掉有機溶劑，得到粗化合物。粗產物使用己烷及乙酸乙酯之混合物作為梯度溶離劑藉由矽膠層析純化。標題化合物之產率為85.75 g (65%，從實例6開始的2個步驟)。

【0135】 ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.392-7.389 (s, 1H), 6.343-6.330 (m, 1H), 6.281-6.273 (m, 1H), 5.787 (t, 1H, *J*=7.2 Hz), 5.062-5.028 (m, 1H), 3.631 (t, 2H, *J*=6.4 Hz), 2.953-2.934 (m, 2H), 2.232-2.178 (m, 2H), 1.578-1.447 (m, 4H)。

【0136】 ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ155.085, 142.175, 132.482, 123.002, 110.183, 106.623, 77.379, 65.379, 62.540, 47.717, 31.914, 31.011, 24.408。

實例8

(Z)-5-(2-溴-7-羥基庚-2-烯-1-基)-4-羥基環戊-2-烯酮(A9)

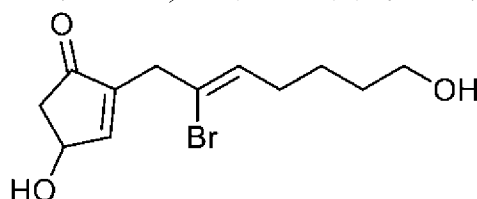


【0137】 將1.0 mM K₂HPO₄ (1.7L，1.7毫莫耳)添加至(Z)-3-溴-1-

(呋喃-2-基)辛-3-烯-1,8-二醇(83.3 g, 288毫莫耳, 來自實例7)於THF (125 mL)混合物之溶液中, 且隨後加熱反應物至回流且保持攪拌。藉由TLC監測證實反應之完成。反應完成後, 藉由乙酸乙酯(2 L)萃取混合物, 且反應混合物經相分離。收集有機層且經無水Na₂SO₄乾燥。過濾出固體且在真空下蒸發掉有機溶劑, 得到81.2 g粗化合物。

實例9

(Z)-2-(2-溴-7-羥基-庚-2-烯-1-基)-4-羥基環戊-2-烯酮(1a)



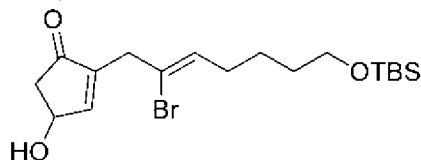
【0138】 在室溫下向粗物質(Z)-5-(2-溴-7-羥基庚-2-烯-1-基)-4-羥基環戊-2-烯酮(81.2 g, 來自實例8之粗產物)於THF (810 mL)中之溶液中添加三乙胺(28.4 g, 280 mole)及氯醛水合物(4.65 g, 28.1 mmol)。藉由TLC監測證實反應之完成。混合物藉由10% NH₄Cl水溶液(800 mL)洗滌且經無水Na₂SO₄乾燥。過濾出固體且在真空下蒸發掉有機溶劑。粗產物使用己烷及乙酸乙酯之混合物作為梯度溶離劑藉由矽膠層析純化。標題化合物之產率為42.1 g (51 %, 2 steps)。

【0139】 ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.332-7.277 (m, 1H), 5.824 (t, 1H, J=7.2 Hz), 4.981-4.967 (m, 1H), 3.641 (t, 2H, J=6 Hz), 3.335 (s, 2H), 2.871-2.809 (m, 1H), 2.366-2.315 (m, 1H), 2.234-2.181 (m, 2H), 1.608-1.469 (m, 4H)。

【0140】 ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 205.445, 158.478, 143.753, 131.791, 122.501, 77.379, 68.377, 62.570, 44.688, 36.757, 31.967, 31.049, 24.431。

實例9-1

(Z)-2-(2-溴-7-((三級丁基二甲基矽烷基)氧基)庚-2-烯-1-基)-4-羥基環戊-2-烯酮(1b, 流程A, 步驟10)

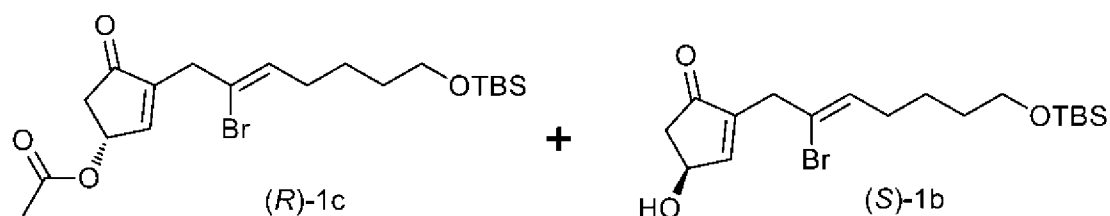


【0141】 將(Z)-2-(2-溴-7-((三級丁基二甲基矽烷基)氧基)庚-2-烯-1-基)-4-羥基環戊-2-烯酮(54.3 g, 188 mmol, 來自實例12)溶解於乙酸乙酯(540 mL)中。隨後向其中添加(28.12 g, 411 mmol)及三級丁基二甲基矽烷基氯化物(28.25 g, 188 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物。藉由TLC監測證實反應之完成。反應混合物用10% NaHCO₃水溶液(600 mL)淬滅，且反應混合物經相分離。收集有機層且經無水Na₂SO₄乾燥。過濾出固體且在真空下蒸發掉有機溶劑，得到粗化合物。粗產物使用己烷及乙酸乙酯之混合物作為梯度溶離劑藉由矽膠層析純化。標題化合物之產率為42.8 g (56%)。

【0142】 ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.313-7.305 (m, 1H), 5.833-5.798 (m, 1H), 4.984 (m, 1H), 3.626-3.597 (m, 2H), 3.329 (m, 2H), 2.872-2.810 (m, 1H), 2.360-2.308 (m, 1H), 2.206-2.170 (m, 2H), 1.552-1.433 (m, 4H), 0.918-0.886 (m, 9H), 0.053- -0.010 (m, 6H)

實例9-2

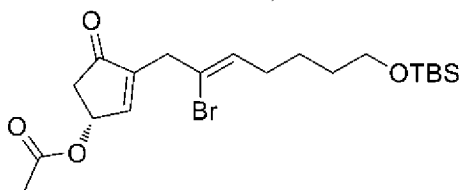
乙酸(*R,Z*)-3-(2-溴-7-((三級丁基二甲基矽烷基)氧基)庚-2-烯-1-基)-4-酮基環戊-2-烯-1-酯(**(R)**-1c)及(*S,Z*)-2-(2-溴-7-((三級丁基二甲基矽烷基)氧基)庚-2-烯-1-基)-4-羥基環戊-2-烯酮(**(S)**-1b)
(**(S)**-1b及**(R)**-1c, 流程C, 步驟1)



【0143】 將(Z)-2-(2-溴-7-((三級丁基二甲基矽烷基)氧基)庚-2-烯-1-基)-4-羥基環戊-2-烯酮(42.8 g, 106毫莫耳, 來自實例9-1)用己烷(430 mL)溶解, 隨後向其中添加乙酸乙酯(43 mL)及脂肪酶SL (2.1 g, 5% w.t.)。且在室溫下攪拌反應混合物。藉由反應轉化率接近50%之HPLC分析確認反應完成。轉化率大於 $50\pm 3\%$ 。隨後過濾反應混合物且收集濾液。對濾液進行濃縮以獲得45.21 g粗混合物化合物。

實例9-3

乙酸(*R,Z*)-3-(2-溴-7-((三級丁基二甲基矽烷基)氧基)庚-2-烯-1-基)-4-酮基環戊-2-烯-1-酯((*R*)-1c, 流程C, 步驟2)



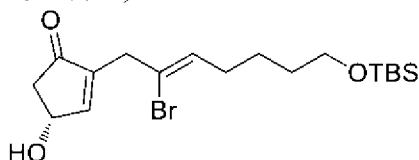
【0144】 將(*R,Z*)-3-(2-溴-7-((三級丁基二甲基矽烷基)氧基)庚-2-烯-1-基)-4-酮基環戊-2-烯-1-基乙酸酯((*R*)-1c)及(*S,Z*)-2-(2-溴-7-((三級丁基二甲基矽烷基)氧基)庚-2-烯-1-基)-4-羥基環戊-2-烯酮((*S*)-1b) (45.21 g, 來自實例9-2之粗產物)之混合物用甲苯(450 mL)溶解。且向其中添加三苯膦(14.7 g, 56毫莫耳)且保持攪拌, 直至將三苯膦固體溶解於甲苯中, 隨後冷卻至 -10°C 且在相同溫度下保持攪拌。且向其中添加乙酸(3.36 g, 56毫莫耳)及偶氮二甲酸二異丙酯(11.3 g, 56毫莫耳)。且在 -10°C 下攪拌反應混合物。藉由TLC確認反應之完成。隨後濃縮反應混合物且藉由矽膠層析, 且粗產物藉由使用己烷與乙酸乙酯之混合物作為梯度溶離劑來純化。

標題化合物之產率為42.27 g (89.5%，2步驟)。產物之HPLC分析顯示，發現0.63%對映異構體。

【0145】 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) : δ 7.305-7.298 (m, 1H), 5.835-5.800 (m, 2H), 3.607 (t, 2H, $J=6.4$ Hz), 3.346-3.344 (m, 2H), 2.908-2.846 (m, 1H), 2.396-2.344 (m, 1H), 2.184-2.166 (m, 2H), 2.082 (s, 3H), 1.529-1.453 (m, 4H), 0.892-0.878 (m, 9H), 0.046-0.032 (m, 6H)。

實例9-4

(*R,Z*)-2-(2-溴-7-((三級丁基二甲基矽烷基)氧基)庚-2-烯-1-基)-4-羥基環戊-2-烯酮((*R*)-1b，流程C，步驟3)



【0146】 將乙酸(*R,Z*)-3-(2-溴-7-((三級丁基二甲基矽烷基)氧基)庚-2-烯-1-基)-4-酮基環戊-2-烯-1-酯(42.27 g，來自實例9-3)溶解於丙酮(20 mL)及磷酸鹽緩衝液(420 mL)中且藉由添加3M NaOH水溶液將pH值調節至pH 8.5。向其中添加脂肪酶SL (4.2 g，10% w.t.)且在室溫下攪拌反應混合物。藉由HPLC分析檢查反應完成，標題化合物之對映異構體過量大於99.0%。隨後在過濾期間移除脂肪酶樹脂。隨後收集且濃縮濾液，粗產物藉由矽膠層析，藉由使用己烷與乙酸乙酯之混合物作為梯度溶離劑來純化。標題化合物之產率為37.09 g (96.8%)。產物之HPLC分析顯示，發現0.28%對映異構體。

【0147】 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) : δ 7.309 (m, 1H), 5.815 (t, 1H, $J=6.4$ Hz), 4.988 (m, 1H), 3.610 (t, 2H, $J=6.4$ Hz), 3.326 (m, 2H), 2.874-2.812 (m, 1H), 2.362-2.357 (m, 1H), 2.315-2.150 (m, 2H), 2.072-

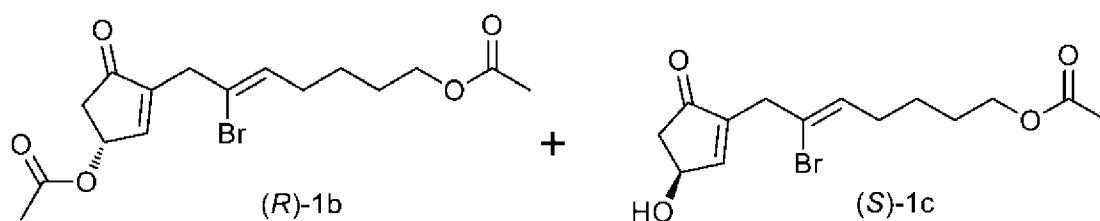
2.057 (m, 1H), 1.550-1.429 (m, 4H), 0.888 (m, 9H), 0.044- -0.009 (m, 6H)。

【0148】 ^{13}C -NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 204.917, 157.728, 144.088, 132.126, 122.092, 77.324, 68.557, 62.872, 44.693, 36.708, 32.260, 31.971, 31.167, 25.967, 25.353, 24.431, 18.354, -5.275。

實例10

乙酸(*R,Z*)-3-(7-乙醯氧基-2-溴庚-2-烯-1-基)-4-酮基環戊-2-烯-1-酯(**(R)-1b**)及乙酸(*S,Z*)-6-溴-7-(3-羥基-5-酮基環戊-1-烯-1-基)庚-5-烯-1-酯(**(S)-1c**)

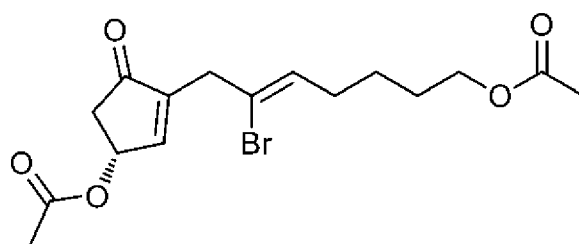
(從1a到(*R*)-1b及(*S*)-1c)



【0149】 將(*Z*)-2-(2-溴-7-羥基庚-2-烯-1-基)-4-羥基環戊-2-烯酮 (42.1 g, 145.6毫莫耳, 來自實例9)用甲基異丁基酮(420 mL)溶解, 隨後向其中添加乙酸乙烯酯(41.3 g, 479毫莫耳)及脂肪酶SL (2.11 g, 5% w.t.)。且在室溫下攪拌反應混合物。藉由反應轉化率接近50%之HPLC確認反應完成。轉化率大於 $50 \pm 3\%$ 。隨後過濾反應混合物且收集濾液。對濾液進行濃縮以獲得55.1 g粗混合物化合物。

實例11

乙酸(*R,Z*)-3-(7-乙醯氧基-2-溴庚-2-烯-1-基)-4-酮基環戊-2-烯-1-酯 (從(*R*)-1b及(*S*)-1c到(*R*)-1d)



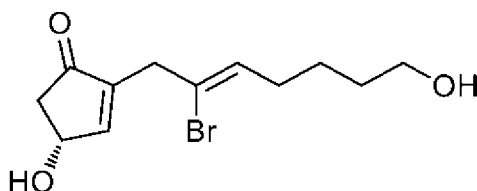
【0150】 將乙酸(*R,Z*)-3-(7-乙醯氧基-2-溴庚-2-烯-1-基)-4-酮基環戊-2-烯-1-酯(**(R)**-1b)及乙酸(*S,Z*)-6-溴-7-(3-羥基-5-酮基環戊-1-烯-1-基)庚-5-烯-1-酯(**(S)**-1c) (55.1 g, 來自實例10之粗產物)之混合物用甲苯(551 mL)溶解。隨後向其中添加三苯膦(21.82 g, 83毫莫耳)、乙酸(5.0 g, 83毫莫耳)及偶氮二羧酸二異丙酯(16.82 g, 83毫莫耳)。且在室溫下攪拌反應混合物。藉由TLC確認反應之完成。隨後濃縮反應混合物且藉由矽膠層析, 且粗產物藉由使用己烷與乙酸乙酯之混合物作為梯度溶離劑來純化。標題化合物之產率為43.5 g (80%, 2步驟)。產物之HPLC分析顯示, 未發現對映異構體。

【0151】 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 7.311-7.305 (m, 1H), 5.829-5.774 (m, 2H), 4.056 (t, 2H, $J=6.8$ Hz), 3.348-3.343 (m, 2H), 2.912-2.850 (m, 1H), 2.402-2.350 (m, 1H), 2.215-2.161 (m, 2H), 2.085 (s, 3H), 2.038 (s, 3H), 1.668-1.606 (m, 2H), 1.504-1.428 (m, 2H)。

實例12

(*R,Z*)-2-(2-溴-7-羥基庚-2-烯-1-基)-4-羥基環戊-2-烯酮

(從(**R**)-1d到(**R**)-1e)



【0152】 將乙酸(*R,Z*)-3-(7-乙醯氧基-2-溴庚-2-烯-1-基)-4-酮基環戊-2-烯-1-酯(11.2 g, 來自實例11)溶解於丙酮(11 mL)及磷酸鹽緩衝液(112

mL)中且藉由添加1N NaOH水溶液使pH值調節至pH 8.5。向其中添加Novozym 435 (5.6 g, 50% w.t.)且將反應混合物在室溫下攪拌。藉由HPLC分析檢查反應完成，且在過濾期間移除脂肪酶樹脂。隨後收集且濃縮濾液，粗產物藉由矽膠層析，藉由使用己烷與乙酸乙酯之混合物作為梯度溶離劑來純化。標題化合物之產率為6.16 g (71%)。

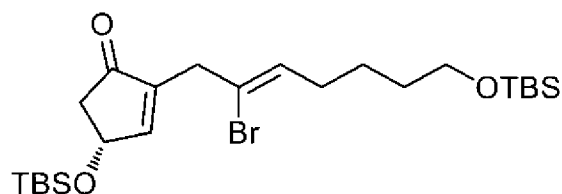
【0153】 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 7.334-7.329 (m, 1H), 5.813 (t, 1H, $J=7.2$ Hz), 4.966-4.950 (m, 1H), 3.624 (t, 2H, $J=6.4$ Hz), 3.323 (s, 2H), 2.857-2.796 (m, 1H), 2.354-2.303 (m, 1H), 2.224-2.170 (m, 2H), 1.612-1.437 (m, 4H)。

【0154】 $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ 205.680, 158.759, 143.647, 131.769, 122.516, 68.286, 62.502, 44.673, 36.757, 31.929, 31.041, 24.431。

實例13

(*R,Z*)-2-(2-溴-7-((三級丁基二甲基矽烷基)氧基)庚-2-烯-1-基)-4-((三級丁基二甲基矽烷基)氧基)環戊-2-烯酮

(從(*R*)-1 e到(*R*)-1f)



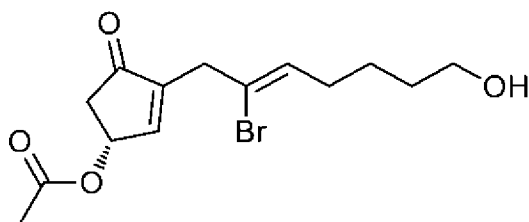
【0155】 將(*R,Z*)-2-(2-溴-7-羥基庚-2-烯-1-基)-4-羥基環戊-2-烯酮 (2.76 g, 9.5 mmol, 來自實例12)溶解於乙酸乙酯(28 mL)中。隨後向其中添加咪唑(3.9 g, 57 mmol)及三級丁基二甲基矽烷基氯化物(4.32 g, 28.7 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物。藉由TLC監測證實反應之完成。反應混合物用10% NaHCO_3 水溶液(30 mL)淬滅，且反應混合物經相分離。收

集有機層且經無水Na₂SO₄乾燥。過濾出固體且在真空下蒸發掉有機溶劑，得到粗化合物。粗產物使用己烷及乙酸乙酯之混合物作為梯度溶離劑藉由矽膠層析純化。標題化合物之產率為4.1 g (83 %)。

【0156】 ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) : δ 7.191-7.188 (m, 1H), 5.798 (t, 1H, *J*=6.8 Hz), 4.932-4.918 (m, 1H), 3.610 (t, 2H, *J*=6.4 Hz), 3.378-3.251 (q, 2H, 16.4 Hz), 2.795-2.734 (dd, 1H, *J*=6, 18.4 Hz), 2.317-2.266 (dd, 1H, *J*= 2, 18.4 Hz), 2.206-2.152 (q, 2H, 7.6 Hz), 1.597-1.430 (m, 4H), 0.906-0.889 (m, 18H), 0.129-0.036 (m, 12H)。

實例14

乙酸(*R,Z*)-3-(2-溴-7-羥基庚-2-烯-1-基)-4-酮基環戊-2-烯-1-酯
(從(R)-1d到(R)-1g)



【0157】 將(*R,Z*)-3-(7-乙醯氧基-2-溴庚-2-烯-1-基)-4-酮基環戊-2-烯-1-基乙酸酯(54.1 g，來自實例11之粗產物)溶解於甲基三級丁基醚(541 mL)及甲醇(54 mL)中。向其中添加Novozym 435 (5.6 g，50% w.t.)且將反應混合物在室溫下攪拌。藉由HPLC分析檢查反應完成，且在過濾期間移除脂肪酶樹脂。隨後收集且濃縮濾液，粗產物藉由矽膠層析，藉由使用己烷與乙酸乙酯之混合物作為梯度溶離劑來純化。標題化合物之產率為27.5 g (57%)。

【0158】 ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) : δ 7.314-7.309 (m, 1H), 5.823 (t, 1H, *J*= 7.2 Hz), 5.782-5.766 (m, 1H), 3.643 (t, 2H, *J*= 6.4 Hz), 3.343 (m, 2H), 2.909-2.847 (dd, 1H, *J*=6, 18.8 Hz), 2.403-2.351 (dd, 1H,

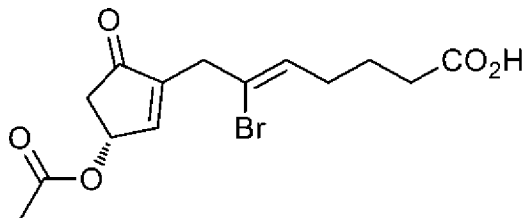
第 63 頁(發明說明書)

$J = 2, 18.8 \text{ Hz}$), 2.218-2.164 (q, 2H), 2.085 (s, 3H), 1.602-1.462 (m, 4H)。

實例15

(*R,Z*)-7-(3-乙醯氧基-5-酮基環戊-1-烯-1-基)-6-溴庚-5-烯酸

(從(*R*)-1g到(*R*)-1h)



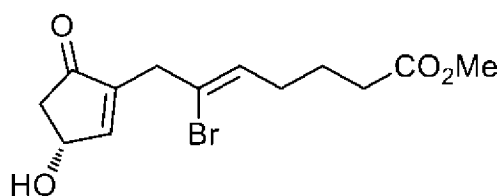
【0159】 向(*R,Z*)-3-(2-溴-7-羥基庚-2-烯-1-基)-4-酮基環戊-2-烯-1-基乙酸酯(27.2 g, 來自實例14之粗產物)於乙腈及水(544 mL, v/v=1/1)之混合物於中之溶液中添加二乙醯氧基碘苯(88.26 g, 274毫莫耳)及2,2,6,6-四甲基哌啶-1-羥氧基(3.89 g, 24.9毫莫耳), 隨後將反應混合物在室溫下攪拌。藉由TLC監測證實反應之完成。反應混合物用1 M $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 水溶液(600 mL)淬滅且反應混合物經相分離。收集有機層且經無水 Na_2SO_4 乾燥。過濾出固體且在真空下蒸發掉有機溶劑, 得到粗化合物。粗產物使用己烷及乙酸乙酯之混合物作為梯度溶離劑藉由矽膠層析純化。標題化合物之產率為28 g (98 %)。

【0160】 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 7.320-7.315 (m, 1H), 5.834-5.777 (m, 2H), 3.354 (m, 2H), 2.919-2.856 (dd, 1H, $J = 6.4, 18.8 \text{ Hz}$), 2.410-2.357 (m, 3H), 2.260-2.206 (m, 2H), 2.092 (s, 3H), 1.795-1.739 (m, 2H)。

實例16

(*R,Z*)-6-溴-7-(3-羥基-5-酮基環戊-1-烯-1-基)庚-5-烯酸甲酯

(從(*R*)-1h到(*R*)-1i)



【0161】 將(*R,Z*)-7-(3-乙醯氧基-5-酮基環戊-1-烯-1-基)-6-溴庚-5-烯酸(27.1 g, 78.5毫莫耳, 來自實例15)溶解於甲醇(220 mL)中, 隨後使溶液冷卻至0°C。隨後向其中添加含硫酸(27.1 g)之甲醇(55mL)。使反應混合物升溫至室溫且在相同溫度下保持攪拌2小時。藉由TLC監測證實反應之完成。緩慢添加冰水(200 mL)以用於淬滅反應, 隨後添加10% NaHCO₃水溶液(450 mL)。在減壓下自反應混合物中移除甲醇, 隨後將乙酸乙酯(600 mL)添加至混合物中以用於萃取。反應混合物經相分離。收集有機層且經無水Na₂SO₄乾燥。過濾出固體且在真空下蒸發掉有機溶劑, 得到粗化合物。粗產物使用己烷及乙酸乙酯之混合物作為梯度溶離劑藉由矽膠層析純化。標題化合物之產率為20.75 g (82%)。產物之HPLC分析顯示, 發現0.71%對映異構體。

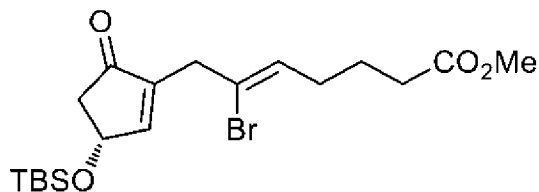
【0162】 ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.330-7.325 (m, 1H), 5.799 (t, 1H, *J*=7.2 Hz), 4.982 (m, 1H), 3.669 (s, 3H), 3.327 (s, 2H), 2.866-2.760 (m, 3H), 2.366-2.314 (m, 3H), 2.234-2.179 (m, 2H), 1.778-1.722 (m, 2H)。

【0163】 ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): 205.286, 173.977, 158.372, 143.624, 130.805, 123.237, 68.430, 51.694, 44.666, 36.711, 33.318, 30.730, 23.520。

實例17

(*R,Z*)-6-溴-7-(3-((三級丁基二甲基矽烷基)氧基)-5-酮基環戊-1-烯-1-基)庚-5-烯酸甲酯

(從(R)-1i到(R)-1j)



【0164】 將(*R,Z*)-6-溴-7-(3-經基-5-酮基環戊-1-烯-1-基)庚-5-烯酸甲酯(20.0 g, 63 mmol, 來自實例16)溶解於乙酸乙酯(200 mL)中。隨後向其中添加(12.88 g, 189 mmol)及三級丁基二甲基矽烷基氯化物(19.0 g, 126 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物。藉由TLC監測證實反應之完成。反應混合物用10% NaHCO₃水溶液(300 mL)淬滅，且反應混合物經相分離。收集有機層且經無水Na₂SO₄乾燥。過濾出固體且在真空下蒸發掉有機溶劑，得到粗化合物。粗產物使用己烷及乙酸乙酯之混合物作為梯度溶離劑藉由矽膠層析純化。標題化合物之產率為26.02 g (95%)。產物之GC分析顯示，發現0.43% *E*-異構體。

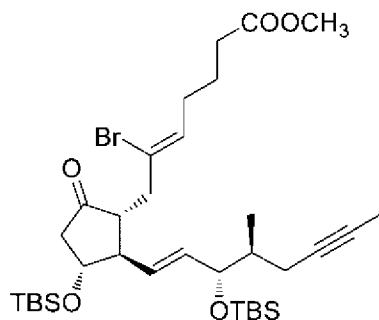
【0165】 ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.220-7.211 (m, 1H), 5.804 (t, 1H, *J*=6.8 Hz), 4.953-4.937 (m, 1H), 3.683 (s, 3H), 3.400-3.275 (m, 2H), 2.811-2.751 (m, 1H), 2.366-2.203 (m, 4H), 1.798-1.724 (m, 2H), 0.930-0.906 (m, 9H), 0.155-0.082 (m, 6H)。

【0166】 ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): 205.035, 173.749, 158.888, 142.850, 130.645, 123.420, 68.976, 51.557, 45.318, 36.749, 33.296, 30.753, 25.789, 23.565, 18.123, -4.639。

實例18

(*Z*)-6-溴-7-((1*R*,2*R*,3*R*)-3-((三級丁基二甲基矽烷基)氧基)-2-((3*S*,4*S*,*E*)-3-((三級丁基二甲基矽烷基)氧基)-4-甲基辛-1-烯-6-炔-1-基)-5-酮基環戊基)庚-5-烯酸甲酯

(從(R)-1j到2a)



【0167】 在-20°C下向噻吩(640 mg, 7.62毫莫耳)於無水THF (6.4 mL)中之溶液中逐滴添加含1.6M (4.4 mL, 6.93毫莫耳)正丁基鋰之己烷, 且將反應混合物在-20°C下攪拌1小時。在1小時之後, 在-40°C下經由插管使溶液轉移至CuCN (2.9 g, 7.62毫莫耳)之漿料及無水THF (29 mL)中, 隨後在-40°C下將反應混合物攪拌1小時, 得到2-噻吩基(氰基)銅鋰溶液。

【0168】 在-70°C下向三級丁基二甲基(((3S,4S,E)-4-甲基-1-(三丁基錫烷基)辛-1-烯-6-炔-3-基)氧基)矽烷(3.77 g, 6.96 mmol)於無水四氫呋喃(37.7 mL)中之溶液中逐滴添加含1.6M (4.4 mL, 6.93毫莫耳)正丁基鋰之正己烷且在相同溫度下攪拌30分鐘。使2-噻吩基(氰基)銅鋰溶液冷卻至-70°C且添加至反應瓶中。在1小時之後, 在-70°C下向其中添加含(R,Z)-6-溴-7-(3-((三級丁基二甲基矽烷基)氧基)-5-酮基環戊-1-烯-1-基)庚-5-烯酸甲酯(1.0 g, 2.32 mmol, 來自實例17)之10 ml THF溶液。藉由TLC監測證實反應完成, 隨後反應混合物用含有氫氧化銨(7.5 mL)之飽和氯化銨水溶液(67.5 mL)淬滅。反應混合物進行相分離, 且用乙酸乙酯萃取水層。合併有機層且經無水Na₂SO₄乾燥。過濾出固體且在真空下蒸發有機溶劑, 得到粗化合物。粗產物使用己烷及乙酸乙酯之混合物作為梯度溶離劑藉由矽膠層析純化。標題化合物之產率為1.32 g (83 %)。

【0169】 ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 5.695 (t, 1H, J=6.8 Hz),

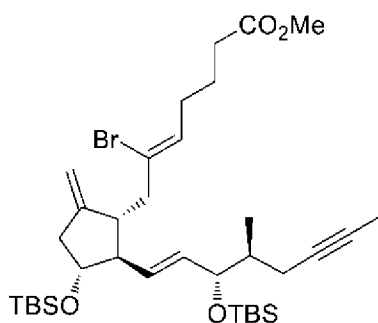
5.534-5.502 (m, 2H), 4.157-4.143 (m, 1H), 4.013-3.985 (m, 1H), 3.670 (s, 3H), 2.784-2.145 (m, 13H), 1.784-1.613 (m, 5H), 0.910-0.860 (m, 21H), 0.068-0.005 (m, 12H)

【0170】 ^{13}C -NMR (100 MHz, CDCl_3) : 216.117, 173.787, 133.545, 130.425, 130.182, 128.452, 128.323, 126.418, 77.750, 77.219, 76.528, 75.747, 73.758, 51.853, 51.550, 50.988, 47.360, 41.576, 39.565, 33.288, 30.662, 25.880, 25.766, 25.744, 23.672, 22.017, 18.154, 17.971, 15.383, 3.474, -3.987, -4.700, -4.738, -4.852。

實例19

(Z)-6-溴-7-((1R,2R,3R)-3-((三級丁基二甲基矽烷基)氧基)-2-((3S,4S,E)-3-((三級丁基二甲基矽烷基)氧基)-4-甲基辛-1-烯-6-炔-1-基)-5-亞甲基環戊基)庚-5-烯酸甲酯

(從2a到3a)



【0171】 在 -40°C 下向活化鋅粉末(330 mg, 5.04毫莫耳)、二溴甲烷(292 mg, 1.68毫莫耳)及無水THF (15 mL)之漿料中添加四氯化鈦(224 mg, 1.18毫莫耳), 隨後使反應混合物溫度加溫至 5°C 且在相同溫度下保持攪拌3天。在3天之後, 向其中添加含(Z)-6-溴-7-((1R,2R,3R)-3-((三級丁基二甲基矽烷基)氧基)-2-((3S,4S,E)-3-((三級丁基二甲基矽烷基)氧基)-4-甲基辛-1-烯-6-炔-1-基)-5-酮基環戊基)庚-5-烯酸甲酯(1.15 g, 1.68毫莫

耳，來自實例18)之無水THF (12 mL)。且在室溫下攪拌反應混合物。藉由TLC監測證實反應之完成。反應混合物用10% NaHCO₃水溶液(200 ml)淬滅，且反應混合物經相分離。收集有機層且經無水Na₂SO₄乾燥。過濾出固體且在真空下蒸發掉有機溶劑，得到粗化合物。粗產物使用己烷及乙酸乙酯之混合物作為梯度溶離劑藉由矽膠層析純化。標題化合物之產率為0.53 g (46 %)。

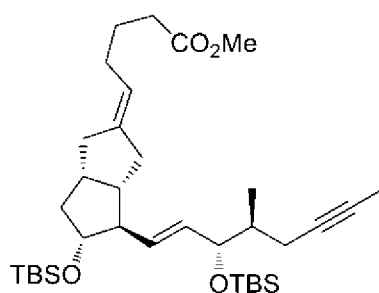
【0172】 ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) : δ 5.644 (t, 1H, *J*=7.2 Hz), 5.448-5.417 (m, 2H), 4.910-4.830 (m, 2H), 3.970-3.902 (m, 2H), 3.666 (s, 3H), 2.643-2.062 (m, 12H), 1.779-1.629 (m, 6H), 0.912-0.862 (m, 21H), 0.070-0.006 (m, 12H)

【0173】 ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) : 173.833, 151.047, 132.505, 131.966, 129.014, 128.551, 108.103, 78.009, 76.308, 76.043, 55.755, 51.519, 46.859, 44.954, 42.631, 39.649, 33.394, 30.654, 25.903, 25.865, 23.725, 22.032, 18.154, 18.032, 15.421, 3.474, 1.008, -3.926, -4.601, -4.662, -4.890。

實例20

(*E*)-5-((3*aS*,4*R*,5*R*,6*aS*)-5-((三級丁基二甲基矽烷基)氧基)-4-((3*S*,4*S*,*E*)-3-((三級丁基二甲基矽烷基)氧基)-4-甲基辛-1-烯-6-炔-1-基)六氫并環戊二烯-2(1*H*)-亞基)戊酸甲酯

(從3a到4a)



第 69 頁(發明說明書)

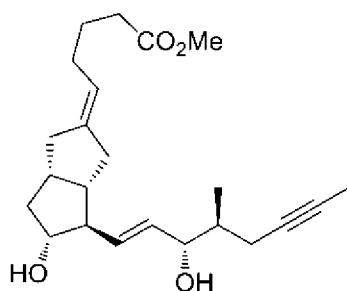
【0174】 在0°C下將含9-BBN之THF (0.5M, 4.38 mL, 2.19毫莫耳) 添加至(Z)-6-溴-7-((1*R*,2*R*,3*R*)-3-((三級丁基二甲基矽烷基)氧基)-2-((3*S*,4*S*,*E*)-3-((三級丁基二甲基矽烷基)氧基)-4-甲基辛-1-烯-6-炔-1-基)-5-亞甲基環戊基)庚-5-烯酸甲酯(500 mg, 0.73 mmol, 來自實例19)於無水THF中之溶液中且在相同溫度下保持攪拌2小時。在2小時之後，向其中添加Pd(dppf)Cl₂ (54 mg, 0.073毫莫耳)及1M Na₂CO₃水溶液(2.2 mL, 2.2毫莫耳)且將反應混合物在60°C下攪拌1小時。藉由TLC監測證實反應之完成。反應混合物用水(25 mL)及乙酸乙酯(25 mL)萃取，且反應混合物經相分離。收集有機層且經無水Na₂SO₄乾燥。過濾出固體且在真空下蒸發掉有機溶劑，得到粗化合物。粗產物使用己烷及乙酸乙酯之混合物作為梯度溶離劑藉由矽膠層析純化。標題化合物之產率為209 mg (47 %)。

【0175】 ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 5.532-5.357 (m, 2H), 5.207-5.172 (m, 1H), 3.974-3.943 (m, 1H), 3.768-3.706 (m, 1H), 3.661 (s, 3H), 2.374-1.156 (m, 21H), 0.916-0.862 (m, 21H), 0.064--0.000 (m, 12H)

【0176】 ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): 174.280, 143.131, 132.717, 131.632, 120.384, 78.312, 78.122, 77.325, 76.202, 56.051, 51.443, 44.445, 42.571, 39.816, 38.252, 37.698, 35.998, 33.501, 28.780, 25.911, 25.076, 22.062, 18.169, 18.100, 15.436, 3.474, 1.008, -3.933, -4.450, -4.601, -4.950。

實例21

(*E*)-5-((3*aS*,4*R*,5*R*,6*aS*)-5-羥基-4-((3*S*,4*S*,*E*)-3-羥基-4-甲基辛-1-烯-6-炔-1-基)六氫并環戊二烯-2(1*H*)-亞基)戊酸甲酯
(從4a到16(*S*)-伊洛前列素甲酯)



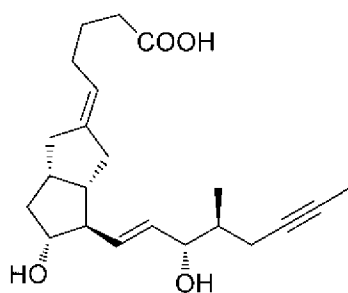
【0177】 將(Z)-6-溴-7-((1*R*,2*R*,3*R*)-3-((三級丁基二甲基矽烷基)氧基)-2-((3*S*,4*S*,*E*)-3-((三級丁基二甲基矽烷基)氧基)-4-甲基辛-1-烯-6-炔-1-基)-5-亞甲基環戊基)庚-5-烯酸甲酯(183 mg, 0.303毫莫耳, 來自實例20)用THF (1.8 mL)稀釋, 且向其中添加1M TBAF (1.8 mL, 1.818毫莫耳)。在室溫下攪拌反應物且藉由TLC檢驗反應進程。反應完成後, 混合物用10% NaHCO₃水溶液(5 mL)中和, 且反應混合物經相分離。收集有機層且經無水Na₂SO₄乾燥。過濾出固體且在真空下蒸發掉有機溶劑, 得到粗化合物。粗產物使用己烷及乙酸乙酯之混合物作為梯度溶離劑藉由矽膠層析純化。標題化合物之產率為109 mg (96 %)。

【0178】 ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 5.496-5.477 (m, 2H), 5.222-5.188 (m, 1H), 3.936-3.912 (m, 1H), 3.723-3.655 (m, 4H), 2.445-1.117 (m, 21H), 0.934-0.917 (m, 3H)。

【0179】 ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): 174.311, 142.653, 134.956, 132.968, 120.816, 77.492, 77.083, 76.916, 76.324, 57.242, 51.519, 45.174, 41.447, 38.168, 38.002, 37.493, 35.854, 33.501, 28.719, 25.061, 22.275, 15.649, 3.528。

實例22

(*E*)-5-((3*aS*,4*R*,5*R*,6*aS*)-5-羥基-4-((3*S*,4*S*,*E*)-3-羥基-4-甲基辛-1-烯-6-炔-1-基)六氫并環戊二烯-2(1*H*)-亞基)戊酸(16(*S*)-伊洛前列素)

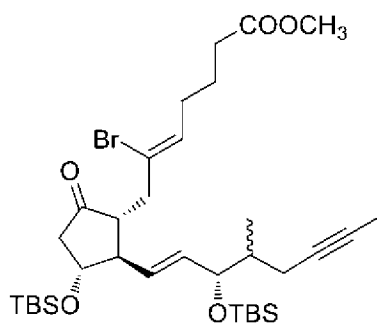


【0180】 將(E)-5-((3aS,4R,5R,6aS)-5-羥基-4-((3S,4S,E)-3-羥基-4-甲基辛-1-烯-6-炔-1-基)六氫并環戊二烯-2(1H)-亞基)戊酸甲酯(100 mg, 0.267毫莫耳, 來自實例21)溶解於甲醇(1 mL)中且在10°C下向其中緩慢逐滴添加氫氧化鈉(23.5 mg, 0.587 mmol)於水(1 mL)中之溶液。在反應完成之後, 在真空中自反應混合物中移除甲醇。殘餘物用水(5 mL)稀釋且用甲基三級丁基醚(5 mL)進一步洗滌。水層用3N HCl水溶液酸化至pH 3-4且進一步用甲基三級丁基醚(5 mL)萃取。有機層經無水Na₂SO₄乾燥。過濾出固體且在真空下蒸發掉有機溶劑。粗產物藉由矽膠層析使用乙腈及水之混合物作為梯度溶離劑來純化。標題化合物之產率為77 mg (80%)。產物之HPLC分析顯示, 發現0.42% Z-異構體。

【0181】 ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 5.524-5.506 (m, 2H), 5.225 (m, 1H), 3.974-3.961 (m, 1H), 3.748-3.682 (m, 1H), 2.469-1.666 (m, 23H), 1.205-1.156 (m, 1H), 0.954-0.937 (m, 3H)。

實例23

(Z)-6-溴-7-((1R,2R,3R)-3-((三級丁基二甲基矽烷基)氧基)-2-((3S,E)-3-((三級丁基二甲基矽烷基)氧基)-4-甲基辛-1-烯-6-炔-1-基)-5-酮基環戊基)庚-5-烯酸甲酯
(從(R)-1j到2b)



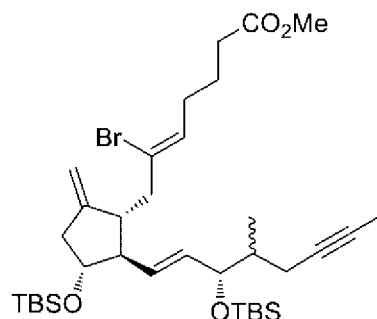
【0182】 此化合物根據實例18之程序從(R,Z)-6-溴-7-(3-((三級丁基二甲基矽烷基)氧基)-5-酮基環戊-1-烯-1-基)庚-5-烯酸甲酯(40.0 g, 92.7 毫莫耳, 來自實例17)及三級丁基二甲基(((3S,E)-4-甲基-1-(三丁基錫烷基)辛-1-烯-6-炔-3-基)氧基)矽烷(165.7 g, 306毫莫耳)獲得。標題化合物之產率為57.88 g (91 %)。

【0183】 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 5.693 (t, 1H, $J=6.8$ Hz), 5.543-5.501 (m, 2H), 4.155-4.000 (m, 2H), 3.668 (s, 3H), 2.781-2.182 (m, 13H), 1.776-1.579 (m, 5H), 0.919-0.874 (m, 21H), 0.066-0.002 (m, 12H)

實例24

(Z)-6-溴-7-((1R,2R,3R)-3-((三級丁基二甲基矽烷基)氧基)-2-((3S,E)-3-((三級丁基二甲基矽烷基)氧基)-4-甲基辛-1-烯-6-炔-1-基)-5-亞甲基環戊基)庚-5-烯酸甲酯

(從2b到3b)



【0184】 此化合物根據實例19之程序從(Z)-6-溴-7-((1R,2R,3R)-3-((三級丁基二甲基矽烷基)氧基)-2-((3S,E)-3-((三級丁基二甲基矽烷基)氧基)-4-甲基辛-1-烯-6-炔-1-基)-5-亞甲基環戊基)庚-5-烯酸甲酯

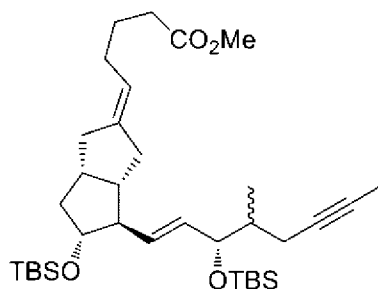
基)-4-甲基辛-1-烯-6-炔-1-基)-5-酮基環戊基)庚-5-烯酸甲酯(56.0 g, 81.9 毫莫耳, 來自實例23)獲得。標題化合物之產率為29.77 g (53 %)。

【0185】 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) : δ 5.645 (t, 1H, $J=6.4$ Hz), 5.458-5.418 (m, 2H), 4.910-4.831 (m, 2H), 4.114-3.889 (m, 2H), 3.669 (s, 3H), 2.677-2.063 (m, 12H), 1.777-1.634 (m, 6H), 0.921-0.870 (m, 21H), 0.038-0.007 (m, 12H)。

實例25

(*E*)-5-((3*aS*,4*R*,5*R*,6*aS*)-5-((三級丁基二甲基矽烷基)氧基)-4-((3*S*,*E*)-3-((三級丁基二甲基矽烷基)氧基)-4-甲基辛-1-烯-6-炔-1-基)六氫并環戊二烯-2(1H)-亞基)戊酸甲酯

(從3b到4b)



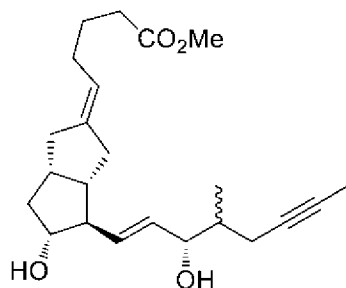
【0186】 此化合物根據實例20之程序從(*Z*)-6-溴-7-((1*R*,2*R*,3*R*)-3-((三級丁基二甲基矽烷基)氧基)-2-((3*S*,*E*)-3-((三級丁基二甲基矽烷基)氧基)-4-甲基辛-1-烯-6-炔-1-基)-5-亞甲基環戊基)庚-5-烯酸甲酯(29.0 g, 42.5毫莫耳, 來自實例24)獲得。標題化合物之產率為14.63 g (57 %)。

【0187】 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) : δ 5.527-5.353 (m, 2H), 5.185 (m, 1H), 4.101-3.937 (m, 1H), 3.762-3.700 (m, 1H), 3.659 (s, 3H), 2.355-1.908 (m, 14H), 1.787 (s, 3H), 1.707-1.653 (m, 3H), 1.224-1.151 (m, 1H), 0.926-0.856 (m, 21H), 0.061- -0.007 (m, 12H)。

實例26

(*E*)-5-((3*aS*,4*R*,5*R*,6*aS*)-5-羥基-4-((3*S*,*E*)-3-羥基-4-甲基辛-1-烯-6-炔-1-基)六氫并環戊二烯-2(1*H*)-亞基)戊酸甲酯

(從4b到伊洛前列素甲酯)

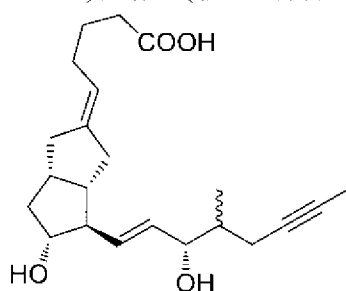


【0188】此化合物根據實例21之程序從(*E*)-5-((3*aS*,4*R*,5*R*,6*aS*)-5-((三級丁基二甲基矽烷基)氧基)-4-((3*S*,*E*)-3-((三級丁基二甲基矽烷基)氧基)-4-甲基辛-1-烯-6-炔-1-基)六氫并環戊二烯-2(1*H*)-亞基)戊酸甲酯(12.0 g, 19.9毫莫耳, 來自實例25)獲得。標題化合物之產率為6.3 g (84 %)。

【0189】¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 5.539-5.510 (m, 2H), 5.215 (m, 1H), 4.076-3.960 (m, 1H), 3.751-3.685 (m, 1H), 3.661 (s, 3H), 2.450-1.638 (m, 20H), 1.204-1.129 (m, 1H), 0.996-0.930 (m, 3H)。

實例27

(*E*)-5-((3*aS*,4*R*,5*R*,6*aS*)-5-羥基-4-((3*S*,*E*)-3-羥基-4-甲基辛-1-烯-6-炔-1-基)六氫并環戊二烯-2(1*H*)-亞基)戊酸(伊洛前列素)



【0190】此化合物根據實例22之程序從(*E*)-5-((3*aS*,4*R*,5*R*,6*aS*)-5-羥基-4-((3*S*,*E*)-3-羥基-4-甲基辛-1-烯-6-炔-1-基)六氫并環戊二烯-2(1*H*)-亞基)戊酸甲酯(3.0 g, 8毫莫耳, 來自實例26)獲得。標題化合物之產率為

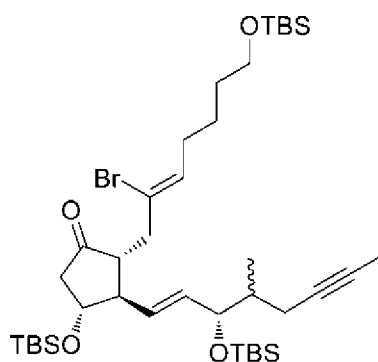
2.31 g (80 %)。產物之HPLC分析顯示，發現0.41% *Z*-異構體且未偵測到15-差向異構體。

【0191】 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) : δ 5.528-5.499 (m, 2H), 5.220-5.203 (m, 1H), 4.069-3.939 (m, 1H), 3.739-3.674 (m, 1H), 2.457-1.661 (m, 23H), 1.201-1.126 (m, 1H), 1.017-0.935 (m, 3H)。

實例28

(2*R*,3*R*,4*R*)-2-((*Z*)-2-溴-7-((三級丁基二甲基矽烷基)氧基)庚-2-烯-1-基)-4-((三級丁基二甲基矽烷基)氧基)-3-((3*S*,*E*)-3-((三級丁基二甲基矽烷基)氧基)-4-甲基辛-1-烯-6-炔-1-基)環戊酮

(從(*R*)-1f到2b')

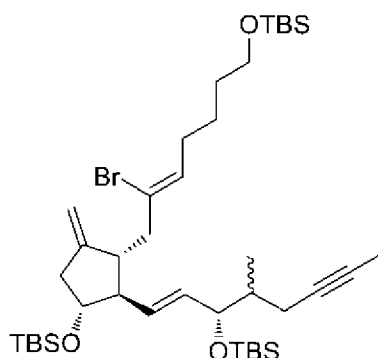


【0192】 此化合物根據實例18之程序從(*R*,*Z*)-2-(2-溴-7-((三級丁基二甲基矽烷基)氧基)庚-2-烯-1-基)-4-((三級丁基二甲基矽烷基)氧基)環戊-2-烯酮(10.0 g, 19.3毫莫耳, 來自實例13)及三級丁基二甲基(((3*S*,*E*)-4-甲基-1-(三丁基錫烷基)辛-1-烯-6-炔-3-基)氧基)矽烷(31.4 g, 58毫莫耳)獲得。標題化合物之產率為10.41 g (70 %)。

【0193】 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) : δ 5.699 (m, 1H), 5.566-5.462 (m, 2H), 4.158-3.990 (m, 2H), 3.609 (m, 2H), 2.807-1.901 (m, 10H), 1.772 (s, 3H), 1.707-1.418 (m, 5H), 1.040-0.727 (m, 30H), 0.118-0.000 (m, 18H)。

實例29

(((*Z*)-6-溴-7-((1*R*,2*R*,3*R*)-3-((三級丁基二甲基矽烷基)氧基)-2-((3*S*,*E*)-3-((三級丁基二甲基矽烷基)氧基)-4-甲基辛-1-烯-6-炔-1-基)-5-亞甲基環戊基)庚-5-烯-1-基)氧基)(三級丁基)二甲基矽烷
(從2b'到3b')

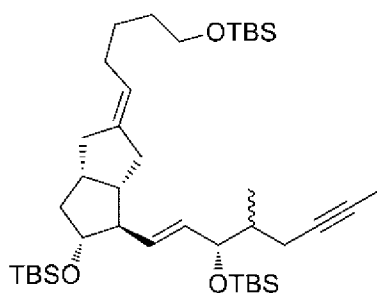


使化合物根據實例19之程序從(2*R*,3*R*,4*R*)-2-((*Z*)-2-溴-7-((三級丁基二甲基矽烷基)氧基)庚-2-烯-1-基)-4-((三級丁基二甲基矽烷基)氧基)-3-((3*S*,*E*)-3-((三級丁基二甲基矽烷基)氧基)-4-甲基辛-1-烯-6-炔-1-基)環戊酮(11.0 g, 14.3毫莫耳, 來自實例28)獲得。標題化合物之產率為8.47 g (77%)。

【0194】 ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 5.660 (t, 1H, *J*=6.8), 5.463-5.418 (m, 2H), 4.907-4.845 (m, 2H), 4.106-3.894 (m, 2H), 3.627-3.596 (t, 2H, *J*=5.6 Hz), 2.642-1.263 (m, 15H), 1.778 (s, 3H), 0.927-0.873 (m, 30H), 0.043- -0.003 (m, 18H)。

實例30

三級丁基(((*E*)-5-((3*aS*,4*R*,5*R*,6*aS*)-5-((三級丁基二甲基矽烷基)氧基)-4-((3*S*,*E*)-3-((三級丁基二甲基矽烷基)氧基)-4-甲基辛-1-烯-6-炔-1-基)六氫并環戊二烯-2(1*H*)-亞基)戊基)氧基)二甲基矽烷
(從3b'到4b')



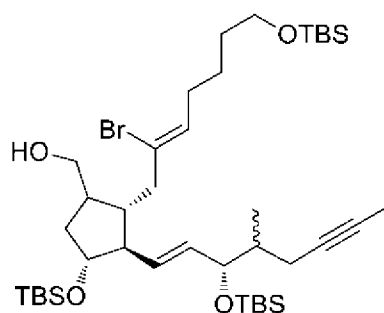
【0195】此化合物實例根據實例 20 之程序從(((Z)-6-溴-7-((1R,2R,3R)-3-((三級丁基二甲基矽烷基)氧基)-2-((3S,E)-3-((三級丁基二甲基矽烷基)氧基)-4-甲基辛-1-烯-6-炔-1-基)-5-亞甲基環戊基)庚-5-烯-1-基)氧基)(三級丁基)二甲基矽烷(4.0 g, 5.2毫莫耳, 來自實例29)獲得。標題化合物之產率為2.01 g (56 %)。

【0196】 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) : δ 5.486-5.397 (m, 2H), 5.217 (m, 1H), 4.094-3.962 (m, 1H), 3.746-3.728 (m, 1H), 3.620-3.587 (m, 2H), 2.331-1.205 (m, 18H), 1.780 (s, 3H), 0.933-0.863 (m, 30H), 0.067- -0.001 (m, 18H)。

【0197】 $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) : 141.910, 132.824, 132.331, 132.073, 131.549, 121.636, 78.470, 78.379, 76.238, 75.297, 63.168, 56.086, 56.033, 44.594, 44.495, 42.590, 40.146, 39.835, 38.233, 38.173, 37.725, 36.017, 35.987, 32.495, 29.193, 26.104, 25.983, 25.914, 22.430, 22.074, 18.362, 18.187, 18.164, 18.096, 15.424, 14.430, 3.485, 3.454, -4.447, -4.599, -4.978, -5.252。

實例31

((2S,3R,4R)-2-((Z)-2-溴-7-((三級丁基二甲基矽烷基)氧基)庚-2-烯-1-基)-4-((三級丁基二甲基矽烷基)氧基)-3-((3S,E)-3-((三級丁基二甲基矽烷基)氧基)-4-甲基辛-1-烯-6-炔-1-基)環戊基)甲醇
(從3b'到3')



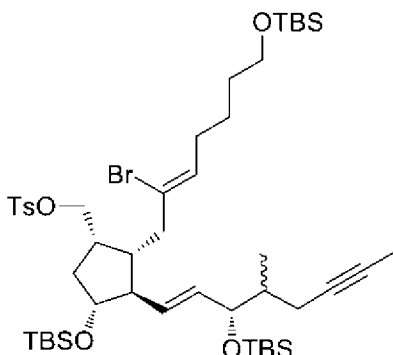
【0198】 在0°C下向9-BBN於THF (0.5M, 242 mL, 121毫莫耳)中之溶液中添加((Z)-6-溴-7-((1R,2R,3R)-3-((三級丁基二甲基矽烷基)氧基)-2-((3S,E)-3-((三級丁基二甲基矽烷基)氧基)-4-甲基辛-1-烯-6-炔-1-基)-5-亞甲基環戊基)庚-5-烯-1-基)氧基)(三級丁基)二甲基矽烷(31 g, 40.3毫莫耳, 來自實例29)於THF (310 mL)中之溶液, 且在相同溫度下將反應混合物攪拌30分鐘。且在-10°C下將反應混合物冷卻且保持攪拌, 隨後在-10°C下向其中添加31%過氧化氫(40.85 mL)。在10分鐘之後, 在相同溫度下向其中添加氫氧化鈉水溶液(3M, 121 mL, 363毫莫耳)。隨後使反應混合物升溫至0°C且保持攪拌30分鐘。藉由TLC監測證實反應之完成。反應混合物用10% NaCl水溶液(1L)淬滅, 且反應混合物經相分離。收集有機層且經無水Na₂SO₄乾燥。過濾出固體且在真空下蒸發掉有機溶劑, 得到粗化合物。粗產物使用己烷及乙酸乙酯之混合物作為梯度溶離劑藉由矽膠層析純化。標題化合物之產率為17.76 g (56%)。

【0199】 ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 5.743 (m, 1H), 5.458-5.341 (m, 2H), 4.119-3.999 (m, 2H), 3.769-3.449 (m, 4H), 2.740-2.007 (m, 7H), 1.770 (s, 3H), 1.675-1.420 (m, 9H), 0.945-0.720 (m, 30H), 0.078-0.013 (m, 18H)。

實例32

4-甲基苯磺酸((1S,2S,3R,4R)-2-((Z)-2-溴-7-((三級丁基二甲基矽烷基)氧

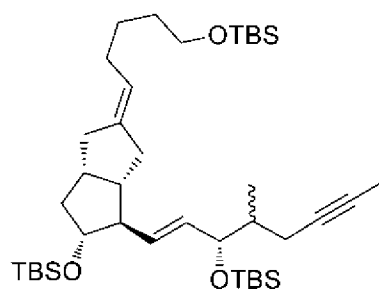
基)庚-2-烯-1-基)-4-((三級丁基二甲基矽烷基)氧基)-3-((3*S*,*E*)-3-((三級丁基二甲基矽烷基)氧基)-4-甲基辛-1-烯-6-炔-1-基)環戊基)甲酯
(從3'到3'')



【0200】 將((2*S*,3*R*,4*R*)-2-((*Z*)-2-溴-7-((三級丁基二甲基矽烷基)氧基)庚-2-烯-1-基)-4-((三級丁基二甲基矽烷基)氧基)-3-((3*S*,*E*)-3-((三級丁基二甲基矽烷基)氧基)-4-甲基辛-1-烯-6-炔-1-基)環戊基)甲醇(37.34 g, 47.5毫莫耳, 來自實例31)用二氯甲烷(380 mL)溶解。隨後向其中添加三乙胺(14.4 g, 142毫莫耳) DMAP (0.58g, 47.5毫莫耳)及4-甲苯磺醯基氯化物(22.64 g, 118.7毫莫耳)。將反應混合物加熱至回流。藉由TLC監測證實反應之完成。使反應混合物冷卻至室溫且用10% NaHCO₃水溶液(450 mL)淬滅且反應混合物經相分離。收集有機層且經無水Na₂SO₄乾燥。過濾出固體且在真空下蒸發掉有機溶劑, 得到45.51 g粗化合物。

實例33

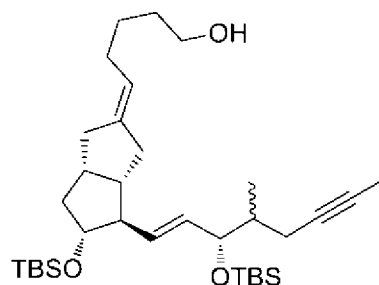
三級丁基(((*E*)-5-((3*aS*,4*R*,5*R*,6*aS*)-5-((三級丁基二甲基矽烷基)氧基)-4-((3*S*,*E*)-3-((三級丁基二甲基矽烷基)氧基)-4-甲基辛-1-烯-6-炔-1-基)六氫并環戊二烯-2(1*H*)-亞基)戊基)氧基)二甲基矽烷
(從3''到4')



【0201】 在-70°C下向4-甲基苯磺酸((1*S*,2*S*,3*R*,4*R*)-2-((*Z*)-2-溴-7-((三級丁基二甲基矽烷基)氧基)庚-2-烯-1-基)-4-((三級丁基二甲基矽烷基)氧基)-3-((3*S*,*E*)-3-((三級丁基二甲基矽烷基)氧基)-4-甲基辛-1-烯-6-炔-1-基)環戊基)甲酯(45.0 g, 47.8毫莫耳, 來自實例32)於無水THF (450 mL)中逐滴添加含1.9M (60 mL, 114 mmol)三級丁基鋰之戊烷且在相同溫度下攪拌1小時。藉由TLC監測證實反應之完成。反應混合物用飽和氯化銨水溶液(450 mL)淬滅。反應混合物進行相分離, 且用乙酸乙酯萃取水層。合併有機層且經無水Na₂SO₄乾燥。過濾出固體且在真空下蒸發有機溶劑, 得到粗化合物。粗產物使用己烷及乙酸乙酯之混合物作為梯度溶離劑藉由矽膠層析純化。標題化合物之產率為24.0 g (73 %)。

實例34

(*E*)-5-((3*aS*,4*R*,5*R*,6*aS*)-5-((三級丁基二甲基矽烷基)氧基)-4-((3*S*,*E*)-3-((三級丁基二甲基矽烷基)氧基)-4-甲基辛-1-烯-6-炔-1-基)六氫并環戊二烯-2(1*H*)-亞基)戊-1-醇



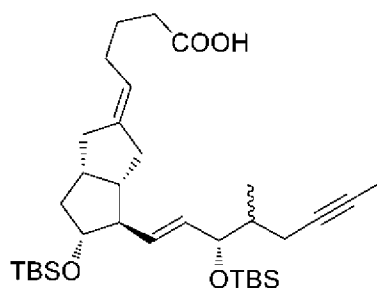
【0202】 將三級丁基(((*E*)-5-((3*aS*,4*R*,5*R*,6*aS*)-5-((三級丁基二甲基矽烷基)氧基)-4-((3*S*,*E*)-3-((三級丁基二甲基矽烷基)氧基)-4-甲基辛-1-烯-

6-炔-1-基)六氫并環戊二烯-2(1*H*)-亞基)戊基)氧基)二甲基矽烷(2.43 g, 3.5毫莫耳, 來自實例33)用正己烷(370 mL)溶解。隨後向其中添加氧化鋁(250 g, 含有H₂O)。在室溫下攪拌反應混合物之懸浮液。藉由TLC監測證實反應之完成。過濾出氧化鋁且在真空下蒸發掉有機溶劑, 得到粗化合物。粗產物使用己烷及乙酸乙酯之混合物作為梯度溶離劑藉由矽膠層析純化。標題化合物之產率為1.6 g (80 %)。

【0203】 ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) : δ 5.490-5.391 (m, 2H), 5.209 (m, 1H), 4.089-3.958 (m, 1H), 3.742-3.725 (m, 1H), 3.636-3.606 (m, 2H), 2.209-1.156 (m, 16H), 1.769 (s, 3H), 0.923-0.855 (m, 21H), 0.032- -0.007 (m, 12H)。

實例35

(*E*)-5-((3*aS*,4*R*,5*R*,6*aS*)-5-((三級丁基二甲基矽烷基)氧基)-4-((3*S*,*E*)-3-((三級丁基二甲基矽烷基)氧基)-4-甲基辛-1-烯-6-炔-1-基)六氫并環戊二烯-2(1*H*)-亞基)戊酸



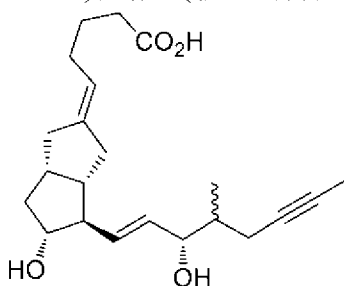
【0204】 將(*E*)-5-((3*aS*,4*R*,5*R*,6*aS*)-5-((三級丁基二甲基矽烷基)氧基)-4-((3*S*,*E*)-3-((三級丁基二甲基矽烷基)氧基)-4-甲基辛-1-烯-6-炔-1-基)六氫并環戊二烯-2(1*H*)-亞基)戊-1-醇(1.1 g, 1.9毫莫耳, 來自實例34)用二氯甲烷(11 mL)及水(11mL)溶解。隨後向其中添加2,2,6,6-四甲基哌啶-1-基氧基(60 mg, 0.38毫莫耳)及(二乙醯氧碘基)苯(1.54 g, 0.48毫莫耳)。在室溫下攪拌反應混合物。藉由TLC監測證實反應之完成。用20%

硫代硫酸鈉水溶液(22 mL)淬滅反應混合物。反應混合物進行相分離，且用乙酸乙酯萃取水層。合併有機層且經無水 Na_2SO_4 乾燥。過濾出固體且在真空下蒸發有機溶劑，得到粗化合物。粗產物使用己烷及乙酸乙酯之混合物作為梯度溶離劑藉由矽膠層析純化。標題化合物之產率為0.8 g (72%)。

【0205】 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) : δ 5.497-5.379 (m, 2H), 5.211-5.195 (m, 1H), 4.144-3.980 (m, 1H), 3.752-3.734 (m, 1H), 2.181-1.612 (m, 17H), 1.777 (s, 3H), 1.269 (m, 1H), 0.931-0.861 (m, 21H), 0.063- -0.001 (m, 12H)。

實例36

(*E*)-5-((3*aS*,4*R*,5*R*,6*aS*)-5-羥基-4-((3*S*,*E*)-3-羥基-4-甲基辛-1-烯-6-炔-1-基)六氫并環戊二烯-2(1*H*)-亞基)戊酸(伊洛前列素)



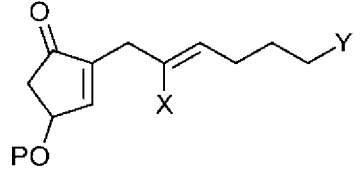
【0206】 將(*E*)-5-((3*aS*,4*R*,5*R*,6*aS*)-5-((三級丁基二甲基矽烷基)氧基)-4-((3*S*,*E*)-3-((三級丁基二甲基矽烷基)氧基)-4-甲基辛-1-烯-6-炔-1-基)六氫并環戊二烯-2(1*H*)-亞基)戊酸(800 mg, 1.35毫莫耳，來自實例35)用THF (8 mL)稀釋，且向其中添加1M TBAF溶液(5.4 mL, 5.4毫莫耳)。在室溫下攪拌反應物且藉由TLC檢驗反應進程。在反應完成之後，用飽和氯化銨水溶液(20 mL)淬滅混合物，且添加乙酸乙酯(20mL)以用於萃取。隨後反應混合物經相分離。收集有機層且經無水 Na_2SO_4 乾燥。過濾出固體且在真空下蒸發掉有機溶劑，得到粗化合物。粗產物使用己烷及乙酸乙

酯之混合物作為梯度溶離劑藉由矽膠層析純化。標題化合物之產率為420 mg (86 %)。

【發明申請專利範圍】

【請求項1】

一種式1之外消旋或光學活性化合物，



其中Y為-CH₂OP或-COOR₁；X為F、Cl、Br、I或-OTs；P為H或 羥基保護基；且R₁為C₁₋₇-烷基、芳基或芳烷基，其中之各者為未經取代或經C₁₋₄-烷基、C₂₋₇-烯基、C₂₋₇-炔基、硝基、鹵素或烷氧基取代。

【請求項2】

如請求項1之化合物，其富含(R)-對映異構體，且具有至少95%對映異構體過量之光學純度。

【請求項3】

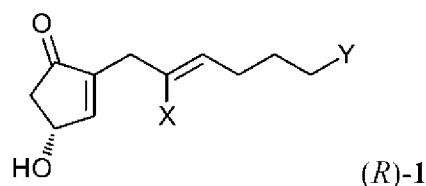
如請求項1之化合物，其富含(R)-對映異構體，且具有至少99%對映異構體過量之光學純度。

【請求項4】

如請求項1之化合物，其富含(R)-對映異構體，且具有至少99.9%對映異構體過量之光學純度。

【請求項5】

一種製備式(R)-1之化合物的方法，該化合物富含(R)-對映異構體，且具有至少95%對映異構體過量之光學純度，

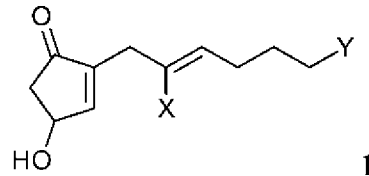


其中Y為-CH₂OP或-COOR₁；X為F、Cl、Br、I或-OTs；P為H或 羥基

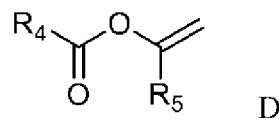
第 1 頁(發明申請專利範圍)

基保護基；且R₁為C₁₋₇-烷基、芳基或芳烷基，其中之各者為未經取代或經C₁₋₄-烷基、C₂₋₇-烯基、C₂₋₇-炔基、硝基、鹵素或烷氧基取代，該方法包含以下步驟：

(1)對映選擇性地(*R*)-酯化式1化合物：

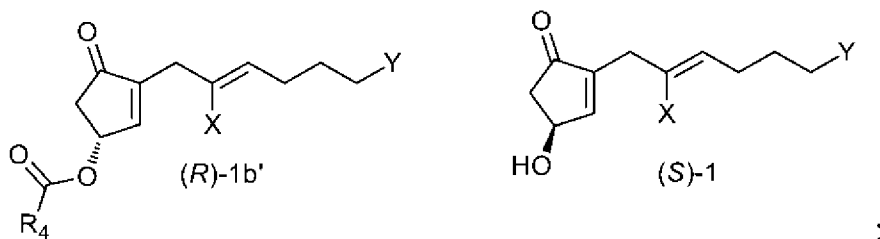


其中Y及X如上文所定義，該酯化使用式D之醯基供體：



其中R₄及R₅獨立地為H或C₁₋₆烷基，及第一脂肪酶進行，形成式

(*R*)-1b'之(*R*)-酯及式(*S*)-1之未反應(*S*)-醇：



(2)移除該未反應(*S*)-醇；且

(3)使所得(*R*)-酯去醯化。

【請求項6】

如請求項5之方法，其中該式D之醯基供體選自由以下組成之群：乙酸乙烯酯、乙酸異丙烯酯、戊酸乙烯酯、戊酸異丙烯酯、丁酸乙烯酯、丁酸異丙烯酯及其混合物。

【請求項7】

如請求項5之方法，其中該第一脂肪酶由洋蔥伯克霍爾德菌 (*Burkholderia cepacia*)、南極假絲酵母(*Candida antarctica*)、產鹼桿菌

屬(*Alcaligenese sp.*)、施氏假單胞菌(*Pseudomonas stutzri*)、洋蔥假單胞菌(*Pseudomonas cepacia*)或其混合物衍生。

【請求項8】

如請求項5之方法，其中(i)該去醯化步驟(3)包含酶裂解反應，其使用由以下衍生之第二脂肪酶：柱晶假絲酵母(*Candida cylindracea*)、施氏假單胞菌(*Pseudomonas stutzri*)、產鹼桿菌屬(*Alcaligenese sp.*)、無色桿菌屬(*Achromobacter sp.*)、洋蔥伯克霍爾德菌(*Burkholderia cepacia*)、南極假絲酵母(*Candida antarctica*)或其混合物；或(ii)該去醯化步驟(3)為化學水解。

【請求項9】

如請求項8之方法，其中該第二脂肪酶由南極假絲酵母衍生。

【請求項10】

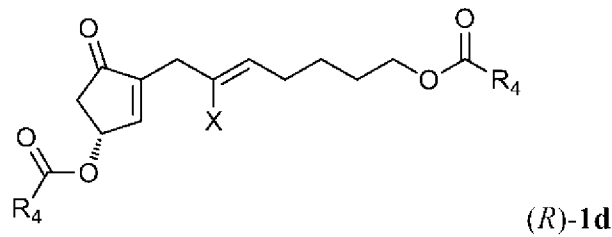
如請求項5之方法，其中該移除步驟(2)包含使該未反應(*S*)-醇轉化成對應(*R*)-酯，其藉由使該(*S*)-醇與式 R_4COOH 之醯氧基供體在偶氮二羧酸二烷基酯及三烷基/三芳基磷存在下反應，其中 R_4 如請求項5中所定義。

【請求項11】

如請求項10之方法，其中該偶氮二羧酸二烷基酯選自由以下組成的群組：偶氮二羧酸二乙酯、偶氮二羧酸二異丙酯、偶氮二羧酸二苯甲酯及其混合物；且該三烷基/三芳基磷選自由以下組成的群組：三正丁基磷、三苯基磷及其混合物。

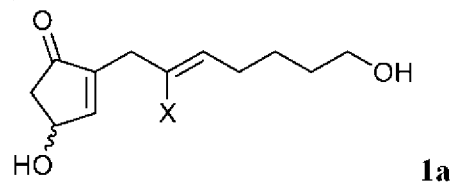
【請求項12】

一種製備式(*R*)-**1d**之化合物的方法，該化合物富含(*R*)-對映異構體，且具有至少95%對映異構體過量之光學純度，

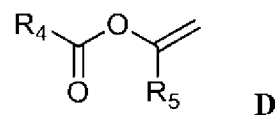


其中X為F、Cl、Br、I或-OTs；且R₄為H或C₁₋₆烷基，該方法包含以下步驟：

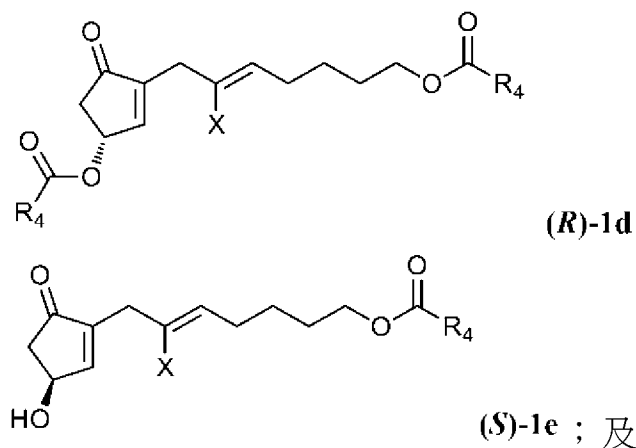
(1)對映選擇性地(R)-酯化式**1a**化合物：



其中X為F、Cl、Br、I或-OTs，該酯化使用式D之醯基供體：



其中R₄及R₅獨立地為H或C₁₋₆烷基，及第一脂肪酶進行，形成式**(R)-1d**之化合物及式**(S)-1e**之化合物的混合物：



(2)移除該式**(S)-1e**之化合物。

【請求項13】

如請求項12之方法，其中該式D之醯基供體選自由以下組成之群：乙酸乙烯酯、乙酸異丙烯酯、戊酸乙烯酯、戊酸異丙烯酯、丁酸乙烯酯、丁酸異丙烯酯及其混合物。

【請求項14】

如請求項12之方法，其中該第一脂肪酶由洋蔥伯克霍爾德菌、南極假絲酵母、產鹼桿菌屬、施氏假單胞菌、洋蔥假單胞菌或其混合物衍生。

【請求項15】

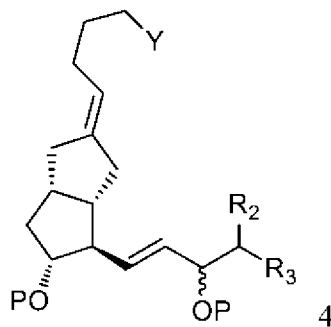
如請求項12之方法，其中該移除步驟(2)包含使該式(S)-1e之化合物轉化成對應(R)-酯，其藉由使該(S)-1e之化合物與式R₄COOH之醯氧基供體在偶氮二羧酸二烷酯及三烷基/三芳基磷存在下反應，其中R₄如請求項12所定義。

【請求項16】

如請求項15之方法，其中該偶氮二羧酸二烷酯選自由以下組成的群組：偶氮二羧酸二乙酯、偶氮二羧酸二異丙酯、偶氮二羧酸二苯甲酯及其混合物；且該三烷基/三芳基磷選自由以下組成的群組：三正丁基磷、三苯基磷及其混合物。

【請求項17】

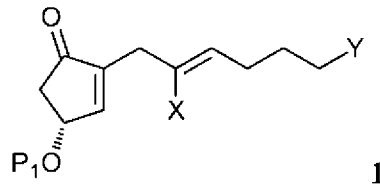
一種用於製備式4化合物之方法，



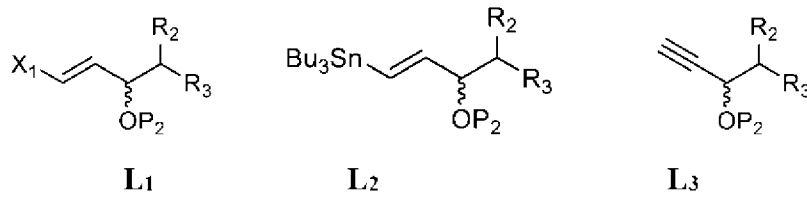
其中Y為-CH₂OP或-COOR₁；P為H或羥基保護基；R₁為C₁₋₇-烷基、芳基或芳烷基，其中之各者未經取代或經C₁₋₄-烷基、C₂₋₇-烯基、C₂₋₇-炔基、硝基、鹵素或烷氧基取代；R₂為H或C₁₋₄-烷基；及R₃為C₁₋₇-烷基、C₂₋₇-炔基、芳基或芳氧基，其中之各者未經取代或經C₁₋₄-烷基、鹵素或

三鹵甲基取代，該方法包含以下步驟：

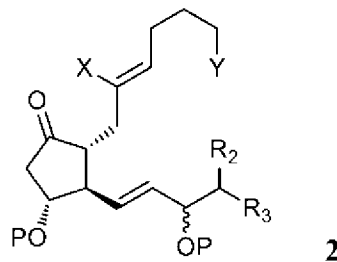
(1)使式**1**之起始化合物：



其中X為F、Cl、Br、I或-OTs；P₁為羥基保護基；且Y如上文所定義，與由式**L₁**、式**L₂**或式**L₃**之化合物衍生的起始銅酸鹽反應：

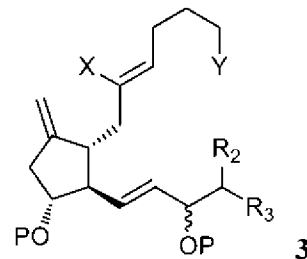


其中X₁為Cl、Br或I；P₂為羥基保護基；且R₂及R₃如上文所定義，以形成式**2**之化合物：



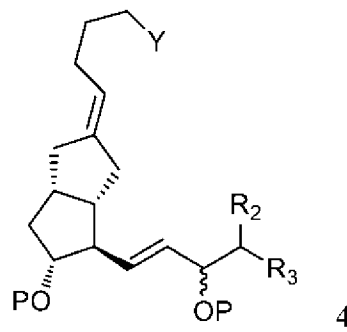
其中P為H、P₁或P₂；X、Y、R₂及R₃如上文所定義；

(2)使該式**2**之化合物的酮基團亞甲基化，以形成以下式**3**化合物：



其中P為H、P₁或P₂；X、Y、R₂及R₃如上文所定義；

(3)對該式**3**化合物執行分子內環化反應，以形成該式**4**化合物：



其中P為H、P₁或P₂；Y、R₂及R₃如上文所定義；及

(4)視情況進行去保護反應，以移除式2、式3或式4化合物中的P₁及/或P₂。

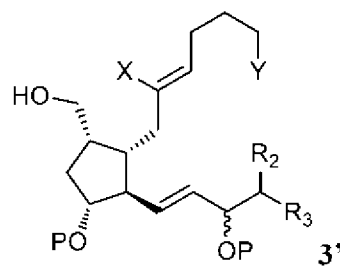
【請求項18】

如請求項17之方法，其中該分子內環化反應為使用鈀催化劑及鹼與硼試劑之分子內鈴木(Suzuki)反應，以形成該式4化合物。

【請求項19】

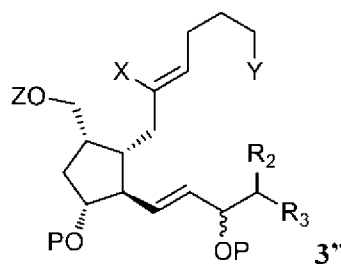
如請求項17之方法，其中該分子內環化反應包含以下步驟：

(a)用硼試劑使該式3化合物硼氫化，接著用鹼性過氧化氫氧化，以形成式3'之醇化合物：



其中P、X、Y、R₂及R₃如請求項17所定義；

(b)在鹼存在下用磺醯基供體磺醯化式3'之化合物，以形成式3''之化合物：



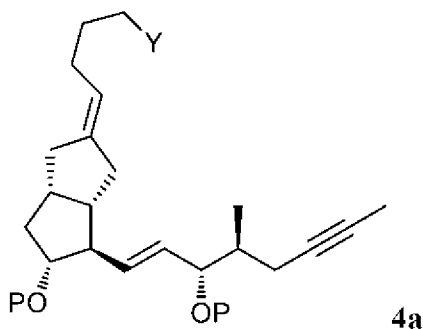
第 7 頁(發明申請專利範圍)

其中Z為磺醯基；且P、X、Y、R₂及R₃如上文所定義；且

(c)使該式**3''**化合物在鹼存在下發生分子內烷基化，形成該式**4**化合物。

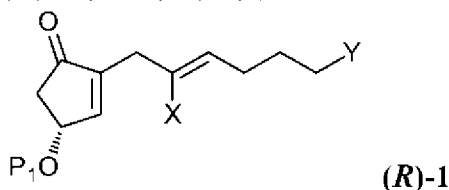
【請求項20】

如請求項17之方法，其用於製備式**4a**化合物，

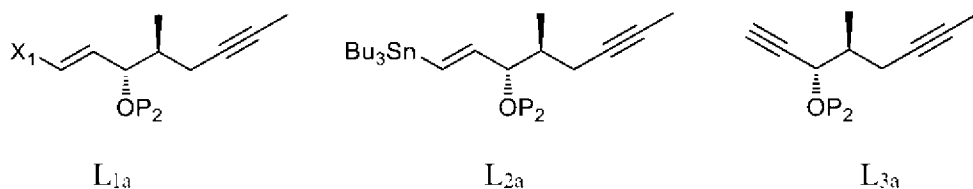


其中Y為-CH₂OP或-COOR₁；P為H或羥基保護基；且R₁為C₁₋₇-烷基、芳基或芳烷基，其中之各者未經取代或經C₁₋₄-烷基、C₂₋₇-烯基、C₂₋₇-炔基、硝基、鹵素或烷氧基取代，該方法包含以下步驟：

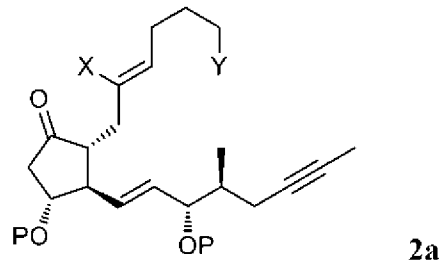
(1')使式**(R)-1**之光學富集之化合物：



其中X為F、Cl、Br、I或-OTs；P₁為羥基保護基；且Y如上文所定義，與由式L_{1a}、式L_{2a}或式L_{3a}之化合物衍生的銅酸鹽反應：

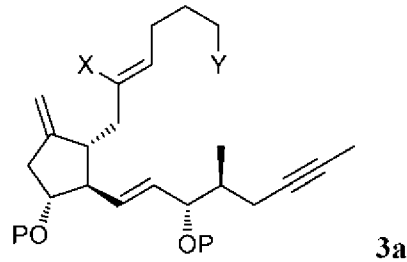


其中X₁為Cl、Br或I；且P₂為羥基保護基，以形成式**2a**之化合物：



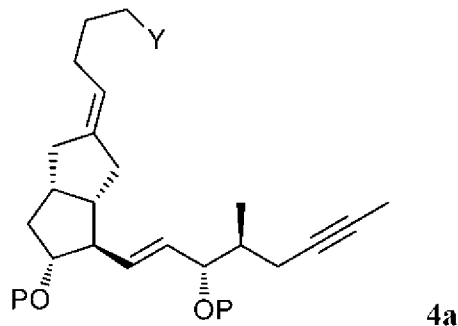
其中P為H、P₁或P₂；X及Y如上文所定義；

(2')使該式**2a**之化合物的酮基團亞甲基化，以形成式**3a**化合物：



其中P為H、P₁或P₂；X及Y如上文所定義；

(3')對該式**3a**化合物執行分子內環化反應，以形成該式**4a**化合物：



其中P為H、P₁或P₂；及Y如上文所定義；且

(4')視情況進行去保護反應，以移除式**2a**、式**3a**或式**4a**化合物中的P₁及/或P₂。

【請求項21】

如請求項20之方法，其中該分子內環化反應為使用鈀催化劑及鹼與硼試劑之分子內鈴木反應，以形成該式**4a**化合物。

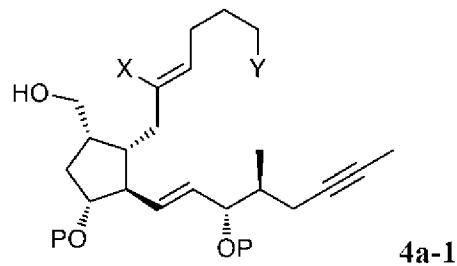
【請求項22】

如請求項20之方法，其中該分子內環化反應包含以下步驟：

(a)用硼試劑使該式**3a**化合物硼氫化，接著用鹼性過氧化氫氧化，以

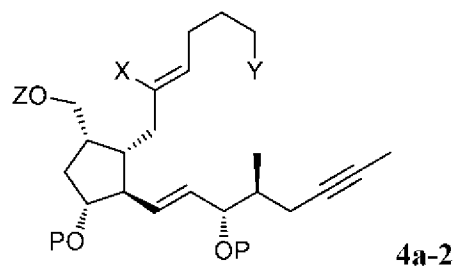
第9頁(發明申請專利範圍)

形成式**4a-1**之醇化合物：



其中P、X及Y如請求項20所定義；

(b)在鹼存在下用磺醯基供體磺醯化式**4a-1**之化合物，以形成式**4a-2**之化合物：

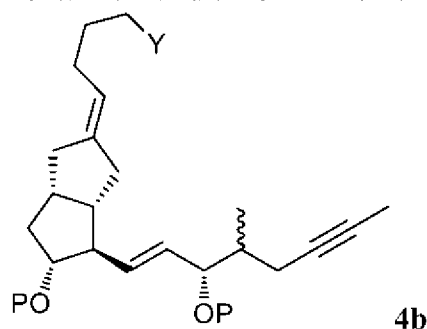


其中Z為磺醯基；且P、X及Y如上文所定義；且

(c)使該式**4a-2**化合物在鹼存在下發生分子內烷基化，形成該式**4a**化合物。

【請求項23】

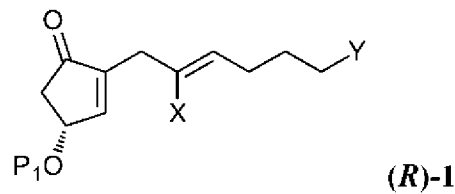
如請求項17之方法，其用於製備式**4b**之化合物：



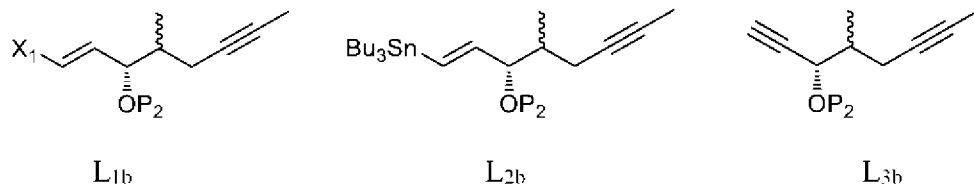
其中Y為-CH₂OP或-COOR₁；P為H或羥基保護基；且R₁為C₁₋₇-烷基、芳基或芳烷基，其中之各者未經取代或經C₁₋₄-烷基、C₂₋₇-烯基、C₂₋₇-炔基、硝基、鹵素或烷氧基取代，該方法包含以下步驟：

(1''')使式**(R)-1**之光學富集之化合物：

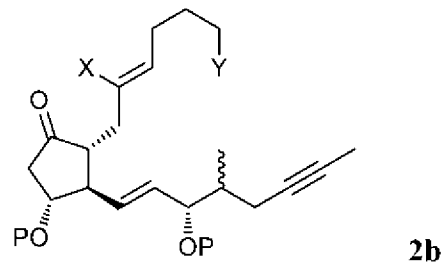
第 10 頁(發明申請專利範圍)



其中X為F、Cl、Br、I或-OTs；P₁為羥基保護基；且Y如上文所定義，與由式L_{1b}、式L_{2b}或式L_{3b}之化合物衍生的銅酸鹽反應：

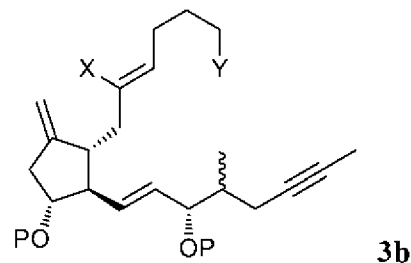


其中X₁為Cl、Br或I；且P₂為羥基保護基，以形成式**2b**之化合物：



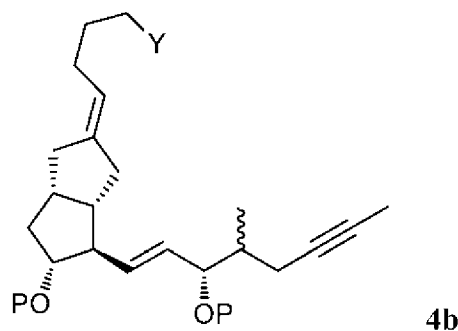
其中P為H、P₁或P₂；X及Y如上文所定義；

(2''')使式**2b**之化合物的酮基團亞甲基化，以形成式**3b**化合物：



其中P為H、P₁或P₂；X及Y如上文所定義；

(3''')對該式**3b**化合物執行分子內環化反應，以形成該式**4b**化合物：



其中P為H、P₁或P₂；及Y如上文所定義；且

第 11 頁(發明申請專利範圍)

(4''')視情況進行去保護反應，以移除式2b、式3b或式4b化合物中的P₁及/或P₂。

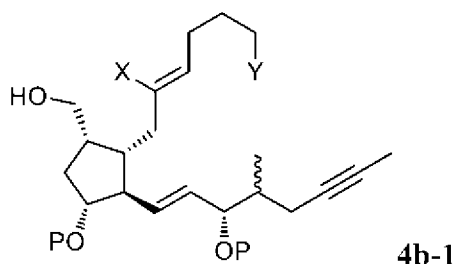
【請求項24】

如請求項23之方法，其中該分子內環化反應為使用鈀催化劑及鹼與硼試劑之分子內鈴木反應，以形成該式4b化合物。

【請求項25】

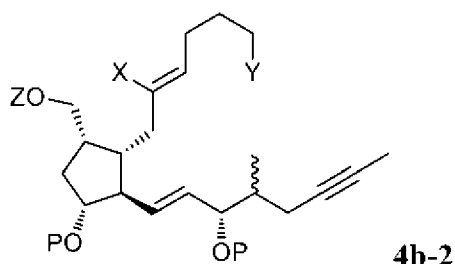
如請求項23之方法，其中該分子內環化反應包含以下步驟：

(a)用硼試劑使該式3b化合物硼氫化，接著用鹼性過氧化氫氧化，以形成式4b-1之化合物：



其中P、X及Y如請求項23所定義；

(b)在鹼存在下用磺醯基供體磺醯化該式4b-1之化合物，以形成式4b-2之化合物：

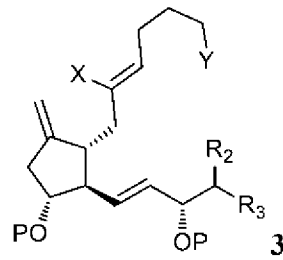


其中Z為磺醯基；且P、X及Y如上文所定義；且

(c)使該式4b-2化合物在鹼存在下發生分子內烷基化，形成該式4b化合物。

【請求項26】

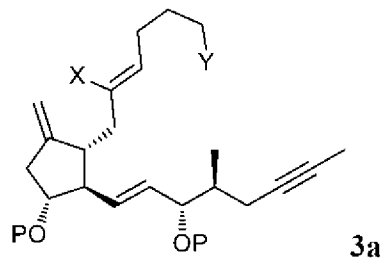
一種式3化合物，



其中Y為 $-\text{CH}_2\text{OP}$ 或 $-\text{COOR}_1$ ；X為F、Cl、Br、I或-OTs；P為H或羥基保護基； R_1 為 C_{1-7} -烷基、芳基或芳烷基，其中之各者未經取代或經 C_{1-4} -烷基、 C_{2-7} -烯基、 C_{2-7} -炔基、硝基、鹵素或烷氧基取代； R_2 為H或 C_{1-4} -烷基；及 R_3 為 C_{1-7} -烷基、 C_{2-7} -炔基、芳基或芳氧基，其中之各者未經取代或經 C_{1-4} -烷基、鹵素或三鹵甲基取代。

【請求項27】

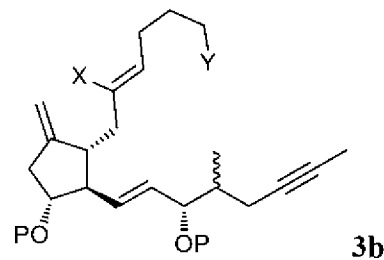
如請求項26之化合物，其為式**3a**之化合物：



其中Y為 $-\text{CH}_2\text{OP}$ 或 $-\text{COOR}_1$ ；X為F、Cl、Br、I或-OTs；P為H或羥基保護基；且 R_1 為 C_{1-7} -烷基、芳基或芳烷基，其中之各者為未經取代或經 C_{1-4} -烷基、 C_{2-7} -烯基、 C_{2-7} -炔基、硝基、鹵素或烷氧基取代。

【請求項28】

如請求項26之化合物，其為式**3b**之化合物：

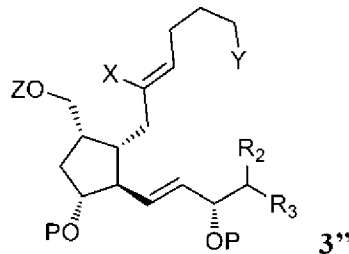


其中Y為 $-\text{CH}_2\text{OP}$ 或 $-\text{COOR}_1$ ；X為F、Cl、Br、I或-OTs；P為H或羥基保護基；且 R_1 為 C_{1-7} -烷基、芳基或芳烷基，其中之各者為未經取代或經

C₁₋₄-烷基、C₂₋₇-烯基、C₂₋₇-炔基、硝基、鹵素或烷氧基取代。

【請求項29】

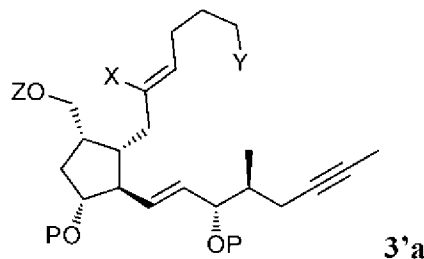
一種式3''化合物，



其中Y為-CH₂OP或-COOR₁；X為F、Cl、Br、I或-OTs；Z為H或磺醯基；P為H或羥基保護基；R₁為C₁₋₇-烷基、芳基或芳烷基，其中之各者未經取代或經C₁₋₄-烷基、C₂₋₇-烯基、C₂₋₇-炔基、硝基、鹵素或烷氧基取代；R₂為H或C₁₋₄-烷基；及R₃為C₁₋₇-烷基、C₂₋₇-炔基、芳基或芳氧基，其中之各者未經取代或經C₁₋₄-烷基、鹵素或三鹵甲基取代。

【請求項30】

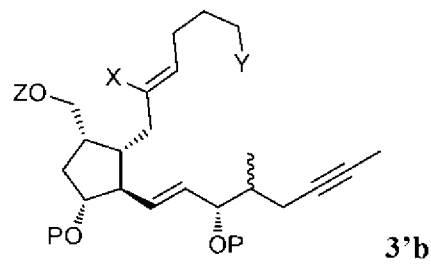
如請求項29之化合物，其為式3'a之化合物：



其中Y為-CH₂OP或-COOR₁；X為F、Cl、Br、I或-OTs；Z為H或磺醯基；P為H或羥基保護基；且R₁為C₁₋₇-烷基、芳基或芳烷基，其中之各者未經取代或經C₁₋₄-烷基、C₂₋₇-烯基、C₂₋₇-炔基、硝基、鹵素或烷氧基取代。

【請求項31】

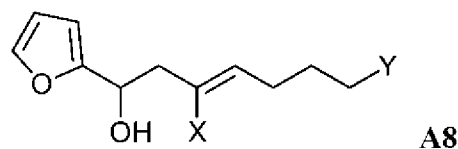
如請求項29之化合物，其為式3'b之化合物：



其中Y為-CH₂OP或-COOR₁；X為F、Cl、Br、I或-OTs；Z為H或磺醯基；P為H或羥基保護基；且R₁為C₁₋₇-烷基、芳基或芳烷基，其中之各者未經取代或經C₁₋₄-烷基、C₂₋₇-烯基、C₂₋₇-炔基、硝基、鹵素或烷氧基取代。

【請求項32】

一種式A8化合物，



其中Y為-CH₂OP或-COOR₁；X為F、Cl、Br、I或-OTs；P為H或羥基保護基；且R₁為C₁₋₇-烷基、芳基或芳烷基，其中之各者為未經取代或經C₁₋₄-烷基、C₂₋₇-烯基、C₂₋₇-炔基、硝基、鹵素或烷氧基取代。